

 χ 16 : Additions nucléophiles		<i>Chimie organique réactionnelle</i>
 Plan		 Documents
	Polarité de la liaison C=O • Géométrie locale autour du carbone fonctionnel et conséquence sur la stéréosélectivité • Énergie de la liaison C=O	TD-χ16
		 Exercices
I	Préparation des organomagnésiens mixtes 4 Principe • Mode opératoire et montage • Choix du solvant • Réactions secondaires lors de la préparation d'un organomagnésien	
II	Structure des organomagnésiens 6 Nomenclature des organomagnésiens • Polarité de la liaison carbone-métal • Réactivité	
III	Réactions acido-basiques 7	
IV	Réactions d'addition d'un organomagnésien 7 Sur le groupe carbonyle : formation d'un alcool • Sur le dioxyde de carbone : formation d'un acide carboxylique • Sur un nitrile : formation de cétone	
V	Action des ions cyanure sur les dérivés carbonylés 9 Structure de l'ion cyanure • Action sur un dérivé carbonyle	
VI	Réductions de composés carbonylés par les hydrures métalliques 11 Structure des hydrures • Addition d'un hydrure sur un dérivé carbonyle	
 Capacités exigibles		
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.		

Préliminaires : Relation structure-réactivité

A) Polarité de la liaison C=O

Propriété 1 : Polarité de la liaison C=O

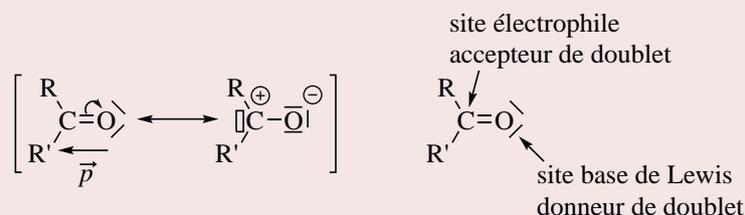
Contrairement à la double liaison C=C, la liaison C=O est fortement polarisée du fait de la différence d'électronégativité entre l'atome de carbone et l'atome d'oxygène.

💡 Remarque

Pour l'acétone (propanone), le moment dipolaire est de 2,8 Debye. Par conséquent, l'acétone, très utilisée comme solvant (et autrefois comme dissolvant pour les vernis à ongles), est miscible en toute proportion avec l'eau.

Propriété 2 : Réactivité électrophile de l'atome de carbone

La liaison C=O étant fortement polarisée, l'atome de carbone possède une charge partielle δ^+ et l'atome d'oxygène une charge partielle δ^- . Le groupe carbonyle présente deux sites particuliers : l'atome de carbone est un site électrophile et l'atome d'oxygène un site base de LEWIS (il possède des doublets non-liants).



En présence d'un nucléophile, les dérivés carbonylés vont faire des réactions d'addition nucléophile (A_N).

💡 Remarque

🚫 **Attention** : Ne pas confondre addition nucléophile (A_N) et substitution nucléophile (S_N1 ou S_N2).

- Lors d'une étape d'addition nucléophile, il y a formation d'un unique produit associant les deux réactifs.
- Lors d'une réaction de substitution nucléophile, il y a remplacement d'un groupe de la molécule par un autre.

B) Géométrie locale autour du carbone fonctionnel et conséquence sur la stéréosélectivité

Propriété 3 : Géométrie locale autour de l'atome de carbone fonctionnel

La géométrie locale autour de l'atome de carbone du groupe carbonyle est de type AX_3 (en considérant le formalisme de la méthode VSEPR), soit trigonale plane.

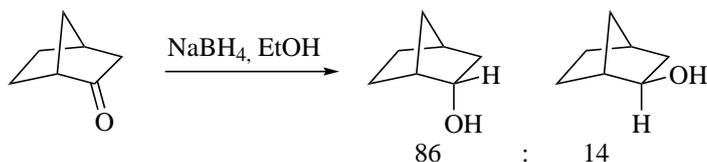
Conséquence :

Les composés carbonylés sont donc localement plans au niveau du groupe carbonyle \Rightarrow Attaque équiprobable en général (sauf si encombrement particulier à proximité du C fonctionnel). *A priori* obtention d'un mélange racémique.

