

Réactions d'additions nucléophiles

Le monde moderne utilise de très nombreux composés moléculaires pour leurs propriétés très diverses : nouveaux matériaux, molécules à activité biologique connue (vitamines, médicaments, antibactériens, antifongiques), peintures. La recherche de propriétés optimales obtenues à contraintes minimales, en termes de dépense d'énergie, de rejets et pollution contrôlés, de préservation des ressources naturelles conduit l'industrie à rechercher de nouvelles molécules.

Le travail du chimiste organicien consiste soit à améliorer les procédés qui conduisent à des composés moléculaires connus pour leurs propriétés, soit à proposer de nouvelles molécules plus performantes (nouveaux médicaments, nouveaux matériaux). Il faut élaborer une démarche appelée rétrosynthèse qui, à partir de la structure moléculaire espérée, envisage un procédé à rebours et propose un enchaînement de réactions chimiques qui permettront à partir de molécules simples (et donc peu coûteuses) d'obtenir la molécule demandée.

Il est donc nécessaire de proposer des réactions qui permettent la formation de liaisons carbone-carbone. Cet aspect, essentiel en synthèse organique, est examiné dans le présent chapitre.

1 Données structurales

Nous avons étudié au chapitre précédent un domaine de réactivité des molécules organiques lié à la présence d'hétéroatomes plus électronégatifs que l'atome de carbone (oxygène, halogènes). Cette présence confère aux atomes de carbone liés à ces hétéroatomes des propriétés électrophiles. Nous étudions dans ce chapitre les propriétés et la réactivité de structures où l'atome de carbone se comporte comme un nucléophile.

1.1 La double liaison C=O

La double liaison carbone/oxygène est remarquable à plus d'un titre :

- elle est particulièrement solide : environ $800 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ (dans les aldéhydes et cétones);
- elle est très polaire (estimation de sa contribution au moment dipolaire moléculaire : 2,3 D);
- les électrons qui assurent la liaison double sont très polarisables;
- l'atome de carbone est très électrophile;
- elle définit localement un plan (les deux atomes de la liaison et les deux substituants de l'atome de carbone).

Néanmoins, il est très réducteur de penser que cette double liaison est isolée du reste de la molécule. Sa réactivité est fortement modulée par les autres atomes liés à l'atome de carbone de la double liaison C=O.

Nous nous limiterons ici à l'étude de la réactivité des liaisons C=O présentes dans les aldéhydes et cétones. Les autres atomes liés à l'atome de carbone de la liaison double C=O sont donc soit des atomes d'hydrogène, soit des atomes de carbone. Nous verrons en deuxième année que la réactivité est profondément modifiée si l'atome de carbone de la liaison C=O est porteur d'un groupe nucléofuge (c'est le cas des esters $R-CO-OR$ et des chlorures d'acyle $R-CO-Cl$).

1.2 Les liaisons carbone-métal

L'intérêt considérable de la réactivité de l'atome de carbone est sa remarquable variabilité due en partie à son électronégativité intermédiaire. Nous avons rencontré dans le chapitre 6 (*Substitutions nucléophiles et β -éliminations*) des situations où l'atome de carbone, lié à des atomes plus électronégatifs que lui, possédait des propriétés électrophiles. Dans ce chapitre, nous envisagerons des composés où il existe au moins une liaison entre un atome de carbone et un atome d'un élément connu pour son comportement métallique dans le corps pur solide. Parmi tous les métaux capables de se lier à l'atome de carbone, nous n'abordons pas les métaux de transition (bloc *d*) qui seront examinés en deuxième année.

Électronégativité

La table 7.1 indique l'électronégativité des éléments chimiques souvent rencontrés en chimie organique.

Élément	H	C	Li	Mg	Fe	Zn	Cu
$\chi^{\text{A.R.}}$	2,20	2,50	0,97	1,23	1,64	1,65	1,75

TABLE 7.1 – Électronégativité de ALLRED-ROCHOW $\chi^{\text{A.R.}}$.

L'atome de carbone est donc plus électronégatif que les atomes d'éléments métalliques. Les liaisons carbone/métal sont ainsi polarisées et le carbone est porteur d'une charge partielle négative.

Polarité des liaisons

Cette notion a été étudiée au chapitre 3 (*Modèle de Lewis des molécules et des ions*). La répartition des électrons d'une liaison entre des atomes d'électronégativité différente est présentée en termes de charges formelles partielles δ comprises entre 0 et 1. Il existe des formules empiriques qui proposent une estimation du paramètre δ à partir des électronégativités des atomes. La plus couramment utilisée est :

$$\delta = 0,16\Delta\chi + 0,0035(\Delta\chi)^2$$

où $\Delta\chi$ est la différence d'électronégativité entre les deux atomes de la liaison. Les *applications numériques* aux liaisons carbone/métal conduisent aux valeurs données dans la table 7.2 :

Métal	Li	Mg	Fe	Zn	Cu
δ	0,25	0,21	0,14	0,14	0,12

TABLE 7.2 – Charges partielles pour les liaisons carbone/métal C–M

Ces charges partielles restent modestes, tout à fait comparables en valeur absolue à celles rencontrées lorsque l'atome de carbone est lié à des atomes plus électronégatifs. En conséquence, le bon niveau de description des liaisons carbone/métal est celui de la liaison covalente polaire. Le doublet de la liaison carbone/métal est déplacé du côté de l'atome de carbone et confère donc à cet atome des propriétés nucléophiles (voir figure 7.1).

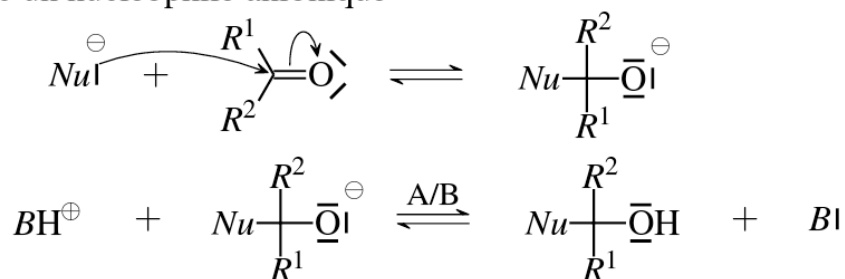


FIGURE 7.1 – Polarité et réactivité d'une liaison carbone.métal

1.3 Schéma d'une addition nucléophile sur une liaison C=O

L'attaque d'un nucléophile sur un groupe carbonyle (C=O) se traduit par la formation d'une liaison entre l'atome de carbone et le nucléophile selon le schéma général indiqué à la figure 7.2. Nous distinguerons le cas d'un nucléophile chargé négativement et le cas d'un nucléophile neutre : dans chaque cas, il y a une réaction acide-base qui assure la protonation du produit final (cas du nucléophile anionique) ou le déplacement interne de proton (prototropie) dans le produit final (cas du nucléophile neutre).

a) avec un nucléophile anionique



b) avec un nucléophile neutre

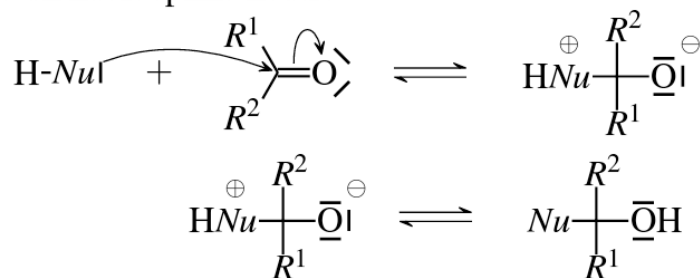


FIGURE 7.2 – Schéma général d'une addition nucléophile : a) dans le cas d'un nucléophile anionique et b) dans le cas d'un nucléophile neutre

2 Les réactifs de GRIGNARD

2.1 Un mot d'histoire

En 1899, Philippe BARBIER professeur à l'université de Lyon, réalise la première synthèse organique à l'aide de magnésium en constatant que le mélange d'iodométhane (CH_3I), d'une cétone et de magnésium métallique conduit à la formation d'un alcool tertiaire, mais avec un faible rendement. Il incite alors son élève Victor GRIGNARD (1871–1935) à poursuivre dans cette voie. Celui-ci constate rapidement que le magnésium se « dissout » dans l'iodométhane, et ajoute ensuite la cétone, pour obtenir l'alcool avec un bien meilleur rendement. Après de nombreux travaux, GRIGNARD conclut à la formation préalable d'un composé organométallique par addition du magnésium sur l'iodométhane. Ses succès furent par la suite tels que les composés analogues, les organomagnésiens mixtes, sont aussi appelés « réactifs de GRIGNARD ». GRIGNARD est récompensé en 1912 par le prix Nobel, laissant quelque amertume à son professeur BARBIER.

2.2 Présentation et nomenclature

Un organomagnésien mixte de GRIGNARD possède la structure générale présentée figure 7.3, où X représente un atome d'halogène (Cl, Br, I) et R est une structure hydrocarbonée.

Définition

Les organomagnésiens mixtes de GRIGNARD appartiennent à la catégorie des **organométalliques**, c'est-à-dire des composés présentant une liaison carbone-métal.

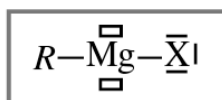


FIGURE 7.3 – Formule de LEWIS générale d'un organomagnésien mixte

Des exemples de ces composés sont donnés figure 7.4 dans lesquels R est un groupe alkyle (figure 7.4.a), aryle (figure 7.4.b), benzyle (figure 7.4.c), vinyle (figure 7.4.d), allyle (figure 7.4.e) ou alcynyle (figure 7.4.f).

