

UE-15 – Bases chimiques du médicament

Dérivés halogénés

TTR

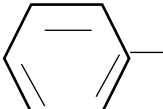
I-Nomenclature et isomérisation

Composé aliphatiques :

On les appelle Halogénoalcane ou Halogénure d'alkyle ex : 1-Chloropropane \rightarrow $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-Cl}$

Composés aromatiques :

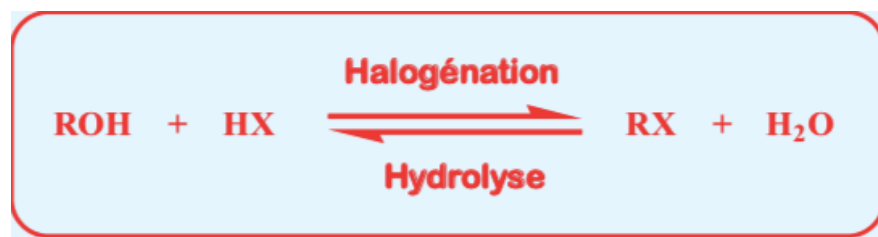
- Halogénoarène ou Halogénure d'Aryle

ex :  CH_2Cl Chlorométhylbenzene

II-Préparation par réaction de substitution

1.Substitution des alcools

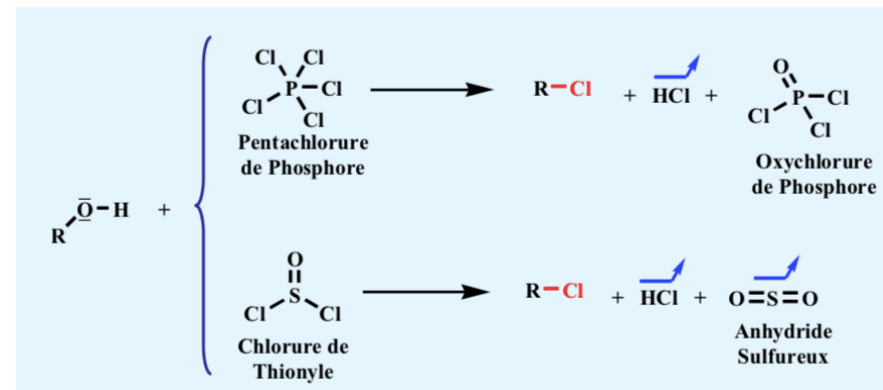
- Action d'un hydracide



Mécanisme : Protonation de l'alcool \rightarrow formation d'un ion oxonium (et un X^-), puis substitution nucléophile

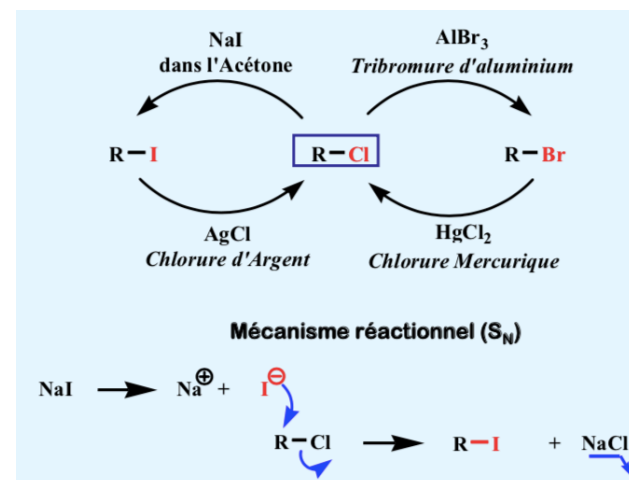
- L'halogène chargé – attaque l'ion

- Action de PCl_5 ou SOCl_2

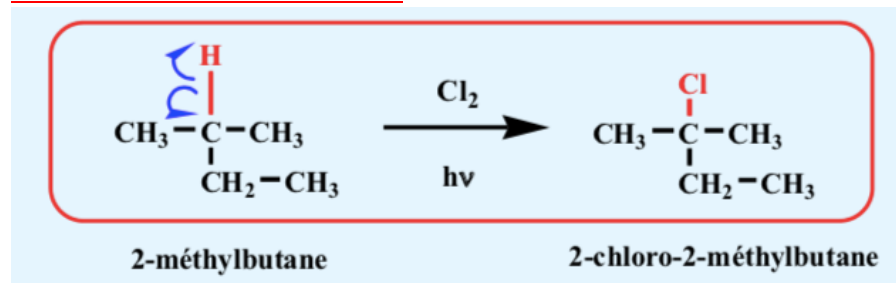


2.Substitution des dérivés halogénés

Réaction de **trans-halogénéation** qui permet de passer d'un dérivé à un autre :

