

Chapitre 16

Stratégie de synthèse en chimie organique : Réactions d'additions nucléophiles- Intérêt des organométalliques

1-Les objectifs du chapitre

Ce que je dois connaître

- Le protocole expérimental et **les conditions opératoires** de la préparation d'un organomagnésien mixte.
- La **réactivité** des organomagnésiens.
- L'intérêt des organomagnésiens (plus généralement des organométalliques) dans la **création de liaisons C-C**.

Ce que je dois savoir faire

- Justifier **l'inversion de polarité** sur l'atome de carbone après l'insertion d'un atome de magnésium dans la liaison carbone-halogène (C-X).
- Identifier le **site électrophile sur le substrat** pour effectuer l'action de l'organomagnésien sur celui-ci.
- Utiliser le formalisme des flèches courbes pour écrire le **mécanisme d'addition nucléophile** des organomagnésiens sur un substrat.
- Savoir donner le produit de l'action d'un organomagnésien sur un substrat suivie **d'hydrolyse acide**.
- Savoir prévoir les réactifs utiliser lors de la synthèse magnésienne d'un alcool ou d'un acide carboxylique.
- Savoir effectuer **une rétrosynthèse**.

2-Je maîtrise l'essentiel du chapitre

a-Synthèse d'un organomagnésien et sa réactivité chimique

Organomagnésien: Définition

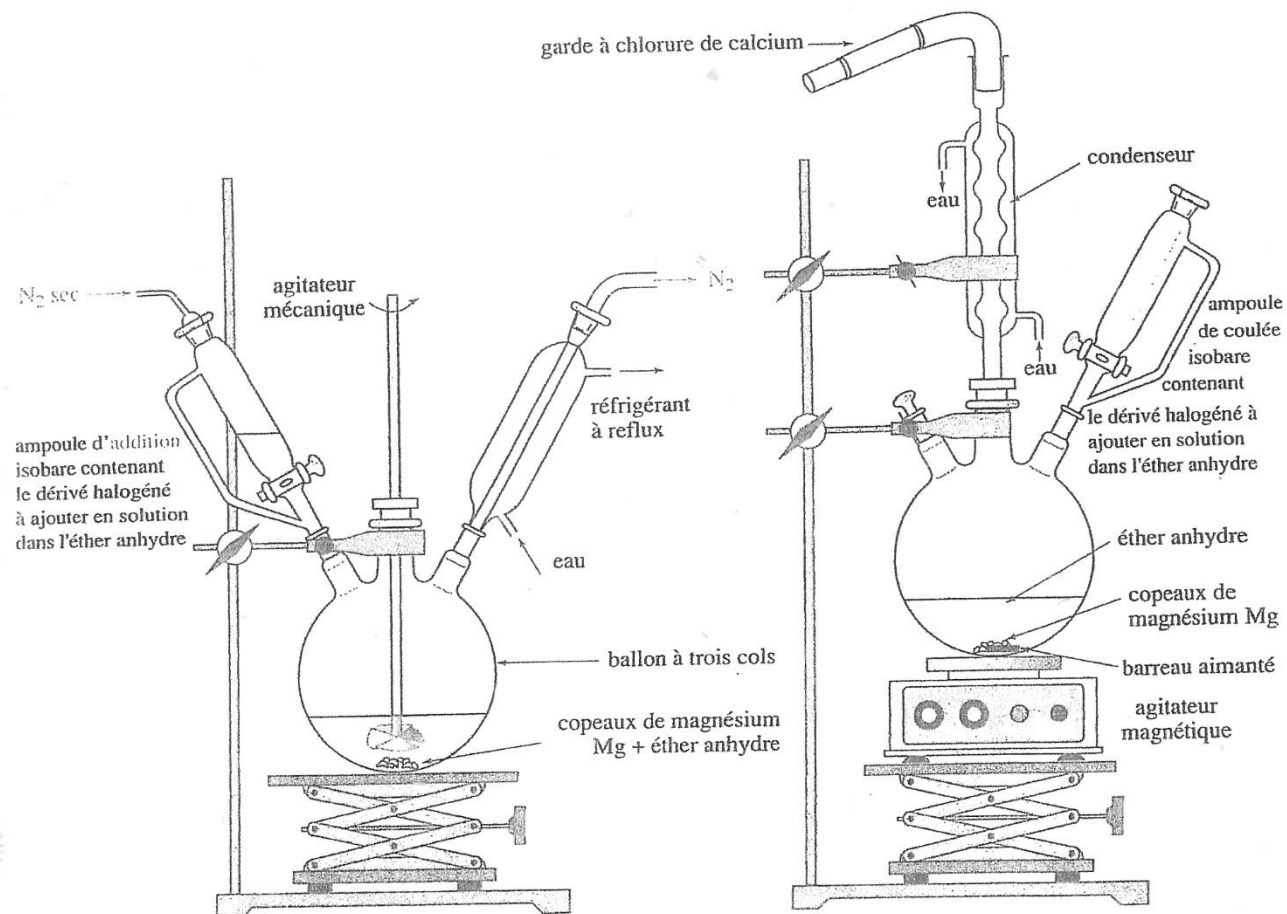
- Un organomagnésien est l'un des organométalliques les plus utilisés
- Un organométallique est un composé contenant une liaison carbone-métal polarisée ($C^{\delta-} - M^{\delta+}$).
- Un organomagnésien contient une liaison carbone-magnésium ($C^{\delta-} - Mg^{\delta+}$)
- On s'intéresse au cas des organomagnésiens mixtes R-MgX.