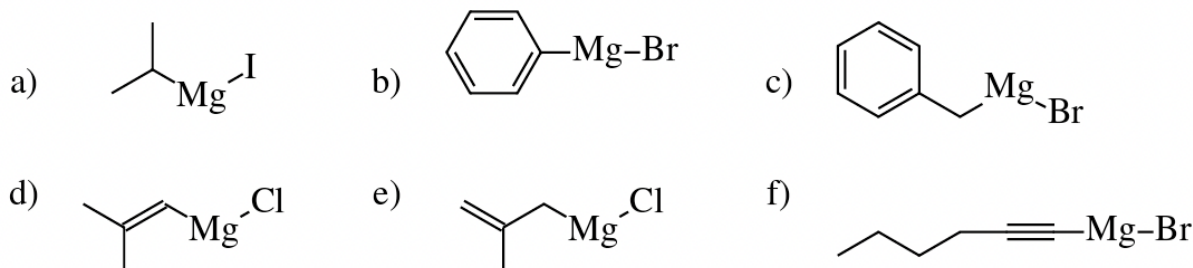


FIGURE 7.4 – Exemples d'organomagnésiens mixtes

La nomenclature de ces composés est de type **halogénure d'alkylmagnésium ou d'arylmagnésium**. Les composés de la figure 7.4 sont par conséquent nommés iodure d'*isopropylmagnésium* (a), bromure de *phénylmagnésium* (b), bromure de *benzylmagnésium* (c), bromure de *2-méthylprop-1-énylmagnésium* (d), chlorure de *2-méthylprop-2-énylmagnésium* (e), bromure d'*hex-1-ynylmagnésium* (f). La synthèse d'à peu près tous les types d'organomagnésiens est

possible, en faisant quelquefois varier la nature du milieu (solvant) dans lequel est opérée la synthèse, que l'atome de magnésium soit lié à un groupe alkyle avec un carbone primaire secondaire ou tertiaire, à un groupe phényle, benzyle... Il est néanmoins rare de rencontrer des réactifs de GRIGNARD dont le carbone porteur du groupe fonctionnel soit stéréogène et de configuration absolue fixée.

2.3 Équation de réaction

Les réactifs de GRIGNARD sont préparés par réaction du magnésium **métallique** (nombre d'oxydation égal à 0) sur un halogénoalcane de formule générale $R-X$. L'équation de la réaction est donnée figure 7.5 :

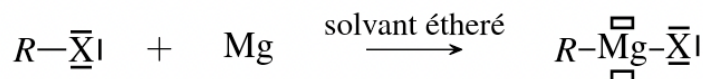


FIGURE 7.5 – Équation de la réaction de synthèse d'un organomagnésien

Le choix du solvant est important ; les **solvants** couramment utilisés, de type **étheroxyde**, sont l'éthoxyéthane (aussi appelé diéthyléther ou éther diéthylique) ou le tétrahydrofurane (en abrégé : THF), et des solvants tels que le 1,2-diméthoxyéthane (*DME*) sont parfois utilisés (figure 7.6). Le 1,4-dioxane est parfois ajouté au milieu réactionnel pour obtenir une réactivité particulière liée à la présence des dialkylmagnésium.

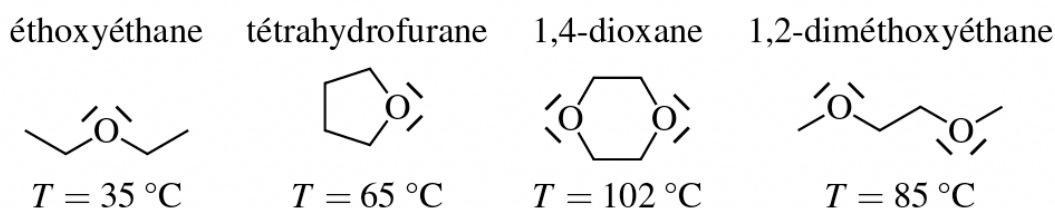


FIGURE 7.6 – Formule de LEWIS des solvants utilisés avec leur température d'ébullition

La réaction est réalisée le plus souvent à une température voisine de 30 à 40 °C, ce qui correspond à la température d'ébullition de l'éther diéthylique. Remarquons que les molécules des solvants utilisés possèdent des **propriétés complexantes** dont le rôle sera précisé lors de l'étude de la structure des solutions obtenues.

Deux exemples de réactions sont proposés figure 7.7. La synthèse du magnésien vinylique, plus difficile, nécessite l'emploi du THF, solvant dont les propriétés complexantes sont plus fortes que celles de l'éther diéthylique.

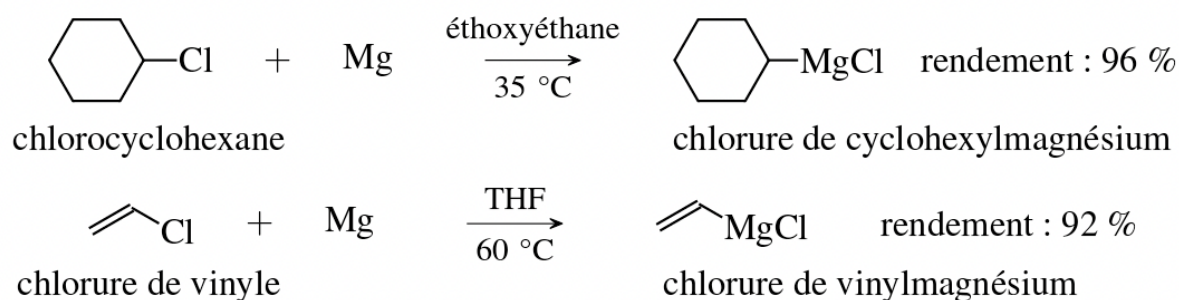


FIGURE 7.7 – Synthèses du chlorure de cyclohexylmagnésium et du chlorure de vinylmagnésium

Les réactifs de GRIGNARD iodés se forment le plus vite mais le **couplage avec l'halogénoalcane** (réaction parasite qui limite le rendement) est plus important. Les **iodoalcanes** sont aussi les réactifs les **plus coûteux** parmi les halogénoalcanes. Inversement, les réactifs de GRIGNARD chlorés, préparés à partir des chloroalcanes, moins onéreux, se forment difficilement avec de bons rendements. Un bon compromis, au laboratoire, consiste à synthétiser des réactifs de GRIGNARD bromés. Les industriels, préoccupés par les coûts et la gestion des masses, utilisent plus souvent les chloroalcanes comme réactifs (la masse molaire des bromoalcanes est notablement plus élevée que celle des chloroalcanes correspondants).

Lors du processus, l'atome de magnésium initialement au nombre d'oxydation 0 (figure 7.8) est transformé en magnésium de nombre d'oxydation +II (les électronégativités des atomes dans l'échelle de ALLRED-ROCHOW sont $\chi(\text{C}) = 2,50$; $\chi(\text{Cl}) = 2,83$; $\chi(\text{Mg}) = 1,23$ et $\chi(\text{H}) = 2,20$). Pour cette raison, la réaction s'appelle une **addition oxydante**. Le mécanisme de la réaction n'est à l'heure actuelle pas encore complètement élucidé, la réaction d'oxydoréduction s'effectue à la **surface du métal**.

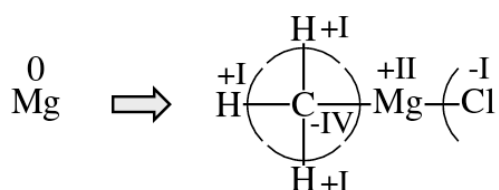


FIGURE 7.8 – Nombre d'oxydation du magnésium avant et après réaction

Il est probable qu'une molécule d'halogénoalcane accepte un électron du métal pour former un **radical anion** $(R-X)^{\bullet-}$, la coupure de la liaison C—X étant ensuite très rapide. Différentes expériences ont mis en évidence la formation d'**espèces radicalaires** (neutres, avec électron non apparié).

2.4 Mise en œuvre expérimentale

Montage et protocole

La réaction est réalisée dans un **montage de chauffage à reflux** avec un ballon bicol surmonté d'une ampoule de coulée isobare et d'un réfrigérant à eau dont l'extrémité supérieure supporte une garde de dessèchement (figure 7.9). Toute la verrerie utilisée doit être parfaitement sèche, ce qui est réalisé par une mise à l'étuve pendant quelques heures. La garde de dessèchement est remplie de chlorure de calcium anhydre (CaCl_2), composé solide réagissant avec les molécules d'eau présentes dans l'air. Le montage repose sur la pince tenant le col du ballon, la pince tenant le réfrigérant à eau n'est pas serrée ; elle assure uniquement la verticalité du montage.

La réaction est réalisée sous agitation magnétique ou mécanique si la quantité de magnésium est très importante. Le **magnésium métallique** est placé dans le ballon ainsi qu'un peu de solvant de la réaction, tandis que l'halogénoalcane en solution dans le solvant est placé dans l'ampoule de coulée isobare. Quelques gouttes d'halogénoalcane sont additionnées. Lorsque la réaction (très exothermique) commence, des bulles de vapeur de solvant se forment sur la surface du métal, lieu de la réaction. L'addition d'halogénoalcane se poursuit alors et la solution fonce en raison de la présence de magnésium finement divisé et d'impuretés métalliques.

