

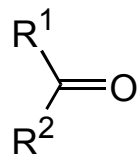
LES FONCTIONS DIVALENTES

Les aldéhydes et cétones

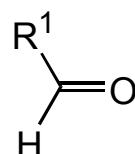
ALDÉHYDES ET CÉTONES - DÉFINITIONS

Les **aldéhydes et cétones** sont des espèces chimiques organiques qui contiennent une double liaison C=O (groupe carbonyle) substituée par deux radicaux, atome d'hydrogène ou radical hydrocarboné.

Du fait de leur différence de réactivité, on distingue plus spécifiquement les aldéhydes dans lesquels l'atome de carbone porte un radical hydrogénocarboné et un atome d'hydrogène, et les cétones dans lesquels les deux radicaux portés par l'atome de carbone sont hydrogénocarbonés.

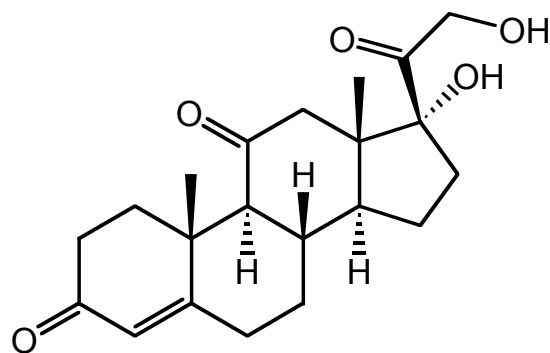


Cétone

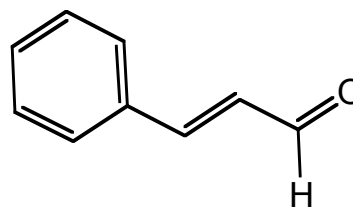


Aldéhyde

Il s'agit de fonctions abondamment représentées dans la nature. Exemples :



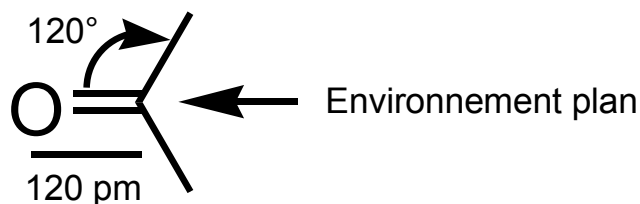
Cortisone



Cinnamaldéhyde

CARACTÉRISTIQUES PHYSIQUES DES DÉRIVÉS CARBONYLÉS

Tout comme dans les alcènes, l'environnement de l'atome de carbone de la fonction carbonyle est dans un environnement trigonal :



Tout comme dans les fonctions monovalentes, la liaison **C=O** est **polarisée**.

Le nuage π est fortement polarisable.

Les dérivés carbonylés sont des molécules organiques polaires (utilisation comme solvant.

Exemple : acétone Me_2CO).

A part le méthanal (CH_2O) qui est gazeux, les premiers termes sont liquides à température et pression ambiantes.

Les dérivés carbonylés ne donnent pas de liaison hydrogène dans les corps purs. En revanche, ils peuvent jouer le rôle d'accepteur de liaison hydrogène.

PRÉSENTATION GÉNÉRALE DE LA RÉACTIVITÉ DES DÉRIVÉS CARBONYLÉS

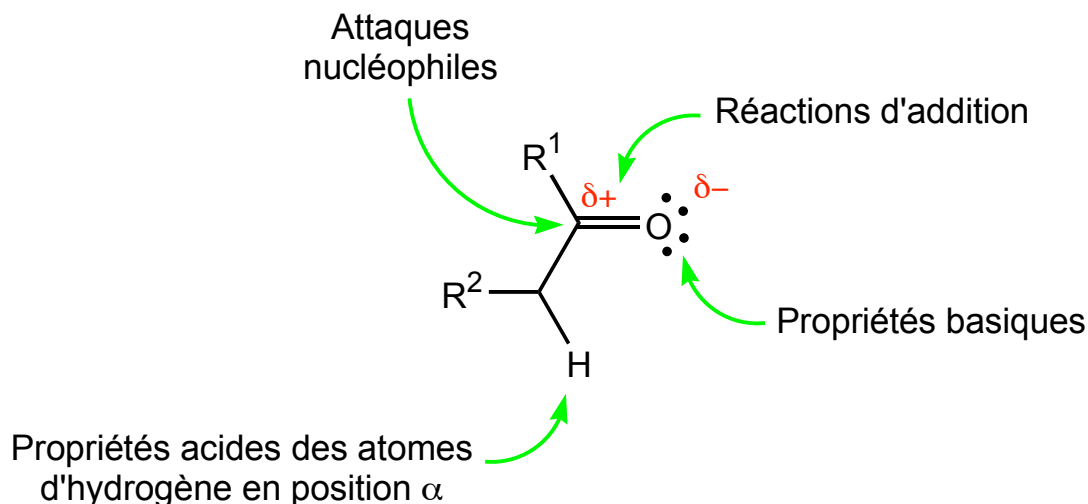
La réactivité des aldéhydes et cétones possède des caractéristiques communes avec celles des fonctions monovalentes, gouvernée par la polarisation de la liaison simple carbone-hétéroatome, et des alcènes, liée à l'insaturation de la double liaison.

La réactivité du groupe carbonyle est dominée par les **réactions d'additions**. À la différence des alcènes, la polarisation de la double liaison la rend désormais sensible aux **attaques nucléophiles** ; la **régiosélectivité** des réactions d'addition n'est plus gouvernée par les environnements comme dans les alcènes mais uniquement par la dissymétrie C/O.

Du fait du caractère inductif donneur et de l'encombrement stérique, les cétones sont moins réactives que les aldéhydes vis-à-vis des attaques nucléophiles.

Comme pour les fonctions monovalentes, l'existence de doublets non liants sur l'atome d'oxygène du groupe carbonyle confère aux dérivés carbonylés des **propriétés basiques**.

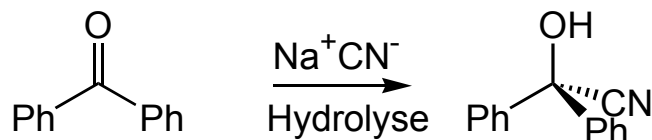
Les dérivés carbonylés qui ont au moins un atome d'hydrogène en position α possèdent aussi un **caractère acide**.



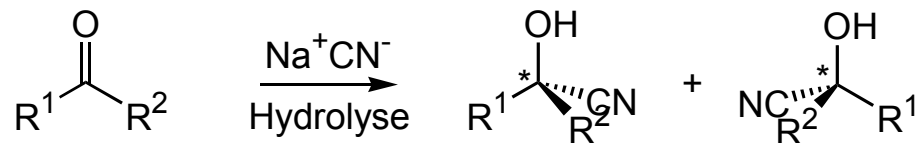
ADDITIONS NUCLÉOPHILES SUR LES DÉRIVÉS CARBONYLÉS - CYANHYDRINES

Synthèse des cyanhydrines

Exemple :



Bilan :



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

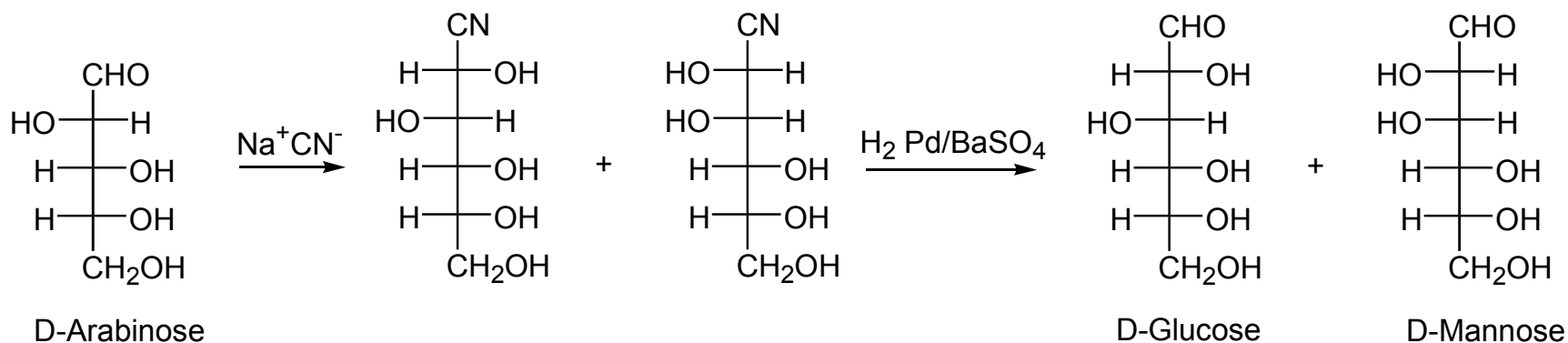
La formation d'une cyanhydrine peut créer un centre asymétrique.

