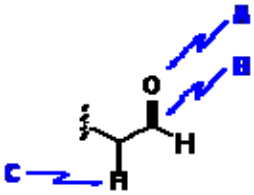
Dérivés carbonyles : Aldéhydes et cétones

1. Généralités

Sous le nom de dérivés carbonylés sont regroupés les aldéhydes et les cétones. Comme les dérivés halogénés, les dérivés carbonylés possèdent un moment dipolaire, représenté ci-dessous :

Pour les aldéhydes, on note trois types d'attaques possibles dues à la fonction carbonyle :

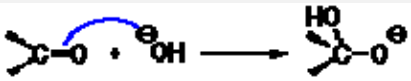


A : Attaque d'électrophile.

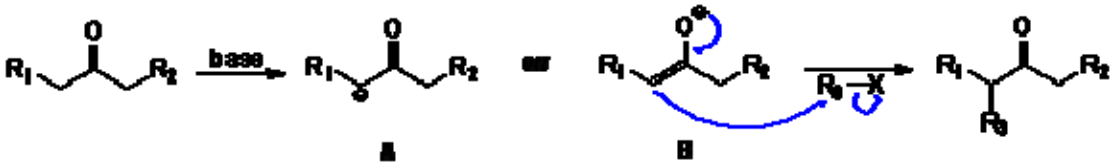
B : Attaque de nucléophile, celle d'un magnésien par exemple.

C : Attaque d'une base.

De même pour les cétones on a :

Attaque électrophile	Attaque nucléophile
	

Lorsque l'on déprotone en α d'un carbonyle, il existe deux façons de représenter l'anion formé :

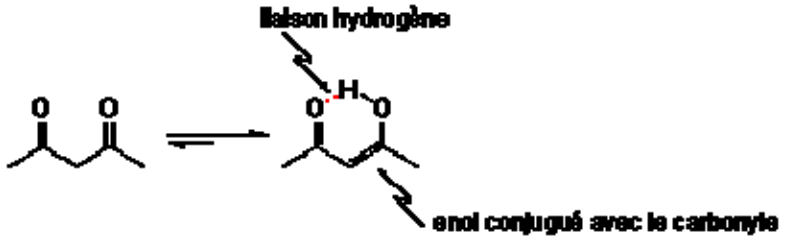


De ces deux façons possibles de représenter l'anion, la forme **B** est la forme privilégiée, c'est-à-dire la forme sur laquelle la charge négative est présente sur l'atome d'oxygène (c'est-à-dire l'atome le plus électronégatif) et non l'atome de carbone.

1.1 Forme tautomère : équilibre céto-énolique

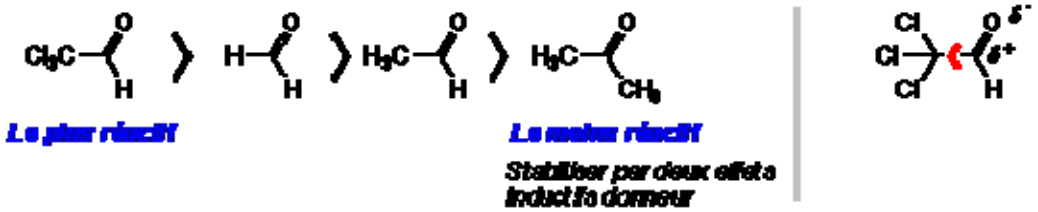
Les cétones existent sous deux formes : la forme cétone et la forme énol, on note un équilibre entre ces deux formes c'est l'équilibre céto-énolique. Celui-ci est fortement déplacé dans le sens de la formation de la cétone. On peut d'ailleurs vérifier l'absence de forme énol par étude IR (absence de bande O-H).

Pour les dérivés 1,3-dicarbonylés, un des deux carbonyles est sous forme énol et l'on observe une liaison hydrogène entre cette forme énol et l'autre carbonyle.



1.2 Ordre de réactivité

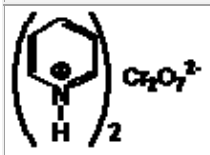
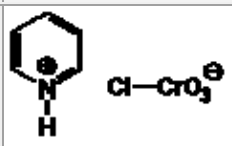
Etude la réactivité des dérivés carbonylés vis-à-vis de l'attaque d'un nucléophile. Plus le carbone du carbonyle est électropositif et plus l'attaque d'un nucléophile, sur ce carbone, est facile. Ainsi tous les groupes attracteurs d'électrons (par effets mésomères, ou inductif attracteur) rendront le carbone encore plus électrophile et donc plus réactif. Alors que les groupements électrodonneurs le rendront moins électropositif et donc moins réactif vis-à-vis d'un nucléophile.

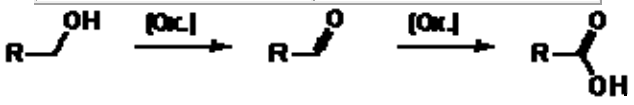


1.3 Préparation des dérivés carbonylés

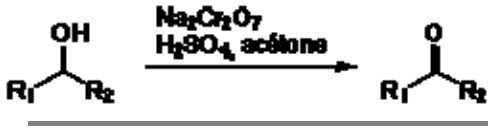
1.3.a Par oxydation des alcools

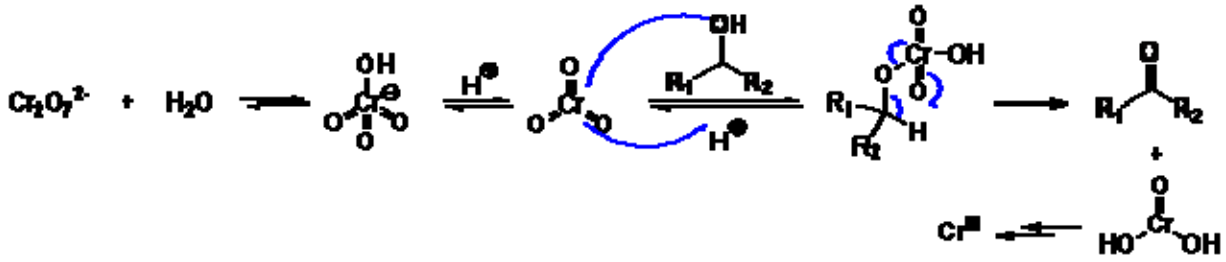
- les alcools primaires sont oxydés en aldéhydes, qui peuvent ensuite être facilement oxydé en acide carboxylique. Il est alors nécessaire d'utiliser des méthodes d'oxydation qui permettent de s'arrêter à l'aldéhyde (Ne pas utiliser le réactif de Jones $Na_2Cr_2O_7/H_2SO_4$/acétone, car sinon on va directement oxyder en acide carboxylique). Pour éviter la suroxydation il faut éviter la présence d'eau. Le réactif de Collins (CrO_3, pyridine) permet l'oxydation en aldéhyde, de même que le PCC (pyridinium chlorochromate) dans le DCM, et le PDC (pyridinium dichromate) dans le DCM.

PDC	PCC
	



- Les alcools secondaires sont oxydés en cétones, sans suroxydation possible. Attention, l'utilisation du réactif de Jones, nécessite que le composé à oxyder ne contienne pas de fonction sensible en milieu acide. Pour oxyder on peut utiliser le PCC.



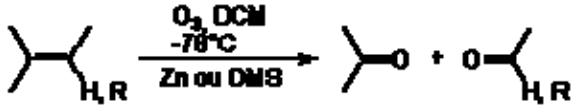


- Les alcools tertiaires ne sont pas oxydables.

