

Chapitre 8 — Réactions d'additions nucléophiles

Table des matières

1	Données structurales	1
1.1	La double liaison C=O : le carbone électrophile	1
1.2	Les liaisons carbone-métal : le carbone nucléophile	1
1.3	Schéma d'une addition nucléophile sur une liaison C=O	2
2	Les réactifs de Grignard	2
2.1	Présentation et nomenclature	2
2.2	Équation de réaction	3
2.3	Mise en œuvre expérimentale	3
2.4	Nucléophilie et basicité des organomagnésiens	5
3	Addition nucléophile (AN) sur le groupe C=O	6
3.1	Addition nucléophile sur un aldéhyde ou une cétone	6
3.2	Réaction parasite d'énolisation	9
3.3	Addition nucléophile sur le dioxyde de carbone	9

Chapitre 8 — Réactions d'additions nucléophiles

Objectifs :

- Déterminer le produit formé lors de la réaction d'un organomagnésien mixte sur un aldéhyde, une cétone ou le dioxyde de carbone et inversement
- Prévoir les réactifs utilisés lors de la synthèse magnésienne d'un alcool ou d'un acide carboxylique.
- Décrire et mettre en œuvre un protocole de préparation d'un organomagnésien mixte et de son utilisation pour créer une liaison carbone-carbone.
- Justifier les étapes et conditions expérimentales, y compris l'hydrolyse terminale.

1 Données structurales

1.1 La double liaison C=O : le carbone électrophile

📌 À retenir

La double liaison carbone/oxygène possède des propriétés importantes à connaître :

- elle est particulièrement **solide** : environ $800 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$;
- elle est **très polaire** ;
- les électrons qui assurent la liaison double sont très polarisables ;
- l'atome de carbone est très électrophile ;
- elle définit localement un plan.

1.2 Les liaisons carbone-métal : le carbone nucléophile

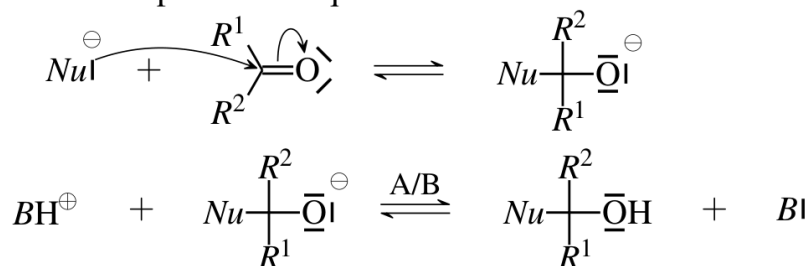
📌 À retenir

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.



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

a) avec un nucléophile anionique



b) avec un nucléophile neutre

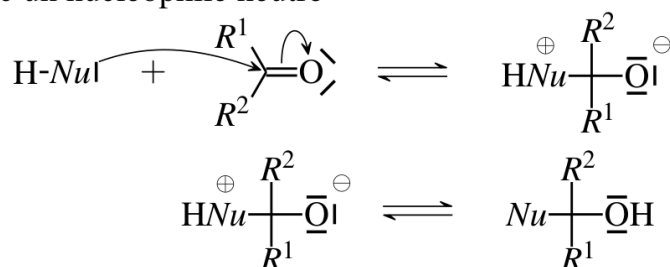


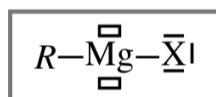
FIGURE 1 – Schéma général d'une addition nucléophile : a) dans le cas d'un nucléophile anionique et b) dans le cas d'un nucléophile neutre

- Si le nucléophile chargé négativement, il y a une réaction acide-base qui assure la protonation du produit final.
- Si le nucléophile est neutre, il y a déplacement interne de proton (réaction acide-base intramoléculaire ou *prototropie*).

2 Les réactifs de Grignard

2.1 Présentation et nomenclature

Un organomagnésien mixte de Grignard possède la structure générale suivante où X représente un atome d'halogène (Cl, Br, I) et R est une structure hydrocarbonée :



Les organomagnésiens mixtes de Grignard appartiennent à la catégorie des organométalliques, c'est-à-dire des composés présentant une liaison carbone-métal. La nomenclature de ces composés est de type halogénure d'alkylmagnésium ou d'arylmagnésium.