✓ **Exemple**

⚠ **Attention** : « *a priori* » ou « en général » ne font pas la loi sur l'ensemble des réactions, il faut donc toujours réfléchir sur chaque exemple singulier.

Voici un contre-exemple :



C) Énergie de la liaison C=O

Liaison	C-C	C-O	C=C	C=O
Énergie de dissociation (kJ · mol ⁻¹)	347	360	610	740

Table 1 – Énergies de dissociation de différentes liaisons

Conséquence

La double liaison C=O est particulièrement stable.

Cette stabilité va avoir des conséquences importantes sur la réactivité des dérivés carbonyles. En effet, les étapes qui conduisent à la rupture de la double liaison C=O sont difficiles car coûteuses en énergie et sont donc souvent renversables. Ainsi, pour tous les actes élémentaires du mécanisme seront écrits avec des doubles flèches. Pour rompre la double liaison C=O il faudra un très bon nucléophile ou alors réaliser une première étape d'activation électrophile du dérivé carbonyle (activation au programme de BCPST2).

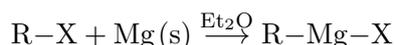
PARTIE I : L'addition nucléophile pour l'allongement de la chaîne carbonée

Problématique Pour allonger la chaîne carbonée, il faut former un atome de carbone nucléophile !

I Préparation des organomagnésiens mixtes

A) Principe

Un dérivé organomagnésien (ou réactif de GRIGNARD) est préparé en faisant réagir un dérivé halogéné noté R-X sur le magnésium métallique dans un solvant anhydre approprié, en général de l'éther diéthylique (ou éthoxyéthane) $\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$. L'équation-bilan de cette réaction fortement **exothermique** s'écrit :



💡 Remarque

Dans l'industrie, l'éthoxyéthane ($\theta_{\text{vap}} = 33^\circ\text{C}$ à pression atmosphérique), très inflammable, tend à être remplacé par des solvants moins volatils (avec des températures d'ébullition plus basses) tels que :

- le dioxane :
- le tétrahydrofurane (THF) ($\theta_{\text{vap}} = 64.5^\circ\text{C}$ à pression atmosphérique) :

🚫 **Attention** : il faut éviter :

- impérativement, toute trace d'eau, pour cela il faut utiliser un solvant anhydre¹, une verrerie et du magnésium très secs (tout juste sortis de l'étuve) ;
- de préférence, le contact avec le dioxygène et le dioxyde de carbone. Pour éviter ce contact, on peut se placer sous atmosphère inerte par balayage de diazote ou d'argon par exemple.

B) Mode opératoire et montage

Toute la synthèse magnésienne sera vue en TP, cette section n'a vocation qu'à être un résumé de votre travail de TP bien plus détaillé.

Quelques points importants :

- La réaction est effectuée, le plus souvent, dans un ballon tricol équipé d'un réfrigérant et d'une ampoule de coulée isobare (on dit aussi ampoule d'addition ou ampoule à brome) comme présenté à la figure 1. Le réfrigérant est soit surmonté d'un balayage de diazote, soit d'une garde contenant du chlorure de calcium évitant l'entrée de vapeur d'eau dans le ballon tout en permettant l'équilibre des pressions. Le col central permet l'adaptation d'un agitateur mécanique par l'intermédiaire d'un joint d'étanchéité. Si le milieu n'est pas trop visqueux l'utilisation d'un agitateur magnétique et d'un barreau aimanté est envisageable.

1. L'éther utilisé pour la synthèse magnésienne est soit distillé sur sodium juste avant utilisation, ou acheté anhydre et conservé dans un flacon contenant du sodium métallique ou du tamis moléculaire. Le sodium métallique réagit avec l'eau selon l'équation-bilan suivante : $\text{Na(s)} + \text{H}_2\text{O(l)} \rightarrow \frac{1}{2}\text{H}_2\text{(g)} + \text{Na}^+ + \text{HO}^-$. Le tamis moléculaire est constitué de zéolithes, aluminosilicates dont la structure possède des cavités qui ont la propriété de fixer les molécules d'eau par adsorption. Un chauffage ultérieur permet de régénérer les zéolithes en libérant les molécules d'eau incluses.

