

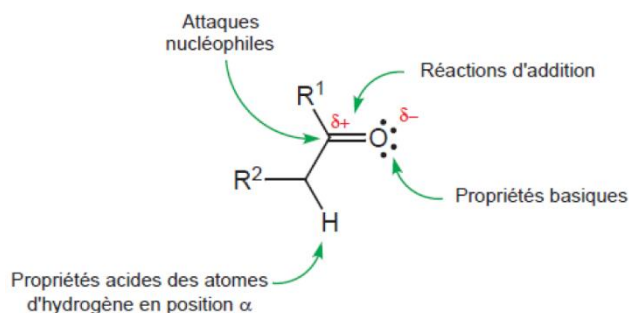
Réactivité Avancée : LES DÉRIVÉS CARBONYLÉS

I – CARACTERISTIQUES

Les dérivés carbonylés possèdent un **groupement carbonyle** (C=O), ils regroupent les fonctions cétones et aldéhyde (et ester et acide carboxyliques, détaillés plus tard).

Ils possèdent ainsi un **C sp²** lié par **double liaison à un O**. Celle-ci est plus courte que la liaison C-O, et l'Ea de sa liaison π est plus élevée que celle de C=C. Elle est **polarisée**, ce qui forme un centre nucléophile sur l'O et un centre électrophile sur le C, de plus, elle est **polarisable**, notamment avec des métaux ou des protons, ce qui accroît encore la polarisation. Enfin, il faut noter que le **H en α** du carbonyle possède des propriétés **acides** marquées (pKa = 20) et le **O** des capacités **basiques** (via ses DNL)

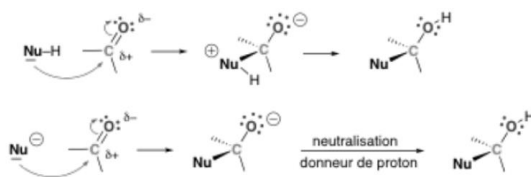
Ils feront ainsi des réactions
d'attaque nucléophile,
d'addition, acido-basiques et
d'oxydo-réduction



II – ADDITIONS NUCLEOPHIQUES SANS ACTIVATION DE LA FONCTION CARBONYLE

A/ Définition

Ce type d'attaque nécessite un **nucléophile fort** (alcynure $\text{C}\equiv\text{CH}$, cyanate $\text{C}\equiv\text{N}$, organomagnésiens / lithiens, hydrure H^-). Celui-ci **attaque** alors **directement** le C électrophile de la fonction, la double liaison se rabat alors sur le O ce qui forme un alcoolate. Ce dernier est neutralisé en alcool via une réaction acido-basique (si le donneur de proton est l'eau, on parle d'hydrolyse++)



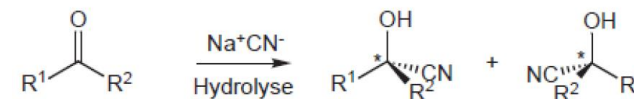
Cette attaque est alors **directe et irréversible** et suit un mécanisme **concerté** +++.

Puisqu'on attaque un C plan, on attaque au-dessus ou au-dessous de la double liaison de façon équitable, on a donc une **racémisation** (ou épimérisation)

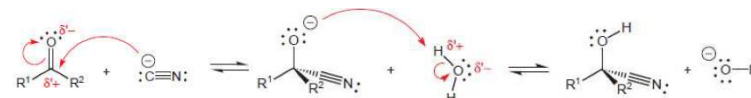
B/ Réactions

+ Addition de cyanate : synthèse de cyanhydrine

Comme décrit précédemment, le cyanate attaque le C électrophile. En même temps,

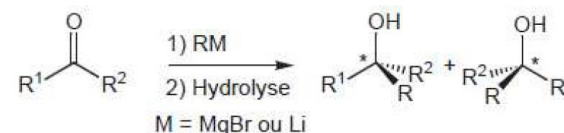


la double liaison se rabat sur l'O et on forme un alcoolate. Celui-ci est ensuite neutralisé par réaction acido-basique



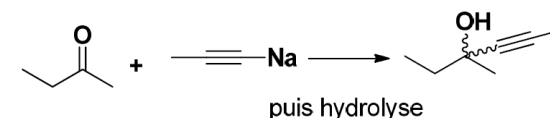
+ Addition de composés organométalliques : alkylation