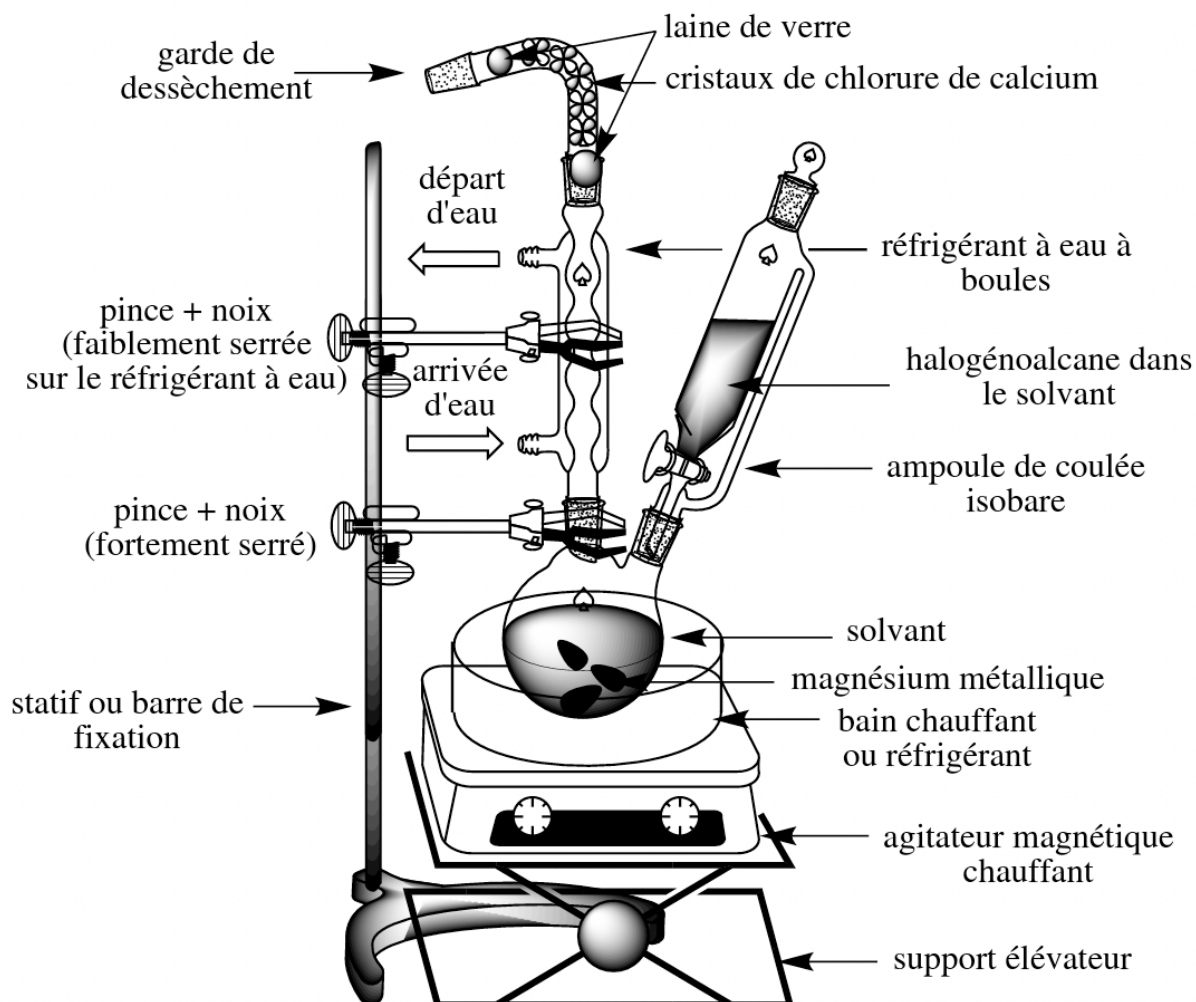
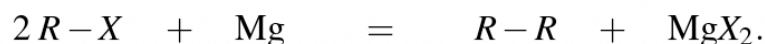


FIGURE 7.9 – Schéma du montage utilisé pour une synthèse d'organomagnésien

Nécessité d'une addition lente de l'halogénoalcane



L'**addition** de l'halogénoalcane doit être **lente** en raison d'une réaction possible de couplage de l'halogénoalcane en présence du magnésium :



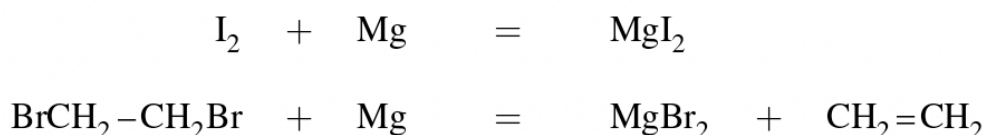
Cette réaction peut également s'écrire :



Cette **réaction de couplage** appelée **couplage de WURTZ** est plus lente que la réaction de formation de l'organomagnésien. Elle met en jeu différents mécanismes, notamment la substitution nucléophile aliphatique. Notons que la liaison C-I est plus réactive vis-à-vis des nucléophiles que la liaison C-Br, elle-même plus réactive que la liaison C-Cl. Afin de limiter le plus possible cette réaction de couplage, il est préférable d'employer le chloroalcane plutôt que l'iodoalcane et de toujours utiliser un léger excès de magnésium par rapport à l'halogénoalcane. D'autre part, une faible vitesse d'addition de l'halogénoalcane permet d'éviter d'avoir simultanément des concentrations notables d'halogénoalcane et d'organomagnésien, situation cinétiquement favorable au couplage.

Une réaction délicate

Le magnésium étant un métal très réducteur, il se recouvre au contact de l'atmosphère d'une couche d'oxyde ou d'hydroxyde de magnésium. Cette couche empêche la réaction de l'halogénoalcane avec le métal. Dans le cas de réactions difficiles à démarrer, l'addition de diiode solide ou de 1,2-dibromoéthane permet de déclencher la réaction. En effet, ces composés réagissent très rapidement avec le magnésium solide, permettant ainsi un **décapage de la surface du métal** ce qui la rend disponible pour la réaction avec l'halogénoalcane. Les réactions qui ont lieu sont :



Cette dernière réaction illustre le fait qu'il n'est pas possible de préparer un organomagnésien en β d'un groupe partant : il y a formation d'alcène selon le schéma général de la figure 7.10, Y désignant un groupe partant :

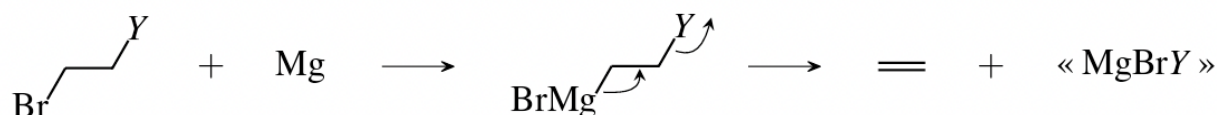


FIGURE 7.10 – Réaction de β -élimination lors de la tentative de préparation d'un organomagnésien en présence d'un groupe partant porté par le carbone en β

Le milieu peut également être chauffé à l'aide de l'agitateur magnétique chauffant ou refroidi à l'aide d'un bain de glace suivant que la réaction ralentit ou s'emballe. L'organomagnésien n'est pas isolé ; il est utilisé *in situ* pour l'étape suivante, sauf dans les cas d'**addition inverse** pour lesquels il est transféré sous atmosphère inerte dans le récipient contenant le produit sur lequel il réagit.

2.5 Structure des réactifs de GRIGNARD

Interaction avec le solvant

Le choix du solvant lors d'une synthèse magnésienne est important. Comme nous le verrons, les organomagnésiens mixtes réagissent avec l'eau. Les **solvants** choisis sont donc rendus **anhydres** par différentes techniques : distillation sur sodium métallique dans le cas du THF ou conservation sur tamis moléculaire dans le cas de l'éthoxyéthane. Les tamis moléculaires, souvent à base de zéolithes (aluminosilicates), sont des composés solides présentant des cavités hydrophiles : les molécules d'eau pénètrent dans la cavité et y restent piégées. D'autre part, le solvant joue un rôle important dans la **stabilisation** du composé organométallique **par formation d'adduit acide-base de LEWIS**.

Définition

On appelle **adduit acide-base de LEWIS** une molécule ou un ion issu de l'addition d'une espèce ayant cédé un doublet libre (la base de LEWIS) et d'une espèce ayant accepté un doublet libre (l'acide de LEWIS).

L'atome de magnésium d'un organomagnésien mixte de GRIGNARD apparaît comme un acide de LEWIS puisque l'atome de magnésium possède **deux lacunes électroniques** susceptibles d'accepter des doublets libres. D'autre part, les solvants usuels de la synthèse magnésienne sont des **étheroxydes, bases de LEWIS** puisque l'atome d'oxygène peut fournir un doublet libre à un acide de LEWIS lors de la formation d'un adduit. La structure cyclique du THF permet de mieux dégager les doublets non-liants portés par l'atome d'oxygène et explique que ce solvant est une meilleure base de LEWIS que l'éther diéthylique. Dans le cadre d'une description limite de liaison covalente, l'adduit acide-base de LEWIS peut se former suivant le processus présenté figure 7.11.