Exemple : bromure de benzylmagnésium

2.2 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 2 :

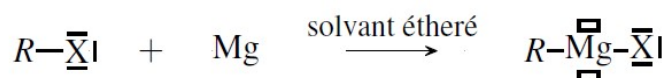


FIGURE 2 – Équation de la réaction de synthèse d'un organomagnésien

Choix du solvant

⚠ Attention

Le choix du solvant est important : Il faut un solvant qui solvate correctement l'organomagnésien, soit un solvant **polaire** et **aprotique**. On utilisera les étheroxydes car en plus d'être polaire et aprotique, ils peuvent stabiliser l'organomagnésien par interaction acide-base de Lewis.

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).

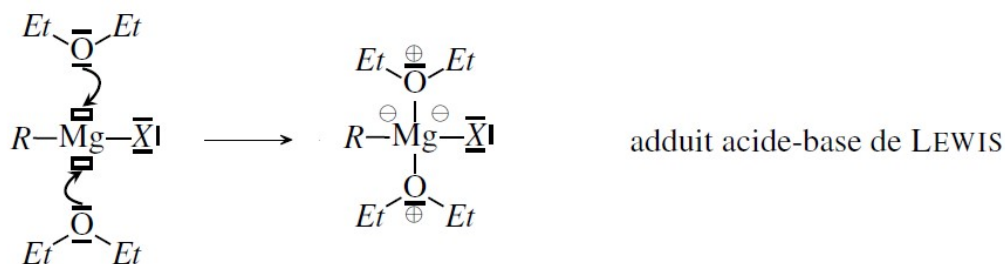


FIGURE 3 – Adduit acide-base de Lewis entre le solvant et un réactif de Grignard

Comme nous le verrons, les organomagnésiens mixtes réagissent avec l'eau. Les solvants choisis sont donc rendus anhydres.

2.3 Mise en œuvre expérimentale

Montage et protocole

La réaction est réalisée dans un montage de chauffage à reflux :

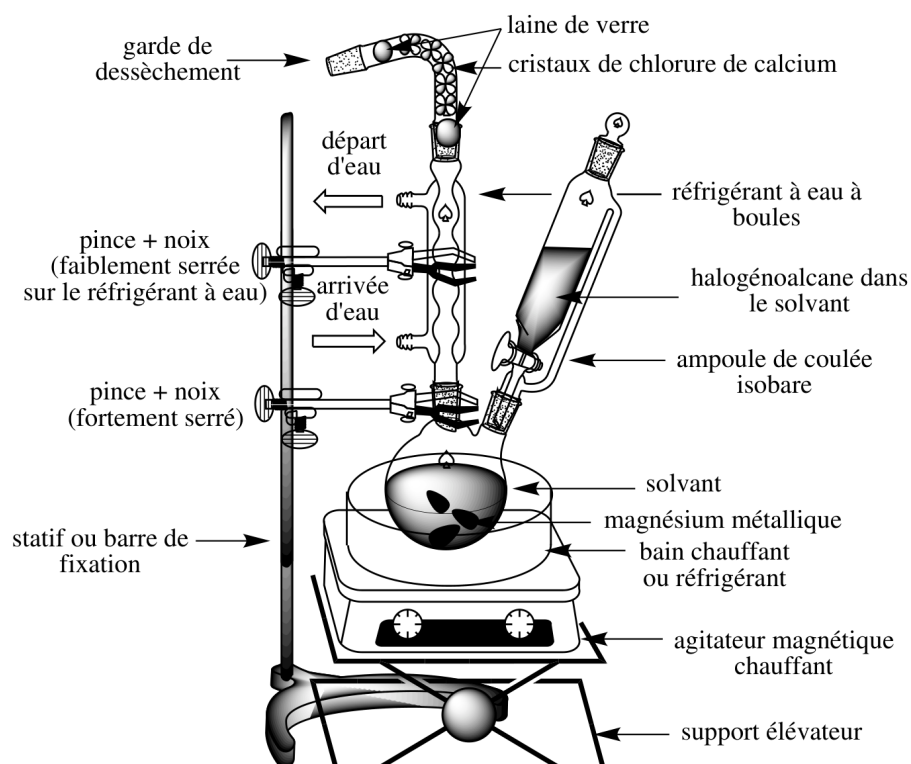


FIGURE 4 – Montage de synthèse d'un réactif de Grignard

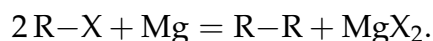
À retenir

Il est très important de se placer en atmosphère sèche et éviter toute présence d'eau qui peut détruire l'organomagnésien.