Idem mais avec un organomagnésien / lithien en nucléophile fort

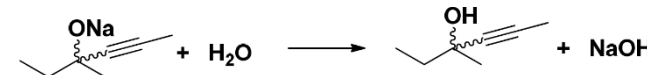


+ Addition d'alcynure : alkylation

Encore pareil avec un alcynure en nucléophile



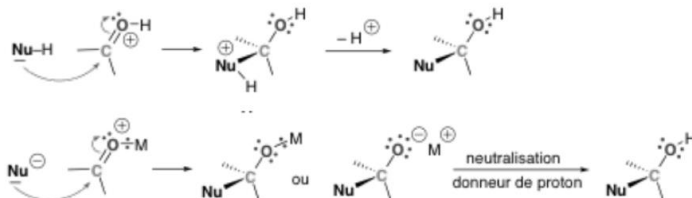
Rmq : l'**alcalin** du réactif peut servir à **stabiliser l'alcoolate** par liaison électrostatique le temps que l'hydrolyse se fasse, puis former du NaOH in fine



III – ADDITION NUCLEOPHILE AVEC ACTIVATION DE LA FONCTION CARBONYLE

A/ Définition

Lorsque le **nucléophile** n'est **pas** suffisamment **fort** pour faire l'autre type d'attaque (*alcools, amines, thiols...*), le **carbonyle devra être activé** avant l'attaque par une **catalyse acide** ou **métallique** (moins fréquent) qui permettra **d'accentuer la polarisation** de la liaison C=O et ainsi rendre le C plus électrophile et favorisera l'attaque nucléophile



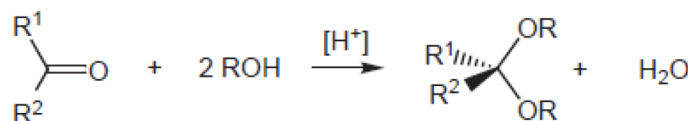
Le **mécanisme** qui suit est **identique** au précédent :

il est **concerté** et provoque une **racémisation** (rmq : si on utilise la **catalyse acide**, l'étape de **neutralisation** par donneur de proton n'est alors **plus nécessaire**)

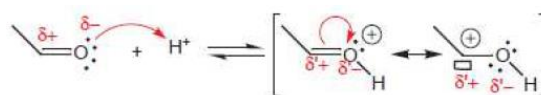
Ce mécanisme est, contrairement au précédent, **sous contrôle thermodynamique**, et les réactions sont alors **renversables** et **dépendent des concentrations** de chaque réactif dans le milieu

B/ Réactions

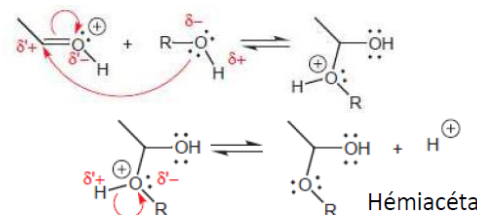
+ Addition d'alcools : formations d'hémiacétal puis d'acétal



Activation de la fonction **carbonyle** par catalyse **acide**

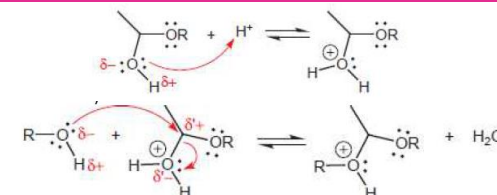


Attaque de l'alcool sur le carbonyle activé



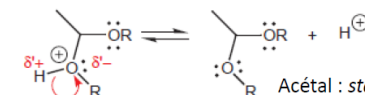
Restitution de la catalyse acide et formation de **l'hémiacétal**

Protonation de l'hémiacétal



Attaque du 2° alcool sur le C rendu plus électrophile par la **catalyse acide**

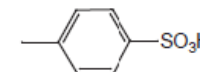
Restitution de la catalyse acide et formation de **l'acétal**



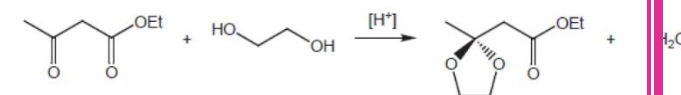
Il est quasiment **impossible de s'arrêter à l'hémiacétal** car la 2° attaque arrive juste après

Cette réaction est **renversable**, il faut mettre beaucoup **d'alcool** pour former majoritairement les **acétals**. De plus, on peut revenir facilement au **carbonyle** en remplaçant l'alcool dans le milieu par de **l'eau** et une **catalyse acide**.

