

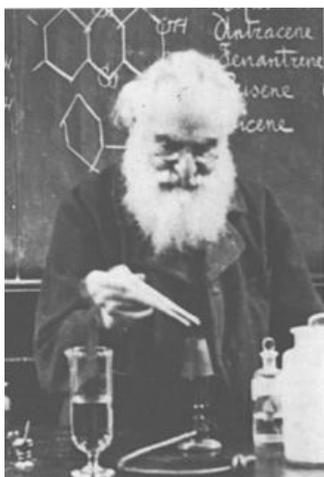
5 – ADDITIONS NUCLÉOPHILES

LA SYNTHÈSE OU LA BIOSYNTÈSE ORGANIQUE a pour objectif l'élaboration de grosses molécules à partir de plus petites. Les réactions d'addition, qui consistent à ajouter un groupe à une molécule, constituent une façon d'atteindre cet objectif. Ces réactions sont très diverses et peuvent se dérouler sur quasiment toutes les fonctions chimiques insaturées (comportant une liaison multiple). Le programme de BCPST prévoit l'étude des additions nucléophiles sur le groupe carbonyle, étudiées dans ce chapitre, et des additions électrophiles qui seront vues dans un chapitre ultérieur.

Les composés carbonylés sont les aldéhydes et les cétones. Ce sont des composés naturels courants, qui sont souvent odorants, et, lorsque la liaison $C = O$ est conjuguée avec une ou plusieurs liaisons $C = C$, ils peuvent être colorés. De nombreux composés biologiquement actifs comportent une ou plusieurs liaisons $C = O$: phéromones, aldoses et cétooses, bases azotées de l'ADN, composés d'intérêt pharmacologique.

La fonction carbonyle occupe une place centrale en chimie organique. De degré d'oxydation intermédiaire, il est possible de la convertir en de très nombreuses fonctions chimiques. En outre, il existe de nombreuses réactions mettant en jeu le groupe carbonyle et permettant la création de liaisons $C - C$, c'est-à-dire l'allongement de la chaîne carbonée. Une rupture majeure a été réalisée dans ce domaine par la mise au point des organomagnésiens par le chimiste français Victor GRIGNARD.

Les réactions d'addition nucléophiles concernent d'autres fonctions chimiques que le groupe carbonyle. C'est en particulier le cas des imines secondaires, comportant le groupe fonctionnel $C = N$, connues sous le nom de *bases de Schiff*, qui ont été intensivement étudiées par Ugo SCHIFF au 19^e siècle. Ses travaux sont à l'origine du développement d'une vaste famille de pigments synthétiques, dont la production industrielle est à l'origine du développement considérables des industries chimiques.



Hugo (Ugo) SCHIFF (1834 - 1915)
chimiste germano-italien



Victor GRIGNARD (1871 - 1935)
chimiste français

Plan du chapitre

1 Les réactions d'addition nucléophile	3
1.1 Définition d'une addition nucléophile	3
1.2 Bilan et mécanisme d'une addition nucléophile sur le groupe carbonyle	3
1.3 Réactivité de la liaison carbonyle	4
1.4 Mécanisme général d'une addition nucléophile sur une liaison carbonyle	5
2 Addition d'un hydrogène nucléophile	6
2.1 Bilan et mécanisme simplifié	6
2.2 Mécanisme et bilan dans le cas du borohydrure de sodium	7
3 Addition d'un carbone nucléophile : allongement de chaîne	8
3.1 Addition de l'ion cyanure	8
3.2 Addition de l'ion alcynure	9
3.3 Addition d'organomagnésien	10
3.4 Initiation à l'analyse rétrosynthétique	15
4 Annexe : les composés carbonylés	17
4.1 Aldéhydes	17
4.2 Cétones	17
4.3 Sucres	18

Programme officiel – Premier semestre – **Thème C – constitution et transformations de la matière**

NOTIONS	CAPACITÉS EXIGIBLES
C.5.2. Exemples de réactions usuelles en synthèse organique Additions nucléophiles Organomagnésiens mixtes : préparation à partir des halogénoalcanes, inversion de polarité par insertion d'un atome de magnésium, intérêt d'un carbone nucléophile pour l'allongement de la chaîne carbonée. Allongement de chaîne carbonée : action des ions cyanure sur les espèces carbonylées, d'organomagnésiens mixtes sur les aldéhydes, les cétones et le dioxyde de carbone ; mécanismes simplifiés. Modification de groupes caractéristiques : action d'hydrure sur les espèces carbonylées ; mécanisme simplifié faisant intervenir un ion hydrure.	Relier le caractère nucléophile d'un organomagnésien mixte à sa structure. Justifier le choix d'un solvant d'une synthèse d'organomagnésien mixte. Proposer une méthode pour allonger une chaîne carbonée.

L'auteur du présent document vous autorise à le partager, reproduire, distribuer et communiquer selon les conditions suivantes :



- BY** Vous devez le citer en l'attribuant de la manière indiquée par l'auteur (mais pas d'une manière qui suggérerait qu'il approuve votre utilisation de l'œuvre).
- NC** Vous n'avez pas le droit d'utiliser ce document à des fins commerciales.
- SA** Vous avez le droit de le modifier, de le transformer ou de l'adapter, sous les mêmes conditions de partage et d'utilisation que le présent document.

Consulter la licence creative commons complète en français :
<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/deed.fr>

1 Les réactions d'addition nucléophile

1.1 Définition d'une addition nucléophile

On appelle **addition** une réaction de chimie organique au cours de laquelle un groupe d'atome s'ajoute au substrat sans que celui-ci ne perde d'atome par ailleurs¹. L'addition est dite **nucléophile** si le groupe principal qui s'ajoute est apporté par un réactif qui joue le rôle de nucléophile. Généralement, l'étape d'addition nucléophile A_N proprement dite est précédée ou suivie d'une étape annexe d'addition électrophile A_E .

L'addition d'un groupe Y sur un atome de carbone du substrat ne peut avoir lieu que si ce carbone est engagé dans une liaison multiple. En effet, un carbone qui engagerait 4 liaisons simples avec ses voisins ne pourrait engager une liaison supplémentaire avec Y.

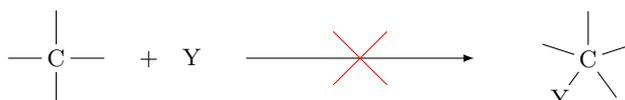


FIGURE 1 – Impossibilité d'une A_N sur un carbone tétracoordiné.

Si l'atome de carbone engage une liaison multiple, en revanche, on peut envisager la rupture d'une liaison π permettant la formation d'une liaison σ au niveau de ce carbone.



FIGURE 2 – Addition sur un carbone trigonal.

Sur quel type de liaison multiple peut-on envisager une addition *nucléophile*, c'est-à-dire pour laquelle le groupe Y réagit en tant que nucléophile ? Dans ce cas, ce groupe Y est porteur d'un doublet non liant et peut être neutre \bar{Y} ou chargé négativement \bar{Y}^\ominus . Un nucléophile réagissant avec un site électrophile, le carbone de la liaison multiple du substrat doit être un site électrophile. En conséquence, il doit s'agir d'une liaison multiple reliant un atome de carbone à un hétéroatome électroattracteur ; en pratique, il s'agit des liaisons $C = O$ (carbonyle), $C = N$ (imine) et $C \equiv N$ (nitrile)². La double liaison $C = C$ étant symétrique, elle ne comporte pas de carbone électrophile et ne subit pas d'addition nucléophile dans le cas général³.

1.2 Bilan et mécanisme d'une addition nucléophile sur le groupe carbonyle

Dans le cadre du programme de BCPST, on s'intéresse exclusivement aux additions nucléophiles d'un composé de type HY sur les liaisons carbonyle⁴ ; le bilan est alors le suivant :

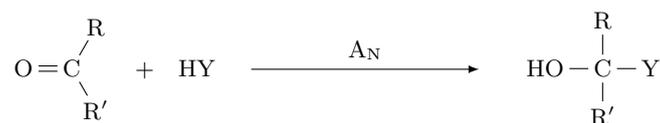


FIGURE 3 – Bilan d'une addition nucléophile sur un groupe carbonyle.

