

Université Badji Mokhtar Annaba  
Faculté de médecine  
Département de pharmacie



Cours de chimie organique pharmaceutique

# MECANISME REACTIONNEL REACTION D'ADDITION

**Présenté par:**

Dr. SOUDANI.W

Maitre assistante en Chimie Thérapeutique.

Avril 2021

# Plan

**I. Définition**

**II. Différents Types d'addition**

II.1. Addition électrophile

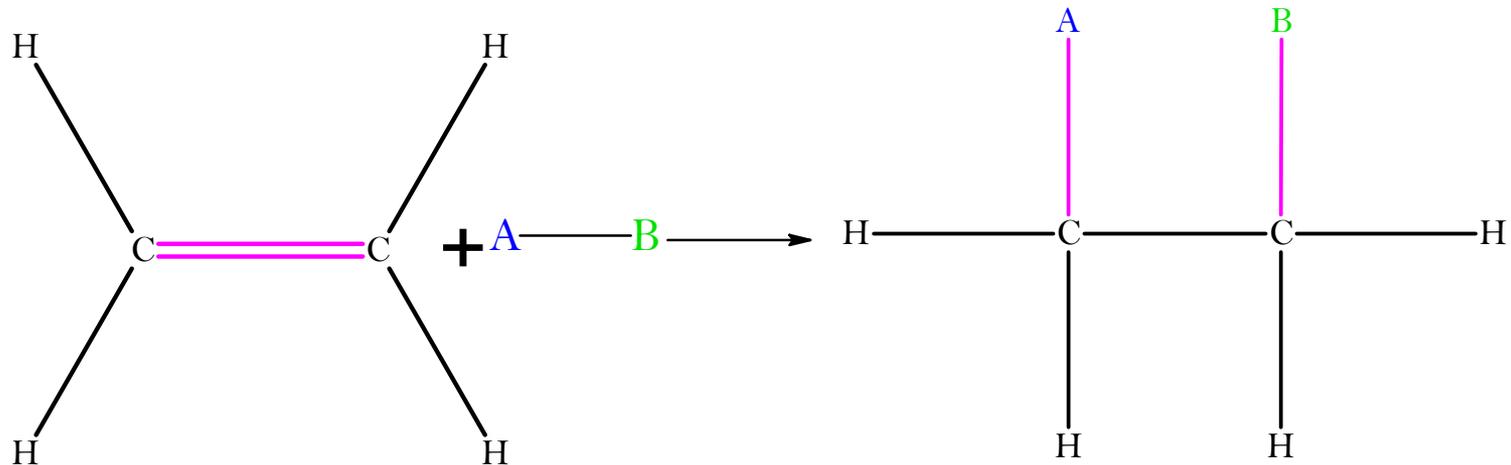
II.2. Addition radicalaire

II.3. Addition nucléophile.

# I. Définition

Réaction dans laquelle les deux constituants d'un réactif ( $\text{HX}$ ,  $\text{H}_2$ ,  $\text{X}_2$ ) sont fixés sur chacun des éléments qui constituent des doubles ou des triples liaisons, à savoir :

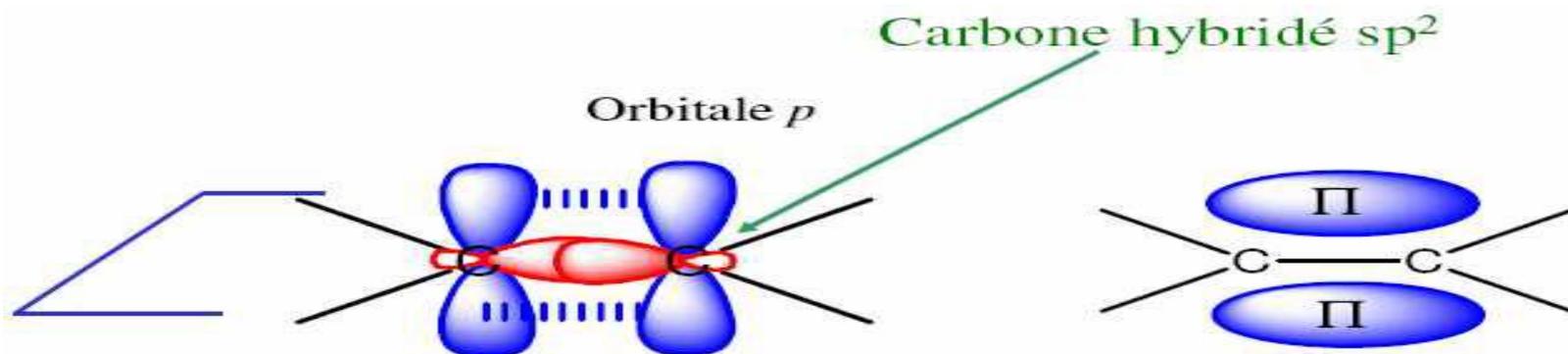
- **Alcènes et alcynes**
- **les groupes fonctionnels** comme :  $\text{C}=\text{O}$ ,  $\text{C}=\text{S}$ ,  $\text{C}=\text{N}$  et  $\text{C}\equiv\text{N}$



Dans le cas des **alcènes**, l'addition est le plus souvent **électrophile** car elle débute par l'addition d'une espèce électrophile comme le proton.

Elle peut aussi être **radicalaire**, avec une première attaque de la double liaison par un radical libre comme  $\text{Br}\cdot$ .

Par contre, les additions sur les **groupes fonctionnels**  $\text{C}=\text{O}$ ,  $\text{C}=\text{S}$ ,  $\text{C}=\text{N}$  et  $\text{C}\equiv\text{N}$  correspondent à des attaques **nucléophiles** du carbone, souvent catalysées par la présence d'un acide.



# II. Différents Types d'addition

## II.1. Addition électrophile

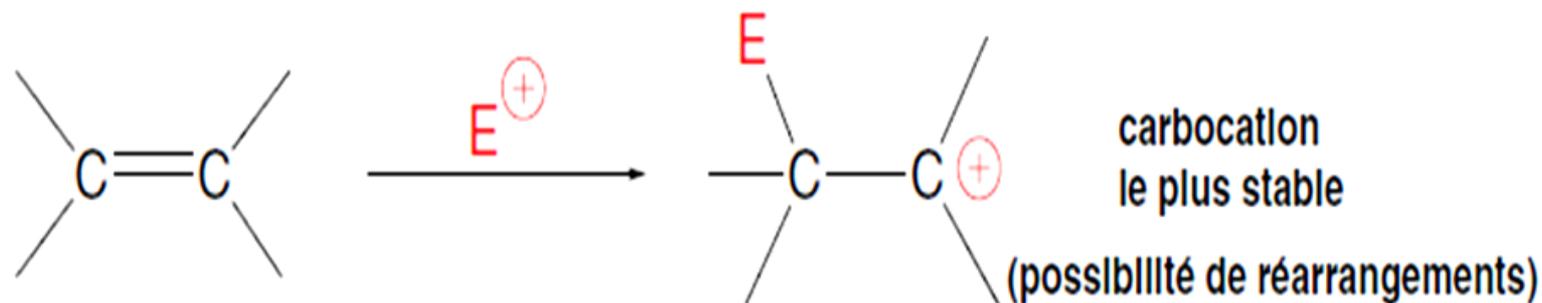
Appelée addition électrophile parce que la première étape du mécanisme est amorcé par une entité **électrophile**.

Les deux électrons de l'orbitale moléculaire  $\pi$  qui caractérise la double liaison ont un degré de liberté plus élevé que ceux qui forment l'orbitale moléculaire  $\sigma$ , la liaison  $\pi$  est plus facilement polarisable que la liaison  $\sigma$ .

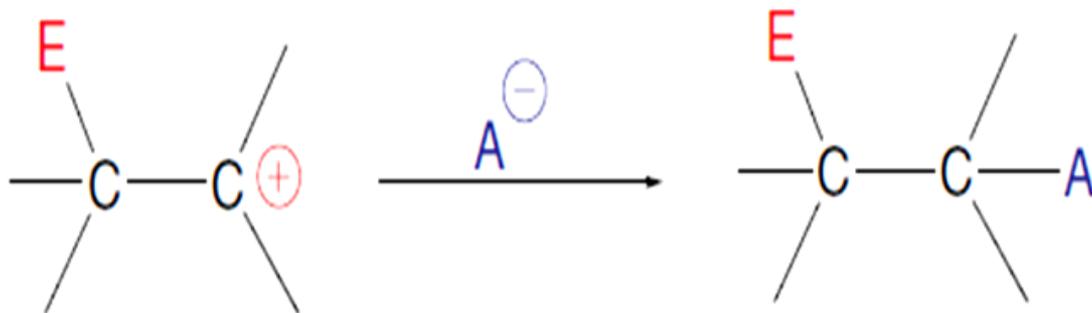
une double liaison est un site nucléophile en raison de sa forte densité électronique, cela explique une attaque facilitée par les réactifs électrophiles  $E^+$ , et le plus souvent, par le proton (cas de HX)

il se forme un carbocation qui est ensuite attaqué par l'anion présent dans le milieu ( $A^-$ ,  $X^-$  cas de  $HX$ ).

### 1) attaque de la double liaison par le groupe électrophile ou le proton



### 2) attaque du carbocation par l'anion du milieu



La formation du carbocation est lente par rapport à l'attaque de l'anion, c'est *la première étape de la réaction qui donne la vitesse globale de l'addition*. L'attaque du proton ( $E^+$ ) est **régiosélective**.

La formation du carbocation est facilitée par la présence de groupes à **effet inductif donneur +I** liés à l'un des deux carbones, car ils le stabilisent. Ainsi, la réaction avec le 2-méthylpropène,  $(CH_3)_2C=CH_2$ , est plus facile qu'avec l'éthylène  $CH_2=CH_2$  parce que  $(CH_3)_2C^+$  est plus stable que  $CH_3CH_2^+$ .

Dans le cas de 1-haloalcène comme le bromoéthène ou bromure de vinyle,  $(BrCH=CH_2)$ , la présence du brome oriente l'addition du proton ce qui conduit à  $BrCH^+-CH_3$  (en raison de l'**effet mésomère donneur +M** de Br).