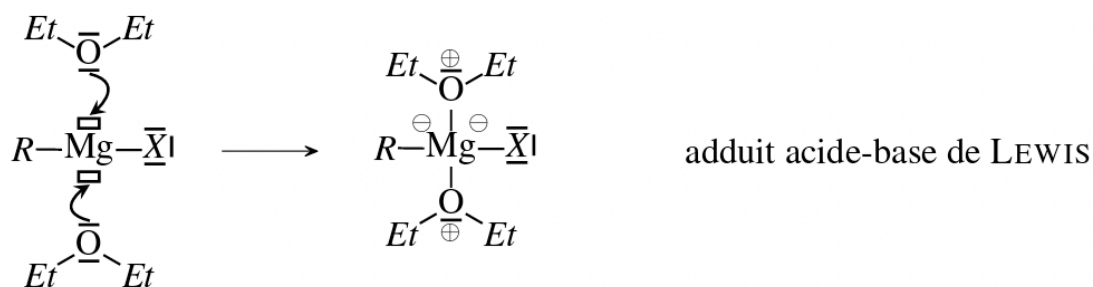


FIGURE 7.11 – Adduit acide-base de LEWIS entre le solvant et un réactif de GRIGNARD
La structure proposée a pu être établie sur des composés de GRIGNARD qui cristallisent, ce qui a permis leur étude par **diffraction des rayons X**. Notons qu'une structure établie en phase solide ne représente pas nécessairement la structure du composé en solvant, structure difficile à établir.

Équilibre de SCHLENK et structure dimérique

Lors de l'addition de 1,4-dioxane dans une solution étherée d'organomagnésien $R-MgX$, un précipité de MgX_2 apparaît, ce qui est interprété comme résultat de la formation d'un dialkylmagnésium, selon un équilibre appelé équilibre de SCHLENK :



En solution, la position de cet équilibre dépend de la nature de R et de X , du solvant, de la concentration et de la température. D'autre part, les chlorures d'alkylmagnésium existent aussi sous forme d'**entité agrégée**, dans laquelle les dimères prédominent (figure 7.12).

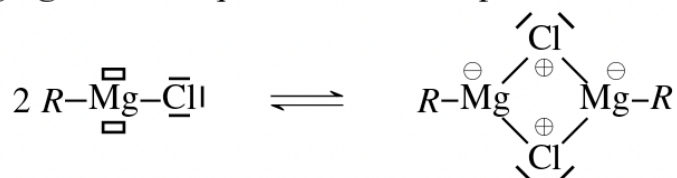


FIGURE 7.12 – Structure dimérique d'un chlorure d'alkylmagnésium

Les équilibres d'agrégation sont d'autant plus déplacés dans le sens de formation du monomère que le solvant est une bonne base de LEWIS : les monomères sont en concentration relative plus importante dans le THF.



L'ensemble de ces constatations montre que la **structure** des réactifs de GRIGNARD est **complexe**. Nous nous contenterons, dans le cadre de cet ouvrage, de décrire le comportement des organomagnésiens par la formule $R-MgX$.

2.6 Nucléophilie et basicité des organomagnésiens

Analyse de la liaison carbone-magnésium

Nous avons déjà analysé les électronégativités des atomes de carbone et de magnésium ($\chi(\text{C}) = 2,50$ et $\chi(\text{Mg}) = 1,23$) et montré que la **liaison C-Mg** est **polarisée**, l'atome de carbone attirant à lui les électrons de la liaison (figure 7.13). Inversement, dans le cas des halogénoalcane, la liaison carbone-halogène est polarisée dans le sens où les électrons sont attirés par l'atome d'halogène ($\chi(\text{Cl}) = 2,83$; $\chi(\text{Br}) = 2,74$ et $\chi(\text{I}) = 2,21$).

Définition

Lors du processus de synthèse d'un organomagnésien, le carbone fonctionnel subit une inversion de polarité : alors que dans les halogénoalcane, le carbone porteur de l'atome d'halogène est électrophile, le carbone lié à l'atome de magnésium des organomagnésiens est nucléophile.

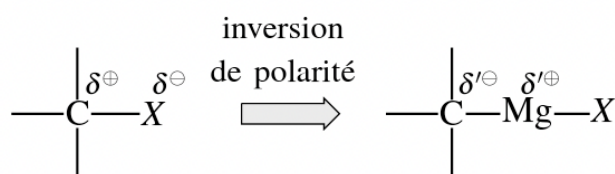


FIGURE 7.13 – Inversion de polarité du carbone fonctionnel lors de la synthèse d'un organomagnésien mixte

En raison de la grande différence d'électronégativité entre le carbone et le magnésium, une modélisation purement covalente décrit imparfaitement la nature de la liaison carbone-métal. Une description purement ionique pourrait aussi être envisagée (figure 7.14).

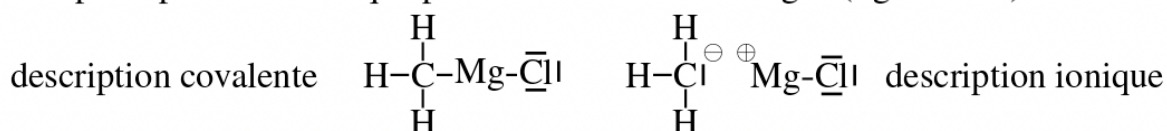


FIGURE 7.14 – Deux modes limites de description de la liaison carbone-magnésium

L'analyse développée dans la partie 1 a montré que la représentation usuelle (c'est-à-dire le consensus entre chimistes) des organomagnésiens mixtes est la **représentation covalente**. Néanmoins pour interpréter correctement la réactivité de ces composés, il faut garder en mémoire la différence d'électronégativité importante entre le carbone et le magnésium et que l'**atome de carbone** a un comportement **nucléophile et basique**.

Réactions acido-basiques

Les organomagnésiens mixtes $R - \text{MgX}$ sont les **bases fortes** du couple $R - \text{H}/R^-$. Nous négligeons ici le fait que le groupe ^+MgX joue le rôle de contre-ion, comme l'ion sodium est le contre-ion de l'hydroxyde de sodium NaOH dont le couple acido-basique est $\text{H}_2\text{O}/\text{HO}^-$. Quelques exemples de $\text{p}K_{\text{A}}$ des couples $R - \text{H}/R^-$ sont donnés table 7.3.

acide	$\text{H}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{H}$	$\text{Ph}-\text{CH}_3$	PhH	$\text{H}_2\text{C}=\text{CH}_2$	CH_4
base	$\text{H}-\text{C}\equiv\text{C}^-$	$\text{Ph}-\text{CH}_2^-$	Ph^-	$\text{H}_2\text{C}=\text{CH}^-$	CH_3^-
$\text{p}K_{\text{A}}$	25	40	43	44	48

TABLE 7.3 – $\text{p}K_{\text{A}}$ de quelques couples acido-basiques $R - \text{H} / R^-$

 Les valeurs supérieures à 14 dans la table 7.3 ne sont pas mesurées dans le solvant eau, mais dans des solvants organiques adaptés, puis un calcul sur un cycle thermodynamique permet de ramener la valeur trouvée au solvant eau. La démarche utilisée n'est pas sans présenter des difficultés, les valeurs de pK_A données doivent être considérées comme des grandeurs approximatives et non pas comme des valeurs précises. L'essentiel est l'ordre de basicité des couples $R-H / R^-$ présenté dans la table 7.3.

Ces résultats montrent que les organomagnésiens réagissent de manière quantitative avec les acides forts ou faibles (H_3O^+ , H_2O , CH_3COOH ...) voire très faibles dans l'eau (alcools $R-OH$, amines non tertiaires $RR'NH$, aldéhydes et cétones...). L'équation de la réaction avec l'eau est présentée figure 7.15 sur l'exemple du bromure de phénylmagnésium.

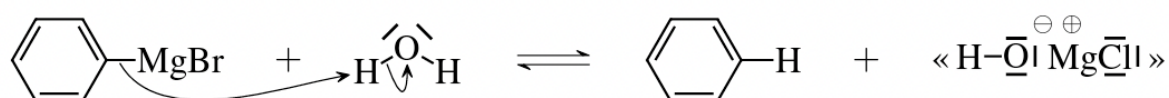


FIGURE 7.15 – Réaction acido-basique entre le chlorure de phénylmagnésium et l'eau

L'espèce $HO^- + Mg-Cl$ est notée entre guillemets car elle n'est pas mise en évidence dans l'eau. En milieu acide, l'ion magnésium(II) Mg^{2+} et l'ion chlorure Cl^- se forment. En milieu basique ou neutre, l'hydroxyde de magnésium précipite ($pK_s(Mg(OH)_2) = 10,7$ à $25\text{ }^\circ\text{C}$). La réaction acido-basique menée étant quantitative, elle peut servir à doser un organomagnésien avant son utilisation.

Cette réaction conduit à la formation d'un alcane, ce qui est une transformation rarement intéressante en synthèse organique. La mesure du volume de gaz dégagé a été utilisée pour doser l'organomagnésien (méthode de ZÉRÉVITINOV). En dehors de cette situation particulière, il s'agit d'une **réaction parasite**; elle explique la nécessité de se prémunir de toute présence d'eau dans la verrerie d'un montage de synthèse magnésienne. D'autre part, cette réaction permet de comprendre en quoi la synthèse d'un organomagnésien bifonctionnel comme $HO-CH_2-CH_2-MgBr$ est impossible, la fonction magnésienne réagissant alors sur la fonction alcool.

