

Chapitre 32

Organomagnésiens : mécanismes et stratégie de synthèse

Les organomagnésiens mixtes, de formule générique $R-Mg-X$ où R est un groupe organique et X un atome d'halogène, appartiennent à la grande famille des organométalliques, composés qui présentent dans leur structure au moins une liaison métal-carbone.



Victor GRIGNARD
1871 – 1935

Isolé par Edward FRANKLAND en 1848, le premier composé de ce type fut un organozincique, l'iodométhylzinc $IZnCH_3$. Mais l'histoire a surtout retenu le nom de Victor GRIGNARD qui mit au point les organomagnésiens en 1901 et obtint pour cette découverte le prix NOBEL de chimie en 1912 : il constata que le magnésium réagissait avec les composés halogénés pour donner des réactifs ayant les caractéristiques suivantes :

- ils contiennent une liaison métal-carbone ;
- ils contiennent une liaison métal-halogène, d'où leur nom d'organomagnésiens mixtes ;
- l'atome de carbone lié au métal possède des propriétés nucléophiles ;
- ces composés sont fortement basiques, notamment ils sont décomposés par l'eau, les alcools, les amines, etc., pour donner entre autres RH .

Plus tard on mettra en évidence d'autres organométalliques : pratiquement tous les métaux en donnent, plus ou moins complexes, plus ou moins stables. Cette chimie organométallique est en plein développement, car ces composés permettent des réactions impossibles jusqu'alors et interviennent dans de nombreux cycles catalytiques sur lesquels nous reviendrons dans un autre chapitre (cours de seconde année). Elle a d'ailleurs été récompensée par un prix NOBEL de chimie en 2010 décerné à Richard HECK, Ei-ichi NEGISHI et Akira SUZUKI.

On se limite dans ce chapitre à l'étude des organomagnésiens mixtes sous trois angles :

- structure des entités correspondantes (en solution éthérée) ;
- **réactivité nucléophile** ciblée, dans des réactions d'**addition** dont le mécanisme est schématisé soit par une simple addition nucléophile (nous verrons que ce n'est pas aussi simple...), soit par une addition nucléophile suivie d'élimination, avec dans l'esprit l'idée de la **création de liaisons entre atomes de carbone**, dans l'optique de la stratégie de synthèse ;
- **préparation des composés** : mode opératoire, précautions à prendre. Cette étude est effectuée en fin de chapitre, quand nous aurons en main les éléments qui nous permettent de comprendre l'ensemble du mode opératoire.

Voici les notions et contenus du programme de première année, ainsi que les capacités exigibles. Elles sont complétées par les exigences du programme de seconde année.

Notions et contenus	Capacités exigibles
Mécanismes en chimie organique	
Addition nucléophile sur l'exemple des réactions opposant un organomagnésien mixte et un aldéhyde, une cétone ou le dioxyde de carbone ; conditions opératoires.	<p>Identifier les sites électrophiles et/ou nucléophiles d'une entité chimique. Utiliser le formalisme des flèches courbes pour décrire un mécanisme en chimie organique.</p> <p>Exploiter les notions de polarité et de polarisabilité pour analyser ou comparer la réactivité de différents substrats.</p> <p>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.</p>
Stratégie de synthèse en chimie organique	
Intérêt des organométalliques dans la construction d'une chaîne carbonée ; structure et réactivité des organomagnésiens mixtes ; préparation à partir des halogénoalcanes et des alcynes terminaux.	Justifier l'inversion de polarité sur l'atome de carbone résultant de l'insertion de magnésium dans la liaison carbone-halogène.
Approche élémentaire de la stratégie de synthèse : analyse rétrosynthétique.	Concevoir une stratégie de synthèse pour une molécule simple.
2ème année : Création de liaison C–C	
Utilisation des organomagnésiens en synthèse Synthèse des alcools par action des organomagnésiens sur les époxydes et les esters : bilan, mécanisme schématique.	Proposer une synthèse magnésienne d'un alcool.

Sommaire

32.1 Présentation générale des organométalliques	1
32.1.1 Classification	1
32.1.2 Réactivité générale des organométalliques	2
32.2 Structure des organométalliques	2
32.2.1 Structure moléculaire	2
32.2.2 Structure en solution	4
32.2.3 Tendance à l'agrégation	5
32.3 Réactivité basique des organométalliques	5
32.3.1 Préparation des organomagnésiens acétyléniques	6
32.3.2 Dosage acidobasique des organométalliques	7
32.3.3 Préparation du diisopropylamidure de lithium	7
32.4 Réaction d'addition d'un organomagnésien sur un groupe carbonyle	8
32.4.1 Réaction entre un organomagnésien et le dioxyde de carbone	8
32.4.2 Action des organomagnésiens sur les aldéhydes et cétones	10
32.4.3 Mécanismes schématiques de la réaction	12
32.4.4 Réaction avec les α -énals et les α -énones	13
32.4.5 Réactions parasites avec les cétones	15
32.5 Complément : réaction d'un organomagnésien avec un composé doté d'une liaison multiple polarisée	15
32.5.1 Addition d'un organomagnésien sur une imine N-substituée – formation d'amine secondaire	15
32.5.2 Addition d'un organomagnésien sur un nitrile – obtention d'une cétone via un ion iminium	16
32.5.3 Addition d'un organomagnésien sur un amide de WEINREB – obtention d'une cétone .	16
32.6 Complément de 2ème année – Réaction avec les esters et les époxydes	18
32.6.1 Ouverture nucléophile des époxydes non substitués	18
32.6.2 Action des organomagnésiens sur les esters	19
32.6.3 Compléments	20
32.7 Préparation des organomagnésiens	22
32.7.1 Analyse d'un protocole expérimental typique	22
32.8 Ouverture – Analyse rétrosynthétique	24

Ci-dessous, un fac-similé de l'article fondateur de V. GRIGNARD, publié en 1900 [Comptes rendus hebdomadaires des séances de l'Académie des sciences, vol. 130, 1900, p.1322-1325].

CHIMIE ORGANIQUE. — *Sur quelques nouvelles combinaisons organométalliques du magnésium et leur application à des synthèses d'alcools et d'hydrocarbures* (1). Note de M. V. GRIGNARD, présentée par M. H. Moissan.

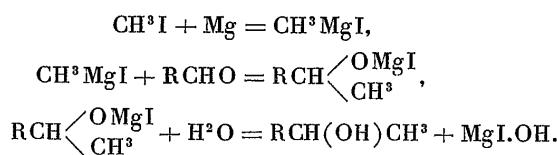
« A la suite de la synthèse du diméthylhepténol par M. Barbier (²), pour laquelle ce savant avait appliqué la méthode de Saytzeff en remplaçant le zinc par le magnésium, je me proposai d'étudier quels avantages pouvait présenter cette substitution. Au cours de ces recherches, j'ai découvert une série de combinaisons organométalliques du magnésium qui m'ont permis de modifier notablement la méthode de Wagner-Saytzeff, au grand profit de la rapidité et de la régularité de l'opération et, en général, du rendement obtenu.

» L'iодure de méthyle n'attaque que très lentement, à froid, la tournure de magnésium, mais si l'on ajoute un peu d'éther anhydre, il se déclare immédiatement une réaction qui ne tarde pas à devenir extrêmement vive. Il faut alors refroidir et ajouter un excès d'éther. Dans ces conditions, la dissolution du magnésium se poursuit rapidement, et l'on obtient finalement un liquide très fluide et peu coloré, sans aucun dépôt appréciable.

» Si l'on essaie de chasser l'éther, il reste une masse grisâtre, confusément cristalline, qui吸吸 très rapidement l'humidité en s'échauffant et tombe en déliquescence. Mais le grand avantage de la combinaison obtenue, c'est qu'il est inutile de l'isoler. En effet, si, dans la solution éthérée précédente, qui contient très exactement un atome de magnésium dissous par molécule d'iodure de méthyle, on fait tomber une molécule d'une aldéhyde ou d'une cétone, il se produit généralement une vive réaction et, en décomposant finalement, par l'eau acidulée, la combinaison formée, on isole l'alcool secondaire ou tertiaire correspondant avec un rendement d'environ 70 pour 100.

» J'ai constaté que les éthers bromhydriques et iodhydriques des alcools monoatomiques gras et saturés jusqu'en C⁵, ainsi que le bromure de benzyle, donnaient la même réaction, et il est vraisemblable qu'elle doit se produire avec beaucoup d'autres éthers halogénés.

» Pour des raisons que j'exposerai ultérieurement, je crois pouvoir attribuer aux composés organométalliques que j'ai obtenus la formule $R\text{MgI}$ ou $R\text{MgBr}$, R étant un résidu alcoolique gras ou aromatique. Les réactions que j'ai signalées plus haut s'expliquent alors de la manière suivante :



» J'ai préparé ainsi un certain nombre d'alcools secondaires et tertiaires dont quelques-uns étaient déjà connus mais qu'il était intéressant de préparer à nouveau pour s'assurer de la généralité de la méthode. Avec les éthers halogénés gras, les résultats ont toujours été excellents; ils le sont beaucoup moins avec le bromure de benzyle, par suite de la formation relativement abondante de dibenzyle. Parmi les alcools nouveaux que j'ai obtenus, je citerai :

» Le *phénylesobutylcarbinol*, par l'action de la benzaldéhyde sur l'isobutylbromure de magnésium, liquide incolore, visqueux, faiblement odorant, qui bout à 122° sous 9^{mm} et qui a fourni à l'analyse les chiffres suivants :

Trouvé..... C = 80,26 H = 9,85
 Théorie pour $C_6H_5CH(OH)C_4H_9$ C = 80,49 H = 9,76

» Le *diméthylphénylcarbinol*, par l'acétophénone sur le méthyliodure de magnésium, liquide incolore peu mobile, d'odeur agréable, bouillant à 93°-95° sous 10 mm.

Trouvé	C = 79,69	H = 8,61
Théorie pour C ₆ H ₅ C(OH)CH ₃ CH ₃	C = 79,41	H = 8,82

32.1 Présentation générale des organométalliques

32.1.1 Classification

Plusieurs méthodes sont envisageables pour classer les organométalliques, selon leur composition et selon la nature de la liaison qui existe entre l'atome (ou les atomes) de métal et l'atome (ou les atomes) de carbone qui lui (leur) est (sont) reliés.

On distingue ainsi les organométalliques mixtes des organométalliques « vrais » : dans les premiers, auxquels appartiennent les organomagnésiens mixtes, l'atome métallique est lié à la fois à un atome de carbone et à un atome d'halogène. Dans les seconds, l'atome de métal n'est lié qu'à un ou des atomes de carbone.

Une autre méthode de classement repose sur la nature de la liaison entre l'atome (les atomes) de carbone et l'atome métallique. On peut distinguer :

- les organométalliques de type σ , où l'atome de métal est relié à un atome de carbone par une liaison simple de type σ . Les organomagnésiens mixtes appartiennent à cette classe, comme les organolithiens ou, plus généralement, les composés qui font intervenir des éléments métalliques dont la sous-couche d de valence est pleine, comme les organozinciques.
- les organométalliques de type π : l'atome métallique est lié à un ou plusieurs atomes de carbone – souvent engagés dans une liaison multiple plus ou moins délocalisée – par une ou plusieurs liaisons de type π plus ou moins délocalisées : il y a alors recouvrement entre les orbitales d du métal et les orbitales π ou π^* du système hydrocarboné. Ils mettent en jeu des métaux de transition.

Le tableau 32.1 rassemble quelques exemples de structures moléculaires d'organométalliques classiques de type σ . Nous étudions en seconde année les autres types de composés. Signalons que les structures moléculaires que nous donnons ici ne sont pas représentatives des structures exactes des composés considérés : étudiés essentiellement en solution, ils sont très fortement solvatés et, nous le verrons, ils ont une très forte tendance à l'agrégation (ils donnent des oligomères dont la réactivité peut être assez différente des monomères dont nous écrivons ici la structure moléculaire).

TABLEAU 32.1 – Exemples d'organométalliques de type σ

Composé	Structure moléculaire
butyllithium	$\text{H}_3\text{C}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2\text{-Li}$ (BuLi)
bromure d'éthylmagnésium	$\text{H}_3\text{CCH}_2\text{-Mg-Br}$ (EtMgBr)
diphénylcadmium	Ph-Cd-Ph
triéthylaluminium	$\text{Al-(CH}_2\text{CH}_3)_3$ (AlEt ₃)
tétraéthylplomb	$\text{Pb-(CH}_2\text{CH}_3)_4$ (PbEt ₄)
diméthylcuprate de lithium	$[\text{Li}^+, (\text{H}_3\text{C-Cu-CH}_3)^-]$ (LiCuMe ₂)

NOTE – Notons que les deux types de composés peuvent être en équilibre, comme le montre l'exemple suivant d'un complexe fer/buta-1,3-diène (les liaisons en pointillés dans le complexe de gauche indiquent un ensemble de deux électrons partagés entre l'atome de fer et deux atomes de carbone, sous une forme qu'il nous est impossible de préciser sans l'apport de la théorie des orbitales moléculaires – voir cours de seconde année) :

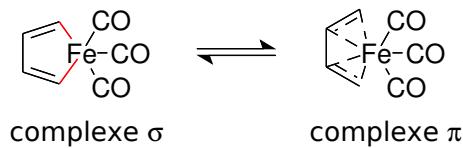


FIGURE 32.1 – Équilibre entre deux structures moléculaires d'un même organométallique

Comme nous l'y invite le programme officiel, nous nous limitons à l'étude des organomagnésiens, dans une modélisation extrêmement simplifiée. Néanmoins, nous donnons quelques indications sur la réactivité particulière des organolithiens, en la comparant à celle des organomagnésiens. Dans le programme de seconde année, l'étude des cycles catalytiques mettant en jeu des complexes organométalliques des métaux de transition permet de revenir sur l'étude structurale et fonctionnelle de ces molécules.

32.1.2 Réactivité générale des organométalliques

Nous nous limitons ici aux organomagnésiens $R-Mg-X$ et aux organolithiens $R-Li$. L'expérience montre que ces composés se comportent comme des **bases très fortes** et comme des **nucléophiles carbonés** : ils ont donc le comportement des carbanions R^\ominus . Nous dirons, dans le langage de l'analyse rétrosynthétique, que les organométalliques sont les « équivalents synthétiques » des « synthons » carbanioniques R^\ominus , réactifs totalement fantasmatiques qui n'existent – en général – que dans nos rêves les plus fous...

32.1.2.1 Basicité

Ce n'est pas la réactivité fondamentale des organomagnésiens, mais souvent une réactivité parasite. Elle se manifeste par une réaction plus ou moins violente de déprotonation de tous les composés à caractère acide, comme les acides carboxyliques, l'eau, les alcools, les amines primaires et secondaires et bien d'autres composés, comme nous le verrons tout au long de l'étude des réactions de ces composés. Cette réactivité peut être recherchée, comme dans la préparation des organomagnésiens alcyniques (voir quelques exemples plus loin dans cette étude) mais c'est rarement le cas.

En revanche, le butyllithium $H_3C(CH_2)_2CH_2-Li$ noté BuLi – dans les cas les plus difficiles, le *tert*-butyllithium $(H_3C)_3C-Li$ – est essentiellement utilisé comme **base très forte** en chimie organique – tout en ayant le défaut, comme nous le verrons, d'être très nucléophile.