En absence de centre asymétrique préexistant sur les radicaux R¹ ou R², le dérivé carbonylé initial présente un plan de symétrie et on obtient un mélange **racémique** de cyanhydrines énantiomères.

APPLICATION EN SÉRIE OSE DE LA SYNTHÈSE DE CYANHYDRINES

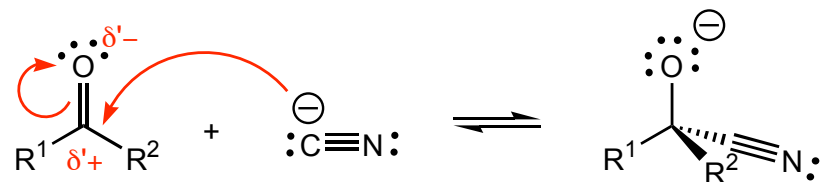
La synthèse d'une cyanhydrine permet d'ajouter un atome de carbone à une chaîne hydrogénocarbonée. Cette synthèse a été abondamment employée en série ose pour réaliser la synthèse d'homologues supérieurs en transformant le groupe nitrile CN en aldéhyde.

Exemple :



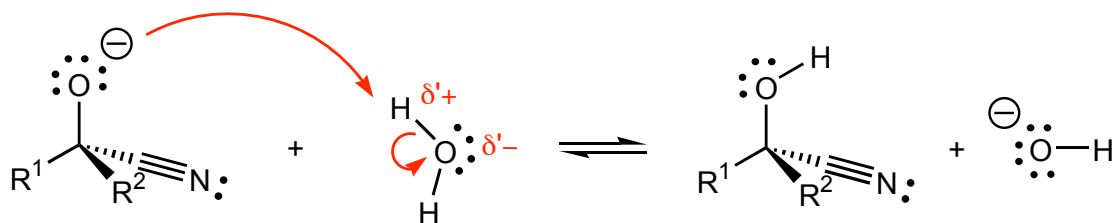
MÉCANISME DE FORMATION DES CYANHYDRINES

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



Cette première étape met en évidence la différence de comportement des doubles liaisons C=C et C=O. Alors que les alcènes réalisaient l'attaque nucléophile dans la première étape des additions, les dérivés carbonylés subissent une attaque nucléophile.

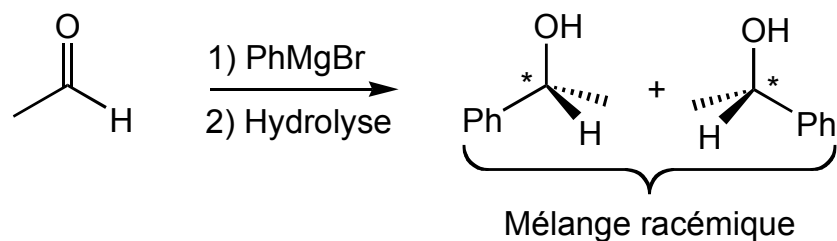
Seconde étape : réaction acido-basique avec l'eau.



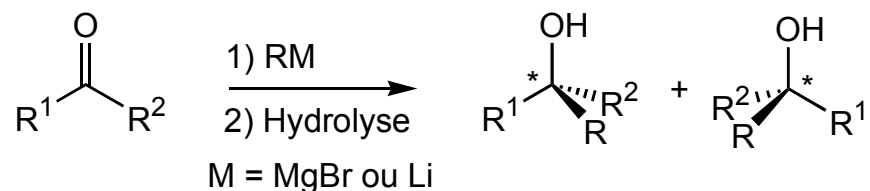
La régénération des dérivés carbonylés à partir des cyanhydrines s'effectue par un mécanisme inversant les deux étapes précédentes.

ADDITION NUCLÉOPHILE DES DÉRIVÉS ORGANOMÉTALLIQUES

Exemple :



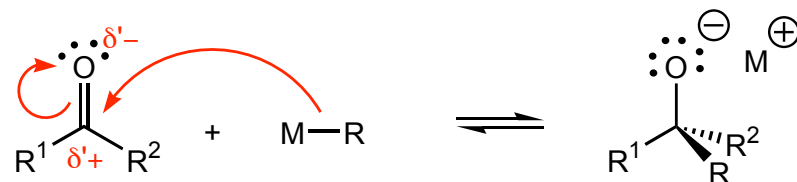
Bilan :



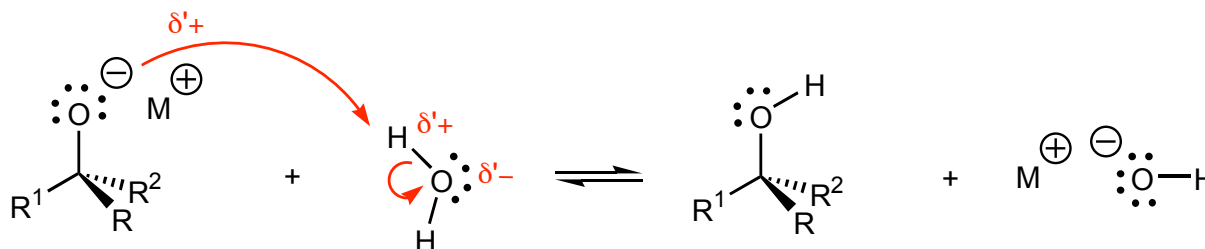
L'addition d'un organométallique sur un dérivé carbonyle peut créer un centre asymétrique. En absence de centre asymétrique préexistant sur les radicaux R^1 ou R^2 , le dérivé carbonyle initial présente un plan de symétrie et on obtient un **mélange racémique d'alcools énantiomères**.

MÉCANISME DE L'ADDITION D'UN DÉRIVÉ ORGANOMÉTALLIQUE

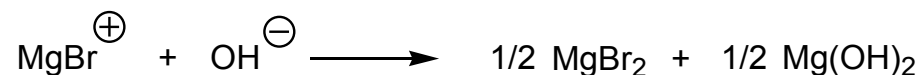
Première étape : attaque nucléophile de l'organométallique sur le site électrophile du groupe carbonyle



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



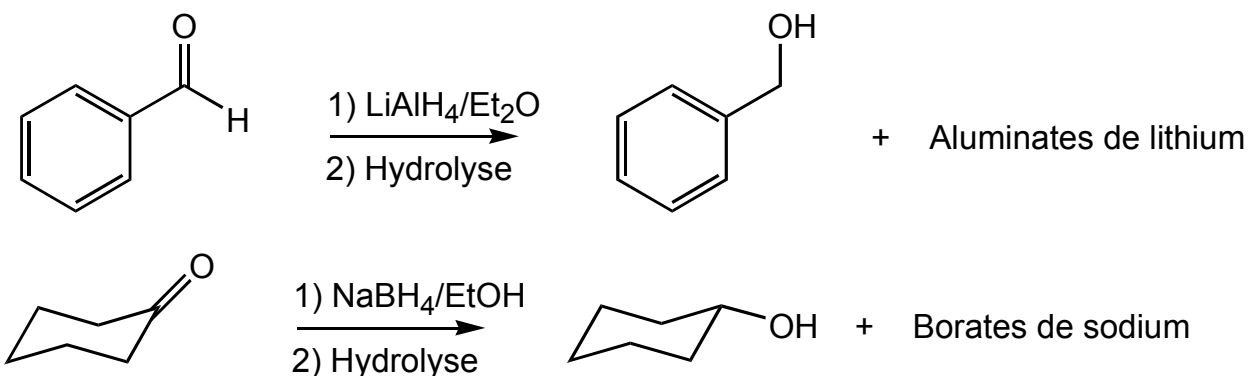
Les sels formés au cours de l'hydrolyse dépendent de la nature du métal et des conditions opératoires. Dans le cas des sels de magnésium, on admet qu'il se forme ultimement un mélange d'hydroxyde de magnésium et d'halogénure de magnésium.