L'addition de 2 HX sur un alcyne  $-C\equiv C-$  conduit à un *gem*-dihalogénure  $-CH_2-CX_2-$ .

L'attaque des **réactifs électrophiles** sur les **alcynes** est plus difficile que celle des alcènes.

Ceci est liée à la plus faible distance qui sépare les carbones triplement liés par rapport à celle qui sépare les carbones doublement liés, d'où accès limité aux électrons  $\pi$ .

Toutefois, l'addition d'**halogénures d'hydrogène (HX)** et l'**hydratation (H<sub>2</sub>O)** en milieu acide se font à des vitesses comparables pour les alcènes et alcynes ayant des substituants de même nature.

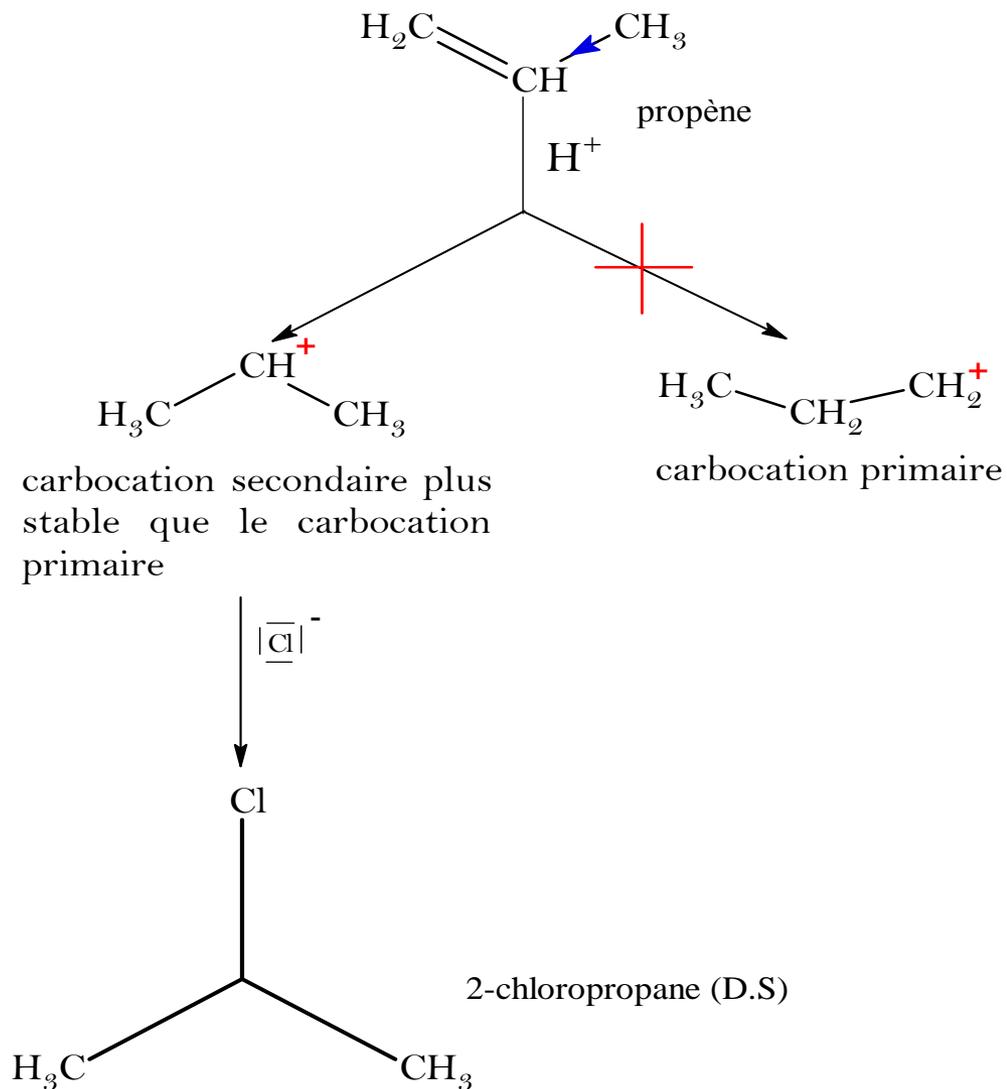
Les réactions des **réactifs nucléophiles** avec les alcynes sont plus faciles que celles avec les alcènes.

## Régiosélectivité des réactions d'addition électrophile : Règle de Markownikov

**Règle de Markownikov** : « Lors d'une addition électrophile d'un réactif dissymétrique sur une double liaison dissymétrique, la partie électrophile du réactif se fixe sur le carbone le plus hydrogéné, ce qui conduit au carbocation le plus stable, tandis que consécutivement la partie nucléophile du réactif se fixe sur le carbone le moins hydrogéné. »

Dissymétrique: n'est pas symétrique

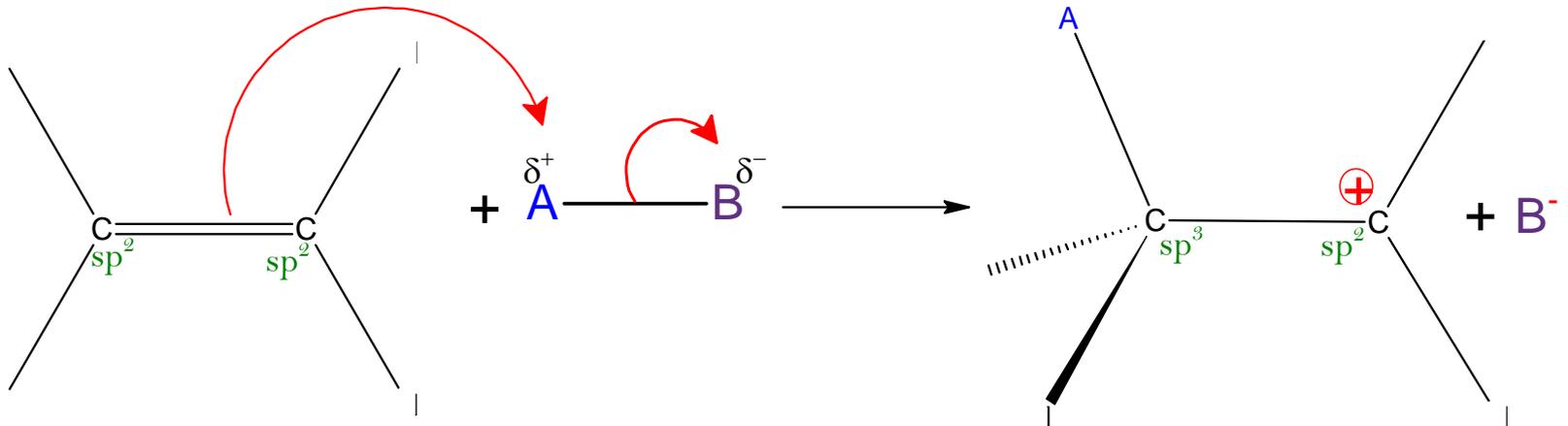
# Exemple : l'addition électrophile du HCl sur le propène



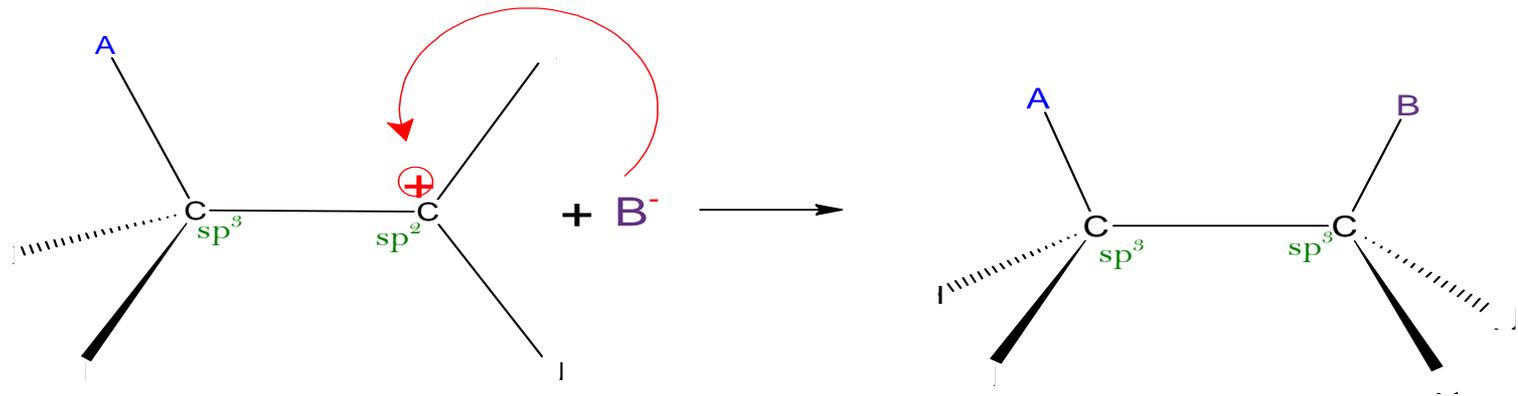
**Mécanisme réactionnel** : Cette réaction a lieu en 2 étapes

**Une étape lente** : qui correspond à l'attaque nucléophile de l'alcène sur le site **électrophile (A)** du réactif (A-B) : ce qui conduit à la formation d'un intermédiaire réactionnel instable: **un carbocation plan**.

c'est l'étape qui détermine la vitesse de la réaction.