32.1.2.2 Nucléophilie

C'est LA réactivité par excellence des organométalliques. La mise en œuvre d'icelle permet la création d'une liaison avec un atome de carbone électrophile et, par conséquent, l'augmentation de la taille du squelette des molécules. Nous étudierons dans ce chapitre, conformément aux instructions du programme :

- l'addition d'un organomagnésien sur un composé carbonylé, aldéhyde ou cétone, avec pour objectif la formation d'un alcool ;
- l'addition d'un organomagnésien sur le dioxyde de carbone avec, pour objectif, la formation d'un acide carboxylique.

Nous signalerons l'existence d'autres transformations, étudiées en seconde année :

- l'ouverture nucléophile des époxydes avec, pour objectif, la formation d'alcools ;
- la réaction avec les esters avec, pour objectif, la formation d'alcools.

Nous indiquerons aussi la formation de composés issus – **en apparence !** – de substitutions nucléophiles avec des composés saturés comme des composés halogénés aliphatiques, réaction parasite de la synthèse des organomagnésiens. Cette transformation – le couplage de WURTZ – peut être rendue utilisable en synthèse si le substrat est un tosylate d'alkyle et, le plus souvent, en changeant la nature de l'organométallique.

Nous étendrons aussi la réactivité des organomagnésiens aux dérivés d'acides carboxyliques que sont les chlorures d'acyle, les amides de WEINREB et, pour mémoire, les nitriles.

Dans un premier temps, nous fournirons des mécanismes extrêmement schématiques qui permettront de traduire la création des liaisons C–C, illustrant essentiellement le caractère nucléophile de ces composés. Néanmoins, nous ferons apparaître l'importance du caractère électrophile de l'atome métallique présent dans l'entité organomagnésienne, indispensable à la réactivité d'icelle.

32.2 Structure des organométalliques

Nous nous intéressons plus particulièrement à celle des organomagnésiens, mais nous commençons par une vue d'ensemble de celle des organométalliques de type σ . Il convient dans cette étude de distinguer la structure moléculaire intrinsèque de ces espèces de leur structure en solution, notamment en solvant éthéré.

32.2.1 Structure moléculaire

Deux points essentiels sont à retenir : le caractère ionique de la liaison métal–carbone et le caractère électrophile de l'atome métallique. Ils retentissent de manière essentielle sur les propriétés physiques et chimiques de l'organométallique.

32.2.1.1 Caractère ionique de la liaison métal–carbone

Plus la différence d'électronégativité entre l'élément métallique et le carbone est grande, plus le caractère ionique de la liaison et, par conséquent, de l'organométallique est important. Le tableau 32.2 rassemble quelques données numériques pour des organométalliques R–M, R–MX ou MR₂.

TABLEAU 32.2 – Quelques données pour des organométalliques de type σ

Élément M	K	Na	Li	Mg	Al	Zn	Hg	Pb	C
Électronégativité $\chi(M)$	0,82	0,93	0,98	1,3	1,6	1,6	2,0	2,3	2,5
% d'ionicité de la liaison C–M	51	47	43	35	22	18	7	12	0
Déplacement chimique d'un proton dans $(H_3C)_n - M$				–1,3	–1,3	–0,3	0 à –1	0 à 1	

Le métal étant moins électronégatif que le carbone, ces composés ont une liaison C–M plus ou moins polarisée et, donc, à caractère plus ou moins ionique. Celui-ci est assez bien reflété par le déplacement chimique du noyau d'un atome d'hydrogène d'un groupe méthyle dans la molécule $(H_3C)_n - M$: plus l'atome de carbone porte une charge partielle négative, plus le noyau de l'atome d'hydrogène est blindé et plus le déplacement chimique d'icelui est négatif.

NOTE – Dans le cas du triméthylaluminium, la valeur donnée est une moyenne entre les déplacements chimiques de deux types de protons. En effet, en solution dans $CDCl_3$, la molécule est dimérisée et on peut distinguer, à très basse température, deux signaux correspondant aux groupes méthyle portant et aux groupes méthyle terminaux dans un rapport 1/2.

☞ REMARQUE – Dans tous les cas, l'atome de carbone porte une charge partielle négative et, comme le plus souvent l'organométallique a été préparé à partir d'un composé halogéné où l'atome de carbone portait plutôt une charge partielle positive dans la liaison C–X, nous observons une **inversion de polarité** lorsque la liaison C–X est transformée en liaison C–M. Ce concept dont le nom en allemand est Umpolung a été introduit en 1979 par Dieter SEEBACH et E. J. COREY.

Nous pouvons alors séparer les composés en trois groupes.

- Les espèces à très fort caractère ionique – organopotassiques et organosodés. Extrêmement basiques et nucléophiles, ils sont très difficiles à manier et sont de peu d'utilité en synthèse organique. On les prépare juste avant l'emploi : ils sont tellement basiques qu'ils déprotonent même le benzène, le toluène, les alcanes... espèces pourtant peu réputées pour leur caractère acide ! Et ne parlons pas de l'éthoxyéthane, du THF, du chloroforme $CHCl_3$ ou du dichlorométhane avec lesquels ils sont strictement incompatibles... Ce sont des composés aux propriétés de solides ioniques, peu volatils, peu solubles en milieu organique. On observe fréquemment des structures polymériques.
- Les espèces faiblement polaires – organomercuriques, organoplombs. Chimiquement peu réactifs (très peu basiques et très peu nucléophiles), ils ne sont pratiquement pas utilisés. Le tétraéthylplomb $Pb(CH_2CH_3)_4$ était utilisé comme additif anti-détonnant dans l'essence avant l'introduction des pots catalytiques et n'est hydrolysé que dans l'acide chlorhydrique concentré à ébullition ! Les organomercuriques sont recristallisables dans l'eau bouillante... Leurs propriétés sont celles de composés moléculaires à liaisons covalentes : ils sont assez volatils (ainsi, la température d'ébullition du tétraméthylplomb est de 110 °C), solubles dans les solvants organiques même apolaires et sont fortement toxiques (FRANKLAND relate, après avoir respiré les vapeurs du diméthylzinc, ressentir les symptômes de l'intoxication au zinc).
- Entre ces deux extrêmes se trouvent les organométalliques maniables et suffisamment réactifs, comme les organomagnésiens, les organolithiens, les organocadmiens, les organozinciques et les organocuprates lithiés, qui jouent tous un rôle important en synthèse organique. Les organocadmiens sont aujourd'hui pratiquement abandonnés.

Comme nous l'avons indiqué plus haut, les organolithiens et, notamment, le butyllithium, sont très souvent utilisés comme bases très fortes. Leur inconvénient majeur est leur caractère nucléophile et nous verrons comment le contourner, par exemple par l'utilisation du diisopropylamidure de lithium (LDA).

32.2.1.2 Caractère électrophile de l'atome métallique

Selon la nature de l'organométallique, le métal engagé dans la liaison a ou non acquis la configuration du gaz monoatomique le plus proche (il suit alors la règle de l'octet). Ainsi, pour les organomagnésiens et surtout les aluminiques, l'atome métallique est fortement déficitaire en électrons et possède des propriétés acides au sens de LEWIS, liées à la présence de lacunes électroniques.

En présence d'une base de LEWIS, par exemple des molécules de solvant nucléophile, l'organométallique peut alors compléter sa couche électronique de valence par formation d'un complexe acide-base. Tel est le cas des organomagnésiens, notamment. L'atome de métal peut aussi servir d'agent structurant dans l'état de transition entre le réactif et le substrat, ce qui peut induire des caractéristiques intéressantes au niveau de la chimio-, de la régio- et même de la stéréosélectivité de la transformation.

Signalons que les organoaluminiques ont une réactivité particulière : le triéthylaluminium, acide de LEWIS et donneur de groupes méthyle à fort caractère nucléophile, est utilisé comme catalyseur dans la polymérisation de coordination, en association avec le tétrachlorure de titane $TiCl_4$ (catalyseur de ZIEGLER-NATTA).

32.2.2 Structure en solution

Les organométalliques, notamment les organomagnésiens, sont **toujours** utilisés en solution organique. Le solvant est souvent polaire pour mieux interagir avec ces composés polaires.

32.2.2.1 Choix du solvant

Les organomagnésiens sont systématiquement préparés et quasiment toujours utilisés en solution dans l'éthoxyéthane (nom systématique de l'éther diéthylique $Et-O-Et$ ou diéthyléther) ou le tétrahydrofurane, solvants assez polaires ($\mu = 1,15\text{ D}$ en phase gazeuse pour le diéthyléther; $\mu = 1,75\text{ D}$ pour le THF), nucléophiles, peu dissociants, très peu acides.

Ces solvants ont de nombreux inconvénients, qui rendent quasi impossible l'utilisation à grande échelle des organométalliques :

- ils sont extrêmement inflammables et volatils ;
- ils se peroxydent très facilement à l'air ;
- l'éther diéthylique dissout 1,5 g d'eau par 100 mL (pas loin de une mole par litre !) et le THF est totalement miscible à l'eau ; il faut donc rendre ces solvants anhydres en les distillant sous atmosphère inerte après avoir éliminé toute l'eau qu'ils contiennent, et les conserver sur tamis moléculaire toujours sous atmosphère inerte.

Quelle est alors la raison de ce choix ? Eh bien les molécules de solvant se lient à la molécule d'organomagnésien pour donner, par exemple avec l'éthoxyéthane, un complexe de formule (vraisemblable) $[RMgX, (Et_2O)_2]$ où les deux molécules d'éther sont liées à l'atome de magnésium. Ainsi ce dernier complète-t-il sa couche de valence pour atteindre la structure du gaz monoatomique le plus proche, ce qui lui permet de satisfaire à la sacro-sainte règle de l'octet et de se stabiliser (l'expérience montre que la synthèse ne fonctionne pas en l'absence de solvant – ou de réactif – nucléophile).

De tels complexes ont été isolés à l'état solide et leur structure cristalline a été déterminée par diffraction de rayons X [par exemple, GUGGENBERGER *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 90, p. 5375, pour le bromure d'éthylmagnésium et l'éthoxyéthane]. L'atome de magnésium se trouve au centre d'un tétraèdre déformé dont les sommets sont occupés par deux atomes d'oxygène, l'atome de brome et un atome de carbone. Les distances $Mg-Br$, $Mg-O_1$, $Mg-O_2$ et $Mg-C$ sont respectivement 248, 203, 205 et 215 pm. Les angles $Br-Mg-O_1$, $Br-Mg-O_2$ et $Br-Mg-C$ sont respectivement de 103, 104 et 125 degrés [figure 32.2].

La solubilité des organomagnésiens est importante dans l'éthoxyéthane, jusqu'à environ 3 mol L^{-1} . Elle est un peu plus faible dans le THF, de l'ordre de $0,5\text{ mol L}^{-1}$. À l'abri de la lumière et de l'humidité, les solutions sont stables plusieurs mois, voire plusieurs années.

Quant aux organolithiens, leur très forte basicité exclut de les conserver et même de les préparer dans l'éthoxyéthane ou le THF. Ils sont préparés et conservés dans des solvants inertes comme l'hexane ou le pentane.

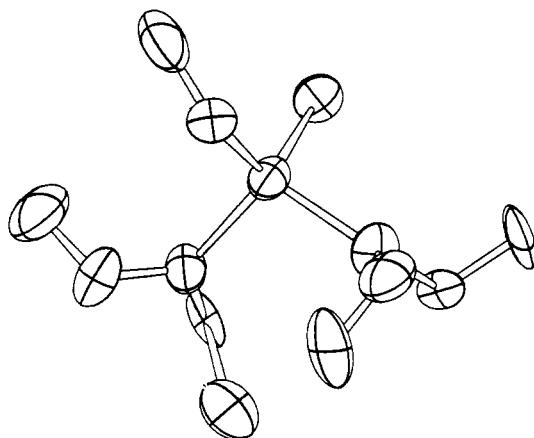


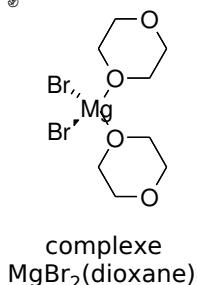
FIGURE 32.2 – Structure géométrique du diéthérate de bromure d'éthylmagnésium

32.2.3 Tendance à l'agrégation

Les molécules d'organomagnésien mixte présentent à la fois des sites électrophiles (le métal) et des sites nucléophiles (les doublets des atomes d'halogène). Il est donc normal d'observer des associations en solution. Celles-ci sont de plusieurs types et les phénomènes dépendent à la fois de la concentration de réactif dans le solvant et du pouvoir nucléophile de ce dernier.

Il est aussi observé un équilibre entre l'organomagnésien « symétrique » et l'organomagnésien mixte ☺, totalement déplacé en faveur de l'organomagnésien symétrique en présence de dioxane par suite de la formation d'un complexe insoluble entre le dibromure de magnésium et le solvant ☺ :

Il s'agit de l'équilibre de SCHLENK.



Par ailleurs, en solution éthérée, il se forme des agrégats entre molécules d'organomagnésien, faisant intervenir une ou plusieurs molécules de solvant. Les différents complexes sont en équilibre dynamique et les proportions des différentes espèces sont très dépendantes de la concentration en organométallique. On postule ainsi la formation d'espèces comme celles représentées figure 32.3.

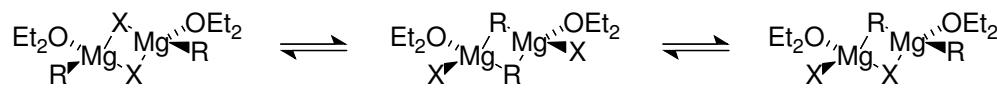


FIGURE 32.3 – Structures présumées d'espèces présentes dans une solution éthérée d'organomagnésien

Signalons également que les organolithiens ont tendance à s'agrégger en solution pour conduire notamment à des tétramères (ils ont une structure cubique avec des ponts entre atomes assurés par les groupes méthyle) ou même des hexamères. On ajoute donc souvent aux solutions d'organolithiens des complexants puissants de l'ion lithium, comme la tétraméthyléthylénediamine (TMEDA), qui permettent d'obtenir des monomères plus réactifs par complexation sélective du lithium plus efficace que celle des groupes méthyle.

En conclusion de cette section, indiquons que nous représenterons dans la suite du chapitre l'entité organomagnésienne par la formule de composition RMgX , quelle que soit la concentration molaire de la solution utilisée.

32.3 Réactivité basique des organométalliques

On se limite ici à la réactivité des organomagnésiens et des organolithiens. Ces composés sont, comme nous l'avons indiqué, les équivalents synthétiques des synthons R^\ominus , bases extrêmement fortes puisque le pK_a du couple $[\text{RH} / \text{R}^\ominus]$ est estimé à au moins 45 si RH est un alcane.

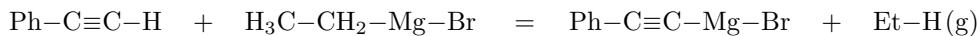
Un organomagnésien (comme un organolithien) déprotone totalement (sauf contraintes cinétiques) tout composé à caractère acide. Il est donc totalement incompatible avec :

- un acide carboxylique ;
- une amine primaire et secondaire ;
- un alcool de classe quelconque, *a fortiori* un phénol ;
- un alcyne terminal de formule $R-C\equiv C-H$, engagé dans un couple de pK_a voisin de 25.