Pour déplacer la réaction dans le **sens** de formation des **acétals**, on pourra utiliser un **acide sec** (ex : *l'acide paratoluènesulfonique*) qui fournit une **catalyse acide sans** avoir besoin **d'eau**, ce qui évite de reformer des carbonyles (car pas d'eau dans la réaction du coup 😊)

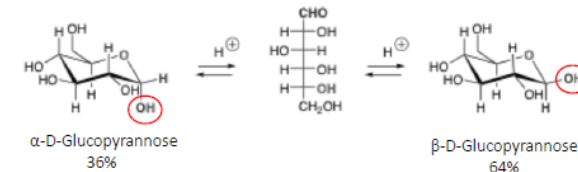


La formation d'acétal permet de « **protéger** » **des fonctions** carbonyles en les rendant **moins réactives** et en évitant ainsi les éventuelles compétitions avec les autres fonctions de la molécule



La réversibilité de cette réaction **explique** qu'en milieu biologique, les **sucres cycliques** peuvent **passer d'un anomère à l'autre** en passant par leur forme linéaire, c'est le **phénomène d'interconversion** et il explique

l'équilibre permanent des sucres entre les formes **α et β** (rmq : la **cyclisation** des oses est en fait une réaction **d'hémiacétalisation intramoléculaire**, avec un alcool et un aldéhyde/cétone d'une même molécule de glucose)



✚ Addition d'amine primaire : formation d'imine

Activation de la fonction carbonyle via une catalyse acide

Attaque de l'amine sur le carbonyle, la **double liaison se rabat** sur l'O ce qui forme un groupe hydroxyle

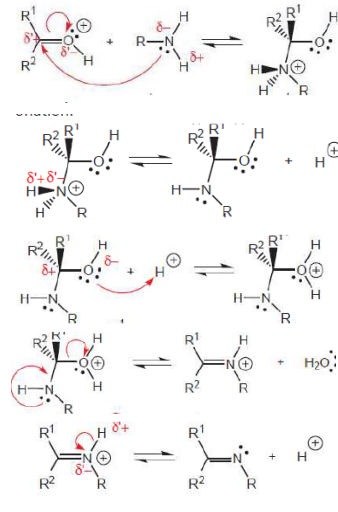
Restitution de la catalyse acide

Protonation de l'alcool formé, il devient un bon groupe partant

Déshydratation de la molécule, le **DNL de l'N se rabat** sur la molécule, formation d'une imine

Restitution de la catalyse acide

Cette réaction est encore une fois renversible avec de l'eau et une catalyse acide



✚ Addition d'amine secondaire : formation d'énamine

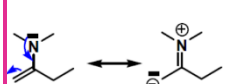
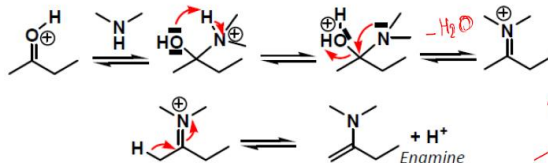
Activation de la fonction carbonyle via une catalyse acide

Attaque de l'amine secondaire sur le C électrophile

Le groupement **hydroxyle prends le proton** de l'ammonium

Le **DNL de l'amine se rabat** sur la liaison en même temps qu'une **molécule d'eau part**, formation d'un iminium

Restitution de la catalyse acide et formation de l'énamine par mésomérie

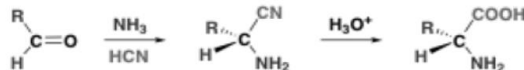


Contrairement à toutes les autres réactions, **on forme l'énamine la MOINS substituée** +++ (car la forme mésomère limite de cette fonction crée un carbanion, et moins il est substitué, plus il est stable)

✚ Réaction de Strecker : synthèse des α-aminoacides

Formation d'imine à l'aide d'ammoniac et d'une cétone (voir plus haut)

Attaque du C électrophile par un ion **cyanate**



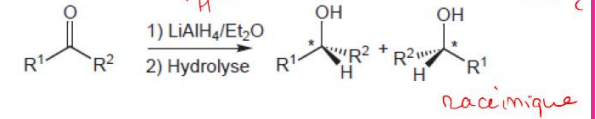
Hydrolyse en catalyse acide du groupement **nitrile**, on forme la base d'un acide aminé