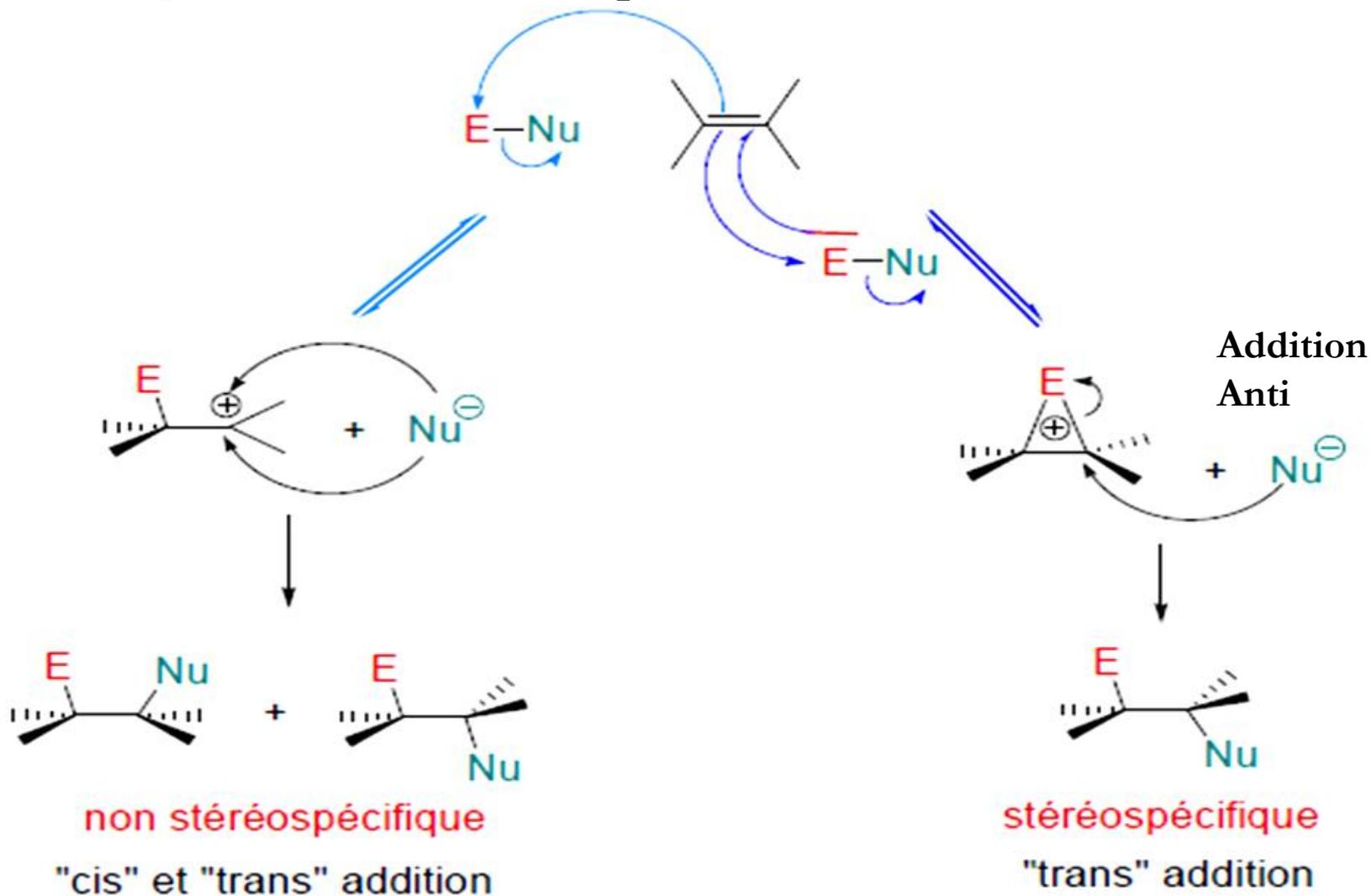


• **Une étape rapide** : qui correspond à l'attaque du nucléophile  $B^-$  sur le carbocation..



Si l'électrophile possède un doublet libre dans sa couche de valence, on va assister à la formation d'un pont et la réaction sera **stéréospécifique**.

### Exp. Dihalogénation (Addition de $X_2$ )



## Principales réactions d'addition électrophile

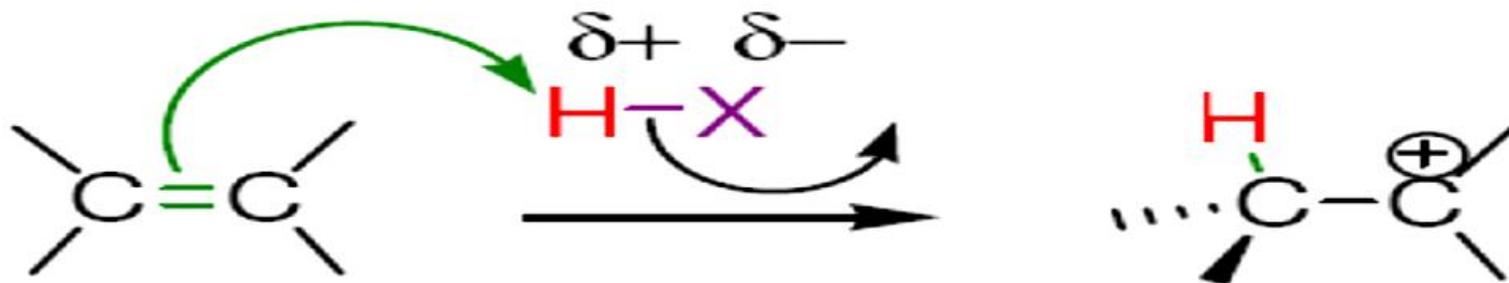
Les principales réactions d'addition électrophile sur les alcènes sont :

- Réaction d'hydratation ( $\text{H}_2\text{O}$ )
- Réaction d'hydrohalogénéation ( $\text{HX} : \text{HCl}, \text{HBr}, \dots$ )
- Réaction de dihalogénéation ( $\text{X}_2$ )
- Réaction d'addition d'acide hypohalogéneux ;  $\text{HXO}_4$
- Réaction d'addition sur les diènes.

## Réaction d'hydrohalogénéation (HX)

### Mécanisme réactionnel

**1ère étape :** L'électrophile  $H^+$  réagit sur les électrons  $\pi$  de la double liaison pour conduire à un carbocation ( $CC^+$ ) intermédiaire



**2ème étape :** L'ion halogénure ( $X^-$ ) vient attaquer le carbocation pour former la molécule halogénée

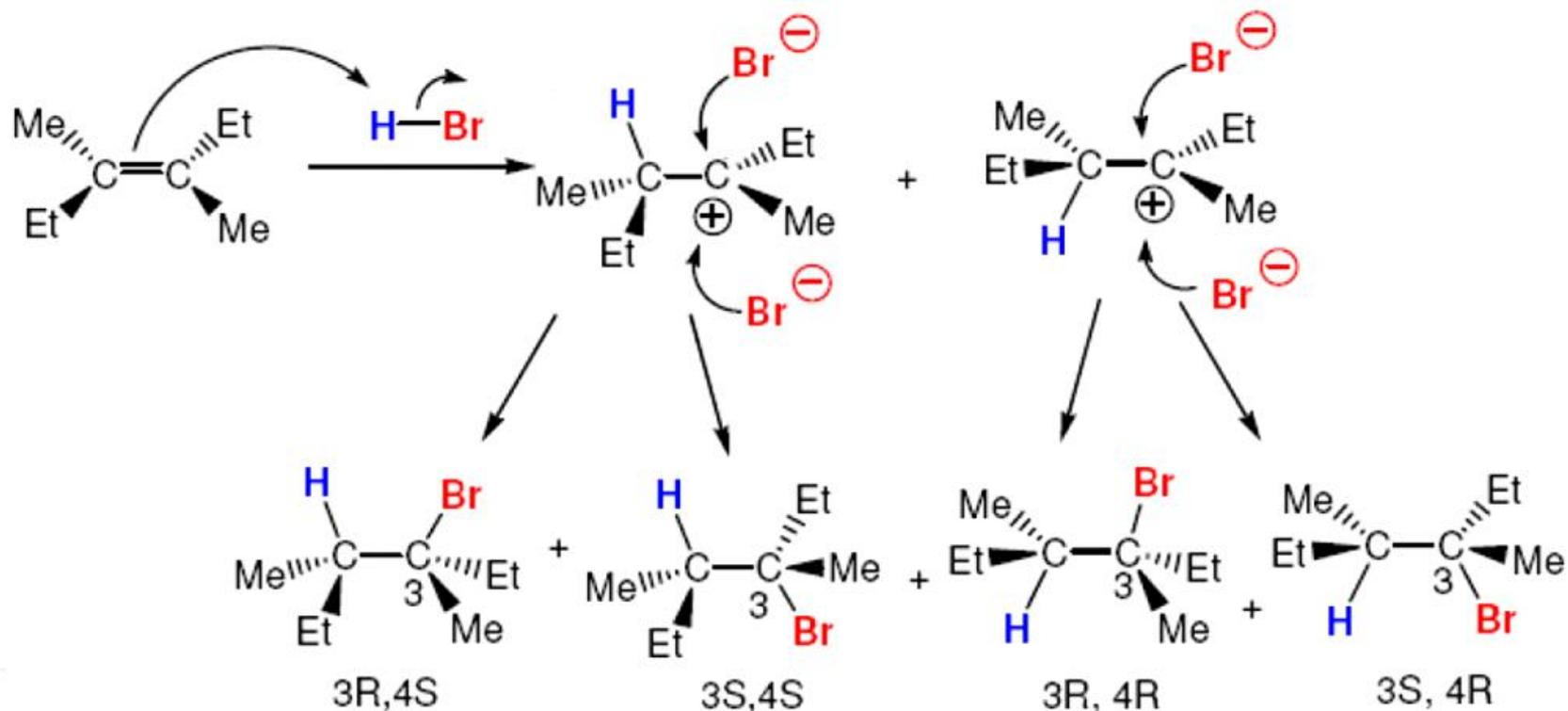


# Régiosélectivité et Stéréosélectivité :

L'hydrohalogénéation d'un alcène dissymétrique obéit à la règle de Markownikov, elle est donc **régiosélective**.

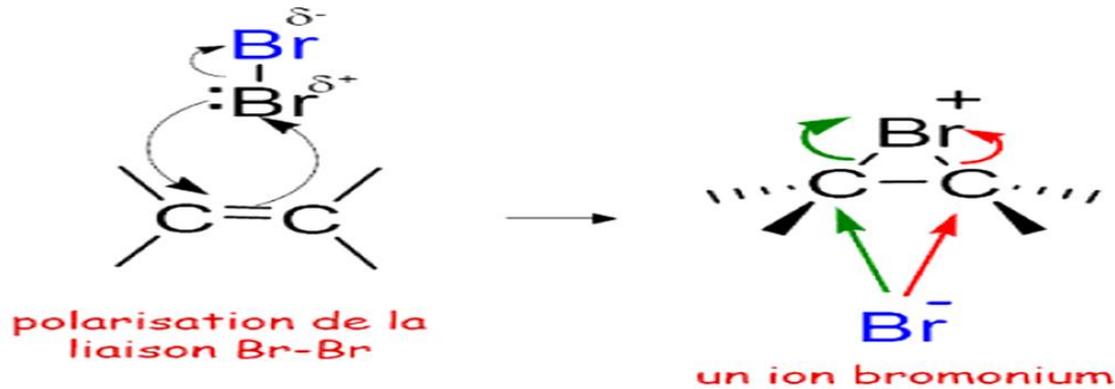
On obtient tous les stéréoisomères possibles, La réaction est **non stéréosélective**.

