

Carbonyles et dérivés d'acide

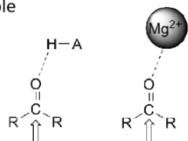
Additions nucléophiles sur cétone/aldéhyde Réactivité des énols

Le **groupe carbonyle** est C=O. On retrouve ce carbonyle dans de nombreuses fonctions notamment dans les **cétones** (C=O où le C est lié à 2 groupements alkyls) et les **aldéhydes** (C=O où le C est lié à un seul groupement alkyl et à un H). Ce groupement est de structure **trigonale plane** (sp^2). De plus, on retrouve une **polarisation** du groupement liée à la **différence d'électronégativité**. On retrouve également la notion de **polarisabilité** : une attaque acide ou métallique de l'oxygène déforme les électrons de la liaison π et accroît la polarisation. Cela facilite l'attaque sur le carbone δ^+ et permet une **attaque nucléophile**.

Polarisation de la double liaison carbone-oxygène :

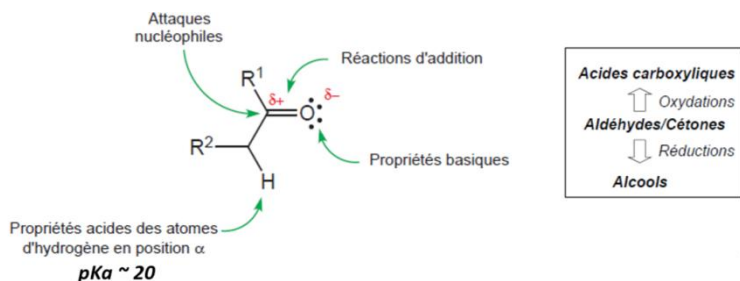


Polarisabilité – le nuage π est fortement polarisable



La **réactivité du carbonyle est dominée par les réactions d'addition**.

Les **cétones** sont moins réactives que les **aldéhydes** car les effets inductifs donneurs des alkyls diminuent la charge partielle positive du carbone et l'encombrement stérique gêne l'approche du nucléophile. Les cétones et les aldéhydes possèdent des propriétés **basiques** (Brønsted et Lewis), des propriétés **acides** (si présence d'un H en α du carbonyle) et peuvent subir des réactions **d'oxydation et de réduction**.



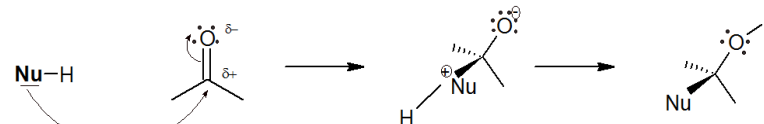
I) Additions nucléophiles

1) Addition de nucléophile fort (=sans activation)

a) Mécanisme général

Cette attaque est réservée aux **nucléophiles forts** : ^-CN , $\text{HC} \equiv \text{C}^-$, RMgX , RLi , **Hydrures...**

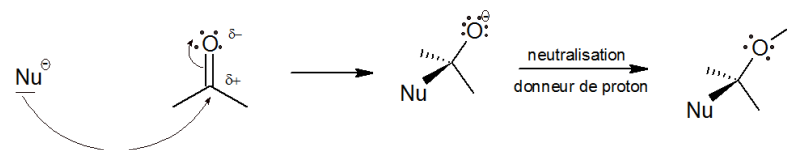
On retrouve 2 mécanismes selon si le nucléophile est chargé – ou s'il est lié à un H, mais on aboutira indépendamment à un **alcool**.



Mécanisme :

- Attaque du nucléophile relié à un H, basculement de la double liaison sur l'oxygène et formation d'un O^-
- L'hydrogène du nucléophile se déplace sur l'alcoolate par tautomérie (= prototropie : déplacement d'un H)

→ On obtient un alcool.



Mécanisme :

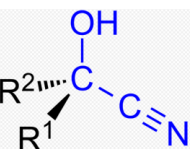
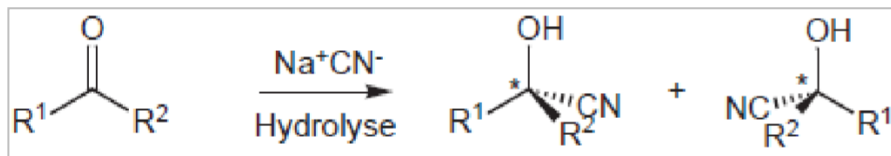
- Attaque du nucléophile chargé négativement : formation d'un **alcoolate**
- Neutralisation de l'alcoolate via une hydrolyse (réaction **acidobasique**)

→ On obtient un alcool.