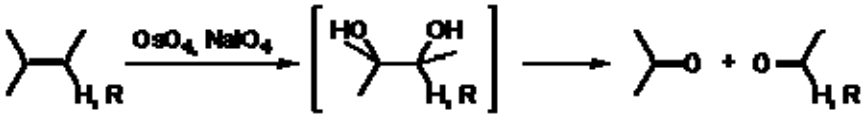
1.3.b Par coupure oxydante de la double liaison

Deux approches sont possibles :

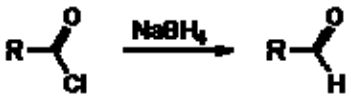
Soit on fait une coupure oxydante à partir d'un alcène par action de l'ozone et à ce moment la il est nécessaire d'utiliser un réducteur dans le milieu (Zn°, DMS), pour éviter l'oxydation de l'aldéhyde en acide carboxylique.

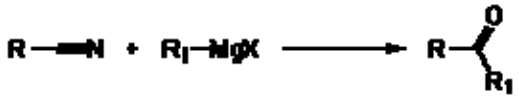


Soit on utilise une méthode qui permet de couper une double liaison *via* un diol par action de tétraoxyde d'osmium en quantité catalytique, et régénéré par $NaIO_4$.



1.3.c Par réduction des dérivés d'acides carboxyliques

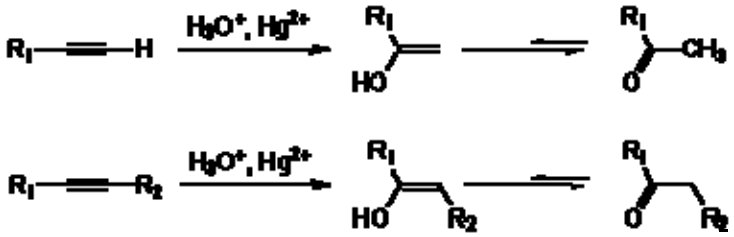




Pour plus de détails sur cette dernière réaction voir la cours sur les acides carboxyliques.

1.3.d Hydratation des alcynes

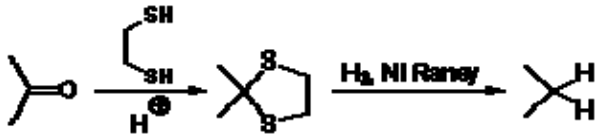
Par hydratation des alcynes vrais, ou disubstitués il est possible d'obtenir des cétones uniquement (sauf dans le cas de l'éthyne qui donne l'éthanal).



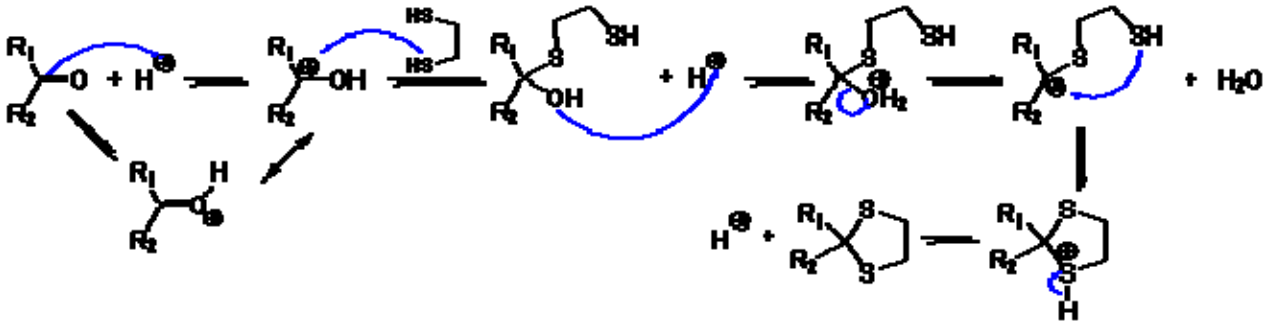
2. Protection des dérivés carbonylés

Un composé carbonylé peut être protégé en fonction acétal, ou hémiacétal, ou bien d'autres encore. Une fois la fonction carbonyle protégée, on peut faire *certaines* réactions c'est-à-dire des réactions qui ne vont pas détruire la protection, puis il suffira de déprotéger la fonction carbonyle. (Pour plus d'informations, voir le chapitre sur les protections).

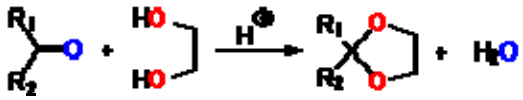
Exemple de protection : La fonction carbonyle est protégée en thioacétal, puis le thioacétal est réduit en alcane. Cette technique permet donc de passer d'un carbonyle à un alcane.



2.1 Mécanisme de la protection



Cette réaction est intéressante car on constate que dans le mécanisme H^+ permet de générer un ion oxonium ce qui entraîne une perte d'eau. De façon générale, on remarque que lorsque l'on protège un carbonyle par un diol, les deux oxygènes de l'acétal (ou de l'hémiacétal) formé proviennent du diol.

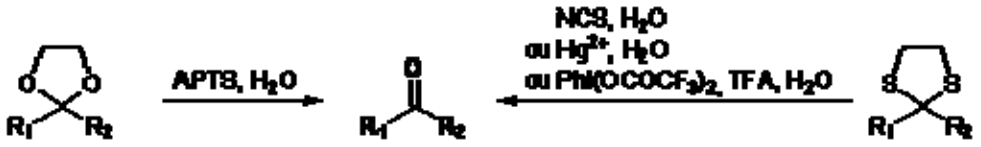


2.2 Catalyseur utilisé

Comme nous venons de le voir, cette réaction d'acétalisation nécessite l'utilisation d'un catalyseur acide pour pouvoir former l'acétal. Cet acide est **l'acide *para*toluène sulfonique ou APTS** (ou encore TsOH). Celui-ci est **vendu sous forme monohydraté** ($TsOH.H_2O$) et est utilisé tel quel pour cette réaction d'acétalisation. Même si il contient une molécule d'eau, en général cette réaction est effectué au reflux azéotropique (avec un appareil de Dean-Stark, voir le chapitre sur les acides carboxyliques). **L'utilisation d'autres acides comme HCl par exemple n'est pas conseillée**. En effet, bien que celui-ci puisse être sec (en solution dans l'éther), le **problème provient de la nucléophilie du contre ion Cl^-**. En effet, comme le montre le mécanisme, il y a passage par un carbocation, celui-ci subit alors l'attaque du nucléophile -OH (de l'eau ou de l'alcool), on veut donc éviter d'introduire un autre nucléophile dans le milieu. Dans le cas de l'APTS le contre ion n'est pas nucléophile donc il ne se forme pas de produit secondaire non désiré.

2.3 Déprotection

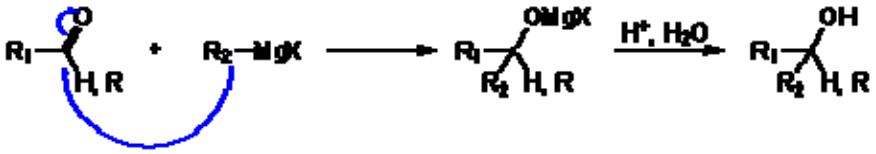
Une fois la protection, sous forme d'acétal ou de thioacétal, et les réactions désirées faites, il est nécessaire de déprotéger ces acétals pour reformer le carbonylés correspondant :



3. Réactivité des dérivés carbonylés

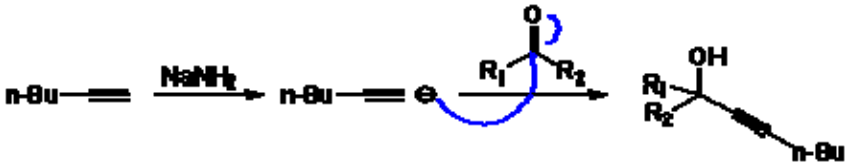
3.1 Addition nucléophile

- Addition du réactif de Grignard :



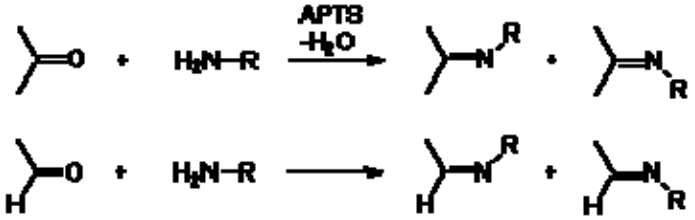
En conclusion : à partir du méthanal on obtient un alcool primaire, à partir d'un aldéhyde on obtient un alcool secondaire, et à partir d'une cétone on obtient un alcool tertiaire.