Exemple : (E)-3,4-diméthylhex-3-ène

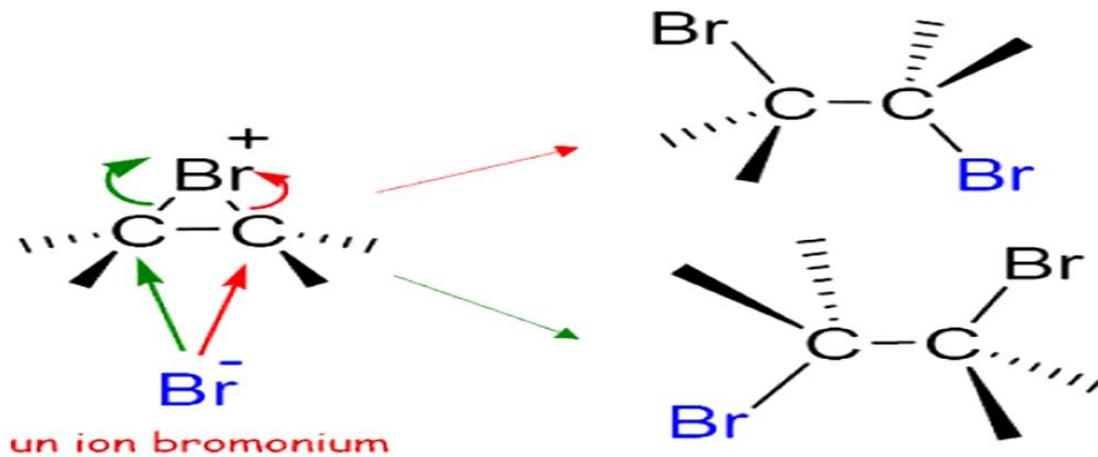


# Réaction de dihalogénéation ( $X_2$ )

**1ère étape :** L'atome de l'halogène ( $Br^+$ ) vient former sur le substrat un **pont halonium** (bromonium) par dessus la liaison C-C



**2ème étape :** L'halogénure ( $X^-$ ) libéré, attaque l'intermédiaire réactionnel en **anti** du brome, générant ainsi un composé dihalogéné (dibromé)

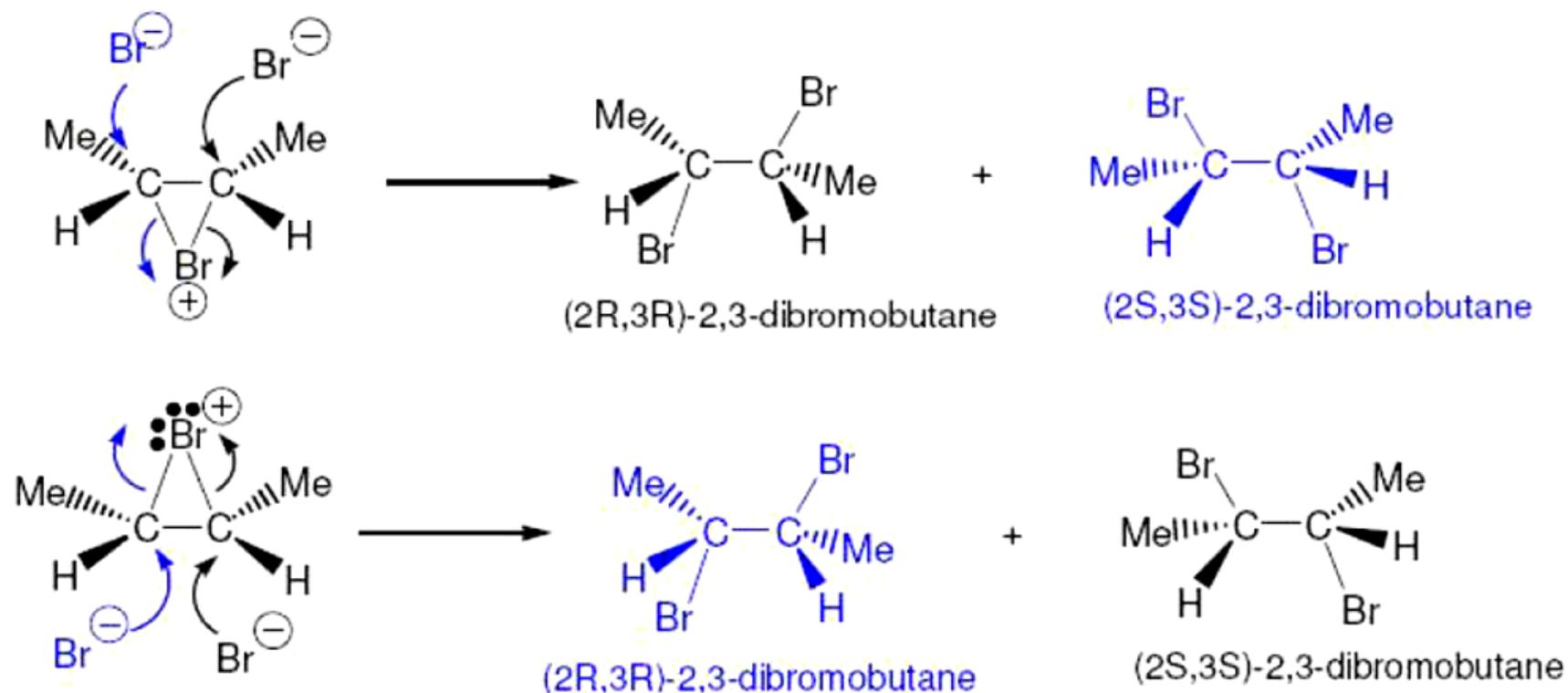


## Régiosélectivité et Stéréosélectivité

La **dihalogénéation** est une réaction **non-régiosélective** pour un alcène symétrique, qui peut être attaqué d'un côté ou de l'autre de la liaison C=C.

le nucléophile ne peut attaquer que d'un seul côté de la double liaison : de façon antipériplanaire "**anti**" au pont. **La dihalogénéation** est donc une réaction **stéréosélective**.

### Exemple 1 : Bromation stéréosélective du but-2-ène :



## II.2. Addition radicalaire

une réaction en chaîne par des radicaux libres dont la vitesse est bien plus importante, La réaction passe par trois étapes :

- ✓ Amorçage (initiation)
- ✓ Propagation
- ✓ Terminaison

Cette réaction peut être amorcée par les peroxydes et la lumière Ultra-violette UV.

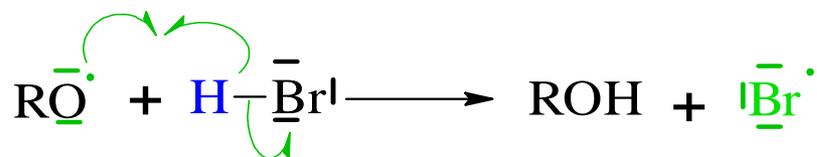
## Addition radicalaire du bromure d'hydrogène sur les alcènes (effet *Kharasch*, addition anti-*Markownikov*)

Certaines additions d'hydracides, ont lieu en sens inverse de règle de *Markownikov*, si la réaction est réalisée en présence des amorceurs de radicaux libres il s'agit de « l'effet kharasche » ou « l'effet peroxyde ».

### Etape d'amorçage :

Comprend la rupture homolytique de la liaison RO-OR (initiateur de la réaction) en suite, la réaction du radicale alkoxyde sur le bromure d'hydrogène.

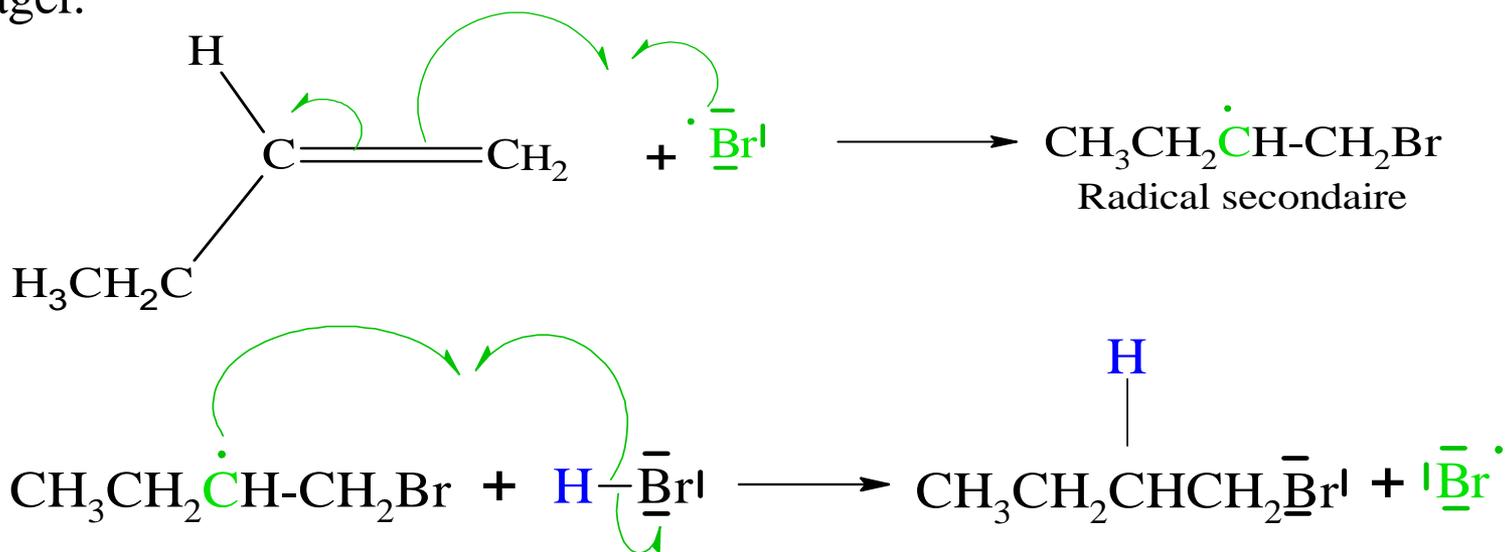
La force motrice de cette seconde étape ( exothermique) est la formation de la liaison OH qui est forte.