L'attaque est **directe** et **irréversible**. On retrouve 2 faces d'attaque (car le carbonyle est **plan**), on peut attaquer indifféremment soit par le dessus, soit par le dessous ce qui conduit à un **mélange racémique** ou à un **couple de diastéréoisomères**.

b) Synthèse des cyanhydrines

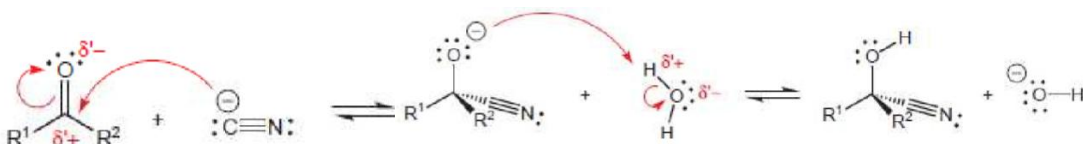


Le **cyanhydrine** formé est un composé où le carbone central porte les groupements OH et CN.

On utilise le Na^+CN^- **nucléophile fort** qui va attaquer le carbonyle.

Mécanisme :

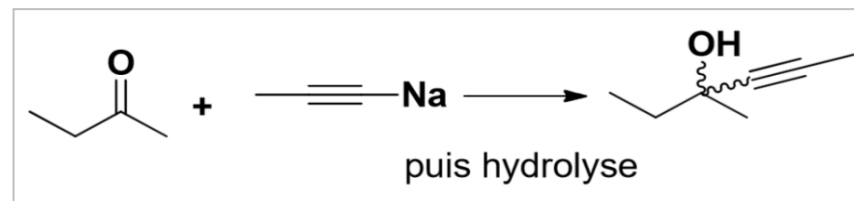
1. Attaque de l'anion cyanure CN^- : formation d'un **alcoolate**
2. Neutralisation de l'alcoolate via une hydrolyse (réaction AB).



On obtient un groupement hydroxyle OH mais l'ensemble du composé s'appelle une **cyanhydrine**.

En milieu **basique**, on peut retransformer la cyanhydrine en carbonyle.

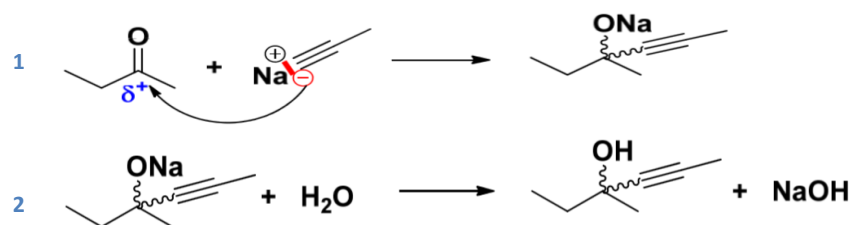
c) Synthèse des alcynures



$\text{H}_3\text{C}\equiv\text{C}^- \text{Na}^+$. Ici, c'est $\text{C}\equiv\text{C}^-$ (**bon nucléophile**) qui va attaquer.

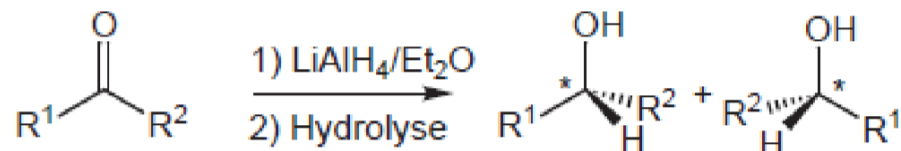
Mécanisme :

1. Attaque du **nucléophile fort chargé négativement** $\text{C}\equiv\text{C}^-$
 2. Neutralisation de l'alcoolate via une hydrolyse (réaction **acidobasique**)
- On obtient un alcool.

