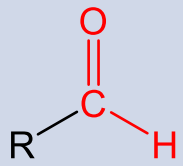
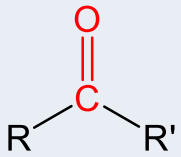
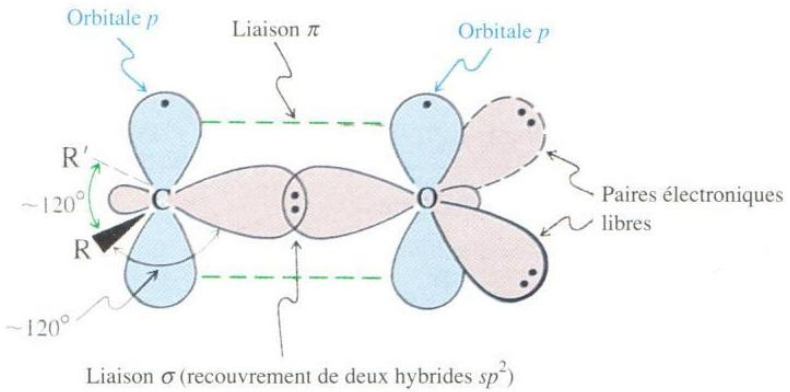
Les FONCTIONS ALDEHYDES et CETONES

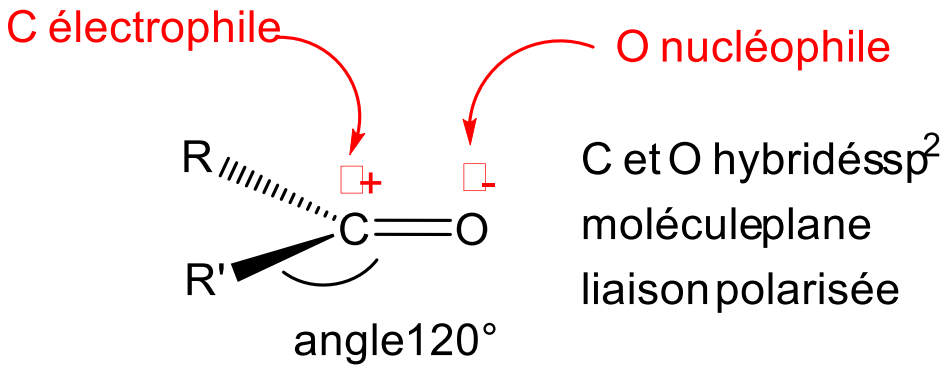
1. Généralités

1.1. Nomenclature

Fonction	Formule	Nomenclature	Exemples
Aldéhyde		Préfixe Oxo- Suffixe -al	R = CH_3 éthanal R = H formaldéhyde
Cétones		Préfixe Oxo- Suffixe -one	R=R'=CH_3 propanone (acétone)

1.2. Structure

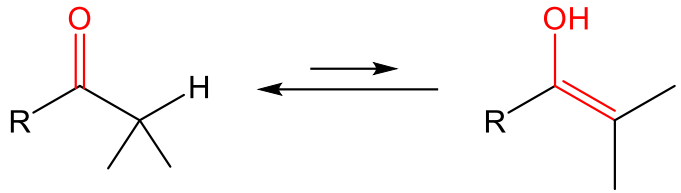




1. Généralités

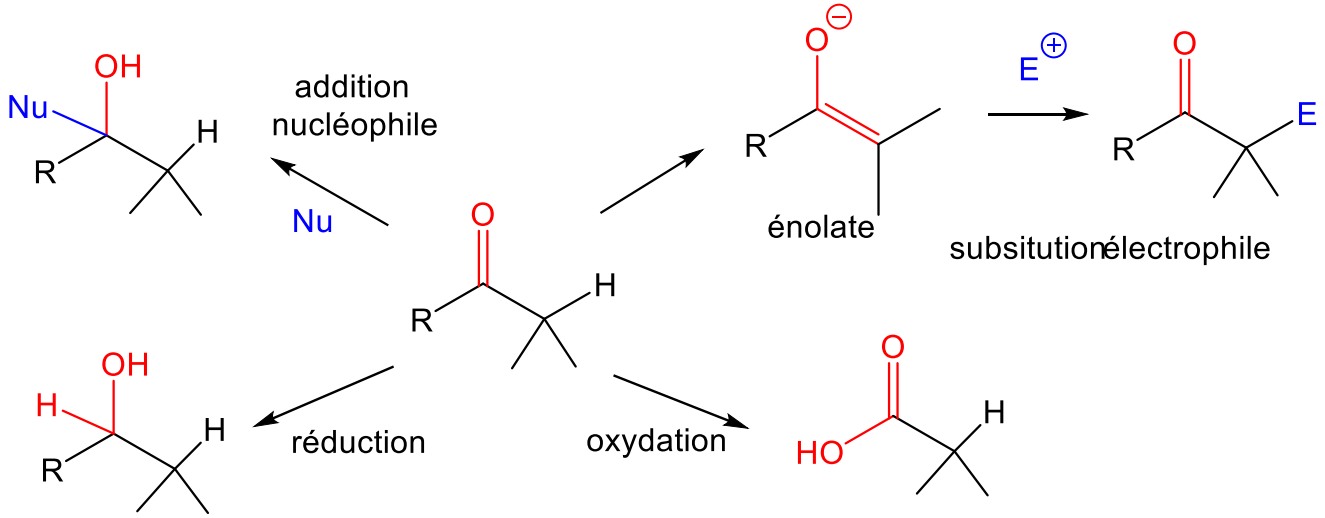
1.3. Réactivité

Aldéhydes et cétones sont des fonctions divalentes.
En solution, ces fonctions peuvent s'isomériser en énol (tautomérie céto-énolique)



Quatre types de réactions :

- Addition nucléophiles de réactifs neutres ou chargés négativement
- Substitution électrophiles en α du carbonyle (via énol ou énolate)
- Réductions
- Oxydations

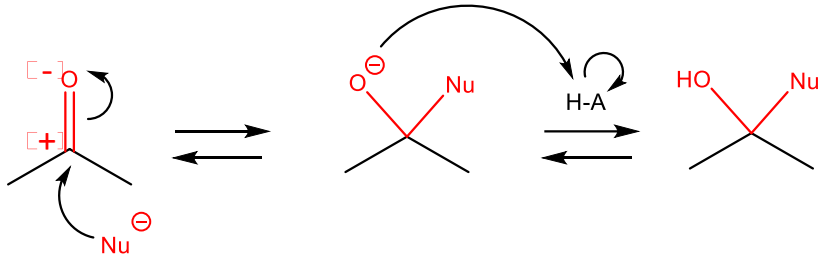


2. Additions nucléophiles

2.1. Réactivité vis-à-vis d'un nucléophile

Addition d'un nucléophile chargé Nu^-

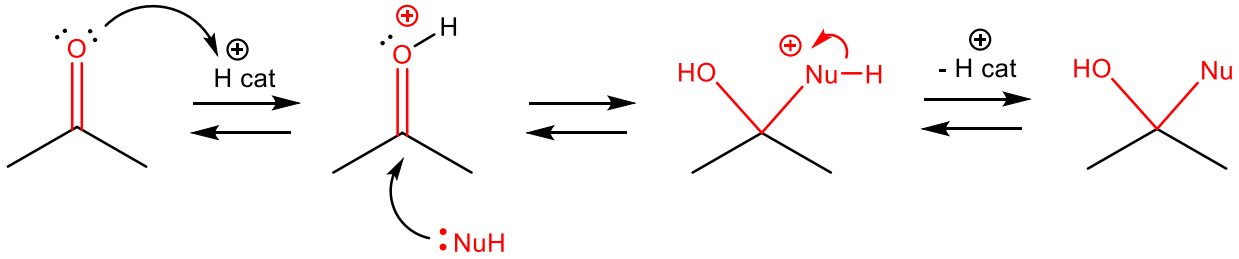
HO^- (hydroxyle), RO^- (alcoolate), CN^- (cyanure), …



Réaction spontanée en 2 étapes : addition du nucléophile, puis protonation

Addition d'un nucléophile neutre NuH et catalyse acide (H^+)

H_2O, ROH, RNH_2, RR'NH, …



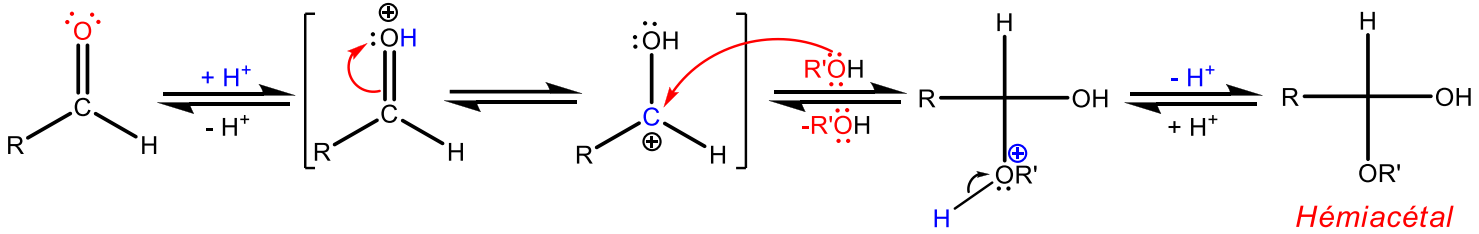
En 3 étapes : protonation initiale, addition du nucléophile, puis déprotonation

2. Additions nucléophiles

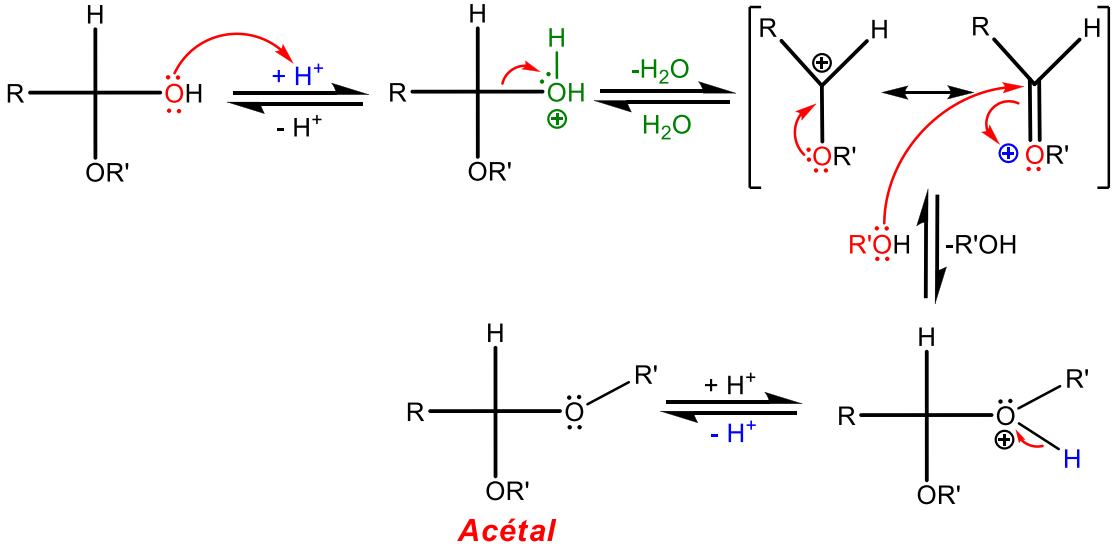
2.2. Addition des alcools: formation d'hémiacétals et d'acétals

Même réaction que précédemment avec l'eau.

Une première molécule d'alcool s'additionne pour former l'**hémiacétal**. Ce dernier est souvent instable et nécessite une catalyse acide ou basique.



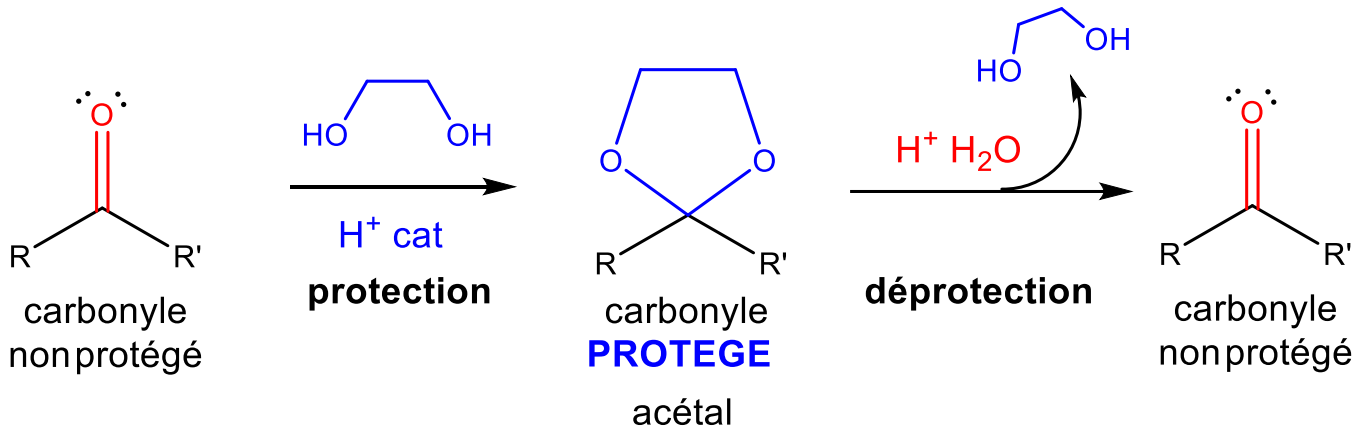
Une deuxième molécule d'alcool s'additionne pour former l'**acétal**. Cela nécessite l'élimination d'une molécule d'eau pour déplacer l'équilibre vers la droite.



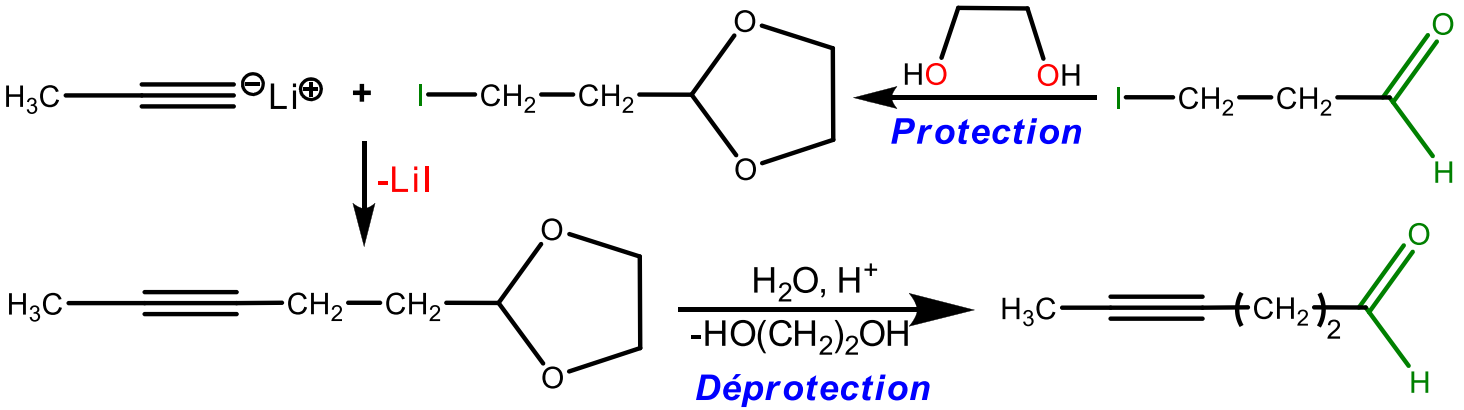
2. Additions nucléophiles

2.2. Addition des alcools: formation d'hémiacétals et d'acétals

Utilisation : **groupements protecteurs** des fonctions aldéhyde et cétones.



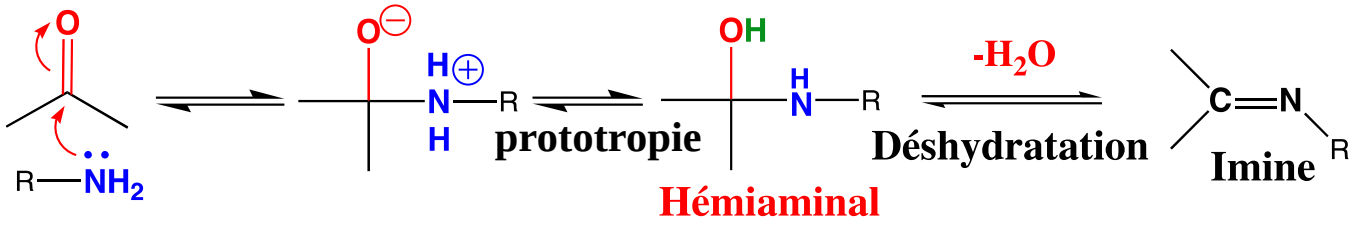
Exemple d'utilisation :

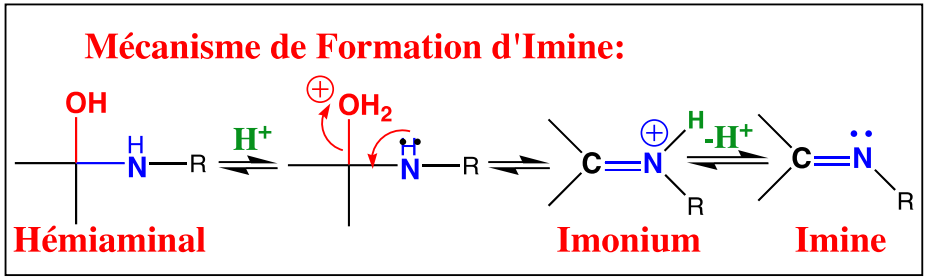


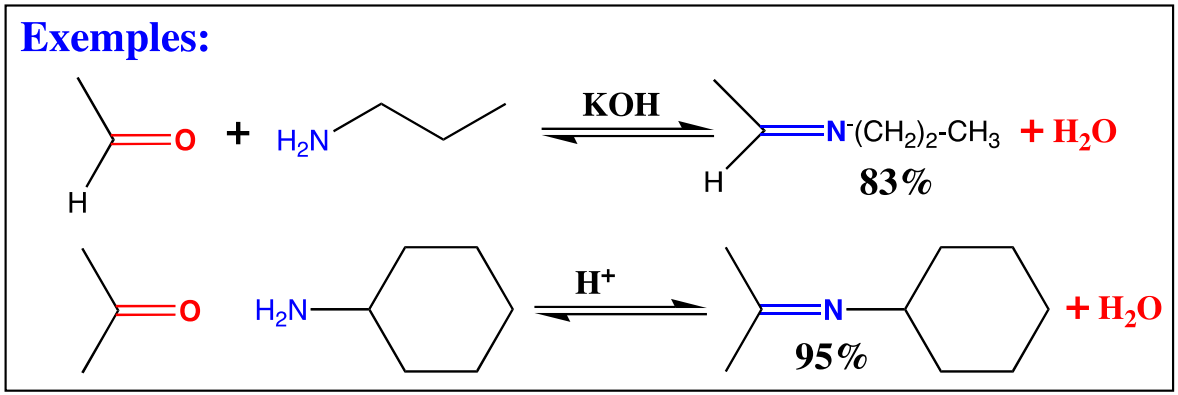
2. Additions nucléophiles

2.3. Addition des amines primaires

Condensation des **amines primaires** sur les aldéhydes et les cétones forme des d'**imines** via un **hémiaminal**.
Réaction réversible et catalysée par un acide qui permet d'éliminer H_2O.





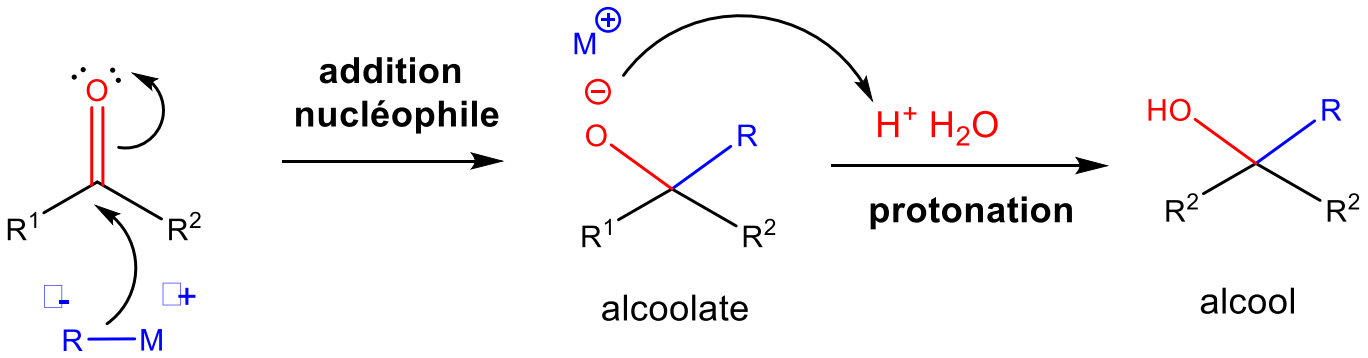


2. Additions nucléophiles

2.4. Addition des nucléophiles carbonés

2.4.a. Addition des organolithiens et des organomagnésiens

Addition des **organolithiens R-Li** et des **organomagnésiens R-Mg-X** (réactif de Grignard) sur les aldéhydes et les cétones produit des alcoolates. Réactions effectuées en l'absence d'O_2 et de molécules protiques (eau, alcool, amine, acide carboxyliques,…). L'alcoolate est ensuite protoné pour former l'alcool désiré.



H_2CO	→	RCH_2OH	alcool primaire
R^1CHO	→	R^1RCHOH	alcool secondaire
R^1R^2CO	→	R^1R^2RCOH	alcool tertiairz

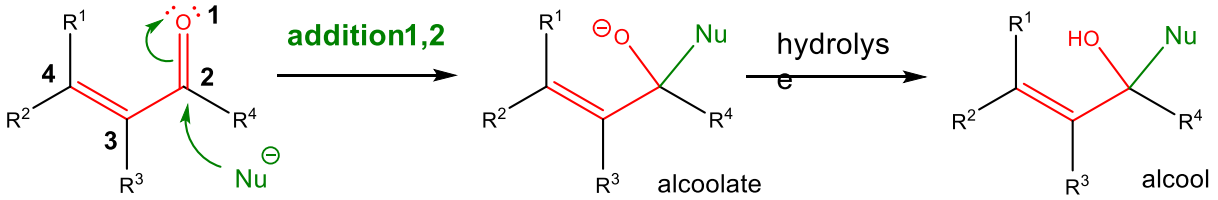
2. Additions nucléophiles

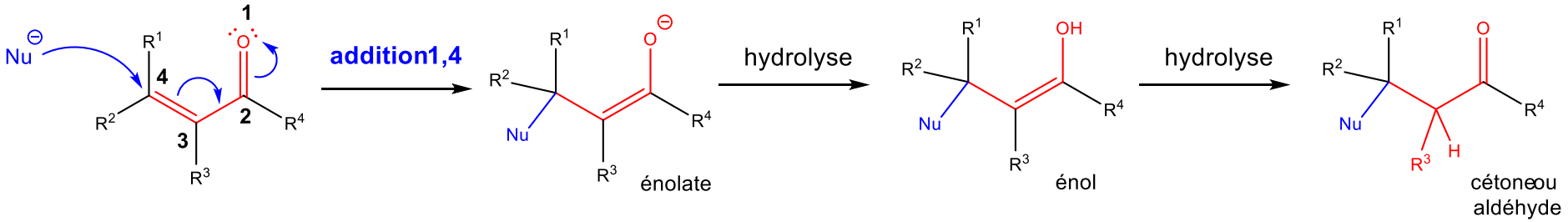
2.4. Addition des nucléophiles carbonés

2.4.b. Addition des organométalliques sur les carbonyles α,β-insaturés

Un carbonyle α,β-insaturés possède deux sites d'attaque nucléophile

- Site d'**addition 1,2** sur le C=O : le produit formé est un alcoolate qui donne un alcool après protonation.
- Site d'**addition 1,4** sur le C éthylénique n°4: le produit formé est un énolate qui donne un énol après protonation, puis une carbonyle (cétone ou aldéhyde) après tautomérie.





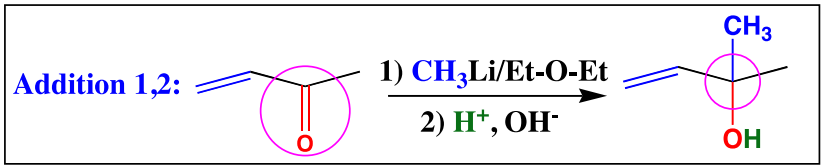
2. Additions nucléophiles

2.4. Addition des nucléophiles carbonés

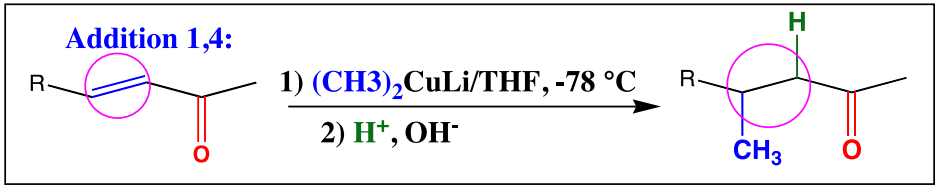
2.4.b. Addition des organométalliques sur les carbonyles α,β-insaturés

La régiosélectivité de la réaction dépend du réactif utilisé:

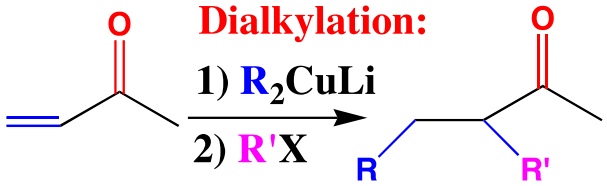
- **Addition 1,2** : les organolithiens R-Li
- **Addition 1,4** : les organocuprates R-Cu-R^- Li^+ (abrégé R_2CuLi)
- Mélange **addition 1,2** et **addition 1,4** : les organomagnésiens R-Mg-X

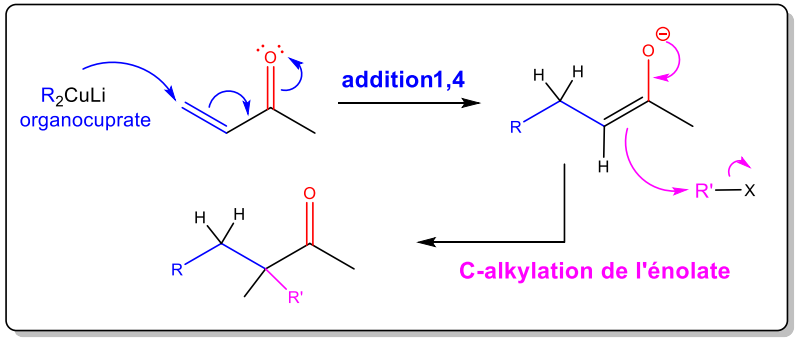


Remarque: Les Lithiens Donnent une Addition 1,2 par l'Attaque nucléophile directe sur le C=O.



Remarque: Les Cuprates Donnent une Addition 1,4 sur le C=O. Le Mécanisme est peu Connu et Compliqué.





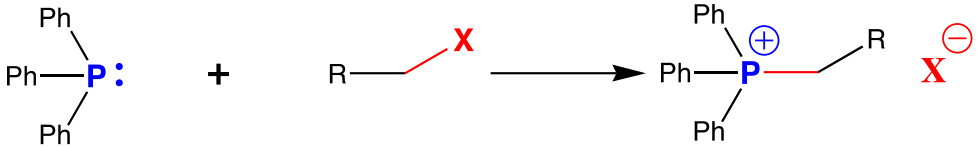
2. Additions nucléophiles

2.4. Addition des nucléophiles carbonés

2.4.c. Réaction de Wittig

Réaction qui permet de convertir un aldéhyde ou une cétone en alcène. Cette réaction se déroule en trois étapes: (i) la formation d'un sel de phosphonium, (ii) sa conversion en ylure de phosphore, et (iii) l'addition de ce dernier sur le dérivé carbonylé.

1) Formation de Sel de Phosphonium:

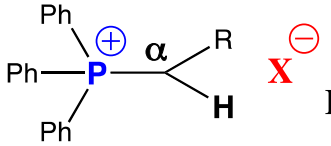


Triphenylphosphine
Phosphore trivalent

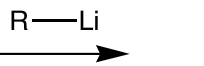
Dérivé Halogéné

Sel de Phosphonium

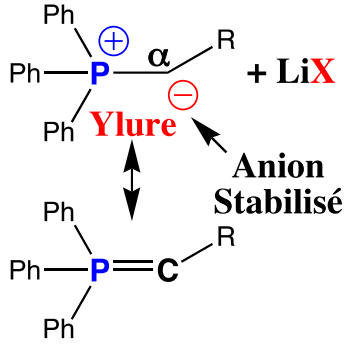
2) Formation d'Ylure de Phosphore:



Sel de Phosphonium



Lithien = Base Forte



Ylène

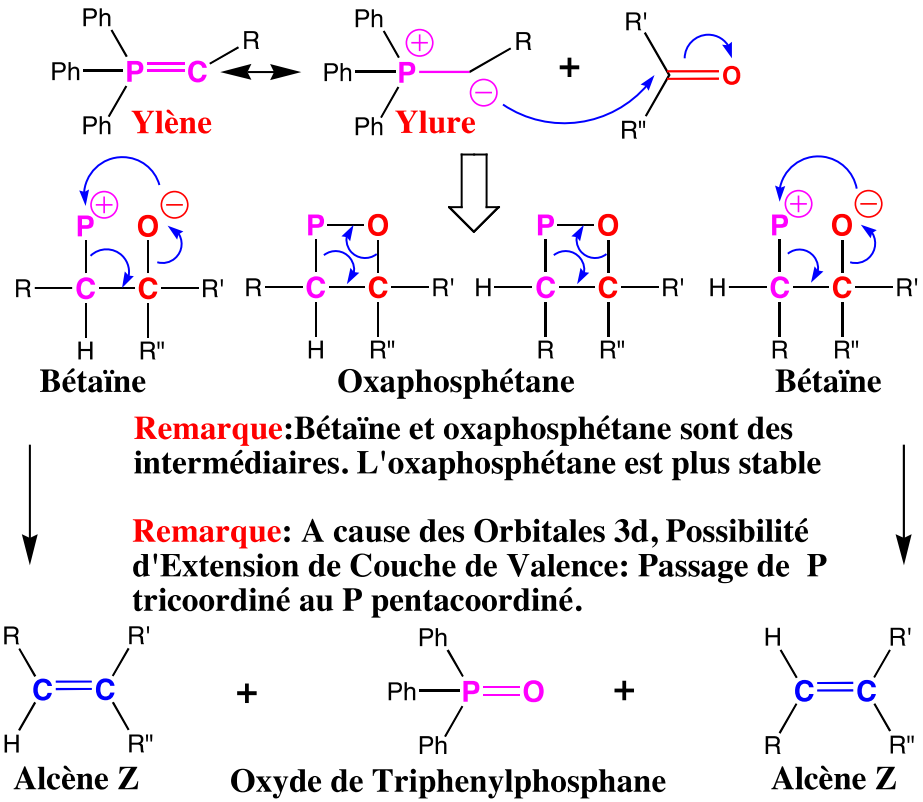
Remarque: A cause des Orbitales 3d, Possibilité d'Extension de Couche de Valence: Passage de P tricoordiné au P pentacoordiné .