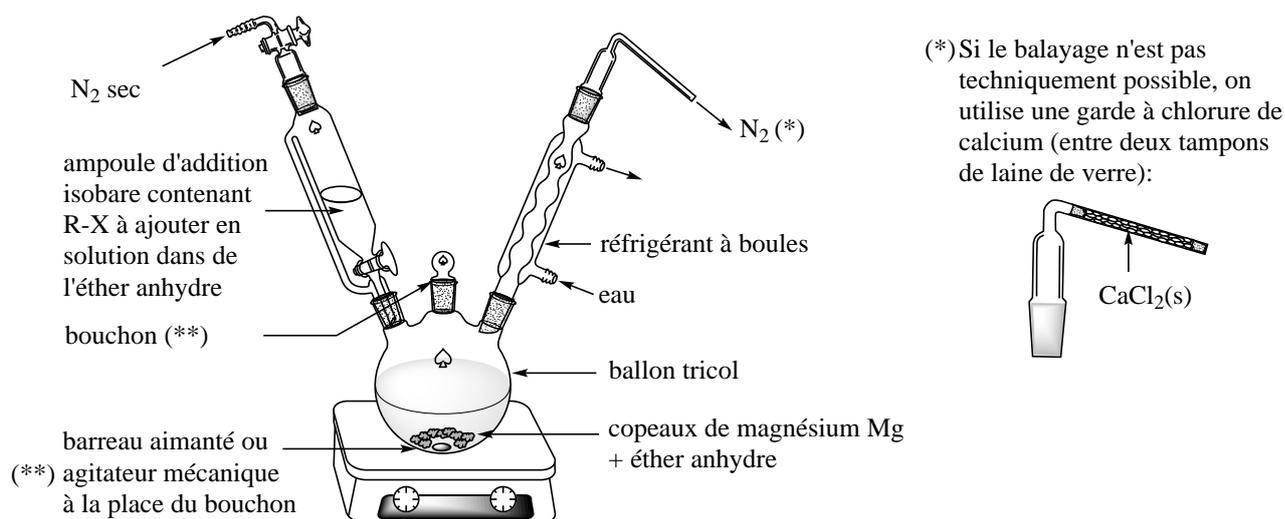
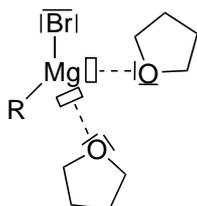


Figure 1 – Montage d'une synthèse magnésienne

- Le magnésium en copeaux secs et un peu d'éther sont placés dans le ballon, on ajoute alors au goutte-à-goutte, une partie d'une solution de dérivé halogéné dans l'éther. La réaction démarre spontanément au bout de quelques instants. Si ce n'est pas le cas, on peut envisager un léger chauffage (en plaçant ses mains sous le ballon) ou procéder à l'addition d'un peu de diiode solide ou encore de 1,1-dibromométhane pour aider au démarrage. La réaction est fortement exothermique et des bulles apparaissent. L'éther se vaporise partiellement, d'où l'intérêt du réfrigérant qui permet de reliquéfier les vapeurs de solvant. Si jamais la réaction « s'emballe », c'est-à-dire si le reflux devient trop fort, on peut être amené à placer le ballon dans un bain d'eau froide.
- En fin de réaction, le magnésium n'a pas totalement disparu car on l'introduit en excès. Le milieu réactionnel est alors composé d'une solution gris foncé contenant l'organomagnésien dans l'éther et du magnésium solide.
- L'organomagnésien n'est pas isolé ; à la suite de sa formation, on ajoute un réactif (pour réaliser une addition, ou une substitution généralement).
- La dernière étape, après réaction avec le réactif, consiste toujours en une hydrolyse légèrement acide du milieu réactionnel (généralement par ajout d'une solution aqueuse de NH_4Cl à 1 mol L^{-1}). La phase étherée contient le produit de la synthèse tandis que la phase aqueuse contient majoritairement les sous-produits ioniques de la réaction. Il faut procéder à plusieurs extractions de la phase aqueuse pour récupérer tout le produit d'intérêt. Les phases étherées sont ensuite séchées (sur $\text{MgSO}_4(\text{s})$ anhydre par exemple) puis le solvant est éliminé par évaporation sous pression réduite dans un évaporateur rotatif.
- L'ensemble de toutes ces étapes (préparation du réactif de GRIGNARD, réaction, hydrolyse) constitue une **synthèse magnésienne**.