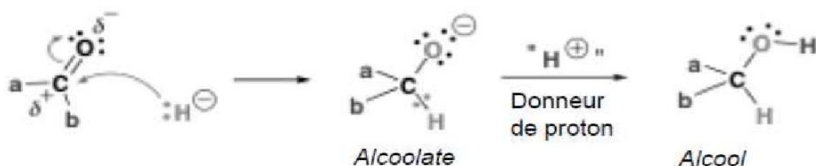


d) Réduction des carbonyles par les hydrures mixtes

LiAlH₄ ou NaBH₄



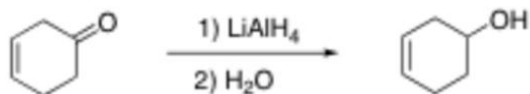
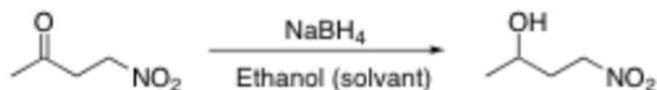
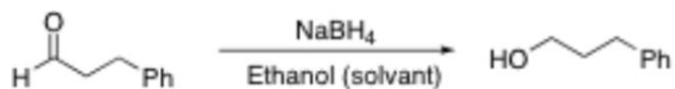
Addition des hydrures H- pour aboutir à des **alcools**. Les hydrures mixtes comme *LiAlH₄* possèdent une case vacante remplie par H⁻. Ces espèces peuvent donc libérer un H⁻. On retrouve les réactions d'oxydoréduction en milieu biologique (*NADPH* donne un H⁻).



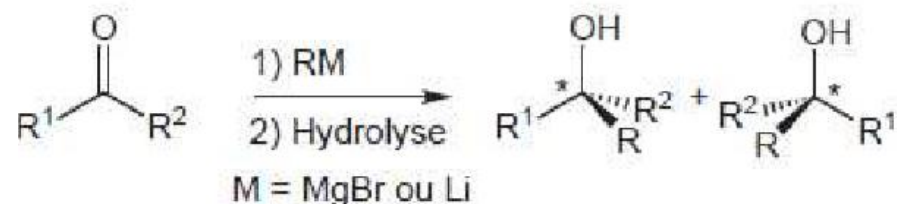
Le **mécanisme** est toujours le même :

1. Attaque de l'hydrure H⁻ (**nucléophile fort**), on forme un alcoolate puis
2. Hydrolyse (réaction AB) pour générer notre alcool.

Ex :



e) Addition des dérivés organomagnésiens



On utilise couramment 2 types d'organométalliques RM : les **organomagnésiens RMgX** (réactif de Grignard) et les organolithiens **RLi**.

Mécanisme (le même mécanisme)

1. Attaque du **nucléophile fort M-R**
2. Neutralisation de l'alcoolate via une hydrolyse (réaction **acidobasique**)

→ On obtient un alcool.

Pour toutes ces additions (**CN⁻, HC≡C⁻, RMgX, RLi, Hydrures**), l'attaque sur le carbonyle (espèce plane) peut se faire dans les 2 plans, on obtient un **mélange racémique** ou un **mélange de diastéreo-isomères** (sauf si le carbone formé n'est pas asymétrique).

Addition avec nucléophile fort (=sans activation)

nucléophiles forts : **CN⁻, HC≡C⁻, RMgX, RLi, Hydrures...**

- **Synthèse des cyanhydrines** **CN⁻**
- **Synthèse des alcynures** **HC≡C⁻**
- **Réduction des carbonyles : formation d'alcool** Hydrures
- **Addition des dérivés organomagnésiens** **RMgX, RLi**

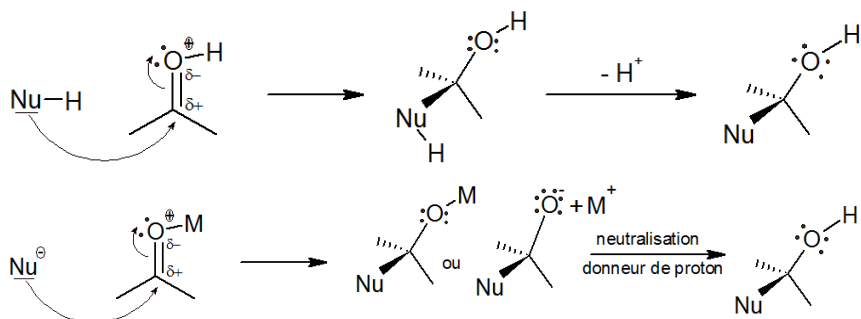


2) Additions avec un nucléophile faible : avec activation

a) Mécanisme général

Cette attaque est employée par les **nucléophiles faibles** : ROH, RNH₂, RSH
L'attaque directe n'est pas favorable, on nécessite une **catalyse acide** (donneuse de protons).