## Etape de propagation :

L'atome de brome généré amorce la propagation de la chaîne en attaquant la double liaison. Un des électrons  $\pi$  se combine avec l'électron non apparié de l'atome de brome formant une liaison C-Br, l'autre électron  $\pi$  reste sur le carbone et donne naissance à un radical.

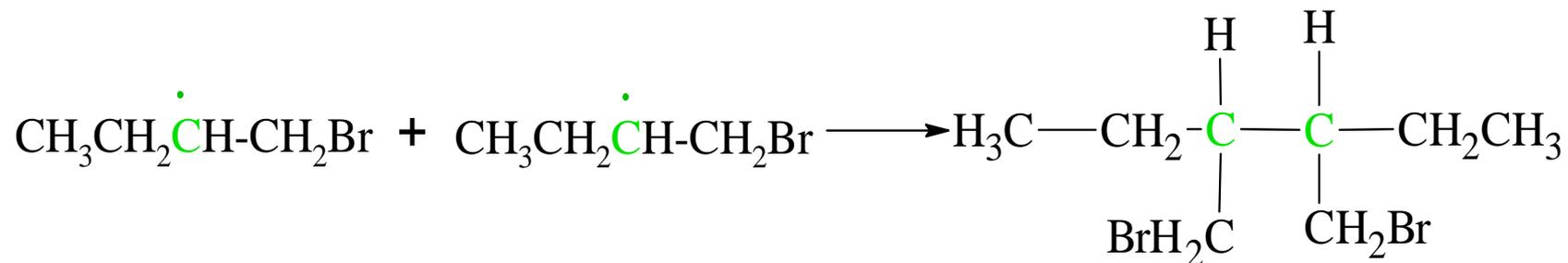
L'attaque du brome est *régiosélective* elle crée le radical secondaire le plus stable, ce dernier réagit dans un deuxième temps avec HBr en lui soustrayant un hydrogène ce qui régénère un atome de brome qui permet à la chaîne de se propager.



La propagation est exothermique , la réaction se déroule rapidement.

## Etape de terminaison :

Elle est provoquée par des combinaisons de radicaux bromoalkyles intermédiaires responsables de la propagation de la réaction.



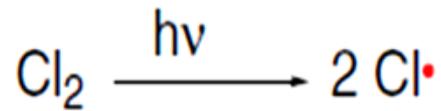
En présence d'un peroxyde, le bromure d'hydrogène (et aucun autre halogénure d'hydrogène, pour des raisons thermodynamiques), forme un radical  $\text{Br}\bullet$  (réaction favorisée par rapport à celle du radical  $\text{H}\bullet$ ).

## Halogénéation radicalaire de composés éthyléniques

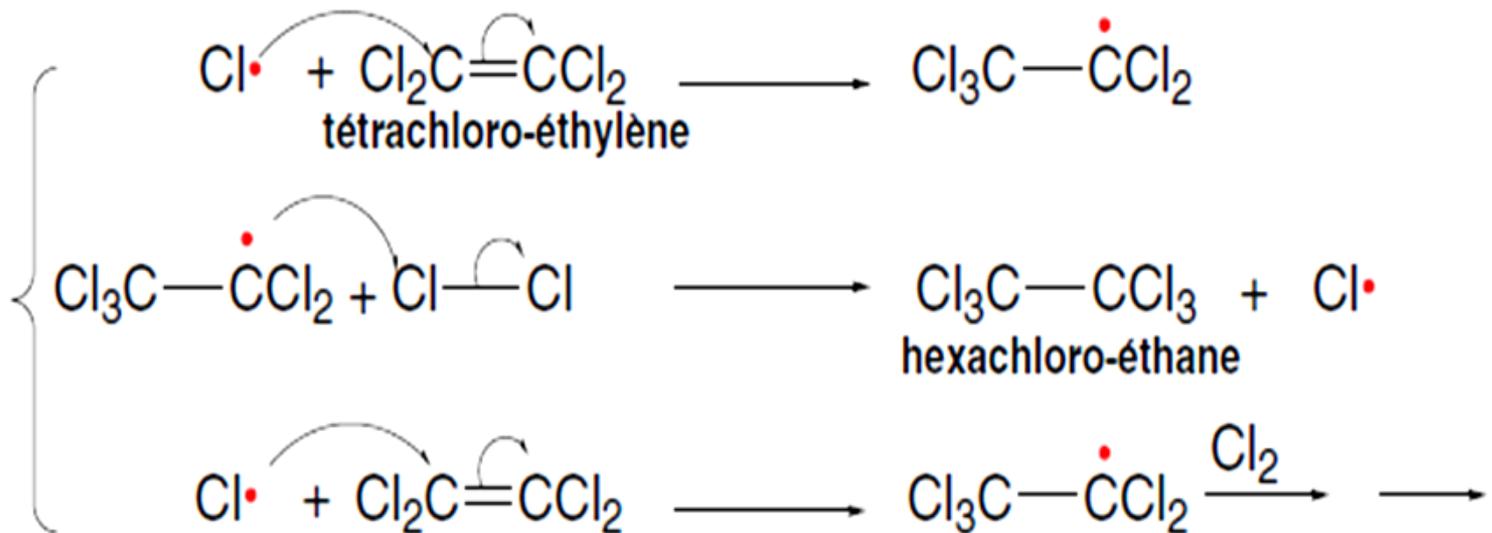
L'addition d'halogènes sur un alcène peut s'effectuer par un mécanisme radicalaire, dans un solvant non polaire, ou en phase gazeuse, par addition d'un initiateur de réactions radicalaires en quantités catalytiques décomposé par chauffage, ou directement, sous l'action d'un rayonnement UV.

La vitesse de la réaction est fonction de l'intensité lumineuse du rayonnement UV. Plus elle est élevée, plus la réaction est rapide.

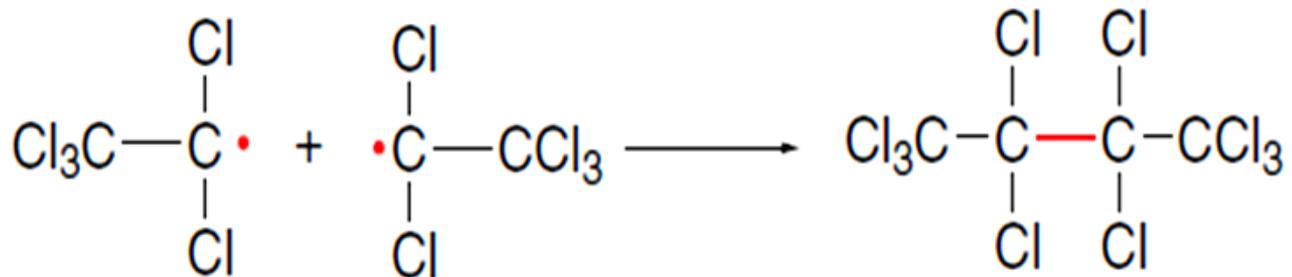
initiation



réaction  
en chaîne



terminaison



décachlorobutane

La chloration radicalaire du tétrachloroéthylène débute par la formation de deux radicaux  $\text{Cl}\cdot$  à partir d'une molécule de chlore, sous l'action d'un rayonnement UV (initiation).

En raison de la formation de 2 radicaux  $\text{Cl}\cdot$  lors de l'initiation, deux chaînes de réactions coexistent.

Le caractère électronégatif de l'atome de chlore facilite la réaction du radical  $\text{Cl}\cdot$  avec la double liaison éthylénique. Il se forme d'abord un nouveau radical qui, par réaction avec les molécules de chlore présentes dans le milieu, fournit le produit final, l'hexachloroéthane, et un radical  $\text{Cl}\cdot$  qui permet que la réaction se renouvelle et ainsi de suite, jusqu'à disparition des réactifs (réaction en chaîne).

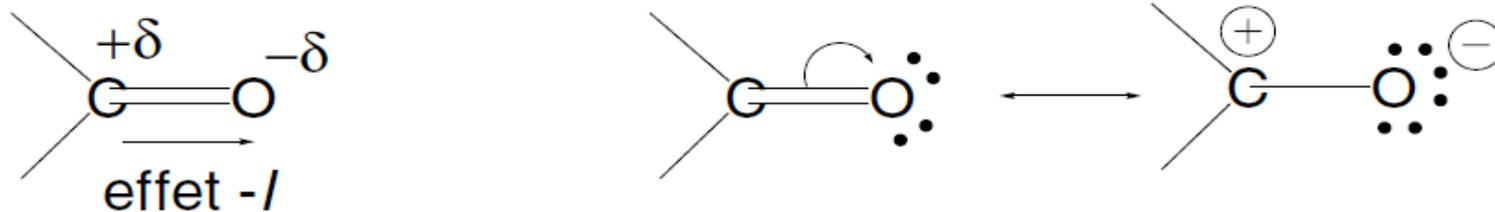
La terminaison de la réaction résulte du couplage de deux radicaux intermédiaires.