Synthèse des organomagnésiens vinyliques et acétyléniques

Les organomagnésiens vinyliques ($H_2C=CH-MgX$) sont plus difficiles à synthétiser à partir de magnésium métallique (utilisation du THF, solvant meilleure base de LEWIS que l'éthoxyéther). Les organomagnésiens acétyléniques ($HC\equiv C-MgX$) sont préparés par une voie différente, mettant à profit les propriétés acido-basiques des alcynes selon l'équation présentée figure 7.16.

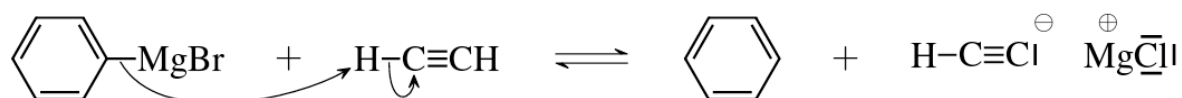


FIGURE 7.16 – Réaction acido-basique entre le chlorure de phénylmagnésium et l'éthyne modélisant la liaison ionique $C^- + Mg$

La grande différence de pK_A entre les deux couples (43 pour le couple PhH/Ph^- , 25 pour le couple $HC\equiv CH/HC\equiv C^-$, voir table 7.3) est mise à profit pour former quantitativement l'éthynylmagnésien. Ce mode de formation des organomagnésiens par une réaction acido-basique avec un organomagnésien très basique est employé assez largement.

La paire d'ions est formée dans un solvant peu polaire qui solubilise mal les ions. Étant donné que la liaison C–Mg présente un caractère ionique modéré, il semble donc plus logique de présenter les produits avec une liaison covalente. Le schéma de mouvement électronique fait alors apparaître directement la création de la nouvelle liaison C–Mg de l'organomagnésien acétylénique.

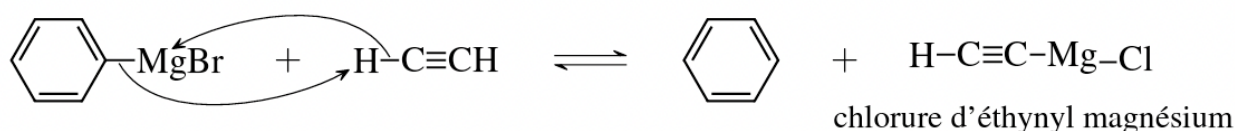


FIGURE 7.17 – Réaction acido-basique entre le chlorure de phénylmagnésium et l'éthyne modélisant la liaison covalente C–Mg

Le réactif de GRIGNARD ainsi formé peut être utilisé dans une synthèse magnésienne.

Analyse de la liaison oxygène-magnésium

Nous avons précédemment établi qu'un modèle covalent de la liaison C–Mg est préférable à un modèle ionique. L'atome d'oxygène est beaucoup plus électronégatif que l'atome de carbone (c'est l'atome le plus électronégatif après le fluor), accroissant ainsi la différence d'électronégativité entre le magnésium et l'oxygène. Par conséquent, le **choix d'une description ionique** de la liaison O–Mg peut se justifier, comme dans l'espèce « $HO^- + Mg-Cl$ » abordée lors de la réaction d'un magnésien sur l'eau. Nous gardons dans cet ouvrage cette notation plutôt que la notation O–Mg de liaison covalente.

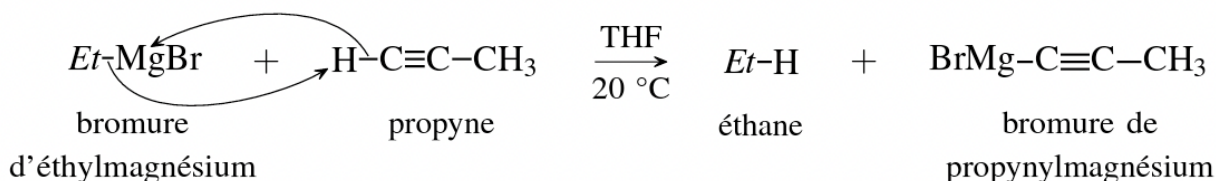
Exercice résolu

Synthèse d'un organomagnésien mixte acétylénique

On met en présence du propyne et du bromure d'éthylmagnésium commercial dans le THF à 20 °C. Quel nouvel organomagnésien mixte obtient-on ? Quel est le sous-produit de la réaction ? Pourquoi n'a-t-on pas utilisé le bromure de phénylmagnésium (lui aussi commercial) pour réaliser cette synthèse ?

Réponse :

L'équation de la réaction qui se produit est présentée ci-dessous.



On forme le bromure de propynylmagnésium et le sous-produit de la réaction est l'éthane, gaz très peu soluble dans le THF et donc facilement éliminé du milieu réactionnel. L'utilisation de bromure de phénylmagnésium aurait conduit à la formation de benzène comme sous-produit de réaction (non gazeux et très toxique).

Atmosphère inerte

Les organomagnésiens mixtes réagissent avec le dioxygène de l'air pour conduire à température ambiante à des **alcools** ou, à basse température, à des **peroxydes**, composés très réactifs (figure 7.18).

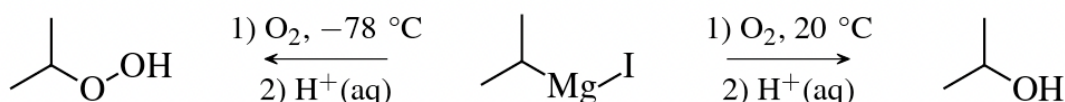


FIGURE 7.18 – Réactions des organomagnésiens mixtes avec le dioxygène

Ces réactions ne présentent qu'un intérêt limité en synthèse organique et constituent des **réactions parasites**. L'organomagnésien mixte formé est détruit : il ne réagit pas avec la molécule choisie par l'opérateur et forme des produits secondaires qui constituent des impuretés du produit principal, dont la présence peut compliquer les opérations de purification. Il est donc nécessaire de protéger de l'air les organomagnésiens après leur formation. Pour cela :

- dans les meilleures conditions, le magnésien est préparé sous atmosphère inerte d'argon ou de diazote ;
- si le laboratoire ne permet pas une telle installation, le magnésien est préparé au reflux du solvant et toutes les ouvertures du ballon sont fermées, exception faite de celle possédant le desséchant ; les vapeurs de solvant formées contribuent à chasser partiellement l'air du ballon, le magnésien est rapidement utilisé *in situ* par la suite ;
- il existe des bouteilles commerciales de magnésiens en solution ; dans ce cas, le réactif de GRIGNARD est prélevé à la seringue, sous atmosphère inerte, avant d'être additionné au milieu de réaction.

3 Addition nucléophile (A_N) sur le groupe $C=O$

3.1 Addition nucléophile sur un aldéhyde ou une cétone

Aldéhydes et cétones comme réactifs électrophiles

Les aldéhydes et les cétones présentent le **groupe fonctionnel carbonyle** $C=O$ qui peut être identifié en spectroscopie infrarouge par une bande d'absorption intense vers 1715 cm^{-1} (voir chapitre 14, *Spectroscopies*). Leur formule ainsi que des exemples sont proposés figure 7.19.

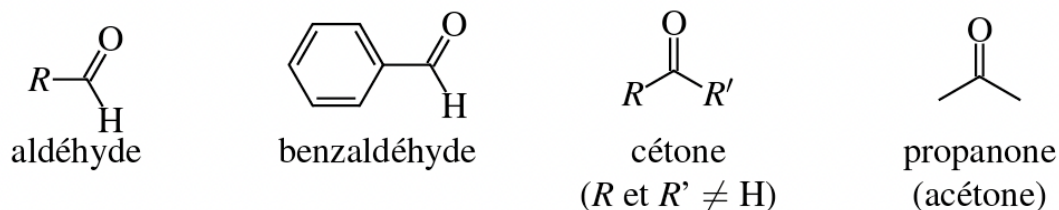


FIGURE 7.19 – Formule topologique d'un aldéhyde et d'une cétone ; exemples

L'atome de carbone du groupe carbonyle est **électrophile** comme le montre la forme mésomère à séparation de charge en accord avec l'électronégativité des éléments (figure 7.20).

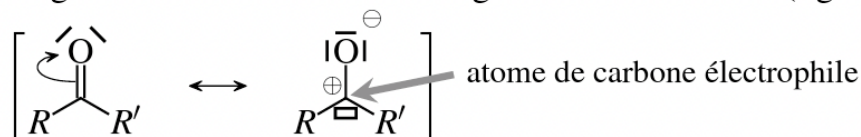


FIGURE 7.20 – Forme mésomère d'un aldéhyde ou d'une cétone mettant en évidence le caractère électrophile de l'atome de carbone du groupe carbonyle

Équation de réaction et conditions opératoires

L'addition nucléophile d'un organomagnésien mixte de GRIGNARD sur un aldéhyde ou une cétone suivie d'une hydrolyse en milieu acide conduit à la formation d'un alcool.

Comme cela a été établi précédemment, un réactif de GRIGNARD est un **nucléophile**, qui peut donc réagir avec un **électrophile** tel qu'un aldéhyde ou une cétone. Le schéma général de la réaction est présenté figure 7.21.