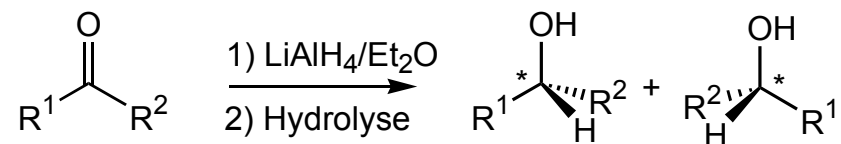
Dans le cas des dérivés lithiens, il se forme de l'hydroxyde de lithium (LiOH).

RÉDUCTION DES DÉRIVÉS CARBONYLÉS PAR LES HYDRURES MIXTES

Exemples :



Bilan :

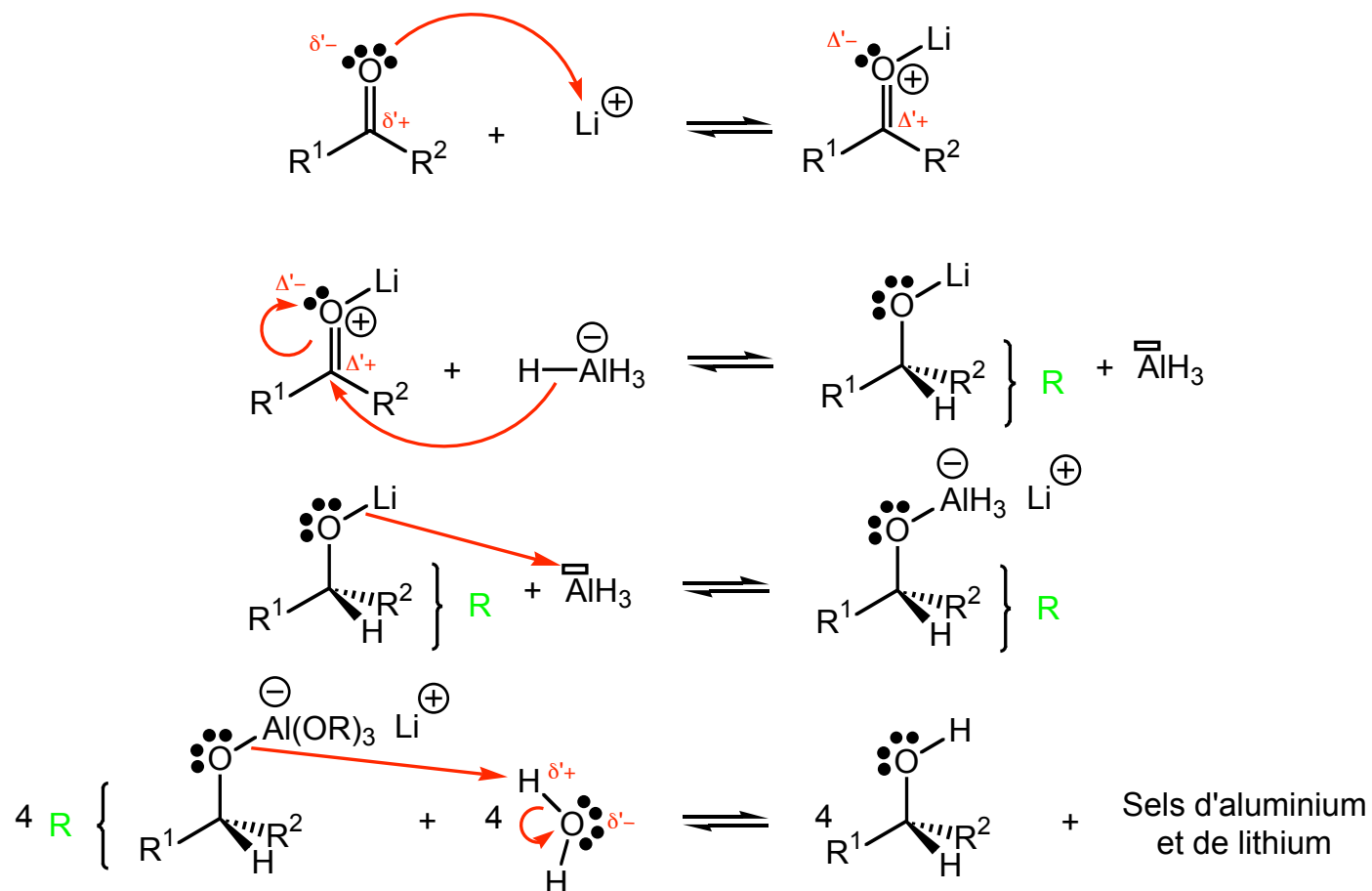


L'action des hydrures mixtes tel que le tétrahydroaluminure de lithium ou le tétraborohydrure de sodium sur les dérivés carbonyles fournit des alcools après hydrolyse.

La réduction d'un dérivé carbonyle peut créer un centre asymétrique. En absence de centre asymétrique préexistant sur les radicaux R¹ ou R², le dérivé carbonyle initial présente un plan de symétrie et on obtient un **mélange racémique d'alcools énantiomères**.

Remarque : L'ion hydrure H⁻ (tel qu'on le trouve dans l'hydrure de sodium NaH par exemple) présente un caractère uniquement **basique** et déprotone les dérivés carbonyles possédant un atome d'hydrogène labile en position α. C'est le caractère mixte des **hydrures mixtes** qui détermine leur **caractère nucléophile**.

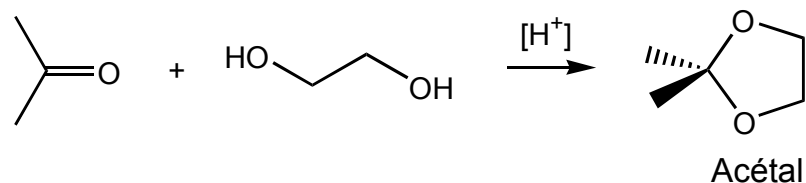
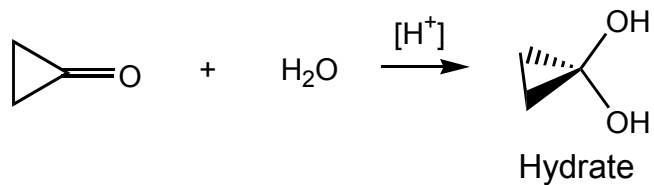
MÉCANISME DE LA RÉDUCTION PAR LES HYDRURES MIXTES



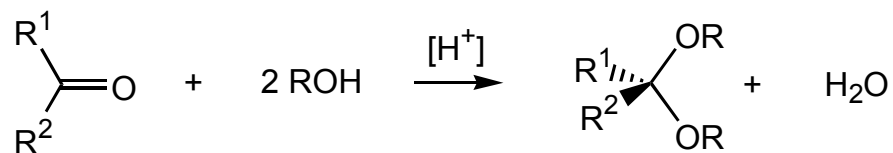
L'aluminate formé intermédiairement $(RO)AlH_3^-$ contient encore trois atomes d'hydrogène liés à l'atome d'aluminium qui peuvent à leur tour réduire le groupe carbonyle selon le mécanisme de la deuxième étape ; une mole de $LiAlH_4$ peut ainsi réduire quatre moles de dérivé carbonyle.

SYNTHÈSE DES HYDRATES ET DES ACÉTALS

Exemples :

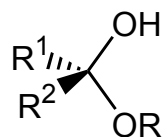


Bilan :



R¹ et R² = H ou radical hydrogénocarboné

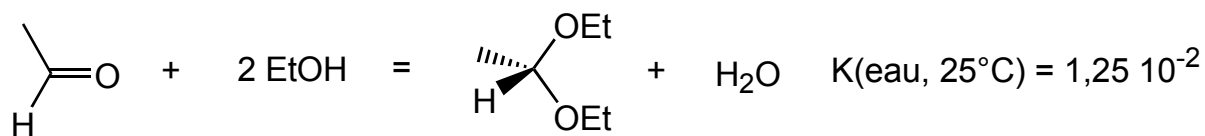
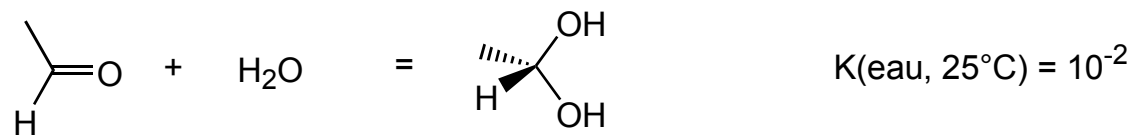
La réaction de synthèse des hydrates et des acétals est catalysée par le proton.
Lors de la synthèse des acétals, on observe la formation d'hémiacétal intermédiaire :



REMARQUES SUR LES HYDRATES ET ACETALS

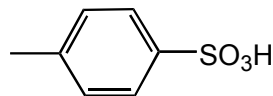
1- Les constantes d'équilibre de formation d'hydrate et d'acétal sont généralement faibles.