C) Choix du solvant

Le solvant choisi (éther diéthylique ou tétrahydrofurane) est choisi pour stabiliser l'espèce organomagnésienne. Comme il s'agit d'un acide de LEWIS (Mg porte deux lacunes électroniques), on choisit un solvant base de LEWIS :



Ce solvant est en plus légèrement dissociant et permet d'accroître le caractère ionique de la liaison et augmente donc la réactivité nucléophile du RMgX .

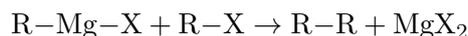
💡 Remarque

Le THF est une meilleure base de LEWIS que l'éthoxyéthane car ses doublets non-liants sont plus disponibles que l'éthoxyéthane du fait de la contrainte imposée par le cycle.

D) Réactions secondaires lors de la préparation d'un organomagnésien

Comme pour toute synthèse organique, le rendement est inférieur à 100% soit parce que la réaction n'est pas totale, soit parce que des réactions parasites concurrentes se produisent.

Dans le cas de la préparation d'un organomagnésien mixte, il existe plusieurs réactions parasites évitables dues aux traces d'eau, à la présence de O₂, à la présence de CO₂. Il existe aussi une autre réaction parasite due à la présence simultanée d'un organomagnésien et d'un halogénoalcane nommée couplage de WÜRTZ ou réaction de duplication :



Pour éviter ce couplage il faut :

- introduire le dérivé halogéné progressivement, d'où le goutte-à-goutte ;
- mettre le magnésium en excès.

III Structure des organomagnésiens

A) Nomenclature des organomagnésiens

Les organomagnésiens mixtes, R-Mg-X, si R est un groupe alkyle, sont nommés **halogénures d'alkymagnésium** ; le nom du groupe carboné remplace le préfixe « alkyl ».

✓ Exemple

- H₃C-Mg-I : iodure de méthylmagnésium ;
- (CH₃)₂CH-Mg-Cl : chlorure de 1-méthyléthylmagnésium (ou chlorure d'isopropylmagnésium) ;
- C₆H₅-Mg-Br : bromure de phénylmagnésium ;

B) Polarité de la liaison carbone-métal

La liaison C-M est covalente à caractère partiellement ionique. Le tableau 2 donne le pourcentage d'ionicté des liaisons C-M :

liaison C ^{δ⁻} -M ^{δ⁺}	C-K	C-Na	C-Li	C-Mg	C-Al	C-Zn	C-Cd	C-Pb	C-Hg
χ _P (M)	0,82	0,93	0,98	1,31	1,61	1,65	1,69	1,87	2,00
% ionique de la liaison	53	48	46	32	20	18	17	11	7

Table 2 – Pourcentage ionique de quelques liaisons C-M (donnée : χ_P(C) = 2,5)

C) Réactivité

La réactivité des organomagnésiens est due à la liaison polarisée C^{δ⁻}-M^{δ⁺}. Cette polarisation est inversée par rapport à celle d'une liaison C^{δ⁺}-X^{δ⁻} à partir de laquelle l'organomagnésien mixte est préparé. On dit qu'il y a inversion de polarité. On emploie parfois le terme allemand de « Umpolung ».