Les transformations correspondantes sont – à part quelques exemples ciblés que nous étudions ci-après – peu utilisées et la réactivité basique, notamment celle des organomagnésiens, est plus une réactivité parasite qu'autre chose. Il faut néanmoins en tenir compte si la molécule que l'on veut faire réagir avec l'organométallique comporte un site acide : il faudra soit protéger ce site, soit sacrifier un équivalent molaire d'organométallique, comme nous le verrons dans les exercices.

32.3.1 Préparation des organomagnésiens acétyléniques

Un alcyne terminal, comme nous l'avons signalé, est un hydrocarbure relativement acide puisqu'engagé dans un couple acide-base de pK_a voisin de 25. Il est donc possible de déprotoner l'alcyne avec un organomagnésien aliphatique quelconque, facile à préparer (ou commercial) ou du butyllithium (disponible commercialement en solution dans l'hexane). L'équation de la réaction acidobasique s'écrit, sur l'exemple du phényléthyne :



Nous obtenons ainsi l'organomagnésien acétylénique, le bromure de phényléthynylmagnésium, impossible à préparer par la méthode usuelle d'obtention des organomagnésiens aliphatiques (le composé halogéné correspondant $Ph-C\equiv C-Br$ n'a pas la polarité correcte pour permettre l'insertion d'un atome de magnésium dans la liaison $C-Br$).

Selon un brevet américain de 1962 [<http://patentimages.storage.googleapis.com/pdfs/US3062893.pdf>]), il suffit d'additionner une solution étherée de phényléthyne à une solution de bromure d'éthylmagnésium, en proportions stoechiométriques, et de porter le mélange à reflux pendant une demi heure, une fois l'addition terminée.

Voici figure 32.4 un autre exemple où la molécule dont on veut préparer l'organomagnésien possède un atome d'hydrogène trop acide (celui du groupe hydroxyle) pour être compatible avec la présence du groupe $C\equiv C-MgBr$. Les auteurs ont ici choisi de protéger le groupe hydroxyle sous forme d'éther tétrahydropyranyle par action du dihydropyrane en présence d'acide paratoluènesulfonique (APTS). Le traitement de l'alcool protégé par le bromure d'éthylmagnésium permet alors la déprotonation sélective de l'alcyne terminal [*Organic Syntheses* 1981, 60, 81 ; DOI : 10.15227/orgsyn.060.0081].

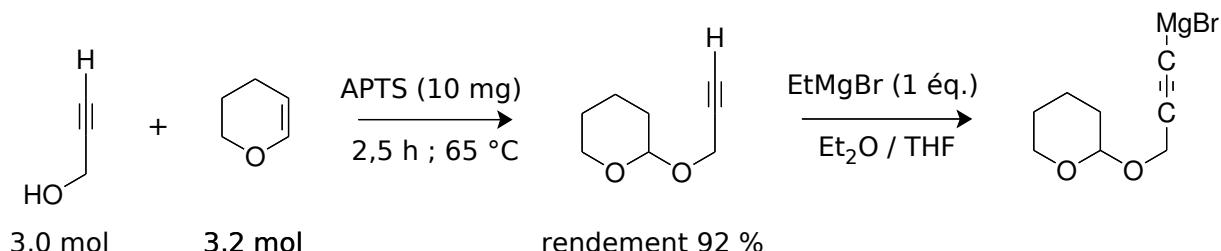


FIGURE 32.4 – Déprotonation d'un alcyne et formation d'un organomagnésien acétylénique

Sur le site de la « Bible des expérimentateurs », la revue *Organic Syntheses*, on trouve un protocole de préparation du bromure de propynylmagnésium (le propyne est gazeux à température et pression ordinaires) [*Org. Synth.* 1986, 64, 10 ; DOI : 10.15227/orgsyn.064.0010] :

A dry, 5-L, four-necked, round-bottomed flask is equipped with an air-driven stirrer, 250-mL pressure-equalizing dropping funnel, thermometer, rubber septum, and a nitrogen-inlet tube that, by means of a T-tube, is also connected to a gas bubbler. After being charged with 1200 mL of anhydrous tetrahydrofuran, the flask is swept with dry nitrogen and maintained under an atmosphere of nitrogen throughout the remainder of the reaction. A solution of ethylmagnesium bromide in diethyl ether (1.1 mol, 380 mL, 2.9 M) is transferred to the flask and the flask is then cooled to below 10°C by means of an ice–water bath. Propyne is bubbled through the cooled, stirred solution at such a rate that a small

amount escapes through the nitrogen inlet–gas bubbler. Propyne addition is continued for 2.5 hr, at which time approximately 100 g (2.5 mol) of propyne has been used and the internal temperature has risen 5–10°C.

L'acidité des alcynes terminaux peut aussi être exploitée dans une réaction acidobasique avec le butyllithium. Il se forme alors un alcynure lithié par une réaction d'équation tout à fait comparable.

32.3.2 Dosage acidobasique des organométalliques

Les solutions d'organométalliques peuvent être dosées indirectement par réaction acidobasique selon le protocole suivant : un échantillon de la solution est opposé à un excès connu d'une solution aqueuse acide ; après transformation totale, l'excès d'acide est titré par une solution aqueuse étalonnée d'hydroxyde de sodium.

Un autre type de protocole a été mis au point, mettant en jeu un titrage direct : à une solution organique d'un composé organique à caractère acide (alcool, amide *N*-monosubstitué) est ajoutée la solution d'organométallique à titrer (ou l'inverse) en présence – éventuellement – d'un indicateur coloré, ligand de l'atome métallique. Le changement de couleur de la solution marque l'équivalence. Un exemple de ce dosage est indiqué en note dans le protocole de préparation du diisopropylamidure de lithium, sous-section suivante.

32.3.3 Préparation du diisopropylamidure de lithium

L'une des utilisations majeures du butyllithium de formule schématique $\text{H}_3\text{C}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2\text{-Li}$ – abrégée en BuLi – est la préparation d'une base très forte et très peu nucléophile, le diisopropylamidure de lithium (LDA), selon la réaction d'équation :



La transformation est réalisée en utilisant une solution commerciale de butyllithium dans l'hexane, ajoutée goutte à goutte à une solution de la diisopropylamine en solution dans le solvant où sera ultérieurement mise en œuvre la base préparée. Le butane formé est chimiquement inerte et, si la température du milieu est supérieure à 5 °C, il s'échappe du milieu réactionnel sous forme de gaz. Quant aux ions lithium et amidure, ils existent en général sous forme de paires d'ions si la solution est diluée, sous forme d'un dimère complexé par du THF si la solution est concentrée.

Voici un exemple de protocole de préparation du LDA [Org. Synth. 2002, 78, 82 ; DOI : 10.15227/org-syn.078.0082] :

A 500-mL, two-necked, round-bottomed flask (Note 1), equipped with a nitrogen inlet, magnetic stirrer, and rubber septum is charged with tetrahydrofuran (THF) (90 mL) (Note 2) and diisopropylamine (9.8 mL, 69.7 mmol) (Note 3). The reaction mixture is cooled to -78°C and a solution of butyllithium (n-BuLi) (1.7 M in hexanes, 36.0 mL, 61.4 mmol) (Note 4) is added. The solution is stirred at -78°C for 10 min, warmed to 0°C and stirred for 10 min, then cooled back to -78°C.

Note 1 – Before use, all glassware, needles, and syringes were dried overnight in a 120°C oven.

Note 2 – THF was dried and purified by passage through alumina solvent purification columns or by distillation over sodium/benzophenone.

Note 3 – Diisopropylamine was distilled over calcium hydride (CaH_2) prior to use.

Note 4 – The n-BuLi is titrated prior to its use in each reaction using the following procedure. To a 50-mL, round-bottomed flask, equipped with nitrogen inlet and a magnetic stirrer is added N-benzylbenzamide (854 mg, 4.0 mmol) (as received) and THF (40 mL). The solution is cooled to -42°C (acetonitrile/dry ice) and n-BuLi is added dropwise to the blue endpoint (color persists for >30 sec due to dianion when excess of BuLi is present).

The molarity is calculated using a 1 :1 stoichiometric ratio of N-benzylbenzamide to n-BuLi. (Just greater than 1 equivalent of alkylolithium is needed to reach the endpoint). [Burchat, A. F. ; Chong, J. M. ; Nielsen, N. J. Organomet. Chem. 1997, 542, 281.]

Les avantages du LDA sont multiples : c'est une base forte (le pK_a du couple [diisopropylamine / LDA] est estimé à 36), très peu nucléophile car très encombrée au niveau de l'atome d'azote, et très soluble en milieu organique du fait des deux chaînes carbonées.

32.4 Réaction d'addition d'un organomagnésien sur un groupe carbonyle

Nous débutons cette section par les additions sur le groupe carbonyle C=O que l'on trouve dans le dioxyde de carbone, les aldéhydes et les cétones. En effet, outre le fait qu'elles sont les seules au programme de PCSI (lol), leurs mécanismes sont comparables et peuvent se schématiser par une addition nucléophile (AdN), en (toute) première approximation bimoléculaire.

ATTENTION ! Indiquons immédiatement que ces réactions sont **toujours suivies** d'un traitement (en général acide) du milieu réactionnel, afin d'isoler le produit de la transformation, qu'il peut arriver, notamment dans le cas de cétones encombrées, que d'une part le déroulement de la réaction soit totalement différent de celui que nous allons proposer et que, d'autre part, des réactions parasites prennent le pas sur l'addition, jusqu'à devenir ultra majoritaires...

Nous poursuivrons (ce point est non exigible) par la réaction des organomagnésiens avec les amides de WEINREB, conduisant après hydrolyse acide à des cétones ; enfin nous signalerons pour mémoire la réaction des organomagnésiens avec les nitriles, conduisant elle-aussi après hydrolyse acide énergique à des cétones (cette réaction a été supplantée en synthèse par la précédente car les conditions opératoires sont plus douces – en outre, elle est hors-programme !).

32.4.1 Réaction entre un organomagnésien et le dioxyde de carbone

32.4.1.1 Bilan de la transformation et aspects expérimentaux

Comme l'indique la figure 32.5, un organomagnésien réagit avec le dioxyde de carbone (gazeux ou solide, sous forme de carboglace) pour donner après traitement acide du milieu réactionnel (« hydrolyse acide ») un acide carboxylique.

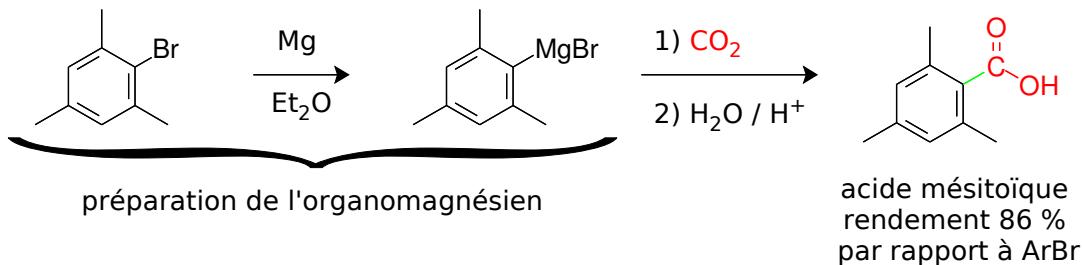


FIGURE 32.5 – Action d'un organomagnésien sur le dioxyde de carbone

Outre le fait que l'on a obtenu un acide carboxylique, on a augmenté la taille de la chaîne carbonée d'une unité, en conservant un groupe caractéristique réactif (ce qui permet d'envisager des transformations chimiques ultérieures, dans le cadre d'une stratégie de synthèse) et en créant une liaison C–C.

Voici un exemple de protocole pour la préparation de l'acide pivalique (plus systématiquement l'acide 2,2-diméthylpropanoïque, encore appelé acide triméthylacétique), utilisant du dioxyde de carbone gazeux [Org. Synth. 1928, 8, 104; DOI : 10.15227/orgsyn.008.0104].

Préparation du chlorure de 2,2-diméthylpropylmagnésium :

In a 3-l. three-necked, round-bottomed flask, fitted with a mechanical stirrer and mercury seal, a 500-cc. separatory funnel, and an efficient reflux condenser, is placed 61 g. (2.5 mol) of magnesium turnings or powder. The magnesium is then covered with 200 cc. of anhydrous ether. About 5 cc. of pure tert.-butyl chloride (with a crystal or two of iodine) is added to start the reaction. Stirring is begun, and a solution of 227 g. (2.5 moles) of pure tert.-butyl chloride in 1100 cc. of anhydrous ether is dropped slowly on the magnesium during six to eight hours. The reaction is practically complete when all the halide has been added, but stirring should be continued for fifteen minutes longer.

Réaction de l'organomagnésien avec le dioxyde de carbone (gazeux) :

The reaction mixture is now surrounded by an ice and salt mixture. The separatory funnel is replaced by a two-holed rubber stopper containing a thermometer (bulb immersed in the reaction mixture) and a glass tube the outer end of which is connected to a mercury trap. When the temperature of the reaction mixture has fallen to 0°, the condenser is replaced by a tube 10 mm. in diameter and adjusted so the end is 50 mm. above the surface of the reaction mixture. The reaction mixture is stirred and

carbon dioxide is added through this tube directly from a cylinder after passing through two bottles containing concentrated sulfuric acid. The carbon dioxide is added as rapidly as it is used up. The temperature is controlled by the rate of stirring and should not go above 8°. After two and one-half to three hours the temperature falls below 0°. Then the addition is continued for one-half hour under an excess pressure of 45 mm. (Note 3). The temperature falls to -3 to -5°C at the end of this time, and the reaction is complete.

Isolément de l'acide carboxylique :

After the flask is surrounded with ice, the reaction mixture is hydrolyzed with 25 per cent sulfuric acid, transferred to a 2-l. separatory funnel, and then the ether layer is separated. The water layer is extracted with four 100-cc. portions of ether. The combined ether extracts are then washed with four 100-cc. portions of 25 per cent sodium hydroxide solution to remove the trimethylacetic acid from the ether.

The aqueous alkaline extract is heated to 100° to remove ether and volatile impurities. The solution is then cooled with ice and acidified with 25 per cent sulfuric acid, and the organic acid separated. The water layer is distilled from a 2-l. flask until no more oily solution comes over. The distillate is saturated with salt, and the acid layer is separated. This water layer together with the low-boiling fraction from distillation of the crude trimethylacetic acid is distilled and the distillate salted out as before.

The combined acid layers are distilled from a 250-cc. Claisen flask connected to an air condenser, which in turn is connected to a side-arm flask cooled by running water. The trimethylacetic acid is collected at 162–165°/atm. press., 110–112°/124 mm. The yield, which depends somewhat on the form of magnesium, is 157–162 g. (61–63 per cent of the theoretical amount based on tert.-butyl chloride) when ordinary magnesium turnings are used and 177–178 g. (69–70 per cent) when 200-mesh magnesium powder is used. The acid melts at 34–35°.