Exemples :



Pour obtenir un rendement satisfaisant de formation d'acétal, il est préférable :

- d'utiliser un acide « sec » tel que HCl gazeux, ou l'acide paratoluènesulfonique



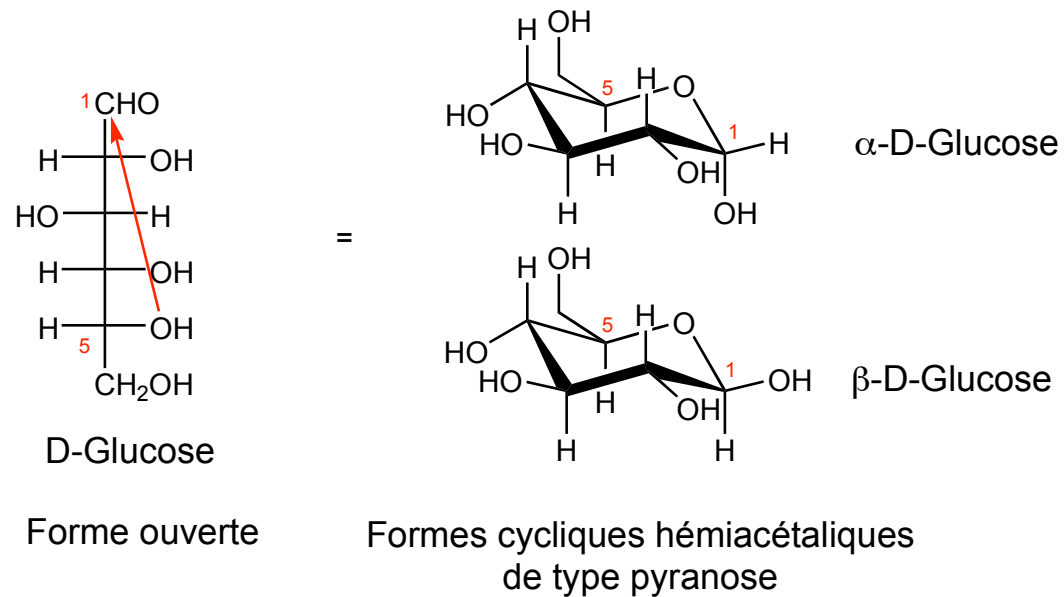
- d'éliminer l'eau formée (principe de modération de Le Châtelier).

HÉMIACÉTALISATION DES OSES

Les constantes d'équilibre de formation des hémiacétals sont également faibles.

Une exception notable est l'hémiacétalisation des oses, favorisée par son caractère intramoléculaire.

Exemple: Hémiacétalisation du glucose.

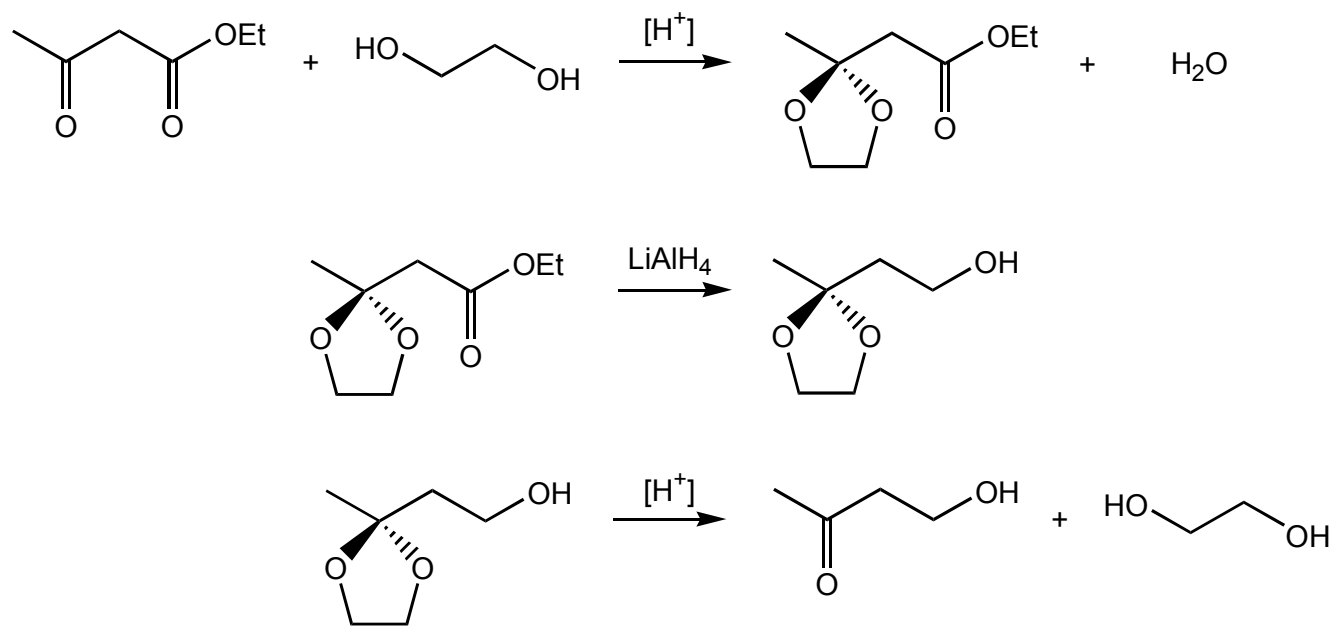


Dans les conditions d'équilibre en solution aqueuse, on observe environ 40% d' α -D-glucose, 60% de β -D-glucose et moins de 0,01% de forme ouverte.

LES ACÉTALS : DE BONS GROUPEMENTS PRETECTEURS

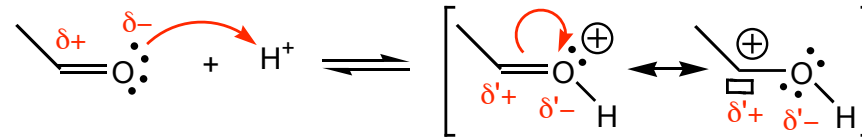
Les acétals sont de bons groupements protecteurs des dérivés carbonylés en milieu neutre ou en milieu basique.

Ils sont à la fois faciles à mettre en place et à retirer, et chimiquement inertes vis-à-vis de nombreux réactifs (bases, oxydants, organométalliques,...) qui réagissent sur les dérivés carbonylés.

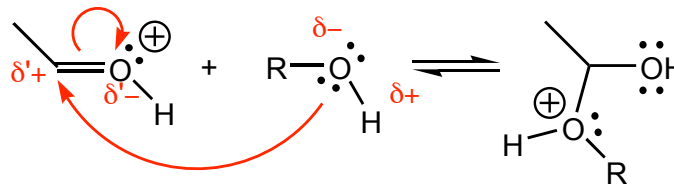


MÉCANISME DE FORMATION DES HYDRATES ET HÉMIACÉTALS

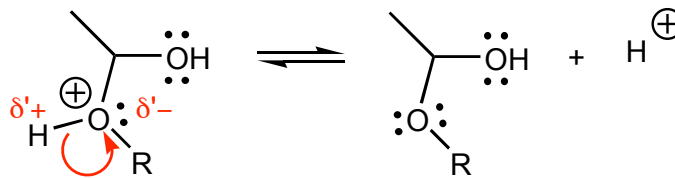
Première étape : Activation du caractère électrophile du dérivé carbonyle par protonation de l'atome d'oxygène



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



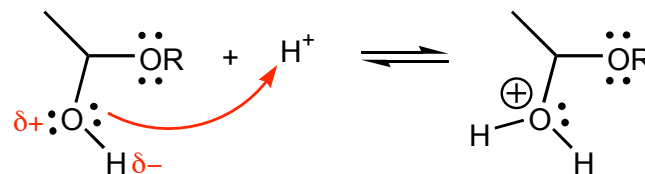
Troisième étape : Déprotonation de l'hémiacétal