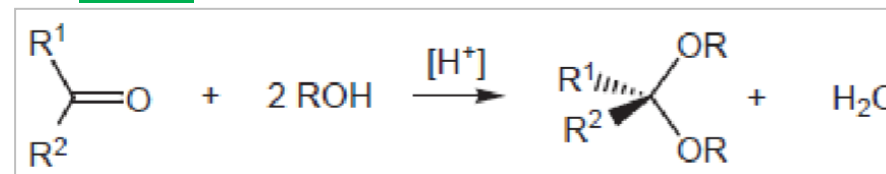
Pareil que précédemment, on retrouve 2 mécanismes utilisant des nucléophiles faibles qui conduisent à un alcool. L'**activation** permet d'augmenter l'électrophilie du carbone et permettre au nucléophile faible de pouvoir attaquer. Cette activation polarise le système π et se fait par le biais de proton ou de métaux (lithium...).



Pareil que précédemment, on peut attaquer indifféremment soit par le dessus, soit par le dessous ce qui conduit à un **mélange racémique** ou à un **couple de diastéréoisomères**

L'addition nucléophile d'un carbonyle conduit à la formation d'**alcool**. Avec ou sans activation, ces réactions sont sous contrôle **thermodynamique**, elles sont toutes **renversables** et dépendent des concentrations de chaque réactif dans le milieu.

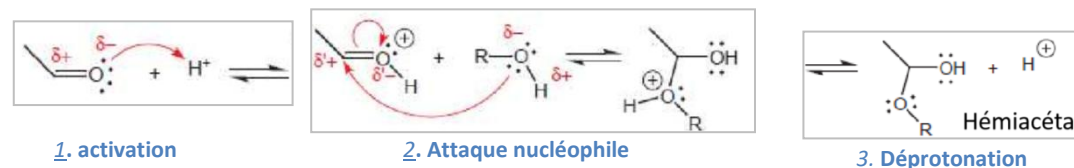
b) Addition d'alcools : formation d'hémiacétal puis d'acétal



L'alcool est un nucléophile qui n'est spontanément pas assez fort pour attaquer le carbone du groupement carbonyle. On a donc besoin d'un **catalyseur acide** (donneur de proton).

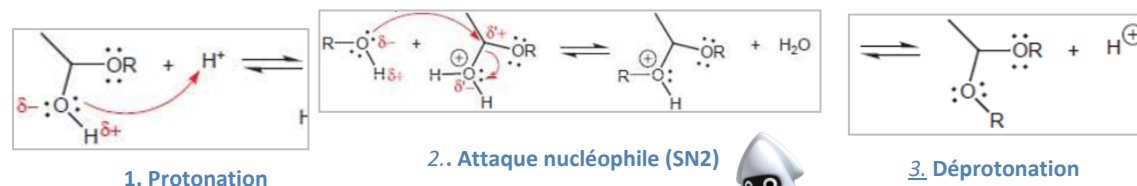
Mécanisme :

1. **Activation** du carbonyle par un proton.
2. **Attaque nucléophile de l'alcool ROH** sur le carbone électrophile
3. **Déprotonation de l'éther** : formation de l'**Hémiacétal**. (**Régénération du catalyseur**)



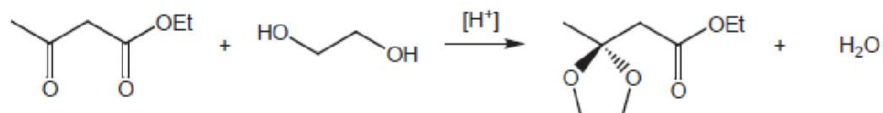
Puis formation de l'acétal depuis l'hémiacétal

4. **Protonation de l'alcool** (formation d'un ion oxonium, **excellent nucléofuge**)
5. **SN2 par un alcool** présent sur le carbone portant l'ion oxonium.
6. **Formation de l'acétal** (**régénération du H+**)



Les acétals sont stables en milieux **neutre** et **basique**. En milieu acide avec de l'eau, la réaction inverse libère un **carbonyle**.

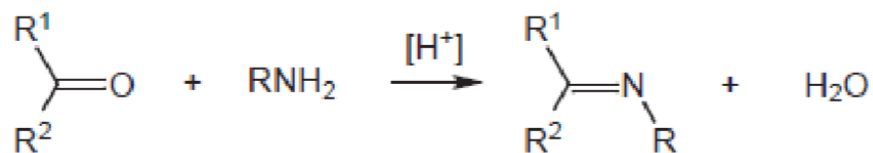
Bonus : protection des carbonyles via les acétals.



On transforme une cétone en **acétal cyclique** permet sa protection en milieu **neutre ou basique**. Ici, on pourra travailler sur la fonction ester sans toucher la cétone initiale.