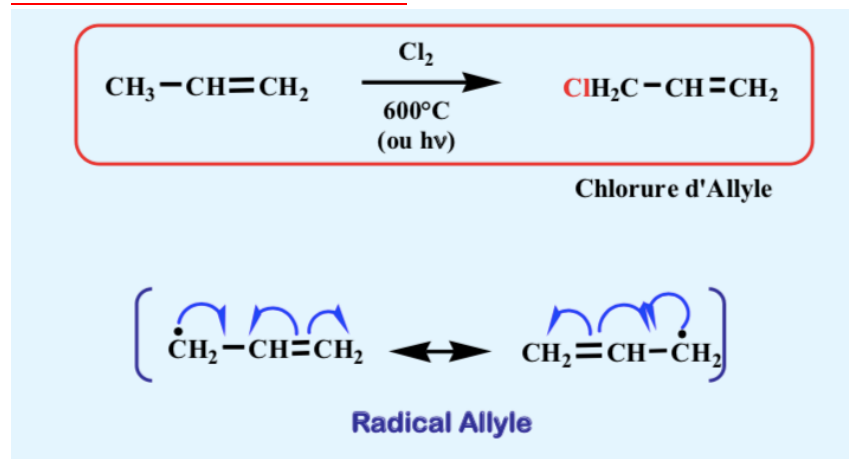


3.Substitution des alcanes



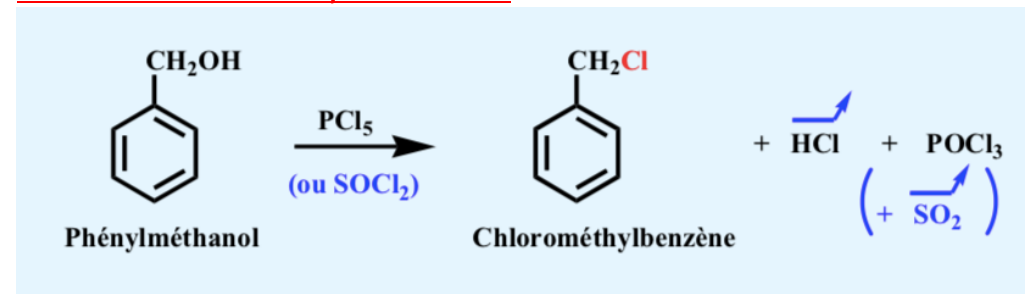
- Mécanisme réactionnel : substitution radicalaire
- L'effet d'hyper conjugaison* permet une stabilité plus importante des radicaux tertiaires par rapport aux autres (autrement dit $\text{Rad3} > \text{R2} > \text{R1}$)
**recouvrement de l'orbitale du radical avec une orbitale de la liaison voisine (osef)*

4.Substitution des Alcènes



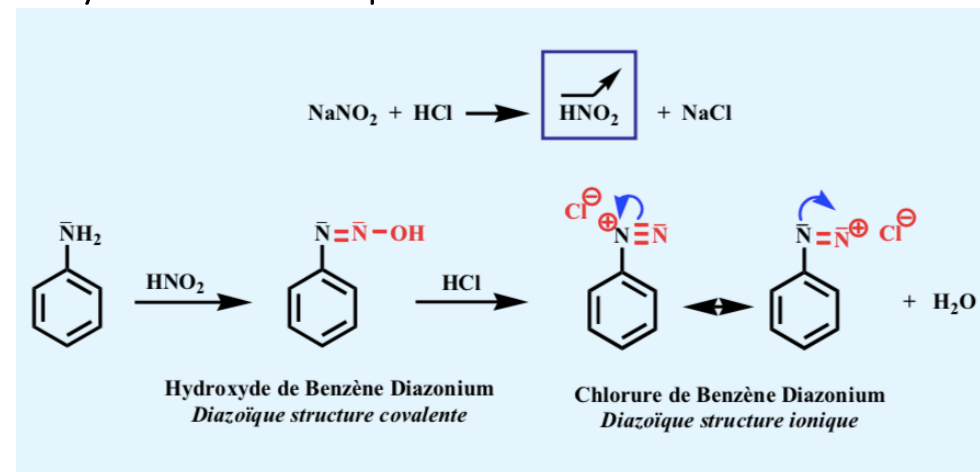
- Mécanisme radicalaire
- Formation d'un radical allyle stabilisé par mésomérie
- Position **allylique** favorisée