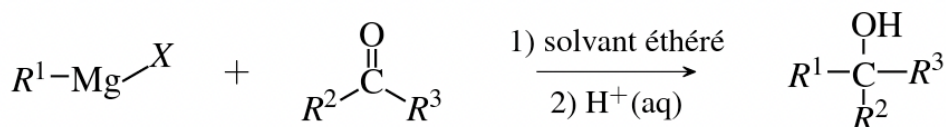


FIGURE 7.21 – Réaction entre un réactif de GRIGNARD et un aldéhyde ou une cétone

Pour une cétone, la réaction a lieu en général au reflux du solvant, et à 0 °C pour un aldéhyde. Elle est suivie d'une **hydrolyse** le plus souvent **en milieu acide** afin d'éviter la précipitation d'hydroxyde de magnésium, qui complique les procédures d'extraction du produit. Les rendements sont bons. L'acide chlorhydrique dilué est préféré à l'acide sulfurique. Dans le cas des alcools primaires et secondaires, le sel obtenu $MgCl_2$ est notablement plus soluble que $MgSO_4$ et permet d'employer une quantité plus faible d'eau. Dans le cas des alcools tertiaires, le choix de l'acide chlorhydrique permet de limiter les risques de transformation de l'alcool tertiaire en alcène par déshydratation. Dans le cas d'alcools tertiaires présentant au moins un groupe alkyle ou aryle en position β , l'hydrolyse est réalisée par une solution aqueuse de chlorure d'ammonium car la déshydratation est rapide. Les réactions de déshydratation des alcools en milieu acide sont étudiées en deuxième période. Des exemples de synthèse d'alcools à partir de différents organomagnésiens sont proposés figure 7.22.

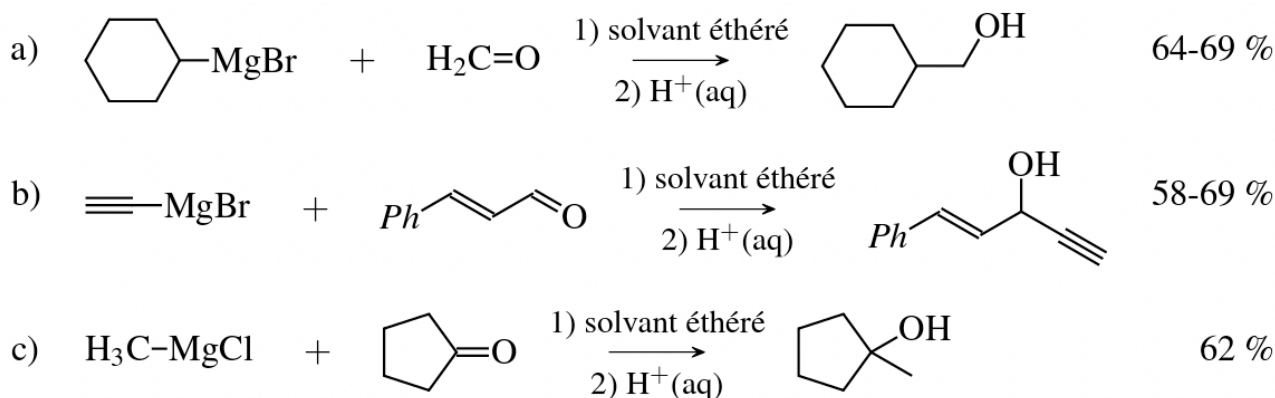


FIGURE 7.22 – Réaction d'un organomagnésien mixte sur a) du méthanal b) un aldéhyde c) une cétone

Les alcools obtenus diffèrent par le nombre de groupes alkyles liés à l'atome de carbone porteur du groupe hydroxyle -OH. Les alcools sont nommés en **classe** (primaire, secondaire et tertiaire) suivant le degré de substitution de l'atome de carbone fonctionnel (figure 7.23).



FIGURE 7.23 – Définition de la classe d'un alcool

L'analyse des exemples de la figure 7.23 montre le résultat suivant :

L'addition nucléophile d'un organomagnésien mixte :

- sur du méthanal conduit à la formation d'un alcool primaire ;
- sur un autre aldéhyde conduit à la formation d'un alcool secondaire ;
- sur une cétone conduit à la formation d'un alcool tertiaire.

L'exemple (b) présenté figure 7.22 montre qu'il est possible d'obtenir un composé possédant plusieurs fonctions chimiques (molécule polyfonctionnelle) au moyen de la réaction d'addition nucléophile d'un organomagnésien sur un aldéhyde, ce qui en fait un outil essentiel en synthèse.

Mécanisme

Le mécanisme simplifié de la réaction est constitué d'une **addition nucléophile** (A_N), suivie d'une hydrolyse de l'ion alcoolate obtenu. Il est présenté figure 7.24. Un mécanisme plus proche de la réalité est présenté au paragraphe 3.1

À l'issue de la première étape, l'anion obtenu est un **ion alcoolate**, base conjuguée d'un alcool. Le couple ROH/RO^- a un $\text{p}K_A$ de l'ordre de 16 : la réaction sur l'eau, en milieu acide ou non, est quantitative. La première étape est présentée avec le symbolisme de la double flèche, néanmoins l'acte élémentaire en sens inverse n'est pas observé dans les conditions usuelles.

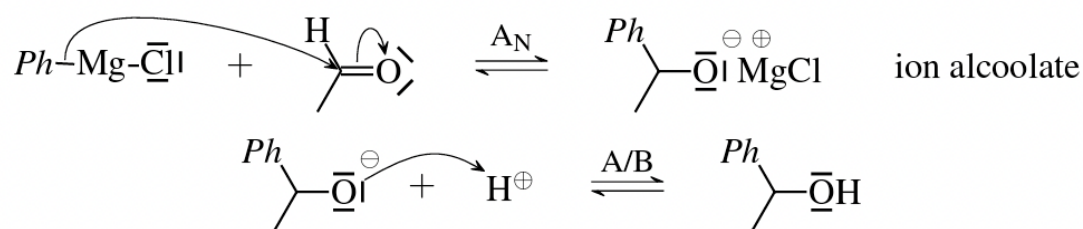


FIGURE 7.24 – Mécanisme simplifié de l'addition d'un organomagnésien mixte sur un aldéhyde ou une cétone

Aspect stéréochimique

Les résultats expérimentaux et l'analyse de la réaction par les orbitales moléculaires (qui sera effectuée en seconde année) montrent que le chemin réactionnel conduisant à l'état de transition de plus faible énergie nécessite que le réactif de GRIGNARD s'approche de manière presque orthogonale au plan de la double liaison C=O. En utilisant un organomagnésien achiral et un aldéhyde ou une cétone achiraux, il y a **équiprobabilité** d'addition nucléophile **sur les deux côtés du plan** (figure 7.25). La réaction présentée n'est pas stéréosélective.

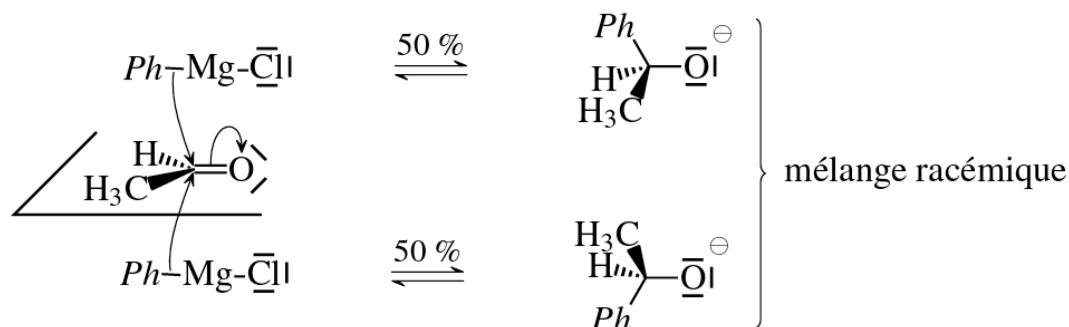


FIGURE 7.25 – Aspect stéréochimique de l'étape d'addition nucléophile sur un aldéhyde

Lorsque les deux faces du groupe carbonyle ne sont pas équivalentes, le réactif nucléophile s'additionne préférentiellement sur la face la plus accessible. L'effet est particulièrement visible sur les cétones engagées dans des squelettes carbonés rigides, comme le système bicyclique de la figure 7.26.

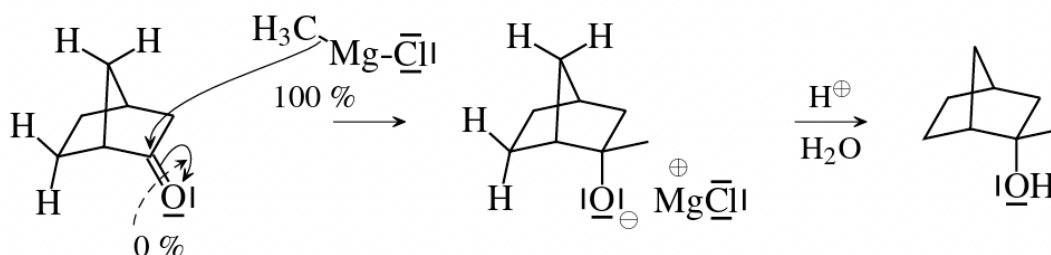


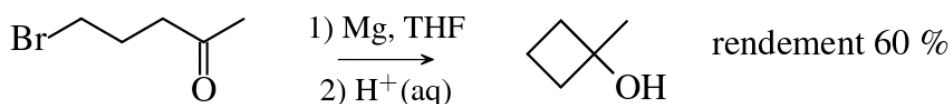
FIGURE 7.26 – Addition d'un organomagnésien mixte sur une cétone dont les deux faces ne sont pas équivalentes

Les deux demi-espaces de part et d'autre du plan défini par la double liaison C=O sont différemment encombrés. La réaction présentée est diastéréosélective; si elle est menée sur l'énantiomère de cette cétone, elle conduit à la formation de l'alcool énantiomère : elle est aussi **stéréospécifique**.