Remarque: La forme ylure est prépondérante par rapport à la forme ylène

2. Additions nucléophiles

2.4. Addition des nucléophiles carbonés

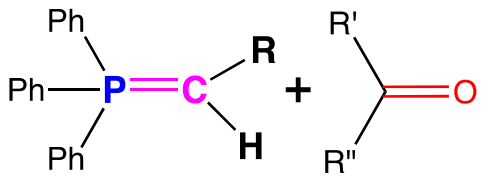
2.4.c. Réaction de Wittig



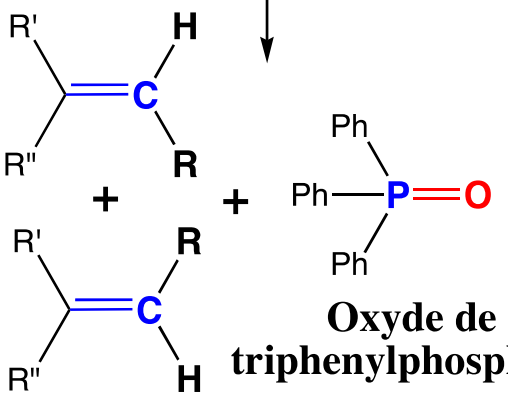
Ylure stabilisé (R = aldéhyde, ester, CN, alcène, alcyne→ alcène **E**

Ylure non stabilisé (R = chaîne alkyle) → alcène **Z**

3) Réaction de Wittig:



Ylure de Phosphore Cétone Aldéhyde (R'=H)



Alcène E et Z

Oxyde de triphenylphosphane

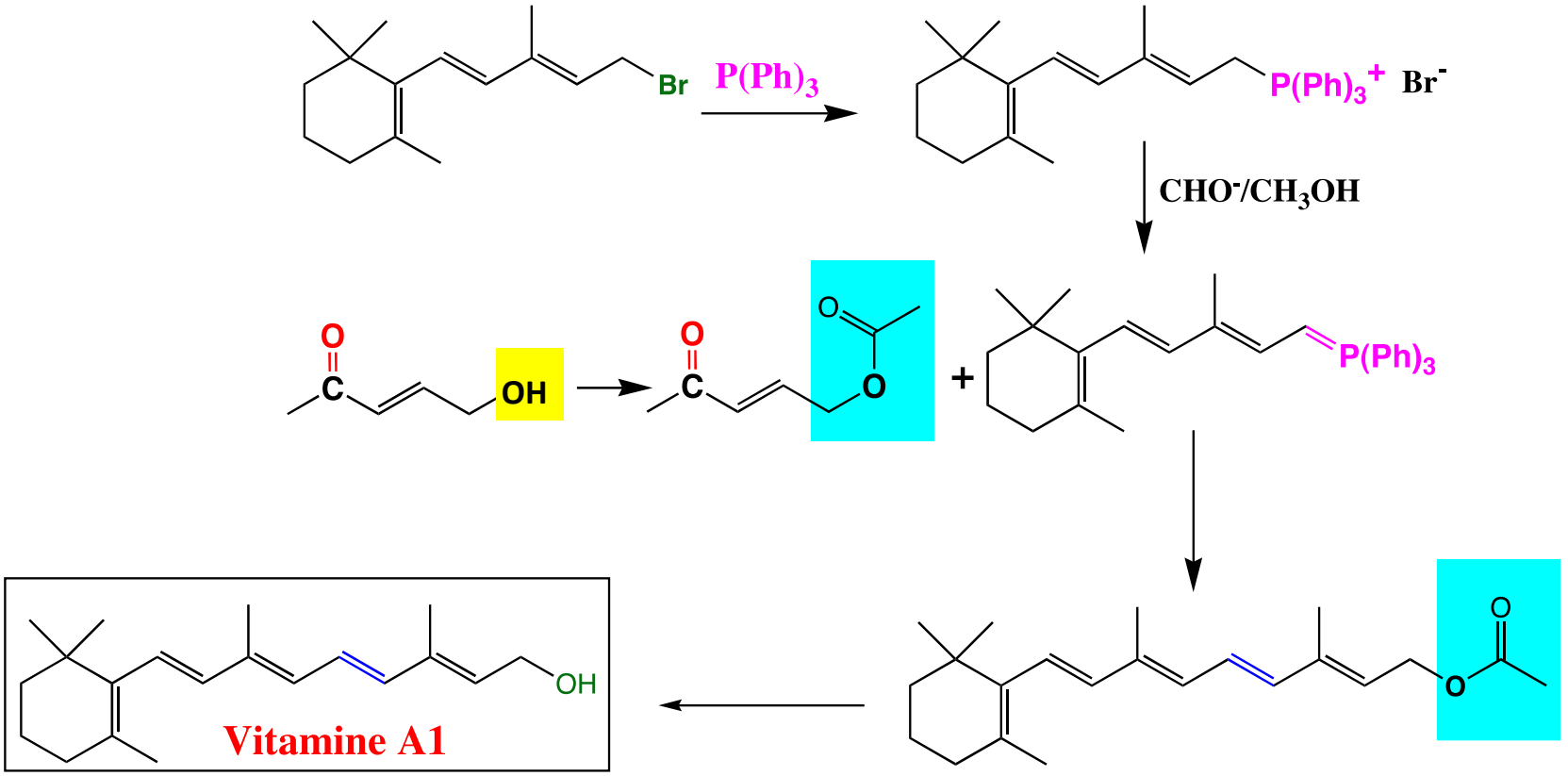
Remarque: La STEREOSELECTIVE dépend du type d'ylure (stabilisé, semi stabilisé ou non stabilisé) utilisé, de la nature du cation de la base utilisée (Na^+, Li^+) et des conditions opératoire (température, sel auxiliaire)

2. Additions nucléophiles

2.4. Addition des nucléophiles carbonés

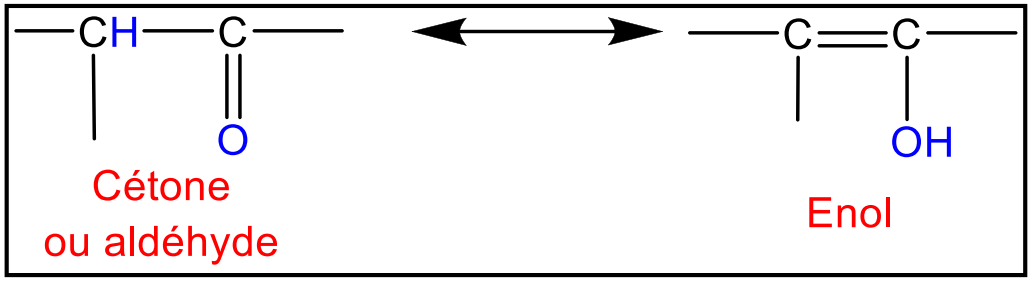
2.4.c. Réaction de Wittig

Application: Synthèse de la Vitamine A1 par BASF



3. Réactions associées à l'acidité en position α du carbonyle

3.1. Equilibre céto-énolique

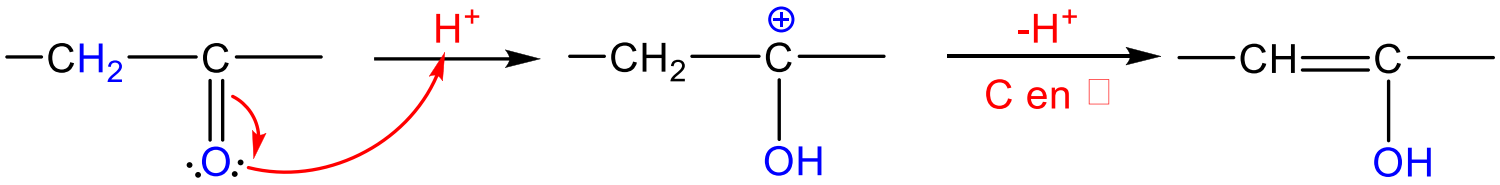


Tautomères

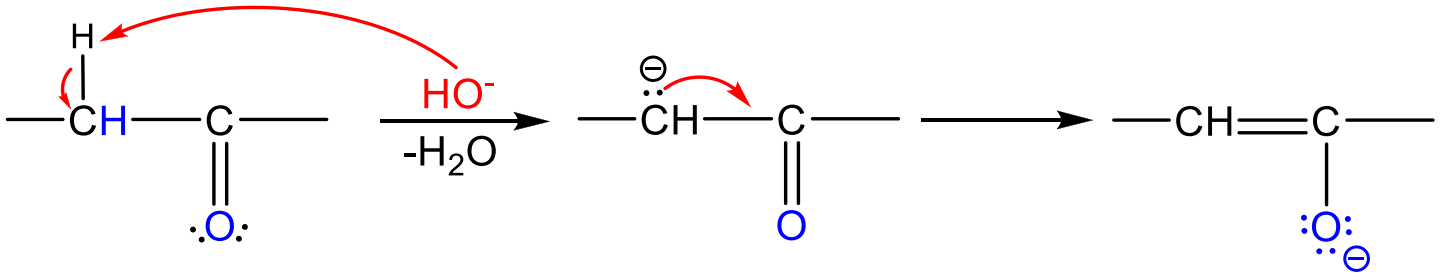
Des tautomères sont des isomères de constitution qui s'interconvertissent grâce au déplacement d'un proton et d'une double liaison.

L'établissement de l'équilibre est catalysée par les acides ou les bases

• Acide :



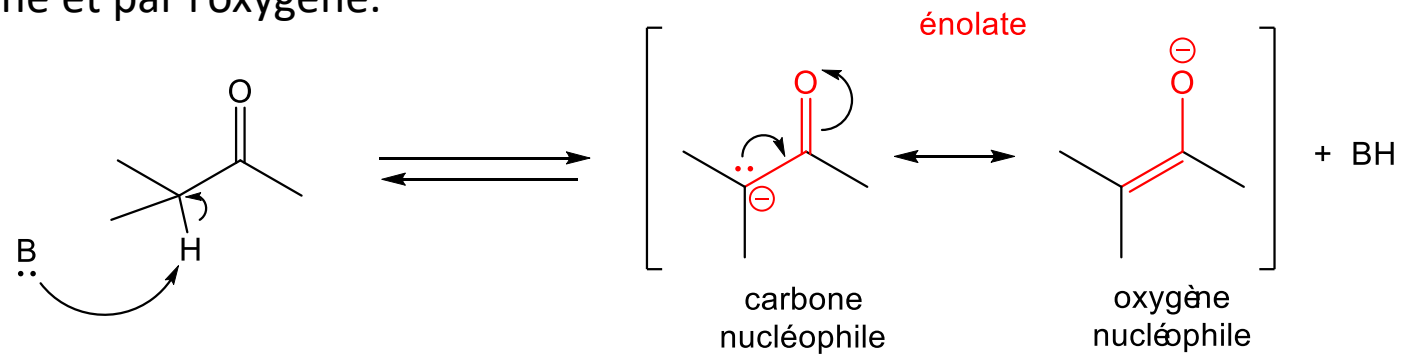
• Alcalin:



3. Réactions associées à l'acidité en position α du carbonyle

3.2. Formation des énolates

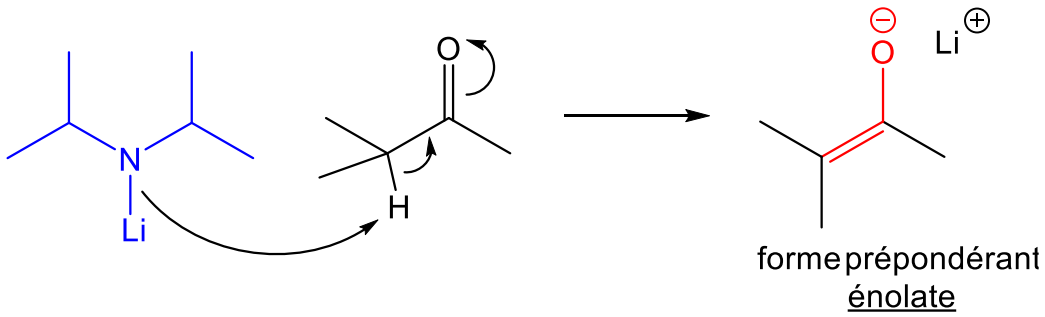
Les atomes d'hydrogène portés par les atomes de carbones en position α du C=O sont acides (19 < pKa < 21). L'anion formé est un énolate qui est stabilisé par mésomérie.
L'ion énolate est un nucléophile ambident car la charge négative est à la fois portées par le carbone et par l'oxygène.



Le dérivé carbonylé et son énolate sont en équilibre acide-base et l'équilibre est plus ou moins déplacé vers l'énolate en fonction du pKa de la base utilisée. Une base possédant un pKa > 24 déplacera totalement l'équilibre vers la formation de l'énolate

Exemple :

LDA : lithium diisopropylamide
pKa = 35



3. Réactions associées à l'acidité en position α du carbonyle

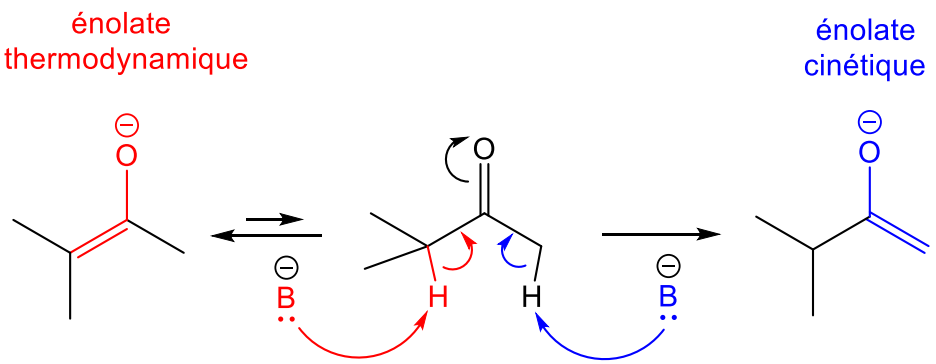
3.3. Régiosélectivité de la formation des énolates

Cas des cétones dissymétriques qui peuvent former deux énolates régioisomères après déprotonation: Deux grands types d'énolates peuvent se former:

- L'énolate **cinétique** : il se forme le plus rapidement et correspond à la déprotonation du carbone α le moins encombré. La déprotonation en conditions cinétiques doit être rapide, quantitative et irréversible.
- L'énolate **thermodynamique** : c'est l'énolate le plus stable conduisant à la double liaison C=C la plus substituée. Il correspond à la déprotonation du cabone α le plus encombré. La déprotonation en conditions thermodynamique doit permettre d'établir un équilibre céto-énolique.

Contrôle Thermodynamique

- Base forte (alcoolates)
- Base peu encombrées
- Excès de cétone
- Temps de réaction long
- Température ambiante

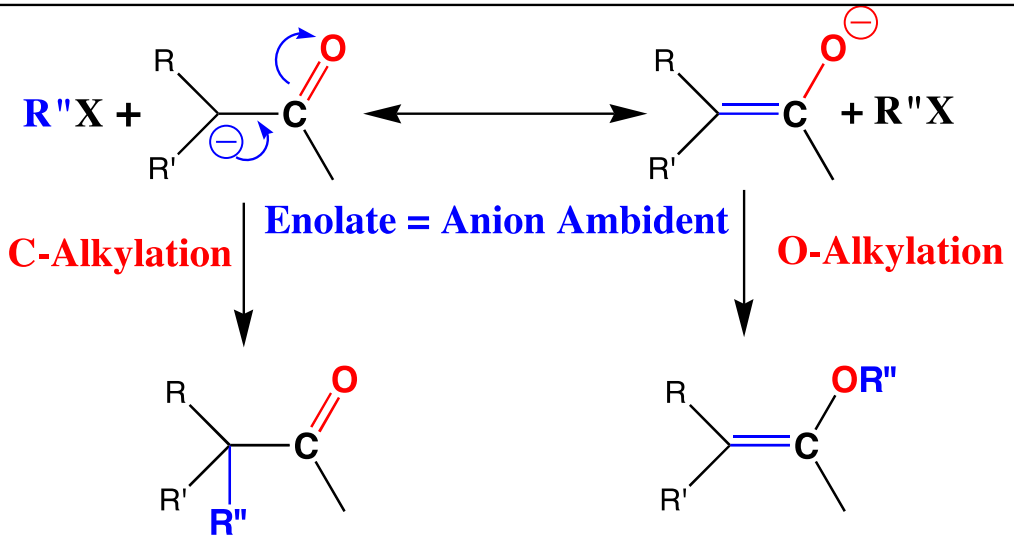


Contrôle Cinétique

- Bases TRES fortes (LDA)
- Bases encombrées
- Excès de base
- Temps de réaction court
- Basse température

3. Réactions associées à l'acidité en position α du carbonyle

3.4. Alkylation des énolates : C-alkylation vs. O-alkylation ?

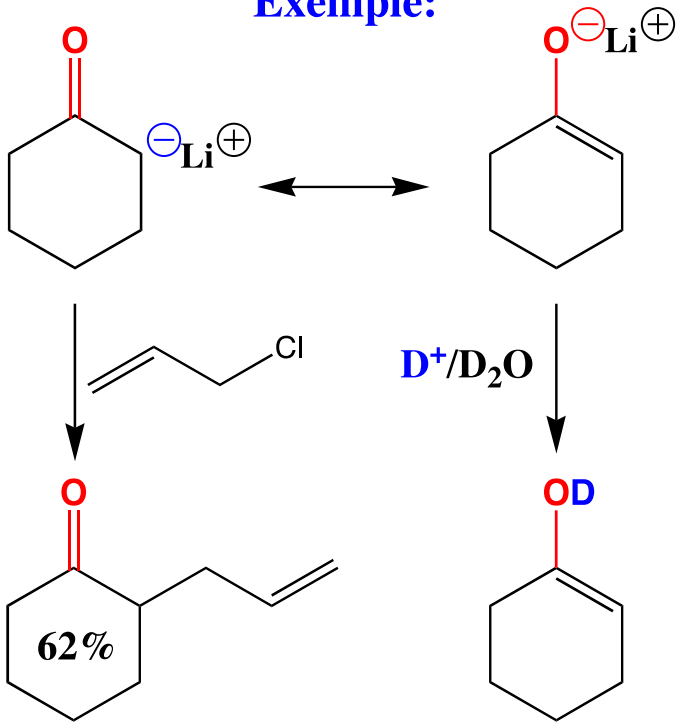


Remarque 1: 2 Possibilités d'Alkylation la C- et la O-Alkylation.

Remarque 2: Souvent l'Attaque Electrophile se fait sur le C^-.

Remarque3 : La C-Alkylation Permet d'Introduire un groupe R en α du C=O.

Exemple:

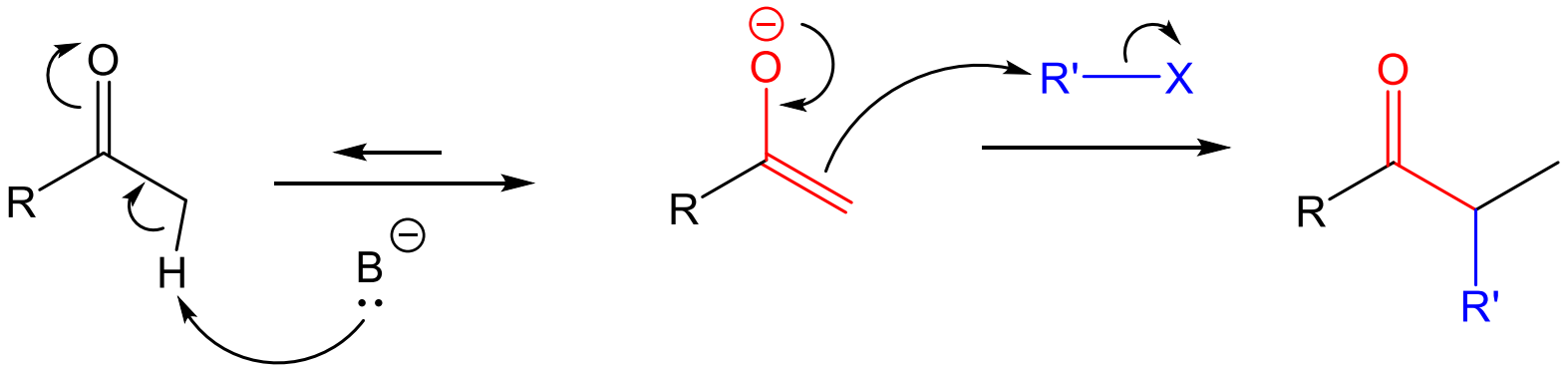


3. Réactions associées à l'acidité en position α du carbonyle

3.4. Alkylation des énolates : C-alkylation

La réaction se fait en 2 étapes :

1) formation d'un ion énolate par action d'une base forte
2) réaction avec un halogénoalcane électrophile par réaction de SN2



l'équilibre doit être déplacé en faveur de l'énolate pour éviter la réaction d'aldolisation !

l'électrophile doit être puissant et peu encombré pour éviter une réaction d'élimination E2 (CH_3-X, R-CH_2-X, Ph-CH_2-X ou CH_2=CH-CH_2X)

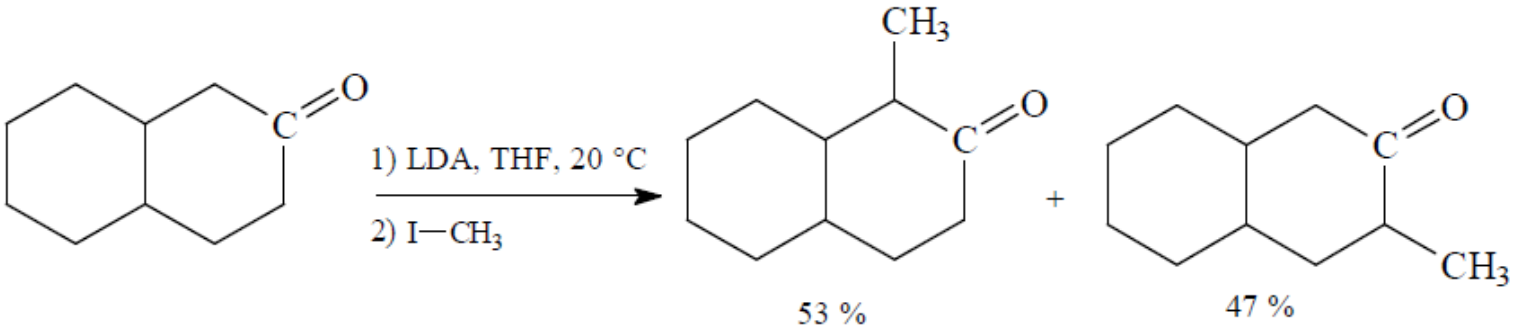
3. Réactions associées à l'acidité en position α du carbonyle

3.4. Alkylation des énolates : C-alkylation

Quelques complications qui peuvent avoir lieu :

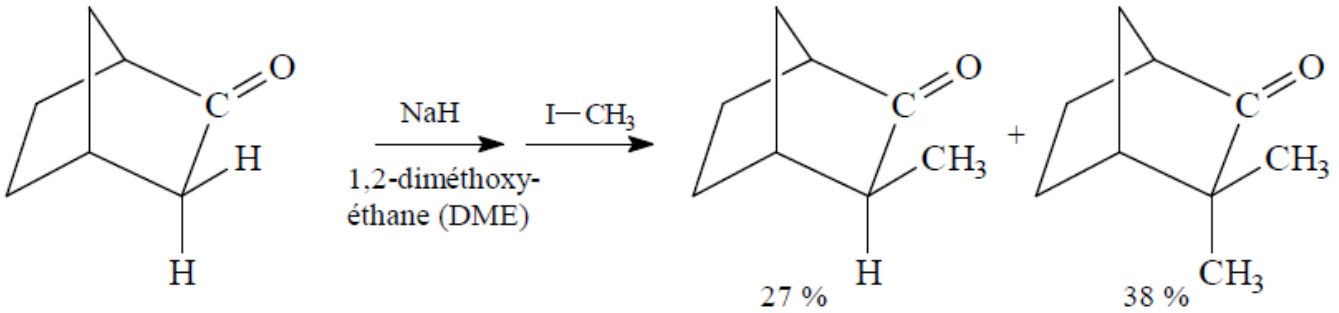
• *Cas des cétones non symétriques:*

Les deux positions α sont sujettes à l'attaque électrophile



• *Polyalkylation:*

Difficulté à contrôler la monoalkylation.



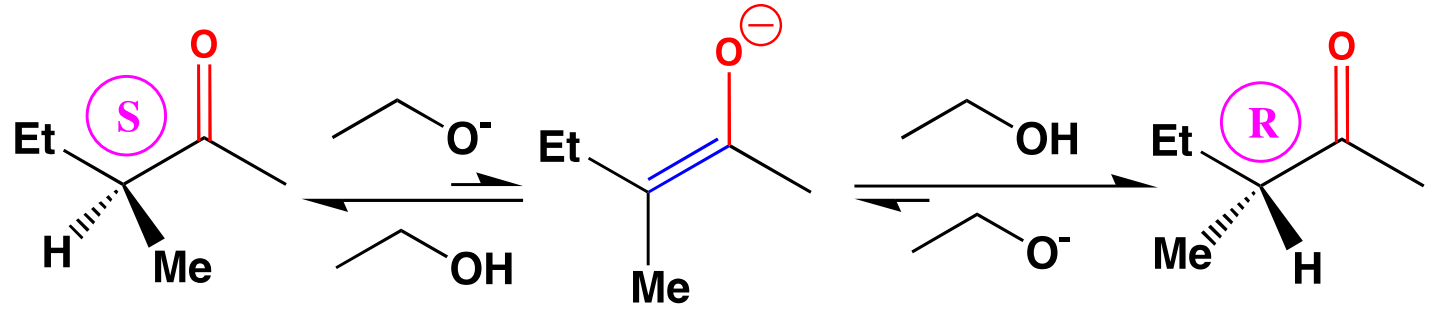
3. Réactions associées à l'acidité en position α du carbonyle

3.4. Alkylation des énolates : C-alkylation

Quelques complications qui peuvent avoir lieu :

- *Perte de stéréochimie des carbones asymétriques en α du CO:*

Exemple: Racémisation

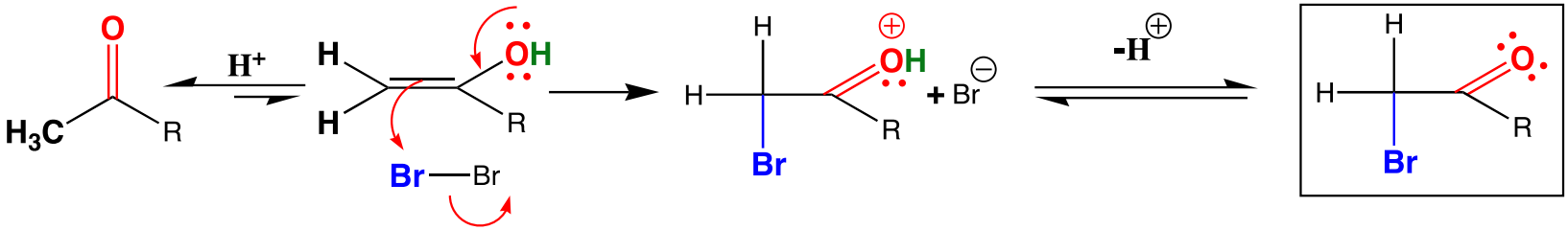


Enolate
Plan = ACHIRAL

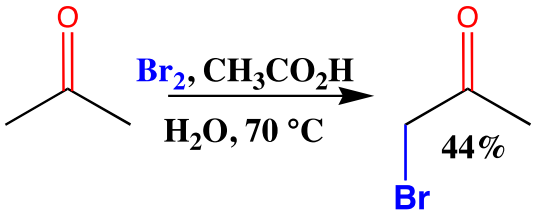
3. Réactions associées à l'acidité en position α du carbonyle

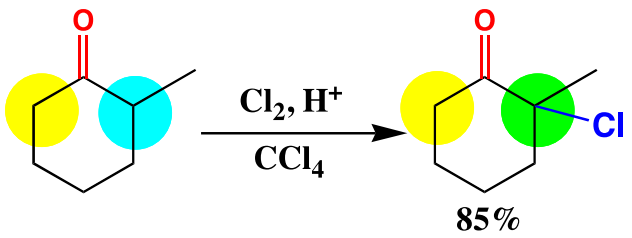
3.5. Halogénation en α du carbonyle

Monohalogénation en milieu acide



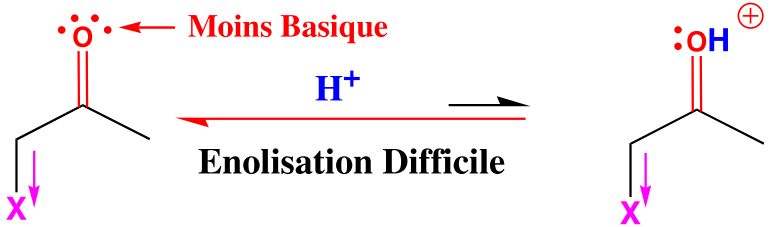
Exemples:





Remarque: Régiosélectivité de la Formation de l'Enol
L'ENOL le plus Stable est l'ENOL le plus Substitué (Analogie avec les ALCENES).

On favorise le produit monohalogéné en milieu acide



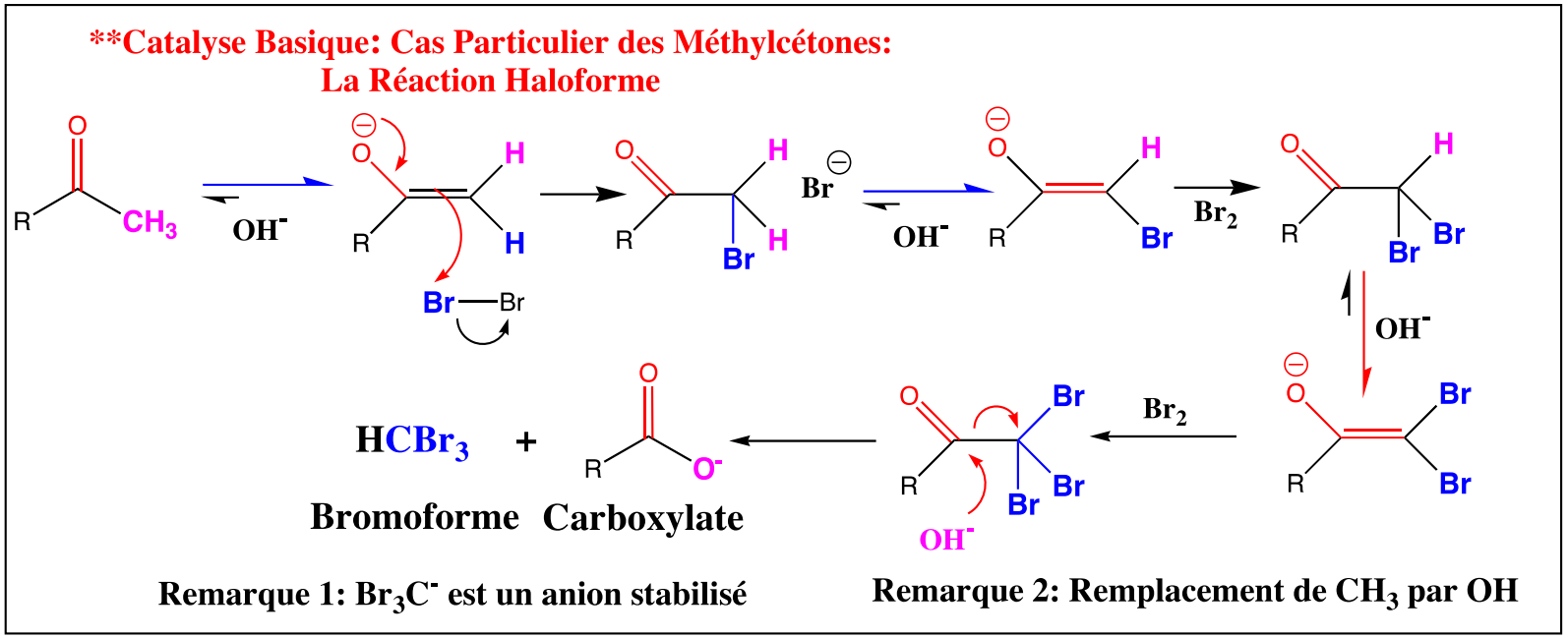
Remarque: En catalyse Acide, l'Halogénation Ralentit l'Enolisation.
Conséquence: Le Produit monohalogéné ne sera pas attaqué tant que l'Aldéhyde ou la Cétone de départ n'est pas Totalement Consommé.

3. Réactions associées à l'acidité en position α du carbonyle

3.5. Halogénation en α du carbonyle

Polyhalogénation en milieu basique

Le milieu basique favorise la polyhalogénation.
Sur les méthylcétones, on favorise le produit trihalogéné, puis la réaction haloforme



Équation bilan

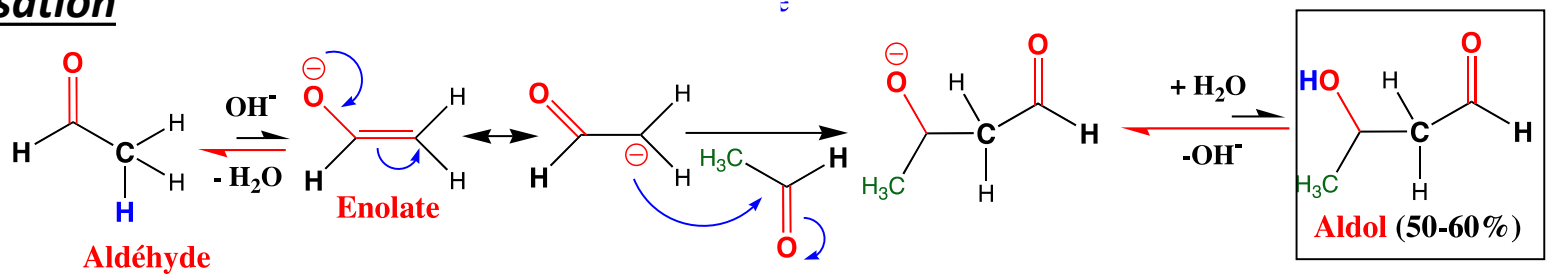
$$R\text{-}CO\text{-}CH_3 \xrightarrow{Br_2,\ OH^-} RCO_2^- + HCBr_3$$

3. Réactions associées à l'acidité en position α du carbonyle

3.6. Aldolisation - crotonisation

Un dérivé carbonylé réagit sur lui-même en milieu acide ou basique pour conduire à un carbonyle β-hydroxylé. C'est une réaction d'**aldolisation** (ou **cétolisation** dans le cas d'une cétone). Elle est souvent suivie d'une réaction de déshydratation nommée **crotonisation**.

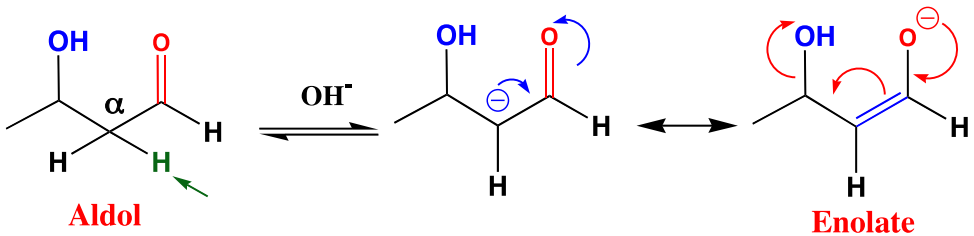
- Aldolisation



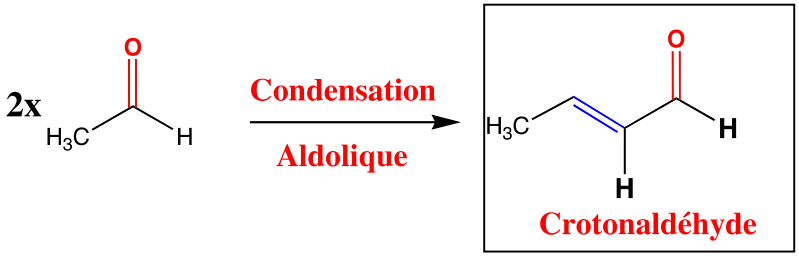
Remarque1: Faible [ ] d'Enolate à l'Equilibre.
Remarque2: Aldol Relativement Stable à Basse Température.
Remarque3: A Haute Température l'Aldol est Deshydraté.

- Crotonisation

Mécanisme:



Bilan:



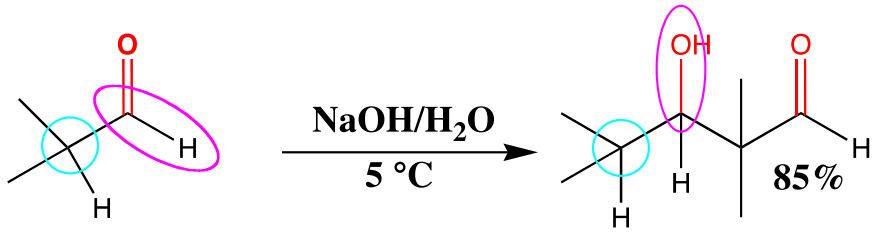
D'où le nom « crotonisation » lors de la formation de la double liaison C=C

TP : dibenzalacétone

3. Réactions associées à l'acidité en position α du carbonyle

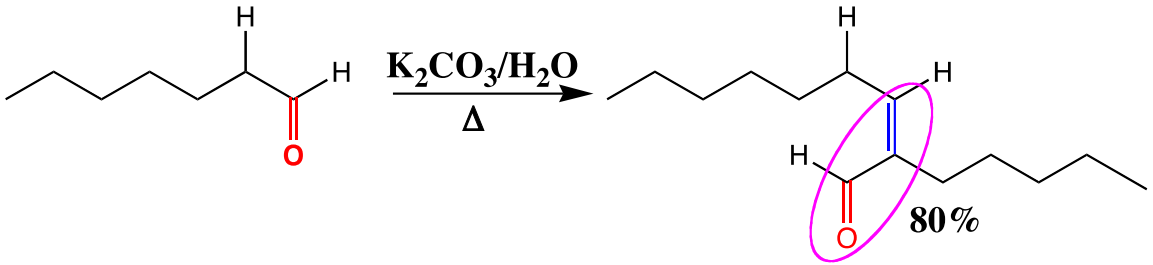
3.6. Aldolisation - crotonisation

Exemples:



Aldol = β-hydroxyAldéhyde

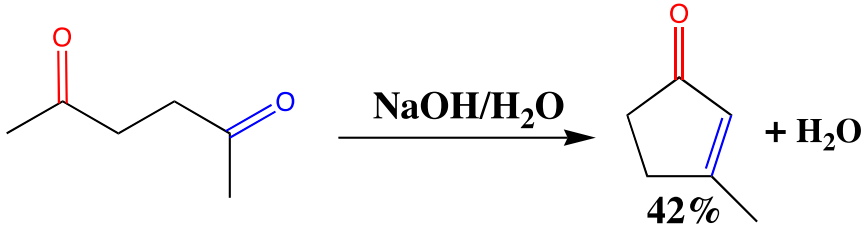
Impossible de faire une crotonisation ici !! Pas de H sur le carbone en α de la C=O
L'alcool obtenu est stable…



Aldéhyde α,β-Insaturé

Remarque: Réaction intéressante car elle donne:
Des Composés Carbonylés β-Hydroxylés et des α,β-Insaturés

Remarque: Réaction Intramoléculaire Déplace L'Equilibre

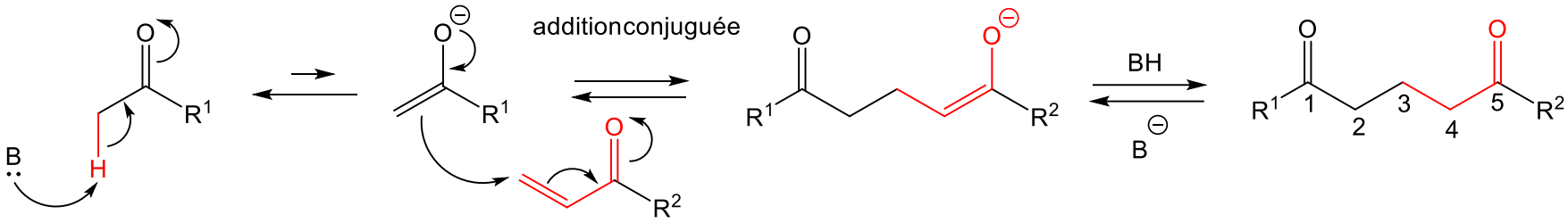


3. Réactions associées à l'acidité en position α du carbonyle

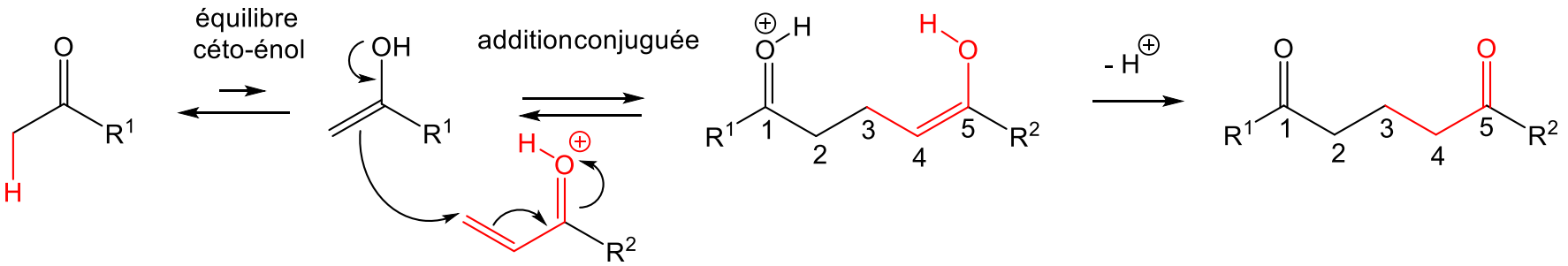
3.7. Addition 1,4 de Michaël sur dérivé carbonylé α,β-insaturé

L'addition nucléophile conjuguée (addition 1,4) des ions énolates ou des énols sur des carbonyles α,β-insaturés est appelé addition de Michaël.
Elle conduit à des composés 1,5-dicarbonylés.