- Addition d'un alcynure : l'addition est seulement possible à partir d'un alcyne vrai. C'est le même type de réaction que dans le cas de l'action d'un organomagnésien.

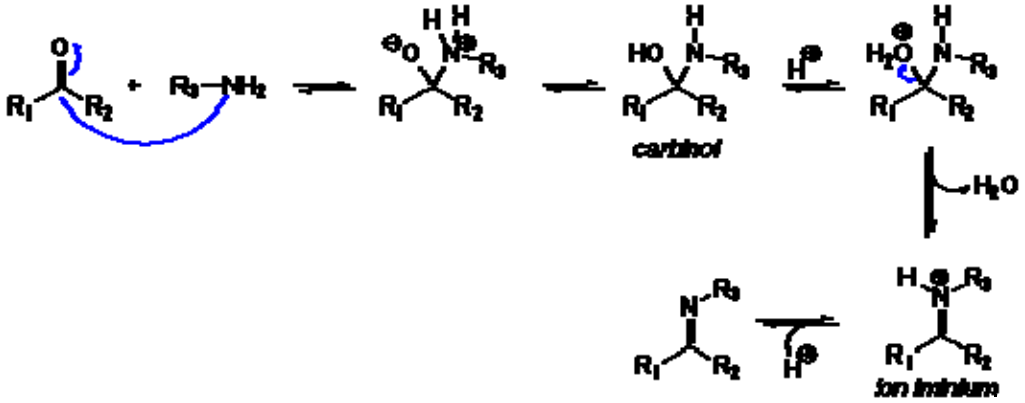


3.2 Réaction avec les amines

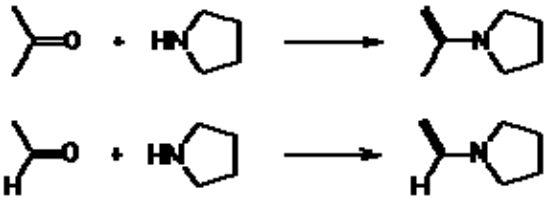
- Amines I : formation d'une imine (attention à la stéréochimie de l'imine *Z* ou *E*). La réaction se fait avec catalyse acide et en enlevant l'eau du milieu. Formation des bases de Schiff .



mécanisme :



- Amines II : formation d'une énamine (la encore attention à la stéréochimie de la double liaison *Z* ou *E*).

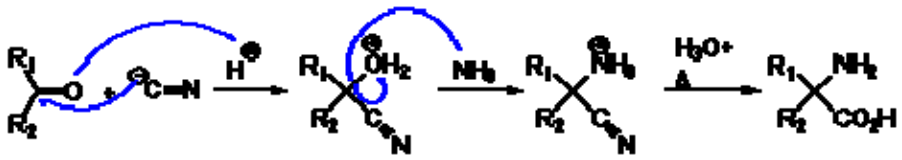


Même mécanisme que précédemment mais ici il y a un équilibre entre la forme iminium et l'énamine, cette dernière étant prédominante.

- Amines III : Pas de réactions possible.

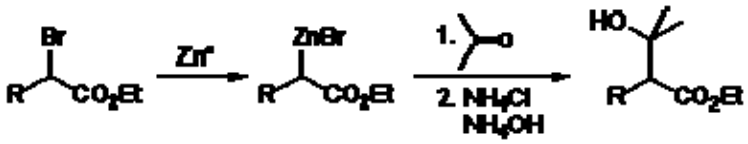
3.3 Réaction de Strecker

Cette réaction permet de former una-aminoacide à partir d'un dérivé carbonylé. La réaction peut être faite à partir de $HCN+NH_3$ ou bien $NaCN+NH_4Cl$. Les sels d'amines primaire RNH_3^+ et d'amines secondaires R_2NH^+ peuvent être utilisé à la place de NH_4^+ ainsi on obtiendra des produits *N*-substitué ou *N*,*N*-disubstitué.



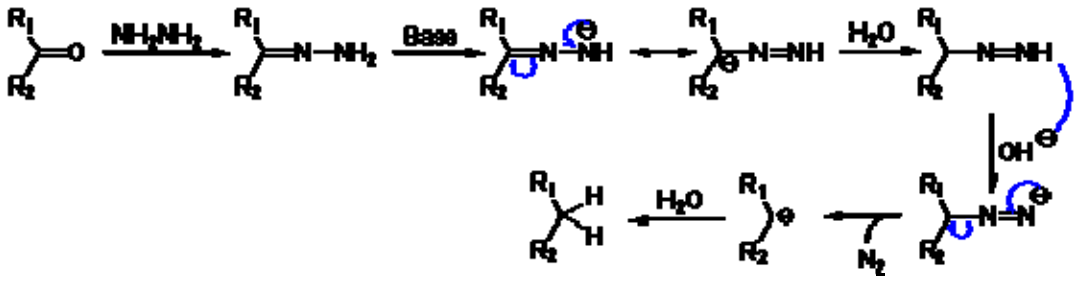
3.4 Réaction de Réformatski

La première étape de la réaction consiste à former un organozincique (une sorte d'organomagnésien). Les organozinciques sont en générale moins réactifs que leurs homologues organomagnésiens et lithiens. La préparation de cet organozincique demande d'utiliser du zinc activé.



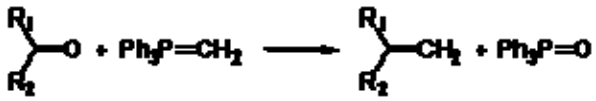
3.5 Réaction de Wolff Kishner

La réaction suivante permet de passer d'un dérivé carbonylé, à l'alcane. La base employée peut être : (KOH / $HOCH_2CH_2OCH_2CH_2OH$) ou (^{t}BuOK / DMSO / H_2O). La première étape de la réaction permet de former une hydrazone.



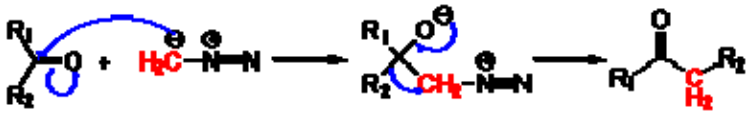
3.6 Réaction de Wittig

Cette réaction permet de transformer un dérivé carbonylé en un alcène, pour cela on utilise le réactif de Wittig ($Ph_3P=R$). Pour de plus amples informations sur la réaction de Wittig voir le chapitre sur les organophosphorés.



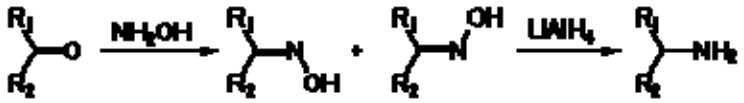
3.7 Action du diazométhane

Permet d'insérer un -CH_2- sur une cétone, cette réaction est particulièrement intéressante dans le cas de cétones cycliques, où l'on peut agrandir le cycle d'un carbone. Le groupement qui migre est celui qui est le plus riche en électrons. Dans notre exemple, on va considérer que R_2 est plus riche en électrons que R_1, donc un groupe tertiaire doit migrer plus facilement qu'un secondaire, qui migre lui-même plus facilement qu'un groupement primaire.