1. Ceci par opposition à la substitution, qu'on évoquera dans un chapitre ultérieur, au cours de laquelle un atome ou un groupe d'atomes du substrat est remplacé par un autre groupe d'atomes.

2. Le cas de la liaison $C = S$ est plus délicat. En effet, les électronégativités de C et S n'étant pas très différentes, le nucléophile Y s'ajoute sur C ou sur S selon les cas. Les additions nucléophiles sur la liaison $C = S$ sont peu courantes.

3. Comme on le verra dans un chapitre ultérieur, les alcènes subissent des additions électrophiles. Cependant, le cas des énones, présentant une double liaison $C = C$ et une double liaison $C = O$ conjuguées est particulier.

4. L'addition du nucléophile Y peut s'accompagner de l'addition d'un atome autre que H dans le cas général.

Rappelons que le bilan explicite la transformation globale à l'échelle macroscopique. Du point de vue moléculaire, trois mécanismes sont *a priori* envisageables.

- L'addition simultanée de H et de Y n'est pas observée expérimentalement.
- L'addition du nucléophile Y⁻ sur le carbone suivie de l'addition de H⁺ sur l'oxygène est observée lorsque le site nucléophile est un carbone ou un hydrogène. Ce mécanisme est conventionnellement noté A_N + A_H, et est étudié dans ce chapitre.
- L'addition de H⁺ sur l'oxygène suivie de l'addition du nucléophile Y⁻ sur le carbone est observée lorsque le site nucléophile est un oxygène. Ce mécanisme est noté A_H + A_N et sera vu en 2^e année.

1.3 Réactivité de la liaison carbonyle

La double liaison C = O est nettement plus courte et sensiblement plus stable que la double liaison C = C. Ceci est dû à la différence d'électronégativité entre les deux atomes : l'oxygène attirant fortement les électrons de la liaison a tendance à raccourcir celle-ci. En conséquence, le recouvrement des orbitales atomiques est plus important d'où une plus grande stabilité de la liaison.

liaison	C = C	C = O
longueur	134 pm	122 pm
énergie	600 kJ · mol ⁻¹	750 kJ · mol ⁻¹

TABLE 1 – Propriétés comparées des liaisons C = C et C = O.

On rappelle que l'énergie d'une liaison est l'énergie nécessaire pour rompre totalement la liaison. Il est donc plus coûteux en énergie de séparer C de O d'une liaison C = O que C de C d'une liaison C = C.

Cela ne signifie pas que la liaison carbonyle ne soit pas réactive. La réactivité est lié à la hauteur de la barrière de transition pour passer de l'état initial à l'état final. Or, cette barrière de transition est relativement faible pour les transformations qui implique la rupture de la liaison π de la double liaison.

Pour expliquer cet état de fait, on peut commencer par remarquer que la liaison C = O est fortement polarisée, comme cela peut se voir en comparant les moments dipolaires des petits aldéhydes ou cétones avec l'eau.

molécule	H ₂ O	CH ₃ CHO	CH ₃ COCH ₃
μ (D)	1,85	2,75	2,88

TABLE 2 – Moments dipolaires de petites molécules.

Bien que la différence d'électronégativité entre O et H soit du même ordre de grandeur que la différence d'électronégativité entre O et C, l'éthanal et la propanone sont nettement plus polaires que l'eau. La raison tient à la présence d'une liaison π dans la liaison polarisée : cette liaison étant moins forte, l'attraction des électrons par l'oxygène est plus efficace, ce qui conduit à des charges partielles plus élevées. Cette dissymétrisation très importante du nuage électronique π de la liaison C = O s'apparente à une délocalisation de ce doublet sur l'oxygène, ce qui peut être modélisée par l'écriture de deux formes résonantes.

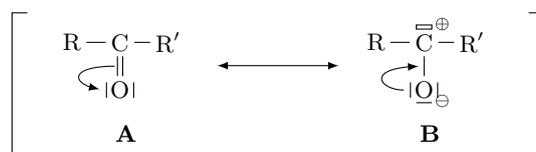


FIGURE 4 – Formes résonantes du groupe carbonyle.

L'existence de ces deux formes résonnantes gouverne en grande partie la réactivité de la liaison carbonyle⁵.

Le carbone du groupe carbonyle est un site fortement électrophile.
L'oxygène du groupe carbonyle est fortement basique au sens de Lewis et par voie de conséquence au sens de Brønsted.

1.4 Mécanisme général d'une addition nucléophile sur une liaison carbonyle

Dans la mesure où la réaction d'addition nucléophile consiste à ajouter un groupe Y et un atome d'hydrogène sur la liaison carbonyle, on peut envisager deux possibilités : soit une attaque du nucléophile Y suivie de l'addition de H (mécanisme $A_N + A_H$), soit une attaque préalable de H suivie de l'addition de Y ($A_H + A_N$).

1.4.1 Mécanisme $A_N + A_H$

Dans ce premier cas, l'attaque du nucléophile généralement chargé négativement \bar{Y}^\ominus mène à un ion alcoolate intermédiaire de géométrie CX_4 . La réaction est généralement menée en milieu basique, qui permet la formation de \bar{Y}^\ominus à partir de HY. L'intermédiaire est ensuite converti en alcool par capture d'un proton H^+ souvent apporté par un traitement hydrique (ajout d'eau) ou directement par une molécule de solvant.

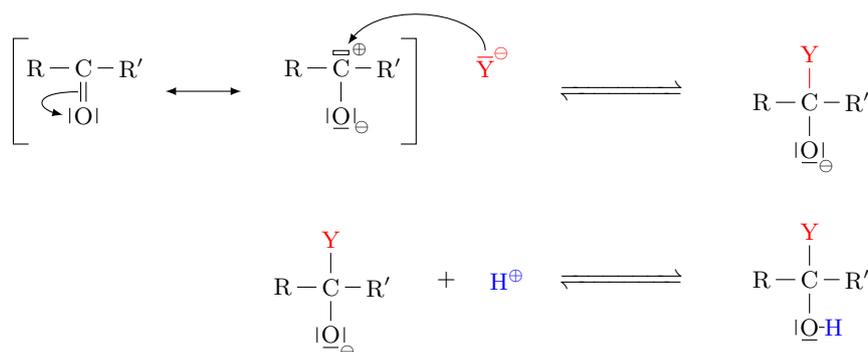


FIGURE 5 – Mécanisme d'une addition nucléophile $A_N + A_H$ en milieu basique.

Ce mécanisme est celui qui fait l'objet de ce chapitre, et sera précisé pour différents types de nucléophiles, dont la nature impose des conditions expérimentales qui seront discutées. En fonction de la nature exacte de Y ou Y^\ominus , du pK_a du couple dans lequel il intervient, et des conditions expérimentales (pH du milieu réactionnel, solvant), les détails du mécanisme réel peuvent être légèrement différents de ces deux mécanismes idéaux. Dans tous les cas, l'étape cinétiquement déterminante du mécanisme est l'addition du nucléophile, l'addition de l'ion H^+ étant en revanche très facile.

1.4.2 Mécanisme $A_H + A_N$

Ce second cas est donné ici pour information, mais est au programme de la BCPST2, et ne sera donc pas étudié dans la suite. La première étape est une réaction acido-basique entre un ion H^+ et l'atome d'oxygène, menant à un intermédiaire réactionnel stabilisé par mésomérie, et présentant un fort déficit de charge sur le carbone. Cette étape exalte l'électrophilie du carbone et constitue une **activation** de la liaison carbonyle. L'addition du nucléophile $H\bar{Y}$ intervient dans une seconde étape, et est suivie de la libération d'un proton dans une dernière étape⁶. De façon évidente, ce mécanisme a lieu en milieu acide.