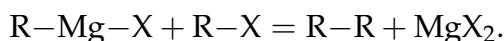
- Toute la verrerie utilisée doit être parfaitement sèche.
- La garde de dessèchement est remplie de chlorure de calcium anhydre (CaCl_2).
- Le montage repose sur la pince tenant le col du ballon, la pince tenant le réfrigérant à eau (celle du haut) **n'est pas serrée**; elle assure uniquement la verticalité 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 commence, des bulles de vapeur de solvant se forment sur la surface du métal, lieu de la réaction. Le milieu peut être refroidi à l'aide d'un bain de glace si la réaction s'emballe.
- L'organomagnésien n'est pas isolé; il est utilisé *in situ* pour l'étape suivante.

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 :

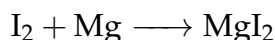


Cette réaction de couplage, appelée *couplage de Wurtz*, est plus lente que la réaction de formation de l'organomagnésien. Elle met en jeu différents mécanismes, notamment la substitution nucléophile aliphatique.

Une faible vitesse d'addition de l'halogénoalcane permet d'éviter cette réaction parasite.

Une réaction délicate

Dans le cas de réactions difficiles à démarrer, l'addition de diiode solide permet de déclencher la réaction :



2.4 Nucléophilie et basicité des organomagnésiens

Analyse de la liaison carbone-magnésium

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. 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 :

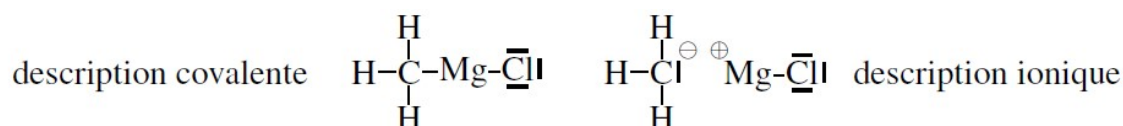


FIGURE 5 – Deux modes limites de description de la liaison carbone-magnésium

Réactions acido-basiques

Les organomagnésiens mixtes R-MgX sont les bases fortes du couple $\text{R-H} / \text{R}^-$. Quelques exemples de pK_a des couples $\text{R-H} / \text{R}^-$:

TABLE 1 – pK_a de quelques couples acido-basiques $R-H / R^-$

Acide	$HC\equiv CH$	$Ph-CH_3$	$Ph-H$	$H_2C=CH_2$	CH_4
Base	$HC\equiv C^-$	$Ph-CH_2^-$	Ph^-	$H_2C=CH^-$	CH_3^-
pK_a	25	40	43	44	48

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 R_2NH , aldéhydes et cétones...). L'équation de la réaction avec l'eau est présentée figure 6 sur l'exemple du bromure de phénylmagnésium.

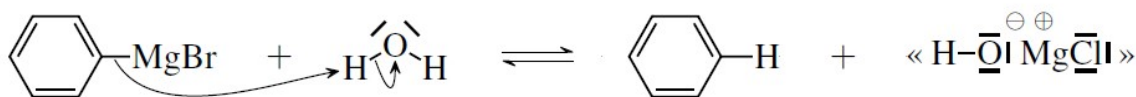


FIGURE 6 – Réaction acido-basique entre le chlorure de phénylmagnésium et l'eau

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

3.1 Addition nucléophile sur un aldéhyde ou une cétone

Aldéhydes et cétones comme réactifs électrophiles

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).