3.8 Action de l'hydroxylamine (NH_2OH)

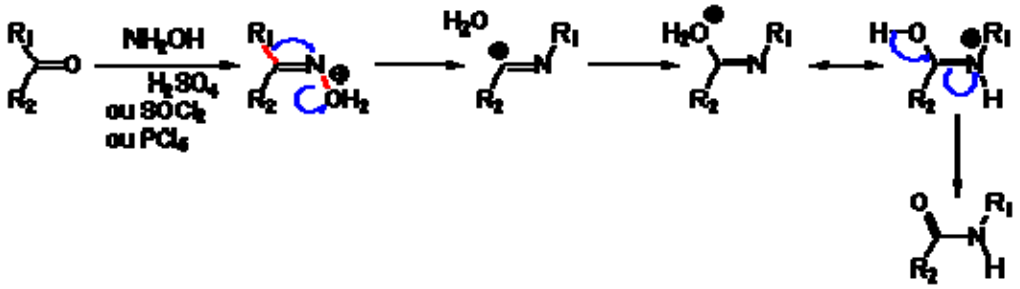
- permet de transformer une fonction cétone en amine :



- permet de transformer une fonction aldéhyde en nitrile :

3.9 Transposition de Beckmann

Cette réaction se fait avec rétention de stéréochimie et migration du groupe en trans. La même réaction peut avoir lieu sur les cycles. La migration du groupe R se fait avec rétention de stéréochimie.



3.10 Réaction de Baylis-Hillman

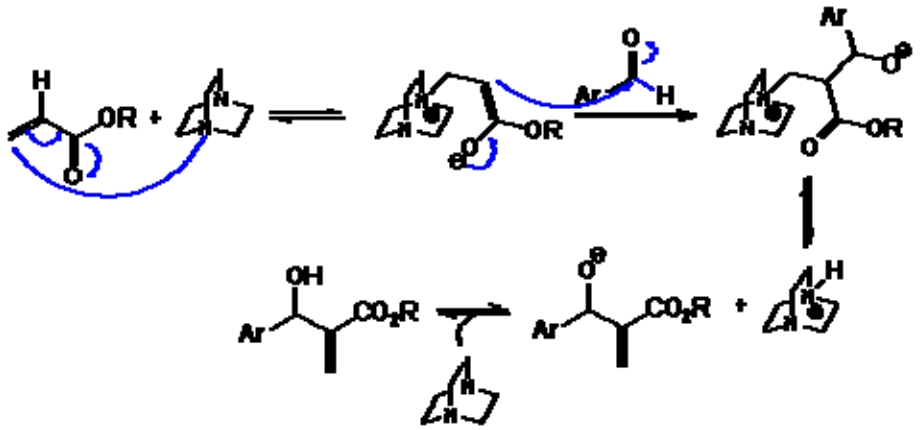
Cette réaction permet d'additionner des esters acryliques sur les carbonyles. Alors que la réaction marche bien dans le cas des aldéhydes, concernant les cétones cette réaction nécessite des conditions particulières telles que des hautes pressions :

La réaction marche mieux pour les aldéhydes aromatiques, cependant dans le cas de certains aldéhydes aliphatiques et dans des conditions pousser (long temps de réaction) on observe aussi cette réaction avec les aldéhydes aliphatiques. Par ailleurs, pour l'ester acrylique, si R est un aromatique, alors si l'aromatique possède en *ortho* et *para* des groupes attracteurs d'électrons alors la réactivité est diminuée. Dans le cas d'un groupe R aliphatique alors les rendments chutent par utiisation d'un aliphatique encombré.

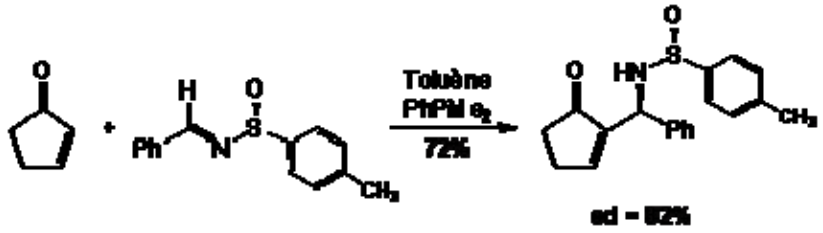
La réaction de Baylis-Hillman c'est très vite étendue à d'autres groupements électroattracteurs que la fonction ester. Ainsi on note des réactions avec les groupements COR, CN, SO_2R, $CONR_2$.

Bibliographie : Langer, P. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2000**, *39*, 3049; Fort *et al.Tetrahedron***1992**, *48,* 6371; E. L. M. van Rozendaal *et al., Tetrahedron* **1993,** *49*, 6931.

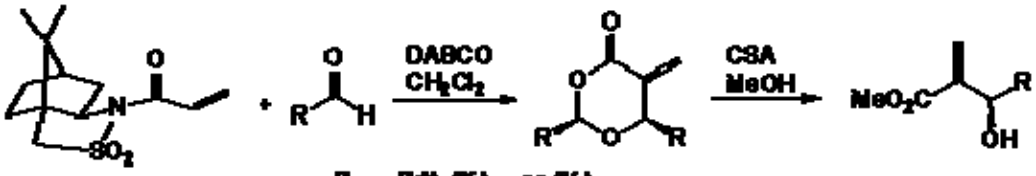
Mécanisme:



- Dans le cas où l'aldéhyde est remplacé par une imine possédant un sulfoxyde optiquement actif (Shi *et al. Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 1995).



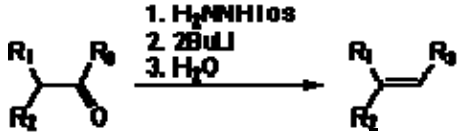
- Un autre exemple exploite un sultame comme source de chiralité, pour induire la pureté optique (Leahy *et al J. Am. Chem. Soc.***1997**, *119*, 4317)



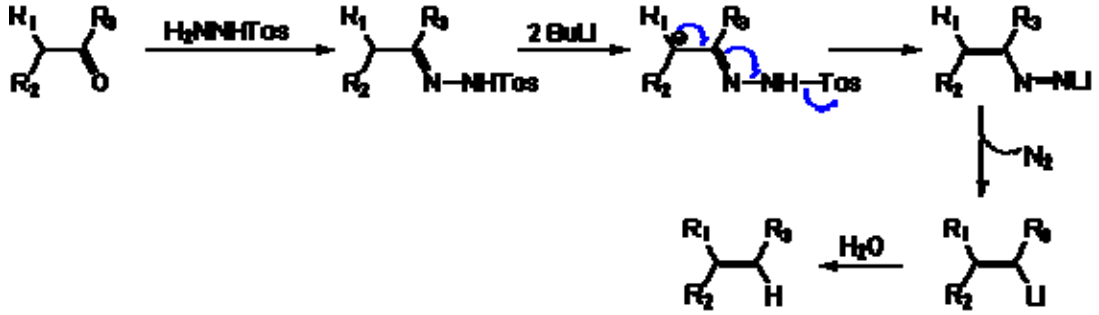
R	Rdt. (%)	ee (%)
Me	85	>99
Et	98	>99
*i*Pr	33	>99
Ph	0	-

3.11 Réaction de Shapiro

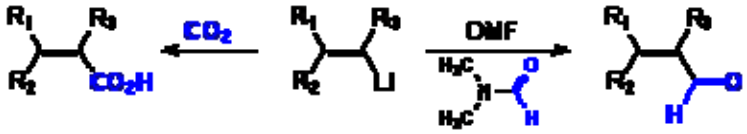
Shapiro *et al. Org. React.* **1976**, *23*, 405 et *Tetrahedron Lett.* **1975**, *25*, 1811. Cette réaction permet de transformer une cétone ou un aldéhyde en oléfine. Lors de cette réaction, c'est l'oléfine la moins substituée qui est majoritairement formée.