5. Il existe une autre réactivité fondamentale de la liaison carbonyle, basée sur l'acidité de l'atome d'hydrogène en position α , c'est-à-dire sur le carbone voisin de celui de la liaison carbonyle. Les réactions qui en résultent sont très importantes et seront vues en seconde année.

6. L'ion H^+ est consommé puis régénéré, et joue bien le rôle de catalyseur.

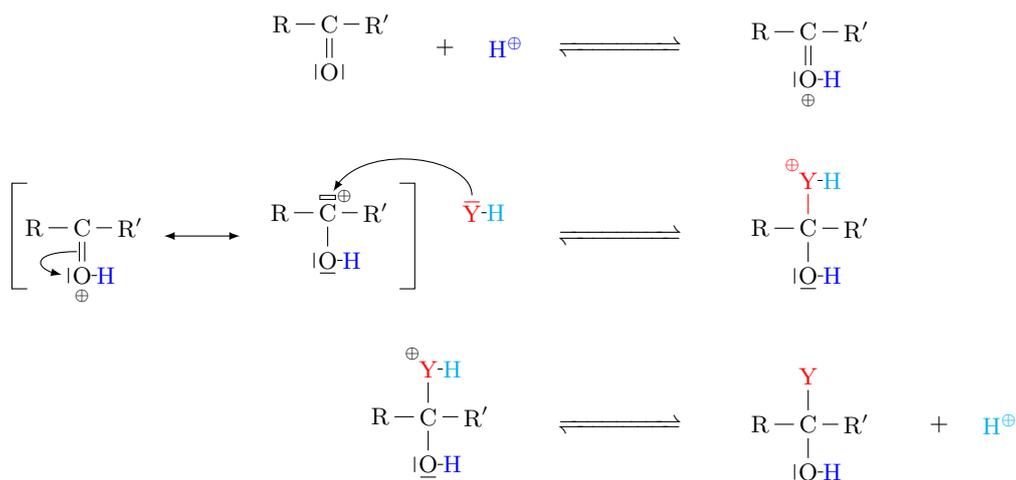


FIGURE 6 – Mécanisme d'une addition nucléophile $A_H + A_N$ en milieu acide.

2 Addition d'un hydrogène nucléophile

2.1 Bilan et mécanisme simplifié

Les aldéhydes et les cétones sont réduits en alcools sous l'action d'un ion hydrure H^- . Celui-ci étant riche en électrons, il est logique qu'il se comporte en réducteur. D'un point de vue mécanistique, l'ion hydrure joue le rôle de nucléophile et vient s'ajouter sur le carbone électrophile du groupe carbonyle, selon un mécanisme de type $A_N + A_H$, dont le principe est schématisé ci-dessous.

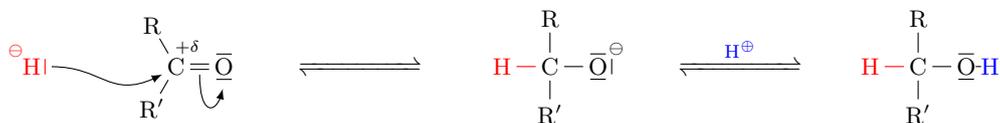


FIGURE 7 – Mécanisme général de l'addition de l'ion hydrure sur le groupe carbonyle.

Le bilan de l'addition d'un hydrure sur un carbonyle est donc celui d'une réduction qui conduit à un alcool de même chaîne carbonée.



FIGURE 8 – Bilan général de la réduction d'un carbonyle par un hydrure.

L'arrivée de l'ion hydrure pouvant se faire par l'un ou l'autre côté de la double liaison, le carbone portant le groupe alcool, s'il est asymétrique, est obtenu sous forme d'un mélange des deux configurations. La réaction n'est pas stéréosélective.

2.1.1 Les hydrures covalents

Il faut maintenant préciser ce qu'on entend par « hydrure » dans le cas de l'addition nucléophile d'un hydrogène. On distingue deux types d'hydrures :

- les hydrures ioniques ; hydrure de sodium NaH ($\text{Na}^+ + \text{H}^-$) ou hydrure de calcium CaH_2 ($\text{Ca}^{2+} + 2\text{H}^-$) ;
- les hydrures covalents : borohydrure de sodium NaBH_4 ($\text{Na}^+ + \text{BH}_4^-$) ou aluminohydrure de lithium LiAlH_4 ($\text{Li}^+ + \text{AlH}_4^-$).



FIGURE 9 – Deux hydrures covalents courants.



Herbert BROWN

L'ion hydrure sous forme ionique est une base forte, dont l'existence est impossible en présence d'un composé acide ; il ne peut en particulier pas être utilisé en tant que tel dans l'eau ou un solvant protogène (alcool, acide carboxylique). Dans l'eau par exemple, il se produit la réaction acidobasique : $\text{H}^- + \text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{H}_2(\text{g}) + \text{HO}^-$. L'ion hydrure est sous forme ionique lorsqu'il est associé à un métal alcalin (par exemple NaH) ou alcalino-terreux (CaH_2).

Pour observer une réactivité de l'ion hydrure en tant que nucléophile, on doit donc utiliser des **hydrures covalents** moins réactifs : le borohydrure de sodium (NaBH_4)⁷ ou l'aluminohydrure de lithium (LiAlH_4). L'ion **borohydrure** BH_4^- , qui est relativement peu réactif, est utilisable dans un solvant protogène, en particulier l'éthanol, voire dans l'eau. En revanche, il est sensible aux acides carboxyliques et *a fortiori* aux acides plus forts. L'ion aluminohydrure est plus réactif et doit être utilisé en milieu aprotique.

2.2 Mécanisme et bilan dans le cas du borohydrure de sodium

Dans le cas où l'hydrure est fourni par l'ion borohydrure (introduit sous forme de borohydrure de sodium (Na^+ , BH_4^-)), la réactivité modérée de celui-ci permet de réaliser la réaction dans un solvant protique, usuellement un alcool simple comme l'éthanol, qui fournit le proton de la deuxième étape. Les deux atomes d'hydrogène (nucléophile et électrophile) sont alors délivrés en même temps. Le borane BH_3 formé n'est pas isolable ; c'est un acide de Lewis puissant qui se recombine immédiatement avec l'ion éthanolate $\text{C}_2\text{H}_5\text{O}^-$ formé qui est une base de Lewis puissante.

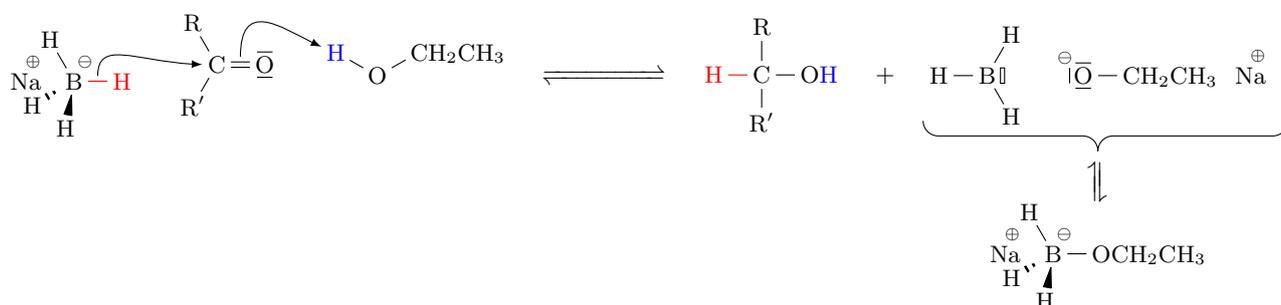


FIGURE 10 – Réduction du carbonyle par le borohydrure dans l'éthanol.