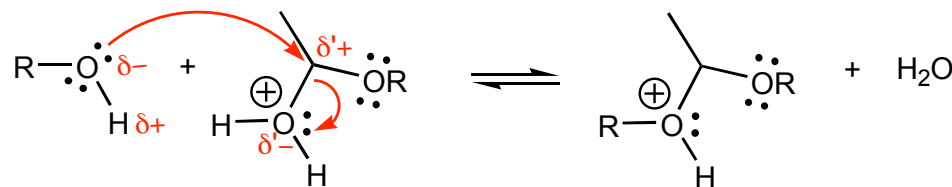
Hydrate (R = H)
Hémiacétal (R ≠ H)

MÉCANISME DE FORMATION DES ACÉTALS

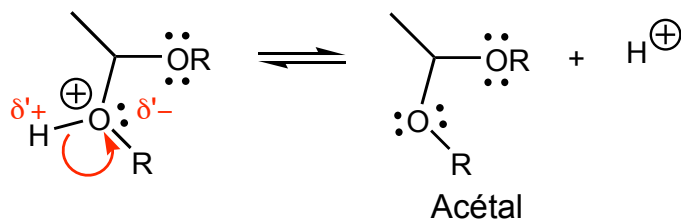
Première étape : Protonation de l'hémiacétal



Deuxième étape : Substitution nucléophile de l'alcool sur l'hémiacétal protoné (SN2 ou SN1)

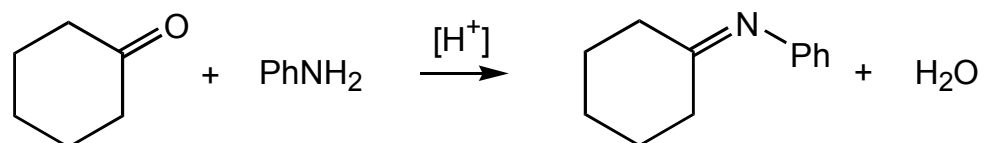


Troisième étape : Déprotonation de l'acétal



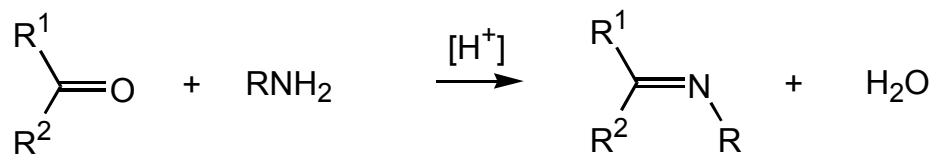
SYNTHÈSE DES IMINES

Exemple :



Bilan :

La synthèse des imines implique une réaction entre une amine primaire et un dérivé carbonylé.



R¹ et R² = H ou radical hydrogénocarboné

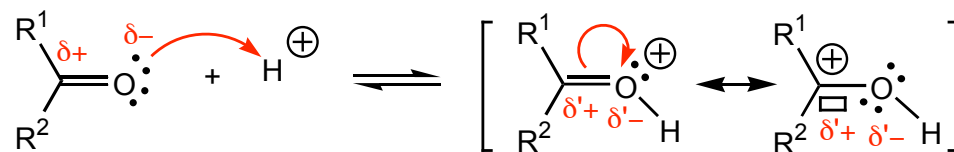
La réaction est **catalysée par le proton**. L'**optimum** de la catalyse acide se produit aux **pH neutres** (maximiser la concentration en protons tout en évitant une trop forte protonation de l'amine).

Les imines présentent une isomérie Z/E.

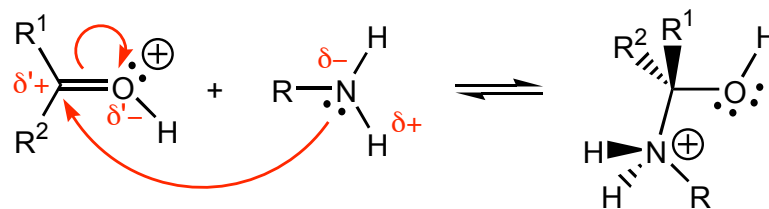
Les imines jouent un rôle biologique important (métabolisme des acides aminés, mécanismes de la vision).

MÉCANISME DE FORMATION DES IMINES

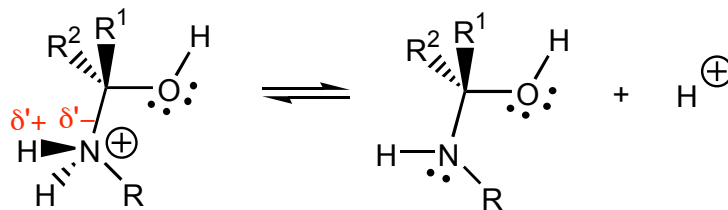
Première étape : Activation du caractère électrophile du dérivé carbonyle par protonation de l'atome d'oxygène



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

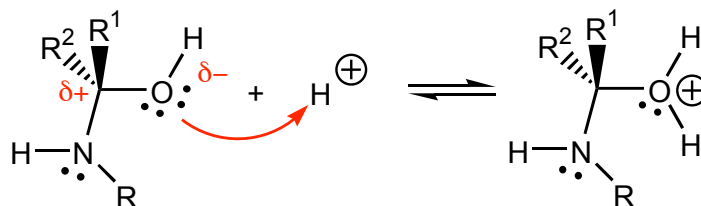


Troisième étape : Déprotonation

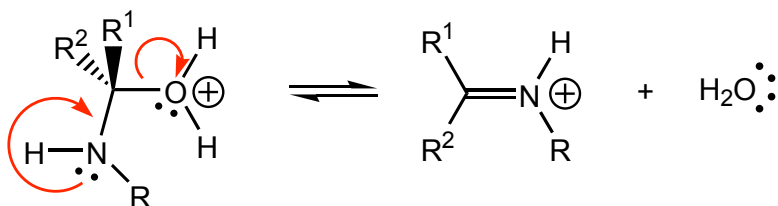


MÉCANISME DE FORMATION DES IMINES (Suite)

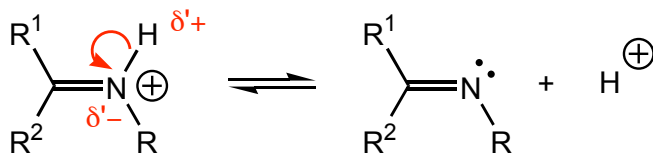
Quatrième étape : Protonation de l'atome d'oxygène



Cinquième étape : Élimination intramoléculaire d'eau



Sixième étape : Déprotonation de l'imine



Le mécanisme de synthèse des imines est très voisin de celui de la synthèse des acétals.

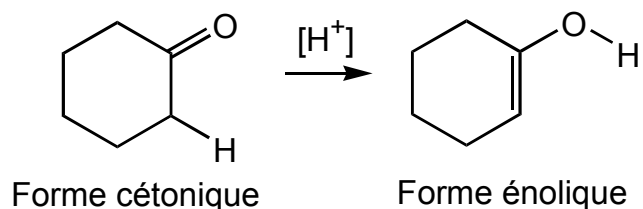
L'étape au cours de laquelle se manifeste la différence de réactivité entre les amines et les alcools est la cinquième étape : une élimination intramoléculaire est préférée dans le cas des amines, alors que c'est une substitution nucléophile qui se produit avec les alcools.

RÉACTIONS DUES À LA MOBILITÉ DE PROTONS PORTÉS PAR UN CARBONE EN α DU CARBONYLE

- FORMATION DES ÉNOLS ET DES ÉNOLATES

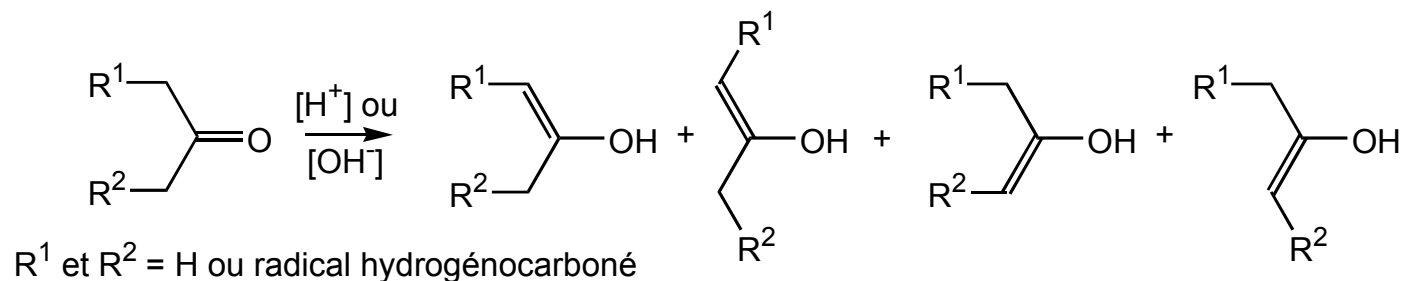
La mobilité des protons en α du groupe carbonyle est à l'origine de la tautomérie céto-énolique qui correspond à une migration 1,3 du proton avec basculement de la double liaison.