Bien noter, au niveau du protocole, les étapes suivantes :

- la nécessité d'un traitement acide du milieu réactionnel : le mélange des deux réactifs conduit à la formation intermédiaire d'un carboxylate magnésien, peu soluble dans le solvant organique, plus ou moins soluble dans l'eau. Le traitement du milieu par un excès de solution aqueuse fortement acide (acide chlorhydrique, solution aqueuse concentrée d'acide sulfurique) conduit à la formation de l'acide carboxylique, engagé dans un couple de pK_a voisin de 5.
- l'extraction l'acide contenu dans la phase aqueuse (il y est un peu soluble) par le solvant organique ; la solubilité en phase aqueuse est ensuite diminuée par ajout de chlorure de sodium, c'est le relargage (« salting out »).
- le traitement de la phase éthérée par une solution aqueuse basique, permettant l'extraction sélective de l'acide carboxylique sous forme d'ion carboxylate soluble dans l'eau, suivie de l'acidification de la phase aqueuse ; l'acide peu soluble précipite ou se sépare de la phase aqueuse et il suffit de le collecter par filtration ou par distillation (parfois il peut être nécessaire – ou plus pratique ! – de l'extraire à l'aide d'un solvant organique et de l'isoler par évaporation d'icelui).

32.4.1.2 Mécanisme réactionnel schématique

Le mécanisme schématique fait intervenir une addition nucléophile de l'organomagnésien sur le dioxyde de carbone, composé électrophile au niveau de l'atome de carbone, comme le montre la formule mésomère faisant apparaître une lacune électronique sur ce dernier [figure 32.6]. Il se forme un triplet d'ions : halogénure, magnésium et carboxylate, plus ou moins associés (le solvant est en général peu dissociant), plus ou moins soluble.

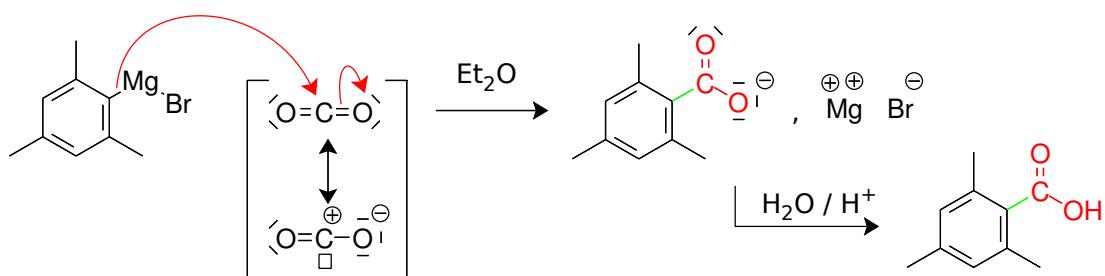


FIGURE 32.6 – Mécanisme schématique de l'action d'un organomagnésien sur le dioxyde de carbone

La mise en contact du milieu réactionnel avec une phase aqueuse acide – l'hydrolyse acide – permet la formation de l'acide carboxylique correspondant. Il convient de vérifier que le pH de la phase aqueuse est réellement acide, pour que l'isolement de l'acide soit possible (sinon, l'acide reste sous forme d'ions carboxylate, solubles dans la phase aqueuse). Souvent l'acide organique est peu soluble dans l'eau et on observe la formation d'un solide, parfois on rajoute de l'éther pour le dissoudre en phase organique et le purifier par la méthode indiquée (passage en milieu aqueux par extraction sélective à l'aide d'une phase aqueuse basique et réacidification d'icelle).

REMARQUE – En général, l'organomagnésien n'est pas assez nucléophile pour réagir avec l'ion carboxylate, espèce très peu électrophile, et il ne se forme pas de composé issu formellement d'une double addition de l'organométallique sur le dioxyde de carbone. En revanche, certains organolithiens comme le méthyllithium ou le phényllithium, plus virulents, conduisent après hydrolyse à la formation parasite de cétones, issues de l'addition d'un second équivalent molaire d'organométallique sur l'ion carboxylate et d'une élimination.

32.4.2 Action des organomagnésiens sur les aldéhydes et cétones

32.4.2.1 Bilan de la transformation et aspects expérimentaux

Comme l'indique la figure 32.7, un organomagnésien réagit sur un **aldéhyde** pour donner, après traitement acide du milieu réactionnel, un **alcool secondaire**.

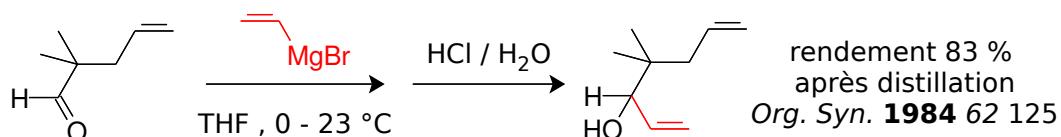


FIGURE 32.7 – Action d'un organomagnésien sur un aldéhyde : obtention d'un alcool secondaire

Si l'aldéhyde n'est pas du méthanal, il est disponible à l'état liquide et le protocole est relativement simple. Il suffit d'ajouter la solution organomagnésienne dans l'éthoxyéthane ou le THF à la solution éthérée d'aldéhyde, éventuellement à basse température, de laisser la transformation s'achever à température ambiante – éventuellement de porter à reflux du solvant pour augmenter la vitesse de la réaction – et de traiter le milieu réactionnel par une solution aqueuse acide. Les traitements usuels permettent d'isoler l'alcool secondaire qui est obtenu avec un rendement satisfaisant, en général supérieur à 75 %.

Dans le cas où l'aldéhyde est le méthanal, on obtient un alcool primaire. Ceci dit, les difficultés sont nombreuses, en particulier :

- dans les conditions ordinaires de température et de pression, le méthanal est gazeux et on l'obtient par dépolymérisation thermique du *paraformaldéhyde*, solide de formule approximative $\text{HOCH}_2\text{O}-(\text{CH}_2\text{O})_n-\text{CH}_2\text{OH}$. Le dispositif expérimental est donc complexe – il faut prévoir un ballon annexe, chauffé à 200 degrés, envoyant du méthanal gazeux dans la solution organomagnésienne ;
- le méthanal repolymérise sur les parois du tube à dégagement, ce qui oblige à utiliser un énorme excès d'icelui – plus de 20 équivalents molaires !
- il se forme souvent, du fait de la présence d'un excès de méthanal en présence de l'alcoolate magnésien obtenu après réaction, un hémiacétalate magnésien qu'il convient d'hydrolyser, parfois par chauffage [voir mécanisme et figure 32.8].

On comprend donc que cette réaction est très rarement utilisée pour obtenir un alcool primaire ; il est préférable, comme nous le verrons, de fabriquer l'acide carboxylique, de l'estérifier puis de réduire l'ester en alcool primaire. Voici néanmoins un exemple de transformation, repris comme d'habitude d'*Organic Syntheses* [Org. Synth. 1926, 6, 22 ; DOI : 10.15227/orgsyn.006.0022] – noter l'ancienneté de la référence :

Préparation de l'organomagnésien

In a dry 1-l. three-necked, round-bottomed flask fitted with a mercury-sealed stirrer, a 500-cc. dropping funnel, and an efficient reflux condenser to the upper end of which a calcium chloride tube is attached, is placed 26.7 g. (1.1 mol) of magnesium turnings. The reaction requires 450 cc. of ether and 118.5 g. (121 cc., 1 mol) of cyclohexyl chloride. About 100 cc. of the ether, 15 cc. of the pure halide, and a

crystal of iodine are added to the magnesium. Heat is applied, without stirring, for five to ten minutes after the iodine color has disappeared. When reaction has set in, sufficient ether is added to cover the magnesium while it is stirred, and the remainder of the halide in ether is added in one-half to three-quarters of an hour, the flask being cooled with ice water if necessary. When all the halide has been added, stirring and refluxing are continued fifteen to twenty minutes.

Réaction avec le méthanal

The separatory funnel is now replaced by a wide glass tube (about 12 mm. internal diameter) which reaches almost to, but not below, the surface of the liquid. This tube connects directly with a 500-cc. round-bottomed flask containing 50 g. of paraformaldehyde which has been previously dried for two days in a vacuum desiccator over phosphorus pentoxide P_2O_5 . This flask contains an inlet tube for admitting dry nitrogen. The stirrer is started, and the flask containing the paraformaldehyde is heated in an oil bath to 180–200°. The formaldehyde formed by depolymerization is carried over into the Grignard reagent by a slow current of dry nitrogen. At the end of about one and three-quarters hours the reaction is complete, as is indicated by a negative color test for Grignard reagent.

Traitements acide et isolement de l'alcool

The reaction mixture is then transferred to a 2-l. wide-necked, round-bottomed flask ; 300 g. of cracked ice is added all at once ; and the mixture is rapidly agitated until the decomposition is complete. Twice the theoretical amount of 30 per cent sulfuric acid is added to dissolve the magnesium hydroxide, and the mixture is then steam-distilled until no more oil is collected. The distillate, which amounts to 1500–2500 cc., is saturated with sodium chloride and the ether-alcohol layer separated. The aqueous layer is extracted with two 100-cc. portions of ether and the ether extract added to the ether-alcohol layer. The ether solution is dried over anhydrous potassium carbonate, filtered, and heated carefully on a steam cone until all the ether is distilled. The crude alcohol is warmed one-half hour with 5 g. of freshly dehydrated lime. After filtering and washing the lime with a little ether, the ether is distilled, and then the residual alcohol distilled from a Claisen flask under reduced pressure. The alcohol distils at 88–93°/18 mm. (practically all distilling at 91°). The yield is 72.5–78.5 g. (64–69 per cent of the theoretical amount).

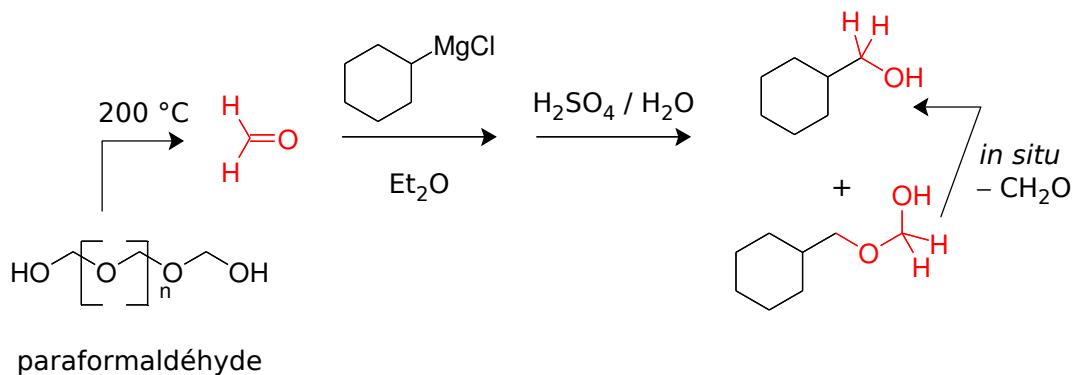


FIGURE 32.8 – Action d'un organomagnésien sur le méthanal

Dans le cas d'une **cétone**, on obtient, après traitement acide du milieu réactionnel, un **alcool tertiaire**. Il faut néanmoins prendre garde, lors de l'hydrolyse acide, à ne pas se placer dans des conditions qui permettent la déshydratation de l'alcool tertiaire en alcène si celle-ci est envisageable. C'est pourquoi l'hydrolyse acide est souvent conduite par **une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium** : ainsi le pH final de la phase aqueuse est suffisamment bas pour éviter la précipitation de l'hydroxyde de magnésium $Mg(OH)_2$ mais suffisamment élevé pour éviter la protonation de l'alcool, étape préliminaire conditionnant la déshydratation de l'alcool.

Voici figure 32.9 un exemple de transformation :

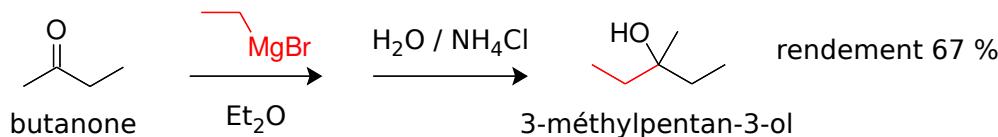


FIGURE 32.9 – Action d'un organomagnésien sur une cétone

ATTENTION ! Signalons immédiatement que le rendement en produit d'addition peut être

très faible, dès que la cétone et l'organomagnésien sont assez encombrés. Nous revenons plus loin sur cette difficulté.

32.4.3 Mécanismes schématiques de la réaction

Dans un premier temps, nous proposons un mécanisme extrêmement simplifié pour la réaction, mettant simplement en évidence les caractères électrophile et nucléophile des deux réactifs, respectivement du composé carbonylé et de l'organomagnésien. Un simple addition nucléophile, schématisée par les transferts de doublets de la figure 32.10, rend compte de la création de la liaison C–C. Il se forme, comme dans le cas de la réaction avec le dioxyde de carbone, un triplet d'ions magnésium, alcoolate et halogénure, plus ou moins associé, plus ou moins soluble dans le milieu, sous une forme dont la nature exacte ne présente guère d'intérêt.

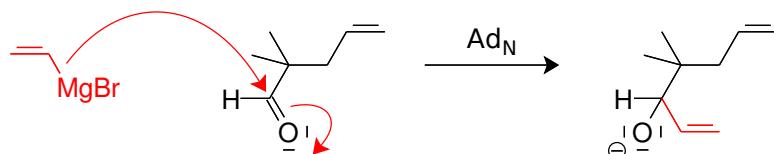


FIGURE 32.10 – Mécanisme simplifié de l'addition d'un organomagnésien sur un composé carbonylé

Le traitement du milieu réactionnel par une phase aqueuse acide permet la transformation de l'ion alcoolate (ou de l'alcoolate magnésien) en alcool, par une simple réaction acidobasique.

REMARQUE – Dans le cas où l'aldéhyde utilisé est le méthanal, présent en énorme excès dans le milieu réactionnel, l'alcoolate RCH_2O^- formé peut s'additionner sur le groupe carbonyle de l'aldéhyde pour donner l'hémiacétalate $\text{RCH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}^-$ qui, lors de l'hydrolyse, conduit à l'hémiacétal $\text{RCH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{OH}$ instable en milieu fortement acide et qui redonne, si on entraîne par chauffage le méthanal, l'alcool RCH_2OH et ledit méthanal [figure 32.11].

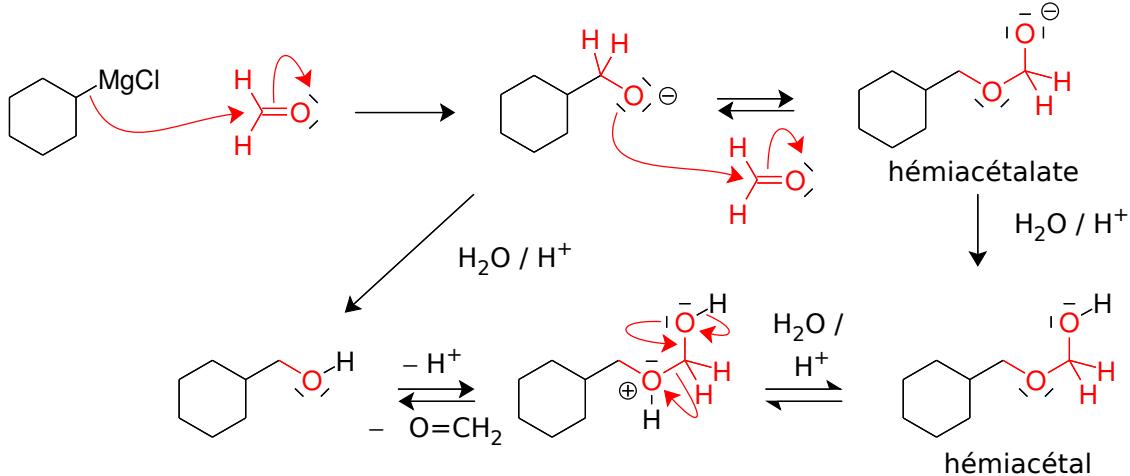


FIGURE 32.11 – Mécanisme de formation et d'hydrolyse de l'hémiacétalate (cas du méthanal)

Une analyse plus fine des résultats expérimentaux montre que l'ordre global de la réaction est **trois**, ce qui est incompatible avec un acte élémentaire comme celui indiqué sur la figure 32.10. En particulier, l'ordre partiel par rapport à l'organomagnésien est égal à **deux**. On montre aussi par des expériences indépendantes que le rôle électrophile de l'atome de magnésium est essentiel dans la réactivité de l'organomagnésien. Enfin, des calculs théoriques fondés sur une analyse orbitalaire de l'interaction entre les réactifs montrent que l'organomagnésien attaque le groupe carbonyle dans une direction quasi perpendiculaire au plan de celui-ci (selon l'angle dit de BÜRGY-DUNITZ, voir cours de seconde année).