5.Substitution des arylméthanol

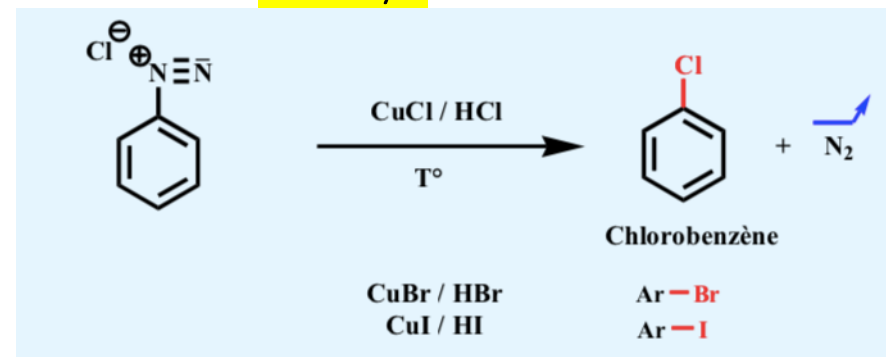


6.Dégradation des Diazoïques

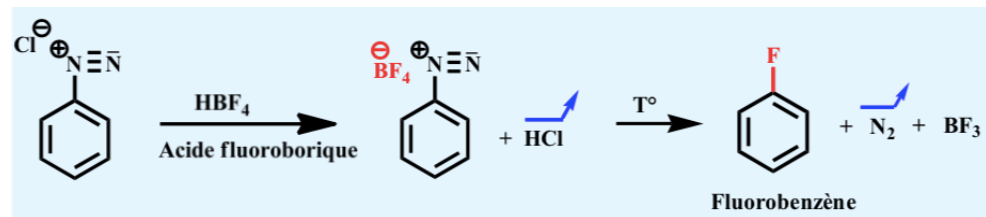
- Synthèse des diazoïques



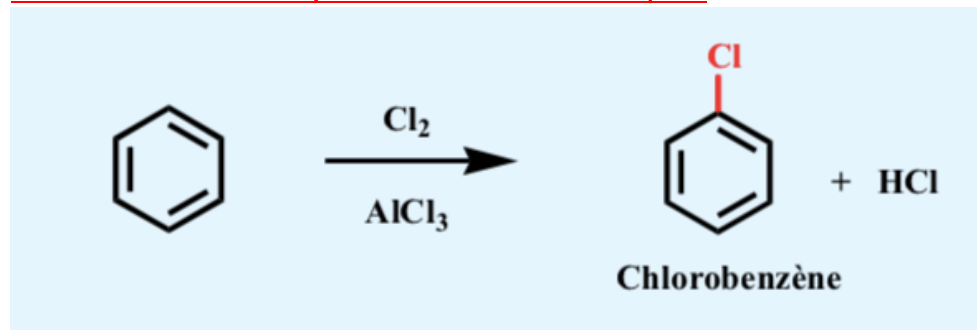
- Méthode de Sandmeyer +++



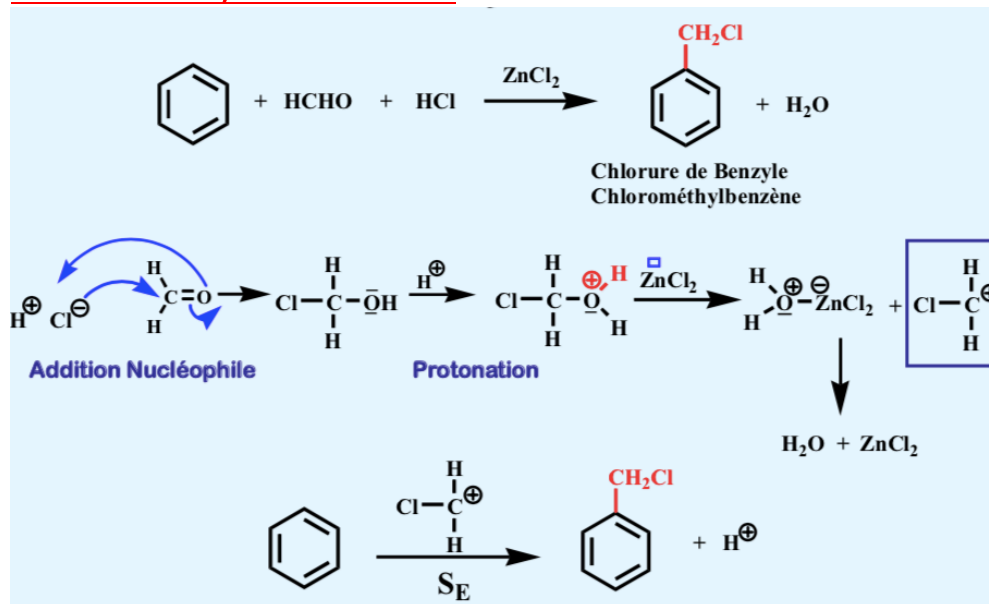
○ Méthode de Schiemann++



7.Substitution des hydrocarbures aromatiques

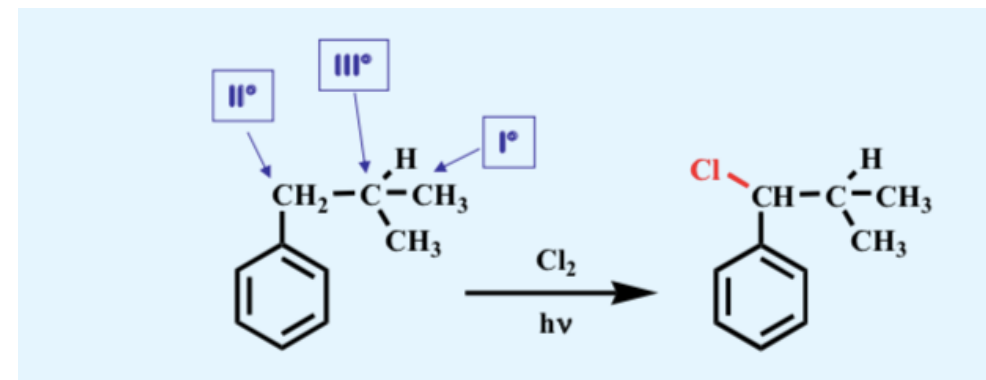


8.Chlorométhylation de Blanc



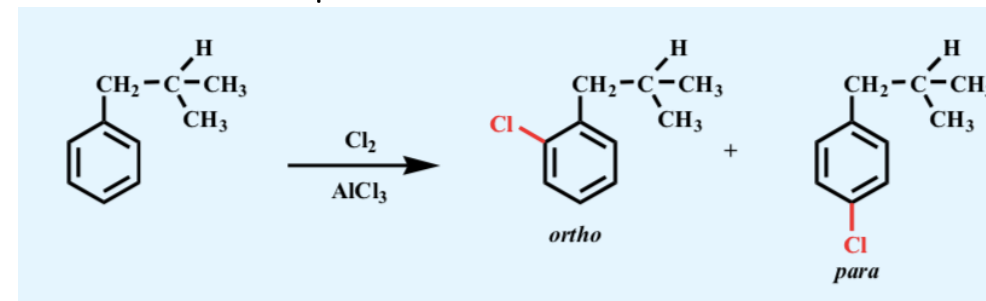
9.Substitution des Arylcanes

○ Mécanisme radicalaire