IV – REACTION D'OXYDO-REDUCTION

A/ Réduction

On peut **réduire les carbonyles** à l'aide d'**hydrure mixte** (composés capables de libérer un H-, tels que $\text{LiAlH}_4/\text{NaBH}_4$)

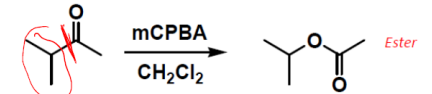
L'**hydrure** étant un **nucléophile très fort**, il va attaquer le carbonyle ce qui va former un alcoolate, qui sera ensuite neutralisé par hydrolyse en **alcool**. Le carbonyle étant plan, l'attaque peut se faire par le dessus ou le dessous sans préférence, on obtient donc un mélange **racémique**



On peut également **réduire les imines en amines**, de la même manière

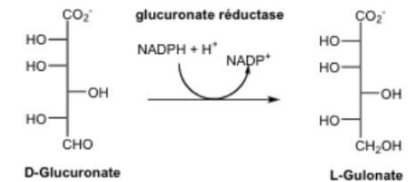
B/ Oxydation

Les groupements **carbonyles** peuvent être **oxydés en esters** via l'utilisation de **péride** (mCPBA), c'est l'**oxydation de Baeyer-Villiger**. Le péride s'ajoute sur le carbonyle et le groupement le plus riche en électrons migre sur l'O. Ainsi, on formera le plus souvent l'ester le plus substitué



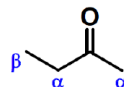
Bien sûr, comme vue dans le chapitre sur les alcools, les **aldéhydes** peuvent être **oxydés en acides carboxyliques** en utilisant un oxydant fort tel que le KMnO_4 ou le $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$. Les **cétone** eux **ne peuvent être oxydés davantage** par ces produits.

De nombreuses réactions d'oxydo-réduction de carbonyles ont lieu au sein de l'organisme, par exemple lors de la synthèse des **acides gras**, le cofacteur **NADH** participe à la catalyse de réactions d'oxydo-réduction en transférant des H^- de manière réversible. Il joue aussi un rôle dans la **détoxication** de l'organisme : le **D-glucuronate** (toxique) est transformé par oxydo-réduction en **L-gluconate** (non toxique), catalysé par une enzyme : la glucuronate réductase.



V – ACIDITE DES CARBONYLES

Le **H en α** du carbonyle possède des propriétés **acides** assez marquées ($pK_a = 20$), qui peut être **arraché par une base forte**. Il permet d'accéder aux **énols**



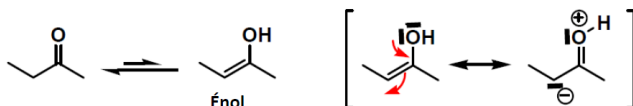
A/ Equilibre Cétoénolique

Cet **équilibre** entre le **carbonyle** et la forme **énolique** est dû à la **mobilité du H en α** . Il est généralement fortement **déplacé vers la forme céto**, car l'**énol** est bien **moins stable**. Il est sous **contrôle**

thermodynamique :

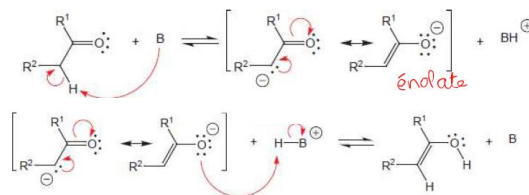
dans les cas où la forme

énol est **plus stable**, l'équilibre est **déplacé vers lui**.



On peut aussi **catalyser l'énolisation** par des **acides** et des **bases** :

En milieu basique, une **base** suffisamment forte (ex : LDA, tBuOK) **arrache le proton en α** . Par **mésomérie**, on forme alors un **énolate** qui sera **neutralisé** en arrachant le proton qui aura été récupéré par la **base**.