Le mécanisme qui est alors admis fait intervenir trois molécules dans un état de transition cyclique à six centres représenté figure 32.12. Bien entendu, il ne s'agit pas d'un acte élémentaire au sens strict – un choc trimoléculaire est hautement improbable – mais d'une séquence de deux actes bimoléculaires :

- le premier faisant intervenir l'association soit de deux molécules d'organomagnésien, soit d'une molécule d'organomagnésien et d'une molécule de composé carbonylé (par réaction acidobasique au sens de LEWIS) ;

- le second faisant intervenir – par exemple – l’addition nucléophile d’une seconde molécule d’organomagnésien sur le complexe carbonyle-organomagnésien.

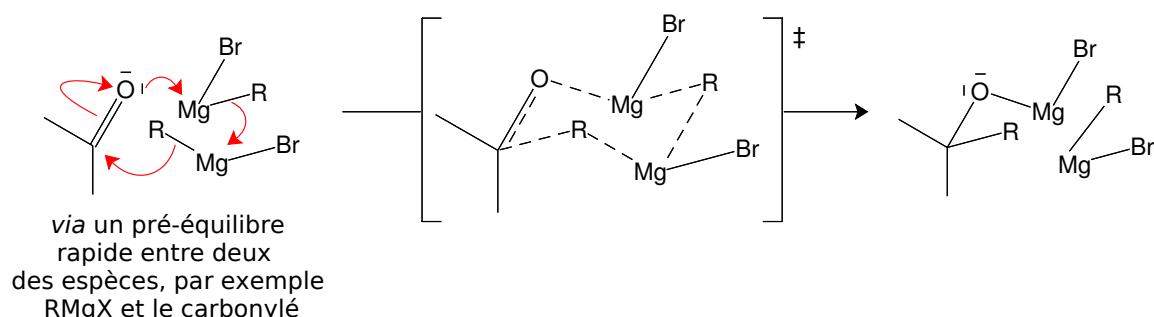


FIGURE 32.12 – Mécanisme plus vraisemblable de l’addition d’un organomagnésien sur un composé carbonylé

L’une des molécules d’organomagnésien sert donc de relais dans la transmission des doublets d’électrons au sein de cet état de transition à six chaînons, en conformation chaise donc beaucoup moins tendu qu’un hypothétique état de transition à quatre centres qui ne ferait intervenir qu’une molécule de carbonylé et une molécule d’organomagnésien.

Nous laissons le lecteur vérifier qu’en supposant le premier équilibre rapidement établi et la seconde étape cinétiquement limitante, on retrouve bien une réaction d’ordre trois.

NOTE – Signalons néanmoins que, dans le cas des cétones, il n’est pas possible d’exclure un mécanisme radicalaire pour la formation de la liaison C–C, résultant de deux transferts monoélectroniques successifs.

32.4.4 Réaction avec les α -énals et les α -énones

Comme l’indique la figure 32.13, un organomagnésien réagit avec un α -énal de manière ordinaire et conduit à la formation d’un alcool secondaire.

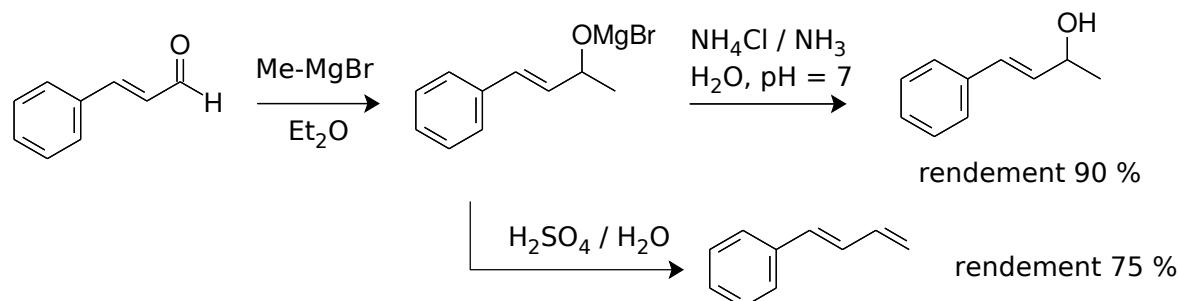


FIGURE 32.13 – Action d’un organomagnésien sur un aldéhyde α , β -insaturé

ATTENTION ! Comme l’indique la figure, il faut néanmoins prendre garde à l’acidité du milieu lors de l’hydrolyse : si le pH est trop bas, on peut former dans certains cas un diène conjugué au lieu de l’alcool secondaire (sauf, bien entendu, si celui-ci ne peut se déshydrater). Les auteurs [Org. Synth. 1950, 30, 75 ; DOI : 10.15227/orgsyn.030.0075] précisent même que l’alcool n’est obtenu que si le milieu réactionnel est maintenu à l’écart de toute trace d’acide.

Il en est en général de même pour les cétones α , β -insaturées mais on note la formation d’un second produit, résultant d’une addition de l’organomagnésien sur l’atome de carbone en β du groupe carbonyle [figure 32.14].

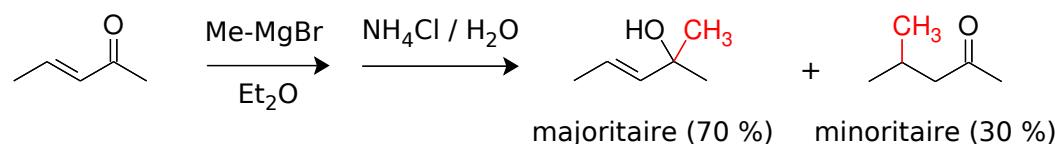


FIGURE 32.14 – Action d’un organomagnésien sur une cétone α , β -insaturée

☞ REMARQUE – Signalons que l'utilisation d'organocuprates lithiés, composés développés par HOUSE dès 1965 et de formule schématique R_2CuLi , ou d'organocuprates magnésiens de formule schématique R_2CuMgX , permet d'inverser totalement la régiosélectivité de la transformation en faveur de la formation de la cétone. En revanche, l'utilisation d'organolithiens permet de réaliser la formation exclusive de l'alcool tertiaire. Le mécanisme de ces réactions est complexe, souvent à caractère radicalaire et l'interprétation de leur régiosélectivité est particulièrement délicate ; la connaissance de ces résultats n'est pas exigible.

La formation de l'alcool tertiaire (ou secondaire dans le cas de l' α -énal) peut s'expliquer comme précédemment par une addition nucléophile de l'organomagnésien sur le groupe carbonyle, plus précisément sur l'atome de carbone électrophile d'icelui. Il se forme alors un alcoolate magnésien [figure 32.15] et nous dirons qu'il s'est agi d'une **addition-1,2** puisque les deux « fragments » de l'organomagnésien se sont fixés sur les deux atomes d'oxygène (1) et de carbone (2) du groupe carbonyle ☞. Après hydrolyse acide, l'alcoolate magnésien conduit à l'alcool tertiaire par réaction acidobasique.

☞ La numérotation semble exotique (elle l'est !) mais elle est traditionnelle et encore couramment employée.

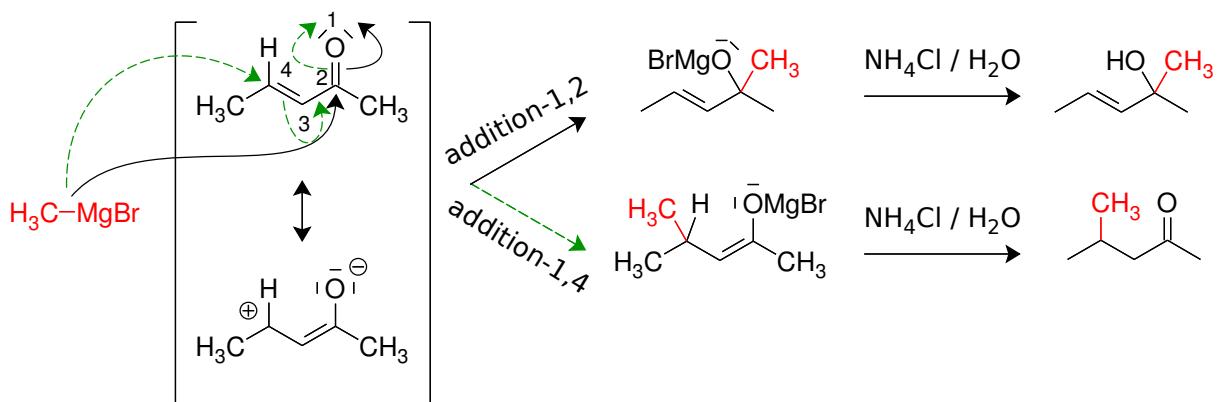


FIGURE 32.15 – Mécanisme très schématique pour l'action d'un organomagnésien sur une cétone α , β -insaturée

La formation du second produit peut s'interpréter par l'addition de l'organomagnésien sur le second site électrophile de l' α -énone, matérialisé en position numérotée 4 par la lacune électronique sur la formule mésomère qu'il est possible d'écrire pour le substrat [figure 32.15] (et qu'il est indispensable d'écrire, dans le formalisme de la mésomérie, pour traduire la délocalisation électronique observée dans ce composé, visible par exemple sous la forme d'un décalage vers les petits nombres d'onde de la vibration d'élargissement de la liaison C=O sur le spectre d'absorption infra-rouge de la molécule). Il se forme alors un énolate magnésien [figure 32.15] et nous dirons qu'il s'est agi d'une **addition-1,4** de l'organomagnésien sur l' α -énone puisque les deux « fragments » de l'organomagnésien se sont fixés sur les deux atomes d'oxygène (1) et de carbone (4) de la molécule, selon la numérotation exotique mais traditionnelle...

Lors de l'hydrolyse, l'énolate magnésien – que nous écrivons pour simplifier sous forme d'ions séparés pour mieux faire apparaître la délocalisation électronique au sein de l'anion – se protone soit sur l'atome d'oxygène pour conduire à l'énol, soit sur l'atome de carbone (3) pour conduire à la cétone. L'énol et la cétone étant en équilibre rapide dans ces conditions (comme nous le verrons dans le cours de seconde année – tautométrie céto-énolique), et l'équilibre étant positionné très en faveur de la cétone (à plus de 99,999 % pour une cétone ordinaire), on n'isole que la cétone [figure 32.16].

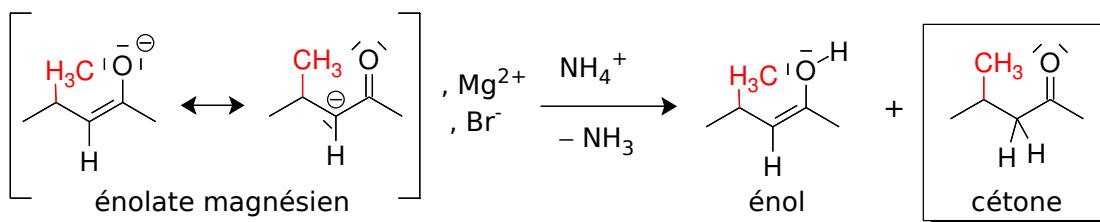


FIGURE 32.16 – Hydrolyse de l'énolate magnésien

32.4.5 Réactions parasites avec les cétones

Lorsque la cétone et l'organomagnésien sont très encombrés, le rendement de la réaction d'addition chute brutalement et on observe soit une réaction de réduction de la cétone en alcool secondaire, soit une réaction de déprotonation de la cétone par l'organomagnésien. Du fait du ralentissement de l'addition, elles deviennent prépondérantes d'un point de vue cinétique et les proportions des produits obtenus, sous contrôle cinétique de l'évolution du système, deviennent importantes.

Ces réactions sont étudiées en exercice, leurs proportions relatives dépendent de la structure de l'organomagnésien.

32.5 Complément : réaction d'un organomagnésien avec un composé doté d'une liaison multiple polarisée

ATTENTION ! Rien de ce qui suit, dans cette section, n'est exigible mais ce que nous allons étudier ne fait qu'utiliser des compétences acquises et peut donc être envisagé dans une épreuve d'évaluation, sous forme d'analyse documentaire... c'est arrivé les années précédentes.

Nous envisageons successivement dans cette section, par analogie avec ce qui précède, l'action d'un organomagnésien :

- sur une imine, composé comportant une liaison double C=N ;
- sur un nitrile, comportant une liaison triple C≡N mais qui se comporte comme une liaison double C=N ;
- sur un amide particulier, comportant une liaison double C=O, l'amide de WEINREB.

32.5.1 Addition d'un organomagnésien sur une imine N-substituée – formation d'amine secondaire

Comme l'indique la figure 32.17 [Org. Synth. 1954, 34, 64 ; DOI : 10.15227/orgsyn.034.0064], un organomagnésien s'additionne sur la double liaison d'une imine N-substituée  pour donner, après traitement acide du milieu et ajustement du pH, une amine secondaire. Nous disposons là d'une excellente méthode d'obtention d'amines secondaires à squelette complexe, à condition bien entendu de disposer de l'imine (voir plus loin).

Les imines non substituées ne sont pas stables et sont acides, donc incompatibles avec les organomagnésiens.