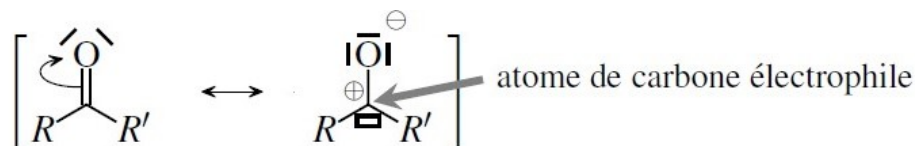


FIGURE 7 – Forme mésomère d'un aldéhyde ou d'une cétone mettant en évidence le caractère électrophile de l'atome de carbone du groupe carbonyle

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 8.

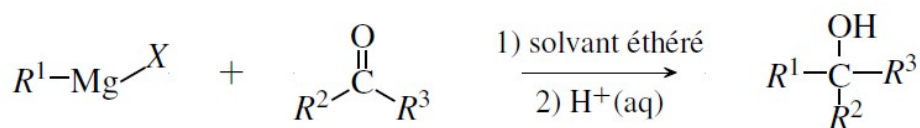


FIGURE 8 – Réaction entre un réactif de Grignard et un aldéhyde ou une cétone

Des exemples de synthèse d'alcools à partir de différents organomagnésiens sont proposés figure 9.

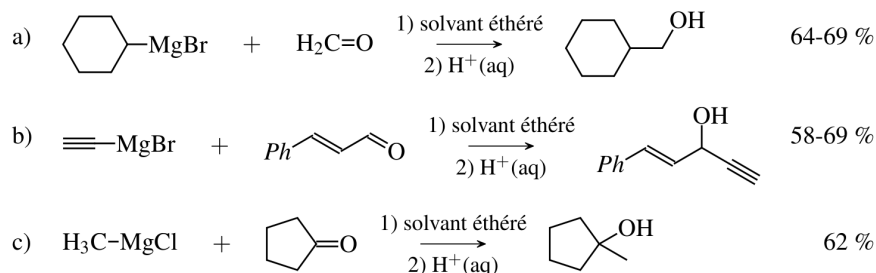


FIGURE 9 – Réaction d'un organomagnésien mixte sur a) du méthanal b) un aldéhyde c) une cétone

Les alcools obtenus diffèrent par le nombre de groupes alkyles liés à l'atome de carbone porteur du groupe hydroxyle -OH.

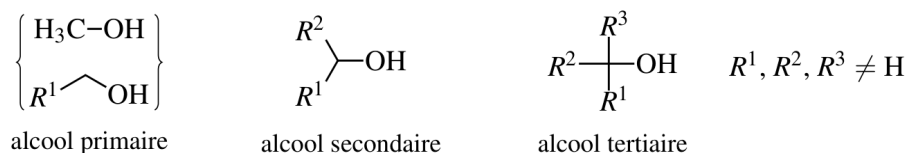


FIGURE 10 – Définition de la classe d'un alcool

L'analyse des exemples de la figure 10 montre le résultat suivant :

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

L'exemple (b) présenté figure 9 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 (AN), suivie d'une hydrolyse de l'ion alcoolate obtenu :

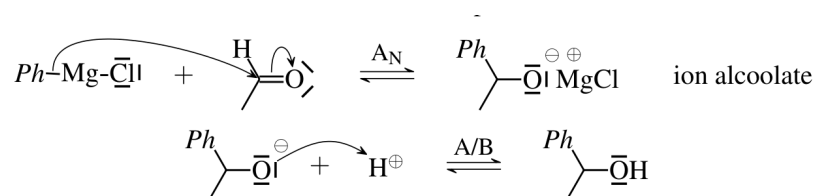


FIGURE 11 – Mécanisme simplifié de l'addition d'un organomagnésien mixte sur un aldéhyde ou une cétone

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 pK_a de l'ordre de 16 : la réaction sur l'eau, en milieu acide ou non, est quantitative.