7. L'ion borohydrure a été mis au point en 1940 par les chimistes américains Hermann SCHLESINGER (1882 - 1960) et Herbert BROWN (1912 - 2004). Ce dernier a été récompensé par le prix Nobel de chimie en 1979, pour ses travaux sur la chimie du bore, et les réactions originales de chimie organique mettant en jeu cet élément très peu électro-négatif. Outre la réaction de l'ion borohydrure sur les carbonyles, on peut citer la réaction d'hydroboration des alcènes qui conduit à un alcool.

L'ion borohydrure pouvant apporter quatre ions hydrure, il peut réagir sur quatre liaisons carbonyle. Le bilan réactionnel est donc le suivant⁸ :



FIGURE 11 – Bilan de la réduction du carbonyle par le borohydrure dans l'éthanol.

Une réaction analogue peut être décrite avec l'ion aluminohydrure, mais en pratique, on évite d'utiliser celui-ci pour réduire les aldéhydes et les cétones, du fait de ses plus grandes contraintes d'utilisation : il est sensible à l'humidité et il faut l'utiliser en milieu aprotique anhydre. L'utilisation de l'ion aluminohydrure est réservées aux situations où l'ion borohydrure n'est pas assez réactif, comme on le verra dans le chapitre sur les réactions d'addition-élimination.

3 Addition d'un carbone nucléophile : allongement de chaîne

On peut créer une liaison C – C par une addition nucléophile sur une liaison carbonyle. L'atome de carbone du carbonyle étant électrophile, le site nucléophile doit être un carbone. La première possibilité est d'utiliser un composé possédant un carbone portant un doublet non liant : l'ion cyanure ou l'ion alcynure (base conjuguée d'un alcyne vrai).

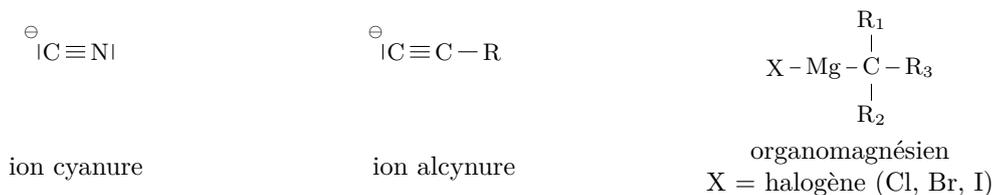


FIGURE 12 – Composés comportant un carbone nucléophile.

La seconde possibilité est d'utiliser un composé dans lequel un atome de carbone est lié à un métal, beaucoup moins électronégatif que lui. De tels composés sont appelés des **organométalliques**. De très nombreux métaux ont été utilisés, mais les plus courants sont le magnésium⁹, le zinc et le cuivre, dont seul le cas du magnésium est au programme. Du fait de la faible électronégativité des métaux, la liaison entre le carbone et le métal est polarisé $^{-\delta}\text{C} - \text{M}^{+\delta}$; lors de sa rupture, c'est donc le carbone qui emporte les électrons. Autrement dit, un composé organométallique se comporte comme un **pseudo-carbanion**. Dans le cas des composés organomagnésiens mixtes.

3.1 Addition de l'ion cyanure

L'ion cyanure $\ominus | \text{C} \equiv \text{N} |$ est un excellent nucléophile, qui peut réaliser une addition nucléophile sur le carbone d'un groupe carbonyle. Le mécanisme est en deux étapes, dont la première est l'addition nucléophile de l'ion cyanure, et la seconde l'addition d'un proton, selon le mécanisme classique $\text{A}_\text{N} + \text{A}_\text{H}$.

8. Si chaque étape du mécanisme est réversible (d'après le principe de réversibilité microscopique), le bilan global ne l'est pas, puisque le traitement hydrique final interdit la réaction en sens inverse ; en effet, en milieu aqueux, il est impensable de reformer des ions hydrure, même sous forme covalente.

9. La mise au point et l'utilisation des composés organomagnésiens a valu le prix Nobel en 1912 au chimiste français Victor GRIGNARD (1871 - 1935), conjointement avec Paul SABATIER, le découvreur de l'hydrogénation catalytique des alcènes

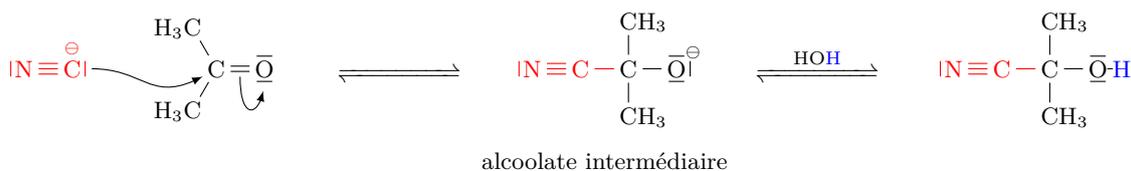


FIGURE 13 – Mécanisme de l'addition du cyanure sur un carbonyle.

Comme l'ion cyanure est une base faible ($pK_a = 9,2$), il est utilisable dans l'eau. En conséquence, la réaction peut être menée dans un solvant aqueux ou un mélange d'eau et d'un solvant organique miscible à l'eau. Notons qu'il est possible d'amener le proton par n'importe quel acide, mais le plus simple et le plus économique est d'utiliser l'eau.

La réaction est impossible en milieu acide, car on est alors dans le domaine de prédominance du cyanure d'hydrogène qui, outre sa dangerosité¹⁰, ne possède plus de carbone nucléophile. Idéalement, la réaction doit donc être menée **en milieu aqueux légèrement basique**, vers $pH = 9$ à 10 , auquel le cyanure est prédominant. Dans ces conditions, la réaction est favorisée dans le sens de la formation de la cyanhydrine. En revanche, en milieu fortement basique, la réaction en sens inverse devient prédominante; on peut alors passer d'une cyanhydrine à un carbonyle.

La réaction d'un ion cyanure sur un carbonyle conduit à une **cyanhydrine**, molécule comportant un groupe hydroxyle et un groupe nitrile sur le même atome de carbone, avec allongement de 1 carbone de la chaîne carbonée. Le bilan de la réaction s'écrit :

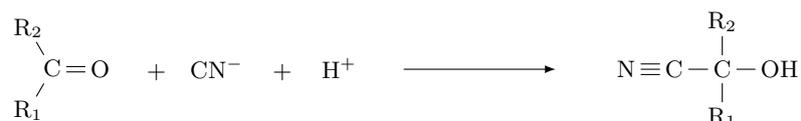


FIGURE 14 – Bilan de l'addition du cyanure sur un carbonyle.

Ce bilan peut se rencontrer sous une forme où $CN^- + H^+$ sont formellement regroupés en HCN , ce qui constitue une écriture formellement exacte, mais qui ne doit pas faire oublier que HCN n'est pas l'espèce effectivement introduite.

Le composé bifonctionnel obtenu ouvre des possibilités synthétiques intéressantes. En particulier, par hydrolyse de la fonction nitrile $C \equiv N$, celle-ci est facilement convertie en acide carboxylique, ce qui conduit à la formation d'un acide α -hydroxylé, famille de composé très importants dans certaines synthèses organiques.

3.2 Addition de l'ion alcynure

Un autre nucléophile possible est un ion alcynure, base conjuguée d'un alcyne vrai (portant un atome d'hydrogène sur l'un des atomes de carbone de la triple liaison), qui est un excellent nucléophile. Le mécanisme est en deux étapes, dont la première est l'addition nucléophile de l'ion alcynure, et la seconde l'addition d'un proton, selon le mécanisme classique $A_N + A_H$.

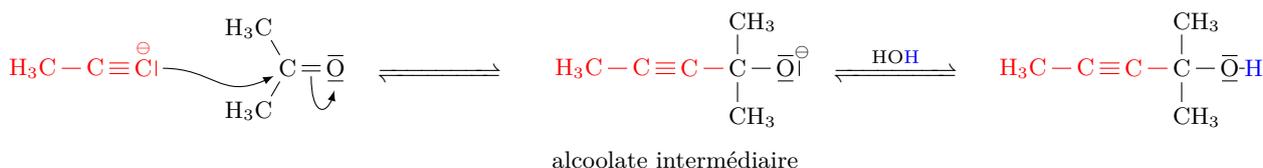


FIGURE 15 – Mécanisme de l'addition d'un ion alcynure sur le groupe carbonyle.