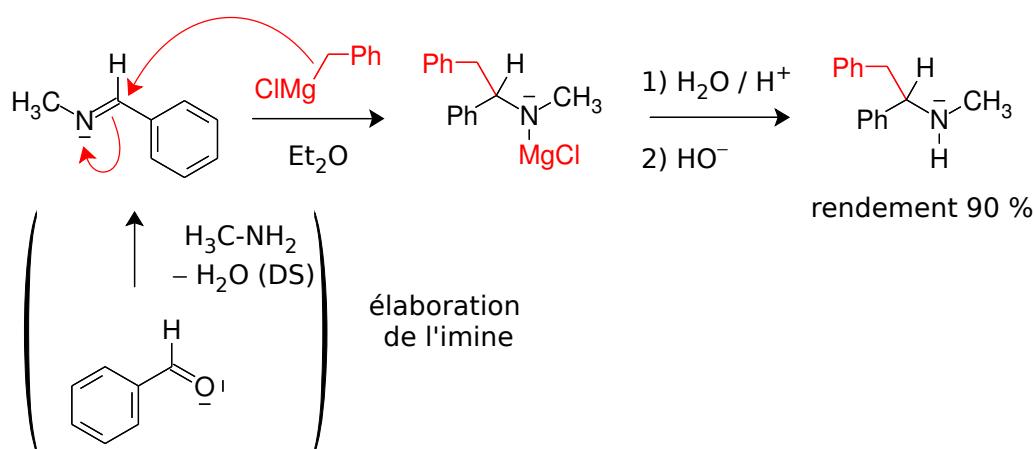
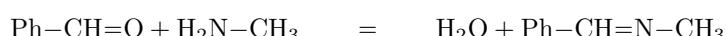


FIGURE 32.17 – Action d'un organomagnésien sur une imine N-substituée

Le mécanisme de la réaction est tout à fait analogue à celui de l'addition de l'organomagnésien sur un groupe carbonyle : tout comme une cétone ou un aldéhyde, l'imine possède une double liaison C=N polarisée, avec un atome de carbone électrophile et un atome électronégatif possédant un doublet libre. Il est donc possible d'envisager une addition nucléophile de l'organomagnésien sur la double liaison C=N, schématisée sur la figure 32.17.

Quant à elle, l'imine est obtenue par action de la méthanimine sur le benzaldéhyde, selon la réaction d'équation :



La transformation étant souvent peu favorable dans les conditions standard (elle peut l'être si l'imine est très fortement conjuguée ou si elle précipite dans les conditions opératoires), on met souvent en œuvre les conditions d'obtention d'un acétal, autrement dit l'appareillage de DEAN-STARK qui permet par distillation hétéroazotropique l'élimination de l'eau au fur et à mesure de sa formation. Une trace d'APTS peut aussi être bénéfique pour la cinétique de la transformation mais n'est pas indispensable, comme dans le cas de la formation de l'acétal (l'activation électrophile du groupe carbonyle n'est pas nécessaire pour l'addition nucléophile de l'amine, bien plus nucléophile que l'alcool correspondant).

Tous ces points seront exploités en exercice.

32.5.2 Addition d'un organomagnésien sur un nitrile – obtention d'une cétone via un ion iminium

Comme l'indique la figure 32.18 [Org. Synth. 1948, 28, 6; DOI : DOI :10.15227/orgsyn.028.0006], un organomagnésien s'additionne sur la triple liaison $C\equiv N$ d'un nitrile $R-C\equiv N$ pour donner, après hydrolyse acide, une **imine** suffisamment basique pour être protonée dans les conditions d'hydrolyse, donc en pratique un **ion iminium** – c'est-à-dire l'acide conjugué de l'imine.

L'ion iminium n'est **thermodynamiquement** pas stable dans ces conditions et, si la cinétique le permet, il se forme une cétone et un ion ammonium $NH_4^+(aq)$. Parfois, comme dans l'exemple indiqué, le traitement acide doit être très énergique – la cinétique permet à l'ion de résister au traitement acide dans des conditions douces – et nécessite un chauffage à reflux prolongé.

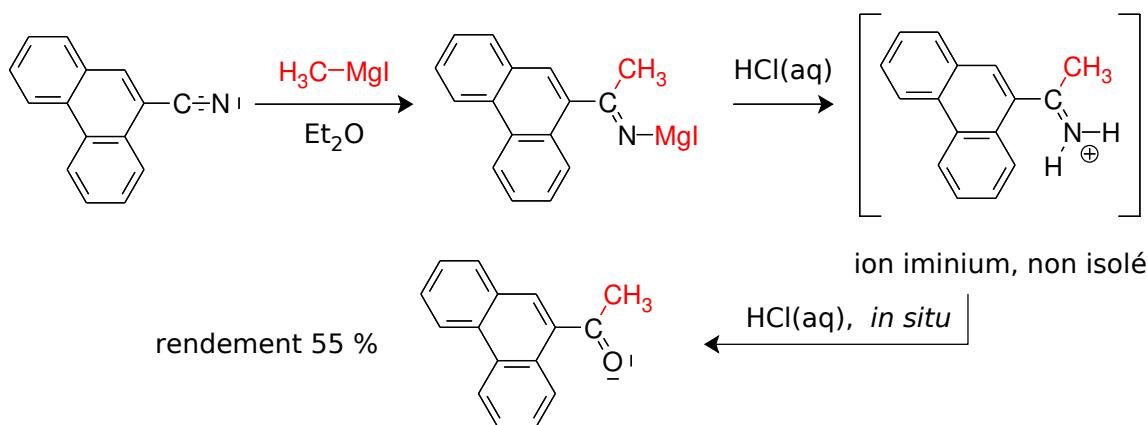


FIGURE 32.18 – Action d'un organomagnésien sur un nitrile

Sachant qu'en outre les nitriles sont souvent peu réactifs (la réaction précédente entre l'organomagnésien et le nitrile a souvent lieu dans le benzène, bien moins volatil, après distillation d'une bonne partie de l'éther), cette transformation en apparence séduisante sur le plan synthétique n'est pratiquement plus jamais utilisée et le nitrile a été avantageusement remplacé par l'amide de WEINREB (voir sous-section suivante).

Le mécanisme de la réaction proprement dite peut être assimilé à une simple addition nucléophile de l'organomagnésien sur l'atome de carbone électrophile de la triple liaison $C\equiv N$ qui se comporte comme une double liaison $C=N$ d'imine. Le passage de l'imine à la cétone est un peu plus complexe et le mécanisme est assez proche de l'hydrolyse d'un acétal. Il est décrit figure 32.19.

Signalons que le traitement du milieu réactionnel par du méthanol au lieu d'une solution aqueuse acide permet d'isoler l'imine, dans le cas de la formation de la diphenylcétimine $Ph_2C=NH$ par addition du bromure de phénylmagnésium sur le benzonitrile $Ph-C\equiv N$ [Org. Synth. 1964, 44, 51; DOI : 10.15227/orgsyn.044.0051]

32.5.3 Addition d'un organomagnésien sur un amide de WEINREB – obtention d'une cétone

Les amides de WEINREB [Tetrahedron Letters 1981, 22, 3815] sont des dérivés d'acide carboxyliques de formule schématique $R-C(=O)N(CH_3)OMe$. Ils sont préparés par réaction de la *N*-méthoxyméthanamine H_2N-OMe sur un acide carboxylique (avec activation préalable, par exemple par le 1,1-carbonyldiimida-zole) ou sur un chlorure d'acyle, plus réactif que l'acide carboxylique.

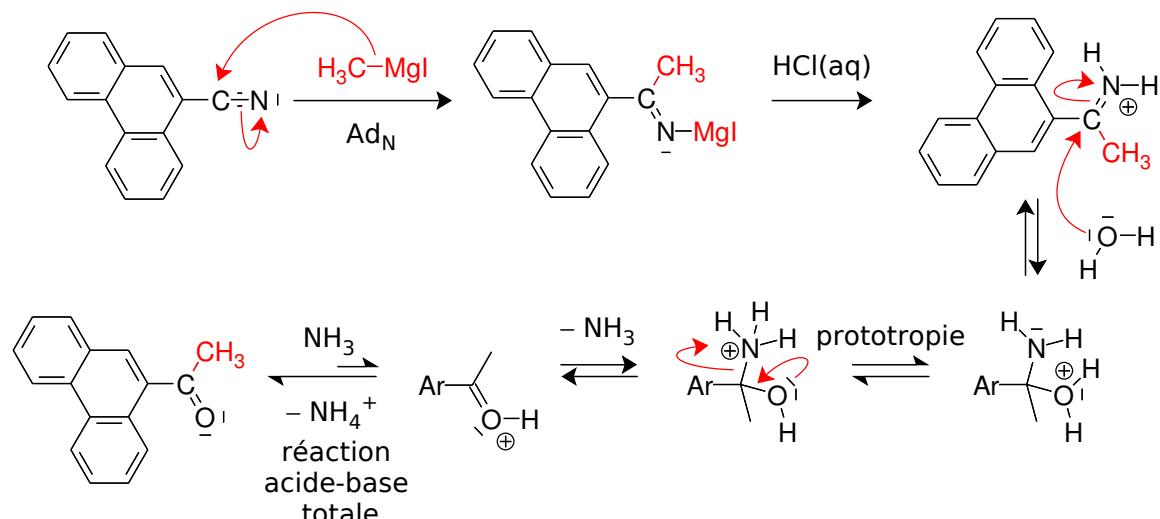


FIGURE 32.19 – Mécanisme de l'action d'un organomagnésien sur un nitrile conduisant à une cétone

L'intérêt de ces composés est qu'ils sont suffisamment électrophiles pour réagir avec des nucléophiles comme les organomagnésiens, dans des conditions très raisonnables. L'hydrolyse du produit d'addition conduit, dans des conditions beaucoup moins rudes que celles envisagées dans le cas des nitriles, à une **cétone**. Par exemple, SINGH et coll. ont montré [Eur. J. Org. Chem. 2013, 4918] que, si l'amide de WEINREB comportait un groupe cyano $\text{C}\equiv\text{N}$, ce dernier n'était pas attaqué par l'organomagnésien dans les conditions de la réaction avec le groupe $\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)\text{OMe}$, nettement plus réactif.

Voici figure 32.20 un exemple de mise en œuvre repris de la revue *Organic Process Research and Development* où la transformation est conduite sur près de 260 moles (soit 36,8 kg de produit de départ!) le tout dans plus de 100 L de THF et 130 kg de méthyl-tert-butyléther [ALORATI *et al.*, *Org. Process Res. Dev.*, 2012, 16, 1947–1952].

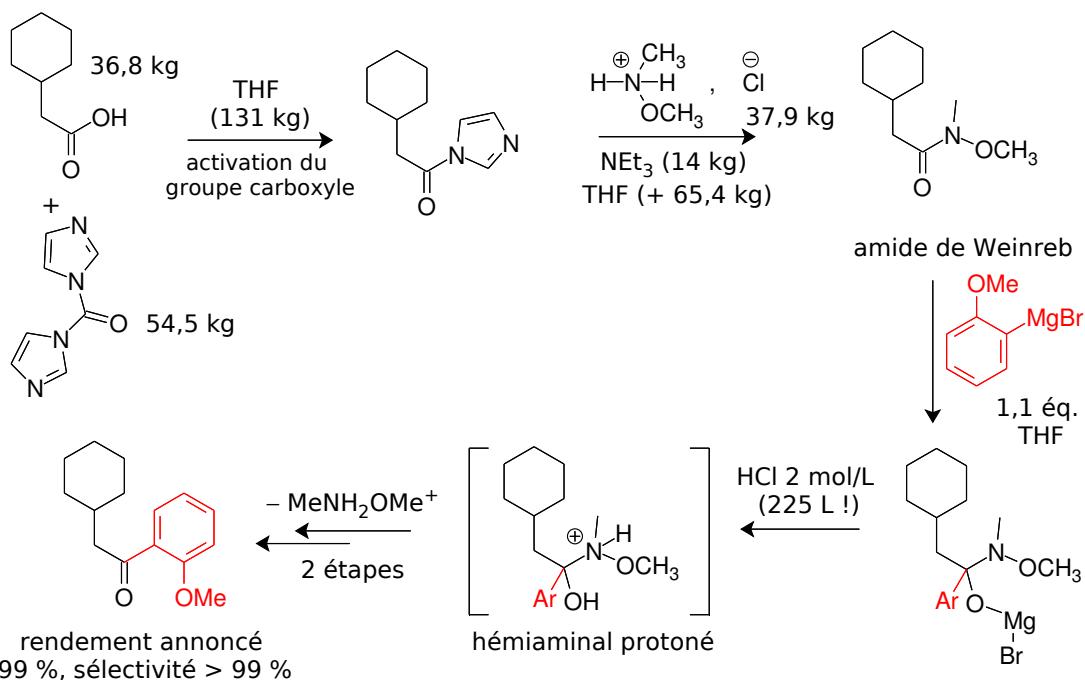


FIGURE 32.20 – Réaction d'un organomagnésien sur un amide de WEINREB

Cette transformation a donc totalement supplanté celle mettant en jeu les nitriles dans l'obtention de cétones.

Le mécanisme met ici encore en jeu une addition nucléophile de l'organomagnésien sur la double liaison C=O qui semble certes peu électrophile, du fait de l'effet mésomère donneur de l'atome d'azote porté par l'atome de carbone (sans doute atténué par la présence du groupe méthoxy). Il se forme, comme indiqué figure 32.20, un intermédiaire tétragonal qui possède deux caractéristiques intéressantes :

- il est stabilisé par une complexation de l'ion magnésium, du fait de la présence des doublets des atomes d'oxygène et un peu d'azote ;
- il ne peut cinétiquement pas évoluer, du fait de l'aptitude nucléofuge quasi nulle de l'ion *N*-méthoxy-*N*-méthylamidure $\text{Me}(\text{MeO})\text{N}^-$, trop basique.

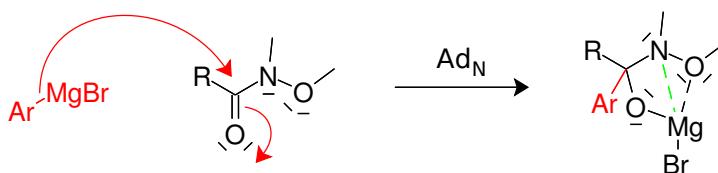


FIGURE 32.21 – Mécanisme schématique de la réaction d'un organomagnésien sur un amide de WEINREB, conduisant à une cétone

Lors de l'hydrolyse acide, l'intermédiaire précédent se protone deux fois pour donner un cation ammonium analogue à celui que nous avons envisagé lors du passage de l'iminium à la cétone, dans la sous-section précédente (un hémiaminal protoné). Le départ de la *N*-méthoxyméthanamine est alors possible et il se forme la cétone, la transformation étant thermodynamiquement favorisée par la réaction acidobasique totale qui achève le mécanisme en transformant la *N*-méthoxyméthanamine en son acide conjugué, en milieu acide.

32.6 Complément de 2ème année – Réaction avec les esters et les époxydes

Nous complétons l'étude de la réactivité nucléophile des organomagnésiens par deux points au programme de seconde année, toujours dans le cadre de la stratégie de synthèse des alcools et, plus généralement, celui de la création de liaisons entre atomes de carbone.

32.6.1 Ouverture nucléophile des époxydes non substitués

Un époxyde est une molécule contenant un cycle oxacyclopropanique, cycle à trois chaînons incluant un atome d'oxygène. Ces composés certes fortement tendus sont néanmoins assez faciles d'accès : une voie de synthèse en a par exemple été proposée en PCSI par traitement basique de composés possédant un enchaînement du type $\text{C}(\text{OH})-\text{C}-(\text{GP})$, GP étant un bon groupe partant. Il est ainsi possible de préparer les deux énantiomères de l'époxypropane (encore appelé « oxyde de propylène ») de la manière indiquée figure 32.22, à partir du (*S*)-lactate d'éthyle, composé chiral énantiométriquement pur disponible commercialement en grande quantité.