La position **benzylique** est favorisée

○ Mécanisme ionique

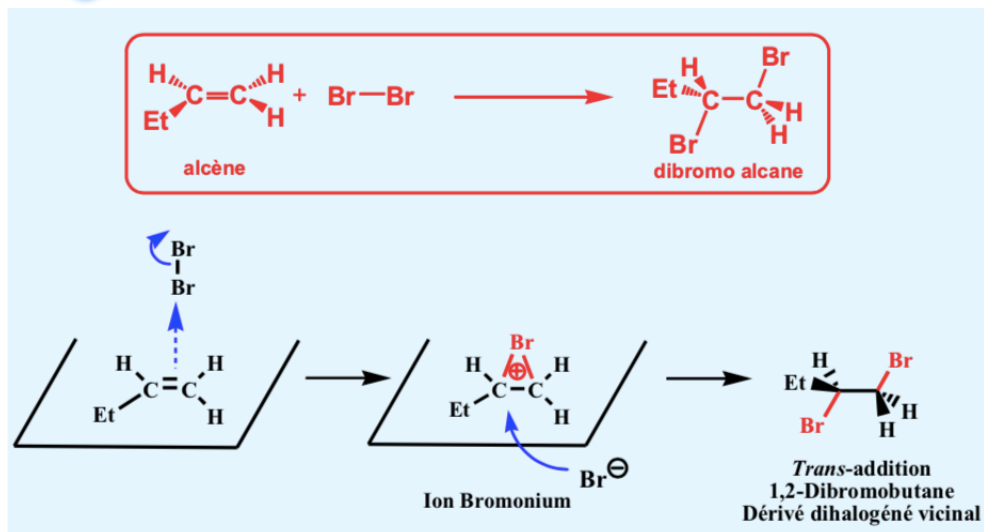


Substitution électrophile

III-Préparation par réaction d'addition

a. Addition sur les alcenes

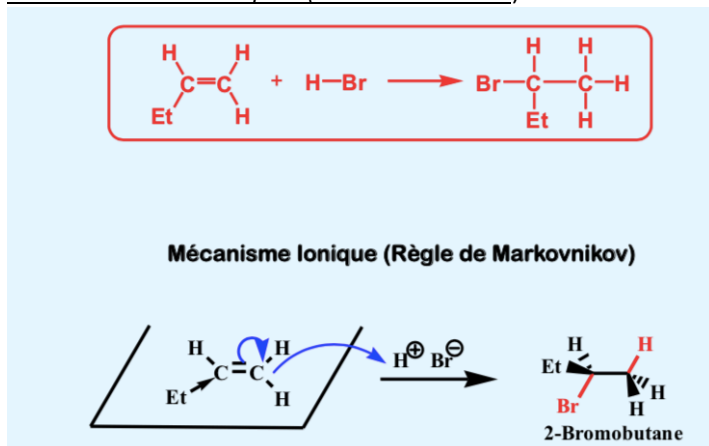
➤ Halogénéation



- Réaction de trans-addition
- Passage par l'intermédiaire d'un ion bromonium

➤ Hydro-halogénéation

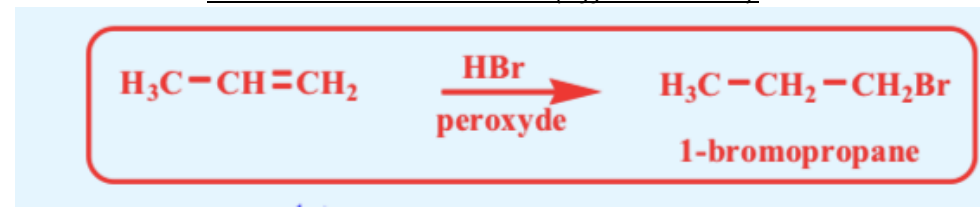
Mécanisme ionique (Markovnikov)



-Réactifs : HCl ou HBr

-Markovnikov : si l'alcène est dissymétrique l'halogène se fixe sur le carbone **le plus** substitué