Exemple :



Bilan :

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



Quatre isomères peuvent être formés au cours de l'énolisation. Leurs proportions relatives dépendent des conditions opératoires utilisées lors de la synthèse.

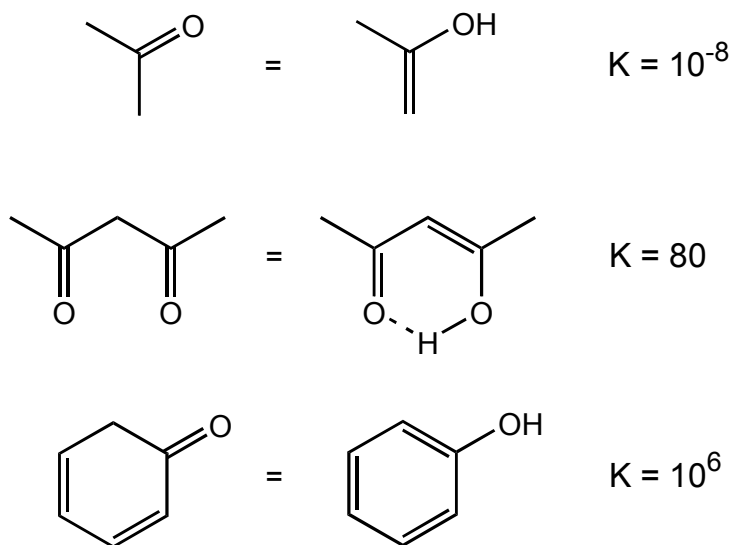
A l'équilibre thermodynamique, les proportions dépendent des stabilités relatives des différents énols qu'il est possible de former.

Les règles gouvernant leurs stabilités sont les mêmes que celles qui s'appliquent aux alcènes.

REMARQUES SUR LES ÉNOLS

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.

Exemples :

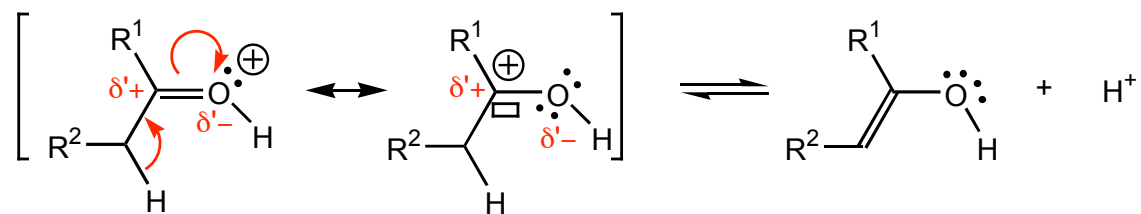


MÉCANISME DE FORMATION DES ÉNOLS

Catalyse acide : Protonation du dérivé carbonylé



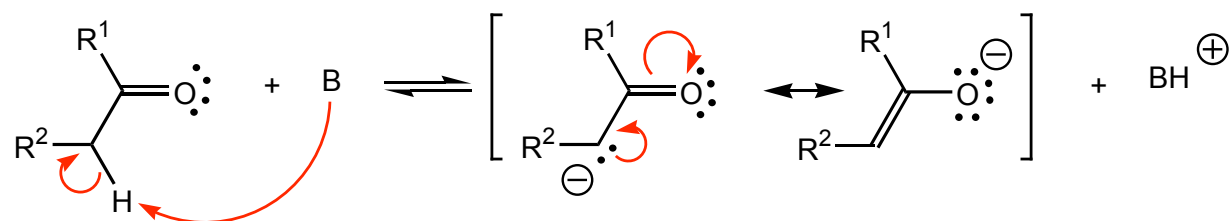
Élimination d'un proton :



MÉCANISME DE FORMATION DES ÉNOLS (Suite)

Catalyse basique (la base est notée B ; OH⁻ par exemple)

Déprotonation du dérivé carbonylé

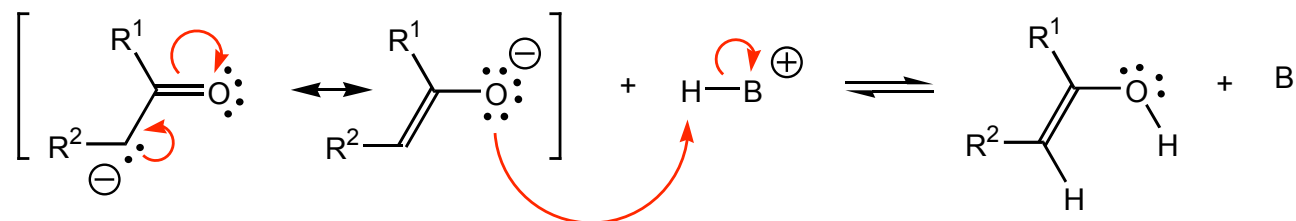


Il est possible d'écrire **deux structures limites** pour le dérivé carbonylé déprotoné (**énolate**).

Cette caractéristique explique la labilité des protons situés en α du groupe carbonyle.

Ainsi, alors qu'il faut des organolithiens pour réaliser la déprotonation de la liaison C-H dans les hydrocarbures, il est possible d'utiliser des bases moins fortes telles que des alcoolates, voire l'ion hydroxyle pour réaliser la déprotonation des dérivés carbonylés.

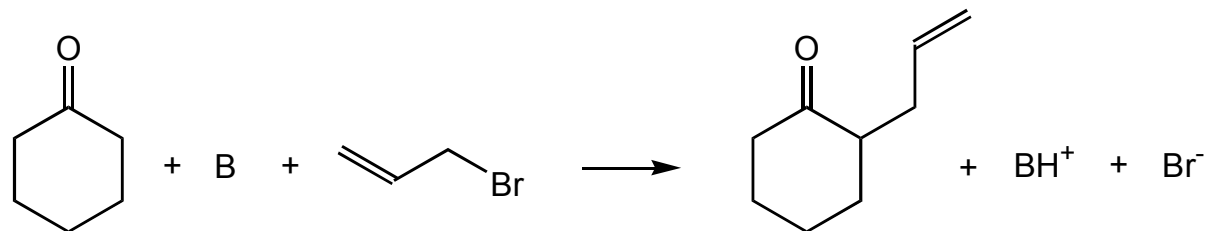
Protonation de l'anion



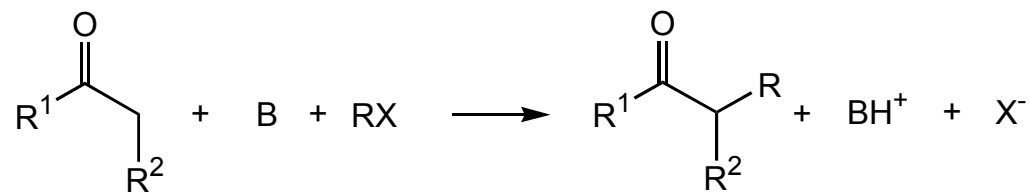
ALKYLATION DES ÉNOLATES

Les énolates formés par déprotonation des dérivés carbonylés peuvent réagir en tant que nucléophiles, en particulier par substitution nucléophile sur des dérivés halogénés (voir chapitre dérivés halogénés).

Exemple :



Bilan :



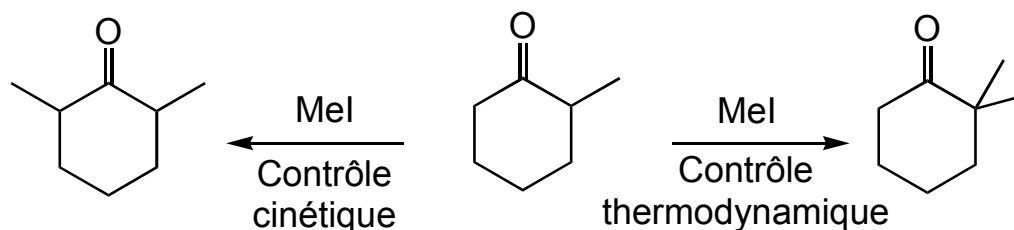
REMARQUES SUR L'ALKYLATION DES ÉNOLATES

Dans le cas général, on peut avoir des protons en α de part et d'autre du groupe carbonyle.