Ensuite, pour **enlever la protection** on la met en **milieu acide** avec de l'eau.

c) Addition d'amine primaire : synthèse d'imines

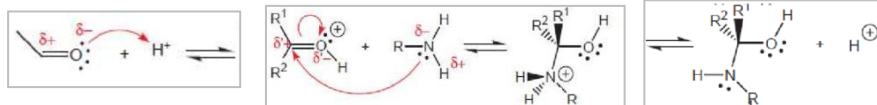


Les imines possèdent une **double liaison** et présente donc une **isomérisation Z/E**.

Les amines primaires sont des **nucléophiles faibles**, on a donc besoin d'une activation via une **catalyse acide**.

Mécanisme :

1. Activation du carbonyle (via la catalyse acide)
2. Attaque de l'amine primaire sur le carbone électrophile
3. Déprotonation de l'amine : régénération du catalyseur



1. Activation

2. attaque nucléophile

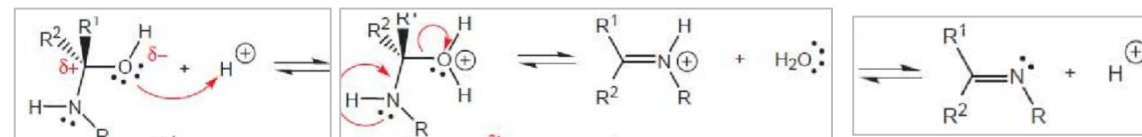
3. déprotonation

Puis :

4. Protonation de l'alcool via la catalyse

5. Départ de l'ion oxonium et formation de l'imine protonée

6. Déprotonation : régénération du catalyseur



4. Protonation

5. départ du nucléofuge, création d'imine protonée

6. Déprotonation

La réaction inverse forme un carbonyle.

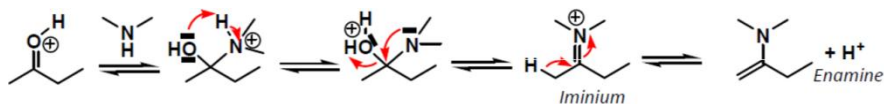
Bonus : Réaction de Strecker : préparation des α-aminoacides racémiques



Aldéhyde en présence d'ammoniac (NH₃) et d'acide cyanhydrique : le ⁻CN s'additionne sur un intermédiaire iminium. Ensuite, par hydrolyse, on obtiendra facilement un α-aminé.



d) Addition d'amine secondaire : synthèse d'énamines



Mécanisme :

1. **Activation** du carbonyle
2. **Attaque** de l'amine secondaire sur le carbone électrophile
3. **Transfert intramoléculaire** de protons : formation d'un ion oxonium
4. **Libération d'eau**, basculement du dnl pour former un **iminium**
5. **Élimination d'un H en alpha** de l'iminium (car cet amine ne possède pas directement de H) : l'amine récupère son dnl

→ Formation d'une **énamine**

On obtient un **énamine**, la moins substituée ++. Dans une des formes mésomères limite, on voit apparaître un **carbanion**. En effet, ce dernier est d'autant plus stable qu'il est peu substitué.

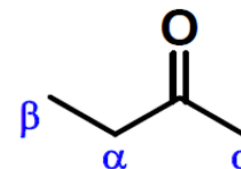
Addition de nucléophile faible (=avec activation)

nucléophiles faibles : ROH, RNH₂, amine secondaire, RSH

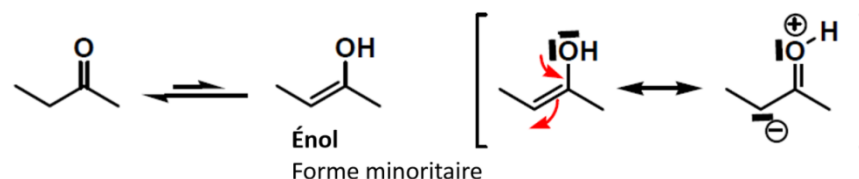
- **Synthèse d'hémiacétal puis d'acétal** ROH
- **Synthèse d'imine** à partir d'amine primaire RNH₂
- **Synthèse d'énamine** à partir d'amine secondaire

3) Cétone – énol

- Les **propriétés basiques** du carbonyle permettent son activation grâce à la captation d'un proton par le dnl de l'oxygène.
- Les **propriétés acides** de ce groupement sont portées par le proton en position 2 cad en α du carbonyle (acidité qu'en α ++).



a) Équilibre céto-énolique



Le passage d'une cétone à une énol se fait par transfert de proton (tautomérie). La forme **cétone** est **majoritaire par rapport à l'énol**. L'**énol** possède un caractère **nucléophile** (encore + visible sous forme de carbanion).



b) Enolisation

Cette réaction peut être **catalysée** par des acides ou des bases.