Aspect stéréochimique

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 :

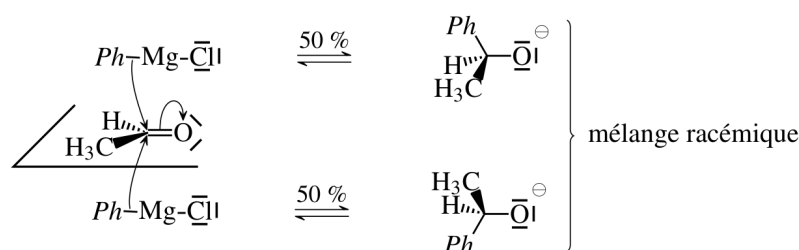
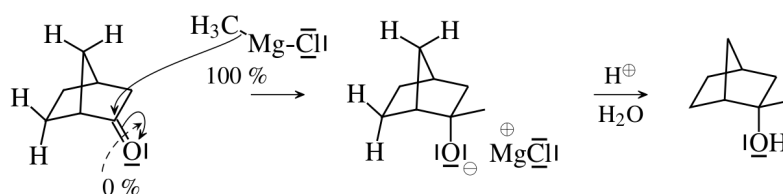


FIGURE 12 – Aspect stéréochimique de l'étape d'addition nucléophile sur un aldéhyde

La réaction présentée n'est donc pas stéréosélective.

Lorsque les deux faces du groupe carbonyle ne sont pas équivalentes, le réactif nucléophile s'additionne préférentiellement sur la face la plus accessible.



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.

3.2 Réaction parasite d'énolisation

Énolisation

Un proton H^+ peut être arraché sur cette position, le couple acide-base correspondant ayant un pK_a de l'ordre de 25 (figure 13).

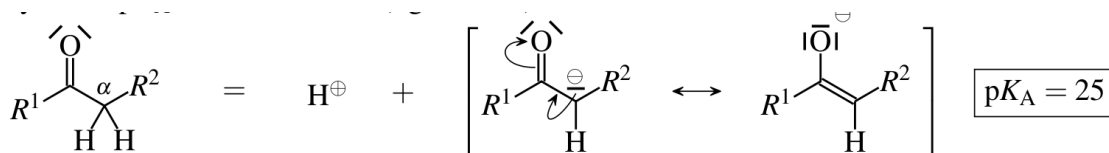


FIGURE 13 – Couple acide-base cétone/énolate

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 13).

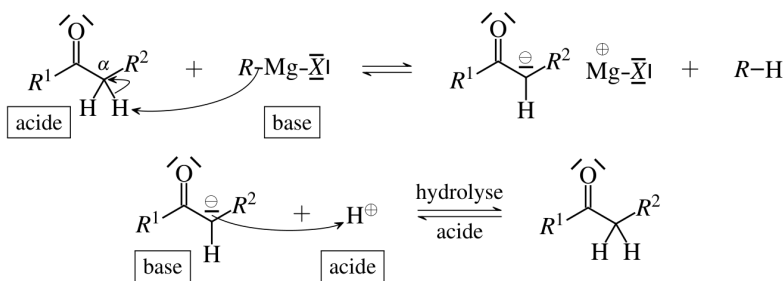


FIGURE 14 – Réaction parasite d'énolisation d'un aldéhyde ou d'une cétone

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.

3.3 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 15.

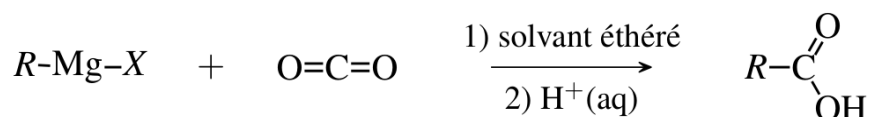


FIGURE 15 – Réaction d'addition d'un organomagnésien mixte sur le dioxyde de carbone

Le dioxyde de carbone est introduit dans le milieu soit sous forme solide (appelée carboglace dont la température de sublimation est de $-78^\circ C$), 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 16).

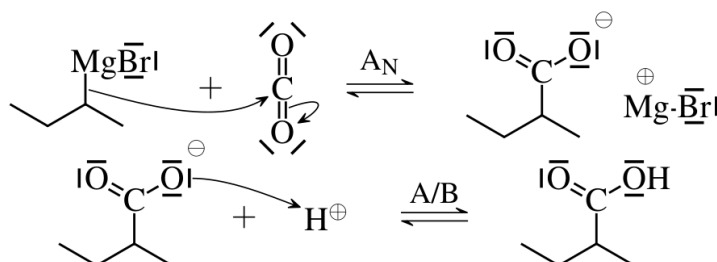


FIGURE 16 – Mécanisme de réaction d'un organomagnésien mixte sur le dioxyde de carbone

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.