Par ailleurs, l'**anion énolate** est **ambident** ; il peut réagir en tant que nucléophile à la fois par l'atome de carbone α ou par l'atome d'oxygène puisque la charge est partiellement portée par les deux sites (voir structures limites).

Le contrôle de la **régiosélectivité** peut néanmoins être réalisé par un choix approprié des conditions opératoires

Exemple :



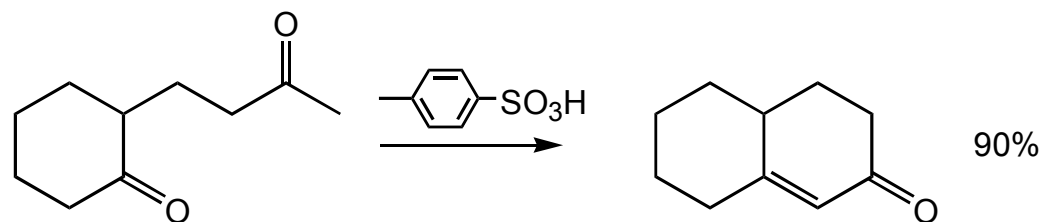
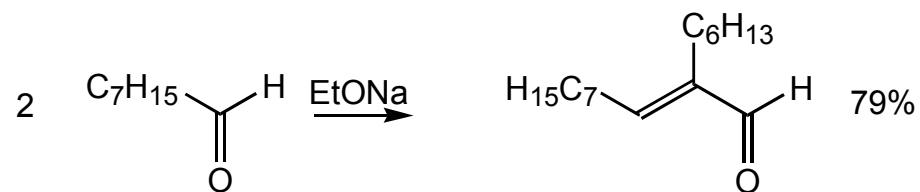
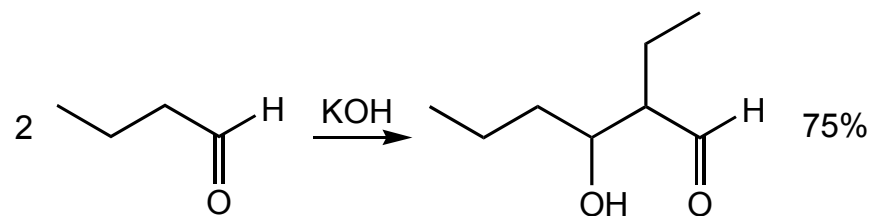
En **contrôle cinétique**, on obtient l'**énolate** qui se forme **le plus vite** (on attend pas que l'équilibre soit atteint pour arrêter le déroulement de l'évolution du système) ; l'alkylation s'effectue sur le site le moins encombré, plus facile d'accès.

En **contrôle thermodynamique**, on attend que l'équilibre soit atteint et on obtient ainsi l'**énolate le plus stable**, c'est-à-dire celui dont la **double liaison** est **la plus substituée** ; l'alkylation s'effectue sur le site le plus substitué.

ADDITIONS NUCLÉOPHILES DES ÉNOLS ET ÉNOLATE SUR LES DÉRIVÉS CARBONYLÉS - RÉACTIONS D'ALDOLISATION ET CROTONISATION

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

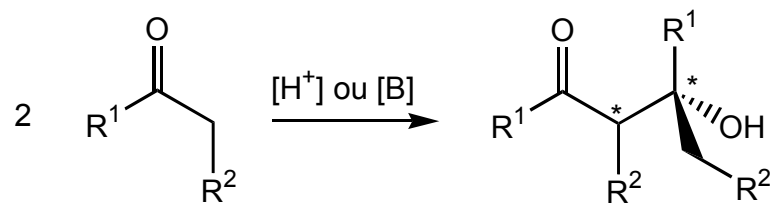
Exemples :



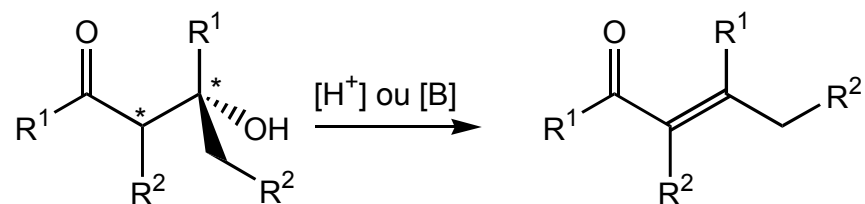
RÉACTIONS D'ALDOLISATION, CÉTOLISATION ET CROTONISATION (Suite)

Bilan :

Ces réactions permettent d'accéder à des espèces chimiques bifonctionnelles. Lorsque le dérivé carbonylé est un **aldéhyde** ($R^1 = H$), la réaction s'appelle une **aldolisation**, et l'adduit formé un **aldol**. Lorsque le dérivé carbonylé est une **cétone** ($R^1 = \text{radicalhydrogénocarboné}$), la réaction s'appelle une **cétolisation**, et l'adduit formé un **cétol**.



Dans de nombreuses situations, les **aldols** et les **cétols** formés **se déshydratent** pour fournir les dérivés carbonylés α,β -éthyléniques correspondants. Ces réactions sont appelées **crotonisations**.



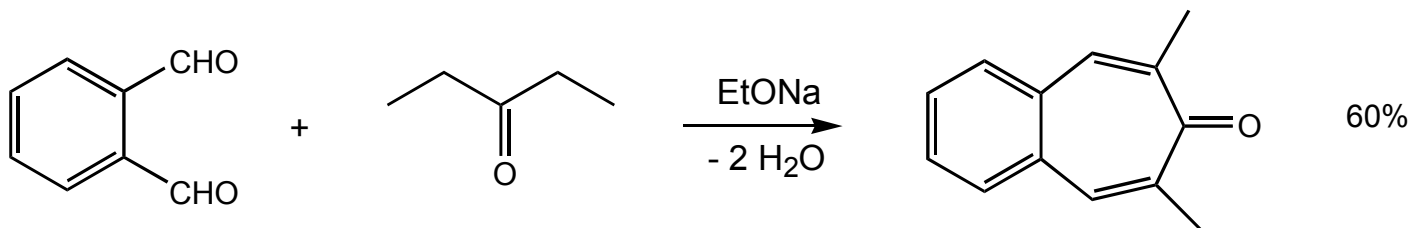
RÉACTIONS CROISÉES

Il est possible de réaliser des **aldolisations** et des **cétolisations croisées** impliquant le couplage de deux dérivés carbonylés distincts C_1 et C_2 .

Dans le cas le plus général, on peut former quatre produits de couplage dans ces conditions (C_1+C_1 , C_1+C_2 , C_2+C_1 , C_2+C_2).

Quoique les aldéhydes soient plus réactifs que les cétones ce qui détermine une certaine sélectivité, il s'agit de conditions opératoires déterminant le plus souvent l'obtention de mélanges.

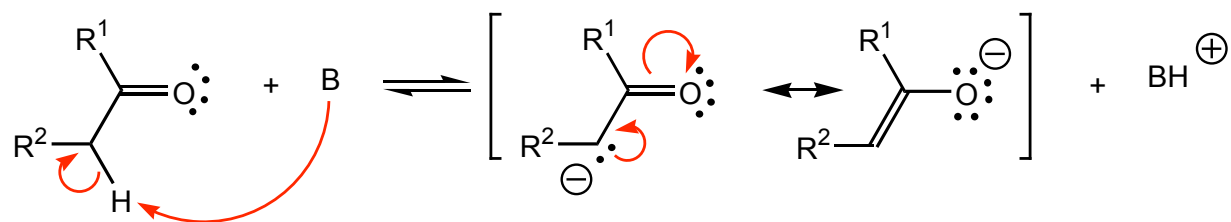
On réserve le plus souvent ces réactions croisées aux cas où l'un des deux dérivés carbonylés n'est pas énolisable.