Exercice résolu

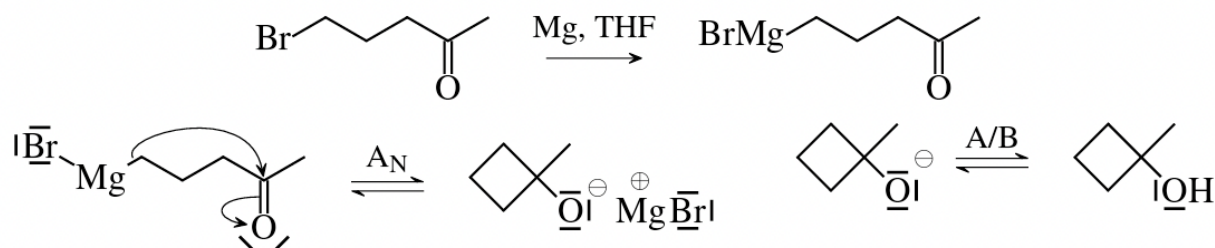
Cyclisation lors d'une synthèse magnésienne

Interpréter en termes mécanistiques la réaction ci-contre :



Réponse :

Dans un premier temps, on forme un organomagnésien mixte, qui réagit ensuite de manière intramoléculaire sur la fonction cétone :



Mécanisme à six centres

De nombreux faits expérimentaux, qui ne sont pas développés dans le cadre de cet ouvrage, sont en faveur d'un **mécanisme moins simple** que celui présenté jusqu'ici passant par la formation préalable d'un adduit acide-base de LEWIS (figure 7.27) entre l'atome d'oxygène du groupe carbonyle (base de LEWIS) et l'atome de magnésium du réactif de GRIGNARD. Cet adduit exalte le caractère électrophile de l'atome de carbone du groupe carbonyle, ce qui apparaît sur la forme mésomère de cet adduit présentant une lacune électronique sur l'atome de carbone (figure 7.27).

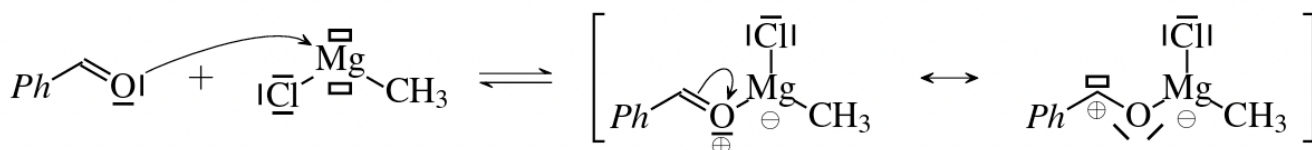


FIGURE 7.27 – Formation de l'adduit acide-base de LEWIS

L'adduit acide-base de LEWIS subit ensuite l'addition d'une deuxième molécule d'organomagnésien (voir figure 7.28). L'état de transition de la réaction d'addition, appelé **état de transition à six centres** est particulièrement stable pour des raisons géométriques et électroniques.

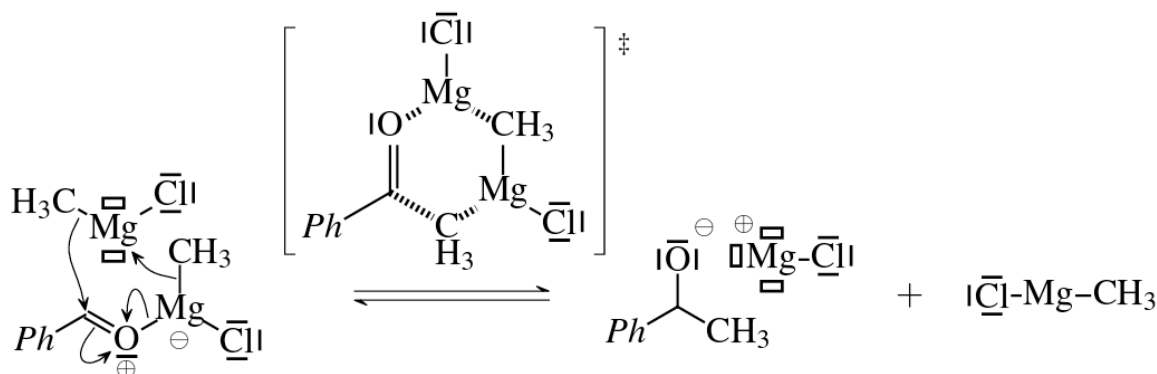


FIGURE 7.28 – Mécanisme d'addition nucléophile à six centres

Réactions parasites

Énolisation

Une première réaction parasite peut se produire pour les aldéhydes et les cétones possédant un atome d'hydrogène sur un atome de carbone lié au groupe carbonyle C=O (nommé carbone α). En effet, un proton H^+ peut être arraché sur cette position, le couple acide-base correspondant ayant un pK_A de l'ordre de 25 (figure 7.29).

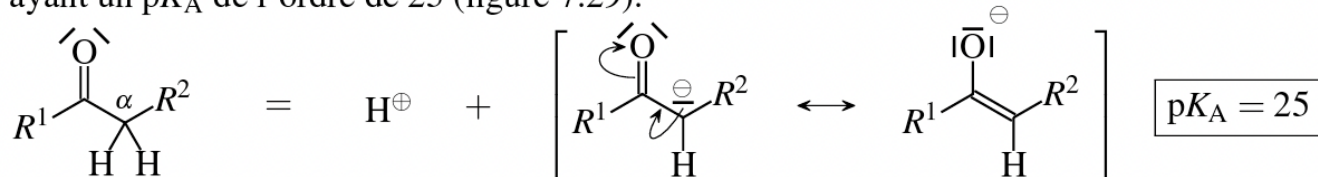


FIGURE 7.29 – Couple acide-base cétone/énolate

Un organomagnésien étant une base forte, il peut réagir avec l'aldéhyde ou la cétone pour conduire à la formation de l'ion énolate, composé qui n'est pas susceptible de subir rapidement une addition nucléophile. L'hydrolyse acide de fin de synthèse redonne l'aldéhyde ou la cétone de départ (figure 7.30).

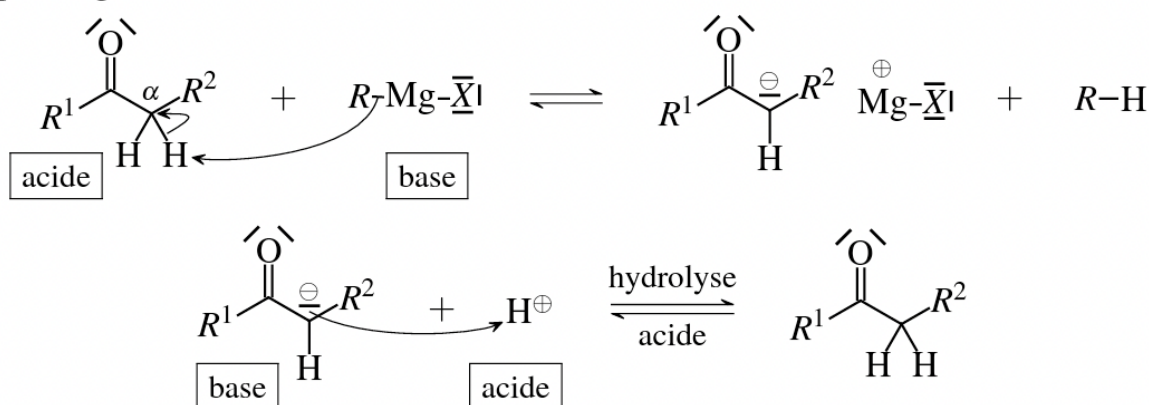


FIGURE 7.30 – Réaction parasite d'énolisation d'un aldéhyde ou d'une cétone

La réaction acido-basique est en général lente devant la réaction d'addition nucléophile. Cette réaction d'énolisation est exceptionnelle avec les aldéhydes et observée dans le cas des cétones, surtout encombrées.

Réduction

Les organomagnésiens possédant un atome d'hydrogène sur l'atome de carbone lié à l'atome de carbone porteur de l'atome de magnésium peuvent conduire à l'addition d'un ion hydruure sur le groupe carbonyle, conduisant à la formation d'un alcool après hydrolyse et d'un alcène, suivant le schéma présenté figure 7.31.

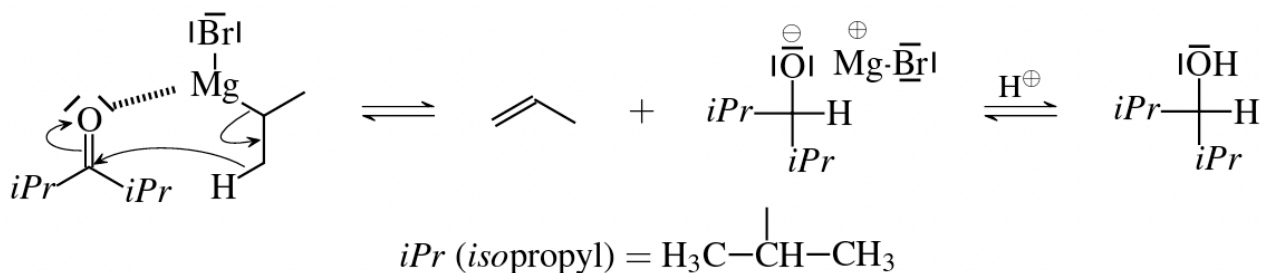


FIGURE 7.31 – Réaction parasite de réduction d'une cétone

L'aldéhyde ou la cétone est transformé en alcool primaire ou secondaire, après hydrolyse, ce qui constitue une réaction de réduction. Cette réaction est d'autant plus rapide que la cétone est encombrée.