En milieu basique



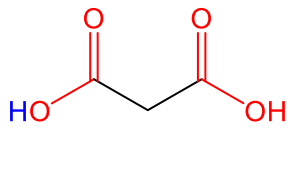
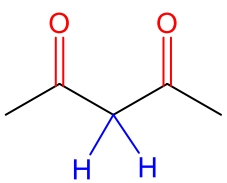
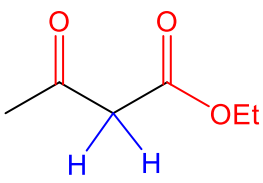
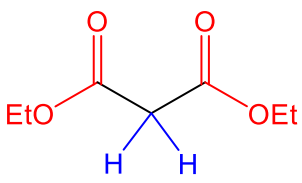
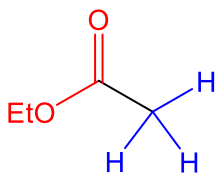
En milieu acide



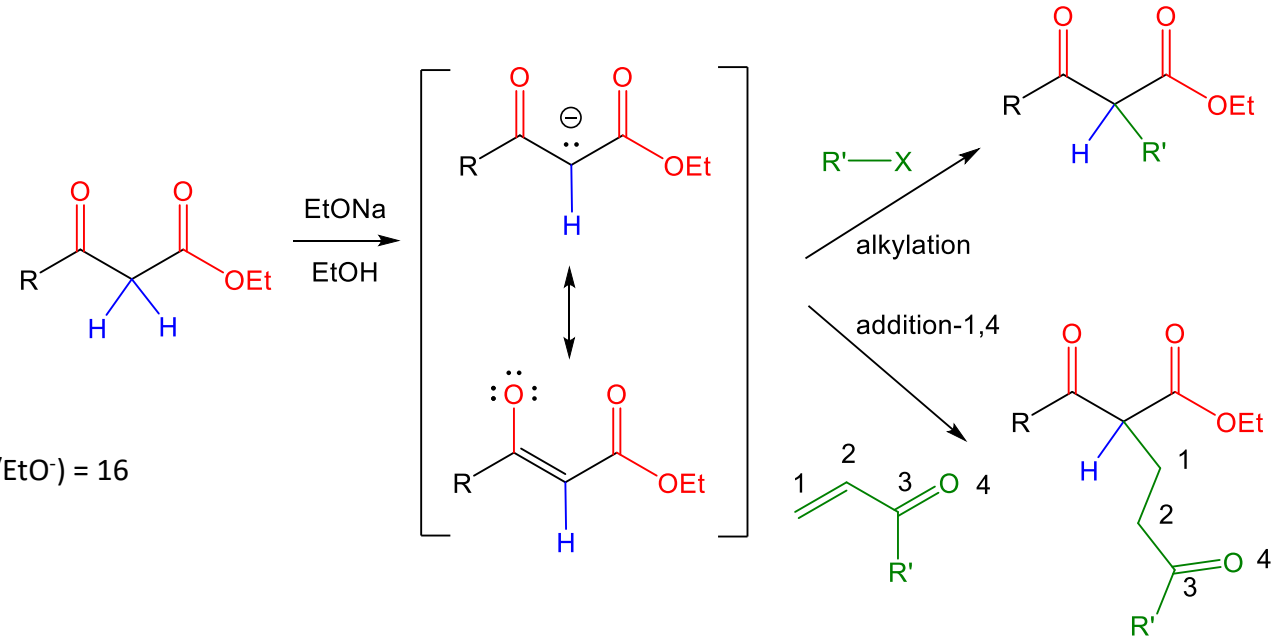
3. Réactions associées à l'acidité en position α du carbonyle

3.8. Principales réactions des dérivés 1,3-dicarbonylés

Les dérivés 1,3-dicarbonylés:

	acide malonique	*acétoacétone*	*acétoacétate d'éthyle*	*malonate d'éthyle*	*acétate d'éthyle*
					
pKa	2.8	9	11	13	24

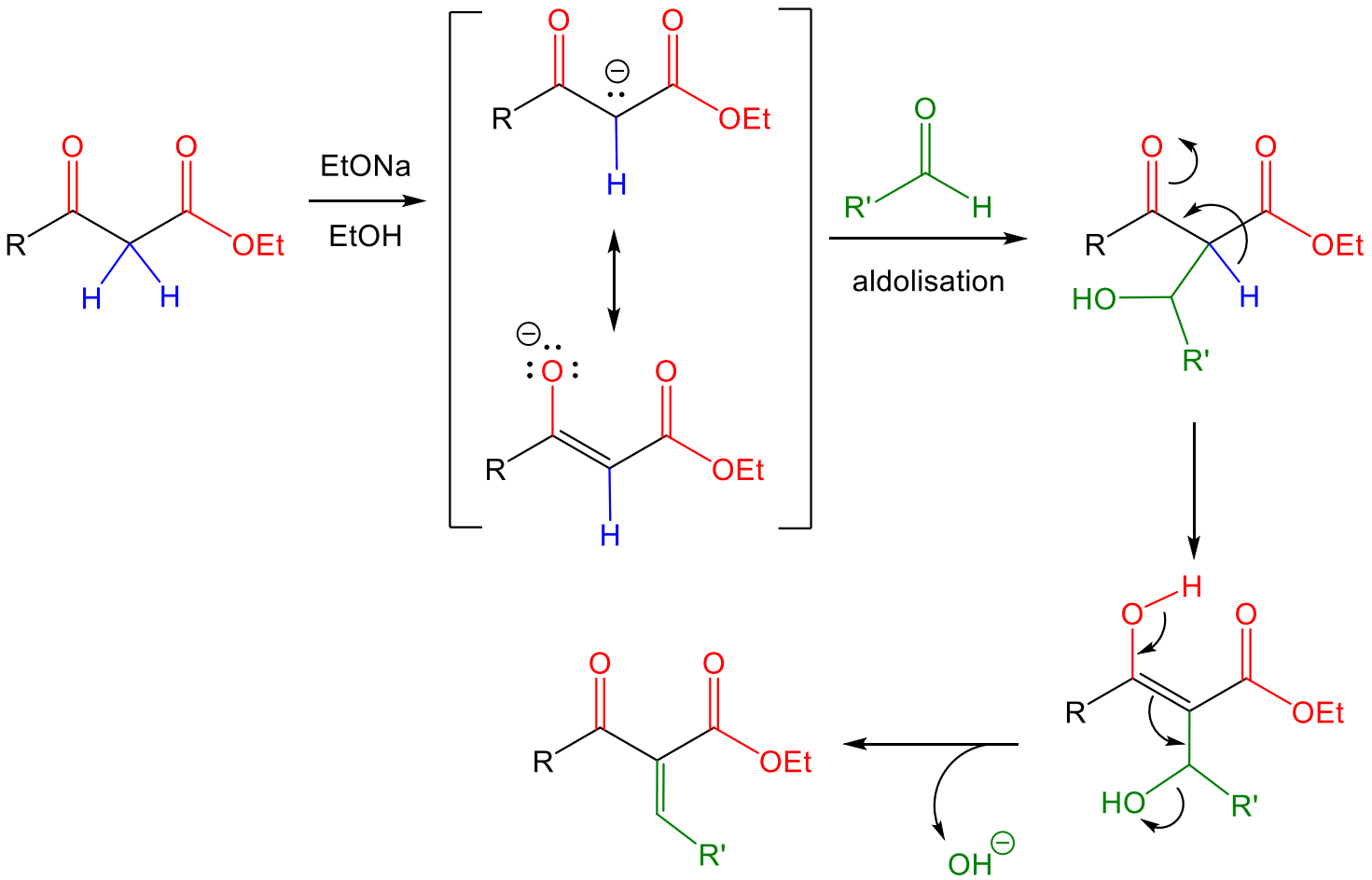
3.8.a L'alkylation et l'addition conjuguée du C entre les deux carbonyles



3. Réactions associées à l'acidité en position α du carbonyle

3.8. Principales réactions des dérivés 1,3-dicarbonylés

3.8.b Réaction de Knoevenagel

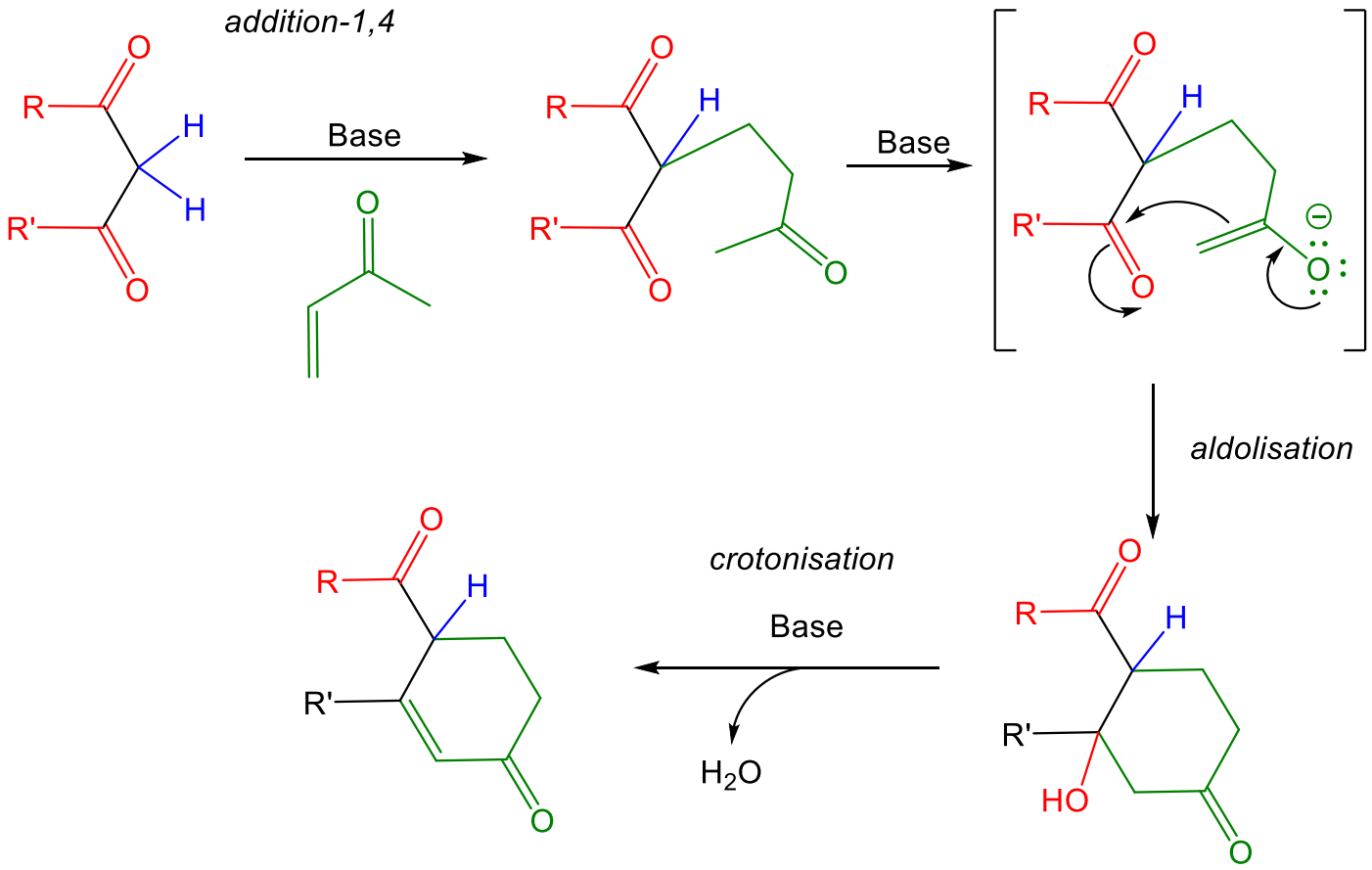


3. Réactions associées à l'acidité en position α du carbonyle

3.8. Principales réactions des dérivés 1,3-dicarbonylés

3.8.c Annélation de Robinson

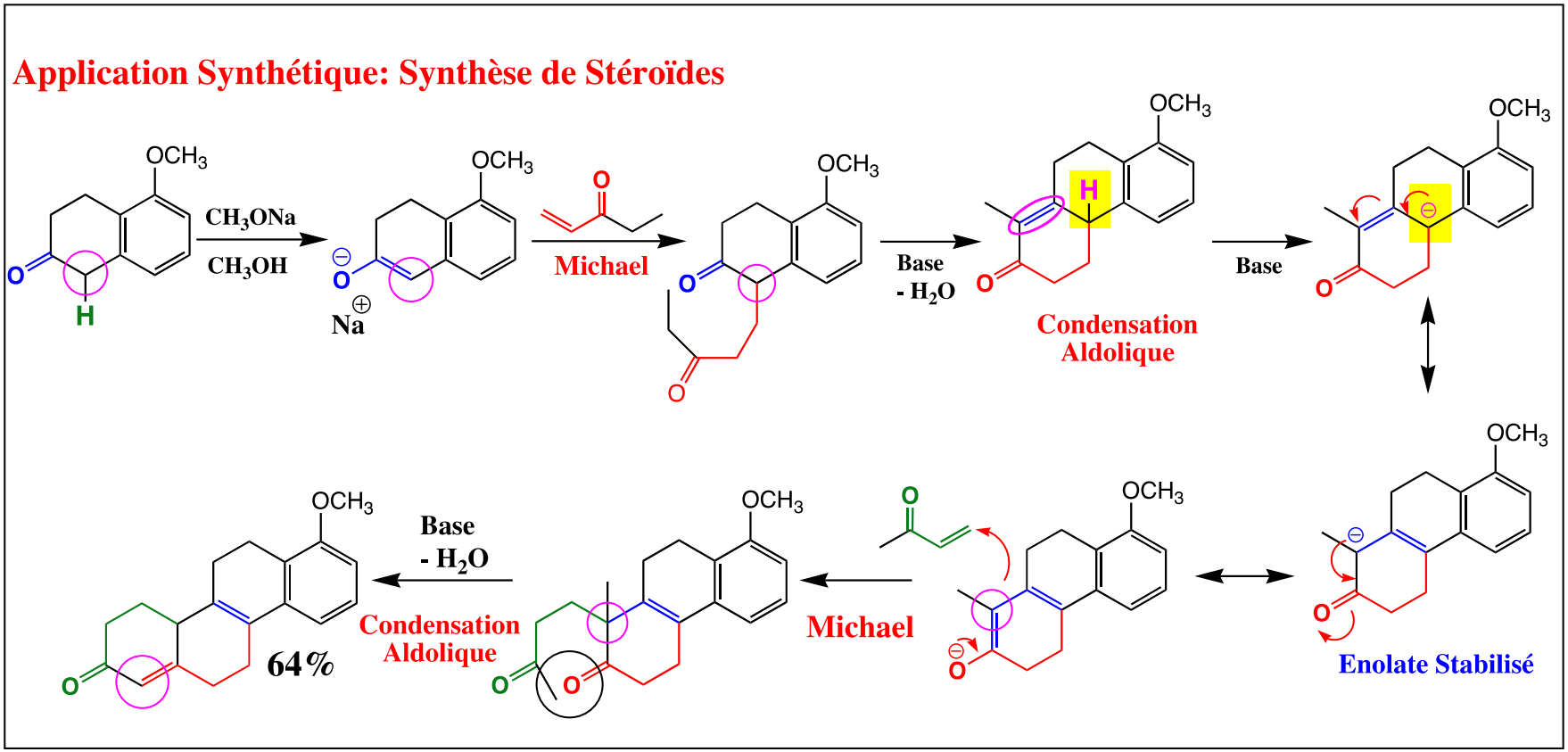
Réaction qui se fait en trois étapes : addition-1,4 aldolisation crotonisation



3. Réactions associées à l'acidité en position α du carbonyle

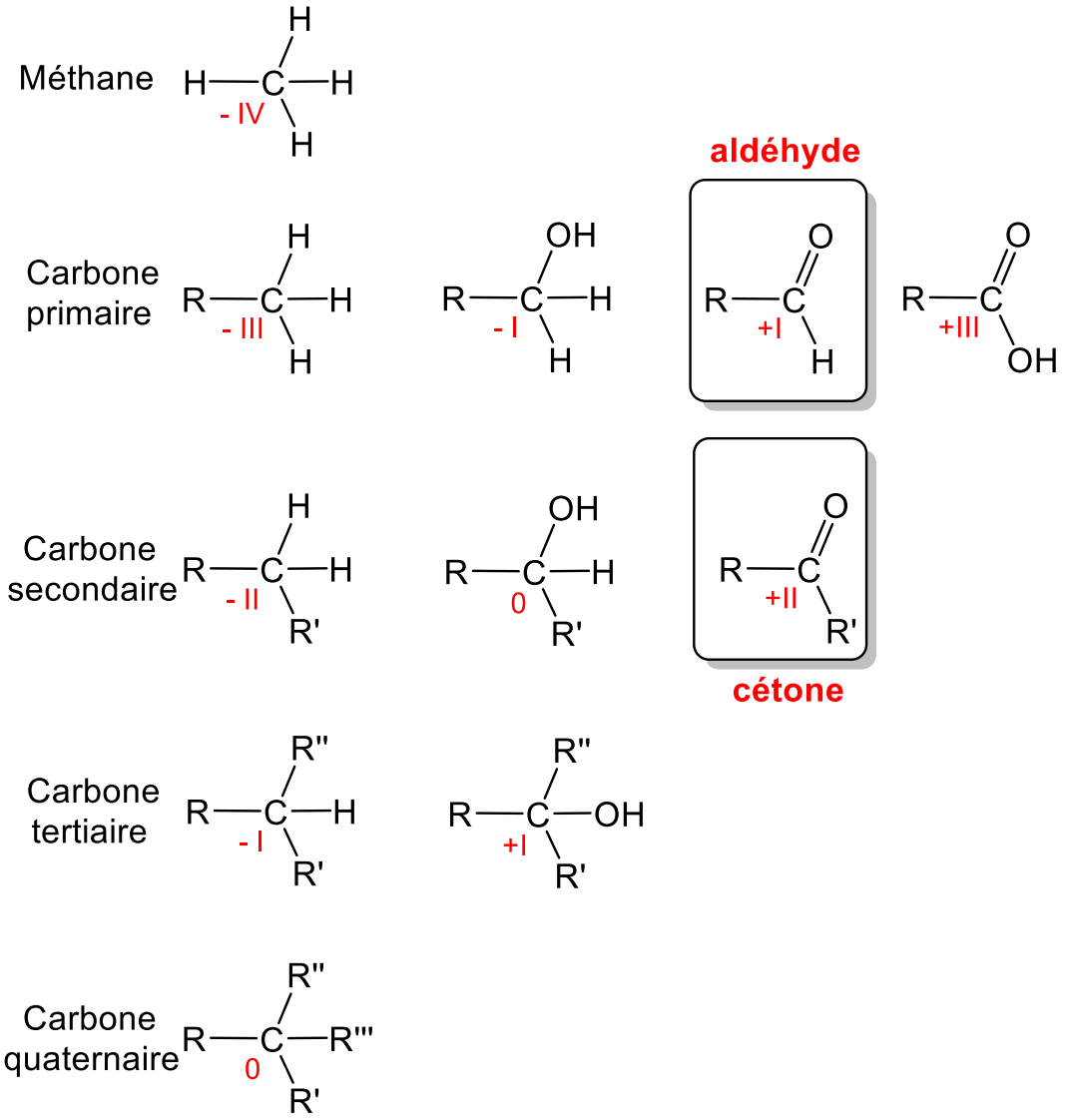
3.8. Principales réactions des dérivés 1,3-dicarbonylés

3.8.c Annélation de Robinson



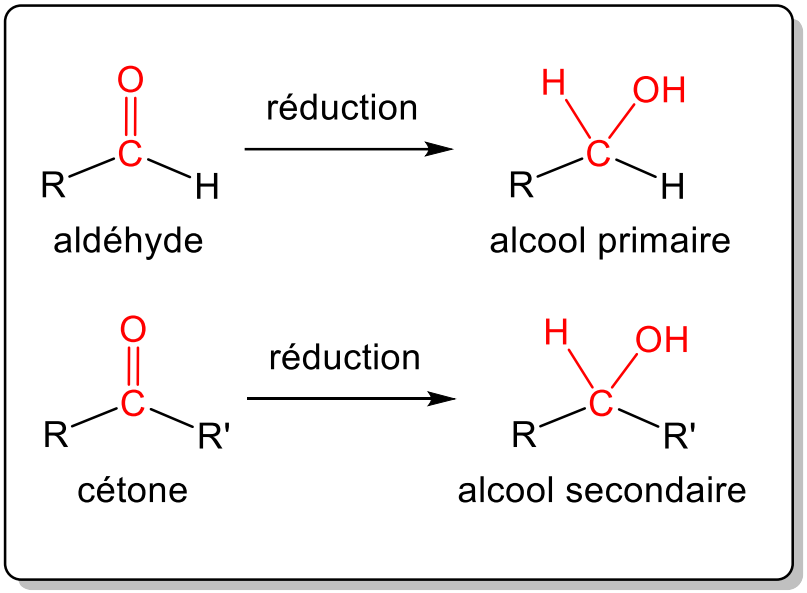
4. Oxydation et réduction des aldéhydes et des cétones

4.1. Les degrés d'oxydation du carbone



4. Oxydation et réduction des aldéhydes et des cétones

4.2. Réduction de la fonction carbonyle en alcool



Hydrogénation catalysé par des métaux de transition

H_2 (5 – 30 atm)

Pt ou Ni Raney

Addition nucléophile d'hydrures ($NaBH_4$ ou $LiAlH_4$)

1. $LiAlH_4$
   Et_2O ou THF
2. H^+, H_2O

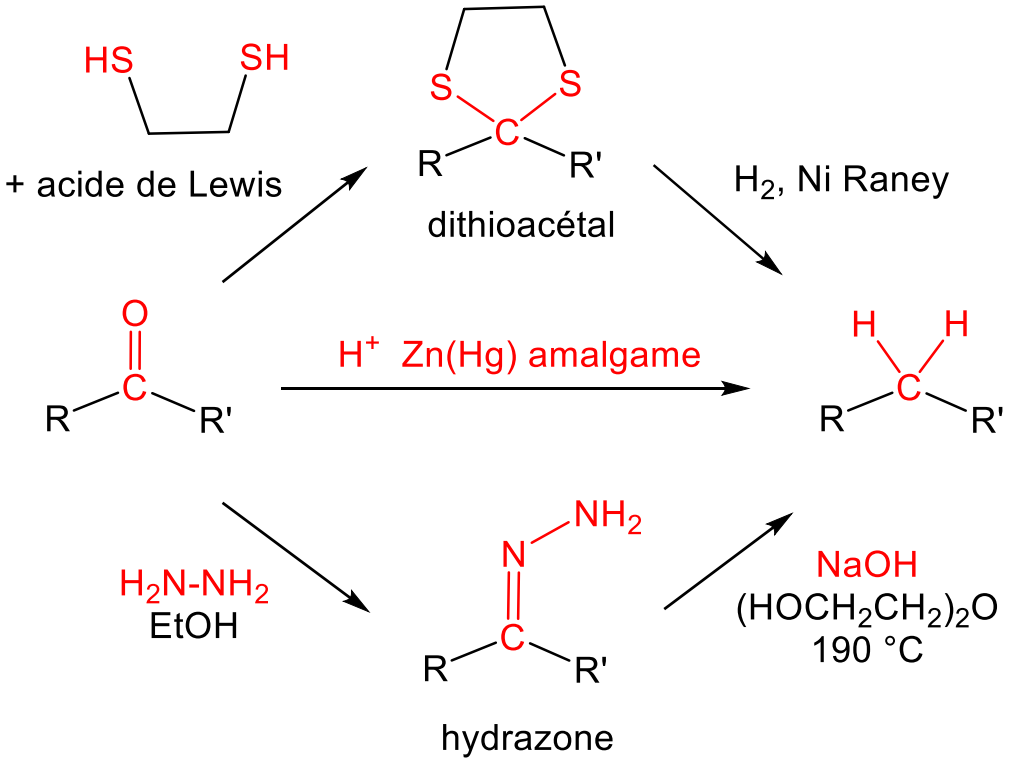
$NaBH_4$

EtOH

4. Oxydation et réduction des aldéhydes et des cétones

4.3. Réduction de la fonction carbonyle en méthylène CH_2

Trois méthodes principales sont utilisées :
Les réductions de **Wolff-Kishner**, de **Clemmensen** et de **Mozingo**.



Réduction de
Mozingo

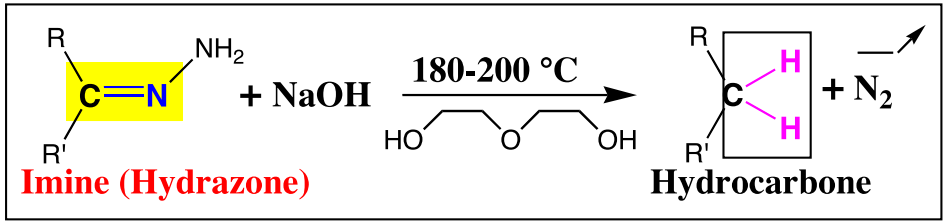
Réduction de
Clemmensen
Mécanisme inconnu

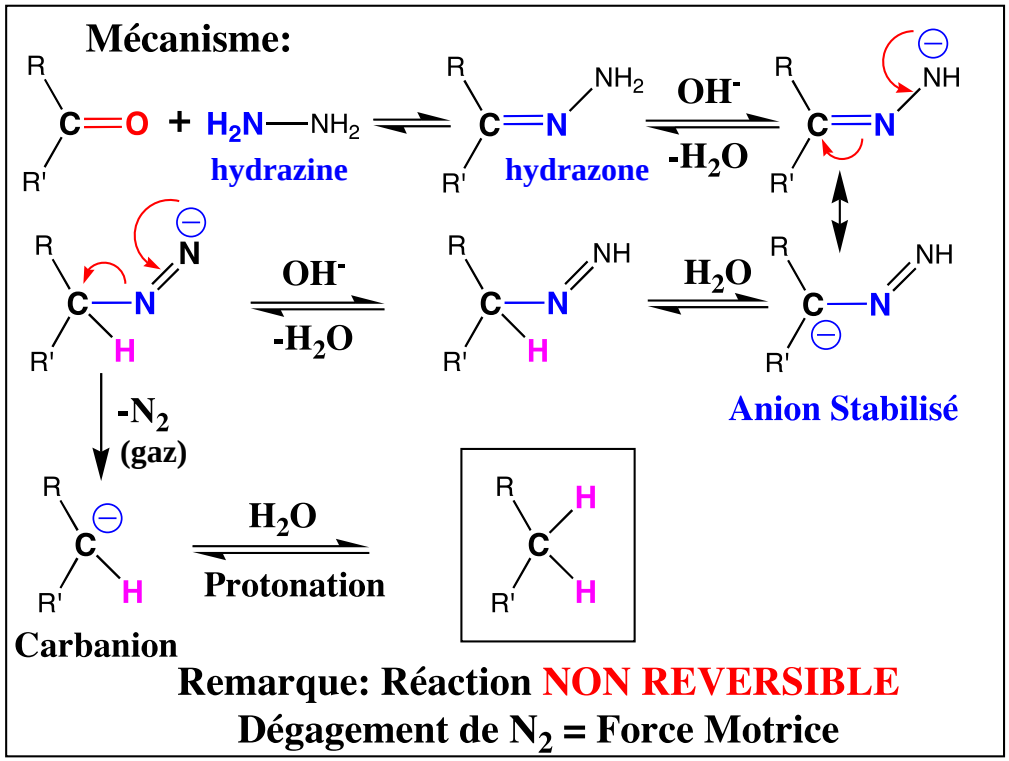
Réduction de
Wolff-Kishner

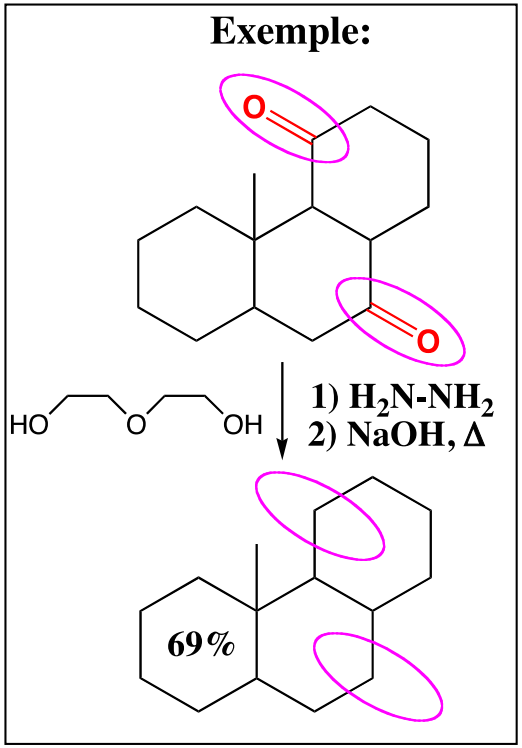
4. Oxydation et réduction des aldéhydes et des cétones

4.3. Réduction de la fonction carbonyle en méthylène CH_2

Mécanisme réactionnel de la **réduction de Wolff-Kishner**



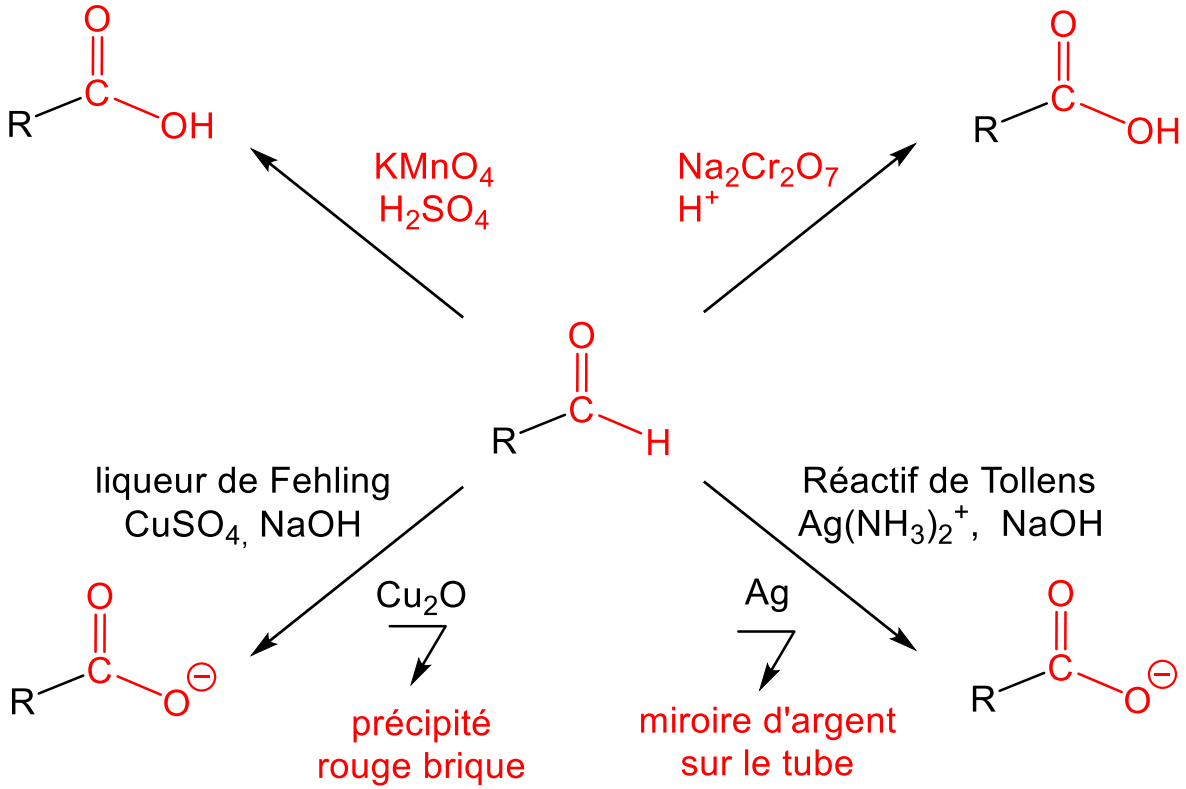




4. Oxydation et réduction des aldéhydes et des cétones

4.4. Oxydation des aldéhydes en acides carboxyliques

Les aldéhydes peuvent facilement s'oxyder en acides carboxyliques à l'air ou via l'action de la lumière. Des oxydants chimiques peuvent également être utilisés.