On peut résumer la réactivité des réactifs de GRIGNARD par le tableau 3 :

Propriétés basique (de Lewis et de Brønsted) et nucléophile de RMgX		Nature de la réaction
les acides de Brønsted	$H^{\delta\oplus}-Z^{\delta\ominus}$	Substitution basique sur H-Z
les électrophiles à $C^{\delta\oplus}$	$R'^{\delta\oplus}-X^{\delta\ominus}$	Substitution nucléophile
		Addition nucléophile

Table 3 – Réactivités des organomagnésiens mixtes

Propriété 4 : Réactivités des organomagnésiens

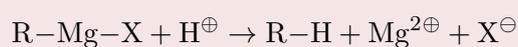
Un organomagnésien est une base (très) forte et un nucléophile.

III Réactions acido-basiques

Bilan

Propriété 5 : Équation-bilan de l'hydrolyse d'un organomagnésien

L'équation-bilan de l'hydrolyse d'un organomagnésien en milieu acide s'écrit :



Cette réaction est quantitative car le pK_a du couple $H_3C-CH_2-H/H_3C-CH_2-MgBr$ vaut ≈ 60 .

Applications

En pratique, cette réaction justifie les précautions à prendre lors de la synthèse magnésienne. En général, il s'agit d'une réaction parasite mais elle peut constituer :

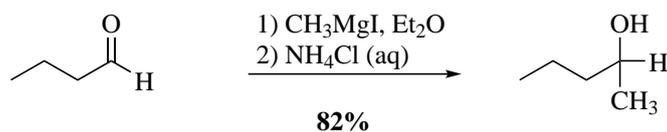
- un moyen de réduire une liaison C-X en liaison C-H ;
- un moyen de doser un organomagnésien car la réaction est quantitative et rapide.

IV Réactions d'addition d'un organomagnésien

A) Sur le groupe carbonyle : formation d'un alcool

Bilan

On s'intéresse à la réaction :

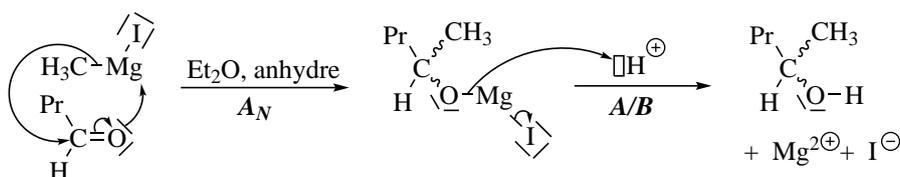


Propriété 6 : Action d'un RMgX sur C=O

L'action d'un réactif de GRIGNARD sur une cétone ou sur un aldéhyde conduit, après hydrolyse, à la formation d'un alcool.

Mécanisme réactionnel

Un mécanisme proposé est le suivant (on parle parfois de schéma réactionnel car il n'est pas totalement élucidé) :



💡 Remarque

L'action d'un organomagnésien (après hydrolyse) sur un dérivé carbonyle conduit à la formation d'un alcool. Une cétone ou un aldéhyde est donc **réduit**. De plus, il y a une fixation d'un groupe alkyle par formation d'une liaison C-C. On parle alors de **réduction alkylante**.

On pourrait uniquement verser de l'eau pour hydrolyser, cela suffirait pour reprotoner l'alcoolate ($pK_a(\text{alcool/alcoolate})=16$). Cependant en milieu neutre ou basique on risque de former un précipité (solide), Mg(OH)₂(s), qui va gêner en pratique (risque de boucher l'ampoule à décanter). Il est donc important de réaliser une hydrolyse en milieu légèrement acide (pH < 5) par exemple en milieu NH₄Cl(aq).

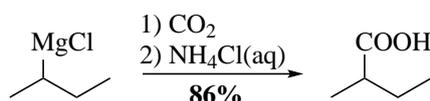
Stéréochimie de la réaction

Le trait ondulé indique que la liaison est soit vers l'arrière, soit vers l'avant du plan de représentation. Il y a création d'un centre asymétrique et obtention, *a priori*, équiprobable des deux configurations. On forme donc un mélange racémique. La réaction ne présente pas de stéréosélectivité intrinsèque.