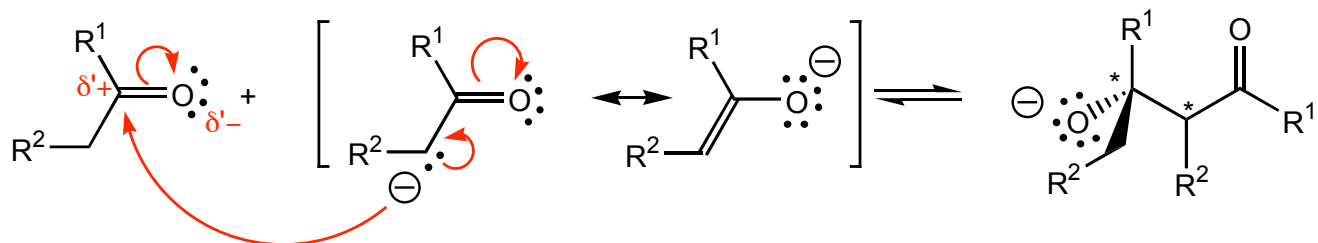
MÉCANISME - CATALYSE BASIQUE

Catalyse basique

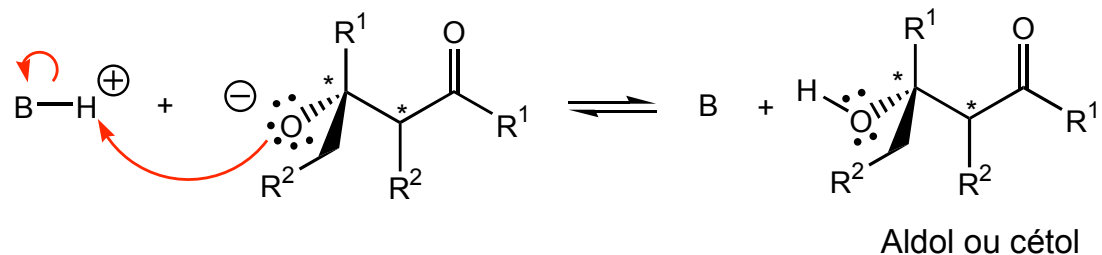
Déprotonation du dérivé carbonylé



Attaque nucléophile de l'énolate sur le dérivé carbonylé



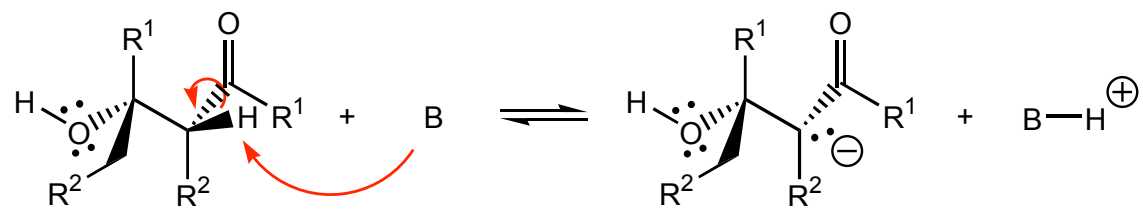
Réaction acido-basique



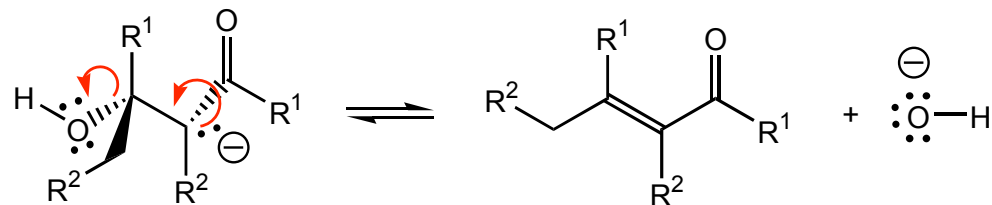
MÉCANISME - CATALYSE BASIQUE - CROTONISATION

Dans certaines conditions, la crotonisation se manifeste :

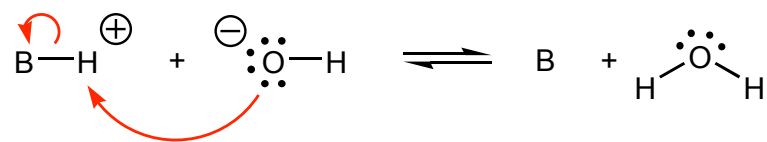
Réaction acido-basique



Elimination intramoléculaire du groupe hydroxyle



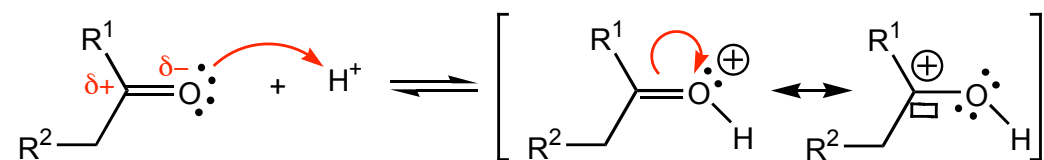
Régénération de la base



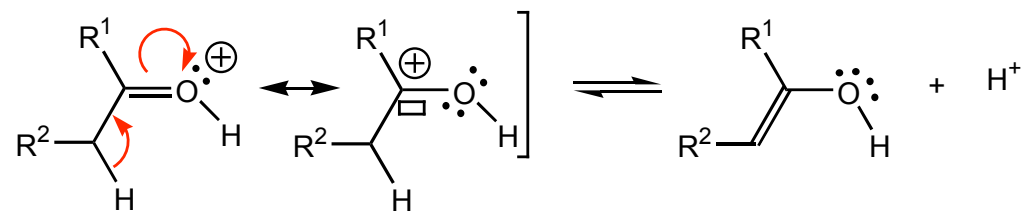
MÉCANISME - CATALYSE ACIDE

Catalyse acide

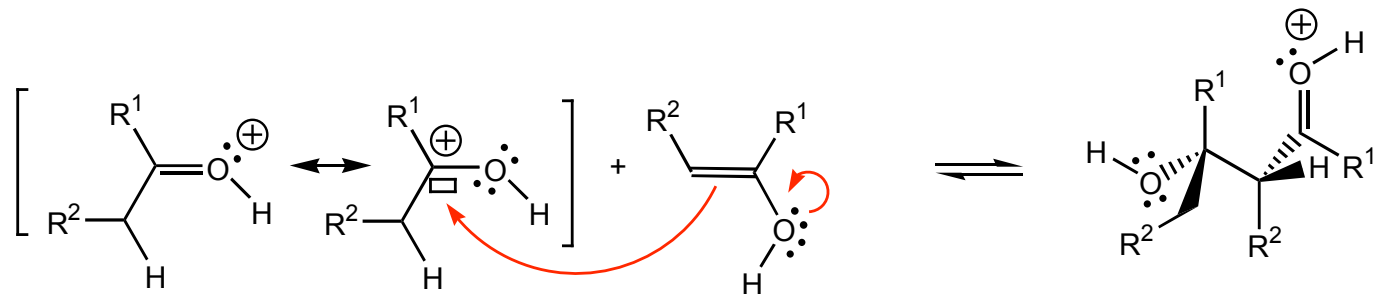
Protonation du dérivé carbonylé



Elimination d'un proton

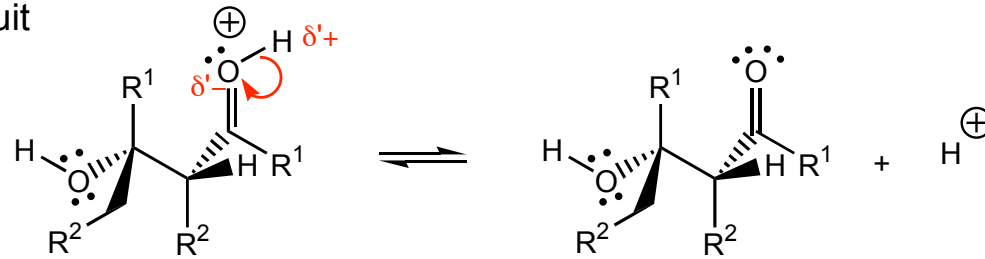


Attaque nucléophile de l'énol sur l'énol protoné



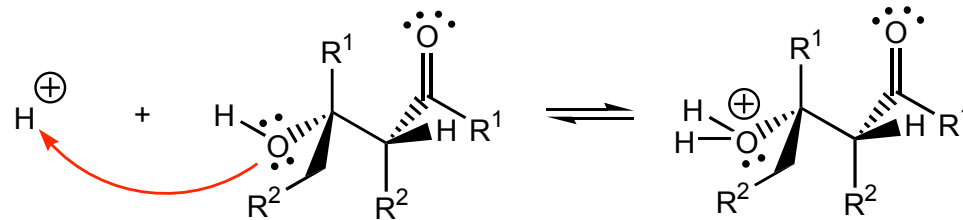
MÉCANISME - CATALYSE ACIDE (Suite)

Déprotonation de l'adduit



Si on poursuit vers la crotonisation

Protonation de l'adduit



Élimination intramoléculaire d'eau et régénération du proton