Organomagnésien: Préparation

- S'obtient par action directe du magnésium métallique (Mg) sur un halogénoalcane (R-X) en milieu **rigoureusement anhydre**, dans un **solvant polaire aprotique base de Lewis** (afin de stabiliser l'organomagnésien) (diéthyléther ou le THF (tétrahydrofurane))
- On agite mécaniquement les deux réactifs pour les faire réagir car phases différentes.
- On peut amorcer la réaction avec un cristal de diiode (s).
- L'halogénoalcane est **versé goutte à goutte dilué dans l'éther à l'aide d'une ampoule de coulée** sur le Magnésium solide et doit être toujours en défaut par rapport à Mg pour éviter la réaction de duplication de Wurtz.
- Pour le montage utilisé: voir ci-dessous

Organomagnésien: Réactivité

- La liaison C- Mg a **un caractère ionique marqué**.
- Les organomagnésiens sont des donneurs de carbanions R- . donc ils sont à la fois base et nucléophile. ainsi;
- Les organomagnésiens en qualité de base de Bronsted réagissent avec les composés possédant des hydrogènes mobiles.
- en qualité de nucléophiles très puissants, ils réalisent des **Substitutions Nucléophiles sur les sites électrophiles saturés** et des **additions nucléophiles sur les sites électrophiles insaturés**.



Doc. 1 Montages pour une synthèse magnésienne avec balayage de diazote (a) ; sans balayage (b).

- a) L'emploi d'une ampoule d'addition, ou ampoule de coulée, isobare permet l'introduction d'un réactif en laissant le bouchon sur l'ampoule.
- b) Une garde à chlorure de calcium, retenu entre deux tampons de laine de verre, laisse le contenu du ballon sous la pression atmosphérique, mais évite les rentrées d'humidité de l'air.

b-Réactions utilisant la propriété basique (de Bronstéd) des organomagnésiens

Réactions avec les composés à H mobile

- Les organomagnésiens sont des **bases très fortes** et réagissent donc avec tous les composés à hydrogène mobile de type AH. le bilan de la réaction s'écrit:
- $\text{RMgX} + \text{AH} = \text{RH} + \text{AMgX}$
- exemple avec H_2O : $\text{R-MgX} + \text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{RH} + \text{Mg}^{2+} + \text{X}^- + \text{HO}^-$
- Les **composés à H mobile possèdent un H portant une charge partielle positive**. On peut citer comme composés à H mobile : Alcool (R-OH), phénol (Ph-OH), Amine (R-NH₂), Alcyne (R-C≡C-H, acide carboxylique (R-COOH)....