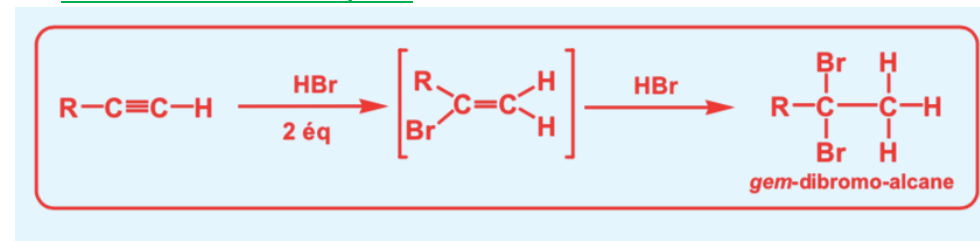
Mécanisme radicalaire (Effet Karash)



Réactifs : HCl ou HBr en présence de peroxydes ou hv ++

Effet Karash : si l'alcène est dissymétrique, l'halogène se fixe sur le carbone le moins substitué (anti-Markovnikov)

b. Addition sur les alcynes

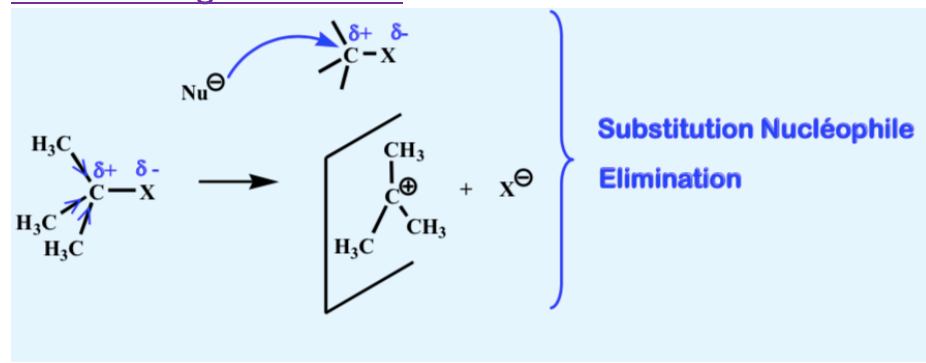


IV-Propriétés physiques(pas important)

HCL ₃	CHBr ₃	CHI ₃
Trichlorométhane Chloroforme	Bromoforme	Iodoforme
MM : 35g/mol	MM : 80g/mol	MM : 129g/mol
d = 1,49	d = 2,89	d = 4,01
Liquide	Liquide	Solide
Eb = 61°C	Eb = 148°C	F = 120°C