Mécanisme de la réaction : La première étape consiste à former l'hydrazone à partir du carbonylé. A noter que pour cette réaction on utilise deux équivalents de *n*BuLi qui peuvent aussi être deux équivalents de LDA. Le premier équivalent déprotone l'hydrazine (NH), quand au second il déprotone en *a* de l'hydrazine.



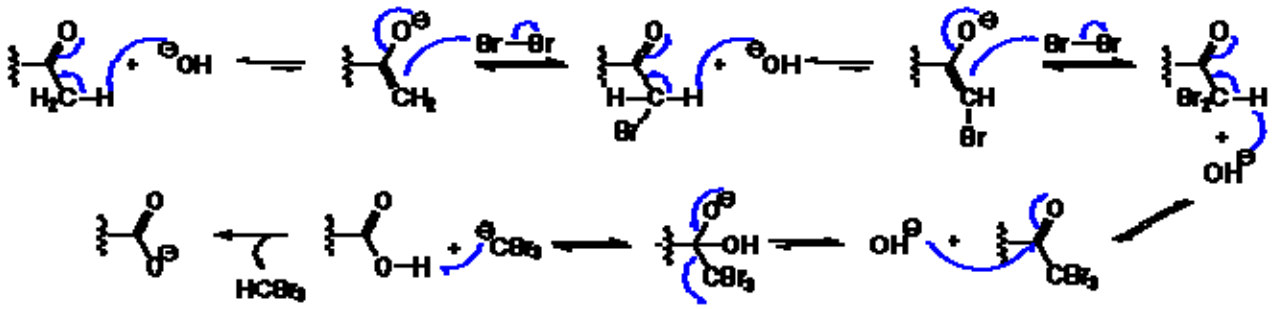
Les solvants de choix pour cette réaction sont l'heptane et l'éther, et bien sûr la réaction s'effectue à basse température. Lorsque l'on réalise la réaction à basse température en utilisant la TétraMéthylEthylèneDiamine (TMEDA) comme solvant, il est possible d'isoler le vinyllithien, celui-ci pouvant réagir avec des électrophiles :



4. Tests caractéristiques des dérivés carbonylés

- Test caractéristique des cétones méthylés : ce test est réalisé en présence d'iode ou de brome.

Mécanisme :



- Test caractéristique des aldéhydes : L'utilisation de la liqueur de Fehling ($CuSO_2$ + NH_3) permet de caractériser une fonction aldéhyde lorsque la solution vire du bleu au rouge.

- Test caractéristique des carbonylés : Le test à la 2,4-dinitrophénylhydrazine (aussi appelé 2,4-DNP) est un test qui s'applique aussi bien aux aldéhydes qu'aux cétones et fournit les 2,4-dinitrophénylhydrazones qui précipite dans un mélange alcool / eau et donne un solide cristallin orage rouge dont il est possible de prendre le point de fusion, celui-ci étant caractéristique d'un carbonyle précis.

5. Réduction et Oxydation des carbonylés

- Hydrure double : Dans un premier temps, on utilise un hydrure que l'on peut noter H^-, puis ensuite quelque soit l'hydrure, on utilise de l'eau de façon à faire une hydrolyse et donc à récupérer un substrat neutre.

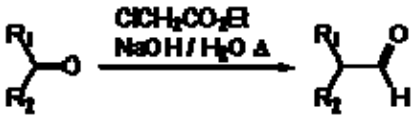
- Réduction catalytique : Réduction au Ni Raney sous atmosphère d'hydrogène. Selon la pression on hydrogéné partiellement ou pas des cétones *a,b*-instaurées. Il est plus facile de réduire la double liaison C=C que la C=O par H_2 catalytique. Il faudra alors des conditions poussées.

- Oxydation : Pas d'oxydation possible des cétones, en revanche les aldéhydes sont facilement oxydables en acide carboxylique, par $KMnO_4$, CrO_3.

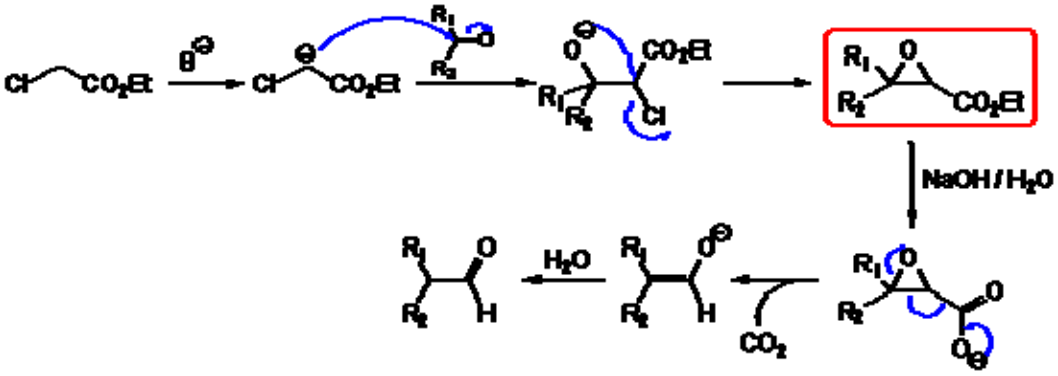
- Réduction par les métaux : C'est une réaction de duplication, avec formation d'un diol.

- Réduction d'un système cyclique ponté : On sait que les métaux dissous peuvent réduire les fonctions carbonyles, mais il est intéressant de noter que suivant le métal utilisé le résultat obtenu n'est pas le même. Ainsi dans l'exemple suivant, en utilisant du calcium dans l'ammoniaque liquide on obtient l'alcool en position *endo* alors qu'en utilisant du lithium, on obtient l'alcool en position *exo*.

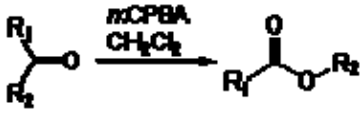
- Réaction de Darzens : Cette réaction permet de transformer une cétone en un aldéhyde contenant un carbone en plus. Dans un premier temps, on forme un ester glycidique qui va réagir avec la soude pour donner l'aldéhyde



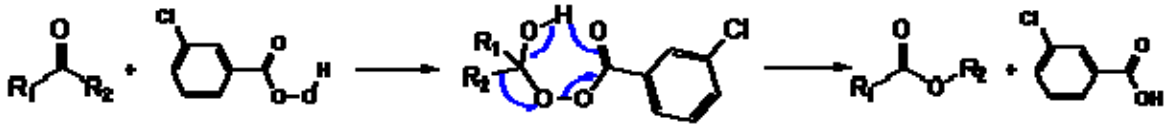
Mécanisme de la réaction :



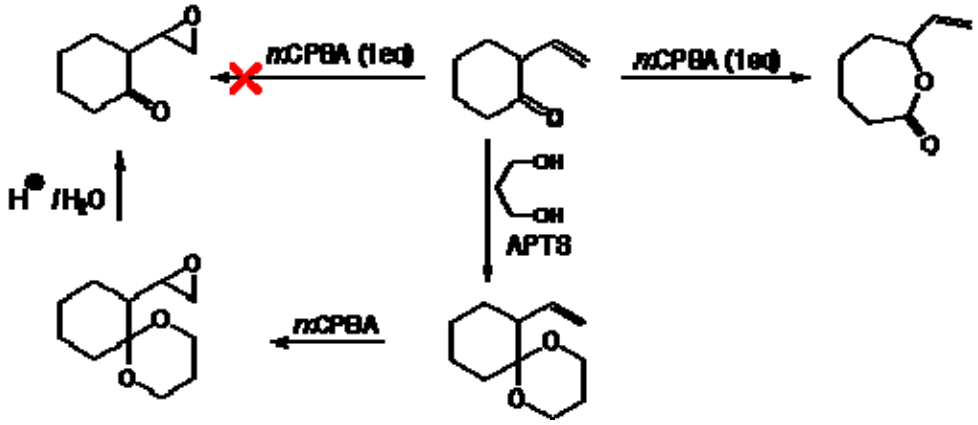
- Oxydation de Baeyer Villiger : Cette réaction forme un ester et c'est le groupement le plus riche en électrons qui migre (tertiaire > cyclohexyle > secondaire > phényle > primaire > méthyle).