3.2 Addition nucléophile sur le dioxyde de carbone

Équation de réaction et conditions opératoires

L'addition nucléophile de l'organomagnésien mixte de GRIGNARD $R-MgX$ sur le dioxyde de carbone suivie d'une hydrolyse en milieu acide conduit à la formation de l'acide carboxylique $R-COOH$.

L'atome de carbone du dioxyde de carbone est électrophile et subit la réaction d'**addition nucléophile** avec un organomagnésien mixte. L'équation de la réaction est présentée figure 7.32.

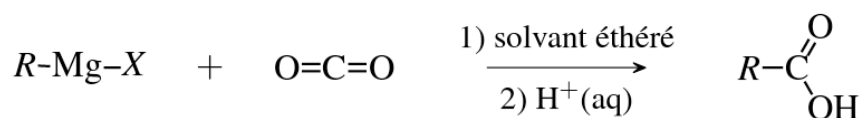


FIGURE 7.32 – Réaction d'addition d'un organomagnésien mixte sur le dioxyde de carbone

Le dioxyde de carbone est introduit dans le milieu soit sous forme solide (appelée carboglace dont la température de sublimation est de $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$), soit sous forme gazeuse à température ambiante, afin d'éviter l'introduction d'eau atmosphérique qui se condense sur la carboglace. Le bon rendement de la réaction fait que les applications en synthèse organique sont nombreuses.

Mécanisme

Le mécanisme simplifié de la réaction est une addition nucléophile de l'organomagnésien mixte sur l'une des deux liaisons $C=O$ du dioxyde de carbone, suivie d'un échange acido-basique (noté A/B) lors de l'hydrolyse en milieu acide (figure 7.33).

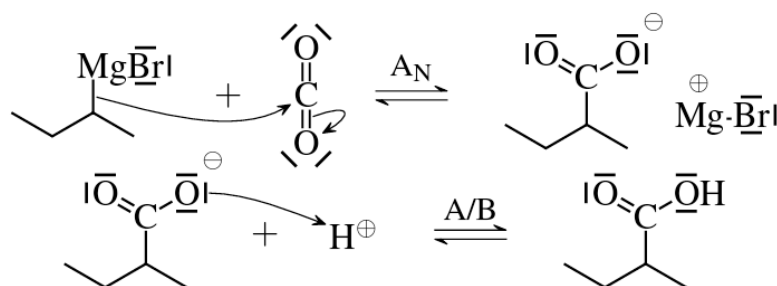


FIGURE 7.33 – Mécanisme de réaction d'un organomagnésien mixte sur le dioxyde de carbone

Un mécanisme plus proche de la réalité fait de nouveau intervenir le rôle d'acide de LEWIS du magnésium et de base de LEWIS du dioxyde de carbone pour exalter le caractère électrophile de l'atome de carbone, comme cela a été présenté dans le cas de l'addition sur les aldéhydes et les cétones (voir figure 7.27).

3.3 Addition nucléophile sur un nitrile

Cette réaction ne figure pas explicitement au programme mais est présentée ici en raison de sa similitude avec les réactions des organomagnésiens mixtes sur les aldéhydes, les cétones et le dioxyde de carbone.

Équations de réactions et conditions opératoires

L'addition nucléophile d'un organomagnésien mixte de GRIGNARD sur un nitrile suivie d'une hydrolyse en milieu acide conduit à la formation d'une cétone, et dans quelques cas à une imine.

Les nitriles sont des molécules portant le groupe fonctionnel $-C \equiv N$, identifié en spectroscopie infrarouge par une bande intense vers 2200 cm^{-1} (voir chapitre 14, *Spectroscopies*). Par analogie avec les aldéhydes et les cétones, une forme mésomère représentative d'un nitrile fait apparaître le **caractère électrophile de l'atome de carbone** lié à l'atome d'azote (figure 7.34).

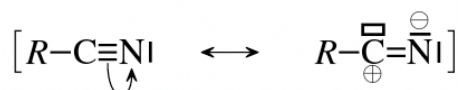


FIGURE 7.34 – Forme mésomère d'un nitrile mettant en évidence le caractère électrophile de l'atome de carbone lié à l'atome d'azote

La réaction d'**addition nucléophile** d'un organomagnésien mixte sur le groupe fonctionnel nitrile conduit à la formation de la base conjuguée d'une **imine** et l'hydrolyse en milieu acide permet de former d'abord l'imine par protonation de l'atome d'azote, en général instable en milieu acide aqueux, qui conduit à la **cétone**, comme cela est présenté figure 7.35. Les imines sont les analogues azotés des aldéhydes et cétones, de formule générale $RR'C=NH$ (l'azote peut être substitué par un groupe alkyle ou aryle).

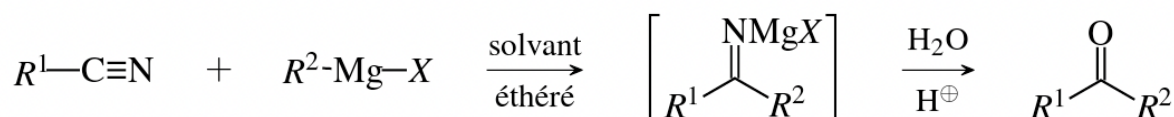


FIGURE 7.35 – Équation de réaction d'un organomagnésien mixte sur un nitrile

La réaction très utile en synthèse conduit à des rendements généralement bons, comme l'illustre la figure 7.36.

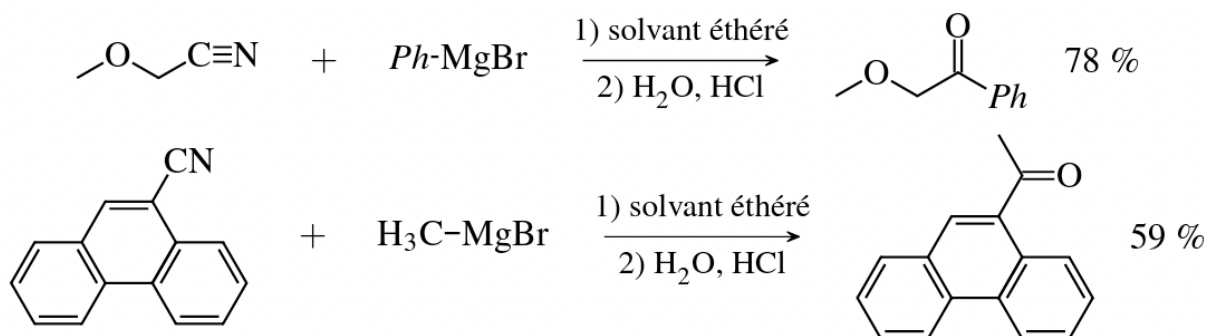


FIGURE 7.36 – Exemples de réaction d'un organomagnésien mixte sur un nitrile

Mécanisme d'obtention de l'imine

La première étape du mécanisme est une **addition nucléophile**, semblable à celle déjà examinée dans le cas de l'addition des organomagnésiens mixte sur les aldéhydes, les cétones ou le dioxyde de carbone (voir figure 7.37) :

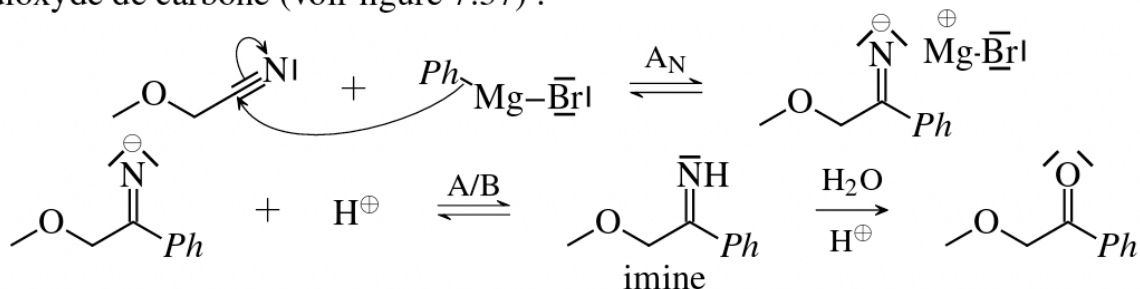


FIGURE 7.37 – Mécanisme de l'addition d'un organomagnésien mixte sur un nitrile

L'addition nucléophile (catalysée par le rôle acide de LEWIS de l'organomagnésien mixte) **suivie de l'hydrolyse en milieu acide** conduit dans un premier temps à la formation d'une imine, qui n'est stable en milieu aqueux que dans le cas où les deux substituants sont des groupes aromatiques (noyaux benzéniques). Le mécanisme de l'hydrolyse de l'imine pour donner la cétone n'est pas détaillé ici : il s'agit d'une succession d'étapes élémentaires (échanges acido-basiques, addition nucléophile et élimination) conduisant à la formation de la cétone (figure 7.37).