## II.3. Addition Nucléophile

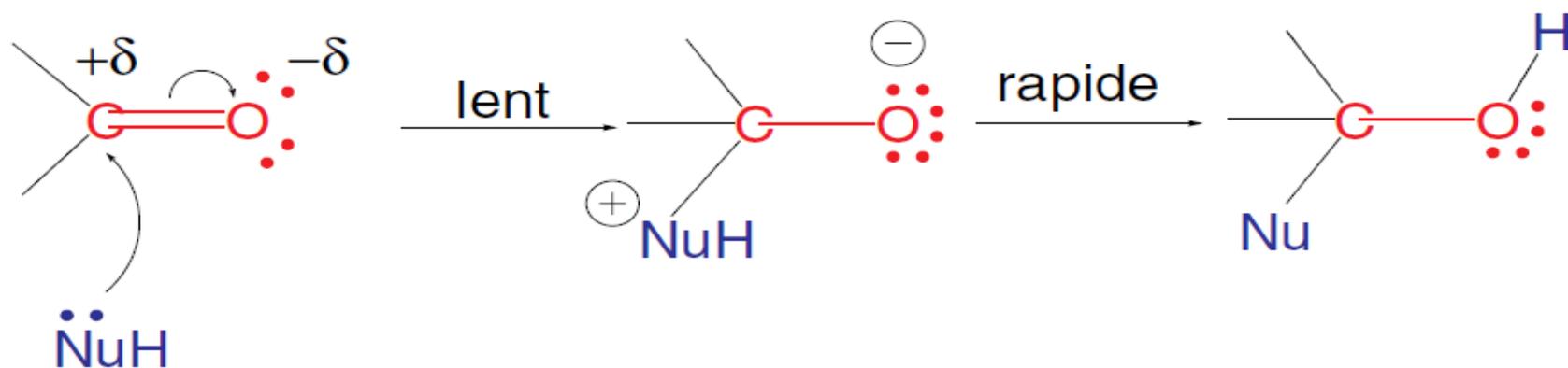
**Définition:** l'addition nucléophile est initiée par l'**attaque nucléophile** sur le carbone, c'est l'étape la plus lente de l'addition, elle donne la vitesse de la réaction complète. Elle est suivie de l'**attaque d'un électrophile**, étape rapide.

### Addition nucléophile sur un groupement carbonyle, imine et nitrile:

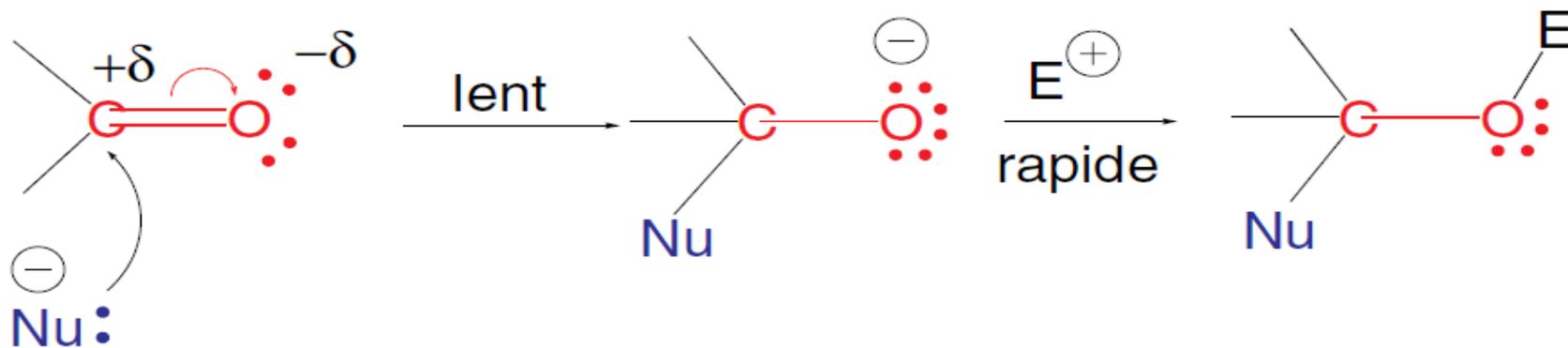
Les groupes carbonyle C=O, imine C=N- et nitrile C≡N, ont un caractère commun, une forte polarisation des liaisons, qui est la conséquence de la différence des électronégativités entre le carbone et les hétéroéléments O, S, ou N. Il existe donc un effet électroattracteur  $-I$  auquel s'ajoute une délocalisation des électrons  $\pi$  qui affecte une charge positive au carbone et une charge négative à l'hétéroélément (O,N)



• **mécanisme général:** La première étape du mécanisme est amorcé par une entité nucléophile

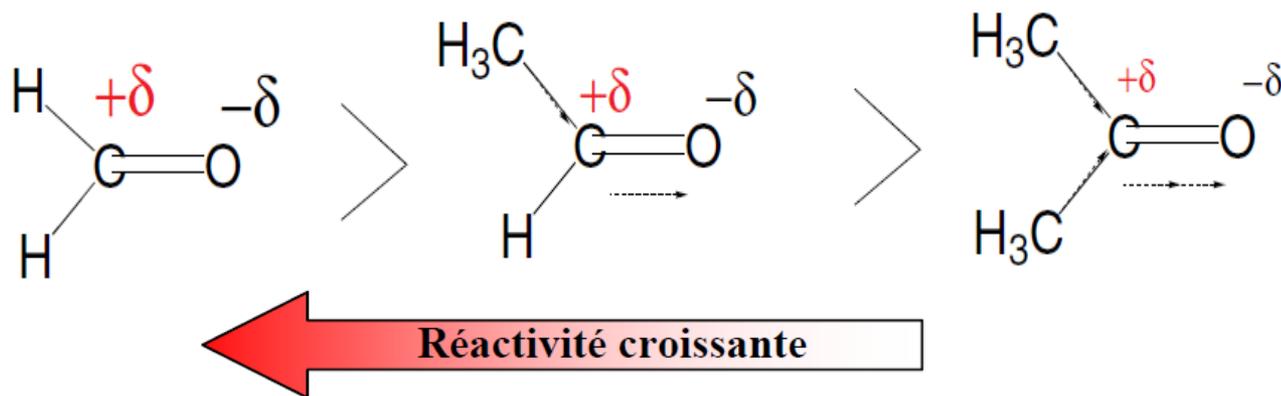


ex:  $\text{H}_2\text{O}$  (sans catalyse acide, réaction lente)

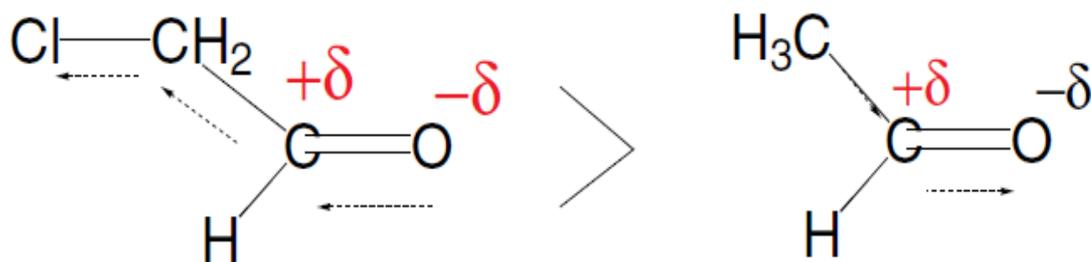


ex:  $\text{CN}^-$ ,  $\text{H}^+$  ou  $\text{CN}^-$ ,  $\text{K}^+$

La nature des substituants portés par le carbone fonctionnel a une grande importance sur la vitesse de la réaction d'addition. Le méthanal,  $\text{HCHO}$ , est plus réactif que l'éthanal,  $\text{CH}_3\text{CHO}$ , lui-même plus réactif que la propanone,  $\text{CH}_3\text{COCH}_3$ , dans la mesure où les groupes méthyles par leurs effets électrodonneurs  $+I$  diminuent le caractère positif du carbone. Ainsi, les aldéhydes sont généralement plus réactifs que les cétones, pour une série homogène donnée.



La présence de substituants à effets électroattracteurs  $-I$  comme  $\text{CH}_2\text{Cl}$  augmente sensiblement la vitesse de la réaction.

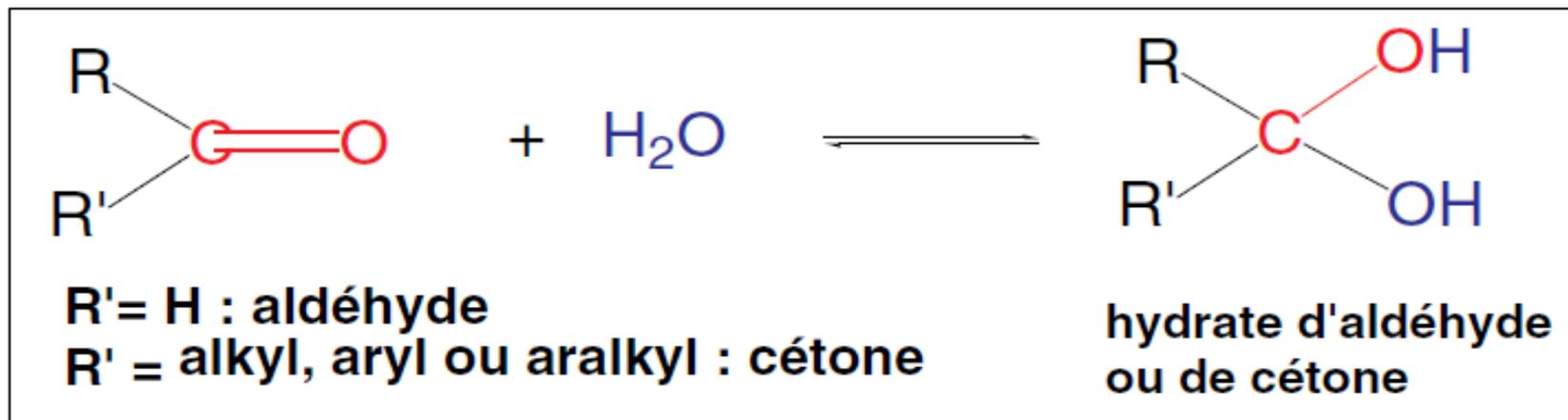


## Principales réactions d'addition nucléophile

Les principales réactions d'addition nucléophile sur les fonctions: carbonyle, imine, nitrile sont :