V-Réactivité

Dérivés halogénés saturés

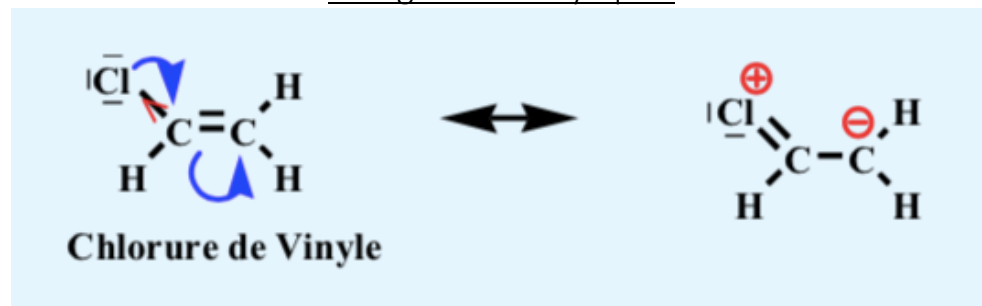


Ordre de réactivité : $RF \ll RCl < RBr < RI$

- ❖ Inversement proportionnel à l'électronégativité des halogènes
- ❖ Proportionnel à la taille de l'halogène

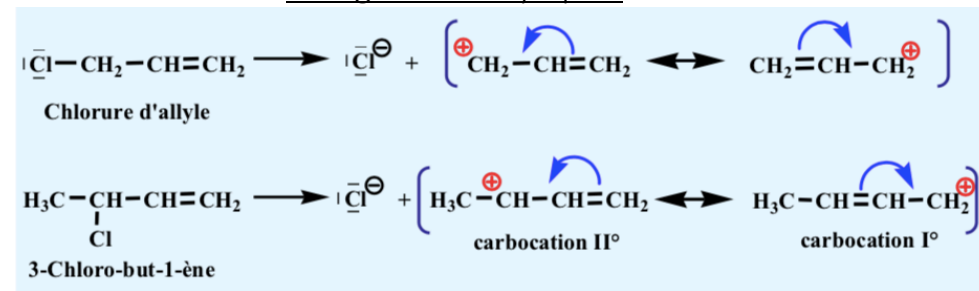
Dérivés halogénés insaturés

Halogénures vinyliques



- L'effet +M de Cl permet de rendre l'un des carbones nucléophile

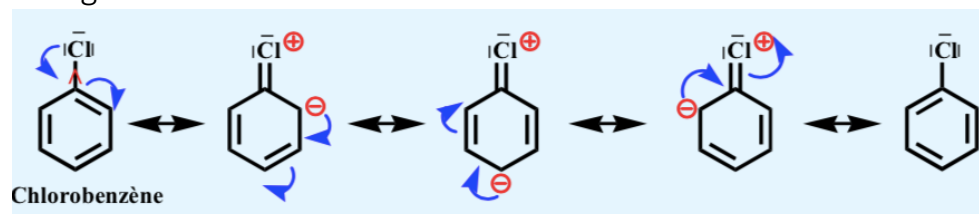
Halogénures allyliques



- La rupture de la liaison C-Cl permet la formation d'un carbocation stabilisé par mésomérie

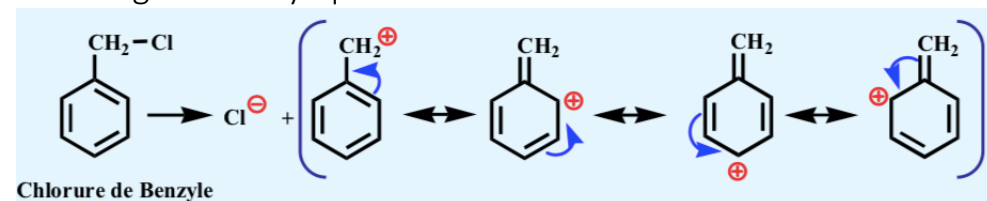
Dérivés halogénés aromatiques

i. Halogène nucléaire



- Substitution électrophile en ortho ou para

ii. Halogène benzylique

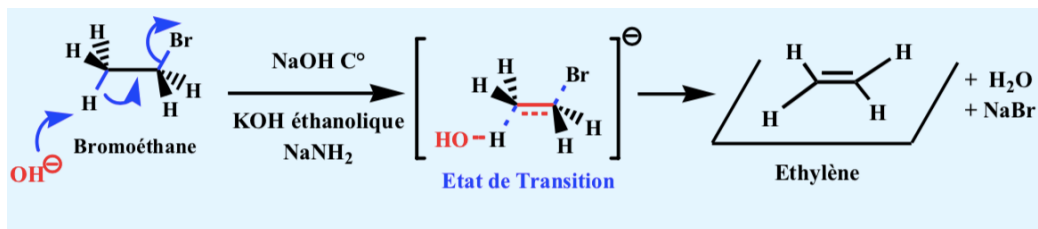


- La rupture de la liaison C-Cl permet la formation d'un carbocation stabilisé par mésomérie