testscaractéristiquesdesaldéhydes

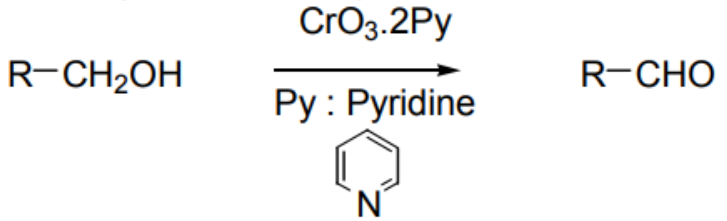
5. Préparation de aldéhydes et des cétones

5.1. Méthode communes de préparation des aldéhydes et des cétones

5.1.a. Oxydation ménagée des alcools primaires en aldéhydes

Des ***alcools primaires*** de masse molaire plus importante peuvent être oxydés de façon ménagée en aldéhyde par :

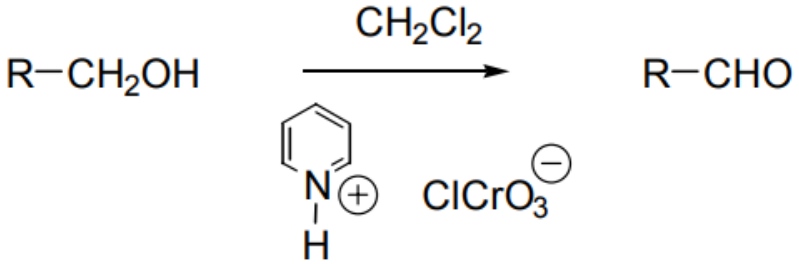
- ***le réactif de Sarett***, oxyde de chrome(VI) CrO_3 dans la pyridine :



Oxydation par le réactif de Sarret

Oxydation ménagée des alcools primaires en aldéhydes par le réactif de Sarett

- le ***PCC*** (Pyridinium ChloroChromate ou réactif de Corey) préparé à partir de trioxyde de chrome CrO_3, de chlorure d'hydrogène et de pyridine :



Oxydation par le réactif de Corey

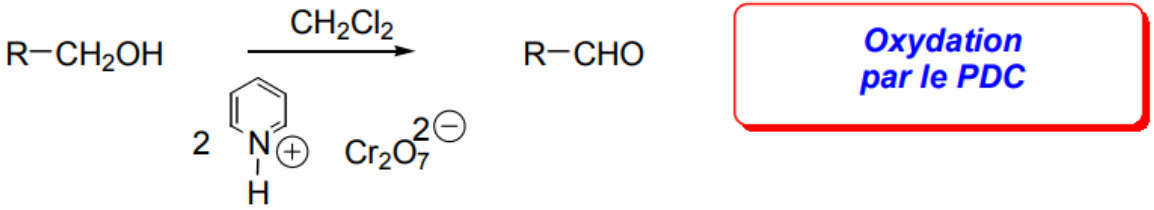
Oxydation ménagée des alcools primaires en aldéhydes par le PCC

5. Préparation de aldéhydes et des cétones

5.1. Méthode communes de préparation des aldéhydes et des cétones

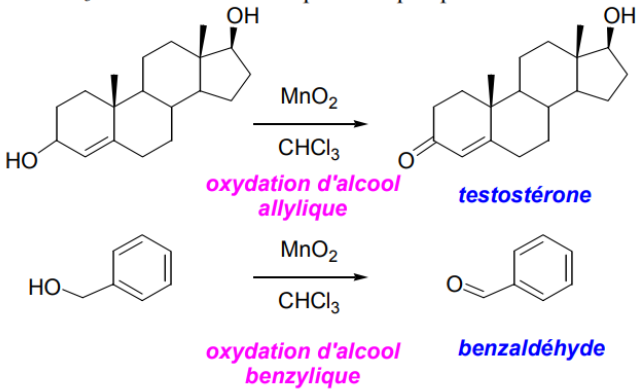
5.1.a. Oxydation ménagée des alcools primaires en aldéhydes

- ou le ***PDC*** (Pyridinium DiChromate) préparé à partir d'acide chromique H_2CrO_4 formé lors du traitement du trioxyde de chrome CrO_3 par de l'eau et de pyridine dans le dichlorométhane (alors que dans le DMF, on obtient l'acide carboxylique) :



Oxydation ménagée des alcools primaires en aldéhydes par le PDC

L'oxydation « ***ménagée*** » d'un alcool allylique ou benzylique peut se faire avec du ***dioxyde de manganèse*** MnO_2 dans le chloroforme HCl_3. Cette réaction n'est possible qu'à partir de ces seuls alcools :



Oxydation ménagée d'alcools allyliques ou benzyliques par MnO_2

Remarque :

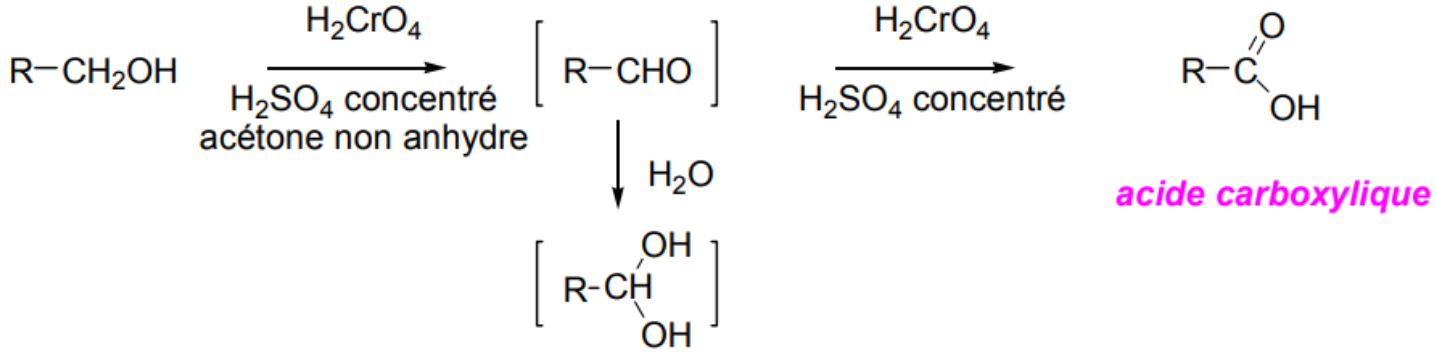
Les alcools allylique ou benzylique sont des alcools portant sur le carbone β une double liaison C=C ou un cycle benzénique.

5. Préparation de aldéhydes et des cétones

5.1. Méthode communes de préparation des aldéhydes et des cétones

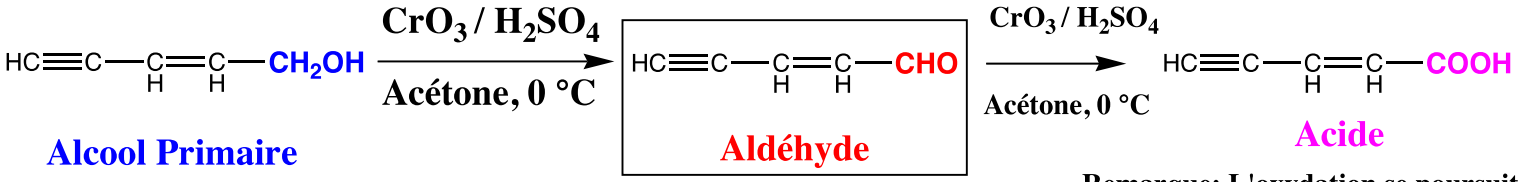
5.1.b. Oxydation des alcools primaires en acides carboxyliques

L'oxydation d'un alcool primaire par le ***réactif de Jones***, acide chromique H_2CrO_4 en présence d'une solution aqueuse d'acide sulfurique H_2SO_4 concentré dans l'acétone conduit à la formation d'un acide carboxylique :



Oxydation des alcools primaires en acides carboxyliques par le réactif de Jones

*** Exemple:**



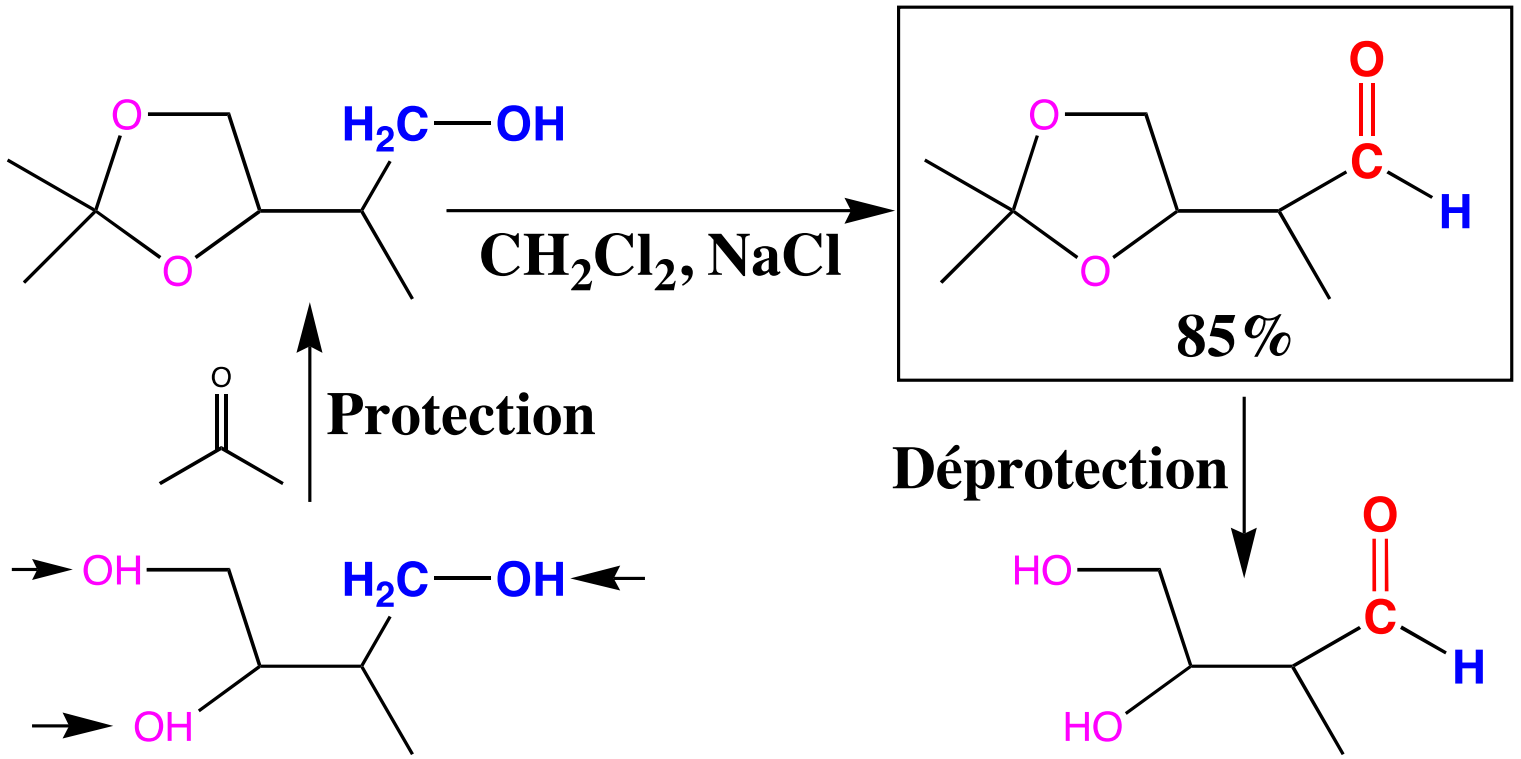
Remarque: L'oxydation se poursuit

5. Préparation de aldéhydes et des cétones

5.1. Méthode communes de préparation des aldéhydes et des cétones

5.1.c. Protection/déprotection et oxydation sélective d'un alcool

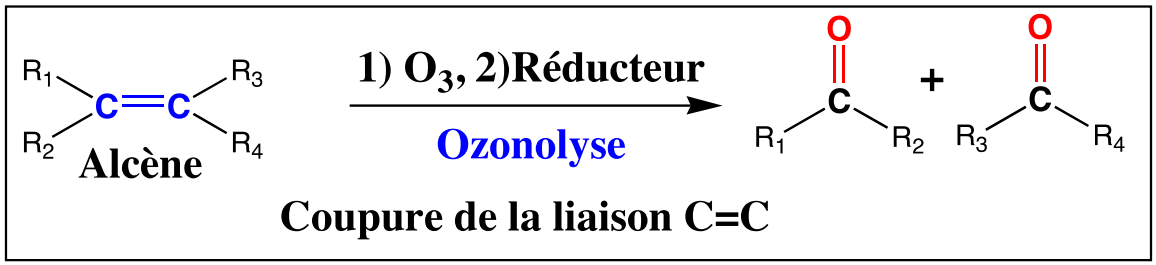
Cette molécule contient 2 fonctions alcools primaires et 1 fonction alcool secondaire. Comment oxyder la fonction alcool primaire en bleu ?

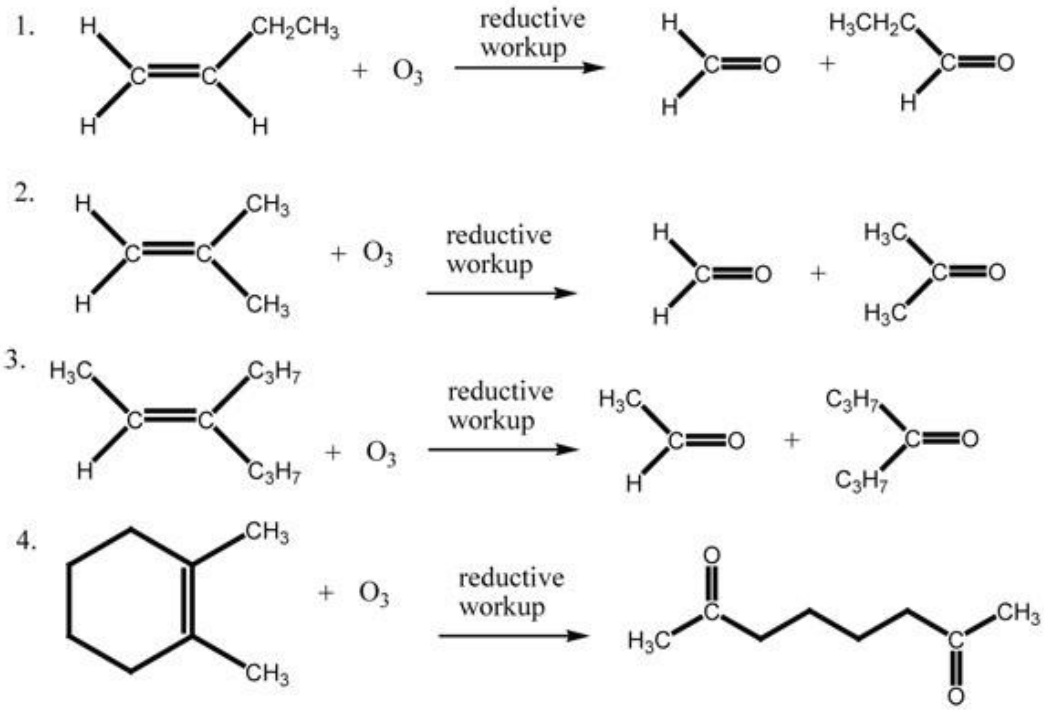


5. Préparation de aldéhydes et des cétones

5.1. Méthode communes de préparation des aldéhydes et des cétones

5.1.d. Ozonolyse des alcènes en conditions réductrices





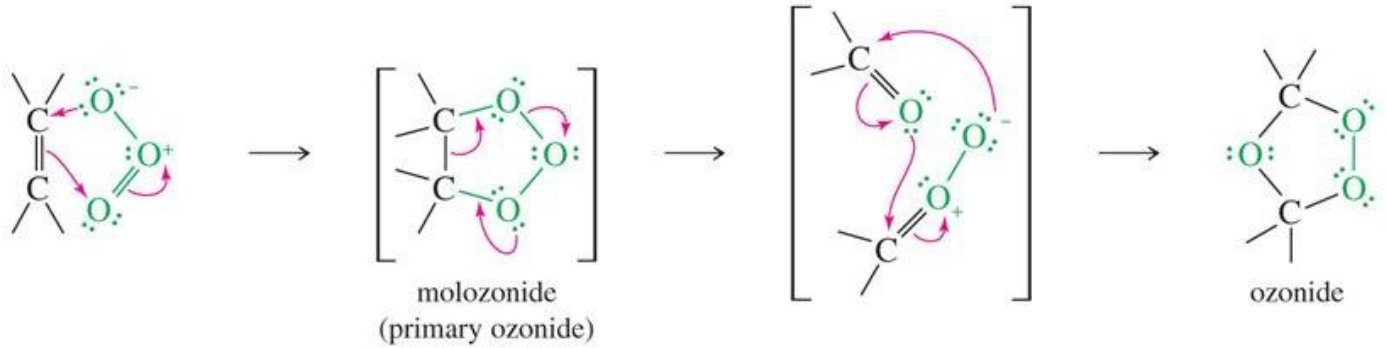
5. Préparation de aldéhydes et des cétones

5.1. Méthode communes de préparation des aldéhydes et des cétones

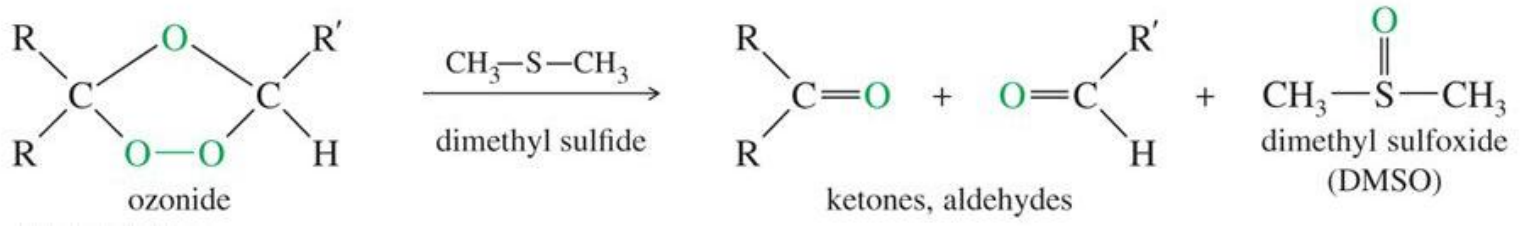
5.1.d. Ozonolyse des alcènes en conditions réductrices

Mécanisme réactionnel de l'ozonolyse

- Ozone adds to double bond, forms 5-membered ring intermediate (molozonide), which rearranges to form the ozonide.



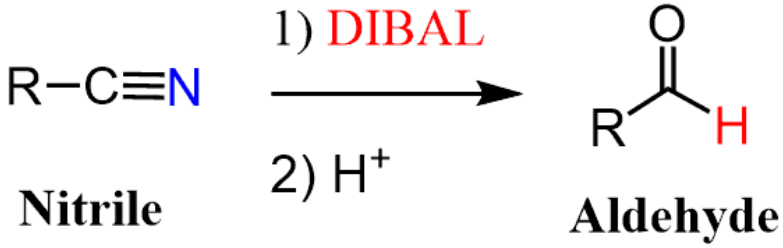
- Ozonide is immediately reduced by zinc or dimethyl sulfide, to give aldehydes and ketones.
- When dimethyl sulfide is used, sulfur atom is oxidized, forming dimethyl sulfoxide (DMSO).

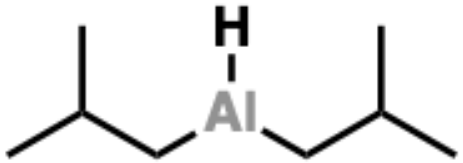


5. Préparation de aldéhydes et des cétones

5.2. Méthodes spécifiques de préparation des aldéhydes

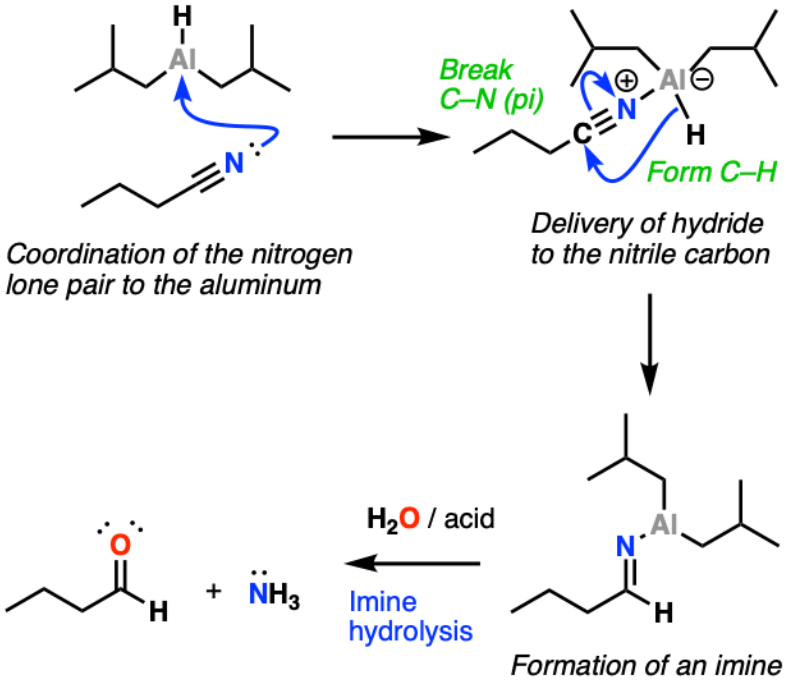
5.2.a. Réduction d'un nitrile par le DIBAL-H



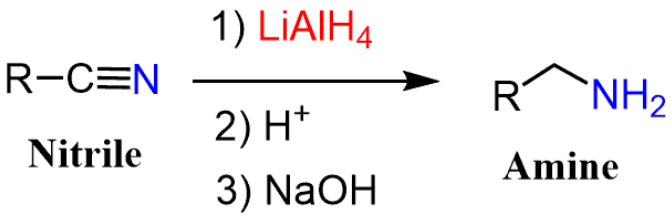


Méthode très efficace pour obtenir des aldéhydes !

Mécanisme



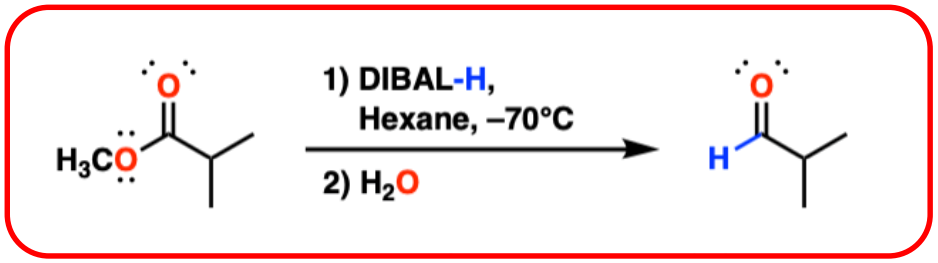
NB : réduction avec LiAlH4



5. Préparation de aldéhydes et des cétones

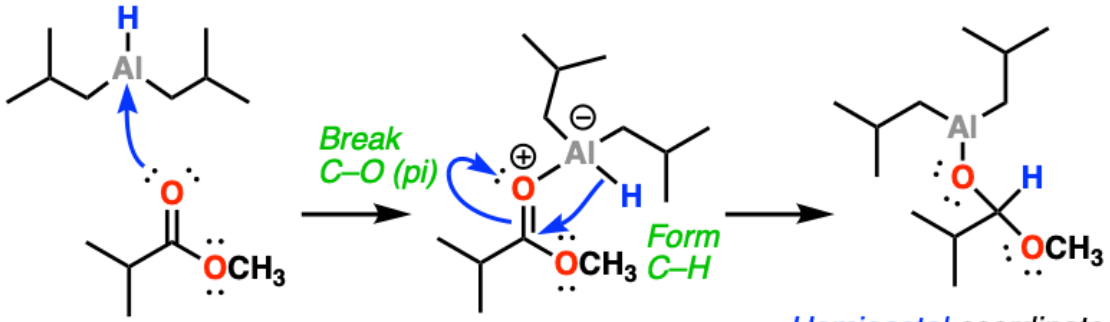
5.2. Méthodes spécifiques de préparation des aldéhydes

5.2.b. Réduction d'un ester par le DIBAL-H



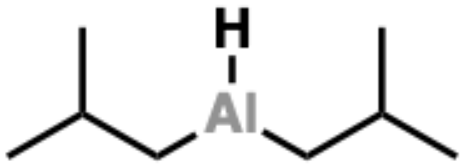
Low temperature is important to prevent further reduction

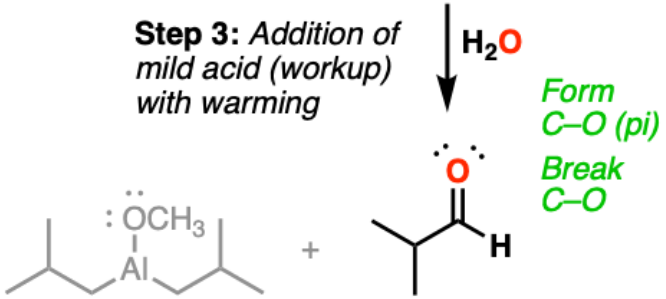
Mécanisme



Hemiacetal coordinated to aluminum (stable at low temperature)

Step 3: *Addition of mild acid (workup) with warming*

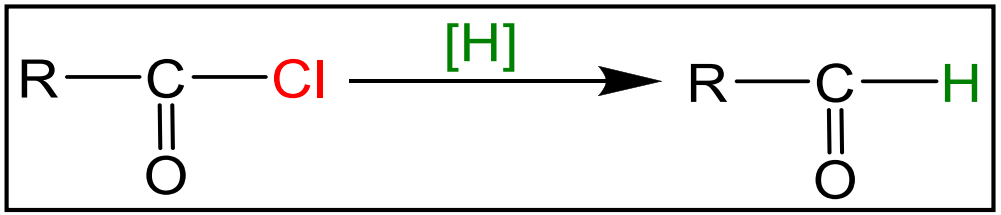




5. Préparation de aldéhydes et des cétones

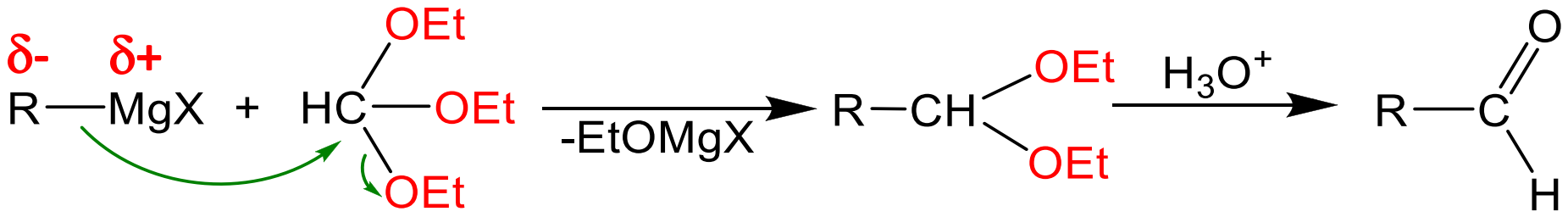
5.2. Méthodes spécifiques de préparation des aldéhydes

5.2.c. Réduction d'un chlorure d'acide



Agent réducteur: - Hydrure (DIBAL)
- H_2 / Pd déposé sur $BaSO_4$ empoisonné par PbO_2 (catalyseur de Lindlar, évite la réduction de C=O)

5.2.d. Réaction d'organométallique sur l'orthoformiate d'éthyle

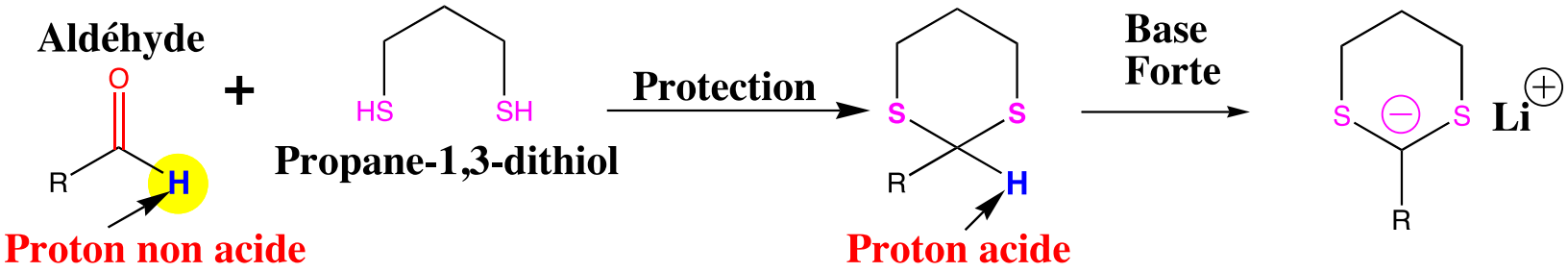


Orthoformiate d'éthyle *Acétal* *Aldéhyde*

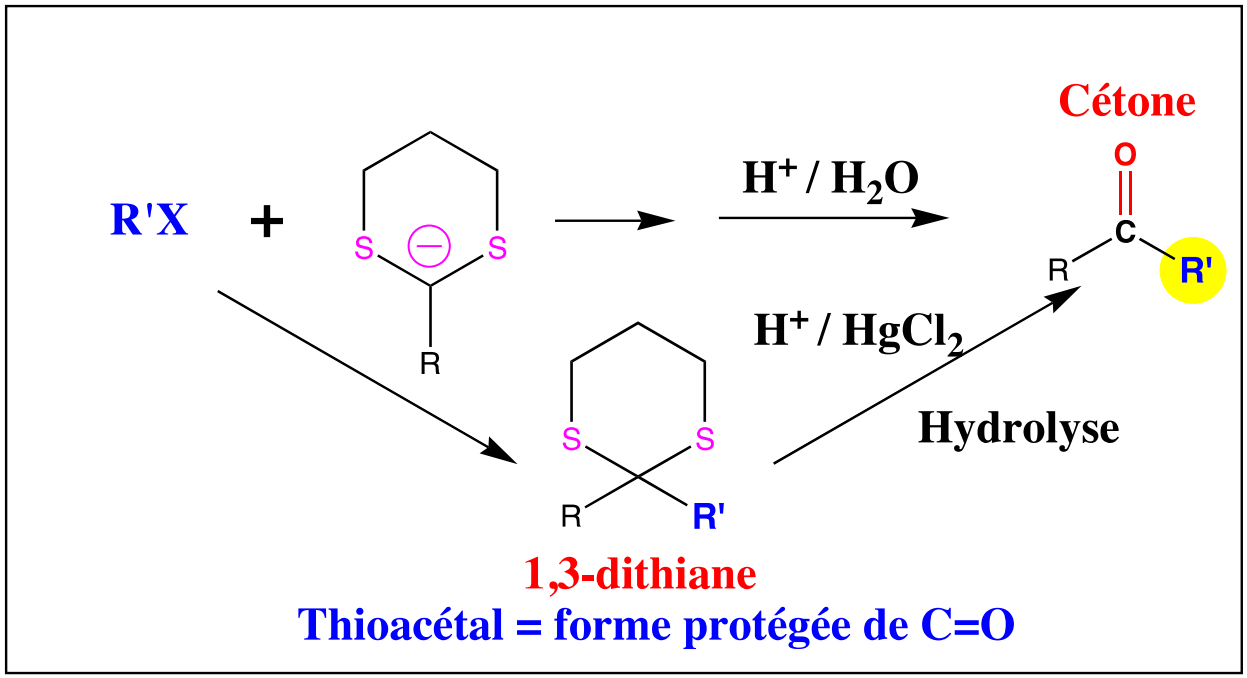
5. Préparation de aldéhydes et des cétones

5.3. Méthodes spécifiques de préparation des cétones

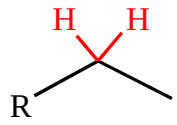
5.3.a. A partir d'un aldéhyde et d'un dérivé halogéné - UMPOLUNG



UMPOLUNG
=
Inversion de polarité



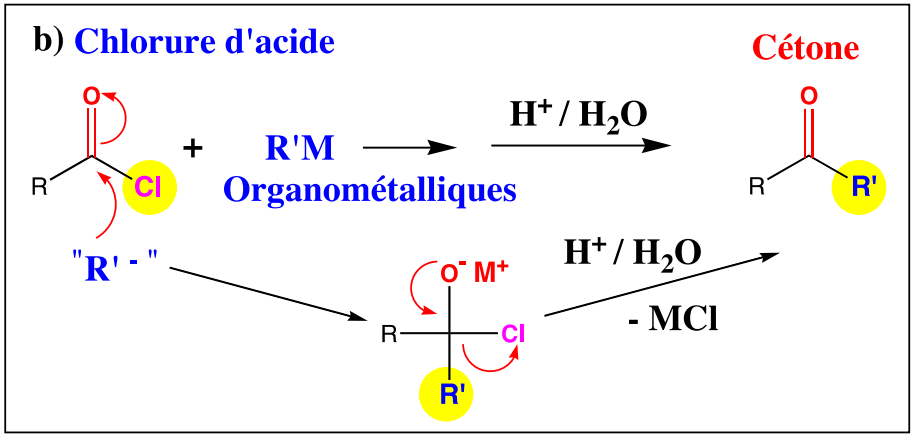
Rq: Hydrogénation du 1,3-dithiane avec H_2/Ni Raney



5. Préparation de aldéhydes et des cétones

5.3. Méthodes spécifiques de préparation des cétones

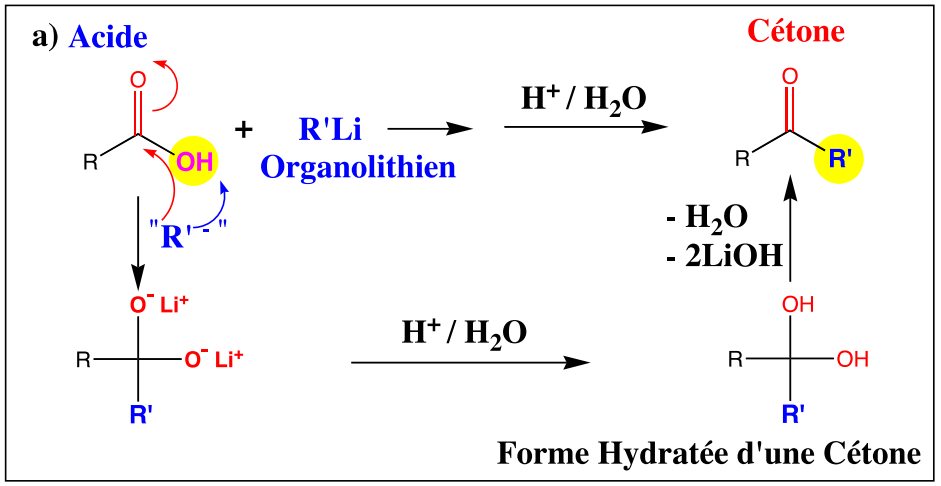
5.3.b. Réaction d'un organométallique sur un chlorure d'acide