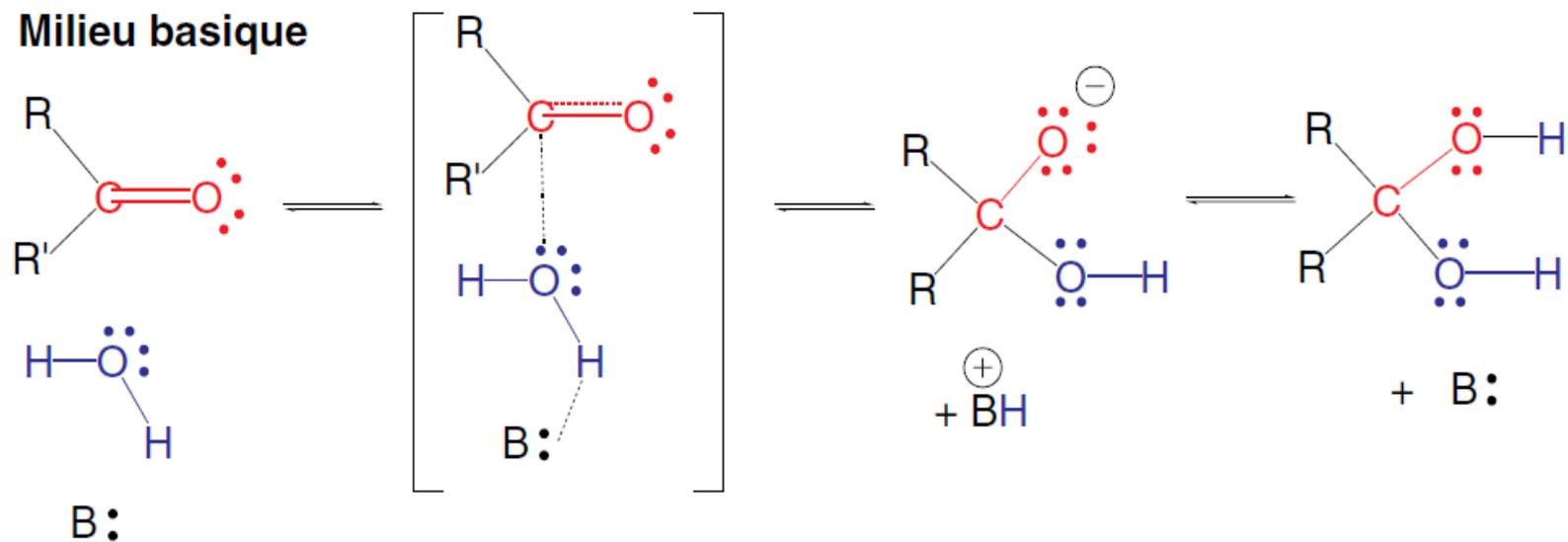
- Réaction d'hydratation.  $H_2O$
- Réaction de réduction.
- Action des alcools et thiols.  $R-OH$ ,  $R-SH$ .
- Action d'acide cyanhydrique.  $HCN$
- Action des bisulfites alcalins.

## Réaction d'hydratation

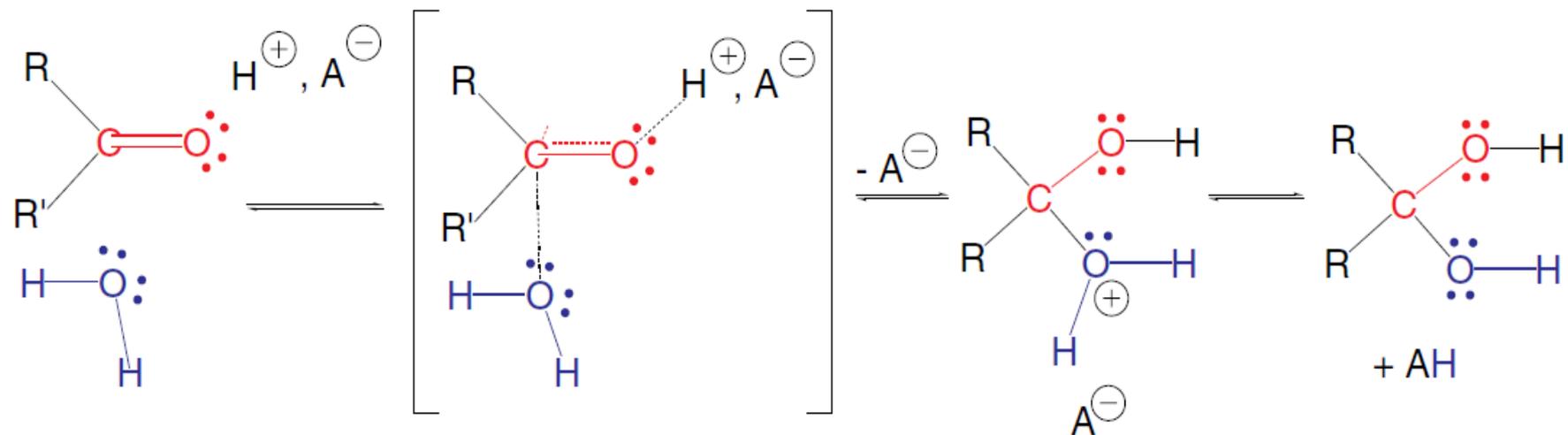


La plupart des composés carbonylés additionnent une molécule d'eau. La réaction est ***réversible*** et l'hydrate formé (***diol géminé***) est instable dans de nombreux cas. L'eau est un faible nucléophile et son addition est lente en l'absence de catalyseur. La présence d'un **catalyseur (acide ou base)** augmente sensiblement la vitesse de cette réaction.

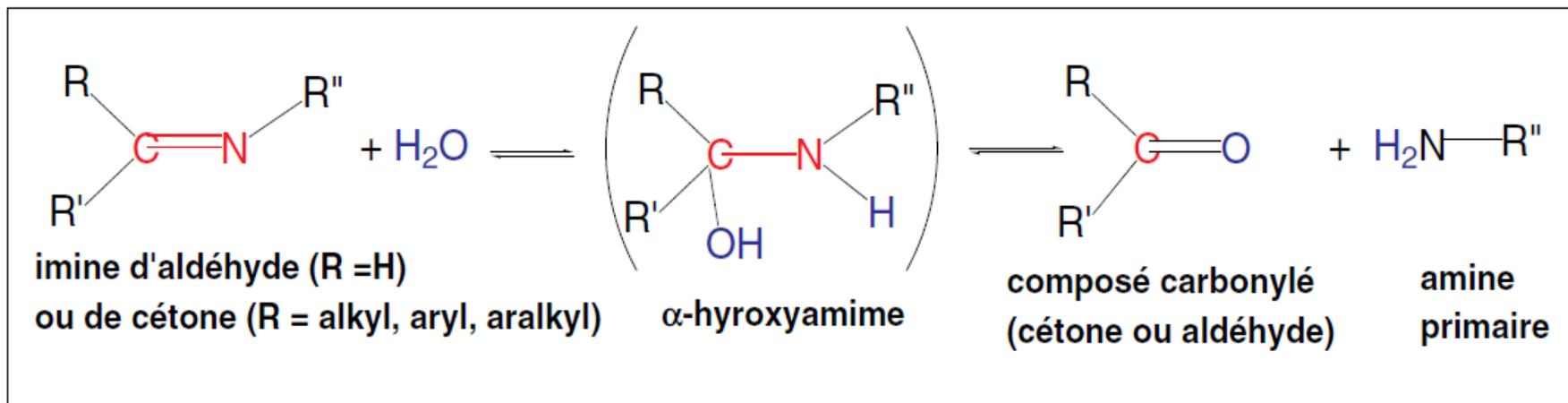
### Milieu basique



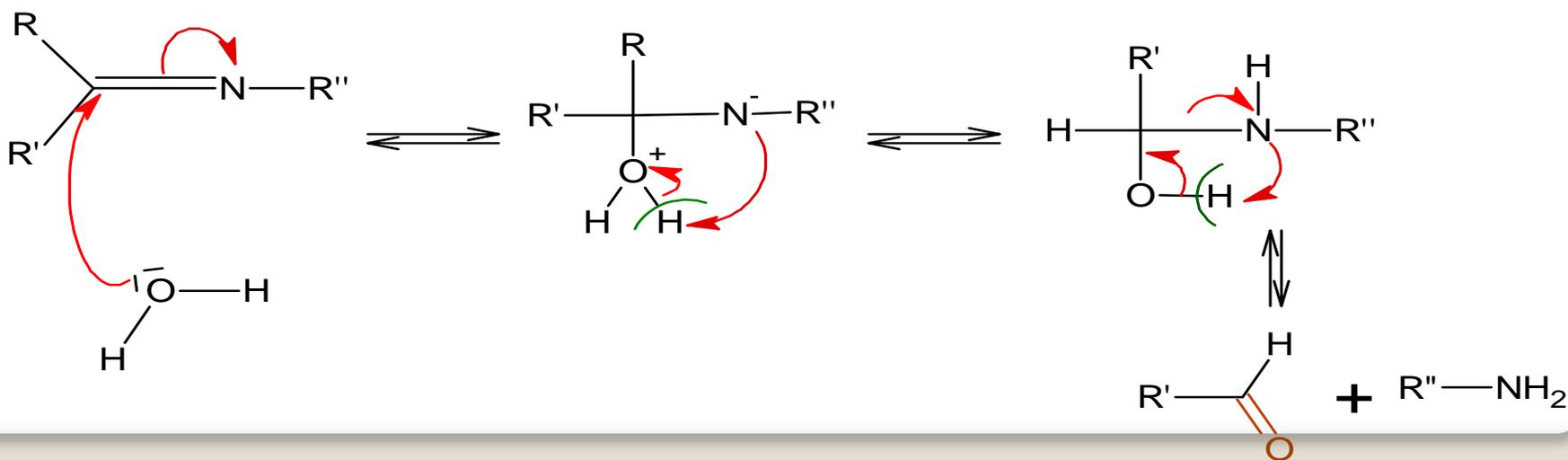
### Milieu acide



Dans le cas du *groupe imine*, une addition semblable à celle des composés carbonylés a lieu, mais le composé ainsi formé, analogue de l'hydrate, élimine une molécule d'*amine primaire* pour libérer finalement un composé carbonylé;