Le **carbanion** de l'énolate et la **double liaison** de l'énol ont de fortes capacités **nucléophiles**, que nous allons voir

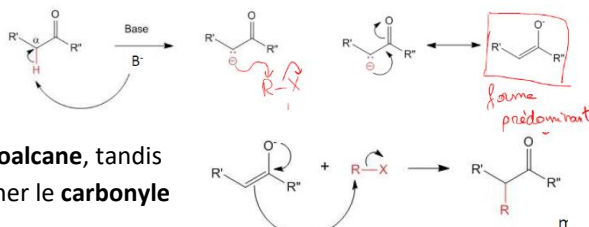
B/ Réaction D'alkylation

Cette réaction consiste à **remplacer le proton en α** du carbonyle par un groupement **alkyle**, à l'aide d'un **halogénoalcane** en milieu **basique**.

Déprotonation du carbonyle par la base, formation d'un **énolate**

La **double liaison** de l'énolate

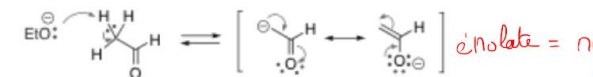
attaque le C électrophile de l'**halogénoalcane**, tandis qu'un **DNL de l'O** se **rabat** pour reformer le **carbonyle**



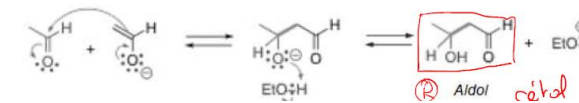
Cette réaction fait intervenir une double liaison en nucléophile, il y a donc **racémisation**

C/ Addition Nucléophile des Enols et Enolates sur des Dérivés Carbonyles

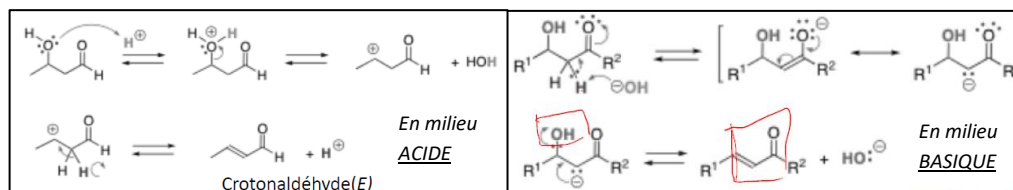
Une **base forte** arrache le proton et forme un **énolate**



L'énolate formé **attaque** un autre **carbonyle**. **Formation d'aldol ou de céto** selon la fonction de la molécule attaquée



Ces aldols/cétols peuvent être **déshydratés** à l'aide d'une base forte, on appelle cette réaction une **crotonisation** : on **arrache le proton en α** du carbonyle. Le DNL formé se rabat sur la liaison et **fait partir l'alcool non traité** selon un mécanisme de E1 (seule exception où un hydroxyle peut partir sans activation préalable ++) (rmq : le -OH peut aussi être éliminé en catalyse acide, comme on fait habituellement)



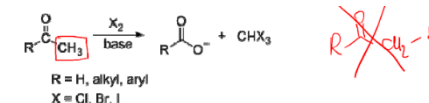
On aboutit à un **carbonyle α,β insaturé**.

Ces réactions sont sous **contrôle thermodynamique** ++ puisqu'on tend à former les composés les plus stables possibles : elles sont toutes **renversables**

D/ Halogénéation

Réaction qui permet de transformer notre **carbonyle en acide**, c'est une réaction **haloforme**.

On utilisera pour cette réaction un **dihalogène** et une **cétone** de la forme **R-COCH₃** en milieu **basique**.



La **base** arrache le proton du carbonyle et on forme un **énolate**.

Celui-ci **attaque le dihalogène** et on forme un **composé mono halogéné**

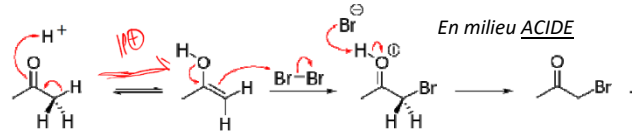
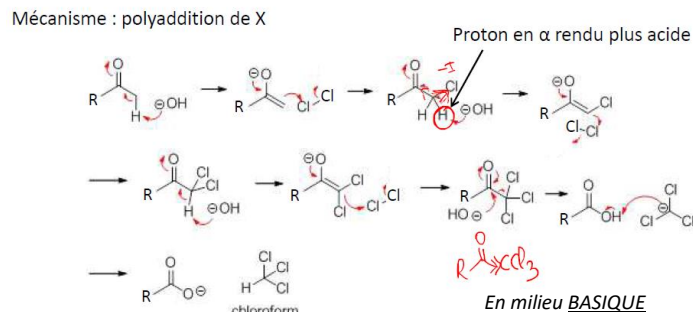
L'effet inductif exercé par l'halogène rend le H encore **plus**

acide, il est donc **arraché** une seconde fois par la base et

réattaque un dihalogène. Le H est alors **encore plus**

acide, encore une fois le **même mécanisme** et on obtient un **composé tri halogéné**. Ce C tri halogéné devient alors un bon **groupe partant**. Il est **attaqué par la base**, ce qui forme un **acide carboxylique** et un **halogénoalcane** qui va neutraliser sa charge – en prenant un **proton à l'acide**