VI-Propriétés chimiques : Réactivité d'élimination

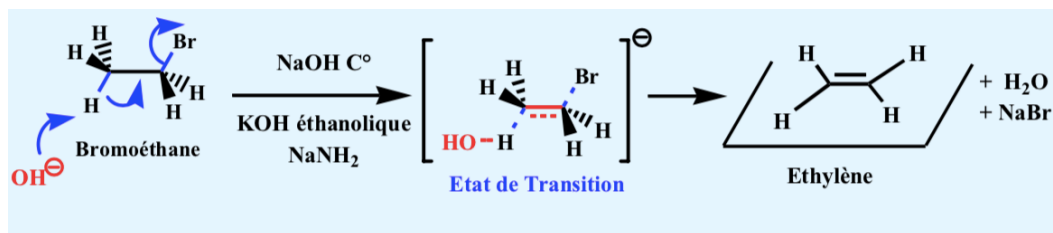
A. Dérivé monohalogéné

RX Primaire : E2



- ❖ E2 : une seule étape (passage par un état de transition)
- ❖ Zaitsev : formation de l'alcène le plus substitué

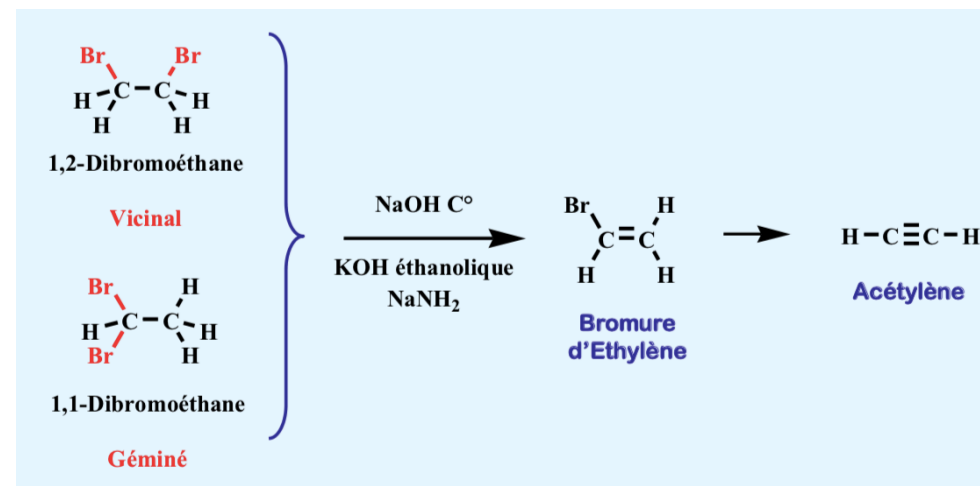
RX Tertiaire : E1



- ❖ E1 : deux étapes
 - formation d'un carbocation
 - arrachement du proton par la base
- ❖ Zaitsev

Une température élevée favorise les réactions d'élimination

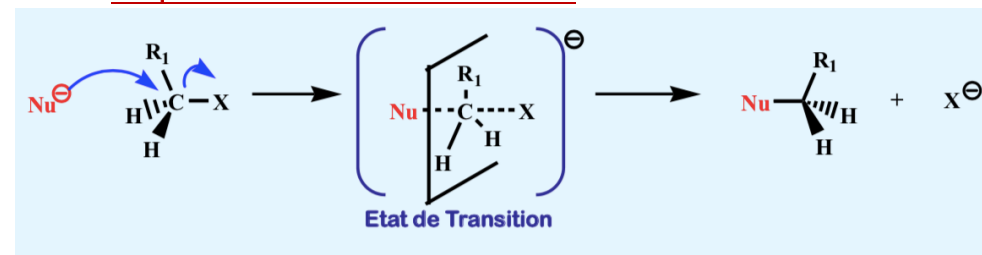
B. Dérivé dihalogéné



Réaction de double élimination

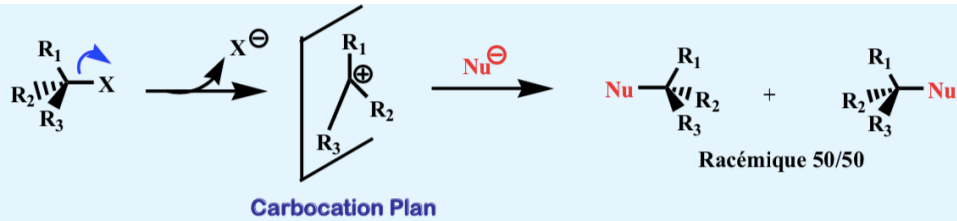
VII-Propriétés chimiques : Réactions de substitution