Organométallique = lithien ou magnésien, par exemples…

Formellement
R'Li="R' -"+Li+

5.3.c. Réaction d'un organométallique sur un acide carboxylique

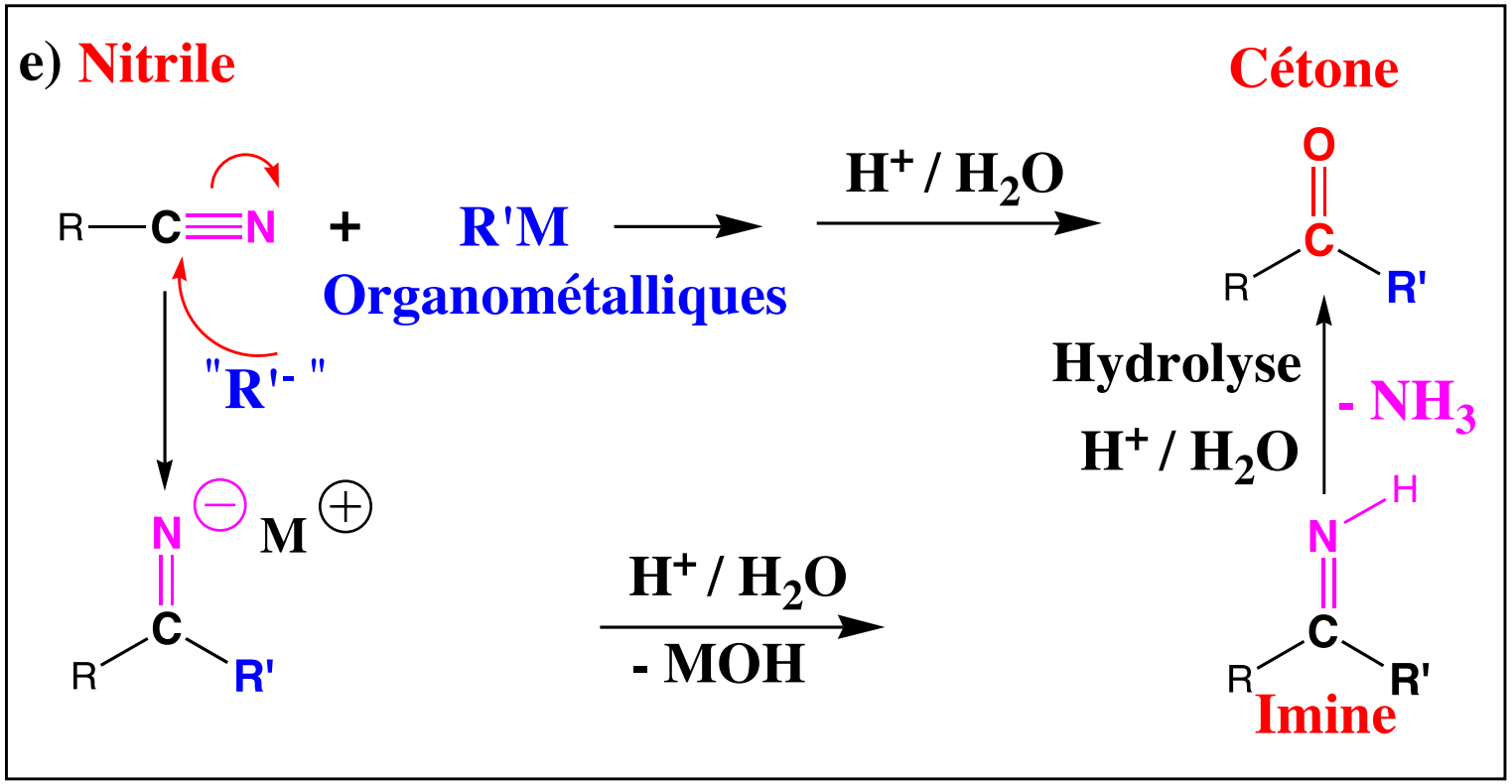


Remarque:
il faut 2 équivalents de lithien ou de magnésien pour cette réaction (1 pour neutraliser l'acidité + 1 pour l'addition sur le carbonyle

5. Préparation de aldéhydes et des cétones

5.3. Méthodes spécifiques de préparation des cétones

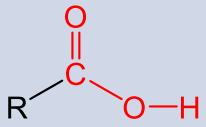
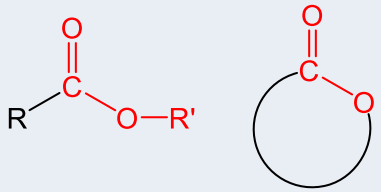
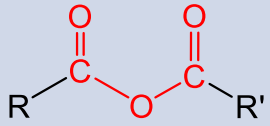
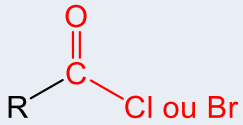
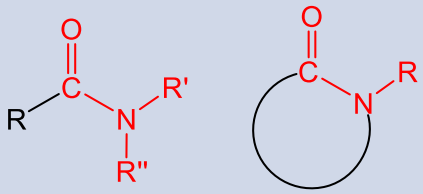
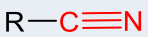
5.3.d. Réaction d'un organométallique sur un nitrile



Les ACIDES CARBOXYLIQUES et leurs DERIVES

1. Généralités

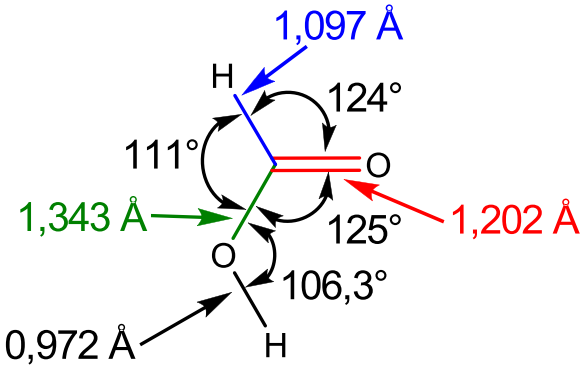
1.1. Nomenclature

Fonction	Structure	Nomenclature Préfixe	Suffixe
Acide carboxylique		Carboxy-	Acide …-oïque
Ester, lactone (ester cyclique)		alkoxycarbonyl	-oate d'alkyle (ou d'aryle)
Anhydride d'acide			Anhydride d'acide(s) …oïque
Halogénure d'acyle			Halogénure d' …-oyle
Amide, lactame (amide cyclique)		carbamoyl	amide
Nitrile		cyano	nitrile

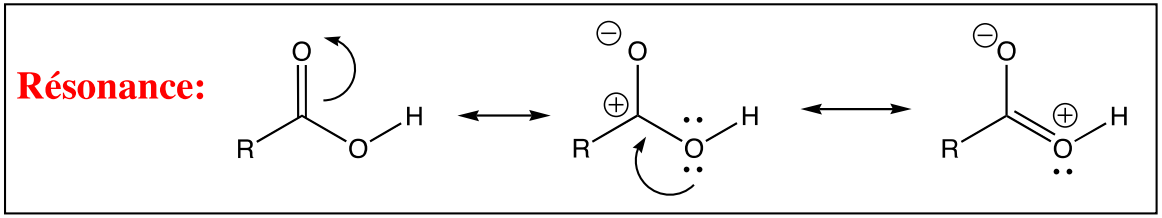
1. Généralités

1.2. Structure des dérivés d'acides carboxyliques

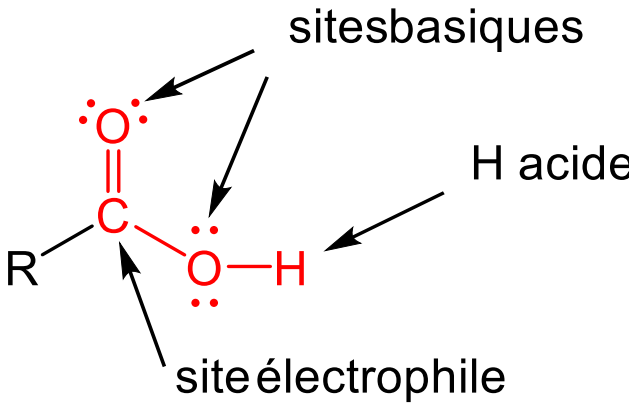
Structure de l'acide formique

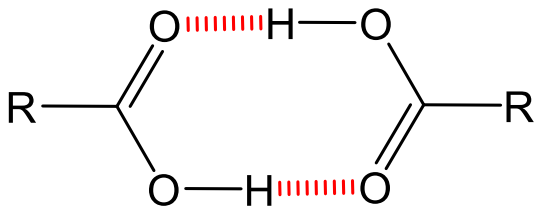


Les deux groupements CO et OH sont engagés solidairement par mésomérie

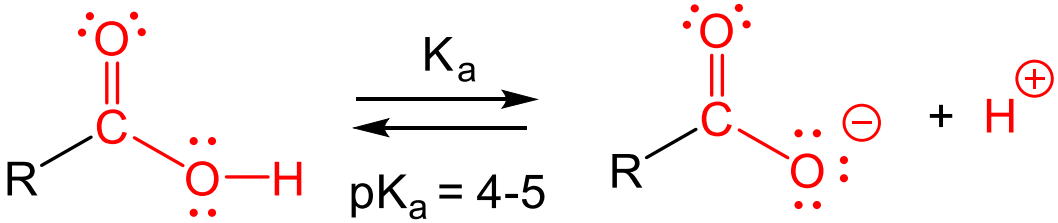


1.3. Propriétés acido-basiques





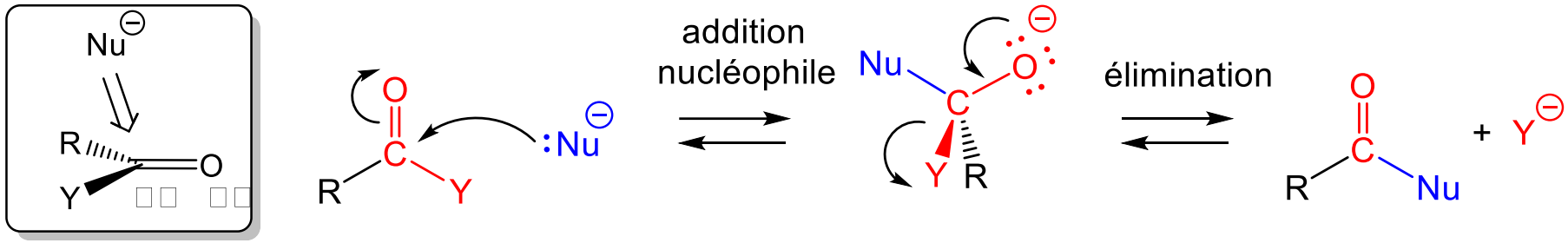
formations de dimères par liaisons hydrogène

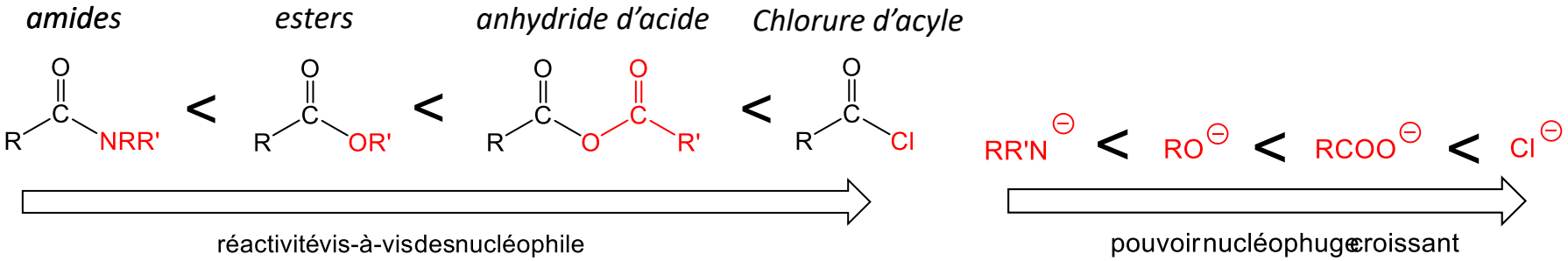


1. Généralités

1.3. Réactivités vis-à-vis d'un nucléophile

Les dérivés d'acides carboxyliques COY ont des structures voisines, ainsi que des réactivités très proches. Comme pour les aldéhydes et les cétones, l'atome de carbone de la fonction C=O est électrophile et peut réagir avec des nucléophiles. La réaction avec Nu^- permet d'obtenir un intermédiaire tétraédrique qui se stabilise par élimnation du groupe partant Y^-.





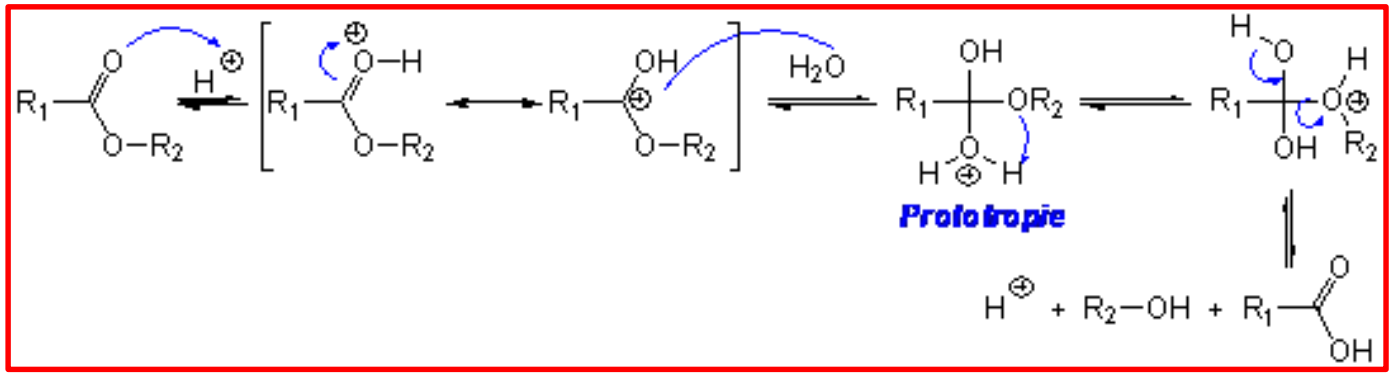
2. Synthèse des acides carboxyliques

2.1. Par des réactions d'hydrolyse

2.1.a. Hydrolyse des fonctions esters

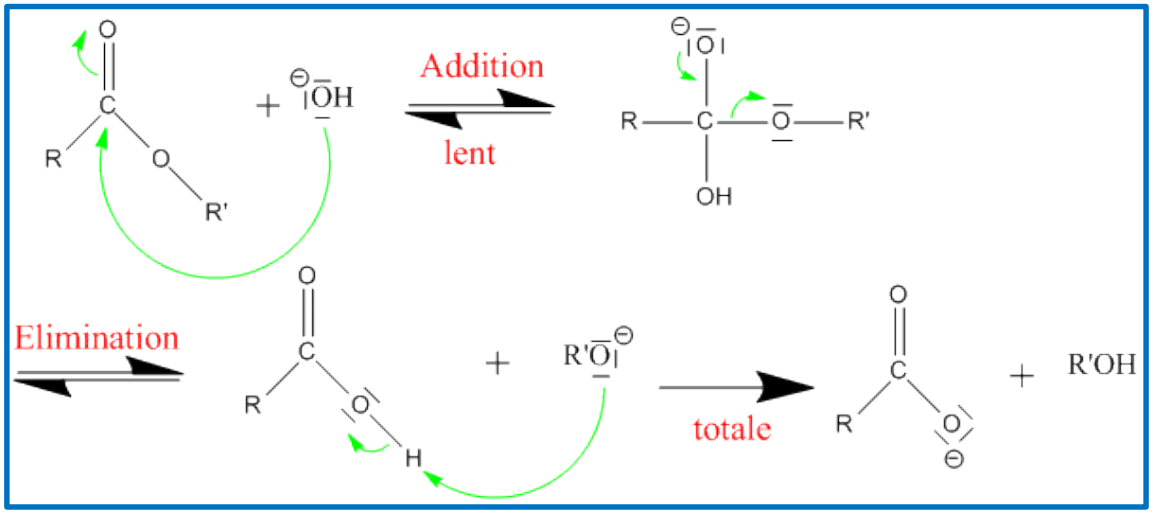


Hydrolyse acide :



Hydrolyse basique :

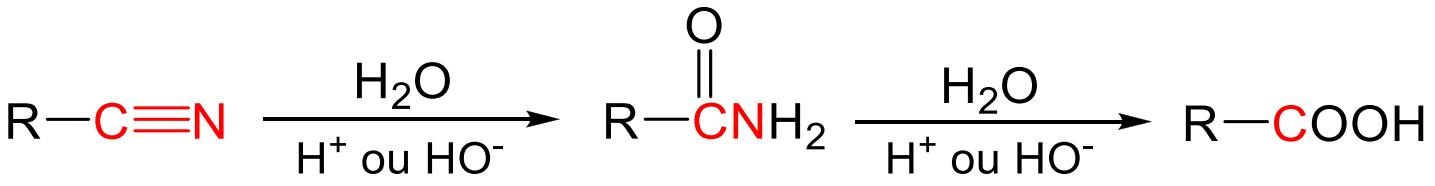
saponification



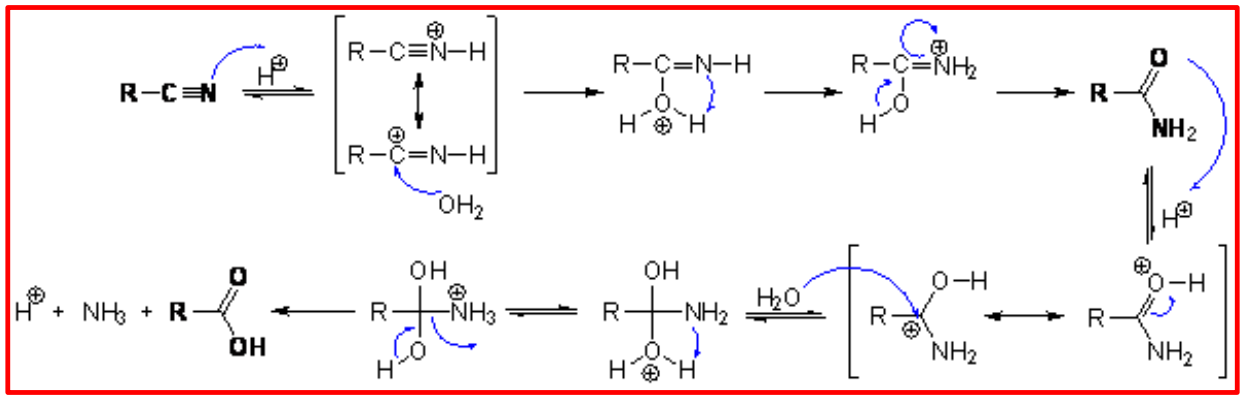
2. Synthèse des acides carboxyliques

2.1. Par des réactions d'hydrolyse

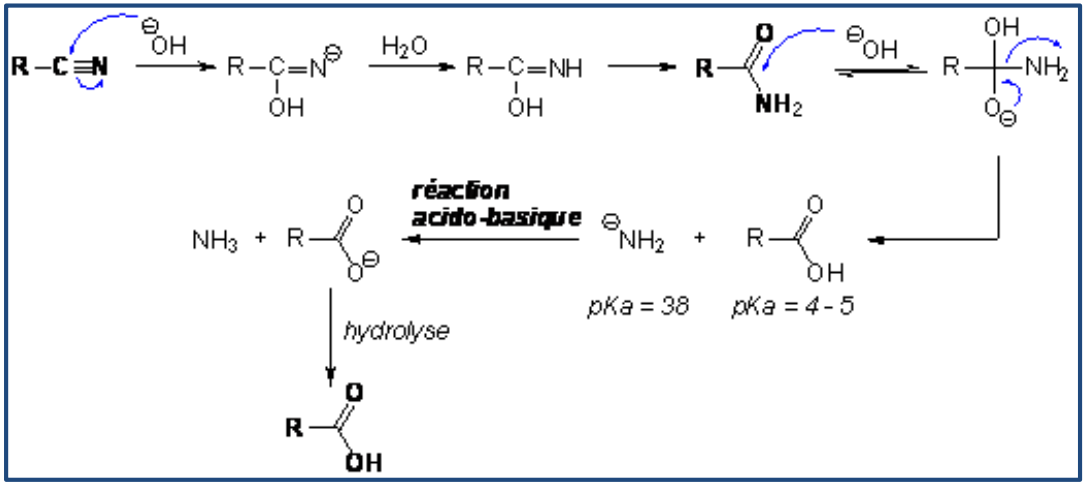
2.1.b. Hydrolyse des fonctions nitriles



Hydrolyse acide :



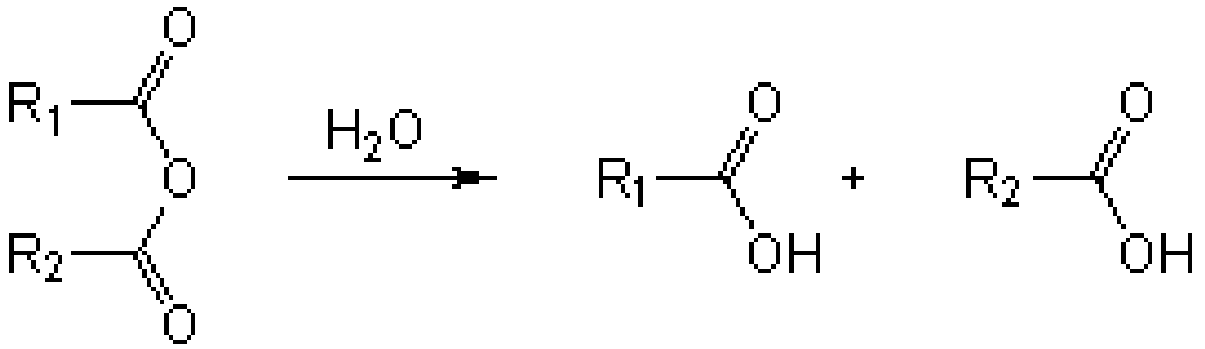
Hydrolyse basique :



2. Synthèse des acides carboxyliques

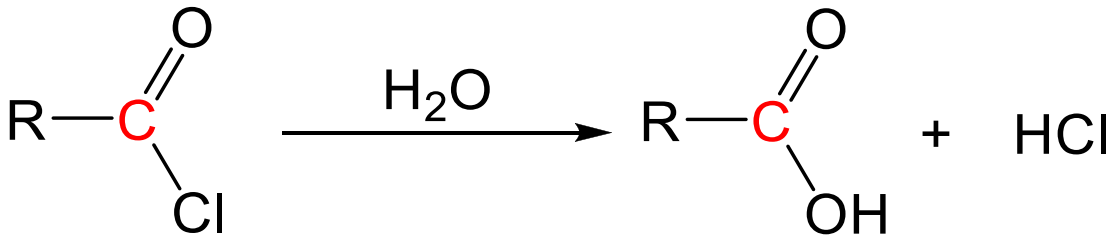
2.1. Par des réactions d'hydrolyse

2.1.c. Hydrolyse des anhydrides d'acides



Anhydride d'acide

2.1.d. Hydrolyse des chlorures d'acyles



Chlorure d'acide

2. Synthèse des acides carboxyliques

2.2. Par des réactions d'oxydation

2.2.a. Oxydation d'alcools primaires et aldéhydes:

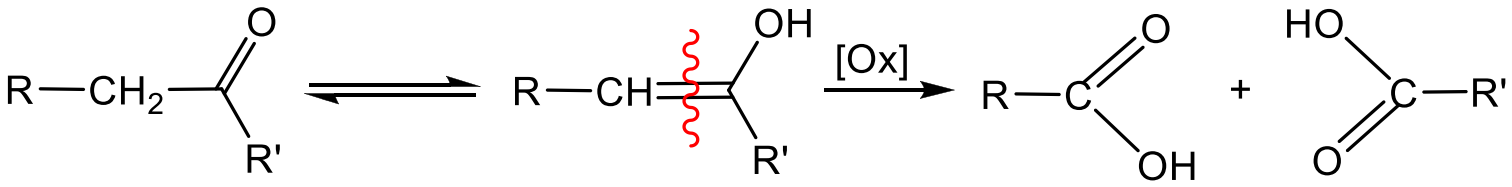


Oxydants: $K_2Cr_2O_7$, $CrO_3 + H_2SO_4$ (Jones), $KMnO_4 + NaOH$

2.2.b. Oxydation de cétones:

Passage par la forme énol. Nécessite la présence de H sur le carbone voisin

Oxydant: $KMnO_4$ concentré à chaud



L'oxydation de **Baeyer-Villiger** par des peracides : voir diapositive 37

2.2.c. A partir de méthylcétones: réaction haloforme

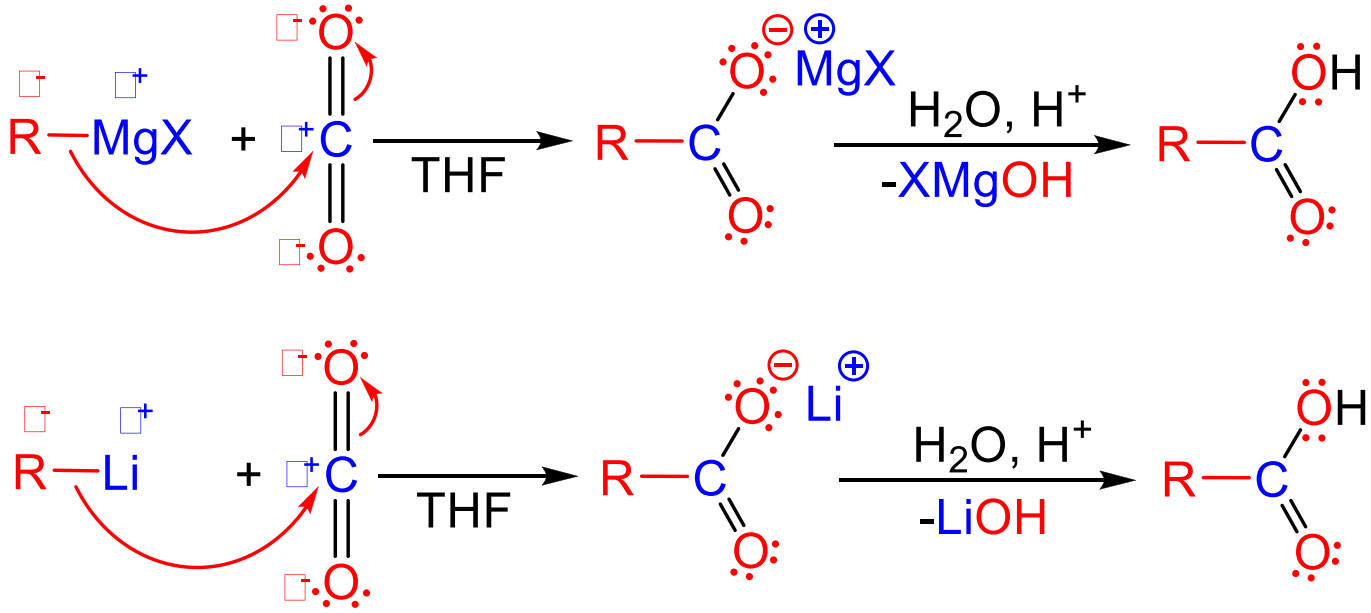
Réaction haloforme : voir diapositive 24

2. Synthèse des acides carboxyliques

2.3. Par addition d'organométalliques sur le CO_2

Attaque d'un réactif organométallique sur le dioxyde de carbone.
Formation d'un sel carboxylique puis protonation par de l'eau acidifiée.

R-X → R-CO_2H



• Un réactif organométallique s'obtient habituellement à partir de l'halogénoalcane correspondant: R-X + Mg → RMgX

• La chaîne carbonée obtenue contient donc 1 atome de C de plus.

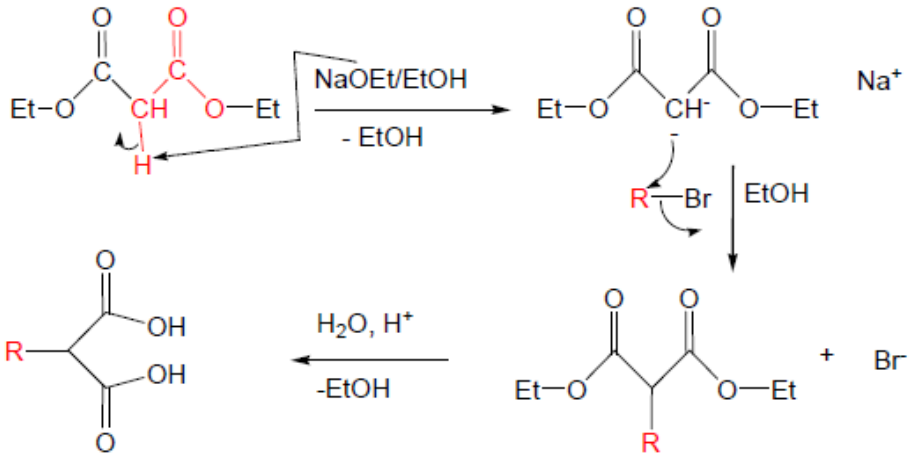
2. Synthèse des acides carboxyliques

2.4. Synthèse malonique

Cette réaction permet de rajouter 2 atomes de C à une chaîne carbonée halogénée.

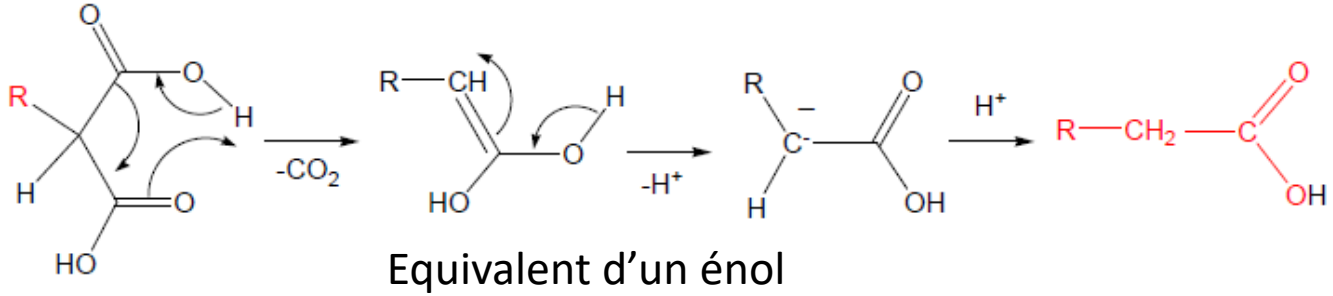
R-X → R-CH_2-CO_2H

1ère étape: SN sur l'anion du malonate de diéthyle.



H en α voisins de deux esters est acide

2ème étape: Décarboxylation du diacide.

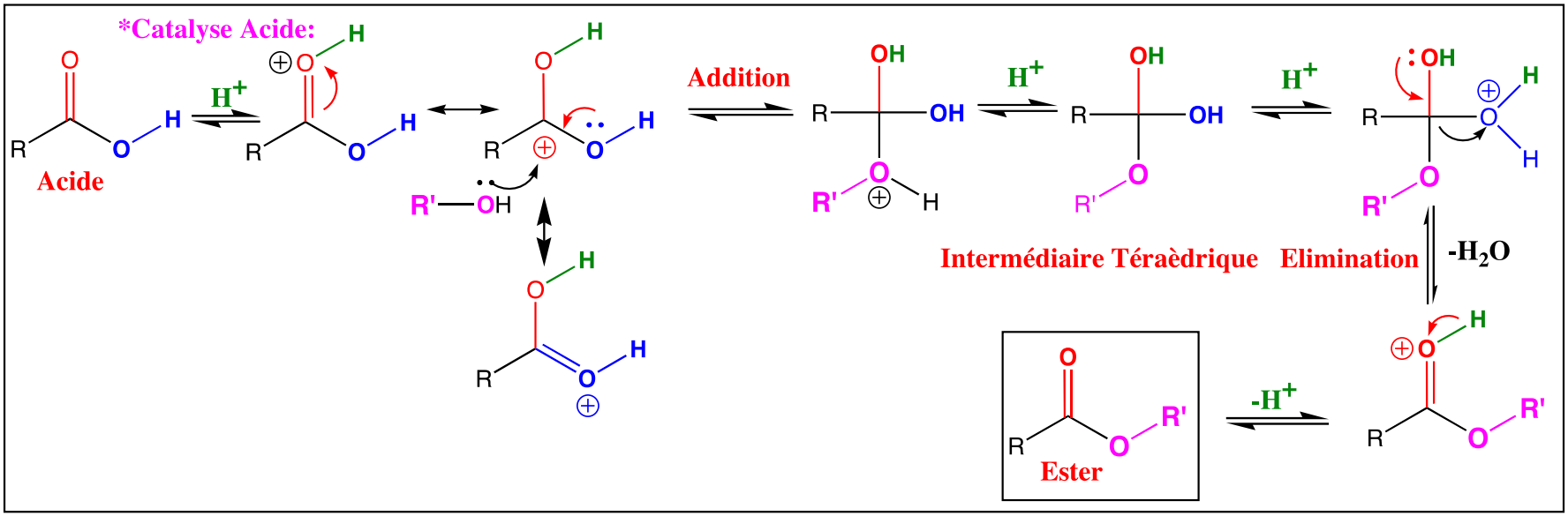


Equivalent d'un énol

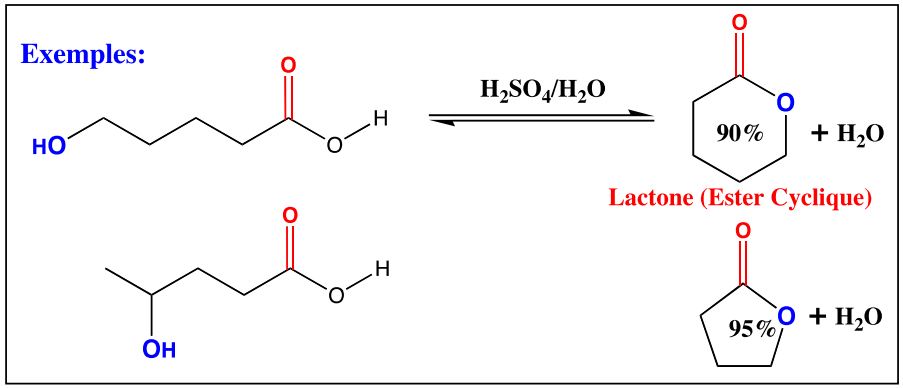
3. Les esters

3.1 Synthèse des esters

3.1.a Par réaction d'estérification entre un acide carboxylique et un alcool



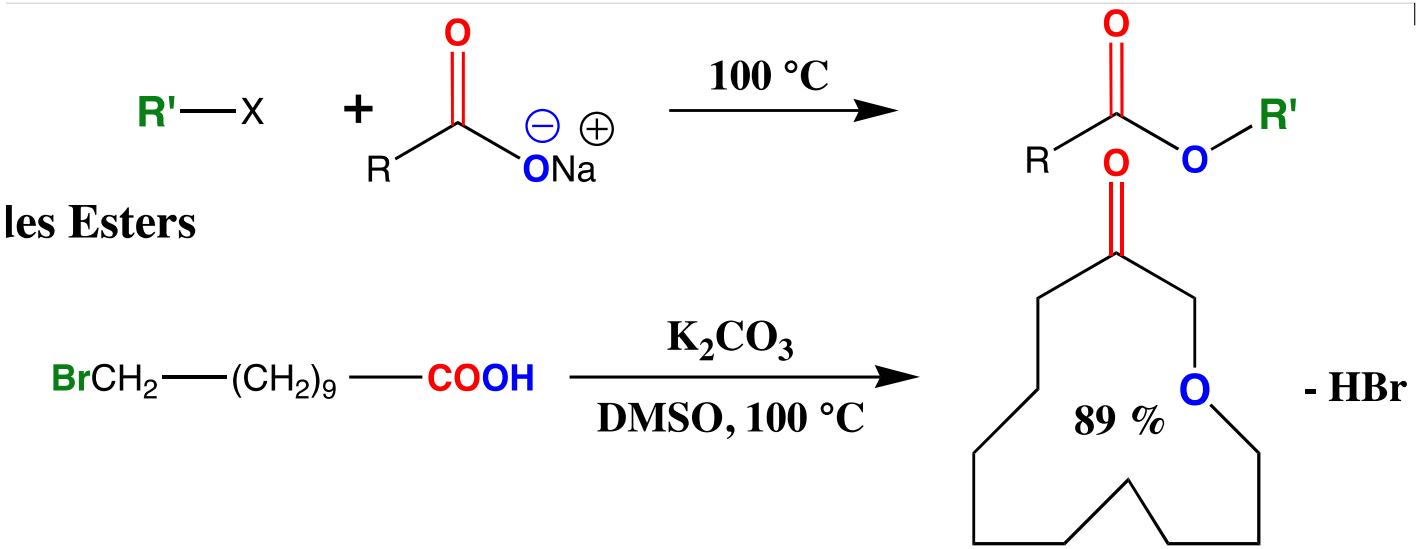
Remarque: Formation de Lactone ou Esterification Intramoléculaire.