- En milieu basique

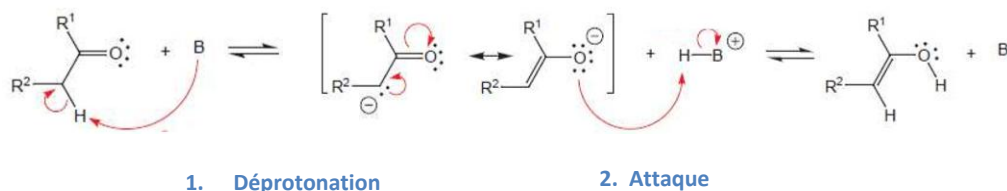
Mécanisme :

1. **Déprotonation** en alpha du carbonyle par la base : équilibre carbanion/énolate (où l'énolate est la forme prédominante car stabilisée par **mésomérie : alternance π)**

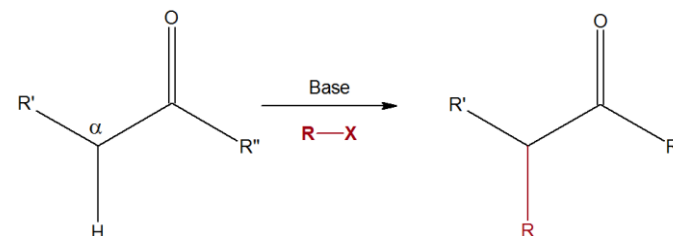
2. **Attaque nucléophile** de l'énolate sur HB : formation d'un **énol** et régénération de la base.

Cette réaction nécessite l'utilisation d'une **base très forte** (et peu nucléophile) : son pK_a doit être supérieur au pK_a du H en α (qui est d'environ **20**).

→ Formation d'énol



c) Alkylation des énolates (bons nucléophiles)

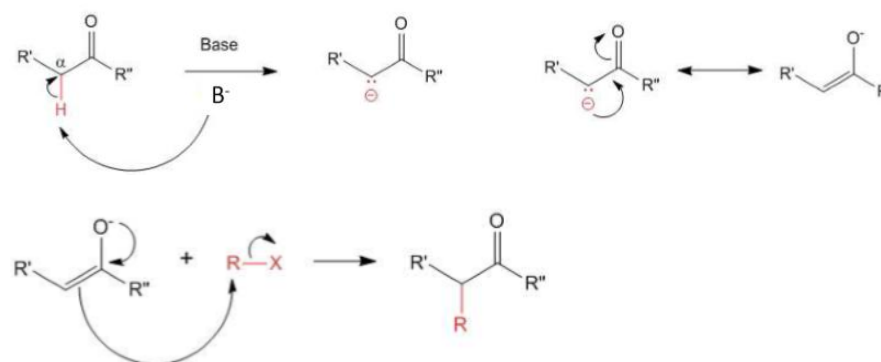


Mécanisme

1. Formation de l'énolate : **déprotonation** en α à l'aide d'une **base B^-** : équilibre carbanion/énolate puis

2. **S_N** : attaque sur le dérivé halogéné RX : **alkylation**. Cette attaque est de nouveau possible sur les 2 faces : conduit donc à un mélange **racémique**.

Méthode : prendre la forme carbanion et y rajouter le groupement R du dérivé halogéné.



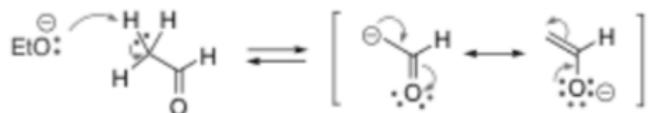
d) Addition nucléophile des énolates sur les carbonyles

Les **énolates** sont des **nucléophiles forts**.

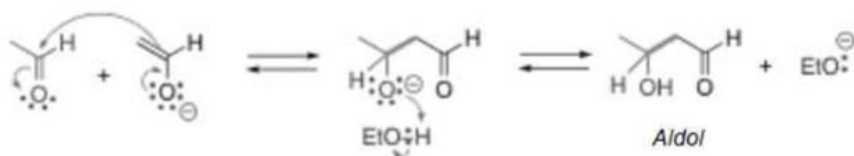
- Si le carbonyle est un aldéhyde, la réaction est une **aldolisation**, on **forme un aldol** (un aldéhyde avec en β un alcool).
- Si le carbonyle est une cétone, la réaction est une **cétolisation**, on **forme un céto** (une cétone avec en β un alcool).