10. Le cyanure d'hydrogène est un gaz qui a été commercialisé comme insecticide sous le nom de Zyklon B, rendu sinistrement célèbre par son utilisation ultérieure dans les chambres à gaz par les Nazis

L'ion alcynure est une base très forte ($pK_a \approx 25$ pour le couple $RC \equiv CH/RC \equiv C^\ominus$). La réaction ne peut être menée que dans un solvant aprotique convenablement déshydraté. En pratique, la réaction se fait donc en trois temps :

- **préparation préalable** de l'ion alcynure par réaction d'une base forte (par exemple un amidure ou un hydrure) sur un alcyne vrai,
- addition nucléophile de l'ion alcynure en milieu aprotique,
- puis **traitement hydrique** : ajout d'un composé protique, le plus souvent l'eau, pour fournir les H^+ et terminer la réaction.

Chaque étape du mécanisme est renversable, au titre du principe de réversibilité microscopique, cependant le processus global ne l'est pas, car il est impossible de reformer l'ion alcynure une fois le traitement hydrique effectué.

La réaction d'un ion alcynure sur un carbonyle conduit à un alcyne comportant une fonction alcool, avec allongement de la chaîne carbonée. Le bilan s'écrit :

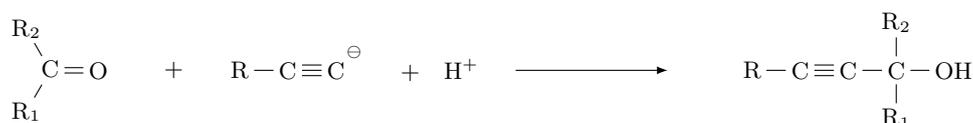


FIGURE 16 – Bilan de l'addition d'un alcynure sur un carbonyle.

Ce bilan peut se rencontrer sous une forme où l'ion alcynure et le proton sont formellement regroupés en un alcyne vrai $RC \equiv CN$, ce qui constitue une écriture formellement exacte, mais qui ne doit pas faire oublier qu'en aucune manière on n'introduit un alcyne pour réaliser la réaction.

Comme dans le cas de l'addition nucléophile du cyanure, on parvient à un composé bifonctionnel (fonction alcyne et fonction alcool), qui ouvre plusieurs voies possibles pour la poursuite de la synthèse.

3.3 Addition d'organomagnésien

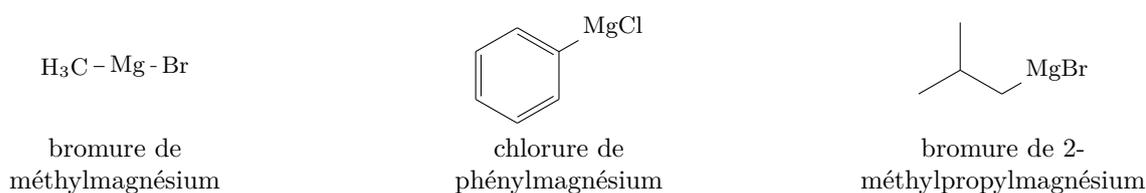
3.3.1 Formation, stabilité et réactivité

Les organomagnésiens mixtes sont formés par réaction entre un halogénoalcane RX (X est le chlore, ou le brome, plus rarement l'iode) avec du **magnésium métallique**. Il se produit une réaction d'insertion d'un atome de magnésium :



FIGURE 17 – Réaction de formation d'un organomagnésien mixte.

Le terme « mixte » signifie que le magnésium est lié à deux groupes de nature différente, par opposition aux composés dans lesquels le magnésium est lié à deux groupes alkyle : $R-Mg-R'$, qui ne sont pas étudiés en BCPST. En nomenclature officielle, un organomagnésien mixte est un halogénure d'alkylmagnésium.



Les organomagnésiens mixtes sont peu stables et n'existent que dans des solvants bases de Lewis, usuellement des étheroxydes. En effet, le magnésium est divalent, et présente deux lacunes électronique¹¹. Les organomagnésiens mixtes existent en association avec deux molécules de solvant, dont le site basique de Lewis (généralement un oxygène) réagit avec le magnésium qui est un site acide de Lewis¹². Toute tentative d'isoler l'organomagnésien par élimination du solvant, ou de remplacement du solvant base de Lewis par un solvant non basique de Lewis (un alcane par exemple) se solde par la destruction de l'édifice moléculaire. En conséquence, l'organomagnésien doit être formé dans un solvant basique de Lewis, puis utilisé dans ce même milieu sans tentative de purification.

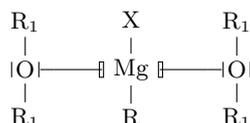


FIGURE 18 – Stabilisation d'un organomagnésien.

D'un point de vue de réactivité, l'insertion de l'atome de magnésium **inverse la polarité** de la liaison avec le carbone. L'halogénoalcane de départ comporte une liaison C – X (avec X un halogène) dans laquelle le carbone est un site déficitaire en électron, alors que dans l'organomagnésien, ce même atome de carbone est impliqué dans une liaison avec le magnésium moins électronégatif que lui, et est un site riche en électrons.



FIGURE 19 – Inversion de la polarité du carbone.

Le pourcentage d'ionicité de la liaison C – Mg est important, de l'ordre de 35%. En conséquence, l'organomagnésien se comporte comme un **pseudo-carbanion**, le doublet de la liaison C – Mg se comportant comme un doublet non liant à disposition du carbone. De ce fait, un organomagnésien peut être vu comme la base conjuguée d'un alcane, dans le couple :

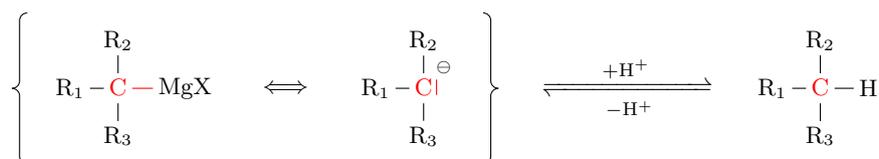


FIGURE 20 – Caractère de pseudo-carbanion fortement basique d'un organomagnésien.

Le carbone de la liaison C – Mg est :

- un site nucléophile en tant que pseudo-carbanion,
- est une base très forte ($\text{p}K_a > 40$).

L'utilisation d'un organomagnésien est **incompatible avec les composés ayant un H labile**, en particulier les solvants protiques.

11. La configuration électronique du magnésium à l'état fondamental est $3s^2$. Le modèle des orbitales moléculaire explique la formation de deux liaisons covalentes en mettant en jeu une orbitale atomique 3p du magnésium, autrement dit, la sous-couche 3p se comporte comme une sous-couche de valence. Ceci peut se représenter qualitativement en considérant la configuration électronique issue de la promotion d'un électron : $3s^1 3p^1$. Les deux orbitales atomiques 3p vacantes constituent alors deux lacunes électroniques.

12. La nature exacte de la liaison formée n'a pas à être expliquée à notre niveau.

3.3.2 Synthèse et précautions à prendre

Le mode opératoire pour synthétiser un organomagnésien doit prendre en compte toutes les contraintes précédemment évoquées.

- La synthèse a lieu dans un solvant aprotique et base de Lewis : l'éthoxyéthane ou, préférentiellement¹³, le tétrahydrofurane THF¹⁴,
- Les copeaux de magnésium sont conservés dans une étuve avant utilisation.
- Toute la verrerie utilisée doit être **préalablement séché à l'étuve**.
- Le montage doit être réalisé de sorte à limiter les entrées de vapeur d'eau.

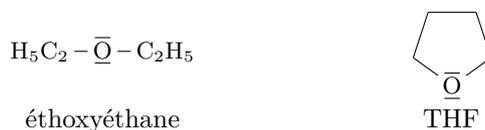


FIGURE 21 – Solvants aprotiques bases de Lewis.