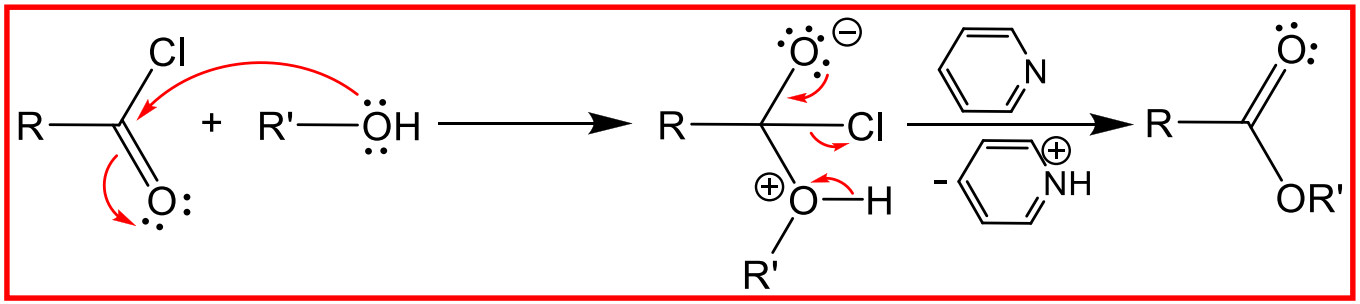
3. Les esters

3.1 Synthèse des esters

3.1.b. Par SN à partir d'un carboxylate et d'un dérivé halogéné



6.1.c. A partir de chlorures d'acide et d'alcool



3. Les esters

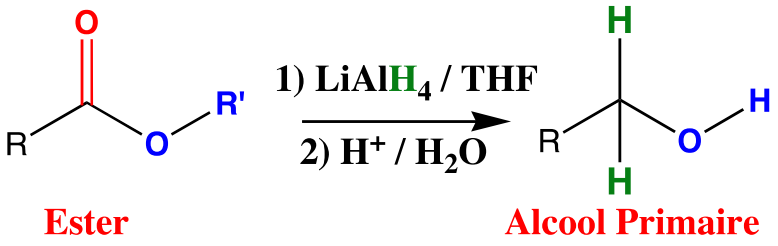
3.2 La réactivité des esters

3.2.a. Hydrolyse des esters

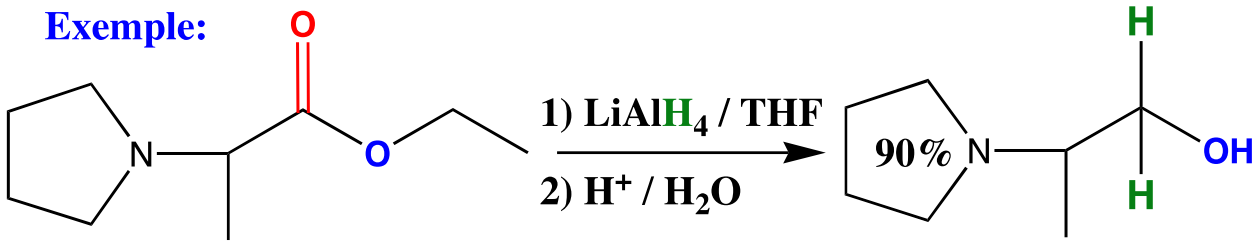
Hydrolyse basique et acide des esters ont été vues précédemment (diapo 70) et aboutissent respectivement la formation des acides carboxyliques et des carboxylates correspondant.

3.2.b. Réduction des esters par $LiAlH_4$

$LiAlH_4$ réduit les esters en **ALCOOLS**.



Réduction de la fonction C=O



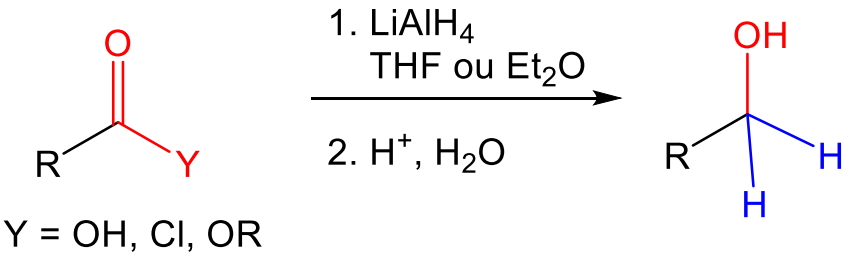
3. Les esters

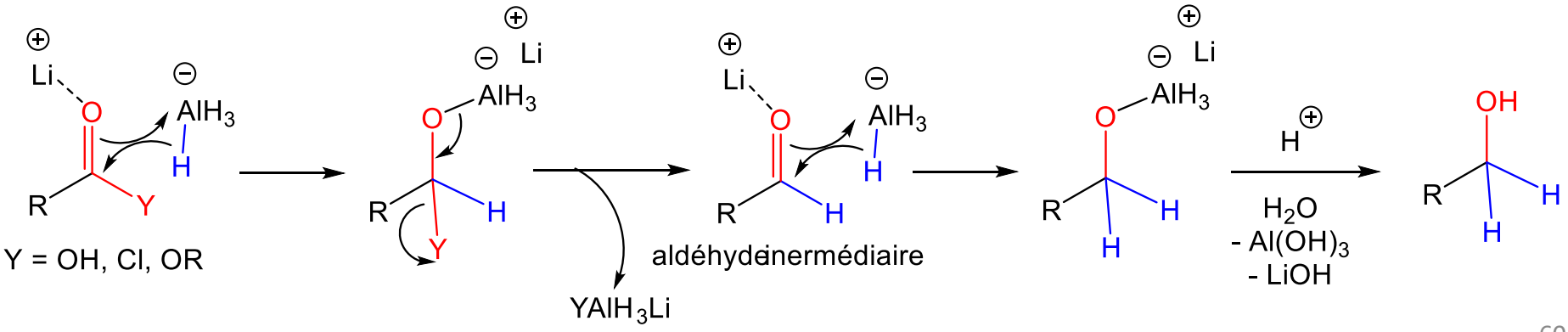
3.2 La réactivité des esters

3.2.a. Hydrolyse des esters

Hydrolyse basique et acide des esters ont été vues précédemment (diapo 49) et aboutissent respectivement la formation des acides carboxyliques et des carboxylates correspondant.

3.2.b. Réduction des esters par $LiAlH_4$



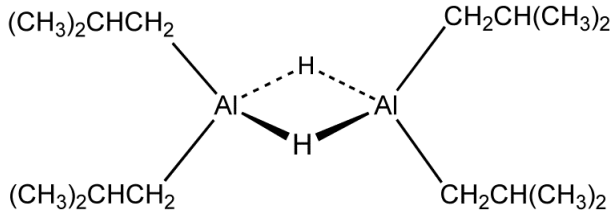


3. Les esters

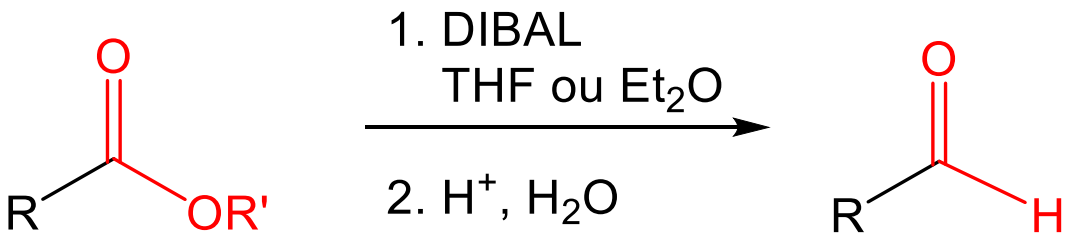
DIBAL-H

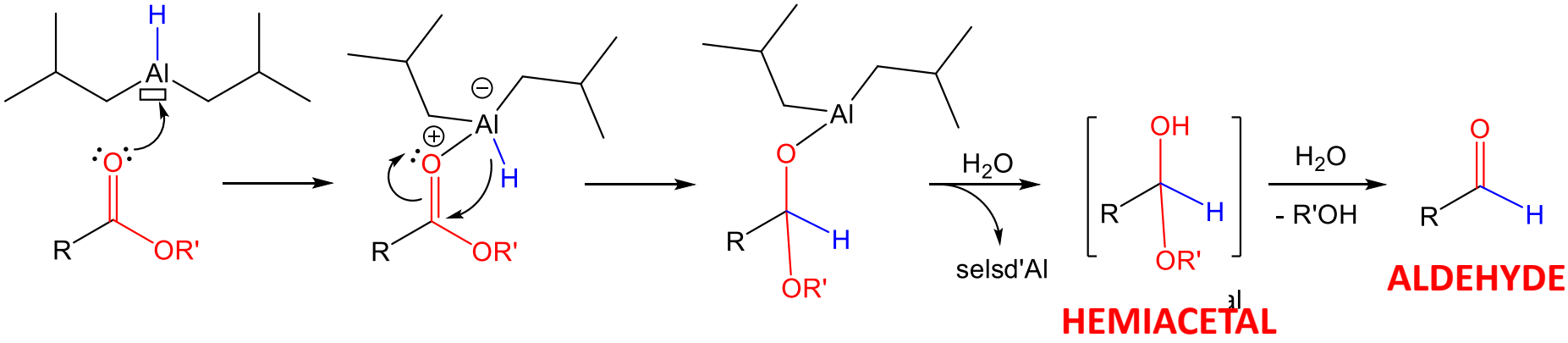
3.2 La réactivité des esters

3.2.c. Réduction des esters par le DIBAL



Les esters sont réduits en **ALDEHYDE** par le DIBAL à basse température.

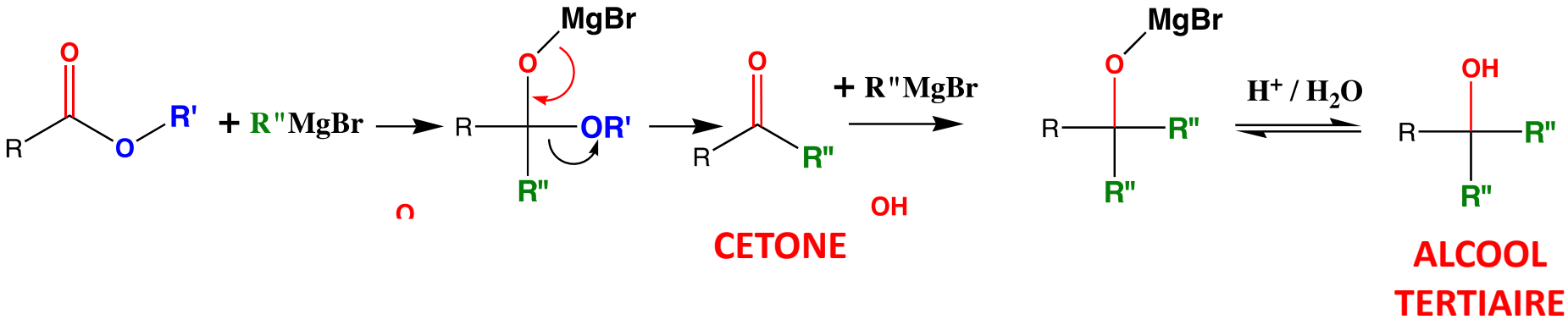




3. Les esters

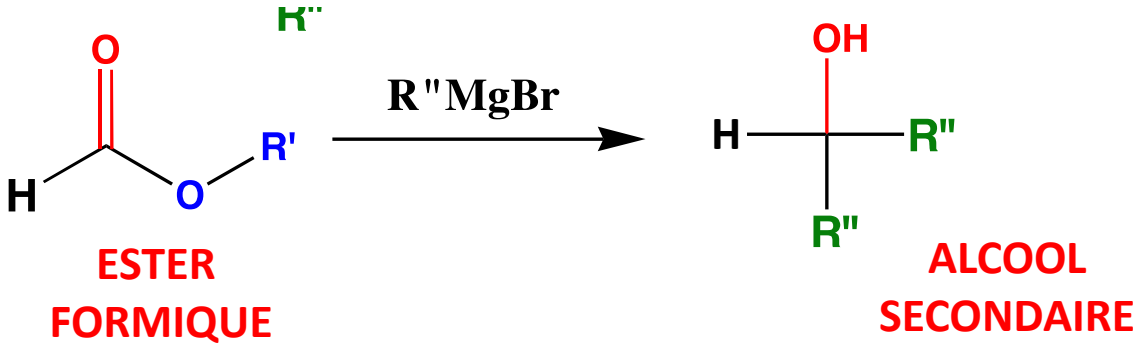
3.2 La réactivité des esters

3.2.d. Addition d'organomagnésiens (ou d'organolithiens)



Cas particulier de l'ester formique:

Remarque:

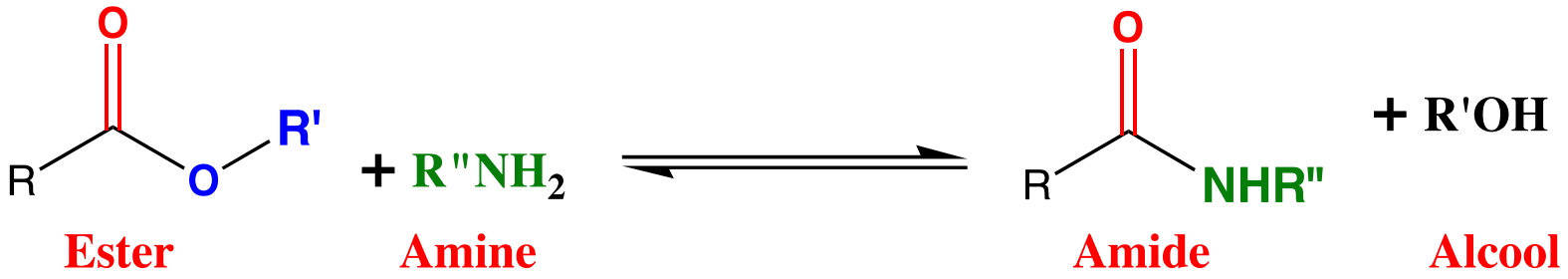


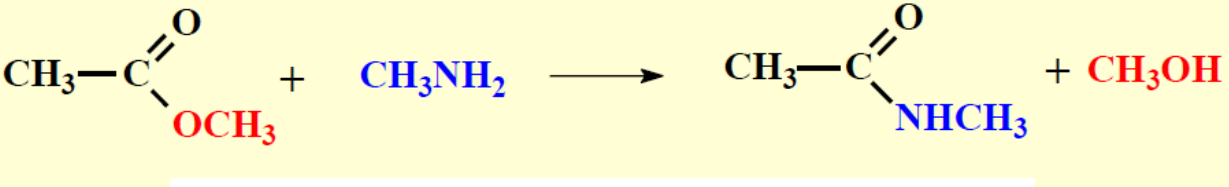
3. Les esters

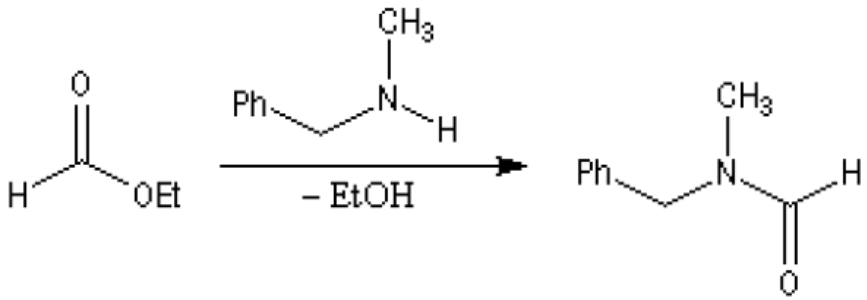
3.2 La réactivité des esters

3.2.e. Addition d'amines: réaction d'amidification

La réaction entre une amine primaire ou secondaire et un ester constitue une méthode de préparation des amides. La réaction est lente.





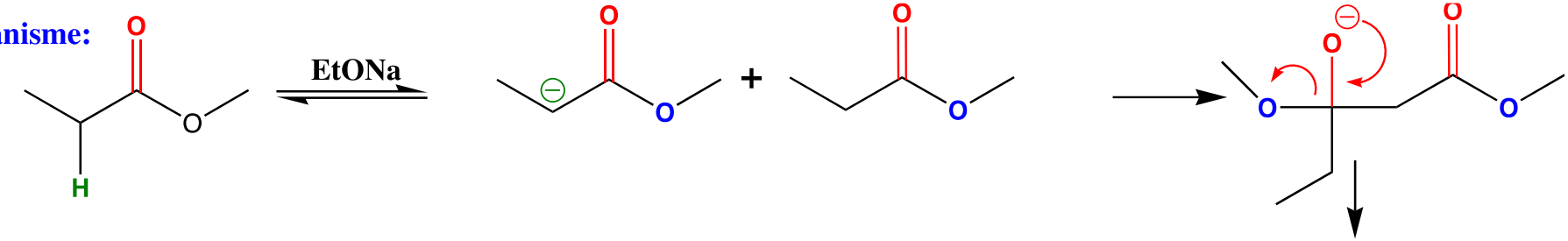


3. Les esters

3.2 La réactivité des esters

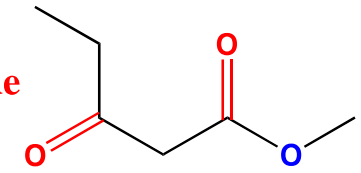
3.2.f. Réaction de Claisen

Mécanisme:



Il s'agit tout simplement d'une condensation aldolique vue précédemment….

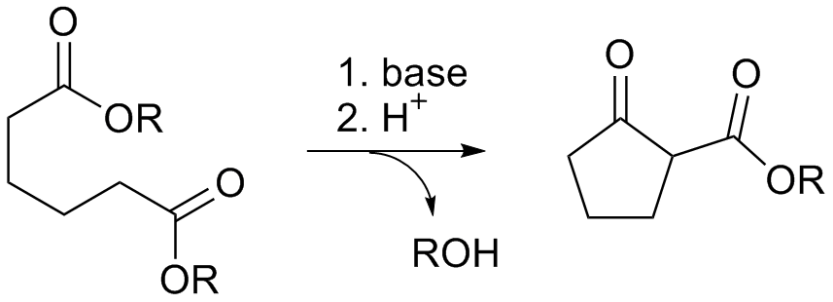
Ester β Cétonique



3. Les esters

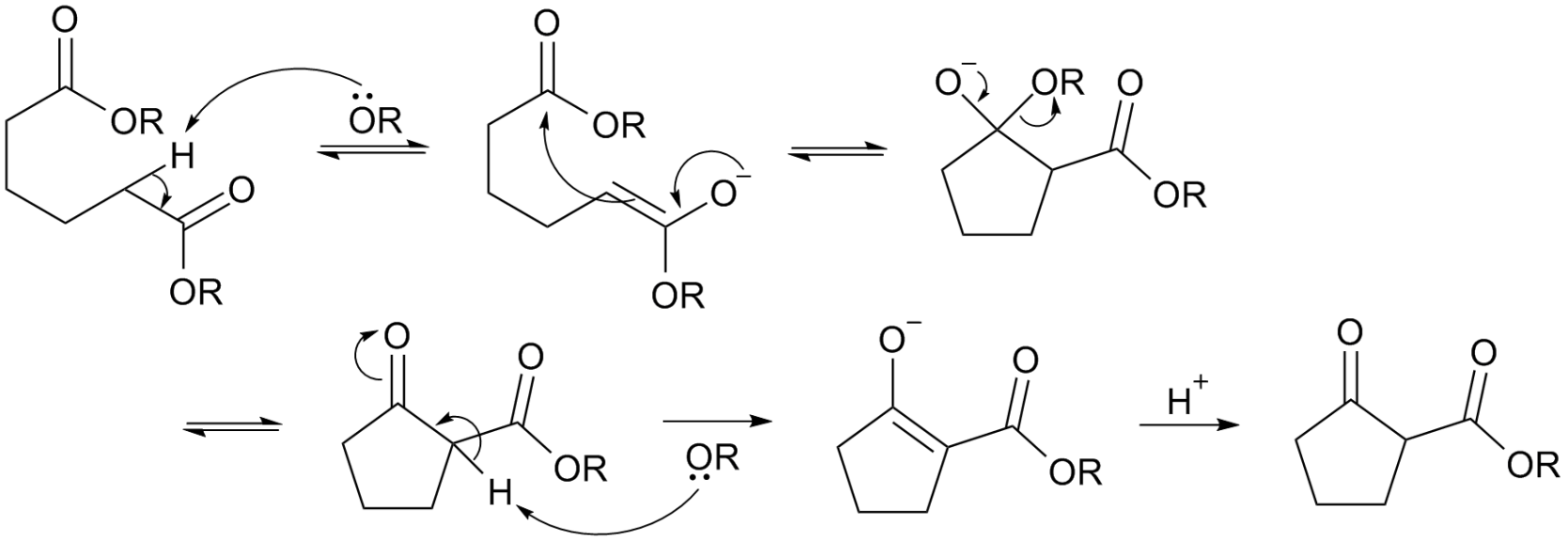
3.2 La réactivité des esters

3.2.g. Réaction de Dieckmann



Correspond à une réaction de Claisen intramoléculaire à partir d'un diester (cycles à 5 et 6 sont favorisés).

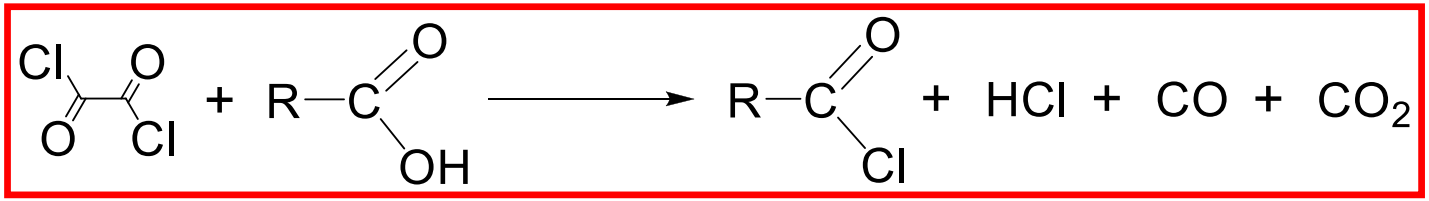
Mécanisme



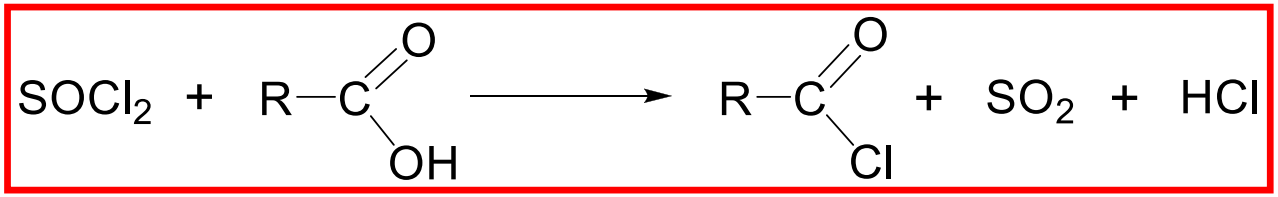
4. Les chlorures d'acyle

4.1 Préparation des chlorures d'acyle

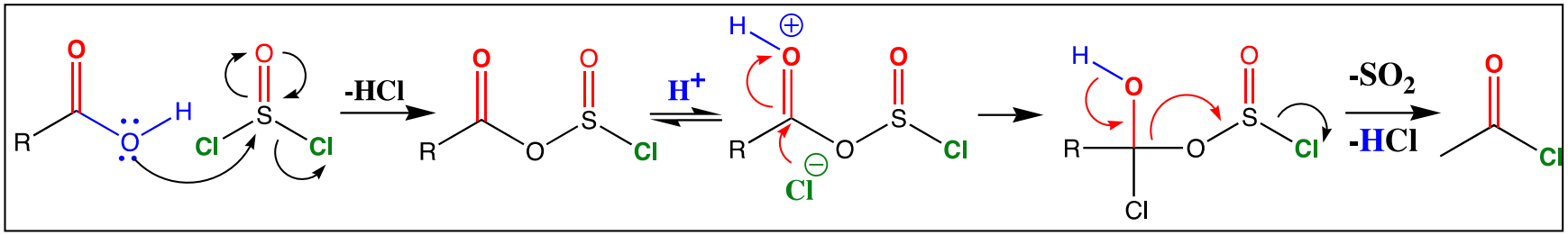
- Chlorure d'oxalyle

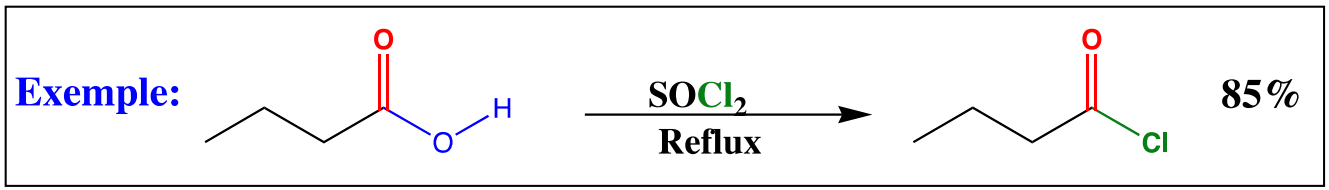


- $SOCl_2$



Mécanisme de formation de chlorure d'acide à partir de $SOCl_2$



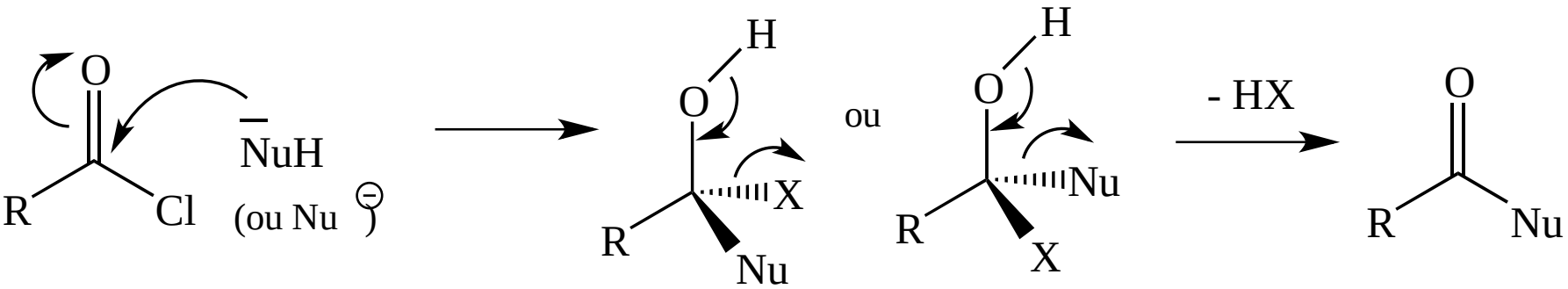


4. Les chlorures d'acyle

4.2 La réactivité des chlorures d'acyle

➢ *Substitution nucléophile*

Avec les nucléophiles neutres à H labile tels que l'eau, les alcools, l'ammoniaque, les amines I et II, on assiste à des réactions d'addition-élimination (c'est le H qui est éliminé avec le Cl) conduisant à l'acide, l'ester, l'amide, l'amide mono ou di-N-substituée.



addition nucléophile *élimination*

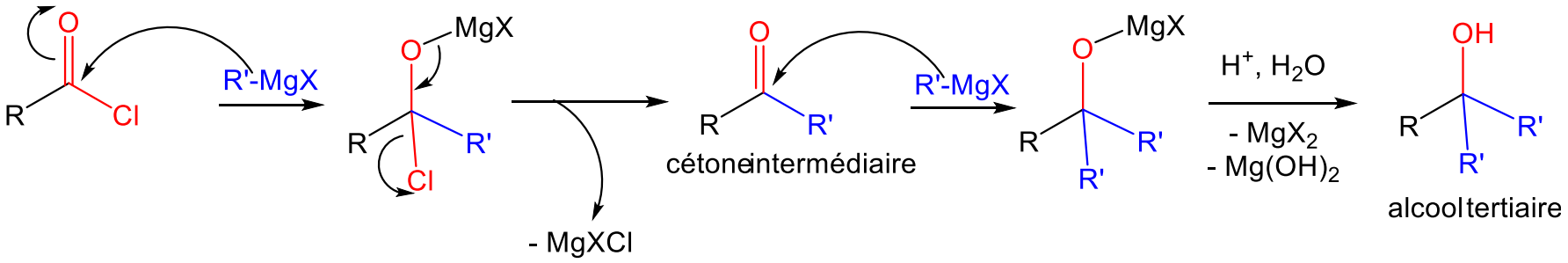
4. Les chlorures d'acyle

4.2 La réactivité des chlorures d'acyle

➢ *Substitution nucléophile*

Halogénure d'acide	Nucléophile	Produit
RCOX	H_2O	RCOOH
	R'OH	RCOOR'
	NH_3	$RCONH_2$
	$R'NH_2$	RCONHR'
	R'R''NH	RCONR'R''

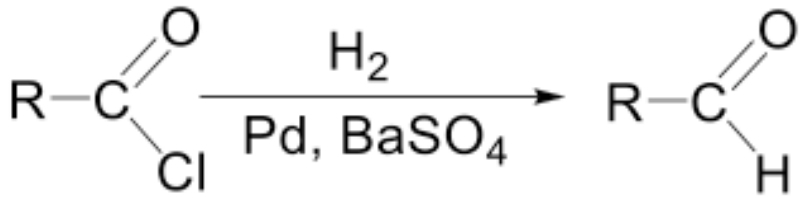
➢ *Réaction avec un organomagnésien (ou organolithien):* **ALCOOL TERTIAIRE**



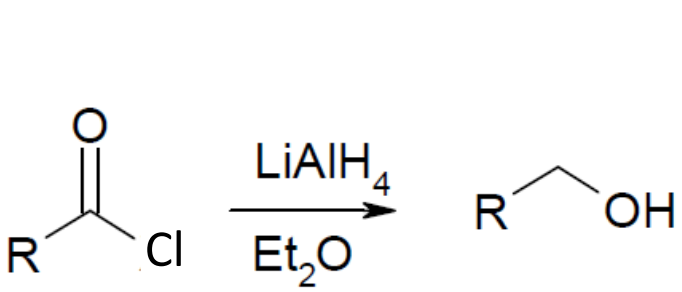
4. Les chlorures d'acyle

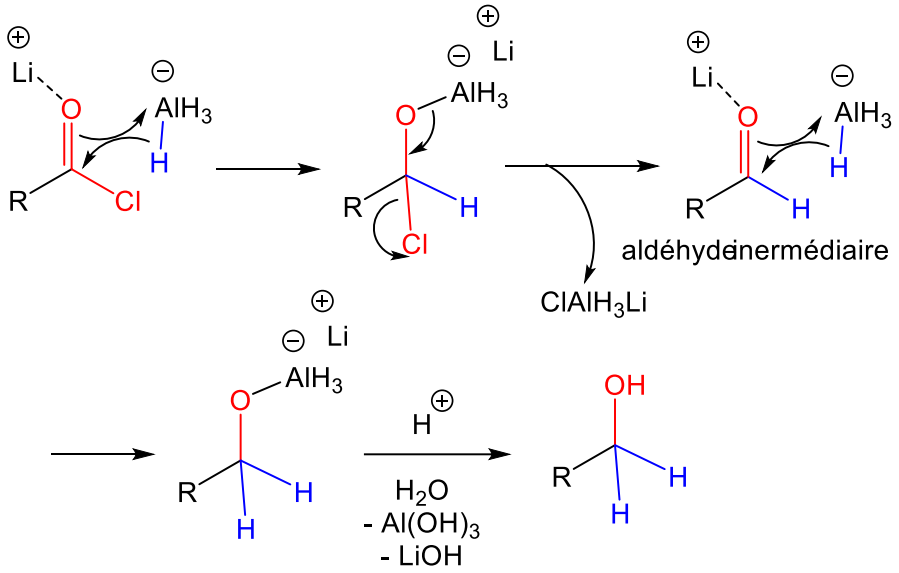
4.2 La réactivité des chlorures d'acyle

➢ *Réduction par H_2 catalysé par du Pd Lindlar* → **ALDEHYDE**



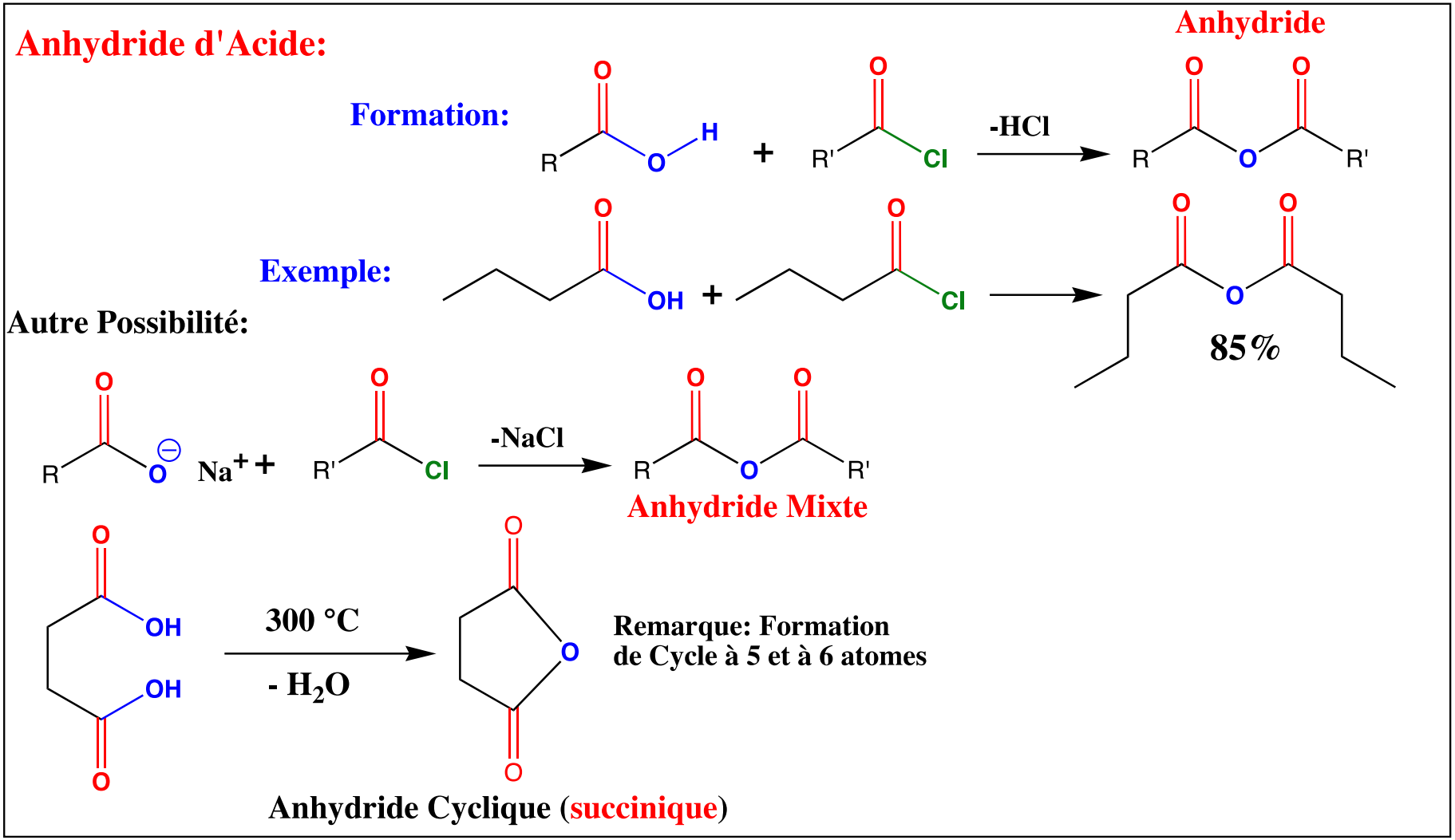
➢ *Réduction par $LiAlH_4$* → **ALCOOL PRIMAIRE**





5. Les anhydrides d'acide

5.1 Synthèse des anhydrides d'acide

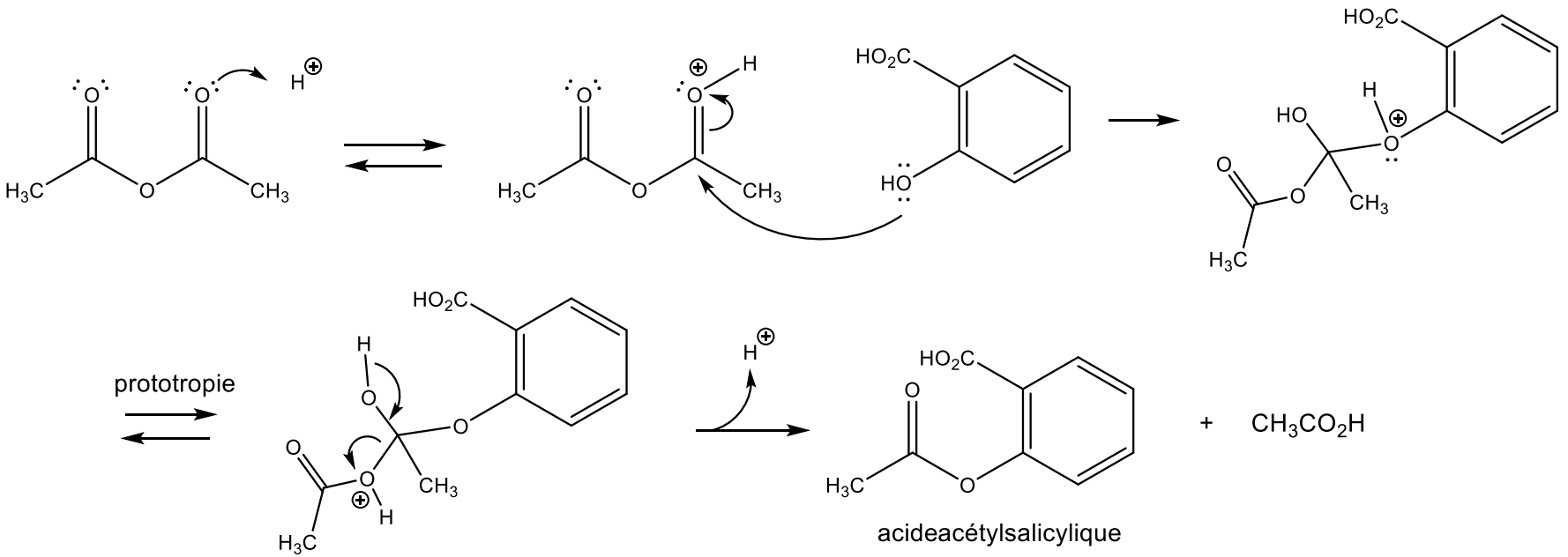


5. Les anhydrides d'acide

5.2 La réactivité des anhydrides d'acide

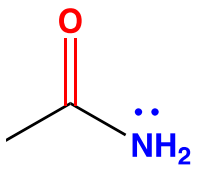
Réactivité similaires aux chlorures d'acyles (substitution, Friedel-Crafts)
Réactivité intermédiaire entre les chlorures d'acyles et les esters.