Mécanisme :

1. **Déprotonation** en alpha du carbonyle par une base : formation de l'équilibre carbanion/énolate
2. **Attaque nucléophile** de cet énolate sur un autre carbonyle présent : formation d'un alcoolate
3. **Protonation** de l'alcool et régénération de la base.



1. Déprotonation de l'aldéhyde par la base : formation d'énolate



3. Attaque de l'énolate sur un aldéhyde
2. Protonation : formation d'un aldol

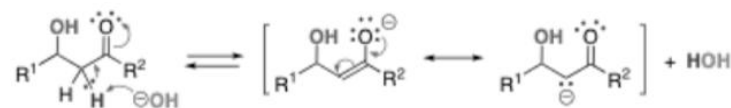
e) Crotonisation → création d'aldéhyde ou cétone α,β insaturé

La déshydratation des cétoles et des énols est une réaction de **crotonisation**. Elle peut se faire en milieu acide ou en milieu basique. Elle se fait également en milieu biologique lors de la formation de collagène.

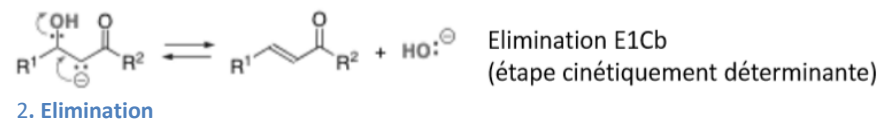
- **En milieu basique :** l'élimination de OH se fait sans protonation préalable, même si le groupement OH est un **très mauvais nucléofuge**, ici, l'élimination se fait quand même (*c'est une exception, car le produit obtenu est **thermodynamiquement plus stable** : on retrouve une double liaison conjuguée à un carbonyle. Néanmoins, c'est la seule exception. Généralement, le groupement OH doit toujours être traité pour ensuite partir*).

Mécanisme :

1. **Déprotonation** en α du carbonyle par une base OH : équilibre entre carbanion et alcoolate (énolate) et formation d'eau H_2O (déshydratation).
 2. Basculement du d_{nl} du carbanion pour former une double liaison : départ spontané de OH permettant la régénération de la base OH.
- Formation d'un **aldéhyde** ou d'une **cétone α,β insaturé**.



1. Déprotonation : libération d'eau
Equilibre énolate/carbanion



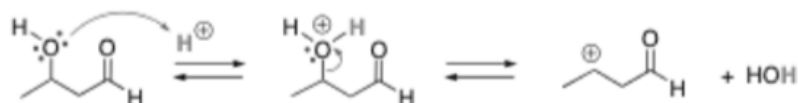
- **En milieu acide** : on traite le groupement OH pour qu'il devienne bon groupement partant (on forme un ion oxonium).

Mécanisme :

1. **Protonation de l'alcool** : formation du **carbocation** par départ de ce bon nucléofuge

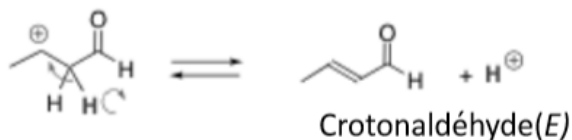
2. **Elimination d'un H en α** du carbonyle

→ Formation d'un **aldéhyde** ou d'une **cétone α,β insaturé**. (ci-dessous, on forme un crotonaldéhyde)



1. Protonation

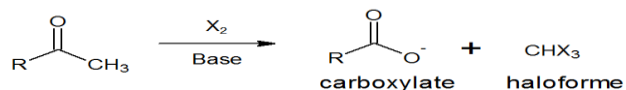
2. Départ du nucléofuge (carbocation)



Crotonaldéhyde(E)

3. Elimination d'un proton en α

f) Halogénéation des énolates :



R = H, alkyl, aryl
X = Cl, I, Br

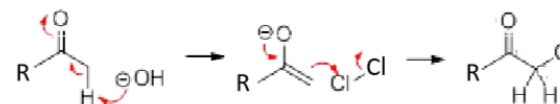
NB ++ : Il est nécessaire de trouver **CH₃** en α du carbonyle ++.
→ Formation d'un **haloforme** et d'un **carboxylate**.