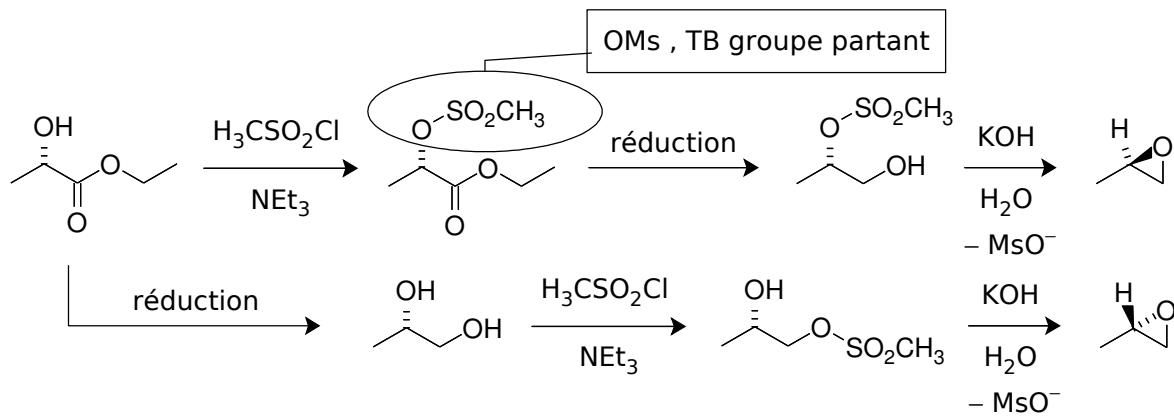


FIGURE 32.22 – Obtention des deux énantiomères de l'oxyde de propylène

Dans le premier cas, la réaction de fermeture du cycle se fait avec inversion de configuration au niveau du centre stéréogène, après activation nucléophile en milieu basique aqueux. Dans le second cas, la mésylation a lieu sélectivement sur l'atome d'oxygène le plus nucléophile, donc le moins encombré. Ensuite la fermeture du cycle a lieu sans modifier la configuration du centre stéréogène car c'est lui qui porte le centre nucléophile. Nous avons dans cette synthèse un double cas d'activation électrophile (on

remplace le groupe hydroxyle par un meilleur groupe partant) et d'activation nucléophile (on remplace le groupe hydroxyle par un groupe plus nucléophile, en milieu basique aqueux).

Sachant par ailleurs que des diols énantiométriquement purs sont accessibles aisément par dihydroxylation énantiostélective – selon la méthode mise au point par SHARPLESS et coll.), on dispose donc d'une excellente méthode d'obtention d'époxydes à partir d'alcènes. Nous verrons par ailleurs dans le cours de seconde année une autre réaction, mise au point par SHARPLESS et son équipe, permettant l'obtention d'époxydes énantiométriquement purs à partir d'alcools allyliques achiraux contenant le motif $C=C-CH_2OH$.

Comme l'indique par exemple la figure 32.23, un époxyde terminal réagit assez facilement avec un organomagnésien pour donner, après hydrolyse acide, un alcool secondaire [il s'agit ici de la synthèse du (*S*)-ipsénol réalisée par K. MORI *et al.*, *Tetrahedron* 1979, 35, 933]. Lorsque l'époxyde est l'oxacyclopropane (encore appelé « oxyde d'éthylène ») l'alcool est primaire et le squelette carboné a vu sa taille augmenter de deux atomes.

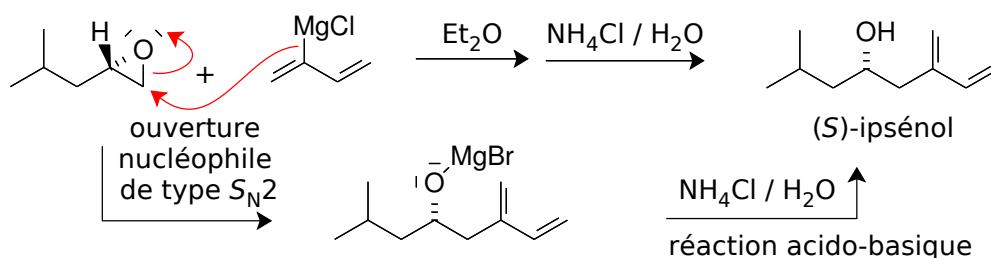


FIGURE 32.23 – Réaction d'un organomagnésien avec un époxyde non substitué

☞ REMARQUE – On notera que, fréquemment, le protocole fait mention d'un ajout de sel de cuivre(I) en quantité soit sub-stoichiométrique, soit stœchiométrique. Il se forme alors intermédiairement un autre organométallique, schématiquement un organocuprate R_2Cu^- et le rendement de la réaction ainsi que sa sélectivité sont meilleurs. Nous ne nous étendrons sur ce point.

Le mécanisme très schématique de la réaction fait intervenir une réaction de type S_N2 entre l'époxyde et l'organométallique, qui se déroule du côté le plus dégagé de l'époxyde pour minimiser les gênes stériques entre le nucléophile et le site électrophile. Il y a certainement une complexation des doublets non liants de l'atome d'oxygène de l'époxyde sur les lacunes de l'atome de magnésium, augmentant la polarisabilité de la liaison C–O d'icelui.

Signalons quelques points délicats :

- Comme nous l'avons indiqué, l'absence de sels de cuivre(I) diminue considérablement le rendement de la réaction.
- Il arrive fréquemment que le produit obtenu soit celui prévu par le mécanisme schématique indiqué précédemment, mais que sa formation se soit déroulée par une voie bien différente, mettant en jeu une réaction d'isomérisation de l'époxyde sous l'effet d'une réaction de complexation sur l'organomagnésien, facilitant l'ouverture nucléophile plus ou moins spontanée de celui-ci.
- Si l'époxyde ne possède pas un site non substitué, la prévision de la réaction est totalement aléatoire et il peut très bien ne pas se former une seule trace du produit attendu, quoiqu'en racontent certains énoncés, ouvrages, etc.

L'utilisation des époxydes dans le cadre de la synthèse d'alcools secondaires complète par conséquent avantageusement celle des aldéhydes, notamment si l'on souhaite obtenir un composé de manière stéréosélective.

32.6.2 Action des organomagnésiens sur les esters

Les esters $RC(=O)OR'$ dérivent formellement (mais aussi de manière synthétique, la plupart du temps) des acides carboxyliques $RC(=O)OH$ par le remplacement du groupe OH par le groupe OR' (même s'il peut arriver que ce soit seulement l'atome d'hydrogène qui soit remplacé par le groupe R').

Un organomagnésien R_1MgX réagit avec un ester (autre qu'un ester de l'acide méthanoïque $HCOOR'$) pour donner après hydrolyse acide prudente (le pH lors de l'hydrolyse doit être voisin de 7) un alcool tertiaire comportant, sur l'atome de carbone fonctionnel, deux groupes R_1 . Voici figure 32.24 la préparation du TADDOL, un auxiliaire chirale utilisé pour rendre énantiostélectives de nombreuses transformations

comme des réactions de DIELS-ALDER ou des réactions d'addition d'organométalliques sur des cétones [Org. Synth. 1999, 76, 12; DOI : 10.15227/orgsyn.076.0012].

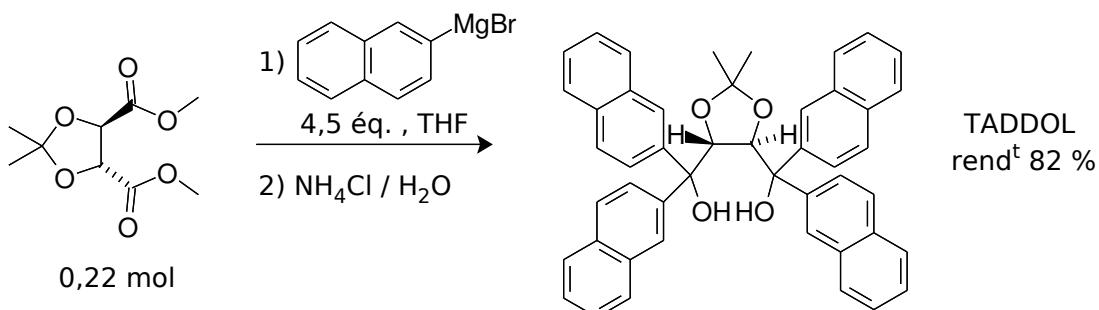


FIGURE 32.24 – Réaction d'un organomagnésien avec un ester conduisant à un alcool tertiaire

Lorsque l'ester dérive de l'acide méthanoïque HCOOH , l'alcool obtenu est secondaire, comme le montre la figure 32.25 qui décrit la préparation du nonan-5-ol à partir du bromure de butylmagnésium et du méthanoate d'éthyle [Org. Synth. 1935, 15, 11; DOI : 10.15227/orgsyn.015.0011].

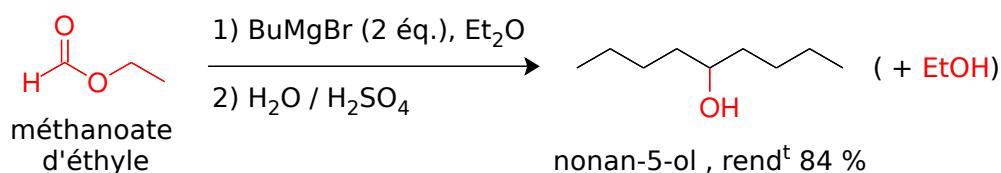


FIGURE 32.25 – Réaction d'un organomagnésien avec un ester méthanoïque conduisant à un alcool secondaire

Signalons qu'il se forme un produit secondaire, l'ester méthanoïque du nonan-5-ol § , que l'on hydrolyse par chauffage à reflux du brut réactionnel en milieu basique aqueux, une fois le mélange de l'alcool et de l'ester isolé.

Le mécanisme de la réaction est un peu plus complexe que précédemment puisque deux créations de liaison C–C ont eu lieu. On détecte aussi dans le brut réactionnel de l'éthanol. Le déroulement de la transformation fait intervenir les étapes suivantes (schématiques, bien sûr) :

- addition nucléophile de l'organomagnésien sur le groupe carbométhoxy, avec sans doute une activation par une autre molécule d'organomagnésien, comme pour la réaction avec une cétone ou un aldéhyde ; il se forme un intermédiaire tétragonal analogue à celui envisagé dans le cas de la réaction avec l'amide de WEINREB ;
- l'intermédiaire tétragonal perd un ion méthanolate, avec assistance (quasi certaine) par un atome de magnésium d'une molécule du milieu pour donner une cétone, nettement plus électrophile que l'ester initial (le notable effet donneur de l'atome d'oxygène du groupe méthoxy est remplacé par un faible effet donneur d'un groupe alkyle) ;
- la cétone réagit avec une seconde molécule d'organomagnésien pour donner un alcoolate magnésien.

§ Il est obtenu par une réaction de transestérification de l'alcoolate magnésien sur le méthanoate d'éthyle, ester plus électrophile que ses congénères.

Ces trois étapes sont rassemblées sur la figure 32.26.

L'hydrolyse doit se dérouler en milieu pas trop acide pour limiter au maximum la protonation de l'alcool tertiaire, prompt à se déshydrater si il y a au moins un atome d'hydrogène sur l'atome de carbone adjacent.

L'exemple de la figure 32.27, repris comme précédemment d'*Organic Syntheses*, montre bien qu'un groupe carbonyle d'aldéhyde est bien plus réactif que le groupe éthoxycarbonyle de l'ester [Org. Synth. 2010, 87, 317; DOI : 10.15227/orgsyn.087.0317].

32.6.3 Compléments

32.6.3.1 Cas d'un ester α, β -insaturé

Un ester α, β -insaturé est l'homologue d'une α -énone et possède une double liaison C=C conjuguée avec le groupe alkyloxycarbonyle. On observe alors assez fréquemment qu'un organomagnésien un peu encombré s'additionne non pas sur l'atome de carbone électrophile du groupe carbonyle, mais sur l'atome

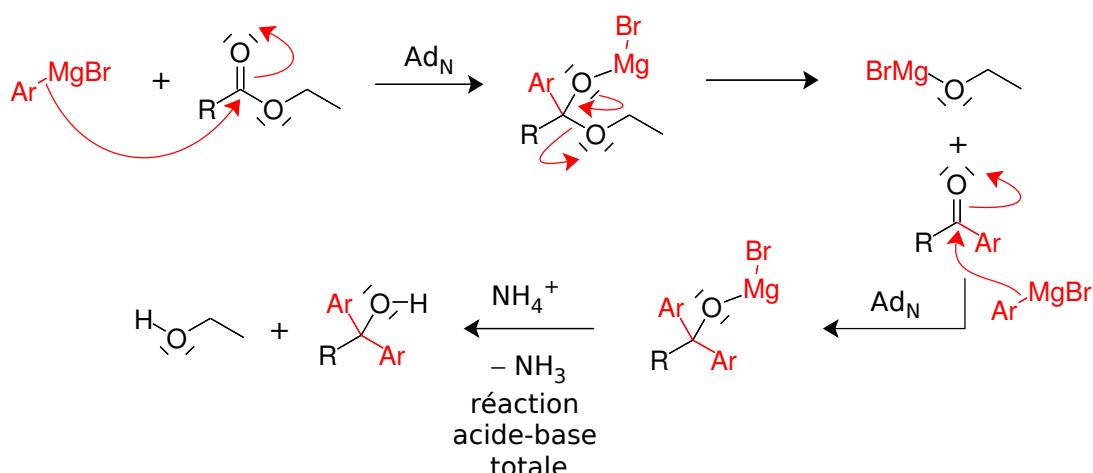


FIGURE 32.26 – Mécanisme schématique de la réaction d'un organomagnésien avec un ester

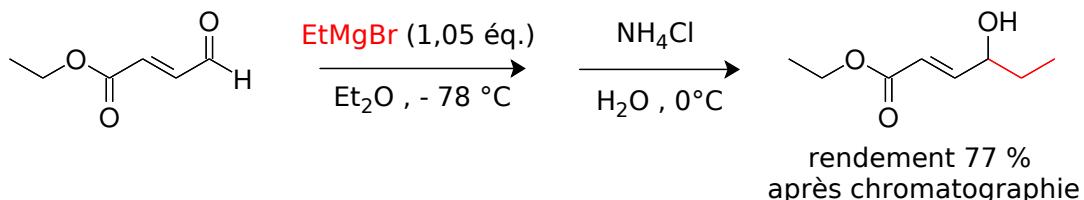
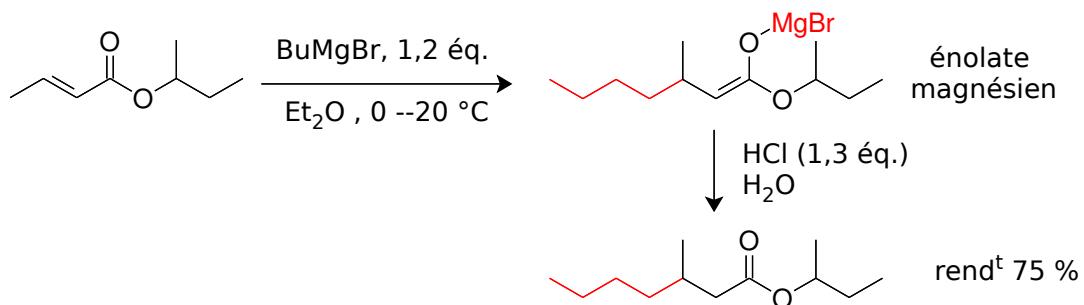


FIGURE 32.27 – Réactivités comparées d'un aldéhyde et d'un ester face à un organomagnésien

de carbone de la double liaison sur lequel il est possible de faire apparaître, comme pour l' α -énone, une lacune électronique (addition 1,4). C'est ce que nous observons sur l'exemple de la figure 32.28 [Org. Synth. 1961, 41, 60 ; DOI : 10.15227/orgsyn.041.0060].