## Mécanisme réactionnel

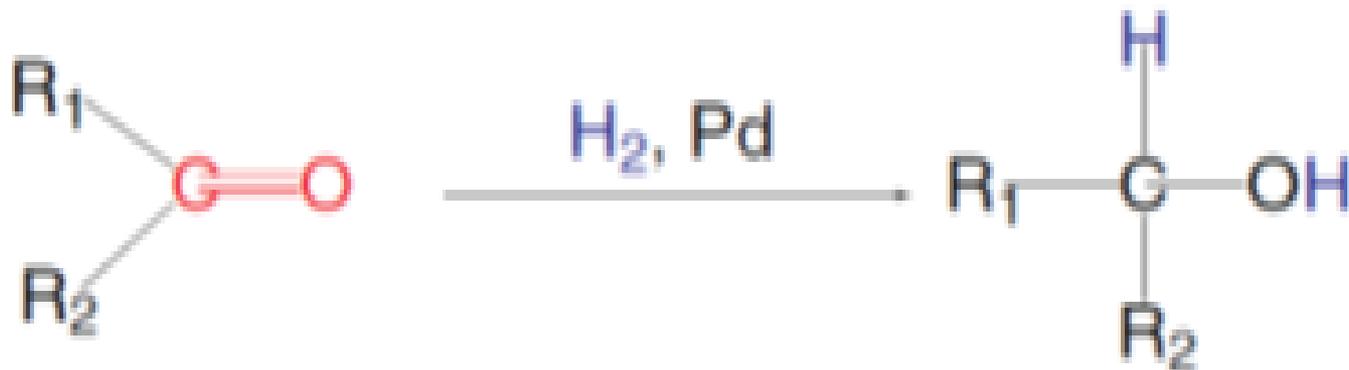


## Réaction de réduction:

### Hydrogénation catalytique:

La réduction des aldéhydes et cétones simples peut être effectuée par *l'hydrogène en présence d'un catalyseur* (platine, palladium ou ruthénium), une hydrogénation catalytique.

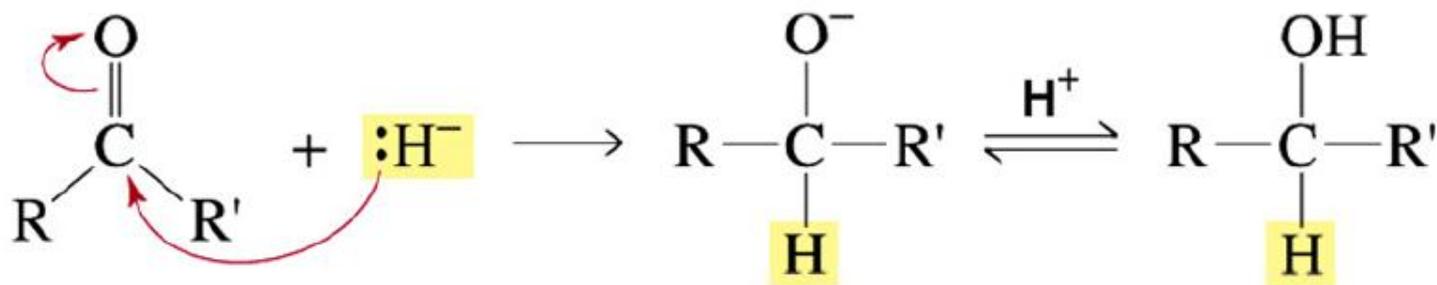
Les alcools correspondants, *primaires* pour les aldéhydes, et *secondaires* pour les cétones, sont obtenus.



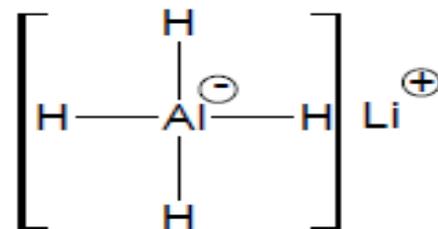
# Réaction de réduction

## Action des hydrures métalliques:

Il s'agit de la réduction de la fonction carbonyle en alcool:



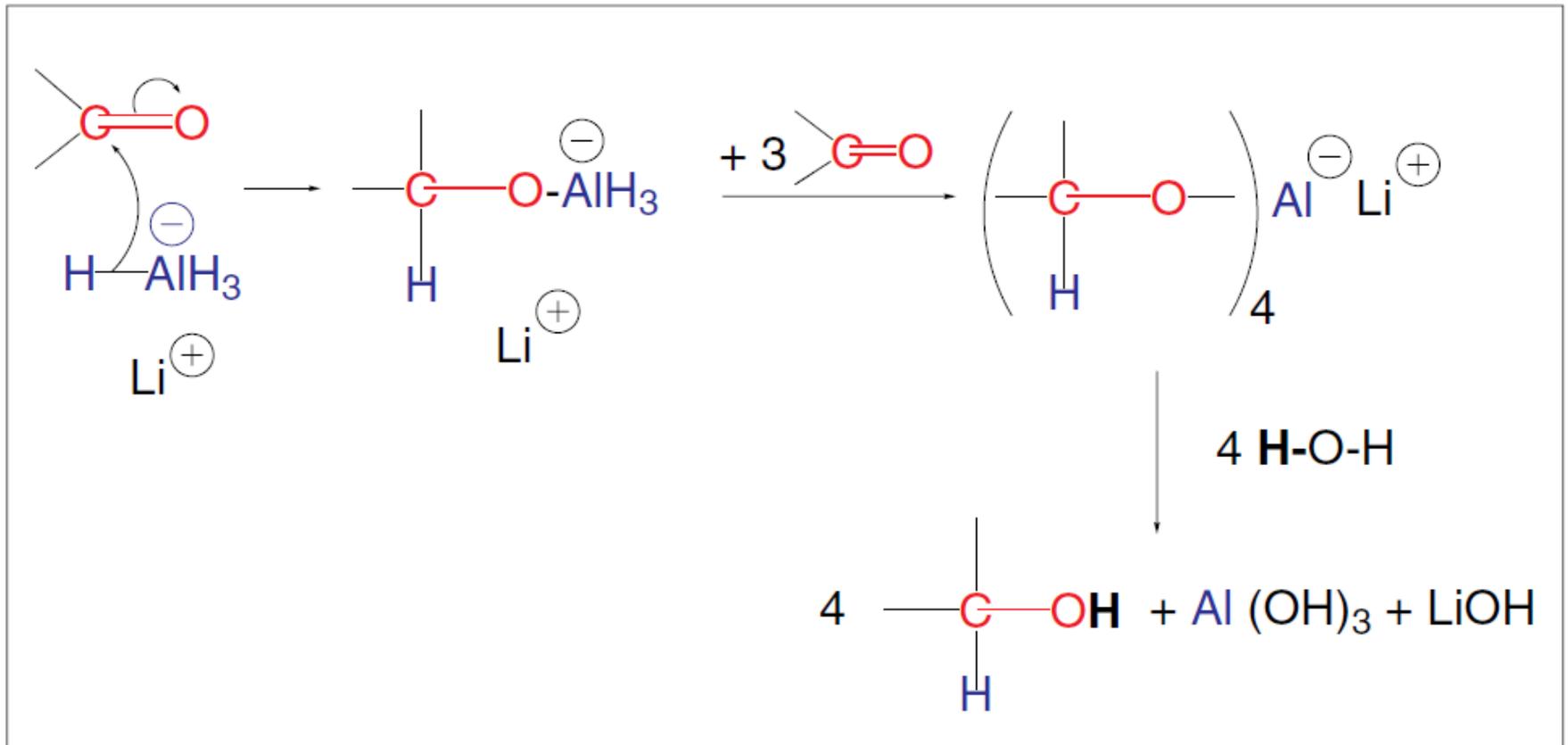
**Exp.** Hydrure de lithium et d'aluminium: (LiAlH<sub>4</sub>):



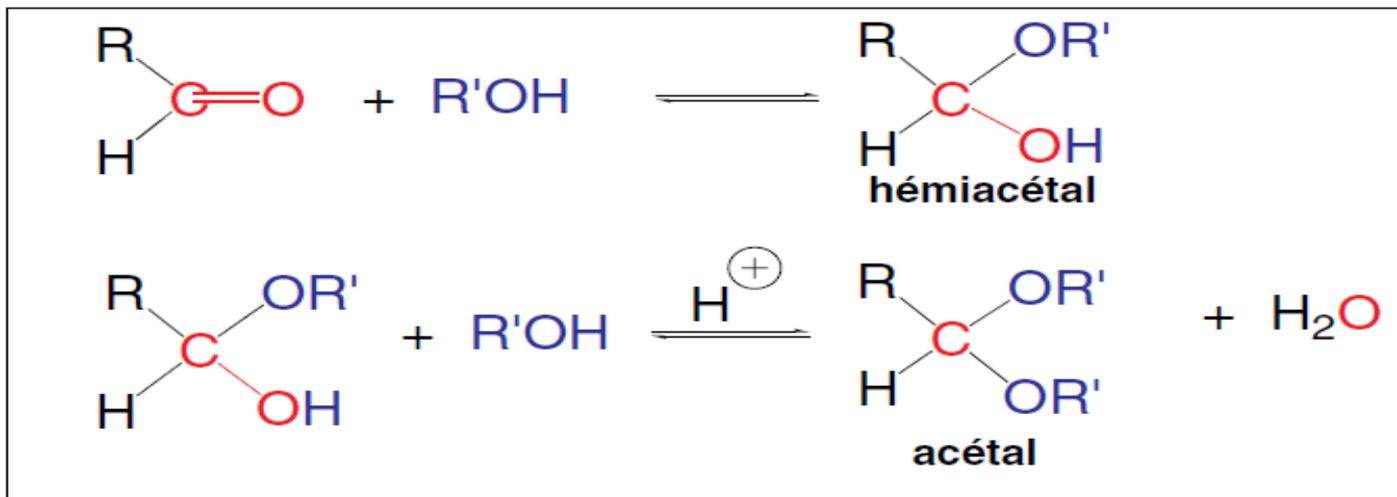
## Mécanisme réactionnel

Une molécule de  $\text{AlLiH}_4$  forme un complexe à partir de quatre molécules de composé carbonyle par attaques d'ions hydrures ( $\text{H}^-$ ) sur le carbone fonctionnel et formations de liaisons O-Al.

L'action de l'eau dans la dernière phase de la réduction permet le remplacement de l'aluminium par quatre atomes d'hydrogène ce qui libère quatre molécules d'alcool.



## Action des Alcools



### M\u00e9canisme r\u00e9actionnel:

