

# UE 1 : Chimie Organique

PACES - UFR Médecine – Université Nice-Sophia Antipolis - Année universitaire 2015-2016

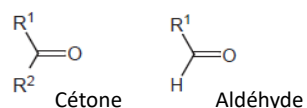
S. AZOULAY

## La réactivité en chimie organique

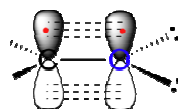
2

### Dérivés carbonyles : aldéhydes-cétones

Caractéristiques générales des fonctions



Structure trigonale plane ( $sp^2$ )  
Angle de liaison  $120^\circ$



Energies de liaison ( $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ ) :

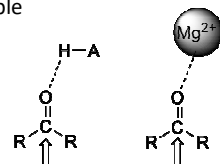
Longueurs moyennes des liaisons:	C=O	1,20 Å
	C-O	1,43 Å
	C=C	1,34 Å
	C-C	1,54 Å

C=O	708	⇒ liaison $\pi$ 348
C-O	360	
C=C	615	
C-C	348	

Polarisation de la double liaison carbone-oxygène :



Polarisabilité – le nuage  $\pi$  est fortement polarisable



3

### Dérivés carbonyles : aldéhydes-cétones

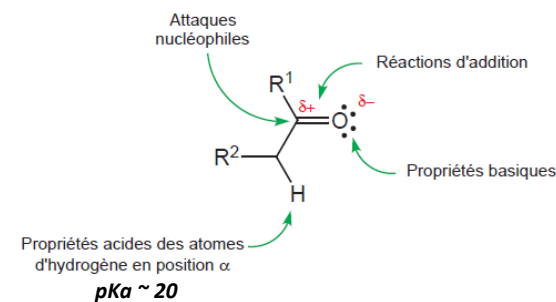
Caractéristiques générales des fonctions

La **réactivité** du groupe carbonyle est dominée par les **réactions d'additions**. La polarisation et polarisabilité de la double liaison la rend sensible aux **attaques nucléophiles**.

Les **cétones** sont moins réactives que les **aldéhydes** vis-à-vis des **attaques nucléophiles** (effets inductifs donateurs des substituants et encombrement stérique).

L'existence de doublets non liants sur l'atome d'oxygène confère aux dérivés carbonyles des **propriétés basiques**.

Les dérivés carbonyles qui ont au moins un atome d'hydrogène en position  $\alpha$  possèdent aussi un **caractère acide**.



<b>Acides carboxyliques</b>
↑ Oxydations
<b>Aldéhydes/Cétones</b>
↓ Réductions
<b>Alcools</b>

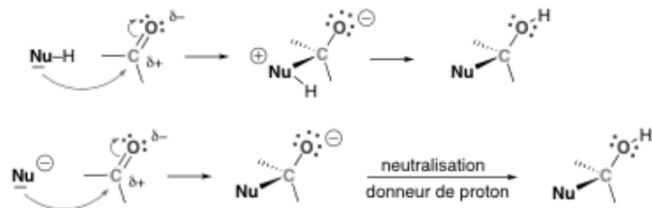
4

## Dérivés carbonyles : aldéhydes-cétones

Réactions d'addition nucléophile

Deux cas de figures :

### I. Sans activation de la fonction carbonyle:



Addition d'un **nucléophile fort** (HC≡C-, -CN, RMgX, RLi, hydrures...)

=> Attaque directe et irréversible

=> 2 faces possibles, conduit à un racémique ou un couple de diastéréoisomères

Le produit final est généralement obtenu après hydrolyse

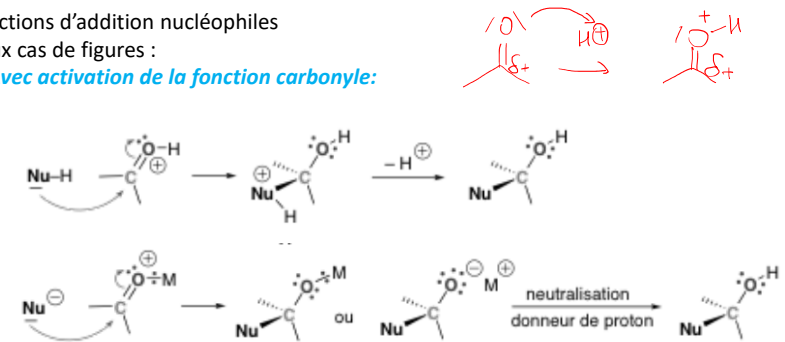
5

## Dérivés carbonyles : aldéhydes-cétones

Réactions d'addition nucléophile

Deux cas de figures :

### II. Avec activation de la fonction carbonyle:



Addition en présence d'un **nucléophile faible** (ROH, RNH2, RSH...)

=> Attaque directe pas favorable, **nécessite une catalyse acide**

=> 2 faces possibles, conduit à un racémique ou un couple de diastéréoisomères

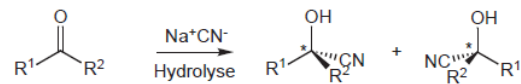
L'ensemble des réactions est sous **contrôle thermodynamique**, elles sont toutes **renversables et dépendent des concentrations de chaque réactif** dans le milieu.

6

## Dérivés carbonyles : aldéhydes-cétones

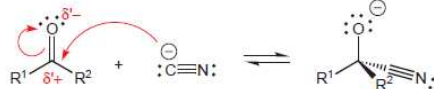
### I.1 Synthèse des cyanhydrines

Bilan :

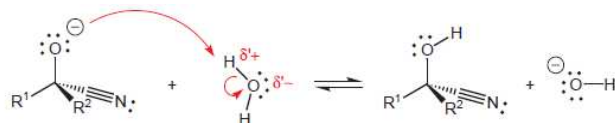


Mécanisme

Première étape : attaque nucléophile de l'anion cyanure sur le site électrophile du groupe carbonyle.



Seconde étape : réaction acido-basique avec l'eau qui intervient comme donneur de proton.



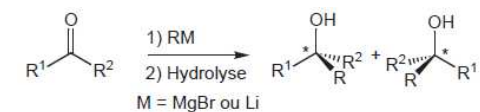
Il est facile de retransformer une cyanhydrine en dérivé carbonyle en se plaçant dans des conditions basiques.

7

## Dérivés carbonyles : aldéhydes-cétones

### I.2 Addition nucléophile des dérivés organométalliques

Bilan :

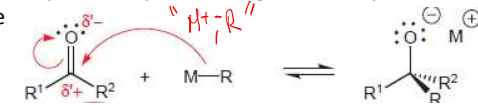


RMgX : organomagnésiens ou réactif de Grignard

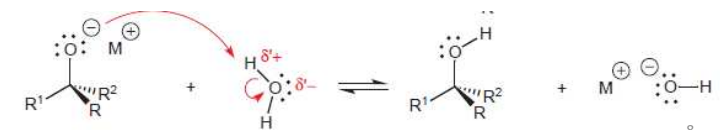
RLi : organolithiens ()

Mécanisme :

Première étape : attaque nucléophile de l'organométallique sur le site électrophile du groupe carbonyle



Seconde étape : réaction acido-basique avec l'eau.

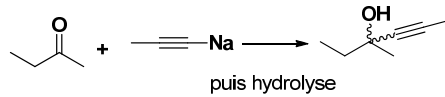


8

## Dérivés carbonyles : aldéhydes-cétones

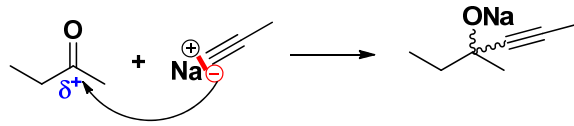
### I.3 Addition nucléophile des alcynures

Bilan :

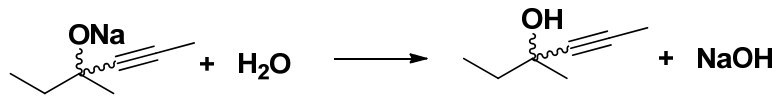


Mécanisme :

Première étape : attaque nucléophile de l'alcynure sur le site électrophile du groupe carbonyle



Seconde étape : réaction acido-basique avec l'eau.

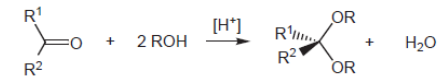


9

## Dérivés carbonyles : aldéhydes-cétones

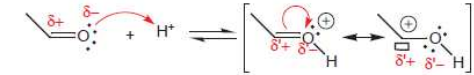
### II.1 Addition d'alcools: Formation d'hémiacétals et d'acétals

Bilan :

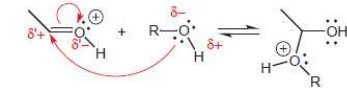


Mécanisme : formation de l'hémiacétal

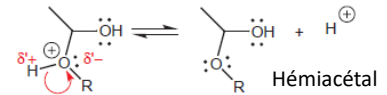
Première étape : activation du caractère électrophile du dérivé carbonyle par protonation de l'atome d'oxygène.



Deuxième étape : attaque nucléophile de l'alcool sur le dérivé carbonyle protoné.



Troisième étape : déprotonation de l'hémiacétal.

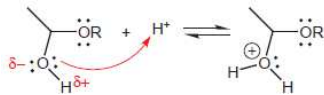


10

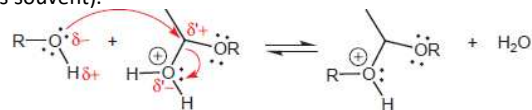
## Dérivés carbonyles : aldéhydes-cétones

Mécanisme : formation de l'acétal.

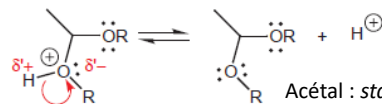
Première étape : protonation de l'hémiacétal.



Deuxième étape : substitution nucléophile de l'alcool sur l'hémiacétal protoné (mécanisme S<sub>N</sub>2 le plus souvent).

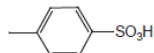


Troisième étape : déprotonation de l'acétal.



Acétal : stables en milieu neutre et basique.

Pour obtenir un rdt satisfaisant, il est préférable d'utiliser un acide "sec" tel que l'acide *para*-toluènesulfonique



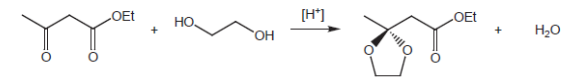
La réaction inverse libère la fonction carbonyle. **Déprotection, conditions: H<sub>3</sub>O<sup>+</sup>**

11

## Dérivés carbonyles : aldéhydes-cétones

### II.1 Addition d'alcools: Formation d'hémiacétals et d'acétals

Les acétals sont de bons groupements protecteurs des dérivés carbonyles en milieu neutre ou en milieu basique

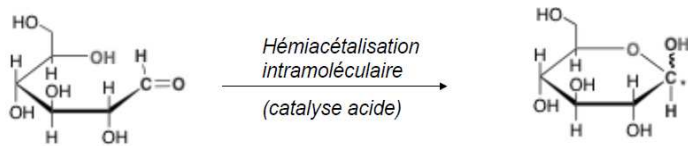


12

## Dérivés carbonyles : aldéhydes-cétones

Hémiacétals – Application aux sucres

En milieu acide, On peut assister à une **hémiacétalisation intramoléculaire**



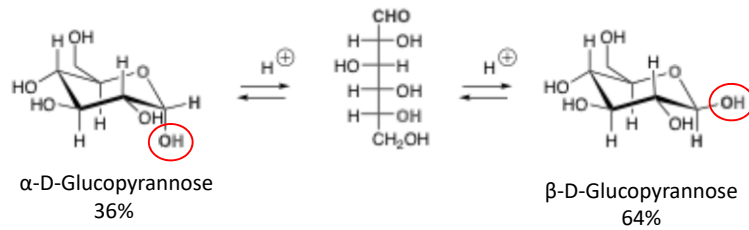
D-(+)-Glucose (0,01%)

Forme « ouverte » aldéhydrique

D-(+)-Glucopyranose (>99%)

Forme hémiacétal cyclique stable

Interconversion des 2 formes pyranosiques (formes cycliques) du D-glucose via la forme en chaîne ouverte:

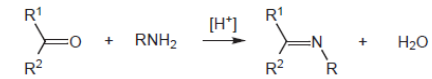


13

## Dérivés carbonyles : aldéhydes-cétones

### II.2 Addition d'amines primaires : Formation d'imines

Bilan :

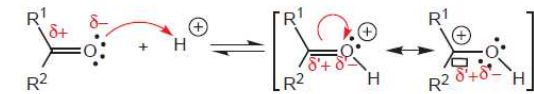


Les imines présentent une isomérie Z/E.

Les imines jouent un rôle biologique important (métabolisme des acides aminés, mécanismes de la vision).

Mécanisme

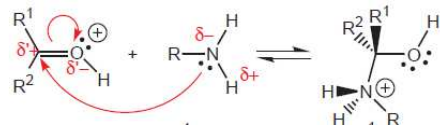
Première étape : activation du caractère électrophile du dérivé carbonyle par protonation de l'atome d'oxygène.



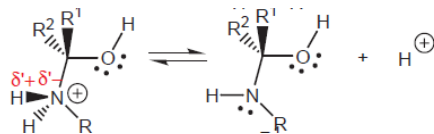
14

## Dérivés carbonyles : aldéhydes-cétones

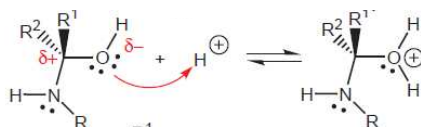
Deuxième étape : attaque nucléophile de l'amine sur le dérivé carbonyle protoné.



Troisième étape : déprotonation.



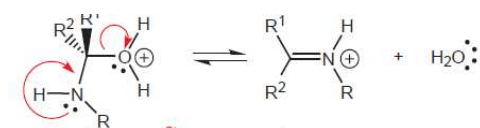
Quatrième étape : protonation de l'atome d'oxygène.



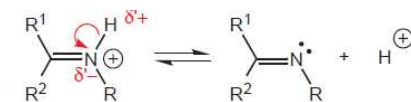
15

## Dérivés carbonyles : aldéhydes-cétones

Cinquième étape : élimination intramoléculaire d'eau.



Sixième étape : déprotonation de l'imine.

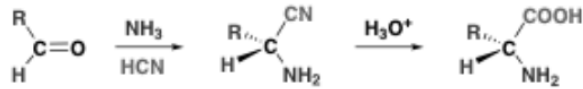


La réaction inverse libère la fonction carbonyle. **hydrolyse, conditions: H<sub>3</sub>O<sup>+</sup>**

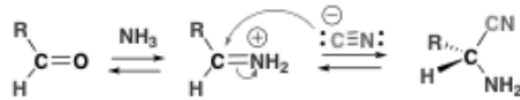
16

## Dérivés carbonyles : aldéhydes-cétones

### Application: Réaction de Strecker – Préparation des α-aminoacides



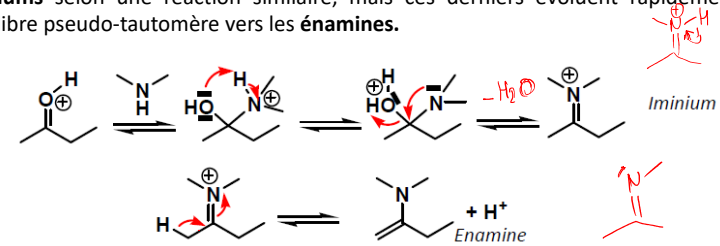
Mécanisme: L'ion cyanure s'additionne sur un iminium intermédiaire



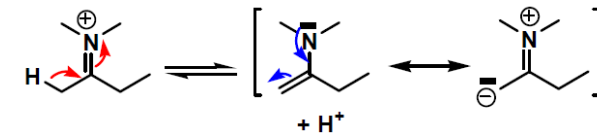
17

## Dérivés carbonyles : aldéhydes-cétones

Les cétones ou les aldéhydes réagissent avec les **amines secondaires** pour former les **iminiums** selon une réaction similaire, mais ces derniers évoluent rapidement par équilibre pseudo-tautomère vers les **énamines**.



L'énamine la **moins substituée** est généralement favorisée en raison de sa forme mésomère qui laisse apparaître un carbanion dans la forme limite.

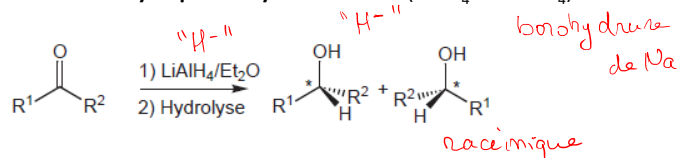


18

## Dérivés carbonyles : aldéhydes-cétones

### Réduction des dérivés carbonyles par les hydrures mixtes (LiAlH<sub>4</sub> ou NaBH<sub>4</sub>)

Bilan :

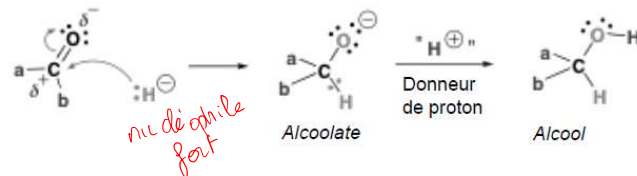


NaBH<sub>4</sub> et LiAlH<sub>4</sub> – Structures de Lewis:



⇒ Donneurs d'hydrures : H<sup>-</sup>

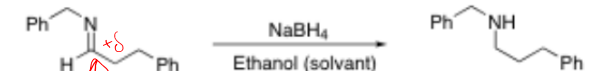
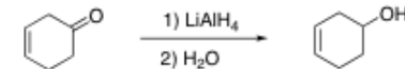
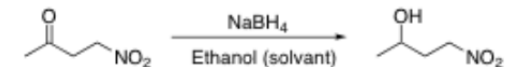
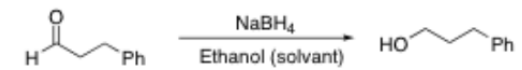
Mécanisme (simplifié)



19

## Dérivés carbonyles : aldéhydes-cétones

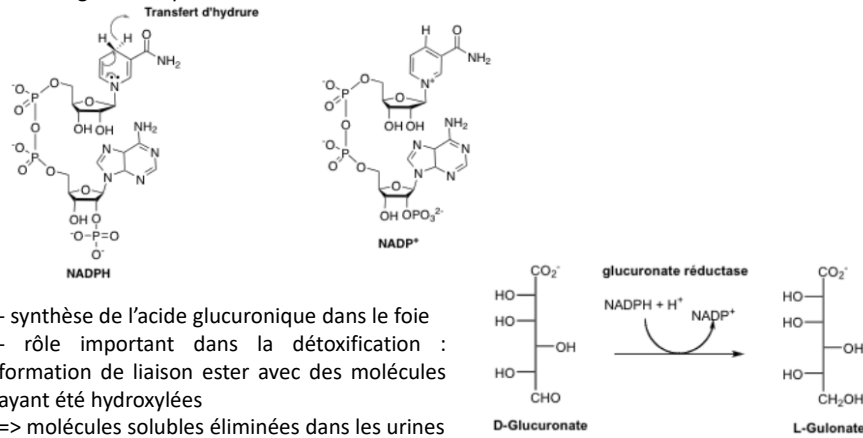
Exemples :



20

## Dérivés carbonyles : aldéhydes-cétones

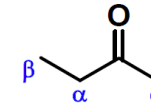
Les réactions d'oxydo-réduction biologiques impliquent des enzymes qui nécessitent des co-facteurs type NADH ou NADPH (nicotinamide adénine dinucléotide phosphate). Ces enzymes catalysent le transfert réversible d'hydrure du co-facteur vers un substrat. Le NADPH intervient par exemple dans la biosynthèse des acides gras ou le cycle de l'acide glucuronique.



- synthèse de l'acide glucuronique dans le foie
- rôle important dans la détoxification : formation de liaison ester avec des molécules ayant été hydroxylées
- => molécules solubles éliminées dans les urines

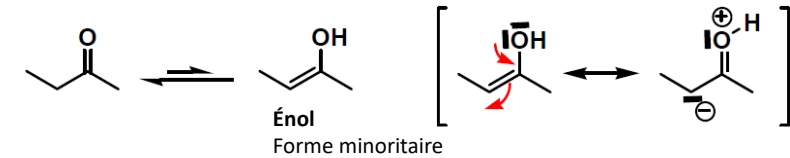
## Dérivés carbonyles : aldéhydes-cétones

Réactions dues à la mobilité de protons portés par un atome de carbone en α du groupe carbonyle



Formation des énols et énolates

La mobilité des protons en α du groupe carbonyle est à l'origine de la **tautomérie céto-énolique** dont le bilan correspond à une migration 1,3 du proton avec basculement de la double liaison

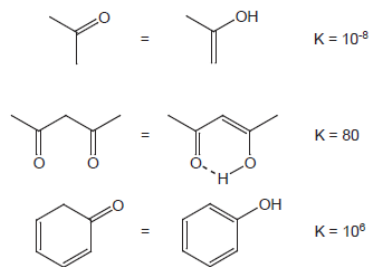


⇒ met en évidence l'**acidité du proton en α des fonctions carbonyles**.

22

## Dérivés carbonyles : aldéhydes-cétones

Les constantes d'équilibre de réaction d'énolisation dépendent fortement de la structure des molécules concernées et impliquent différents facteurs de stabilisation de la forme énolique tels que la formation de liaisons hydrogène, ou l'aromaticité



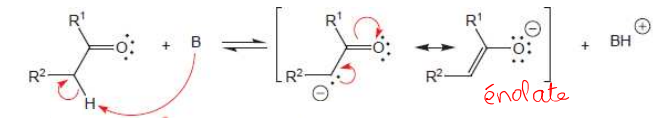
23

## Dérivés carbonyles : aldéhydes-cétones

L'énolisation peut être catalysée par les acides et les bases

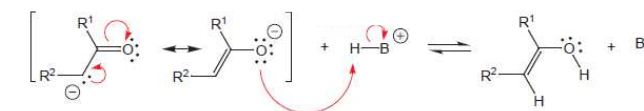
En milieu basique :

Première étape : déprotonation du dérivé carbonylé.



Il est possible d'écrire deux structures limites représentatives pour le dérivé carbonylé déprotonné.

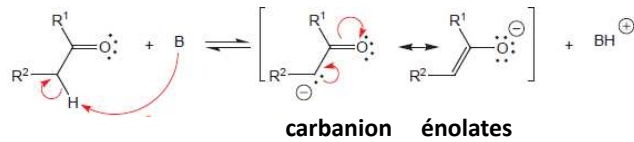
Seconde étape : protonation de l'anion.



24

## Dérivés carbonyles : aldéhydes-cétones

Si on considère le couple acido-basique associé au proton en  $\alpha$  du carbonyle, la base conjuguée appelée **énolate** est stabilisée par **mésomérie avec le carbonyle** (alternance  $n-\sigma-\pi$ ).



Le  $pK_a$  des protons en  $\alpha$  du carbonyle est **voisin de 20**. Il est donc facile de former les ions énolates en présence d'une **base forte peu nucléophile** : LDA, tBuOK...

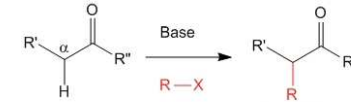
On forme donc des **énolates** qui peuvent réagir en tant que **nucléophiles**

25

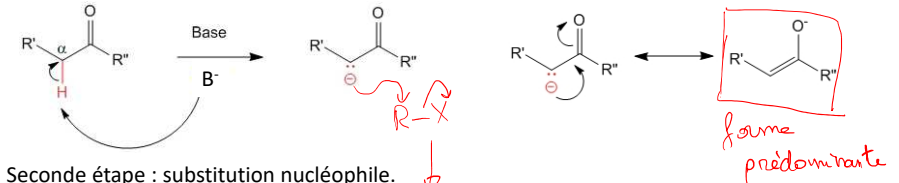
## Dérivés carbonyles : aldéhydes-cétones

### Alkylation des énolates

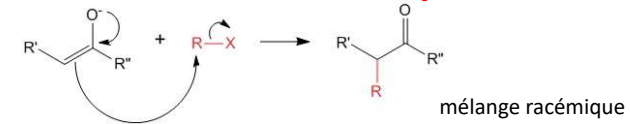
Bilan :



Première étape : déprotonation du dérivé carbonyle.



Seconde étape : substitution nucléophile.



26

## Dérivés carbonyles : aldéhydes-cétones

### Additions nucléophiles des énols et énolates sur les dérivés carbonyles :

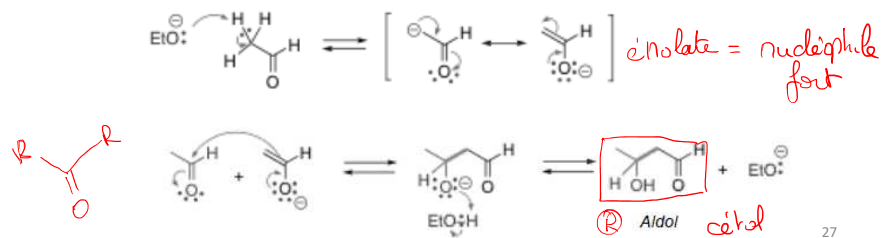
Il s'agit d'une catégorie de réactions extrêmement importantes pour créer des liaisons C - C, tout aussi bien en chimie qu'en biologie.

Lorsque le dérivé carbonyle est un **aldéhyde**, la réaction s'appelle une **aldolisation**, et l'adduit formé un **aldol**.

Lorsque le dérivé carbonyle est une **cétone**, la réaction s'appelle une **cétolisation**, et l'adduit formé un **cétol**.

Les aldolisations peuvent être catalysées par les acides et les bases.

Exemple de l'éthanal (acétaldéhyde) : conditions EtONa / EtOH

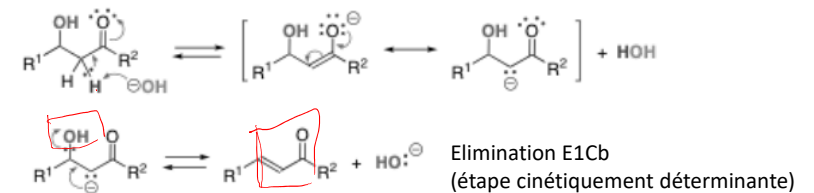


27

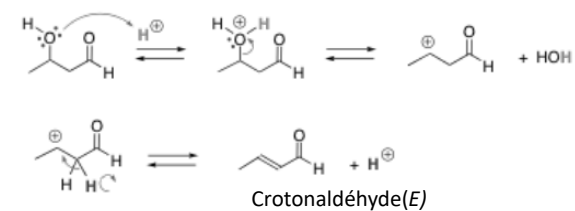
## Dérivés carbonyles : aldéhydes-cétones

En chauffant ensuite le milieu on peut assister à une réaction de **déshydratation conduisant à un aldéhyde  $\alpha,\beta$  insaturé**. On parle de réaction de **crotonisation**.

Mécanisme en milieu basique :



Mécanisme en milieu acide :



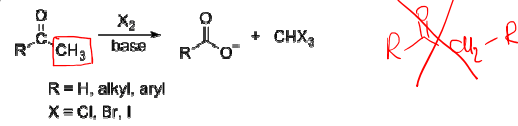
28

## Dérivés carbonyles : aldéhydes-cétones

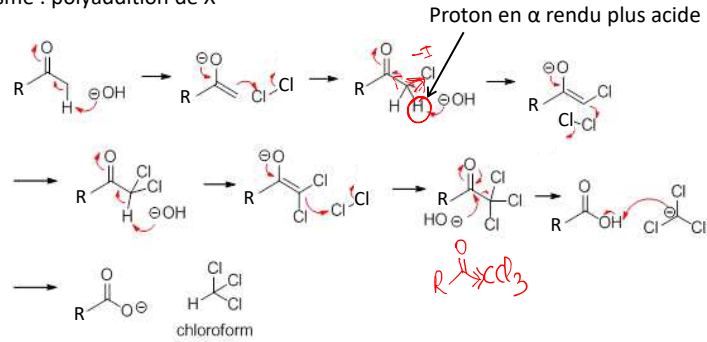
### Halogénéation des énolates

Réaction haloforme, cas particulier

Bilan :



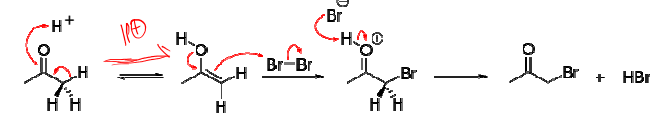
Mécanisme : polyaddition de X



29

## Dérivés carbonyles : aldéhydes-cétones

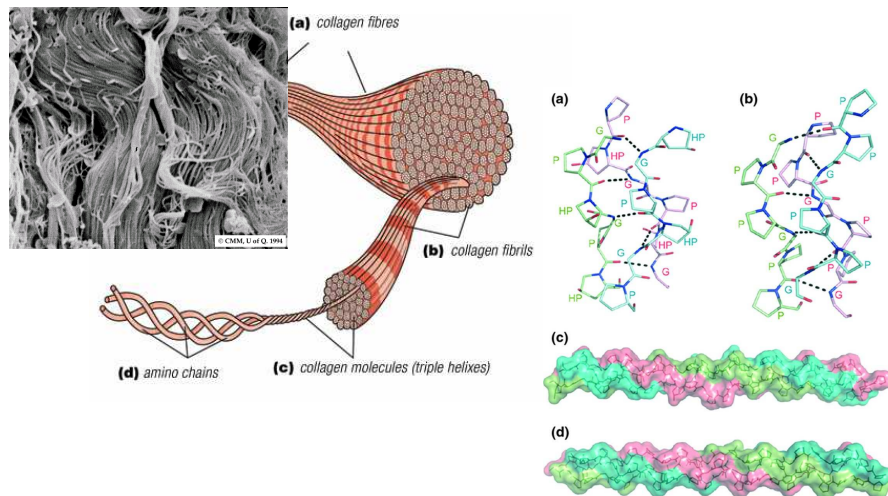
Monohalogenation possible en milieu acide : réactivité de l'énol



30

## Dérivés carbonyles : aldéhydes-cétones

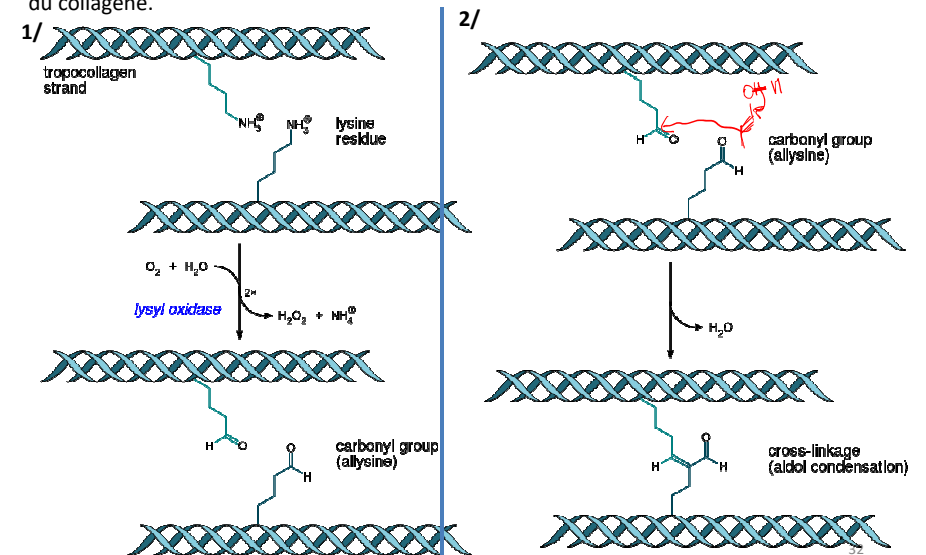
Aldolisation-crotonisation en milieu biologique : Réticulation des chaînes peptidiques du collagène.



31

## Dérivés carbonyles : aldéhydes-cétones

Aldolisation-crotonisation en milieu biologique : Réticulation des chaînes peptidiques du collagène.

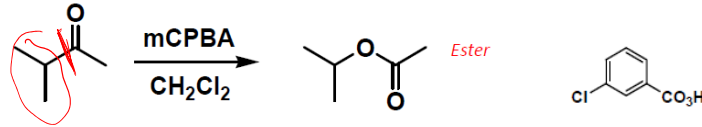


32

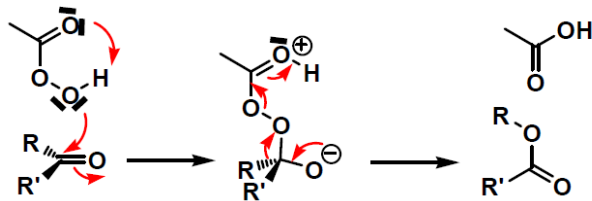
## Dérivés carbonyles : aldéhydes-cétones

### Oxydation des groupement carbonyles : obtention d'esters

L'oxydation des cétones (aldéhydes) par les peracides ( $\text{RCO}_3\text{H}$ ) conduit aux esters (oxydation de Baeyer-Villiger). La réaction est régiosélective puisqu'on observe la migration du groupement le plus riche en électron, généralement le plus substitué.

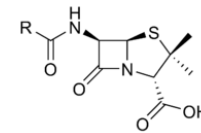
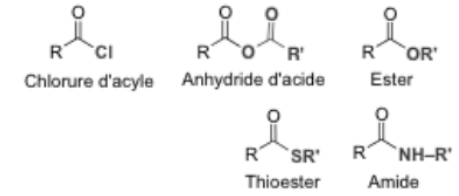
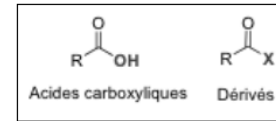


Mécanisme :

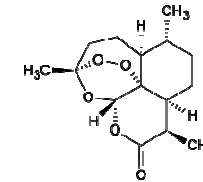


33

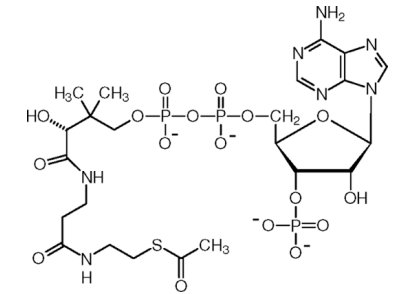
## Dérivés carbonyles : acides carboxyliques et dérivés



Amide intramoléculaire :  
lactame  
β-lactame



artémisinine

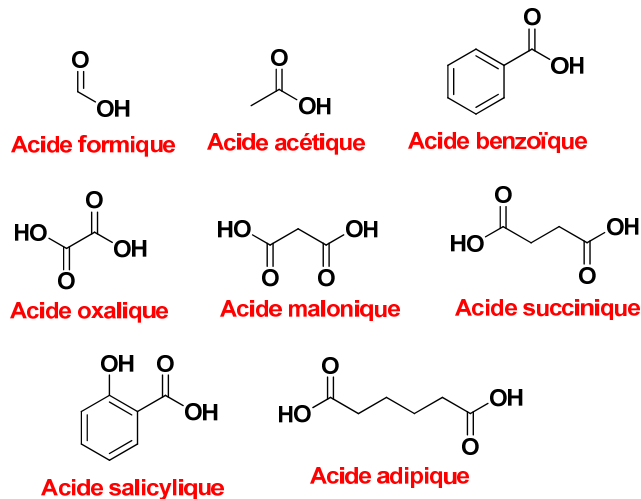


Acétyl co-enzyme A

34

## Dérivés carbonyles : acides carboxyliques et dérivés

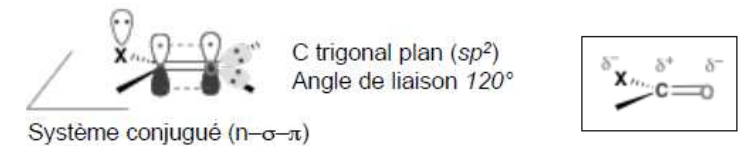
De nombreux noms d'acides carboxyliques simples sont des noms triviaux largement utilisés.



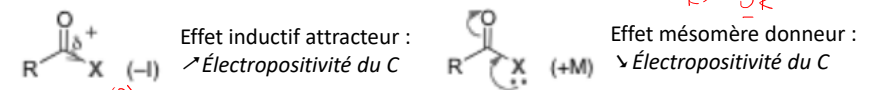
35

## Dérivés carbonyles : acides carboxyliques et dérivés

Structure:

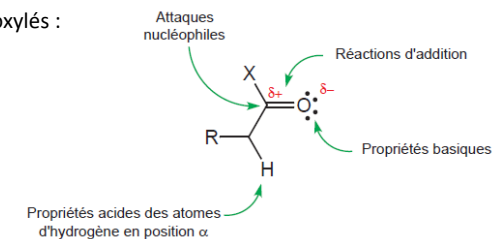


Influence de X sur le groupe carbonyle : effets inductifs et résonance



X est hybridé  $\text{sp}^2$  et le doublet non liant est dans une orbitale p pure qui est délocalisée

réactivité des dérivés carboxylés :

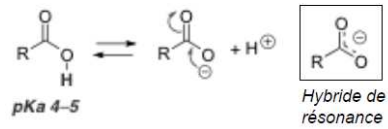


Propriétés acides des atomes d'hydrogène en position  $\alpha$

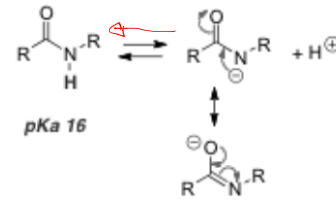
36

## Dérivés carbonyles : acides carboxyliques et dérivés

Acidité : acides carboxyliques



Acidité : Amides

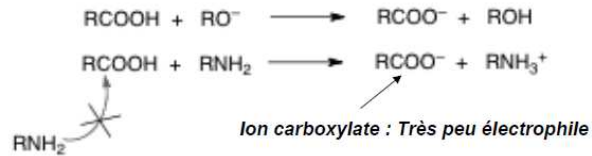


Rappels : ROH/RO⁻ (pKa 16), RNH₃⁺/RNH₂ (pKa 10)

Acides carboxyliques + nucléophiles basiques = Réactions acide-base

Dans ce cas, l'addition nucléophile est non prioritaire et très difficile.

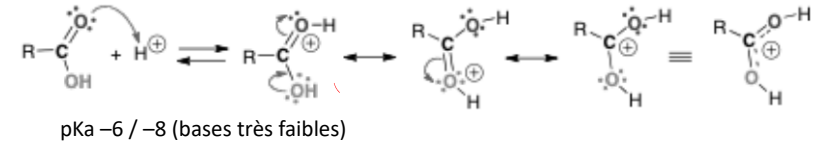
Exemples:



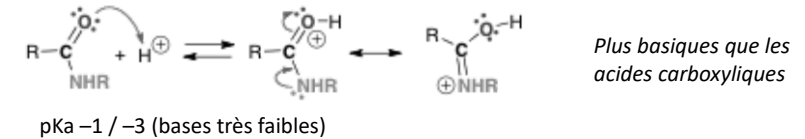
37

## Dérivés carbonyles : acides carboxyliques et dérivés

Basicité : Acides carboxyliques



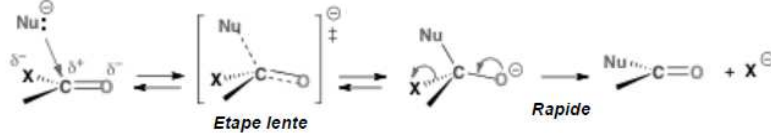
Basicité : Les amides



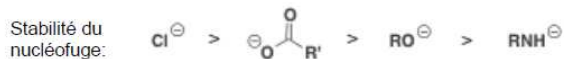
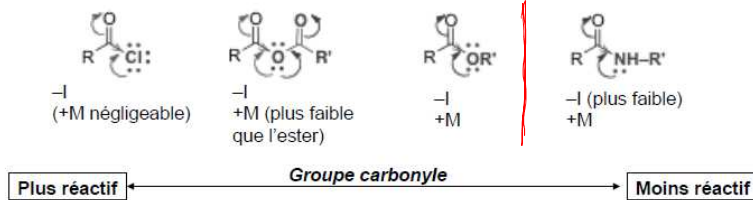
38

## Dérivés carbonyles : acides carboxyliques et dérivés

Réactions d'addition-élimination :



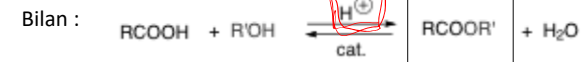
Réactivité des différents dérivés : Influence de la résonance et des effets inductifs



39

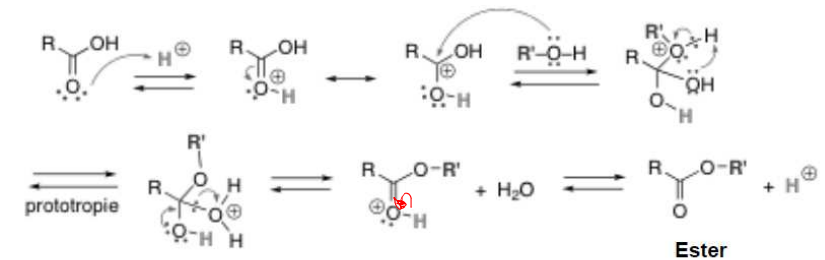
## Dérivés carbonyles : acides carboxyliques et dérivés

Réactions d'estérification/hydrolyse en milieu acide



Mécanisme :

La fonction carbonyle doit être activée par protonation.



mécanisme multi-étape où toutes les réactions sont **renversables**. La réaction est donc sous contrôle thermodynamique.

Elle est accélérée par catalyse acide, et l'élimination de l'eau au fur et à mesure de sa formation permet de déplacer l'équilibre global vers la formation de l'ester.

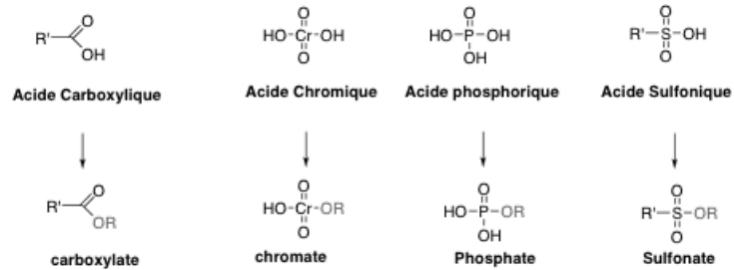
40

## Dérivés carbonyles : acides carboxyliques et dérivés

### Formation d'esters organiques et inorganiques à partir d'alcool

D'une manière générale, les esters sont des fonctions obtenues par réaction d'un alcool avec un acide après déshydratation.