Mécanisme de la réaction :

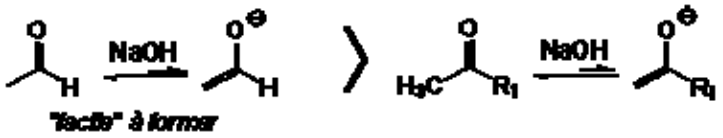


De façon générale, la réaction de Baeyer Villiger est plus rapide que la réaction d'époxydation de la double liaison. Cependant dans le cas particulier de double liaison activé on peut avoir époxydation sans Baeyer Villiger (cas non traité dans ce chapitre). Pour éviter la Baeyer Villiger il est possible de protéger la cétone sous forme d'acétal puis d'epoxyder, et de déptroger.

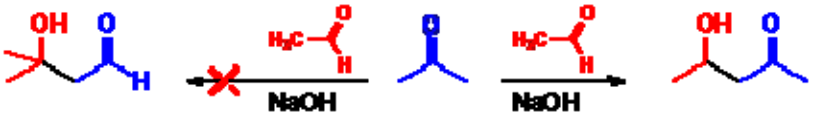


6. Alkylation

La réaction d'aldolisation - crotonisation est une réaction d'autocondensation qui permet la formation d'une liaison carbone-carbone. Les aldéhydes sont plus réactifs que les cétones et la forme énol de l'aldéhyde (énolate) est donc plus facile à faire que celle de la cétone.

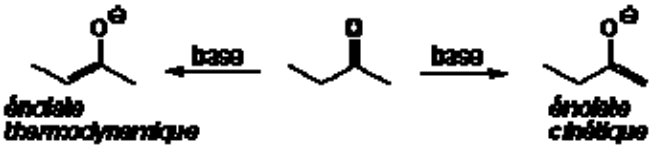


Cependant, l'énolate de la cétone est plus réactif (il est plus nucléophile) que l'énolate de l'aldéhyde. Il y aura donc attaque de l'énolate de la cétone sur le carbone électrophile de l'aldéhyde (Wittig *et al. Angew. Chim. Int. Ed. Eng.* **1968**, *7*, 7).



> Une base faible telle que NaOH est suffisante pour formé l'aldol ($Ba(OH)_2$ est aussi suffisant). En revanche, si on utilise une base plus forte (EtONa) l'aldol est alors déshydraté pour donner le carbonyle insaturé correspondant.

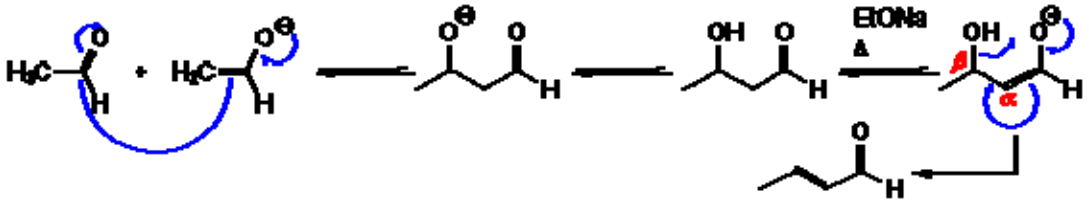
On note cependant qu'en milieu acide les aldolisations sont plus facile avec les cétones, alors que l'aldolisation est plus facile en milieu basique sur les aldéhydes. Sur les cétones, en milieu basique, il y a formation possible de deux énolates, un énolate cinétique, et un énolate thermodynamique :



Lorsque l'on travaille avec une base comme le LDA ou le LiHMDS à basse température, on forme toujours l'énolate cinétique. C'est celui qui se forme le plus rapidement. Ensuite, la réaction d'alkylation à lieu sur l'énolate cinétique. En revanche, avec d'autres bases on va forme et dans d'autres conditions opératoires, on former l'énolate thermodynamique (c'est-à-dire le plus stable).

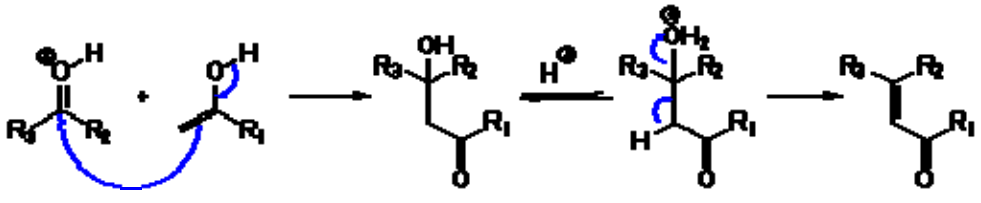
6.1 Milieu basique

Au cours de la réaction, on observe une *b*-élimination., si on utilise une base forte



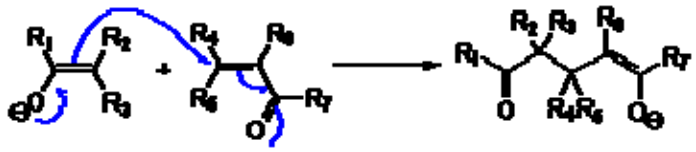
6.2 Milieu acide

Le premier composé formé est un aldol (fonctions alcool et aldéhyde, si $R_1 = H$), le composé final est le produit de crotonisation.

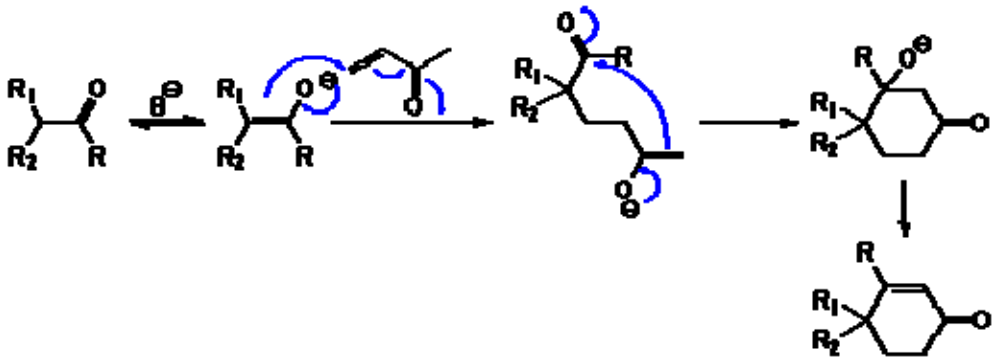


6.3 Addition de Michael

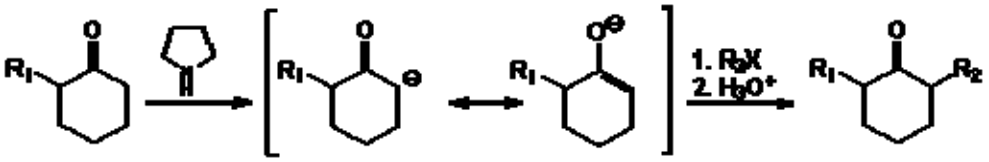
L'addition de Michael est une réaction très important, elle se fait entre une cétone conjuguée (*a,b*-insaturé), et une forme énol obtenue par EtONa par exemple.