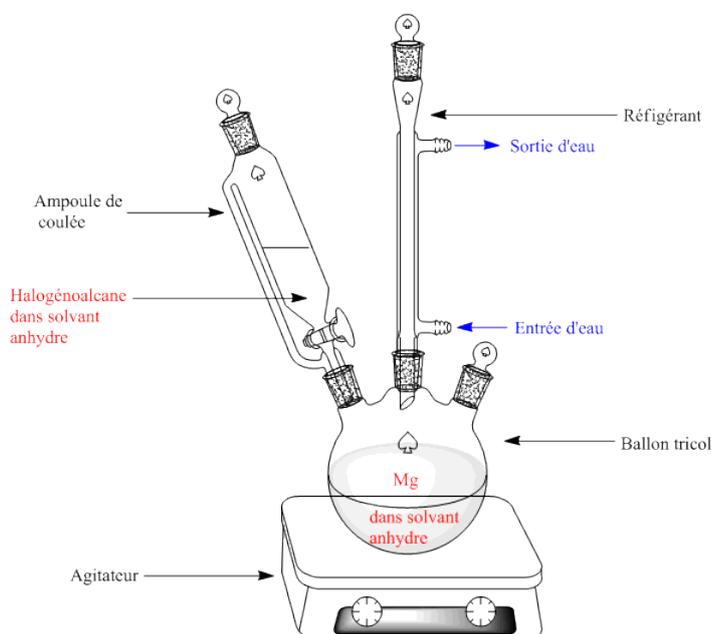


FIGURE 22 – Montage de la synthèse magnésienne.

Schéma : <https://travaux.eleves.ensc-rennes.fr/chimiePasAPas/Carbonylesorgano.html>

Le montage de la synthèse magnésienne utilise un ballon bicol ou tricol (dont l'un des cols est alors fermé hermétiquement par un bouchon) parfaitement sec, qui contient les copeaux de magnésium préalablement séchés à l'étuve et du solvant (THF) anhydre.

Sur le col latéral, on place une **ampoule de coulée isobare** et sèche, fermée hermétiquement à extrémité supérieure et contenant le composé organohalogéné dissous du THF anhydre. L'ampoule de coulée comporte un petit tuyau reliant les deux côtés du robinet, afin d'assurer l'égalité des pressions de part et d'autre du liquide, ce qui assure une coulée régulière.

13. L'éthoxyéthane a tendance à mal vieillir : sous l'action de la lumière et de la chaleur, il forme des radicaux, qui peuvent réagir de façon exothermique, ce qui peut provoquer l'inflammation de l'éthoxyéthane.

14. Le plus simple pour rendre le solvant anhydre est de le conserver dans une bouteille qui contient des grains de zéolite, un minéral poreux dont les pores ont un diamètre égal à la dimension d'une molécule d'eau, autour de 0,4 nm. L'eau finit par être totalement piégée dans les pores, assurant le caractère anhydre du liquide.

Sur le col central, on place un réfrigérant sec, dont le rôle est de recondenser les vapeurs de solvant émises au cours de la réaction de formation de l'organomagnésien, celle-ci étant exothermique. Lors de mise en place du montage, l'extrémité supérieure du réfrigérant est hermétiquement fermée.

Une fois le montage réalisé, on remplace le bouchon au sommet du réfrigérant par une **garde** contenant une poudre d'un solide hygroscopique, ce qui permet d'assurer le contact mécanique entre l'air intérieur et l'atmosphère extérieure et d'éviter ainsi toute surpression dans le montage. Le solide hygroscopique (usuellement du chlorure de calcium CaCl_2) absorbe la vapeur d'eau de l'air entrant, pour garder l'intérieur du montage anhydre¹⁵.



FIGURE 23 – Garde à CaCl_2 .

On introduit lentement le composé organohalogéné par ouverture du robinet en bas de l'ampoule de coulée, tout en maintenant le contenu du ballon sous agitation. L'introduction lente permet de garder en permanence le magnésien en large excès, et de limiter la réaction parasite entre l'organomagnésien et le composé halogéné, connue sous le nom de couplage de Würtz : $\text{RMgX} + \text{RX} \rightarrow \text{R-R} + \text{MgX}_2$.

3.3.3 Addition d'un organomagnésien sur un carbonyle

L'organomagnésien étant sensible aux milieux protiques, il faut procéder comme pour l'addition d'un ion alcynure, c'est-à-dire en deux temps successifs :

- addition nucléophile de l'organomagnésien dans un solvant base de Lewis dans des conditions anhydre,
- puis traitement hydrique apportant les H^+ par ajout d'eau acidifiée.

En pratique, on évite toute manipulation de l'organomagnésien. En conséquence, on ajoute le carbonyle directement dans le ballon dans lequel l'organomagnésien a été synthétisé. Après le temps nécessaire à la réaction, on ajoute dans ce même ballon de l'eau acidifiée pour le traitement hydrique.

Le mécanisme simplifié de l'addition d'un organomagnésien sur un carbonyle se fait donc selon le schéma suivant. La première étape est l'addition nucléophile¹⁶. Le carbone de l'organomagnésien joue le rôle de site nucléophile vis-à-vis du carbone électrophile du groupe carbonyle ; par ailleurs l'oxygène du carbonyle agit en tant que base de Lewis avec l'atome de magnésium.

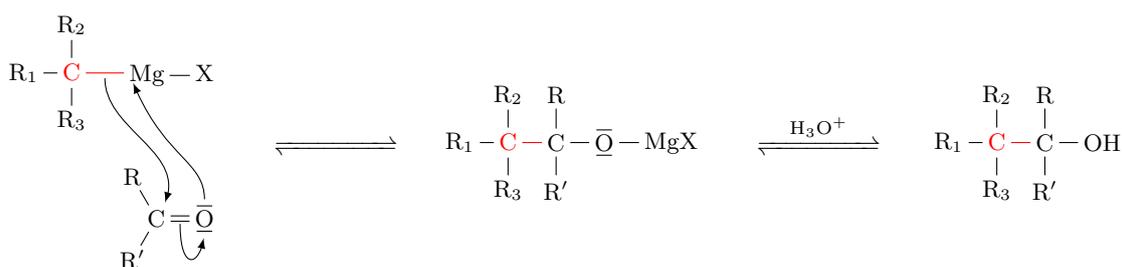


FIGURE 24 – Mécanisme de l'addition d'un ion organomagnésien sur le groupe carbonyle.

La seconde étape est le traitement hydrique, qui se fait en milieu acide pour éviter la formation d'un précipité de $\text{Mg}(\text{OH})_2(\text{s})$. Au bilan, la réaction d'un organomagnésien sur un composé carbonyle suivie d'un traitement hydrique, conduit à un alcool avec allongement de chaîne carbonée. Si le traitement hydrique est fait en milieu acide, le magnésium et l'halogène sont sous forme ionique dissoute dans la phase aqueuse à la fin de la réaction.

15. Les organomagnésiens peuvent réagir avec le dioxygène, ce qui constitue une réaction parasite, heureusement peu favorable. Si on en a la possibilité on peut aussi réaliser la synthèse en faisant circuler dans le montage un flux permanent de diazote sec.

16. Le schéma mécanistique présenté ici est très simplifié. Le mécanisme réel fait intervenir deux molécules d'organomagnésien, dont l'une joue un rôle de catalyseur.

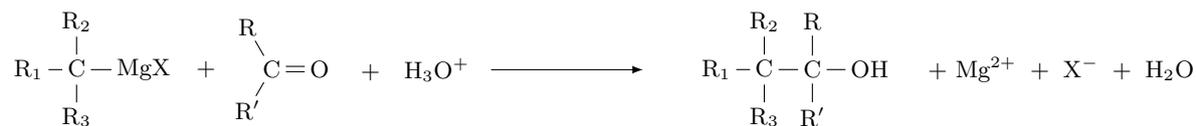


FIGURE 25 – Bilan de l'addition d'un ion organomagnésien sur le groupe carbonyle.