Il est possible de distinguer deux classes d'esters, organiques et inorganiques, suivant la nature de l'acide de départ :



41

## Dérivés carbonyles : acides carboxyliques et dérivés

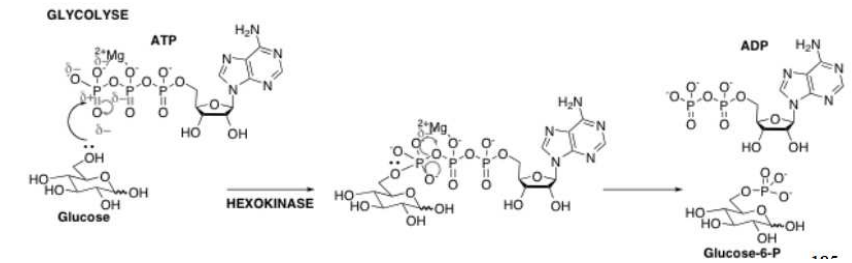
### Les phosphates sont des esters de l'acide phosphorique abondants dans le vivant

La phosphorylation (addition d'un groupement phosphate ( $PO_4^{3-}$ )) joue des rôles multiples dans le vivant :

- signalisation cellulaire (phosphorylation des tyrosines, des thréonines, des sérines au niveau des récepteurs protéiques).

- L'ATP, l'intermédiaire "riche en énergie" des cellules, est synthétisé entre autre dans les mitochondries par addition d'un troisième groupement phosphate à l'ADP

- La phosphorylation des oses prévient leur sortie de la cellule. En effet leur transporteur n'a alors plus d'affinité pour eux. Cette phosphorylation est la première étape de la glycolyse.



42

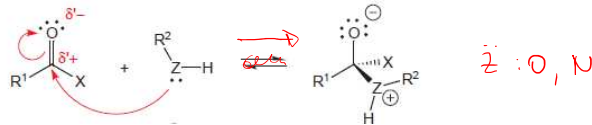
## Dérivés carbonyles : acides carboxyliques et dérivés

Les esters sont également synthétisés à partir des chlorures d'acides selon une réaction qui va évoluer spontanément ( $\Delta rG < 0$ ) vers la formation du produit final.

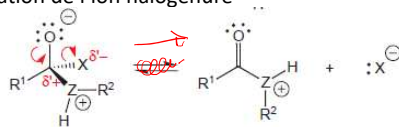
La réaction est dite totale et est à la fois cinétiquement et thermodynamiquement favorisée.

Mécanisme de la réaction des alcools et des amines avec les chlorures d'acyle

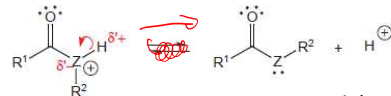
Première étape : attaque nucléophile de l'alcool ou de l'amine sur le chlorure d'acyle



Deuxième étape : élimination de l'ion halogénure



Troisième étape : déprotonation.

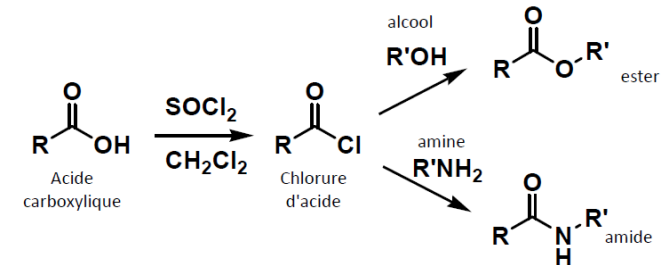


Libération HX

43

## Dérivés carbonyles : acides carboxyliques et dérivés

La synthèse des chlorures d'acyle est effectuée par action d'agents halogénants sur les acides carboxyliques correspondant



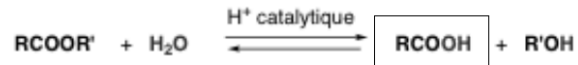
44

## Dérivés carbonyles : acides carboxyliques et dérivés

### Hydrolyse en milieu acide

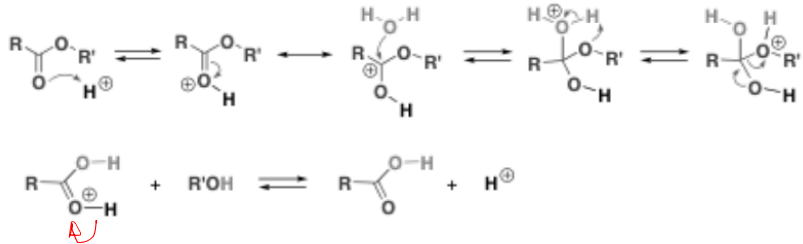
a) Esters

Bilan:



Mécanisme:

Activation de la fonction C=O par protonation puis addition d'eau.



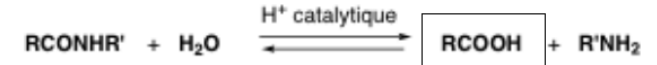
45

## Dérivés carbonyles : acides carboxyliques et dérivés

### Hydrolyse en milieu acide

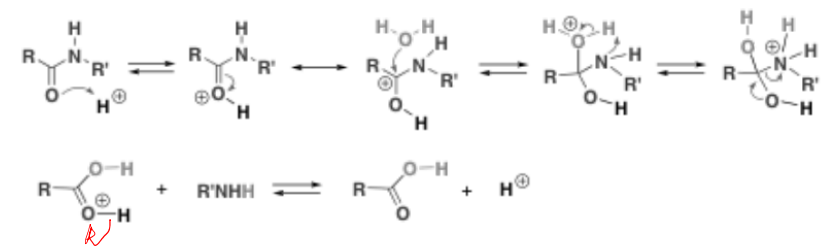
a) Amides

Bilan:



Mécanisme:

Activation de la fonction C=O par protonation puis addition d'eau.



46

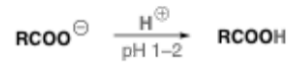
## Dérivés carbonyles : acides carboxyliques et dérivés

### Saponification des esters

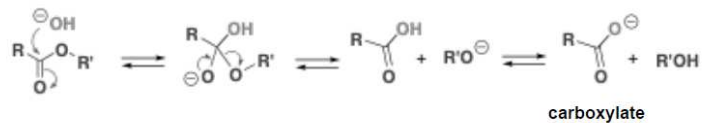
Bilan :



Une étape supplémentaire de neutralisation est nécessaire pour obtenir l'acide carboxylique :



Mécanisme :

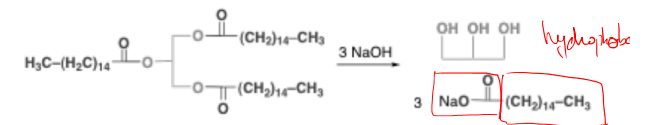


47

## Dérivés carbonyles : acides carboxyliques et dérivés

### Saponification des esters

Fabrication du savon



Palmitate de glycérol

Palmitate de sodium

Principal constituant du « savon de Marseille »

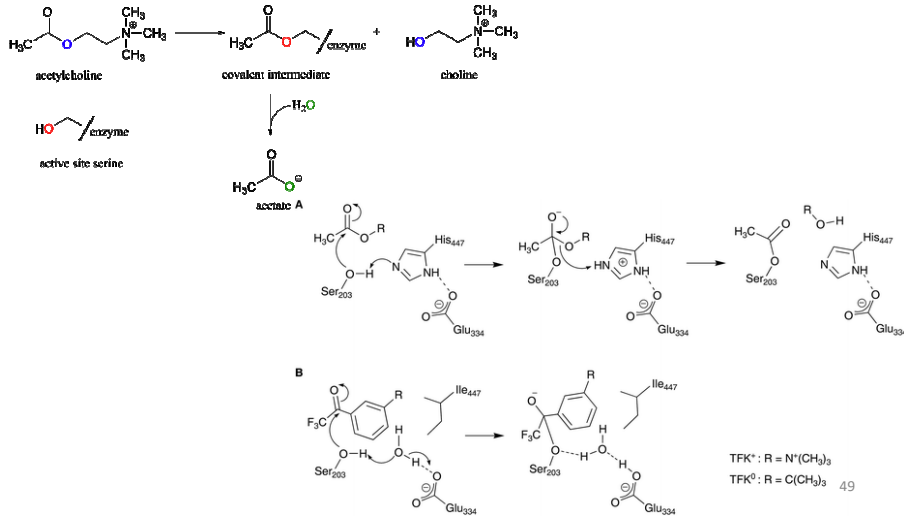


48

## Dérivés carbonyles : acides carboxyliques et dérivés

Hydrolyse enzymatique :

Les cholinestérases sont une famille d'enzymes qui catalysent l'hydrolyse du neurotransmetteur acétylcholine en choline et acide acétique pour permettre à un neurone de revenir à son état de repos après l'activation.