B) Sur le dioxyde de carbone : formation d'un acide carboxylique

Bilan et conditions

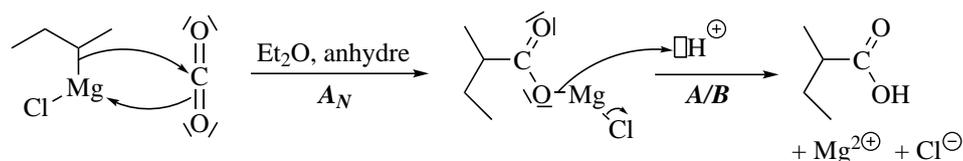
On s'intéresse à la réaction :



Conditions : la réaction est menée

- à très basse température (−40 °C),
- en présence d'un excès de CO₂ solide (nommée carboglace),
- en milieu anhydre dans le THF ou l'éther.

Mécanisme réactionnel

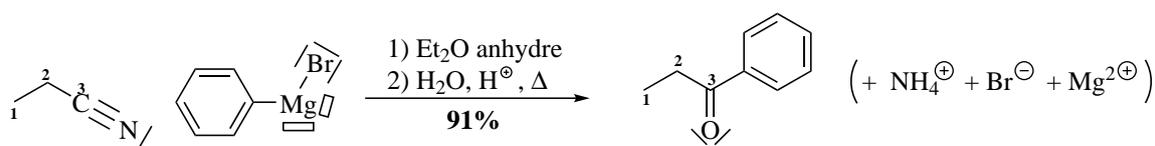


C) Sur un nitrile : formation de cétone

(*) Cette réaction n'est pas explicitement au programme de BCPST1.

Bilan et conditions

On s'intéresse à la réaction :



Conditions : la réaction est menée

- à température ambiante avec un bain de glace au cas où la réaction s'emballe,
- en milieu anhydre dans le THF ou l'éther et est suivie d'une hydrolyse acide qui nécessite souvent un léger chauffage (40 °C).

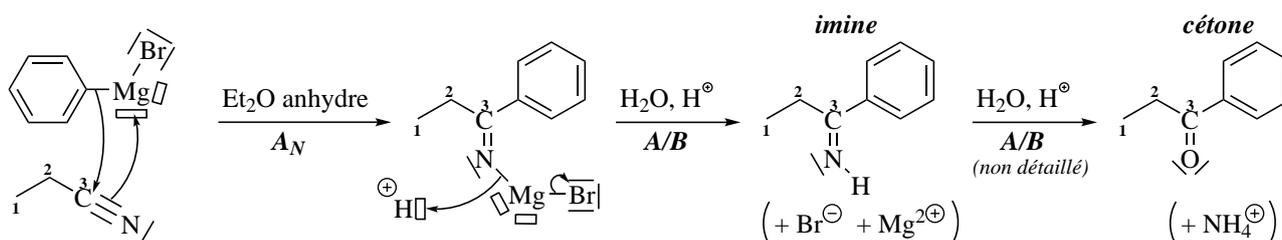
Mécanisme réactionnel

Le groupement nitrile (triple liaison CC) est polarisée $\text{C}^{\delta+}\text{N}^{\delta-}$ comme le montre la forme mésomère :



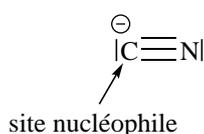
À l'image du groupe carbonyle, l'atome de carbone du groupement nitrile est un site acide de Lewis et un site électrophile susceptible d'être attaqué par un nucléophile comme un réactif de GRIGNARD.

Nous pouvons alors proposer le schéma réactionnel suivant qui permet d'interpréter la formation de l'imine :



V Action des ions cyanure sur les dérivés carbonyles

A) Structure de l'ion cyanure

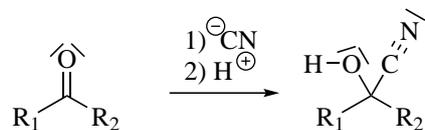


L'ion cyanure est un bon nucléophile. En effet, la charge \ominus sur l'atome de carbone (avec une faible électronégativité!) repousse le doublet libre et le rend apte à une attaque nucléophile.