Dans tous les cas, le produit final est un alcool, mais la classe de cet alcool dépend de la nature du carbonyle initial. Si celui-ci est le méthanal, on obtient un **alcool primaire**, dont la chaîne carbonée est augmentée de 1 carbone par rapport à celle de l'organomagnésien initial.

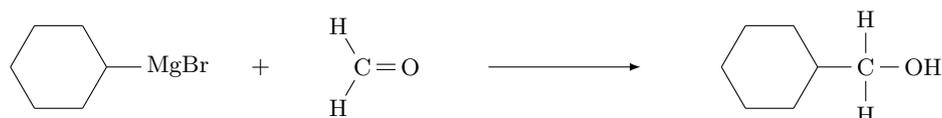


FIGURE 26 – Réaction d'un organomagnésien sur le méthanal.

Dans le cas d'un aldéhyde autre que le méthanal, on forme un alcool secondaire dont la chaîne carbonée est la réunion de celles de l'organomagnésien et de l'aldéhyde.

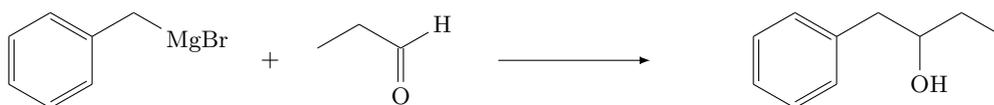


FIGURE 27 – Réaction d'un organomagnésien sur un aldéhyde.

Enfin, la réaction entre une cétone et un organomagnésien conduit à un alcool tertiaire dont la chaîne carbonée est la réunion de celles de l'organomagnésien et de la cétone.



FIGURE 28 – Réaction d'un organomagnésien sur une cétone.

3.3.4 Addition d'un organomagnésien sur le dioxyde de carbone

Le dioxyde de carbone possède un carbone électrophile, impliqué dans une liaison C = O. Il peut subir avec les organomagnésiens une réaction analogue à celle que subissent les composés carbonylés.

En pratique, on utilise le dioxyde de carbone sous forme solide, appelée **carboglâce**. Sous pression atmosphérique, le dioxyde de carbone gazeux se solidifie en-dessous de sa température de sublimation $T_{\text{sub}} = -78\text{ }^\circ\text{C}$. La réaction se fait, comme pour les composés carbonylés, en introduisant directement des morceaux de carboglâce dans le ballon qui contient l'organomagnésien. Après le temps nécessaire à la réaction, on effectue un traitement hydrique avec une solution aqueuse acidifiée.

Le mécanisme simplifié de l'addition d'un organomagnésien sur le dioxyde de carbone consiste en une addition nucléophile de l'organomagnésien sur le carbone du dioxyde de carbone, accompagnée d'une réaction acide-base de Lewis entre l'oxygène et le magnésium.

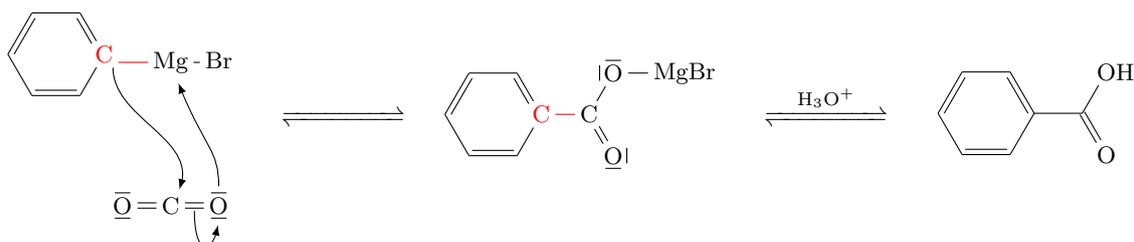


FIGURE 29 – Réaction d'un organomagnésien sur le dioxyde de carbone.

Notons qu'une seule des deux liaisons C = O du dioxyde de carbone réagit. En effet, une seconde addition sur le carbone mènerait à un composé portant deux liaisons simples C – O sur le même atome de carbone, qui n'est pas stable : la réaction est fortement déplacée dans le sens inverse.

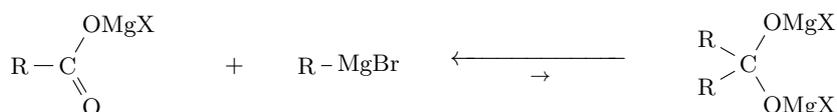


FIGURE 30 – Le dioxyde de carbone ne subit qu'une seule addition.

Au bilan, la réaction d'un organomagnésien sur le dioxyde de carbone suivie d'un traitement hydrique, conduit à un acide carboxylique avec ajout de 1 carbone à la chaîne carbonée.

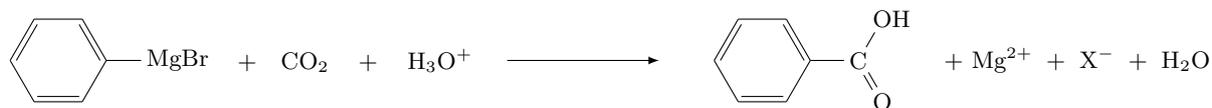


FIGURE 31 – Bilan de l'addition d'un ion organomagnésien sur le dioxyde de carbone.

3.4 Initiation à l'analyse rétrosynthétique

L'analyse rétrosynthétique consiste à imaginer à partir de quelles molécules simples et selon quelle suite de réaction on peut former une molécule cible. Pour cela, on coupe la molécule cible en fragments, les synthons, judicieusement choisis.

À titre d'exemple, on se propose d'expliquer le principe de l'analyse rétrosynthétique sur l'exemple suivant qui consiste à former l'acide benzoïque à partir du bromobenzène.

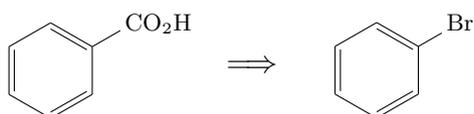


FIGURE 32 – Synthèse de l'acide benzoïque.

Dans ce cas très simple, la réponse est bien sûr évidente, mais lorsqu'il s'agit de synthétiser une molécule de plusieurs centaines d'atomes, les possibilités sont multiples, et ne se valent pas toutes en terme de rendement et de simplicité. Le principe est le suivant :

- identifier (ou on imaginer) la modification de chaîne carbonée qui a eu lieu,
- en déduire la dernière liaison C – C créée,

- identifier les deux paires de « synthons » possibles et déterminer laquelle est réaliste,
- choisir les molécules réelles correspondantes.

La dernière liaison formée est celle qui lie le carbone de la fonction acide carboxylique au cycle aromatique. Elle est issue de la réaction entre ces deux atomes de carbone, dont l'un a joué le rôle de nucléophile et l'autre le rôle d'électrophile. On a alors les deux possibilités suivantes.

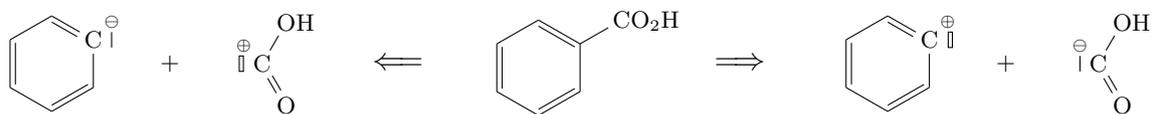


FIGURE 33 – Paires de synthons possibles.

La paire de synthons de droite n'est pas réaliste, car il est peu probable qu'un atome de carbone lié à deux atomes d'oxygène se comporte comme un carbanion ; en effet, un tel carbone est fortement déficitaire en électron de fait de la polarisation importante des liaisons.

La paire de synthons pertinente est donc celle de gauche. Le synthon jouant le rôle d'électrophile peut correspondre à la molécule de dioxyde de carbone, et celui jouant le rôle de nucléophile peut correspondre à un organomagnésien. Le schéma rétrosynthétique est le suivant.