Doser les composés à H mobile: Utilisation des organomagnésiens

- On utilise une réaction acide base où l'alcane formé par action de l'organomagnésien est gazeux.
- exemple: Dosage d'un alcool (exemple de composé à H mobile)
- $\text{R-OH} + \text{CH}_3\text{-MgBr} \rightarrow \text{R-O-MgBr} + \text{CH}_{4(g)}$ par hydrolyse acide on régénère l'alcool selon
- $\text{R-O-MgBr} + \text{H}^+/\text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{R-OH} + \text{Mg}^{2+} + \text{Br}^-$

Préparation des organomagnésiens acétyléniques

- Remarque: L'action directe d'un halogénure d'alcyne (R-C≡C-X) sur le métal Mg dans l'éther anhydre ne permet pas de préparer un organomagnésien acétylénique (R-C≡C-MgX) comme c'est le cas avec les halogénoalcane.
- On utilise la voie de synthèse suivante:
- $\text{R-C}\equiv\text{C-H}^{(\delta^+)} + \text{CH}_3\text{-MgBr} \rightarrow \text{R-C}\equiv\text{C-MgBr} + \text{CH}_{4(g)}$

C-Réactions de substitution nucléophile utilisant la propriété nucléophile des organomagnésiens

Réaction de substitution nucléophile sur les halogénoalcane

- Les organomagnésiens réagissent sur les halogénoalcane ($R'-X$) par **substitution nucléophile** selon le bilan: $R-MgX + R'-X \rightarrow R-R' + MgX_2$ (c'est la réaction de Wurtz)
- Le carbone fonctionnel de l'halogénoalcane constitue **un site électrophile**.
- Remarque 1: Pour éviter cette réaction (considérée comme parasite lors de la synthèse de l'organomagnésien), on ajoute l'halogénoalcane goutte à goutte sur le magnésium en excès dans l'éther anhydre lors de la synthèse des organomagnésiens.
- Remarque 2: Cette réaction peut être utilisée pour faire **un allongement de chaîne carbonée**.

Dosage des organomagnésiens par SN sur I_2

- Il est possible de doser un organomagnésien. Pour cela on ajoute dans un premier temps un excès connu de diiode à la solution magnésienne. Il se produit une réaction de substitution nucléophile de l'organomagnésien sur le diiode dans l'éther selon:
- $R-MgBr + I_2 \rightarrow R-I + XMg-I$
- Dans un deuxième temps on effectue un dosage redox en retour du diiode restant par le thiosulfate $S_2O_3^{2-}$ selon:
- $I_2 + 2 S_2O_3^{2-} \rightarrow 2 I^- + S_4O_6^{2-}$

d-Réactions d'addition nucléophile utilisant la propriété nucléophile des organomagnésiens

Addition nucléophile des organomagnésiens sur les époxydes

- L'addition nucléophile d'un organomagnésien sur un époxyde conduit à un alcool après hydrolyse acide. C'est une **réaction sous contrôle cinétique de type stérique**: l'attaque s'effectue sur le carbone le moins encombré (* bilan réactionnel ci-dessous)
- Intérêt des organomagnésiens: **synthèse d'alcool avec allongement de la chaîne carbonée.**

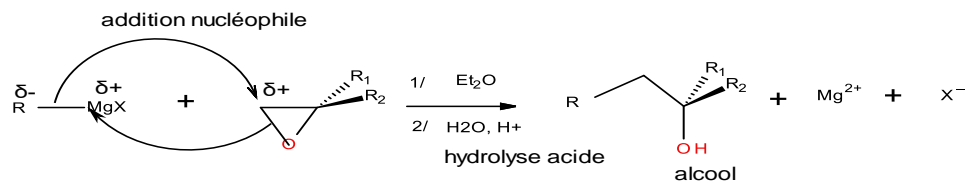
Addition nucléophile des organomagnésiens sur les composés carbonylés

- L'addition nucléophile d'un organomagnésien sur un composé carbonylé (aldéhyde ou cétone) conduit à un alcool après hydrolyse en milieu acide (pour éviter la précipitation de $Mg(OH)_2(s)$).
- Remarque: la classe de l'alcool obtenu dépend de la nature du composé carbonylé utilisé:
- méthanal ($H_2C=O$) → alcool I^{aire}; aldéhyde ($RCH=O$) → alcool II^{aire}; cétone ($R-CO-R'$) → alcool III^{aire}
- Intérêt des organomagnésiens: **synthèse d'alcool avec allongement de la chaîne carbonée.**
- (* bilan ci-dessous)