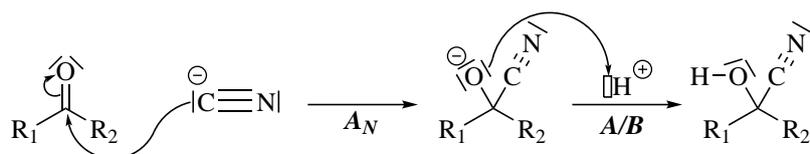
B) Action sur un dérivé carbonylé

Bilan et conditions

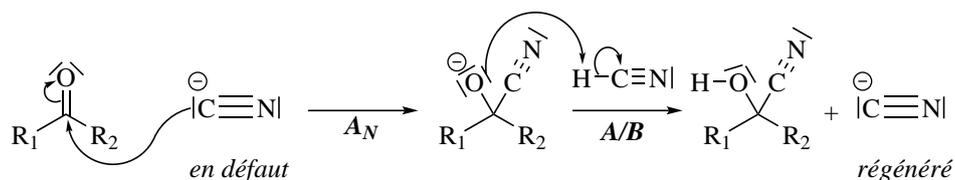
L'action de l'ion cyanure sur une cétone ou sur un aldéhyde suivie d'une hydrolyse en milieu acide permet de former une espèce nommée **cyanhydrine**.



Mécanisme réactionnel



On peut aussi utiliser directement l'acide cyanhydrique avec un peu d'ion cyanure en défaut, celui-ci est régénéré en fin de réaction, c'est donc un catalyseur dans ce cas :



Propriété 7 : Allongement de la chaîne par action de l'ion cyanure

L'ion cyanure permet d'allonger la chaîne carbonée d'un atome de carbone fonctionnalisé, ce qui est assez rare pour être souligné.

PARTIE II : L'addition nucléophile pour l'aménagement fonctionnel

VI Réductions de composés carbonylés par les hydrures métalliques

A) Structure des hydrures

Définition 1 : Hydrure

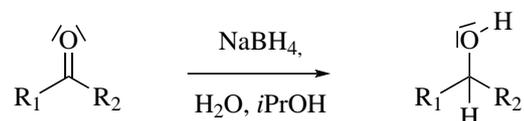
On appelle hydrure les ions $|\text{H}^\ominus$.

Les ions **tétrahydruoborate** (BH_4^-) et **tétrahydruoaluminate** (AlH_4^-) sont des donneurs d'hydrure car les liaisons $\text{B}^{\delta\oplus} - \text{H}^{\delta\ominus}$ ou $\text{Al}^{\delta\oplus} - \text{H}^{\delta\ominus}$ sont polarisées : B et Al sont moins électronégatifs que H.

B) Addition d'un hydrure sur un dérivé carbonylé

Bilan et conditions

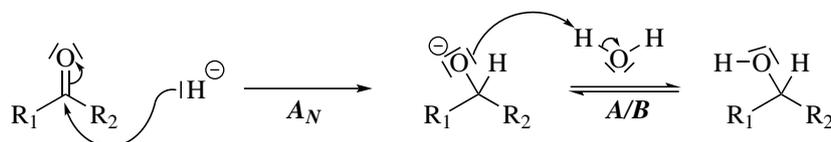
- On utilise LiAlH_4 ou NaBH_4 qui sont des générateurs d'ions hydrures H^- . Aldéhydes et cétones sont alors réduits en alcools :



- Température du milieu réactionnel : en général à froid (-78°C à 0°C)
- Solvant utilisé : éthanol ou isopropanol en mélange avec de l'eau (typiquement volume à volume 3 :1).

Aspects mécanistiques

Mécanisme très simplifié en considérant que l'ion AlH_4^- ou BH_4^- est un donneur d'ion $|\text{H}$:



Chimiosélectivité :

Les liaisons $\text{Al}-\text{H}$ sont plus longues et donc moins fortes que les liaisons $\text{B}-\text{H}$ rendant le tétrahydruoaluminate plus réactif que son homologue boré.

- NaBH_4 est chimiosélectif des aldéhydes et cétones ;
- LiAlH_4 réduit également acides et dérivés d'acides.

✓ Exemple