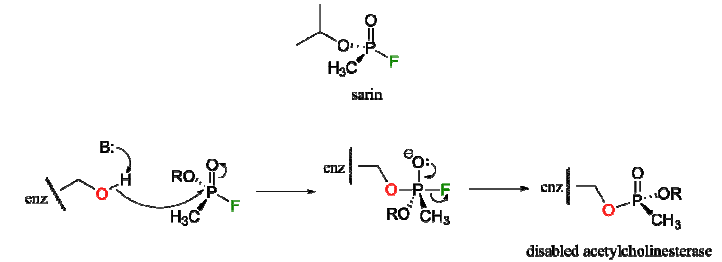


## Dérivés carbonyles : acides carboxyliques et dérivés

Le sarin est un neurotoxique.

C'est un organophosphoré très puissant, qui inhibe l'acétylcholinestérase en formant un lien covalent avec le site actif de l'enzyme.

Cela a pour effet de permettre à l'acétylcholine de prolonger son activité car n'étant plus éliminée, ce qui aboutit à une paralysie complète et très rapide.



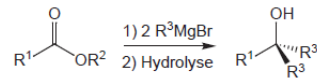
50

## Dérivés carbonyles : acides carboxyliques et dérivés

Additions nucléophiles

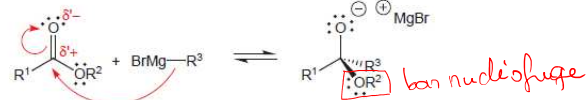
1. Attaque des organomagnésiens sur les esters carboxyliques

Bilan :

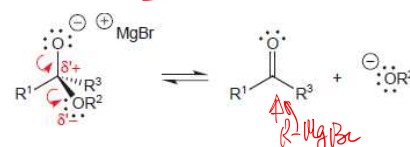


L'action des organomagnésiens sur les esters carboxyliques permet d'accéder à des alcools tertiaires.

Première étape : attaque nucléophile de l'organométallique sur le site électrophile du groupe carboxyle.



Seconde étape : élimination de l'alcoolate.



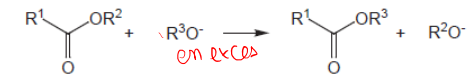
Troisième étape : L'attaque nucléophile de la seconde molécule d'organométallique sur la cétone formée, plus réactive que l'ester initial, a lieu de nouveau

51

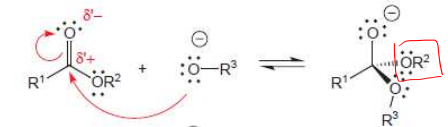
## Dérivés carbonyles : acides carboxyliques et dérivés

2. Transestérification des esters en milieu basique

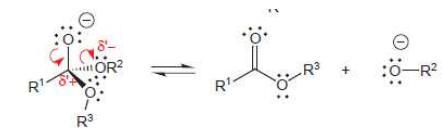
Bilan :



Première étape : attaque nucléophile de l'ion alcoolate sur l'ester.



Seconde étape : élimination de l'ion alcoolate.



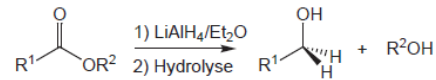
La réaction est équilibrée quand les alcoolate (nucléophile et nucléofuge) sont de force équivalente. On déplace l'équilibre en ajoutant un excès de celui que l'on souhaite favoriser.

52

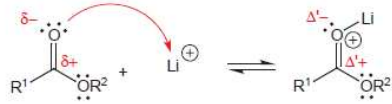
### Dérivés carbonyles : acides carboxyliques et dérivés

#### 3. Réduction des esters carboxyliques par le tétrahydroaluminure de lithium

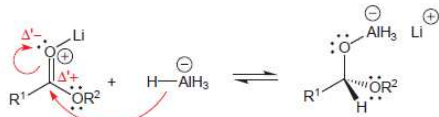
Bilan :



Première étape : réaction acide-base généralisée au sens de Lewis sur le site basique du groupe carbonyle.



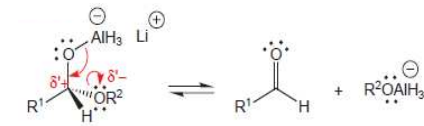
Deuxième étape : attaque nucléophile de l'ion hydruure mixte sur le groupe carbonyle activé.



53

### Dérivés carbonyles : acides carboxyliques et dérivés

Troisième étape : élimination de l'alcoolate.

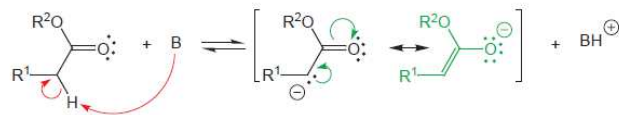


Quatrième étape : de nouveau, réduction de l'aldéhyde formé

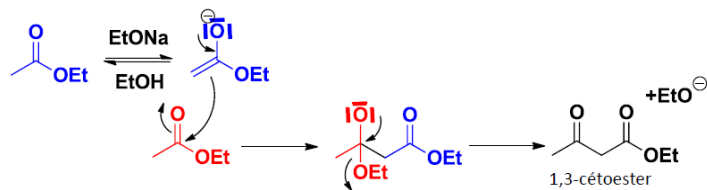
54

### Dérivés carbonyles : acides carboxyliques et dérivés

Réactions impliquant la mobilité d'un atome d'hydrogène en  $\alpha$  du carboxyle



#### 1. La condensation d'un ester sur « lui-même » ou réaction de Claisen



La réaction de transestérification étant en compétition, on utilise l'alcoolate qui correspond au groupement alkyle de l'ester comme base pour former l'énolate.

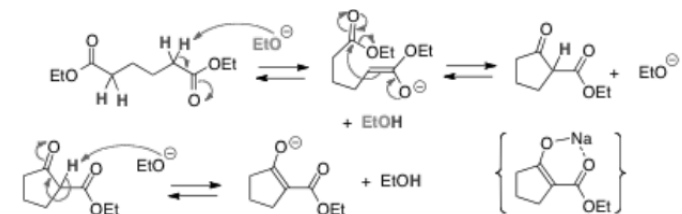
55

### Dérivés carbonyles : acides carboxyliques et dérivés

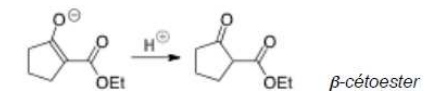
Version intramoléculaire : Condensation de Dieckmann



Mécanisme: conditions EtONa stoechiométrique



Neutralisation :



56