La **1^{ère} étape** de cette réaction est la **plus difficile** car c'est celle où le **proton** est le **moins acide**. Cette réaction **ne peut s'arrêter à la mono halogénéation**. Pour ce faire, on utilisera une **catalyse** non pas basique mais **acide** (on forme un **énol** à l'aide de l'acide, qui va ensuite réagir pour former un **mono halogène**)

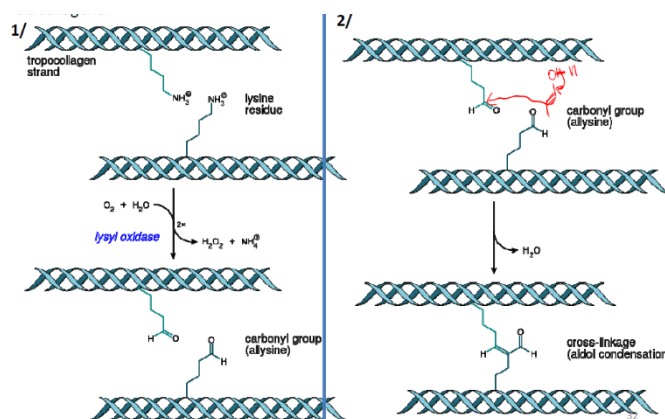


E/ Aldolisation - Crotonisation en Milieu Biologique

Ces réactions ont lieu dans le corps humain, pour la **structuration du collagène** par exemple :

Un résidu **lysine** est **transformé en aldéhyde** par une enzyme adaptée

Formation **d'énolate** puis **aldolisation** sur les carbonyles des autres chaînes et enfin **crotonisation** pour souder les 2 brins : le **collagène est alors structuré**



FINIIIIII !

Bon, je vais être honnête, c'est clairement pas la partie la plus sympa de l'orga, je le reconnais, après c'est pas non plus celle qui tombe le plus ! j'espère quand même que la fiche vous plaira 😊

Petit tips, le prof ne vous demande pas de connaître tous les mécanismes : si vous savez les produits que donnent une réaction, sous quel contrôle elle est et si elle est stéréosélective/spécifique etc, c'est suffisant, le prof ne cherchera pas la petite bête, il détaille chaque réaction pour la compréhension seulement 😊 même si perso, je trouvais que comprendre les mécanismes c'était vraiment utile pour retenir les réactions, donc faites comme vous le sentez !

Bon, il est 2h06, je sature un peu de cette fiche haha donc c'est parti pour une dédi ! (Je sais, c'est pas une ronéo mais m'en fout, j'fais ce que je veux)

Dédicace à tous ceux qui liront cette fiche ! Dédicace à tous mes fillots, surtout s'ils persévèrent dans l'orga ! Dédicace à mes copains qui m'ont aidé à passer la P1, je sais que vous pouvez le faire, je crois en vous donnez tout et c'est gagné ! Hâte de vous faire votre inté !! Dédicace à tous ceux qui se sentent déprimés à l'approche du 19 décembre, je compatis, j'étais over stressé aussi ^^ mais relax, vous n'en serez que plus performants ! et comme d'hab, dédicace à tous les P1 parce que la PACES, c'est nul

Déclaration d'amour à mon co-tut' : ♥ Sfall ♥, tu es quelqu'un de formidable, n'en doute pas. Tu es vraiment le meilleur co-tut' que je pouvais espérer avoir tant professionnellement qu'humainement ♥ Gros gros big up à toi !!

Dédicace à tous les tuteurs, pcq je sais pas ce que ça donne de votre point de vue, mais vraiment on se donne tous pour vous (#RattrapagelsComing)

Dédi supplémentaire à Caro ♥ qui a corrigé les passages de bioch' de cette ronéo (et quelques fautes d'orthographe par ci par là, dans cette fiche et sur le fofo haha)