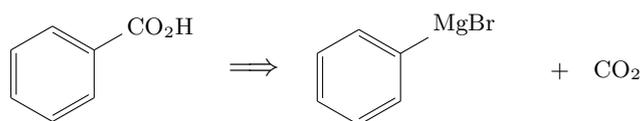


FIGURE 34 – Schéma rétrosynthétique de la synthèse de l'acide benzoïque.

L'organomagnésien peut être facilement formé à partir du bromobenzène, ce qui valide le schéma de synthèse proposé. Il reste à préciser les conditions opératoires, et l'ordre des étapes.

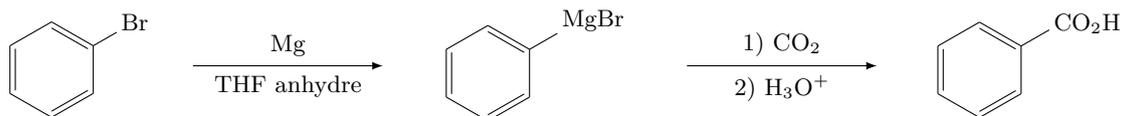


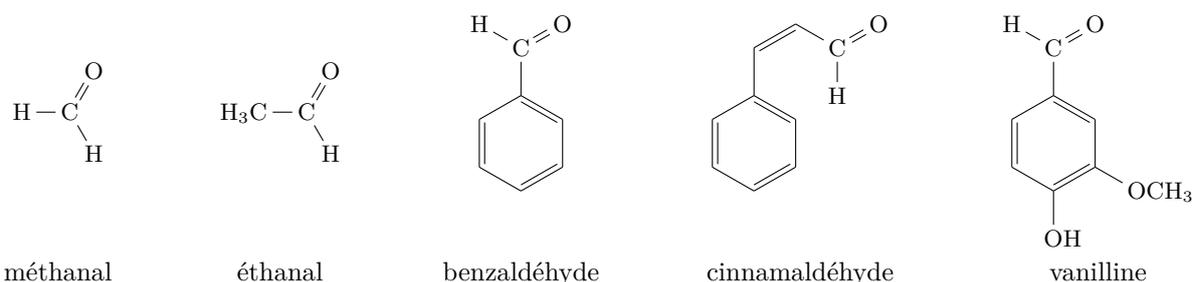
FIGURE 35 – Stratégie de synthèse de l'acide benzoïque.

4 Annexe : les composés carbonylés

La fonction carbonyle, constituée d'une double liaison C = O, est à l'origine de deux familles de composés organiques : les aldéhydes et les cétones. La liaison C = O apparaît également dans les acides carboxyliques (fonction CO₂H) et leurs dérivés (chlorure d'acyle, anhydride, ester et amide), mais la présence d'un autre groupe sur le carbone fonctionnel en modifie la réactivité, et sera étudiée dans un autre chapitre.

4.1 Aldéhydes

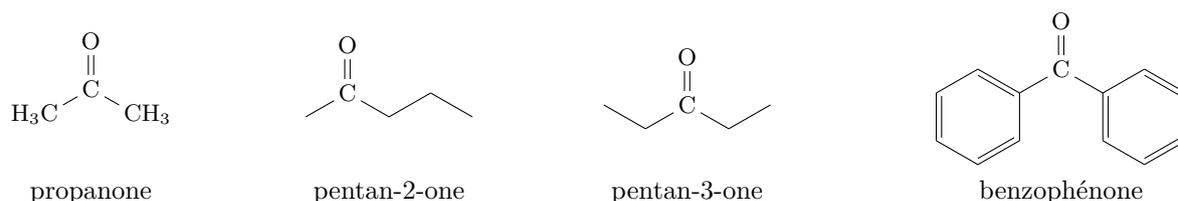
Les aldéhydes correspondent à la famille de composés carbonylés dont la fonction est en bout de chaîne. Ils présentent donc un motif noté -CHO. Lorsque la fonction aldéhyde est prioritaire, on les appelle des *alcanal*, comme dans le méthanal et l'éthanal. Pour les aldéhydes plus complexes, il existe souvent un nom historique.



Beaucoup d'aldéhydes sont des molécules odorantes, souvent associées à des odeurs fruitées. Ils sont utilisés comme arômes alimentaires : benzaldéhyde (odeur d'amande), cinnamaldéhyde (odeur de cannelle), vanilline (odeur de vanille), etc.

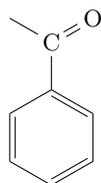
4.2 Cétone

Les cétones possèdent une fonction carbonyle en milieu de chaîne, et présentent donc un motif noté -CO-, lié à un carbone de part et d'autre. Lorsque la fonction cétone est prioritaire, ces molécules sont nommées *alcanone*, un numéro indiquant la place de la fonction sur la chaîne carbonée.

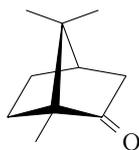


La plus simple des cétones, la propanone, est connue sous le nom d'*acétone*. C'est une molécule très utilisée en chimie organique : excellent solvant des composés organiques, elle est cependant miscible à l'eau ; sa faible température d'ébullition permet son élimination facile ; enfin, c'est un composé non toxique.

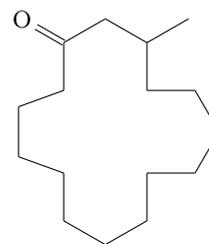
Les cétones sont fréquemment des composés odorants, utilisés en cuisine (l'acétophénone est responsable de l'odeur de pistache) et surtout en parfumerie. Le camphre, à l'odeur entêtante, a été considéré jusqu'à la fin du 19^e siècle comme un remède miracle, qu'on administrait sous forme de cataplasme, d'injection, de baume, etc. Dans l'état actuel des connaissances, le camphre n'a aucun intérêt thérapeutique. La muscone est une excrétion du bœuf musqué, qui est utilisée comme fixateur de parfum (pour que l'odeur persiste plus longtemps).



acétophénone

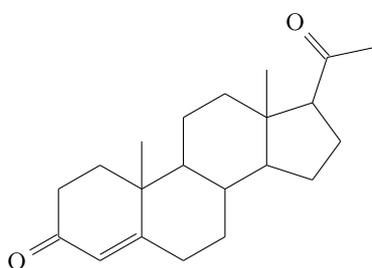


camphre

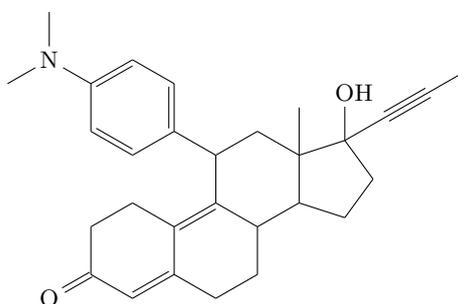


muscone

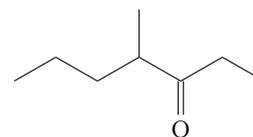
Nombre d'hormones sont des cétones. La cortisone ou la progestérone sont des stéroïdes possédant une fonction cétone. La mifépristone est le principe actif du RU-486, plus connu sous le nom de *pilule du lendemain*. De nombreuses phéromones sont également des cétones, telle la 4-méthylheptan-3-one, phéromone d'alarme de la fourmi coupe-feuilles.



progestérone

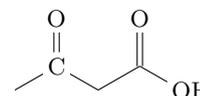


mifépristone



4-méthylheptan-3-one

Lorsque le groupe carbonyle n'est pas la fonction prioritaire, il est traité comme un substituant dont le nom est *-oxo-*. Ainsi, le composé ci-contre a pour nom : acide 3-oxo-butanoïque.



4.3 Sucres

Les sucres sont des molécules comportant, sous leur forme linéaire, soit une fonction aldéhyde (aldoses, comme le glucose), soit une fonction cétone (cétoses, comme le fructose), et une fonction alcool sur chacun des autres carbone.