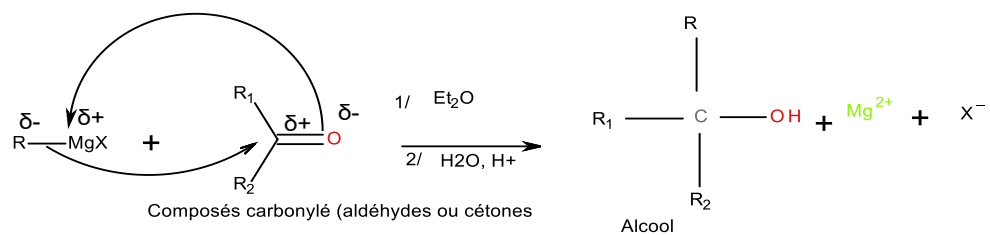
Addition nucléophile des organomagnésiens sur le dioxyde de carbone CO_2

- L'addition nucléophile d'un organomagnésien sur le dioxyde de carbone CO_2 conduit à un acide carboxylique $RCOOH$ après hydrolyse acide.
- Remarque: lors de la synthèse d'un organomagnésien, il est souhaitable de travailler sous atmosphère inerte d'azote car le dioxyde de carbone de l'air peut se dissoudre dans le solvant et réagir avec l'organomagnésien. cette réaction peut donc être considérée comme parasite.

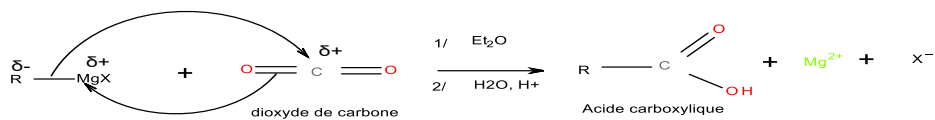
- Addition nucléophile sur les époxydes : bilan réactionnel



- Addition nucléophile sur les composés carbonylés : aldéhydes et cétones.



- Addition nucléophile sur le dioxyde de carbone



3-Je sais écrire un mécanisme d'addition nucléophile

Fiche méthode 1 : Comment déterminer le produit formé lors de l'addition nucléophile d'un organomagnésien mixte sur un époxyde ?

Addition
nucléophile de
R-MgX sur un
époxyde.

- Noter la polarité de la liaison C-Mg et repérer le **site nucléophile de l'organomagnésien R-MgX**.
- Repérer les sites électrophiles sur le substrat époxyde: se sont les carbones fonctionnels portant l'oxygène de l'oxacyclopropane.
- Décrire par des flèches courbes l'addition nucléophile de l'organomagnésien sur le site électrophile de l'époxyde.
- **Attention l'attaque nucléophile de l'organomagnésien se fait sur le carbone le moins encombré de l'époxyde.**
- L'attaque s'effectue **en position anti de l'ouverture de l'époxyde** et simultanément.
- Ecrire le bilan de l'hydrolyse acide du produit d'addition . Il n'y a pas précipitation de $Mg(OH)_2$ mais libération de Mg^{2+} et Br^- .
- Vérifier l'obtention d'un alcool après hydrolyse.

Fiche méthode 2 : Comment déterminer le produit formé lors de l'addition nucléophile d'un organomagnésien mixte sur un aldéhyde ?

Addition nucléophile de R-MgX sur un aldéhyde.

- Noter la polarité de la liaison C-Mg et repérer le site nucléophile de l'organomagnésien R-MgX.
- Repérer le site électrophile sur le substrat aldéhyde: **c'est le carbone fonctionnel du groupe carbonyle.**
- Décrire par des flèches courbes l'addition nucléophile de l'organomagnésien sur le site électrophile de l'aldéhyde.
- Attention (en cas de stéréochimie) Le carbone fonctionnel de l'aldéhyde étant trigonal plan, l'attaque nucléophile de l'organomagnésien s'effectue de manière équiprobable de par et d'autre du plan contenant le carbonyle. Dans le cas de l'obtention d'un carbone asymétrique, on obtient alors un mélange racémique.
- Ecrire le bilan de l'hydrolyse acide du produit d'addition . Il n'y a pas précipitation de $\text{Mg}(\text{OH})_2$ mais libération de Mg^{2+} et Br^- .
- Vérifier **l'obtention d'un alcool secondaire après hydrolyse.**

Fiche méthode 3 : Comment déterminer le produit formé lors de l'addition nucléophile d'un organomagnésien mixte sur une cétone?