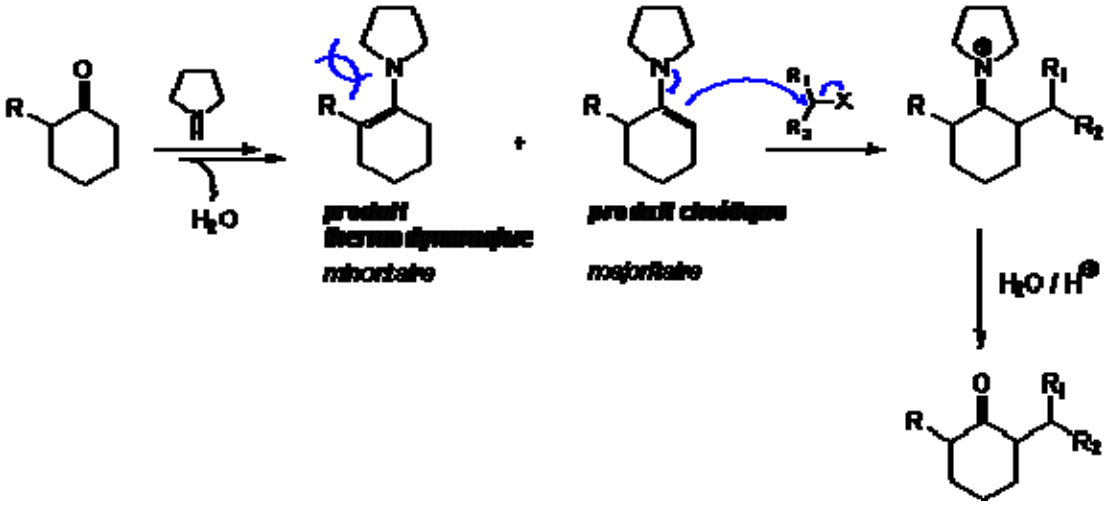
- Annélation de Robinson : L'annélation de Robinson est une variante de la réaction de Michael qui permet ici de former un cycle.



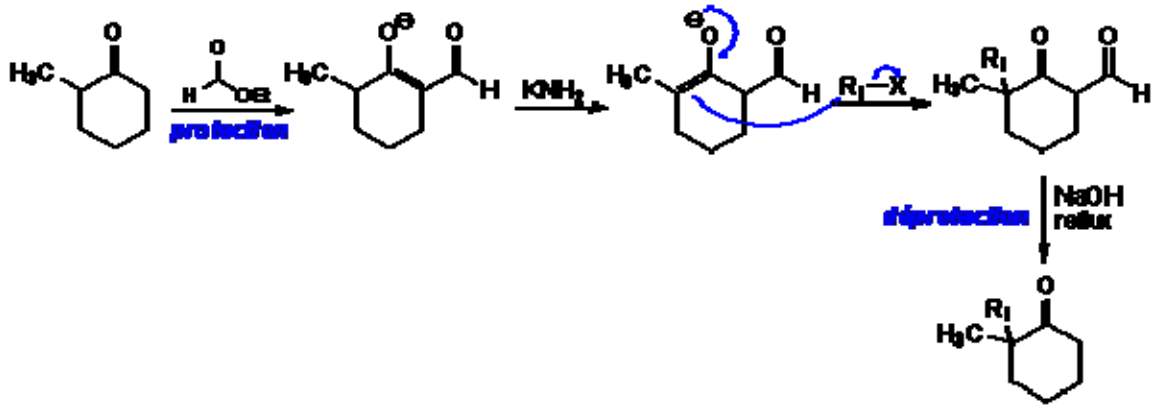
- Alkylation régiosélective en *a* d'un carbonyle :
- Alkylation régiosélective du côté le moins encombré : c'est l'alkylation la plus simple à réaliser car il est facile d'arracher un proton du côté le moins substitué qui est donc aussi le moins encombré.



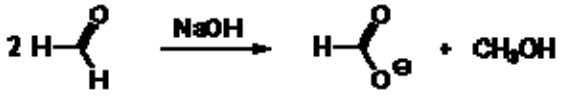
En fait, dans ce cas le mécanisme est un peu plus compliqué car la réaction entre la carbonyle et l'amine, ne conduit par réellement a l'arrachement du proton en a du carbonyle, mais à la formation de l'énamine qui est espèce réactive vis-à-vis du nucléophile.



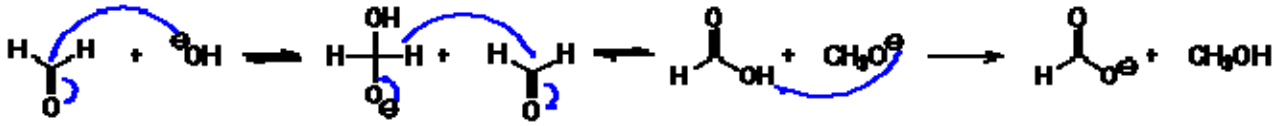
- Alkylation régiosélective du côté le plus encombré : Pour cela on va d'abord faire une alkylation du côté le moins encombré de façon à protéger ou bloquer cette position. Ainsi, il est alors possible de faire une déprotonation du côté le plus substitué et donc de faire l'alkylation. Ne reste plus ensuite qu'à faire une déprotection.



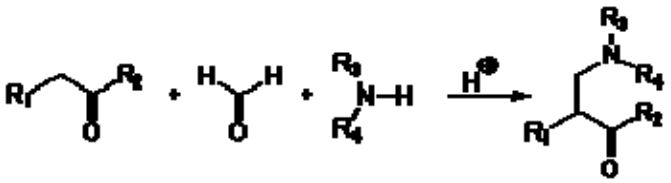
- Réaction de Cannizzaro : C'est une réaction en milieu basique qui n'a lieu que sur les aldéhydes qui ne possèdent pas d'hydrogènes en*a*du carbonyle.



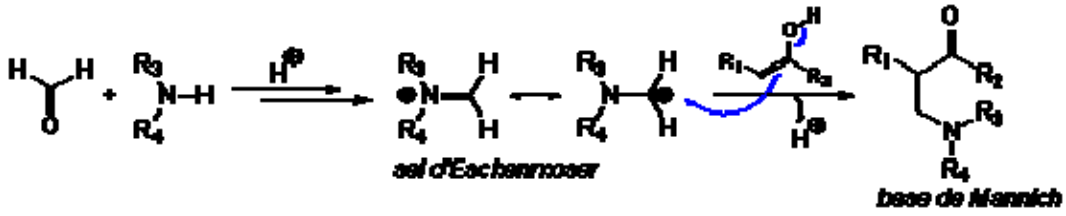
Mécanisme :



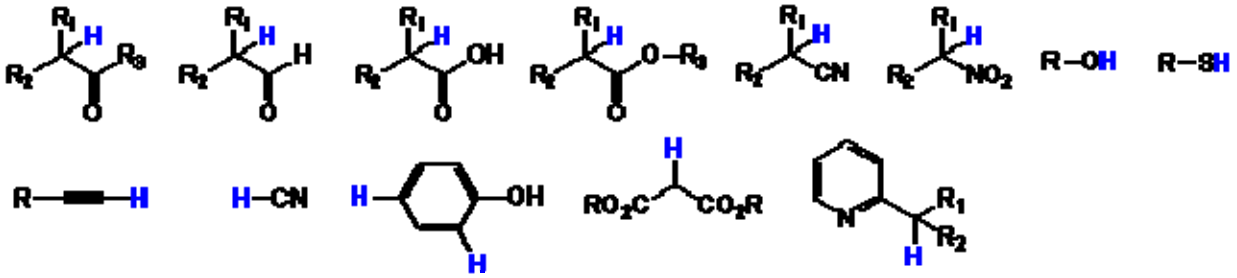
- Réaction de Mannich : C'est une réaction qui permet de faire des aminométhylation à partir de dérivés carbonylés et d'un sel d'Eschenmoser . Les produits obtenus sont appelés des bases de Mannich et sont largement utilisé ensuite en synthèse. La réaction peut avoir lieu, au choix en milieu acide ou basique (voir Mannich, C. Krosche, W. *Arch. Pharm.* **1912,** *250,* 647).