Synthèse de l'acide acétylsalicylique (aspirine)

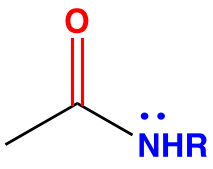


6. Les amides

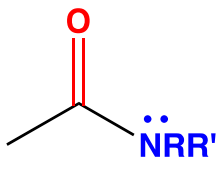
6.1 Synthèse des amides



Primaire



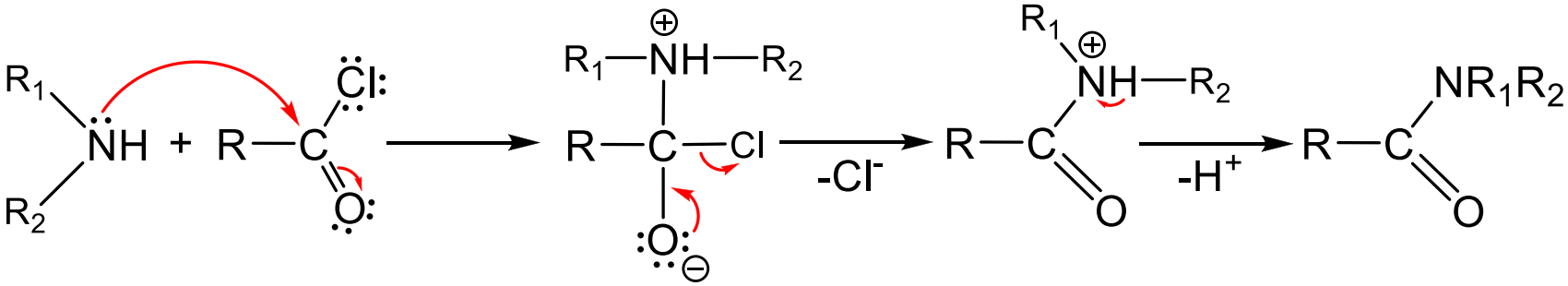
Secondaire



Tertiaire

Fonction chimique retrouvée dans les peptides et les protéines

6.1.a Action de l'ammoniaque, d'amines (1aire ou 2aire) sur un chlorure d'acide ou un anhydride



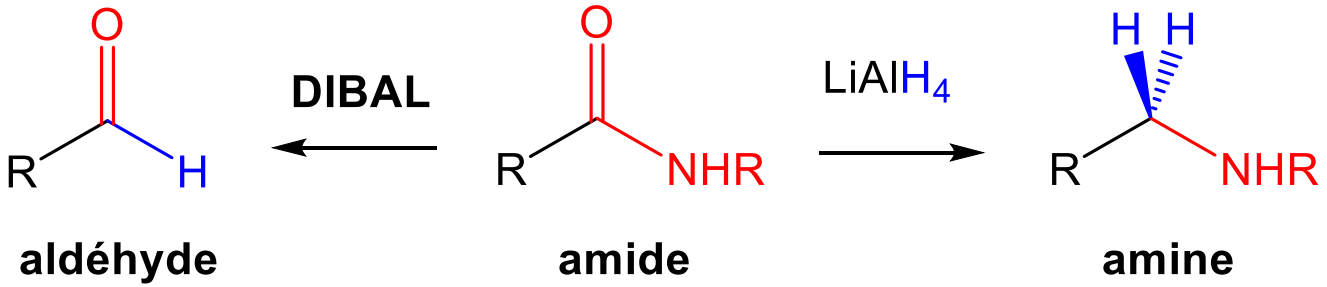
Mécanisme avec un chlorure d'acide (réaction de Schotten-Baumann)

Cette réaction ne marche pas très bien à partir des acides carboxyliques
Nécessité d'utiliser un agent déshydratant de type carbodiimide.

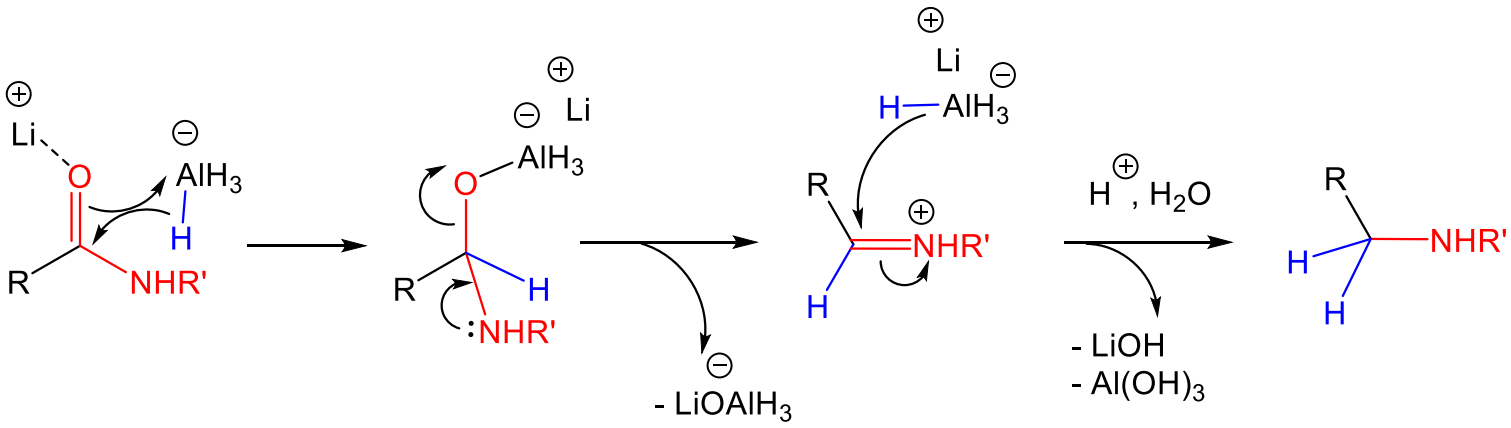
6. Les amides

6.2 Réactivité des amides

6.2.a Réduction des amides



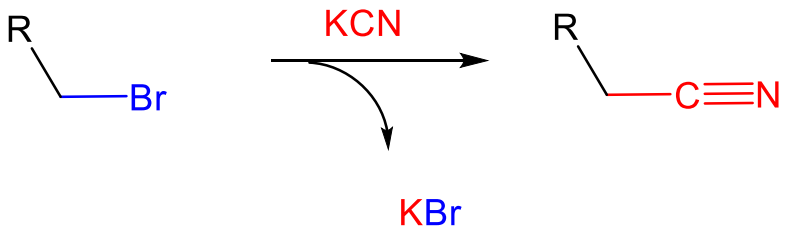
Mécanisme de réduction avec $LiAlH_4$ et hydrolyse acide :



7. Les amides

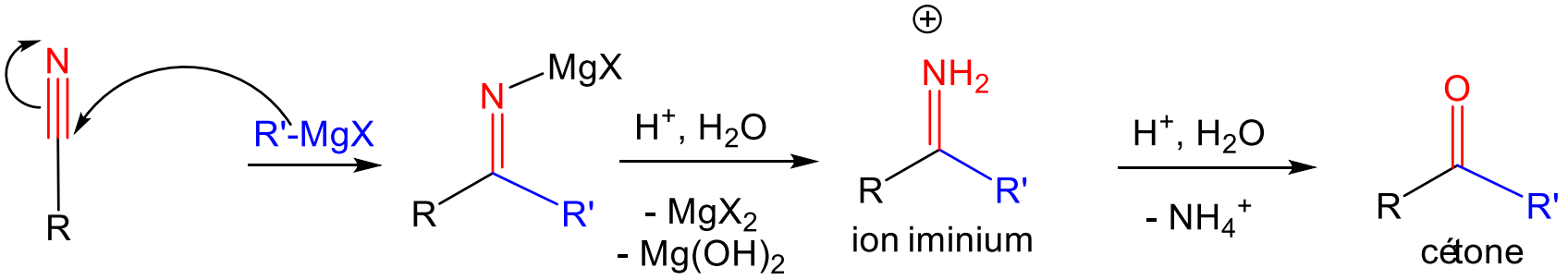
7.1 Synthèse des nitriles

Très nucléophile, le groupement cyano est facilement introduit par des réactions de substitution nucléophile de l'ion cyanure sur des hydrocarbures halogénés.



7.2 Réactivités vis-à-vis des nitriles

7.2.a. Réaction avec les organomagnésiens → CETONE

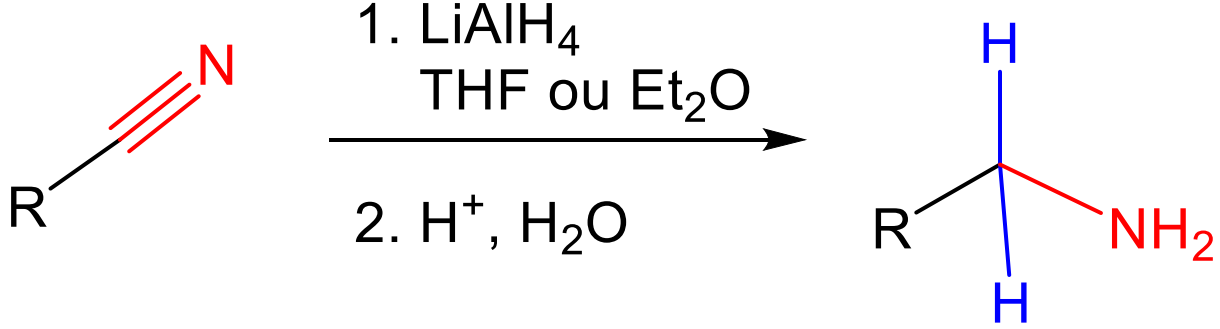


7. Les amides

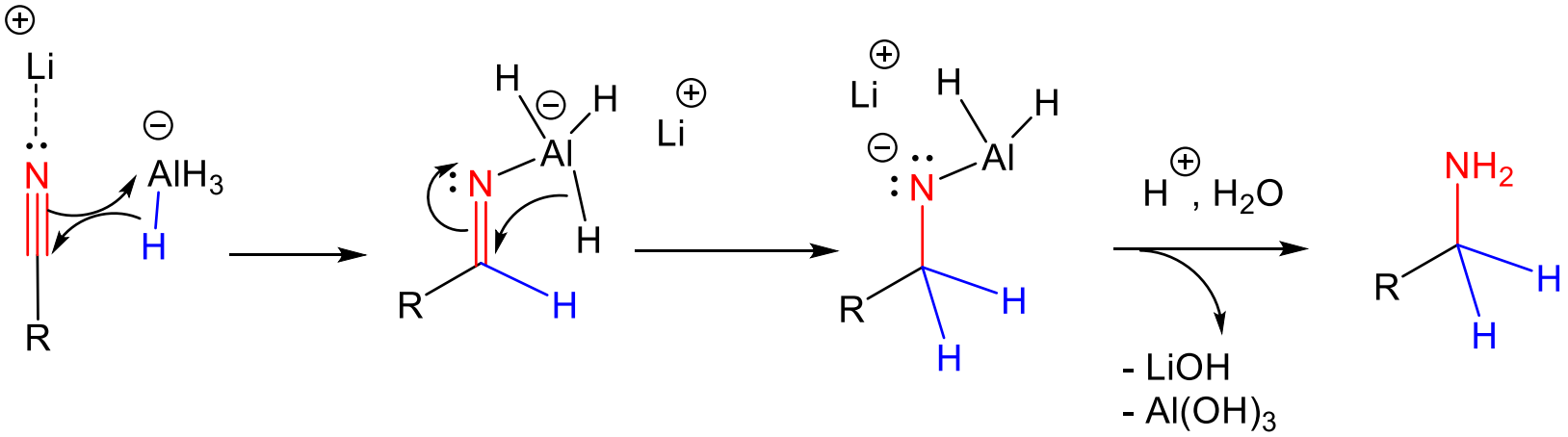
7.2 Réactivités vis-à-vis des nitriles

7.2.b. Réduction par $LiAlH_4$

Les **nitriles** sont réduits en **amines primaires**



Mécanisme de réduction avec $LiAlH_4$ et hydrolyse acide :

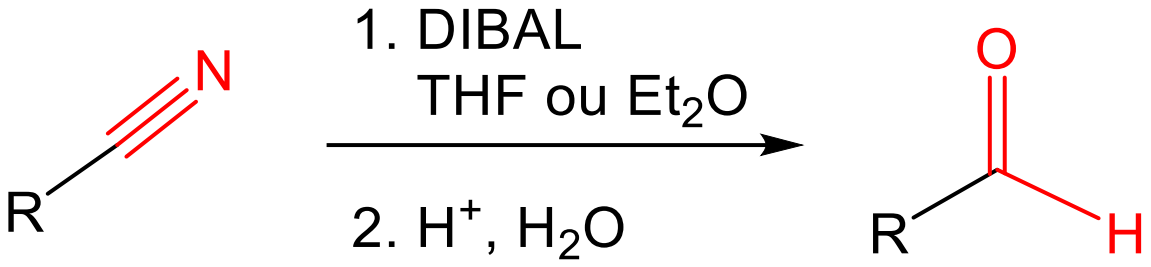


7. Les amides

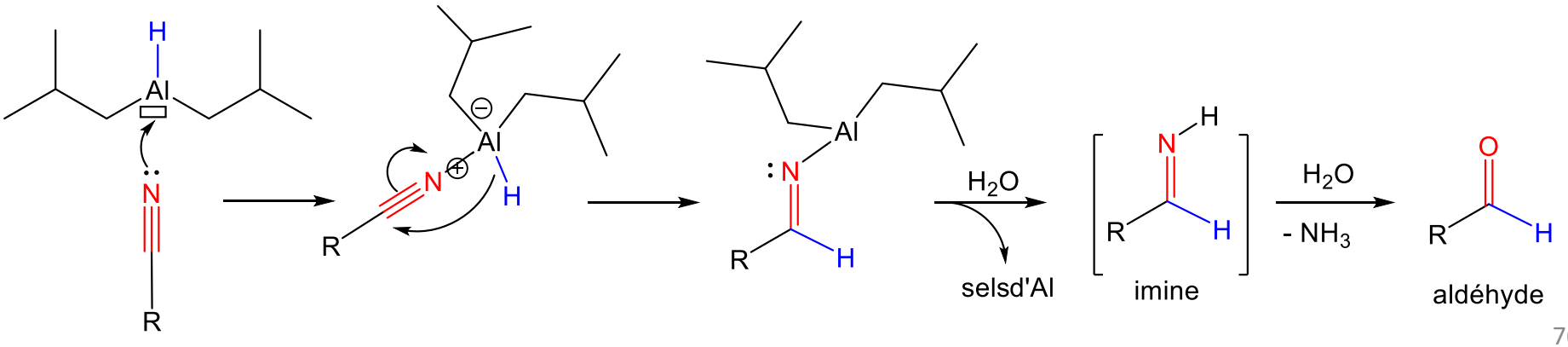
7.2 Réactivités vis-à-vis des nitriles

7.2.c. Réduction par le DIBAL

Les nitriles sont réduits en **aldéhydes** par le DIBAL



Mécanisme de réduction avec DIBAL et hydrolyse acide :

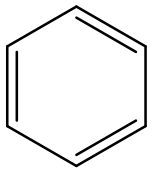


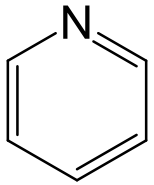
Les AROMATIQUES

1. Qu'est ce qu'un composé aromatique ?

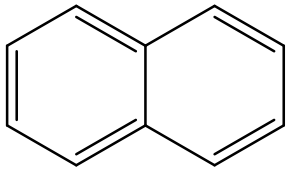
Cycliques
Plans
Conjugués

Règle de Hückel
Nombre d'électrons π
4n+2


benzène
6 e- □



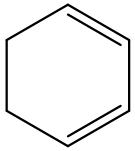
pyridine
6 e- □

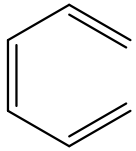

naphtalène
10 e- □

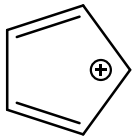
AROMATIQUE

Si l'un de ces trois critères n'est pas respecté

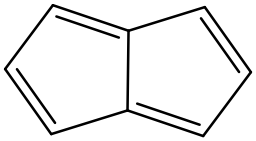
Nombre d'électrons π
4n

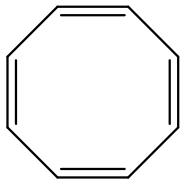

pasentièrement conjugué!
4 e- □


pascyclique!
pasplan!
6 e- □

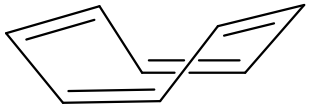

cation cyclopentadiényle
4 e- □


butadiène
4 e- □


pentalène
8 e- □


8 e- □

mais...


pasplan!

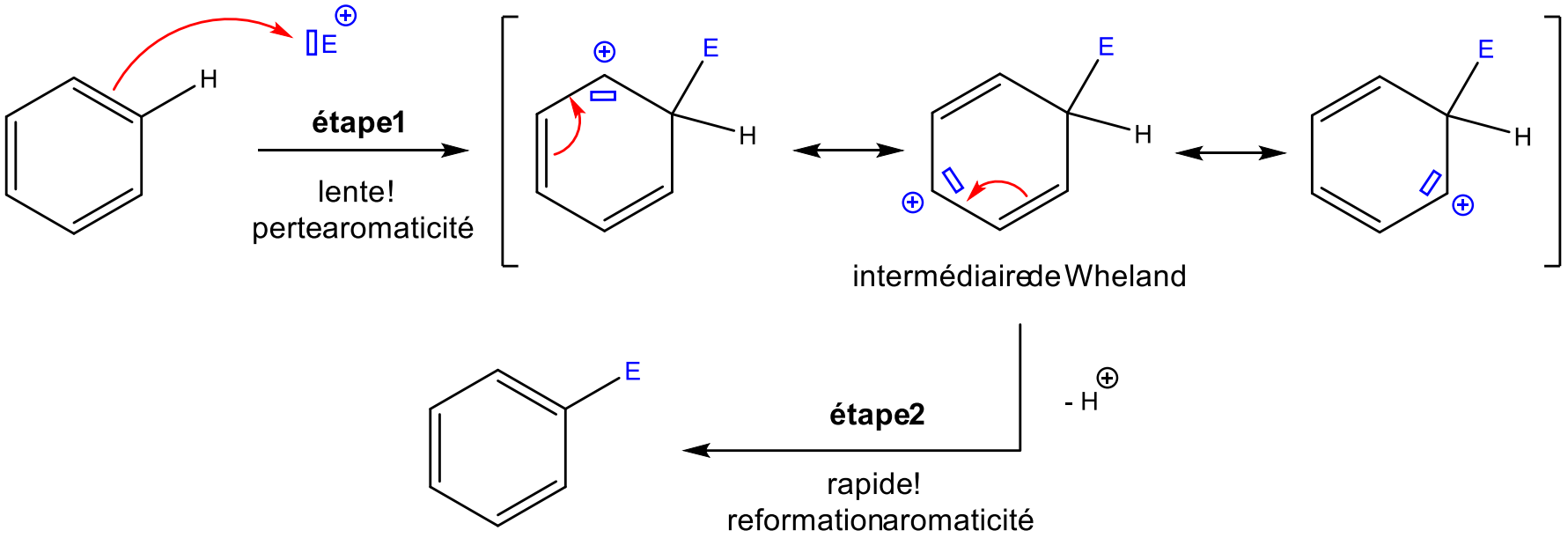
ANTIAROMATIQUE

NON AROMATIQUE

2. Les principales réactions sur les composés aromatiques

2.1 Substitution électrophile aromatique - SE_{Ar}

2.1.a. Mécanisme réactionnel

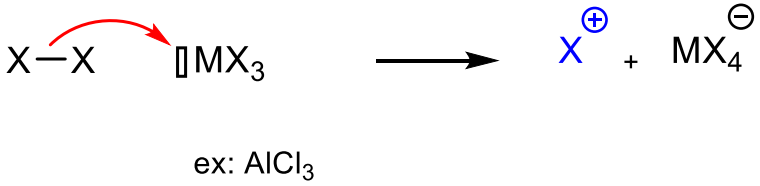


2. Les principales réactions sur les composés aromatiques

2.1 Substitution électrophile aromatique - SE_{Ar}

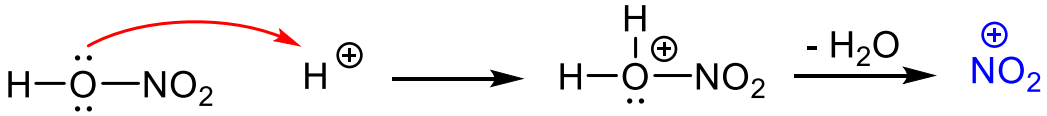
2.1.b. Les SE_{Ar} importantes à connaître

Halogénation : X_2, MX_3 (ou MX_2)

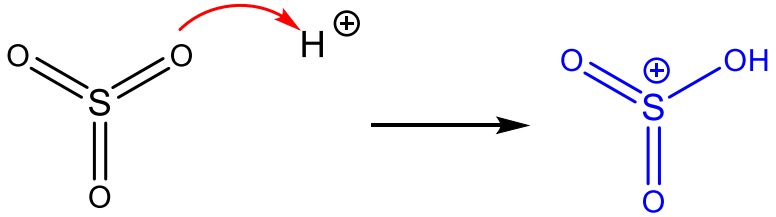


ex: $AlCl_3$

Nitration : HNO_3 , H_2SO_4



Sulfonation : SO_3 , H_2SO_4 fumant

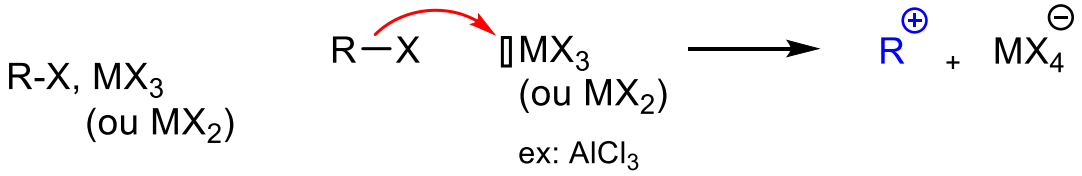


2. Les principales réactions sur les composés aromatiques

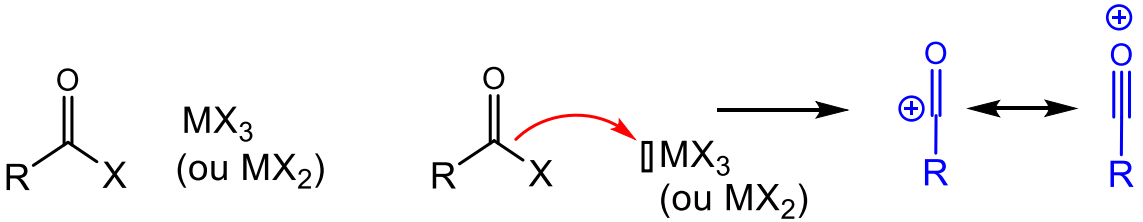
2.1 Substitution électrophile aromatique - SE_{Ar}

2.1.b. Les SE_{Ar} importantes à connaître

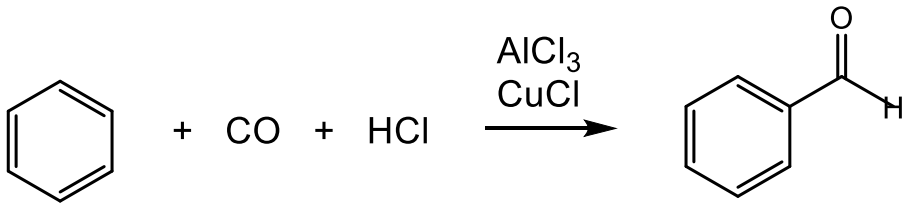
Alkylation de Freidel-Crafts :



Acylation de Freidel-Crafts :



Réaction de Gattermann-Koch :

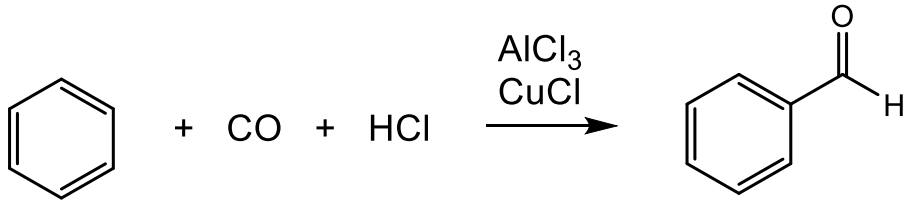


2. Les principales réactions sur les composés aromatiques

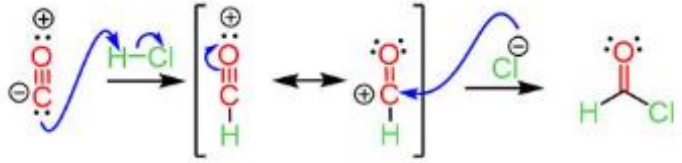
2.1 Substitution électrophile aromatique - SE_{Ar}

2.1.b. Les SE_{Ar} importantes à connaître

Réaction de Gattermann-Koch :



Step 1. Formation of electrophilic ***formyl cation***



Step 2. Electrophilic Aromatic Substitution





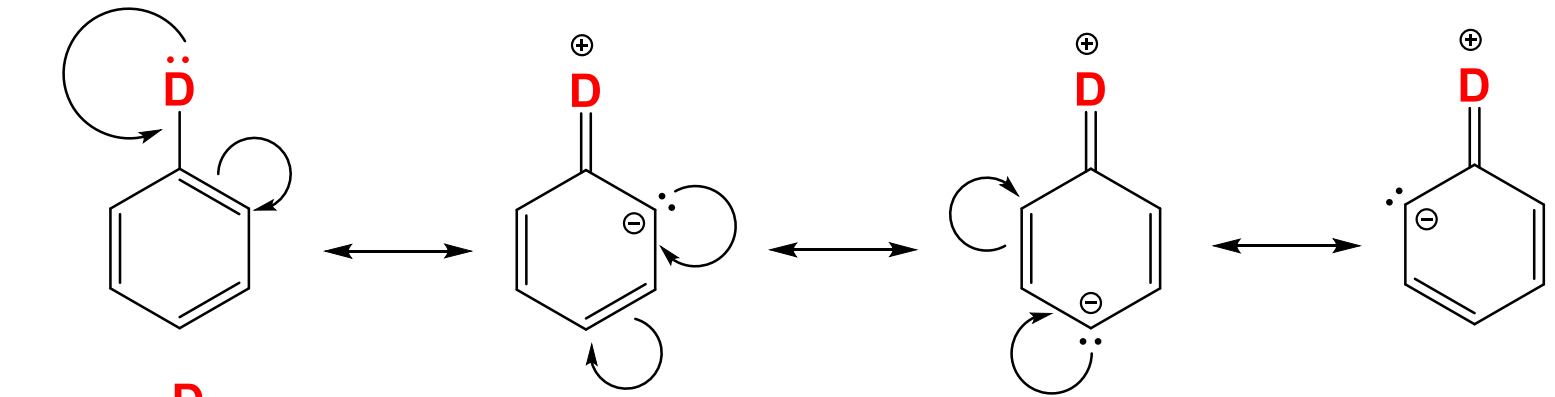
2. Les principales réactions sur les composés aromatiques

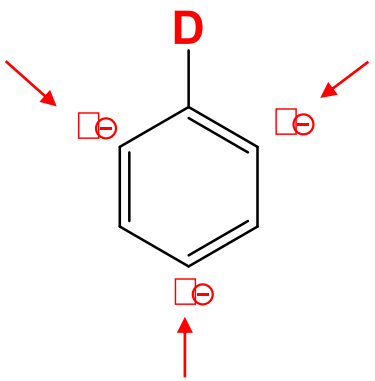
2.1 Substitution électrophile aromatique - SE_{Ar}

2.1.c. Effets électroniques sur le benzène

Les substituants sur le benzène (ou un aromatique au sens large) modifient sa densité électronique et oriente la fixation de l'électrophile par SE_{Ar}

- Noyaux benzénique activé par un groupement DONNEUR (D)





SE_{Ar} orientée en positions ORTHO et PARA

D = $-NH_2$, -OH, -SH, -OR, -R (alkyle), -I, -Br, -Cl

⟶ = sites nucléophiles

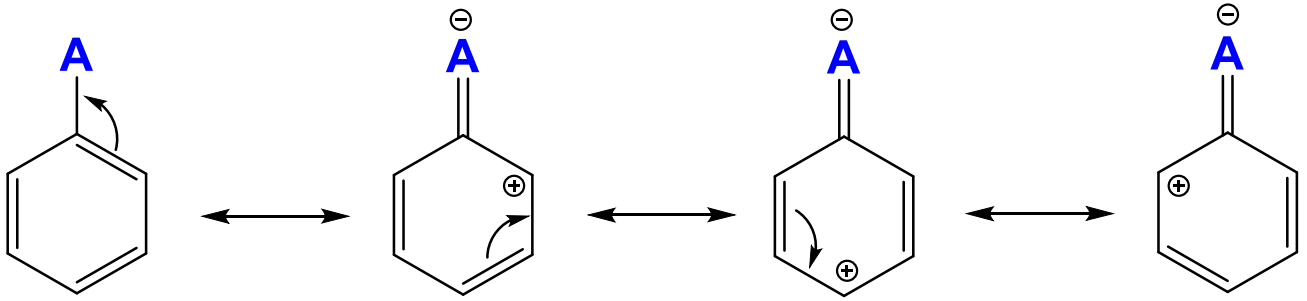
2. Les principales réactions sur les composés aromatiques

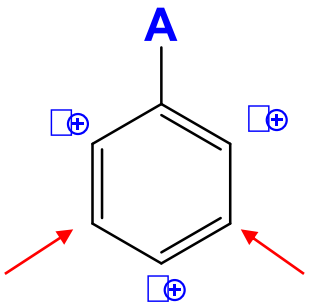
2.1 Substitution électrophile aromatique - SE_{Ar}

2.1.c. Effets électroniques sur le benzène

Les substituants sur le benzène (ou un aromatique au sens large) modifient sa densité électronique et oriente la fixation de l'électrophile par SE_{Ar}

- Noyaux benzénique desactivé par un groupement ACCECPTEUR (A)





SE_{Ar} orientée en positions META

D = $-NO_2$, $-NR_3^+$, $-CF_3^+$, C≡N, -C(O)X (X = H, R, OR, NHR, …)

→ = sites les plus nucléophiles (par défaut !)