1. RX primaire mécanisme de $\text{S}_\text{N}2$



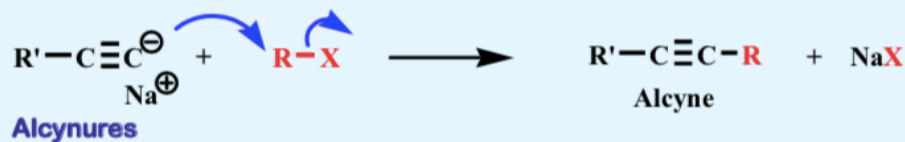
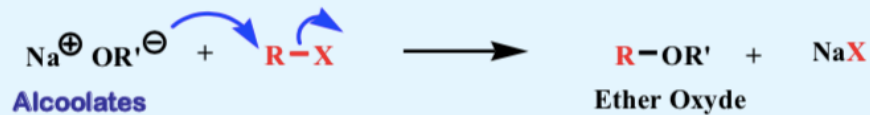
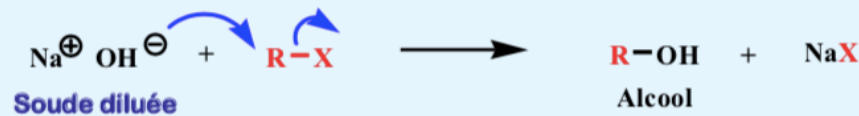
- 1 étape mais passage après un état de transition

2. RX Tertiaire mécanisme Sn1

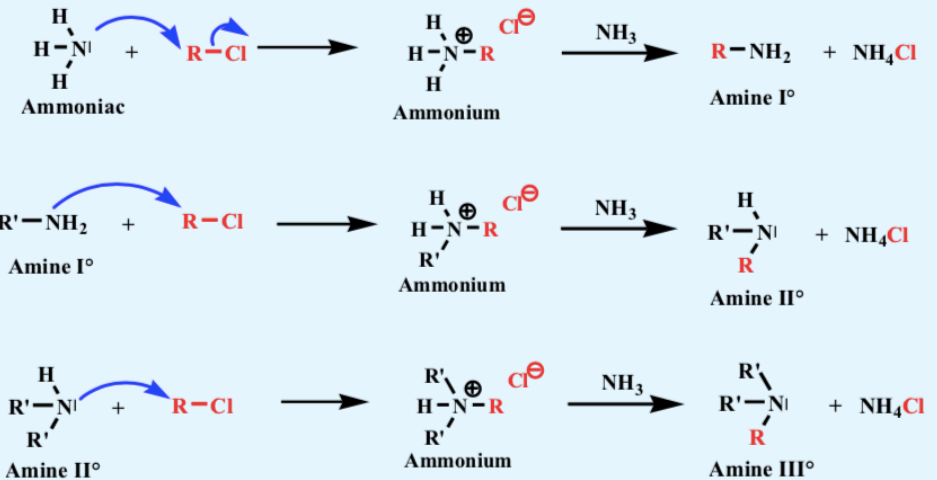


- 2 étapes : formation du carbocation ; attaque du nucléophile sur le carbocation
- Obtention d'un mélange racémique s'il y a formation d'un carbone asymétrique

Réactivité avec divers nucléophiles et bases



Méthode d'HOFMANN de préparation des Amines



On finit avec un petit lot de réaction elles sont pas difficile le principe est toujours le même donc apprenez moi bien ça par cœur

Vue qu'il reste de la place, bon courage pour ce semestre qui commence avec les resultats etc je sais que c'est pas facile mais accrochez vous ; pour ceux qui envisage la pharmacie j'espere vous retrouvez l'an prochain vous verrez que le plus dur sera derriere vous et qu'on se plait plutôt bien à Marseille
Grosse dédi a ma mes fillots (et merci natashaaa) et Anne(vrisme) ma co-marraine au top ; a ma promo niçoise (que des bg vous verrez) et tout particulièrement a ma partenaire miss(UE15) Sottimano