Addition nucléophile de R-MgX sur une cétone

- Noter la polarité de la liaison C-Mg et repérer le site nucléophile de l'organomagnésien R-MgX.
- Repérer le site électrophile sur le substrat cétone: c'est le carbone fonctionnel du groupe carbonyle de la cétone.
- Décrire par des flèches courbes l'addition nucléophile de l'organomagnésien sur le site électrophile de la cétone.
- Attention (en cas de stéréochimie), le carbone fonctionnel de la cétone étant trigonal plan, l'attaque nucléophile de l'organomagnésien se fait de par et d'autre du plan de manière équiprobable. Dans le cas de l'obtention d'un carbone asymétrique, on obtient un mélange racémique.
- Ecrire le bilan de l'hydrolyse acide du produit d'addition . Il n'y a pas précipitation de $\text{Mg}(\text{OH})_2$ mais libération de Mg^{2+} et Br^- .
- Vérifier l'obtention d'un alcool tertiaire après hydrolyse.

Fiche méthode 4 : Comment déterminer le produit formé lors de l'addition nucléophile d'un organomagnésien mixte sur le dioxyde de carbone ?

Addition
nucléophile de
R-MgX sur le
dioxyde de
carbone CO₂

- Noter la polarité de la liaison C-Mg et repérer le site nucléophile de l'organomagnésien R-MgX.
- Repérer le site électrophile sur le dioxyde de carbone: **c'est le carbone.**
- Décrire par des flèches courbes l'addition nucléophile de l'organomagnésien sur le carbone de CO₂.
- Ecrire le bilan de l'hydrolyse acide du produit d'addition . Il n'y a pas précipitation de Mg(OH)₂ mais libération de Mg²⁺ et Br⁻. Vérifier **l'obtention d'un acide carboxylique après hydrolyse.**

4-Je sais utiliser les organomagnésiens en synthèse- Rétrosynthèse

Fiche méthode 5-Comment prévoir les réactifs utilisés lors de la synthèse magnésienne d'un alcool ?

Rétrosynthèse de la
synthèse magnésienne d'un
alcool.

- La synthèse magnésienne d'un alcool met en jeu la réaction d'addition nucléophile d'un R-MgX sur un composé carbonylé. La nature du composé carbonylé dépend de la classe de l'alcool à obtenir.
- -Sur une représentation du produit à obtenir, mettre en évidence les coupures possibles, associées à la création d'une liaison C-C au niveau de l'atome de carbone fonctionnel de l'alcool.
- Dédire les synthons respectivement associés à l'espèce électrophile et à l'espèce nucléophile.
- Le synthon "électrophile " est issu du composé carbonylé, le synthon nucléophile est issu de l'organomagnésien mixte. En déduire la nature des réactifs utilisés lors de la synthèse de l'alcool.

Fiche méthode 6-Comment prévoir les réactifs utilisés lors de la synthèse magnésienne d'un acide carboxylique ?

Rétrosynthèse de la synthèse magnésienne d'un acide carboxylique.

- La synthèse magnésienne d'un acide carboxylique s'effectue par addition nucléophile d'un organomagnésien mixte sur le dioxyde de carbone.
- Sur une représentation du produit à obtenir, mettre en évidence la déconnexion associée à la création d'une liaison C-C au niveau de l'atome de carbone fonctionnel de l'acide carboxylique.
- En déduire les synthons respectivement associés à l'espèce électrophile et à l'espèce nucléophile.
- Le synthon "électrophile" est issu du dioxyde de carbone, le synthon "nucléophile" est issu de l'organomagnésien mixte. en déduire la nature de l'organomagnésien mixte utilisé lors de la synthèse de l'acide carboxylique.