2. Les principales réactions sur les composés aromatiques

2.1 Substitution électrophile aromatique - SE_{Ar}

2.1.c. Effets électroniques sur le benzène

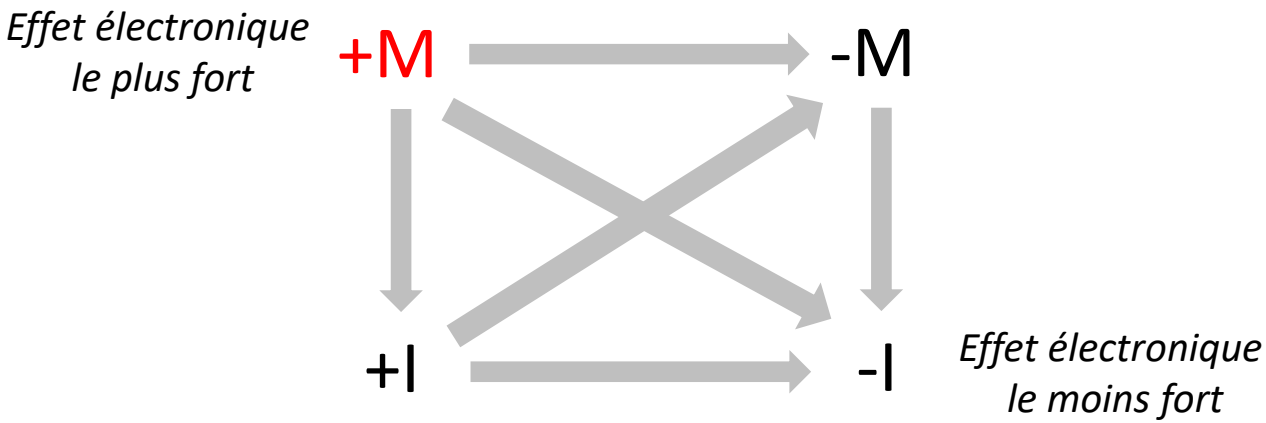
Compétition entre les effets électroniques

→ **Un effet DONNEUR l'emporte sur un effet ACCEPTEUR**

DONNEUR (+M / +I) > ACCEPTEUR (-M / -I)

→ **Un effet mésomère l'emporte sur un effet inductif**

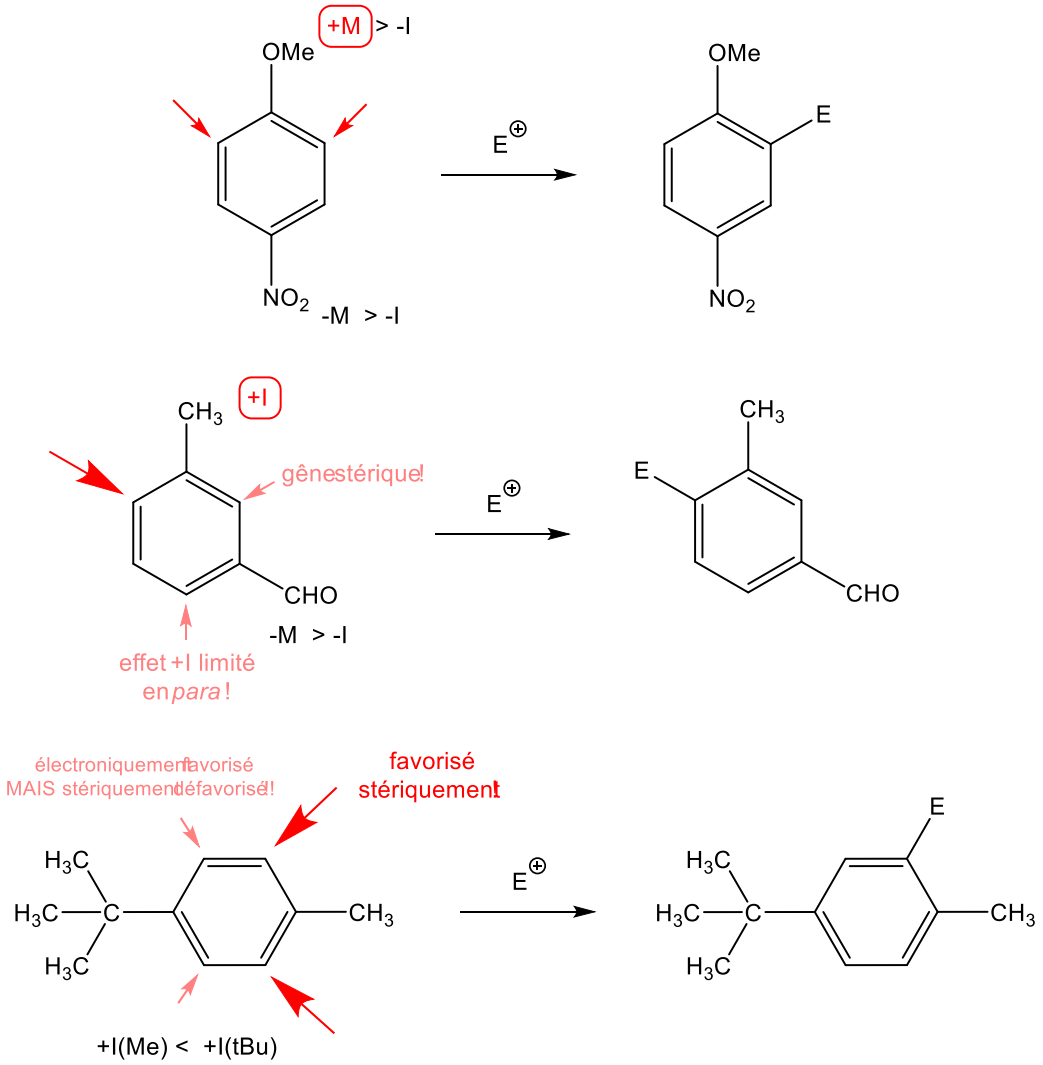
+M > +I et -M > -I



2. Les principales réactions sur les composés aromatiques

2.1 Substitution électrophile aromatique - SE_{Ar}

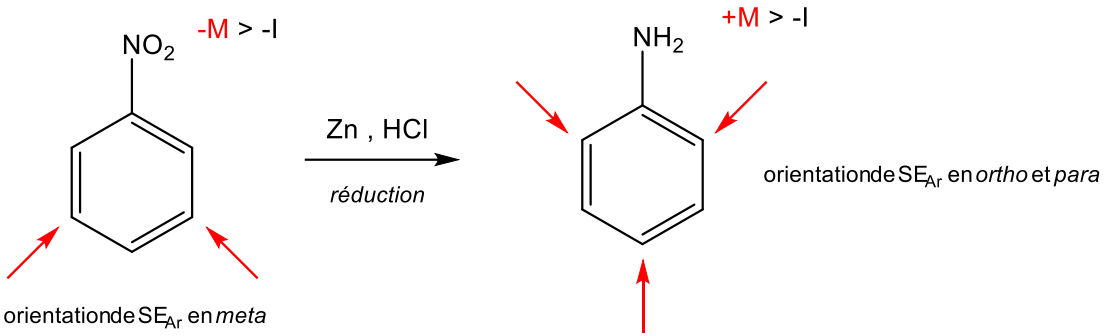
2.1.d. SE_{Ar} sur un cycle benzénique polysubstitué

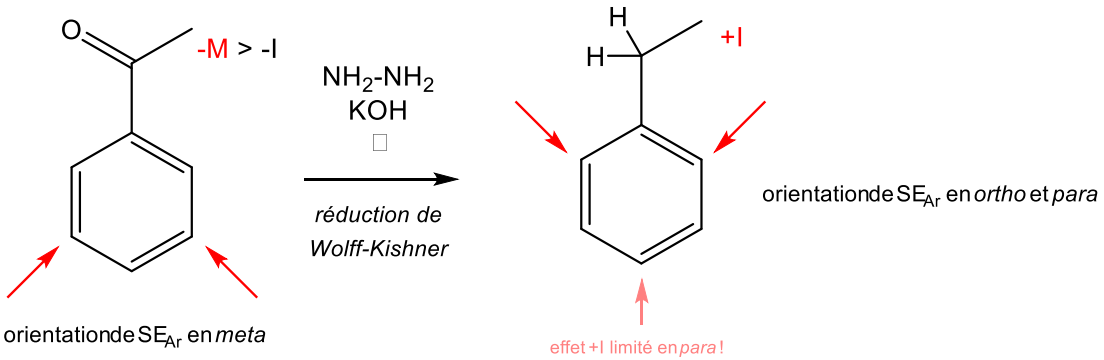


2. Les principales réactions sur les composés aromatiques

2.1 Substitution électrophile aromatique - SE_{Ar}

2.1.e. Stratégies pour modifier le pouvoir directeur

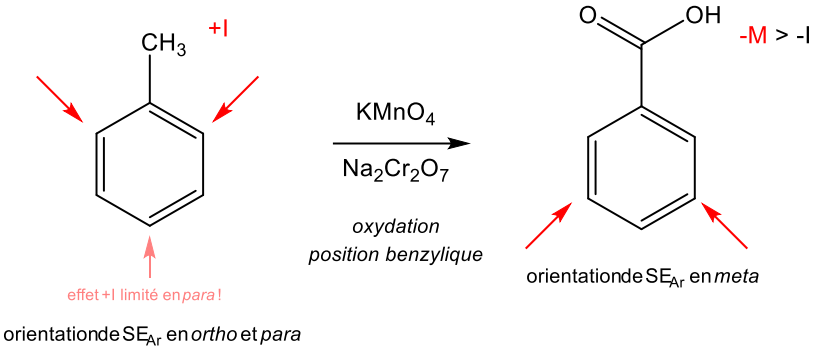




2. Les principales réactions sur les composés aromatiques

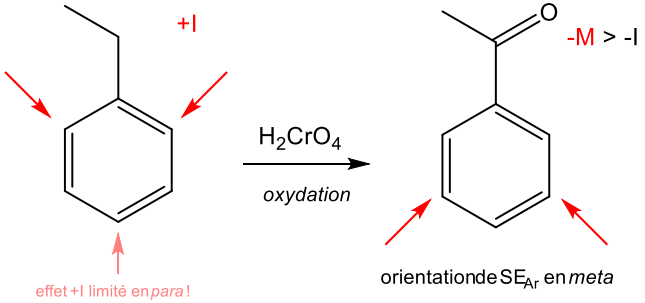
2.1 Substitution électrophile aromatique - SE_{Ar}

2.1.e. Stratégies pour modifier le pouvoir directeur



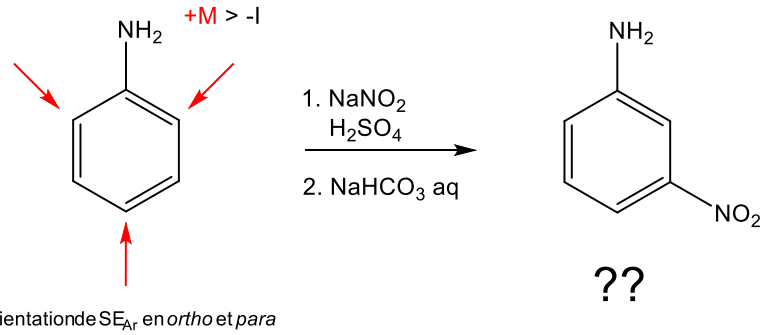
orientation de SE_{Ar} en *ortho* et *para*

orientation de SE_{Ar} en *meta*



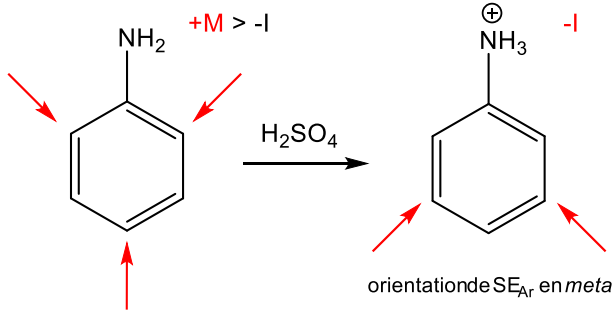
orientation de SE_{Ar} en *ortho* et *para*

orientation de SE_{Ar} en *meta*



orientation de SE_{Ar} en *ortho* et *para*

Explication :



orientation de SE_{Ar} en *ortho* et *para*

orientation de SE_{Ar} en *meta*

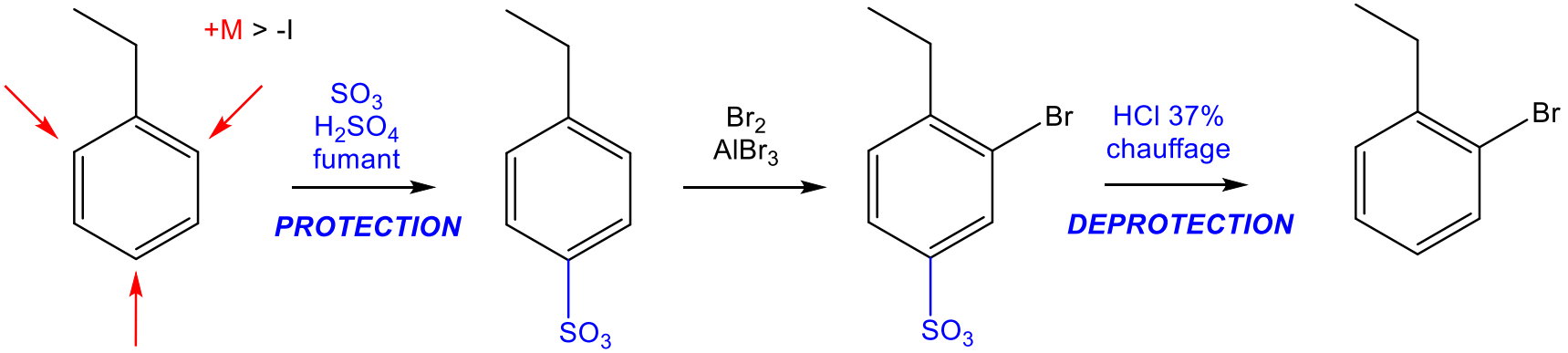
2. Les principales réactions sur les composés aromatiques

2.1 Substitution électrophile aromatique - SE_{Ar}

2.1.f. Protection / déprotection par sulfonation / désulfonation

La réaction de sulfonation et réversible.

Le groupement $–SO_3H$ peut donc être utilisé comme groupement protecteur intermédiaire de la position PARA lors de la fonctionnalisation du cycle aromatique



orientation de SE_{Ar} en *ortho* et *para*

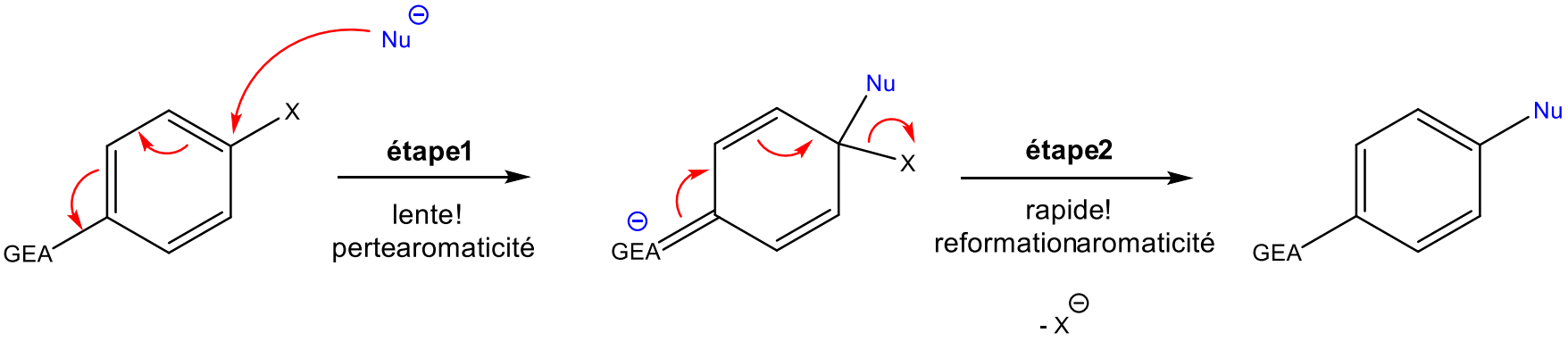
protection de la position PARA (la moins encombré)

2. Les principales réactions sur les composés aromatiques

2.2 Substitution nucléophile aromatique - SN_{Ar}

La réaction de substitution nucléophile aromatique SN_{Ar}
est moins répandue que la SE_{Ar}

Réaction activée par la présence d'un groupement électroattracteur
en positions *ortho* et *para* par rapport au groupe partant X.



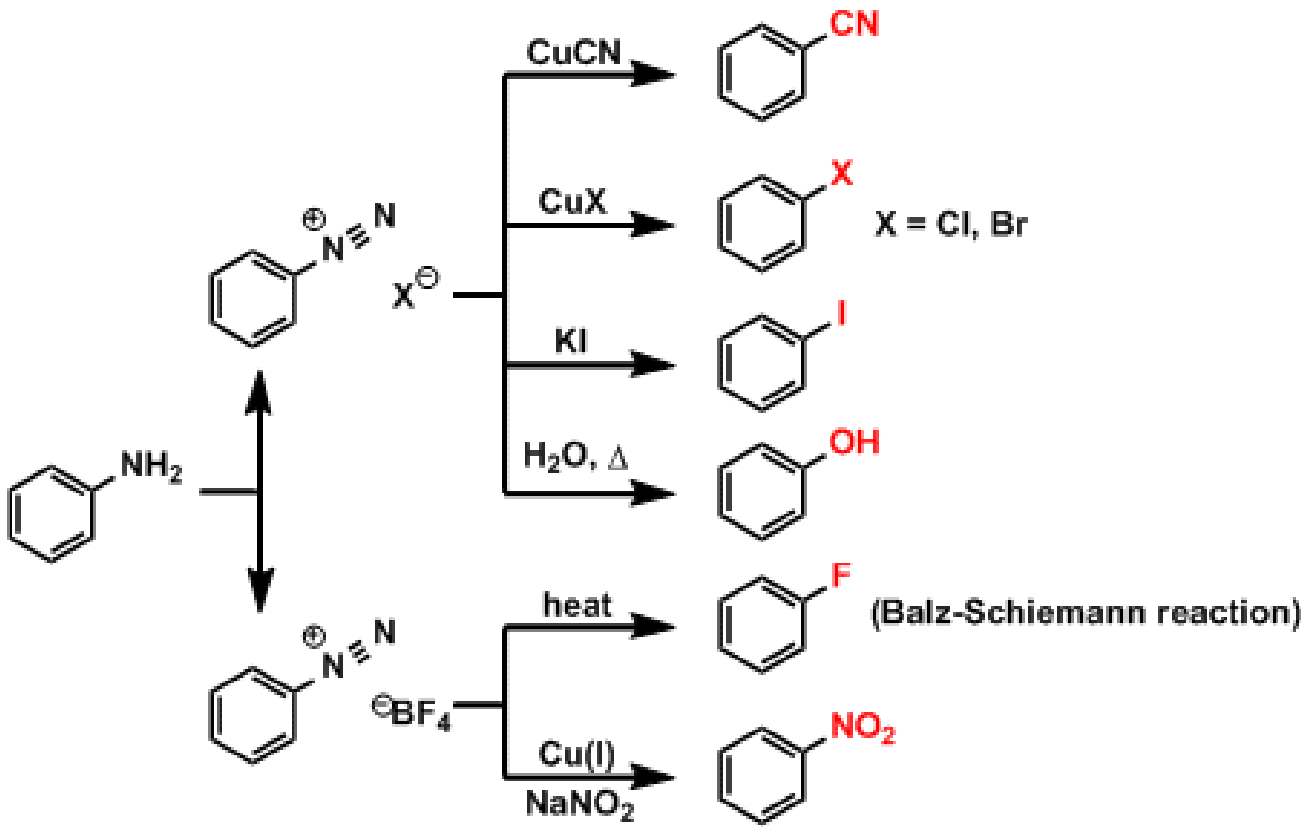
GEA = $-NO_2$, $-CO_2R$, $-C\equiv N$, -CHO
X = -F, -Cl, -Br, -I, $-NO_2$
$Nu^{\ominus}$ = $R-O^{\ominus}$, $R-S^{\ominus}$, $R-NH^{\ominus}$, $^{\ominus}C\equiv N$

Mécanisme en 2 étapes

2. Les principales réactions sur les composés aromatiques

2.3 Réaction de Sandmeyer

2.3.a. Aperçu de la réaction de Sandmeyer

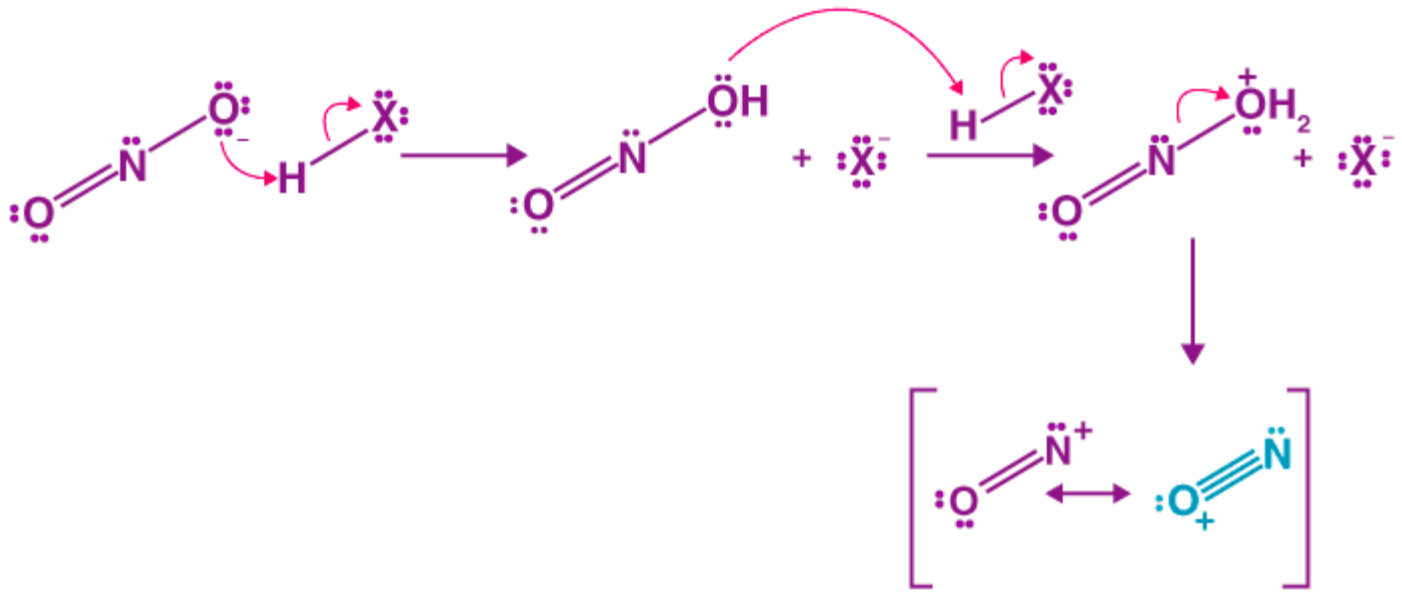


2. Les principales réactions sur les composés aromatiques

2.3 Réaction de Sandmeyer

2.3.b. Mécanisme réactionnel

→ Formation du sel de l'ion nitrosonium à partir de $NaNO_2$ en milieu acide

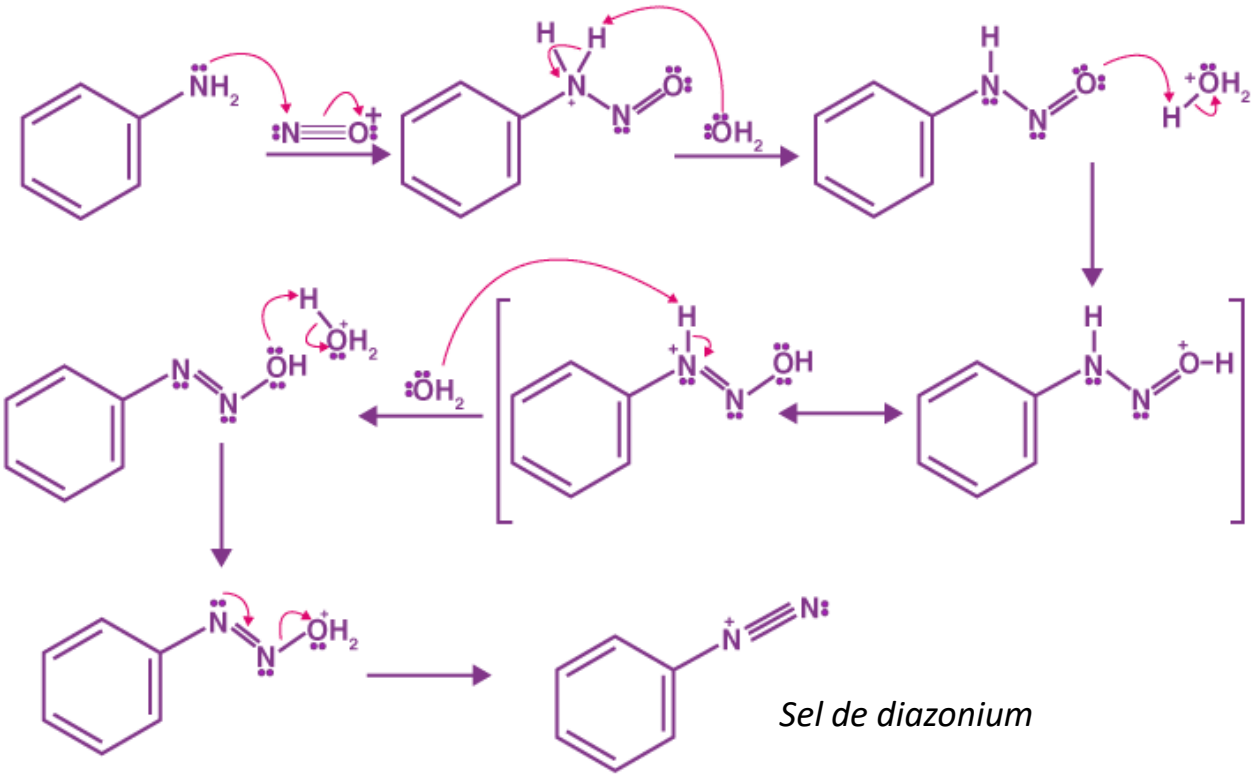


2. Les principales réactions sur les composés aromatiques

2.3 Réaction de Sandmeyer

2.3.b. Mécanisme réactionnel

→ Formation du sel de diazonium à partir de l'amine aromatique et de l'ion nitrosonium

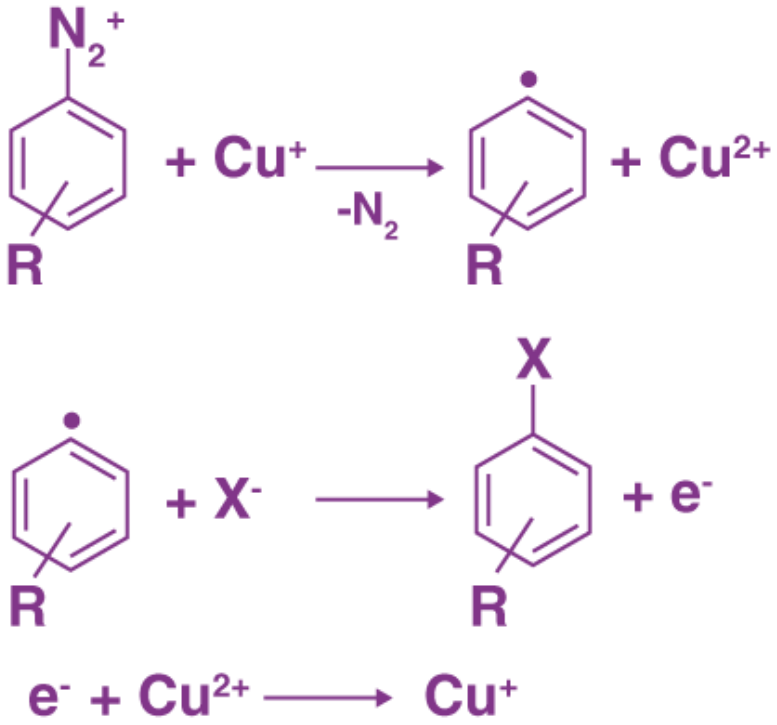


2. Les principales réactions sur les composés aromatiques

2.3 Réaction de Sandmeyer

2.3.b. Mécanisme réactionnel

→ Substitution nucléophile aromatique radicalaire

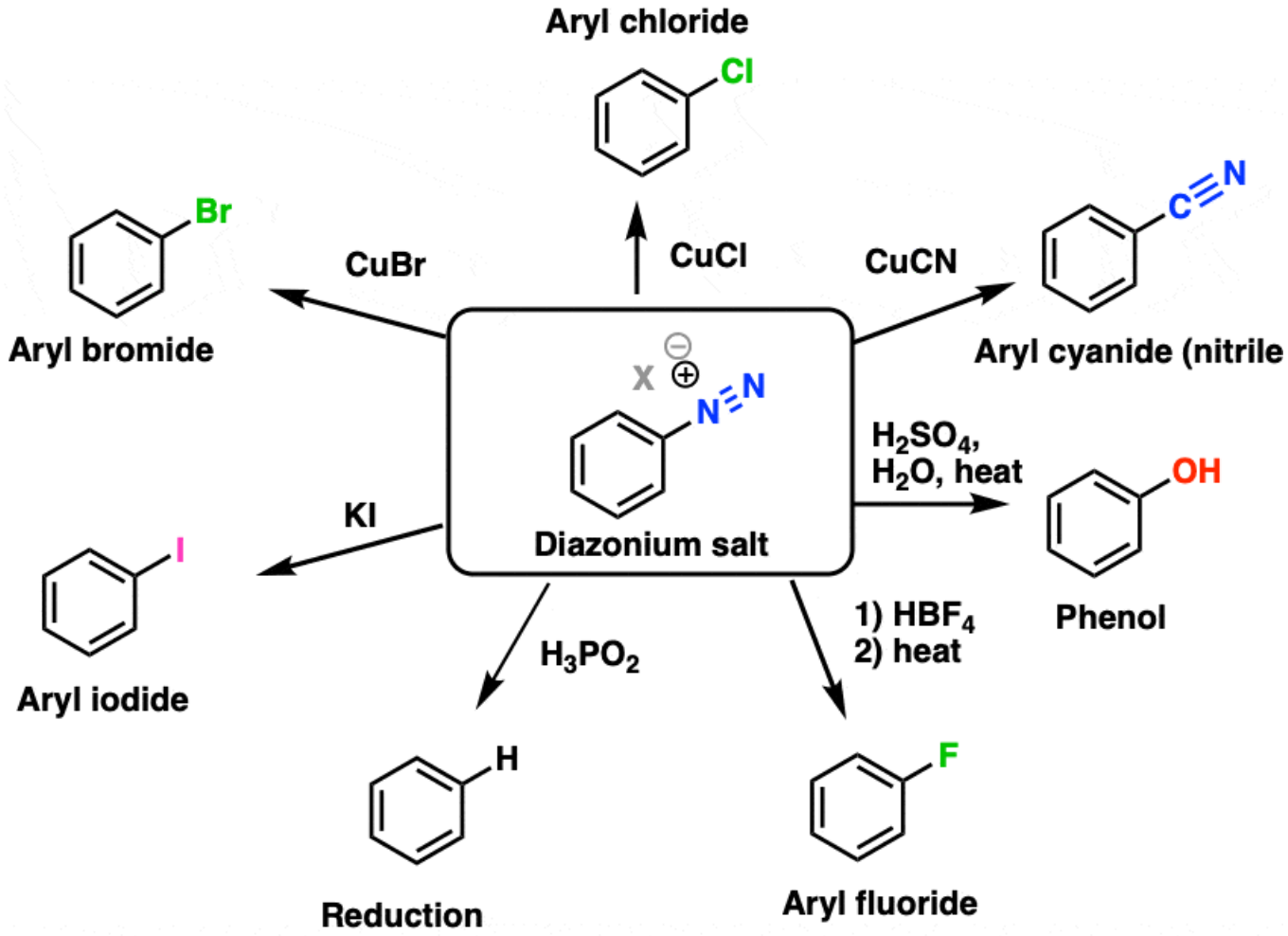


Le complexe de cuivre(I) peut être utilisé en quantité catalytique !

2. Les principales réactions sur les composés aromatiques

2.3 Réaction de Sandmeyer

2.3.c. Quelques transformations utiles par réaction de Sandmeyer

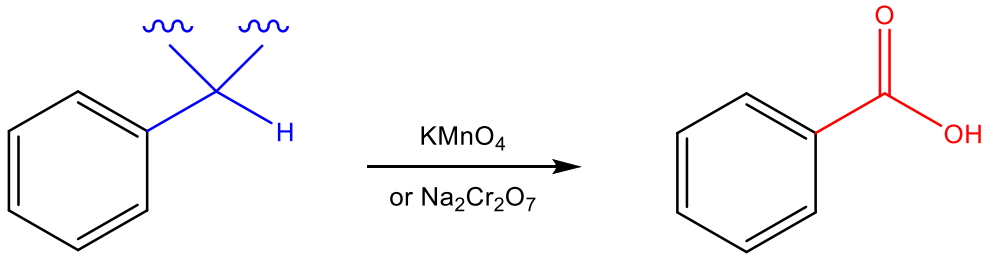


2. Les principales réactions sur les composés aromatiques

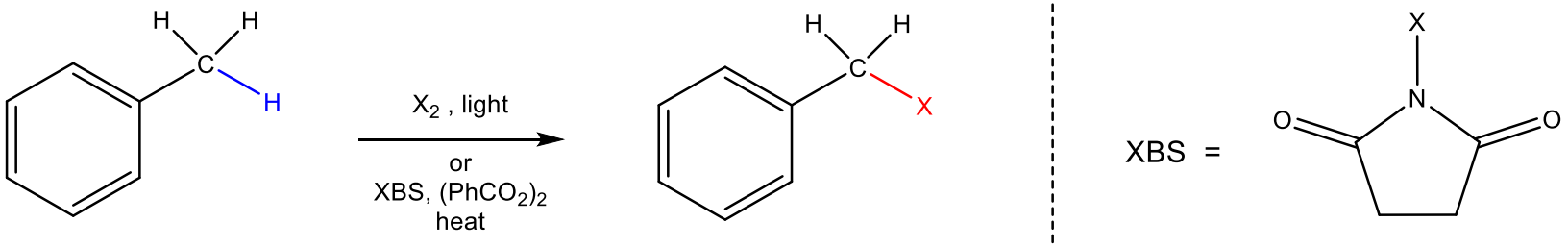
2.3 Réactions d'oxydation

2.3.c. Réactions d'oxydation des positions benzyliques

→ Par $KMnO_4$ concentré à chaud ou $Na_2Cr_2O_7$



→ Bromation / chloration radicalaires



2. Les principales réactions sur les composés aromatiques

2.3 Réactions d'oxydation

2.3.c. Réactions d'oxydation des positions benzyliques

→ Bromation / chloration radicalaires – Mécanisme réactionnel