FIGURE 32.28 – Addition-1,4 d'un organomagnésien sur un ester α , β -insaturé

La présence d'un groupe alkyloxy encombrant rend difficile la pyramidalisation autour de l'atome de carbone du groupe carbonyle, ce qui permet vraisemblablement à l'addition 1,4 d'avoir lieu (la position 4 – relativement à l'atome d'oxygène doublement lié – n'est pas encombrée) et il se forme un énolate magnésien. Nous verrons par ailleurs en seconde année l'influence des effets orbitalaires sur la transformation.

Lors de l'hydrolyse, l'énolate magnésien conduit, comme dans le cas de l'addition sur l' α -énone, à un mélange d'énol et de carbonyle, en équilibre extrêmement favorable au carbonyle.

32.6.3.2 Cas d'un chlorure d'acyle

Un chlorure d'acyle $R-C(=O)-Cl$ possède *a priori* le même type de réactivité qu'un ester, à deux nuances près :

- le caractère électrophile de l'atome de carbone est nettement plus marqué, ce qui s'explique – schématiquement – par un effet attracteur plus important de l'atome de chlore et un effet donneur moins important que pour l'atome d'oxygène. Le chlorure d'acyle est d'ailleurs plus électrophile qu'une cétone et même qu'un aldéhyde ;
- le caractère nucléofuge de l'ion chlorure est bien meilleur que celui de l'ion alcanolate, ce qui rend l'intermédiaire tétragonal encore moins stable cinétiquement.

Il est donc possible, à très basse température et dans certaines conditions opératoires de faire réagir un chlorure d'acyle avec un organomagnésien et de limiter la transformation à la formation d'une cétone, mais on n'est pas certain du stade auquel s'arrête la transformation, vraisemblablement à celui de la cétone, inerte dans ces conditions.

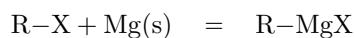
On peut aussi utiliser un organométallique moins virulent que l'organomagnésien, qui ne réagit dans ces conditions que sur le chlorure d'acyle et non sur la cétone, ou qui donne un intermédiaire tétragonal cinétiquement stable dans le milieu. Les chimistes du milieu du 20ème siècle faisaient ainsi usage d'organocadmiens, totalement tombés en désuétude ; on utilise maintenant (à nouveau !) certains organozinciques ou des organocuprates lithiés.

32.7 Préparation des organomagnésiens

De manière quasi générale, un organomagnésien $R-Mg-X$ se prépare par réaction directe du magnésium avec le composé halogéné $R-X$, en présence d'un solvant éthéré comme l'éthoxyéthane ou le tétrahydrofurane (THF), comme nous l'avons déjà signalé dans les protocoles repris de la littérature expérimentale de référence. Il y a bien entendu quelques exceptions :

- nous avons signalé que les organomagnésiens alcyniques du type $R-C\equiv C-Mg-X$ se préparent par réaction d'échange acidobasique avec un organomagnésien quelconque, par exemple $Et-Mg-Br$, et l'alcyne terminal $R-C\equiv C-H$;
- certains organomagnésiens récalcitrants, de type vinylique – où le magnésium est relié à un atome de carbone engagé dans une double liaison $C=C$ – et arylique – où le magnésium est lié à un cycle benzénique – sont préparés par une réaction d'échange entre le composé halogéné correspondant $R-X$ et un autre organomagnésien, en général le chlorure de 2-propylmagnésium $(H_3C)_2CHCMgCl$. Il peut être même parfois nécessaire de réaliser un échange intermédiaire avec un autre élément métallique comme le lithium, dans les cas les difficiles.

Nous nous limitons désormais à la préparation usuelle, selon la réaction d'équation générique simplifiée (tout se passe, comme nous l'avons vu, en solution éthérée et la structure de l'espèce obtenue est plus complexe que la simple entité moléculaire $RMgX$) :



Des calculs thermodynamiques montrent que la transformation doit être totale et consomme le réactif limitant. Du point de vue moléculaire, il s'agit plus ou moins formellement d'une insertion réductrice du magnésium dans la liaison $C-X$. Le mécanisme est complexe et n'est pas étudié.

32.7.1 Analyse d'un protocole expérimental typique

Reprendons un exemple de protocole déjà signalé, relatif à la préparation du chlorure de cyclohexylmagnésium à partir de magnésium en tournures et de chlorocyclohexane [*Org. Synth.* **1926**, 6, 22 ; DOI : 10.15227/orgsyn.006.0022] :

In a dry 1-l. three-necked, round-bottomed flask fitted with a mercury-sealed stirrer, a 500-cc. dropping funnel, and an efficient reflux condenser to the upper end of which a calcium chloride tube is attached, is placed 26.7 g. (1.1 mol) of magnesium turnings. The reaction requires 450 cc. of ether and 118.5 g. (121 cc., 1 mol) of cyclohexyl chloride. About 100 cc. of the ether, 15 cc. of the pure halide, and a crystal of iodine are added to the magnesium. Heat is applied, without stirring, for five to ten minutes after the iodine color has disappeared. When reaction has set in, sufficient ether is added to cover the magnesium while it is stirred, and the remainder of the halide in ether is added in one-half to three-quarters of an hour, the flask being cooled with ice water if necessary. When all the halide has been added, stirring and refluxing are continued fifteen to twenty minutes.

Voici figure 32.29 un schéma et une photo du montage typique utilisé pour réaliser la synthèse d'un organomagnésien¹

1. Avec l'aimable autorisation de mon collègue et ami Gérard DUPUIS, Lycée FAIDHERBE, Lille
<http://www.faidherbe.org/site/cours/dupuis/accueil.htm>, où l'on trouve un cours de chimie très complet, d'excellente facture.

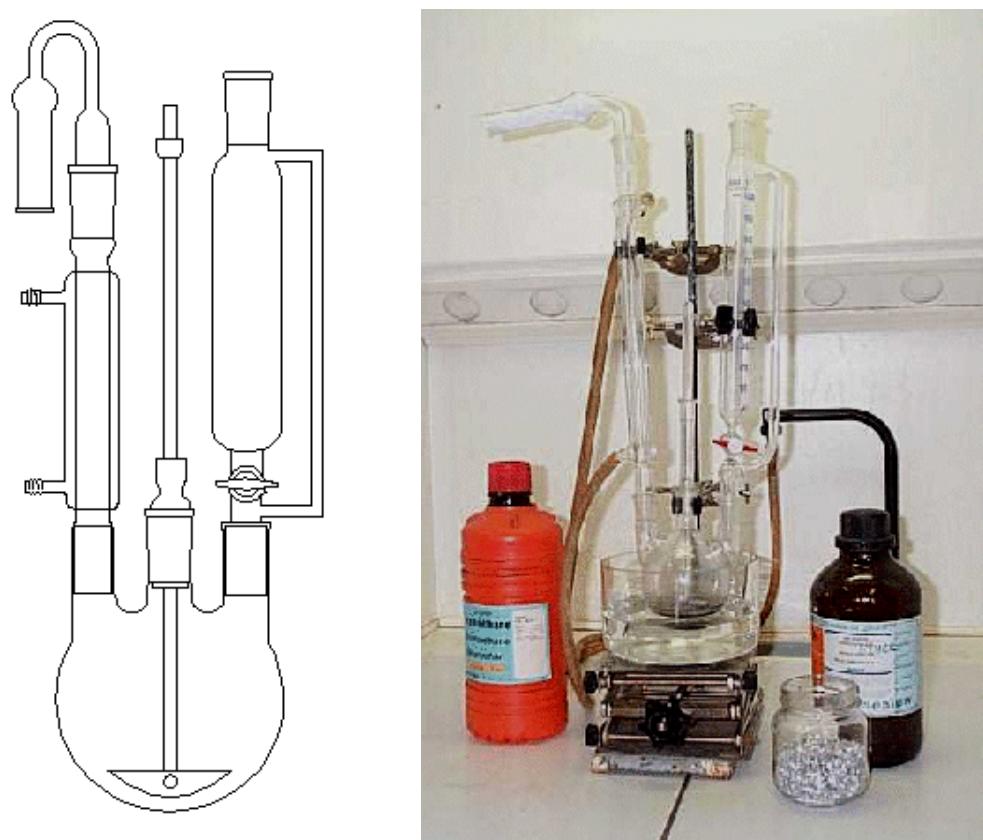


FIGURE 32.29 – Dispositif expérimental pour la synthèse d'un organomagnésien

32.7.1.1 Points importants

Les points importants sont les suivants :

- utilisation d'une verrerie totalement sèche, sous atmosphère privée d'eau : la garde à chlorure de calcium anhydre est sensée piéger l'humidité de l'air qui pénètre dans le dispositif. Dans les cas délicats, on travaille sous atmosphère inerte, diazote ou, mieux, argon ;
- utilisation d'un solvant éthéré (éthoxyéthane, THF), évidemment anhydre ; de même, le magnésium aura été passé à l'étuve et le composé halogéné doit être exempt d'eau (dans les cas délicats on le distille) ;
- agitation mécanique – si possible – pour augmenter le contact entre la phase organique et le métal ; on utilisera souvent, à défaut, une agitation magnétique ;
- léger excès de magnésium et ajout progressif d'une solution éthérée du composé halogéné sur le magnésium, pour limiter une réaction parasite, la duplication de WURTZ (voir plus loin) ;
- contrôle de la température du milieu réactionnel, à l'ébullition du solvant, pour assurer une vitesse correcte à la transformation, sans emballement d'icelle (prévoir un bain froid).

32.7.1.2 Quelques détails techniques

Le démarrage de la transformation peut être problématique car le magnésium est toujours oxydé en surface et n'est donc pas accessible au composé halogéné. Plusieurs techniques sont utilisables :

- on peut triturer le magnésium avec une baguette de verre, ce qui enlève par endroits la couche d'oxyde et permet l'attaque ; mais cela oblige à ouvrir le dispositif à l'air ;
- on peut ajouter quelques cristaux de diiode ; il se forme alors, par réaction d'oxydoréduction avec le métal, de l'iodure de magnésium qui accélère la formation de l'organomagnésien en laissant, vraisemblablement, des sites métalliques à nu ;
- on peut aussi ajouter du 1,2-dibromoéthane ; il se forme assez facilement un organomagnésien instable qui donne par décomposition de l'éthène et du bromure de magnésium qui, lui aussi, accélère la formation de l'organomagnésien désiré (sans doute aussi en éliminant par réaction acidobasique les traces d'eau résiduelle rédhibitoires) ;

— la patience et un léger chauffage (avec les mains) sont aussi souvent suffisants ! Il convient aussi, pour réussir le démarrage de la préparation, de juste recouvrir d'éther le magnésium et d'y ajouter une quantité minimale de composé halogéné. Si le milieu est trop dilué, le démarrage est extrêmement lent.

Le choix du solvant est dicté par plusieurs impératifs : le THF a un meilleur pouvoir solvatant que l'éthoxyéthane, a une température d'ébullition plus élevée que ce dernier (on peut donc chauffer un peu plus au démarrage et maintenir une température plus élevée pendant la synthèse, ce qui permet d'y préparer des organomagnésiens plus récalcitrants, comme les vinyliques par exemple) mais il est totalement miscible à l'eau ce qui peut poser des problèmes dans le traitement final.

Pour rendre le solvant anhydre, on le passe en général sur une colonne d'alumine activée et on le conserve sur tamis moléculaire (silicate poreux). Dans les cas délicats, on le distille sur sodium, sous atmosphère inerte, juste avant l'emploi.

32.7.1.3 Réactions parasites

Le dispositif et les précautions employés ont pour but de minimiser les réactions parasites :

- hydrolyse de l'organomagnésien, conduisant à l'hydrocarbure correspondant ;
- réaction avec le dioxyde de carbone atmosphérique, conduisant à un carboxylate magnésien puis à l'acide carboxylique correspondant lors de l'hydrolyse finale ;
- réactions avec le composé halogéné : couplage de WURTZ conduisant à l'hydrocarbure R–R d'une part, réaction d'élimination éventuelle conduisant à un alcène et un alcane d'autre part.
- réaction avec le dioxygène de l'air, conduisant après l'hydrolyse à un hydroperoxyde ROOH potentiellement explosif, ce qui limite l'emploi des organomagnésiens à grande échelle.

Revenons sur la réaction de WURTZ découverte par le sus-nommé à la fin du 19ème siècle sur les organosodés : le mécanisme est schématiquement celui d'une substitution nucléophile sur le composé halogéné mais des processus monoélectroniques ne peuvent être exclus, notamment dans le cas de composés aromatiques comme dans le cas de la réaction entre le bromobenzène et le bromure de phénylmagnésium.

32.7.1.4 Choix du composé halogéné

Tous les composés halogénés peuvent être transformés en organomagnésiens, mais les composés fluorés sont très peu réactifs et ne sont jamais utilisés. On se limite donc aux chlorés, bromés et iodés.

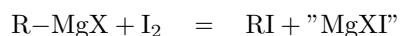
L'expérience montre qu'un composé chloré est moins réactif qu'un bromé, lui-même moins réactif qu'un iodé. Ceci dit, les composés iodés R–I sont instables (ils sont photosensibles et se décomposent en diiode et R–R) ce qui fait qu'on utilise essentiellement les composés bromés.

☞ REMARQUE – Dans le cas des halogénométhanes, il est plus simple d'utiliser l'iodométhane, seul composé liquide dans les conditions normales de température et de pression !

32.7.1.5 Dosage de la solution organomagnésienne

Une fois la synthèse de l'organomagnésien achevée, il convient de déterminer la concentration molaire de la solution obtenue (l'organomagnésien est, pratiquement dans tous les cas, utilisé juste après sa préparation). Nous avons déjà indiqué plusieurs méthodes de titrage par réaction acidobasique d'icelui mais une autre technique existe, reposant sur la réaction entre l'organomagnésien et le diiode.

En effet, un organomagnésien R–MgX réagit totalement avec une solution organique (en général dans le toluène) de diiode selon la réaction d'équation :



Il suffit donc de titrer le diiode formé par une solution aqueuse de thiosulfate de sodium pour obtenir, après un calcul simple, la concentration molaire de la solution organique d'organomagnésien.

32.8 Ouverture – Analyse rétrosynthétique

L'utilisation des organomagnésiens permet la création de liaisons C–C et donc la construction de molécules de squelettes de plus en plus compliqués. Tout l'art du chimiste est de sélectionner les bons

réactifs dans l'optique de la synthèse de la molécule-cible qui l'intéresse. Des outils d'analyse ont été développés notamment par E. J. COREY, prix NOBEL de Chimie et reposent sur l'analyse rétrosynthétique : au lieu de fabriquer la molécule, on la casse (de manière intelligente, bien entendu) en petits fragments que l'on cherche à assembler, puis que l'on cherche à synthétiser eux-mêmes à partir de plus petits morceaux. Il s'agit donc – entre autres – de trouver les meilleures déconnexions, celles qui permettent de recréer au mieux les liaisons.

Nous mettrons en œuvre pendant ces deux années les raisonnements correspondants dans l'étude des synthèses de molécules de plus en plus complexes.

*
* *