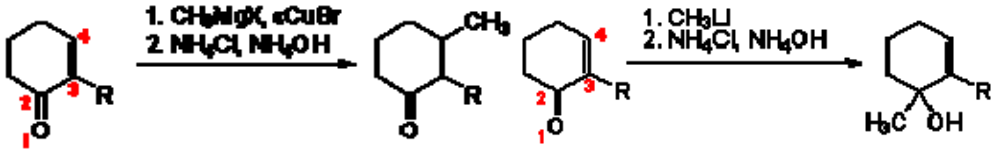
mécanisme :



Extension de la réaction à d'autres composés : Cette méthodologie est applicable à d'autre composés qui possèdent des hydrogènes mobiles.



7. Action des Organométalliques



Pour expliquer ce résultat, et la différence de régiosélectivité entre un organomagnésien et un organolithien, il est nécessaire d'étudier la théorie HSAB (*Hard and Soft Acids and Bases*, en français dans le texte : Les acides et bases durs et mous). Nous allons développer quelques points de cette théorie afin de mieux comprendre ce résultat.

Quelques définitions :

- **Bases molles** : Ce sont des atomes de type donneur avec une faible électronégativité et une polarisabilité importante. Ce sont des atomes faciles à oxyder.
- **Bases dures** : Ce sont des atomes de type donneur avec une électronégativité importante et une faible polarisabilité. Ce sont des atomes durs à oxyder.
- **Acide mous** : Ce sont des atomes de type accepteur, volumineux, possédant une faible charge positive, qui contient une paire libre d'électrons (p ou d). Forte polarisabilité et faible électronégativité.
- **Acide durs** : Ce sont des atomes de type accepteur, de petite taille avec une forte charge positive. Pas de paire libre d'électrons sur la couche de valence. Faible polarisabilité et électronégativité importante.

Pour les plus mathématiciens d'entre nous, sachez que la polarisabilité se calcule suivant la formule :

$$\eta = \frac{I - A}{2}$$

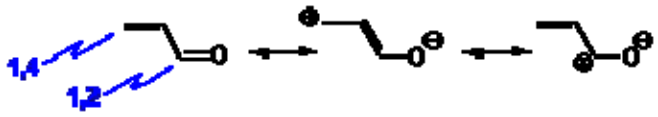
h(éta) représente la dureté (en valeur absolue)
I représente le potentiel d'ionisation
A représente l'électronégativité.

Tout ceci nous mène directement à la classification des acides et des bases selon trois catégories : les durs, les mous et ceux qui sont à la frontière.

	Dur	**Frontière**	**Mou**
BASE	H_2O, OH^-, F^-,Cl^-, SO_4^{2-}, AcO-, CO_3^{2-}, NO_3^-, ROH, R_2O, NH_3, RNH_2	$ArNH_2$, C_5H_5N, N_3^-, Br^-, NO_2^-	R_2S, RSH, RS^-, I^-, R_3P, $(RO)_3P$, CN^-, RCN, CO, H^-, R^-, C_6H_6, C_2H_4
ACIDE	H^+, Li^+, Na^+, K^+, Mg^{2+}, Ca^{2+}, Al^{3+}, Cr^{2+}, Fe^{3+}, BF_3, $AlMe_3$, $AlCl_3$, AlH_3, $B(OR)_3$, SO_3, CO_2, RCO^+	Fe^{2+}, Co^{2+}, Cu^{2+}, Zn^{2+}, Sn^{2+}, Sb^{3+}, Bi^{3+}, SO_2, BMe_3, NO^+, GaH_3, $C_6H_5^+$, R_3C^+	Ag^+, Cu^+, Pd^{2+}, Pt^{2+}, Hg^{2+}, BH_3, $GaCl_3$, I_2, Carbène, CH_2, Br_2

Reste à voir la réactivité de ces entités. La règle est plutôt simple : *Les acides durs préfèrent former une liaison avec les bases dures, et les acides mous préfèrent former une liaison avec les bases molles (c'est la théorie HSAB).*

Revenons maintenant à notre problème : l'addition d'un organométallique sur une cétone *a,b*-insaturée. Si l'on écrit les formes mésomères de cette cétone, on à :



On a donc deux sites chargés positivement, donc deux sites acides près à recevoir une base :

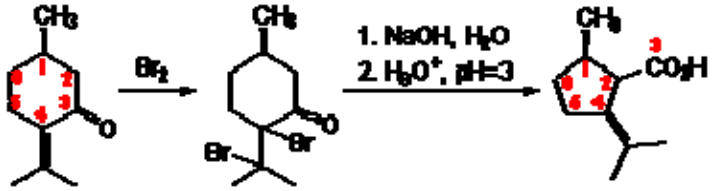
une base molle attaquera en 1,4 sur le site mou
une base dure attaquera en 1,2 sur le site dur

Voyons maintenant nos organométalliques :

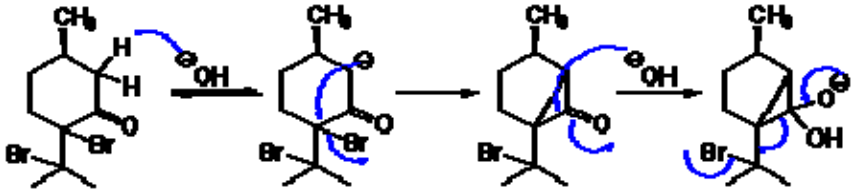
- R-Li : Li^+ est un cation dur donc R^- est une base dure. Conclusion R-Li va réagir sur le site dur et donc faire une addition de type 1,2.
- R-MgX : Mg^{2+} est un acide dur mais moins dur que Li^+ (3 unités de moins) donc R^- est une base moins dure dans le cas de RMgX. On fait donc de l'addition 1,2 (sur le site dur) mais aussi de l'addition 1,4 (sur le site mou). De façon à avoir une réaction régiosélective on ajoute du cuivre I qui est un acide mou, et donc rend R^- plus mou. Ainsi seule l'addition 1,4 est faite. L'action d'un cuprate ferait elle aussi de l'addition 1,4.
-

8. Transposition de Favorsky

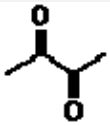
Dans cette réaction, le centre asymétrique garde sa configuration.



· Mécanisme :



9. Dérivés dicarbonylés

Ce sont des dérivés possédant deux fonctions carbonyles. Il en existe de plusieurs formes, les 1,2 dicarbonylés, les 1,3 dicarbonylés (dont la forme énol est la plus importante à cause d'une liaison hydrogène intramoléculaire) puis les 1,4 et 1,5 dicarbonylés et bien d'autres encore...

1,2 dicarbonylé	1,3 dicarbonylé