- **En milieu basique** : polyaddition de X et formation d'haloforme

Mécanisme :

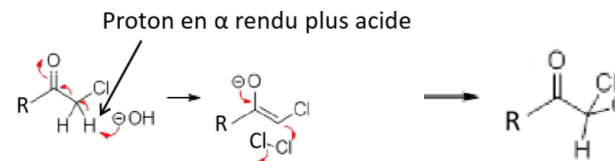
1. Déprotonation en α du carbonyle par une **base** : formation de l'énolate

2. Attaque nucléophile de la double liaison sur le dihalogène



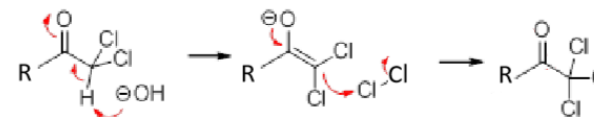
3. L'effet mésomère du carbonyle et inducteur attracteur de l'halogène rend le H encore + acide : déprotonation par la base formant une double liaison

4. Attaque nucléophile de la double liaison sur le dihalogène



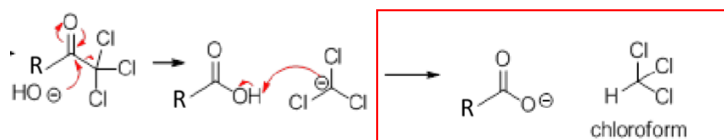
5. L'effet inducteur attracteur de l'halogène rend le 2^{ème} H encore + acide : déprotonation par la base formant une double liaison

6. Attaque nucléophile de la double liaison sur le dihalogène, on forme le trihalogénocétone.

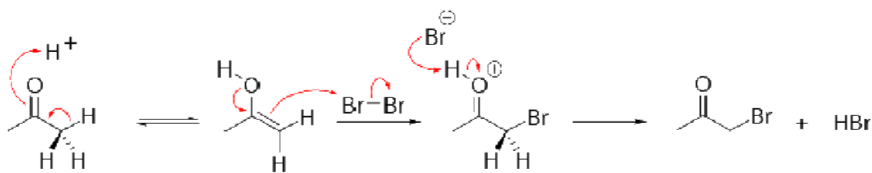


7. L'effet inductif attracteur des 3 halogènes augmente le caractère électrophile du carbonyle qui est attaqué par la base OH⁻. **Départ du trihalogène.**

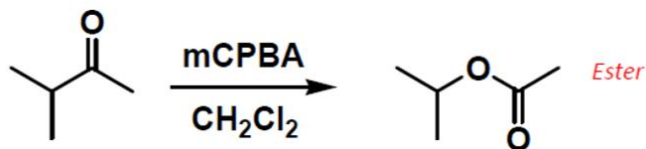
8. Le trihalogène se protone : formation d'un **haloforme** et d'un **carboxylate**.



- **En milieu acide : monohalogénéation**

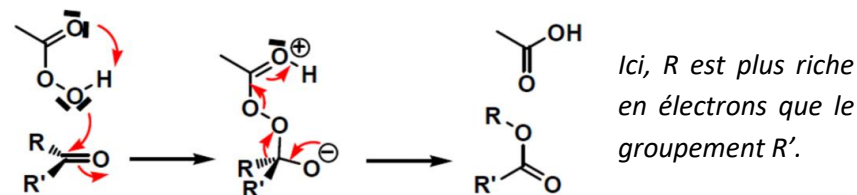


g) Oxydation : réaction de Bayer-Villiger



L'oxydation des cétones ou aldéhydes par les **péracides** (RCOOH *comme mCPBA*) conduit à des **esters**. C'est une réaction d'oxydation de Baeyer-Villiger.

Cette réaction est **régiosélective** : le groupement R le plus riche en électrons (*souvent le + substitué*) migre sur le O de l'ester.



- Péracide RCOOOH (mCPBA) sur un alcène → époxydation : époxyde
- Péracide RCOOOH (mCPBA) sur un carbonyle → oxydation : ester ++

Enol

- **Équilibre céto-énolique** transfert de protons
- **Enolisation** formation d'énol
- **Alkylation des énolates**
- **Aldolisation/cétolisation** addition nucléophile des énolates sur un autre carbonyle présent
- **Crotonisation (=déshydratation des aldols/cétols)** formation d'un aldéhyde ou d'une cétone α,β insaturé.
- **Halogénéation des énolates** monohalogénéation en milieu acide, polyaddition de X en milieu basique
- **Oxydation** formation d'ester

