



D3 – Utilisation d'organométalliques et d'hydrures en synthèse



- Interpréter la réduction d'un ester en alcool primaire en assimilant le réactif à un ion hydrure nucléophile.
- Identifier le produit de réduction d'un ester par un hydrure complexe, à l'aide de données fournies (chimiques et/ou spectroscopiques).
- Reconnaître ou proposer dans une stratégie de synthèse la conversion entre un ester et un aldéhyde ou un alcool primaire.
- Identifier dans une analyse rétrosynthétique les réactifs de la synthèse magnésienne d'un alcool.

Il s'agit cette fois d'envisager des **modifications de l'environnement de l'atome de carbone fonctionnel** par l'action d'une espèce organométallique ou d'un ion hydrure.

Ces nucléophiles agissent sur de nombreuses espèces à atome de carbone électrophile : époxydes, aldéhydes, cétones, familles dérivées des acides carboxyliques, dont les **esters** qui feront l'objet d'une étude plus approfondie.

Les sites carbonés électrophiles présentent généralement un atome de carbone relié à un ou plusieurs hétéroatomes (oxygène, azote, chlore, etc...). Le remplacement de liaisons carbone-hétéroatome par des liaisons carbone-carbone ou carbone-hydrogène tend à réduire le nombre d'oxydation du carbone fonctionnel. Ceci conduit à décrire certaines de ces transformations comme des réductions du carbone.



Évaluer le nombre d'oxydation de l'atome de carbone fonctionnel dans la série acide éthanoïque, éthanal, éthanol. Commenter.

1 – Nucléophiles rencontrés dans ce chapitre

1.1. ION HYDRURE (HYDROGENE NUCLEOPHILE)

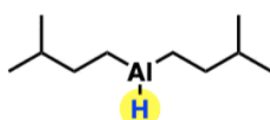
L'hydrogène est qualifié d'hydrure lorsqu'il est associé à un nombre d'oxydation égal à -1 , situation dans laquelle un **atome d'hydrogène est relié à un élément moins électronégatif que lui** comme un **élément métallique** :

- **Hydrures métalliques** :
 - hydrure de sodium NaH,
 - hydrure de lithium LiH, etc...

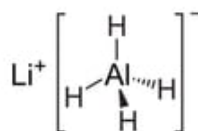
Ces espèces sont utilisées en tant que **bases fortes** ($pK_a(H_2/NaH) \sim 40$).

- **Hydrures complexés** :
 - tétrahydruroborate de sodium $NaBH_4$,
 - tétrahydruroaluminat de lithium $LiAlH_4$,
 - hydrure de diisobutylaluminium DIBAL-H,
 - borane BH_3 , etc...

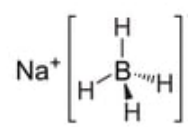
Ces hydrures sont utilisés en tant que **nucléophiles**. La complexation permettrait de limiter la réactivité en tant que base, et ainsi de privilégier la réactivité en tant que nucléophile.



DIBAL-H



$LiAlH_4$



$NaBH_4$



Réactivité comparée de $LiAlH_4$ et $NaBH_4$.

$LiAlH_4$ est un donneur d'hydrure beaucoup plus puissant que $NaBH_4$.

La grande réactivité de $LiAlH_4$ le rend peu sélectif : il peut s'additionner sur de très nombreuses familles de fonctions. $NaBH_4$, qualifié de réducteur doux en raison de sa moindre réactivité, agit sur un nombre plus restreint de familles de fonctions.

Le tableau suivant résume la tendance admise en CPGE, même si la réalité est moins tranchée.

	Aldéhyde/Cétone	Ester
$LiAlH_4$ dans le THF	✓	✓
$NaBH_4$ dans l'éthanol	✓	✗



Justifier, dans le modèle classique, l'ordre de réactivité nucléophile de l'hydrure dans AlH_4^- et BH_4^- .

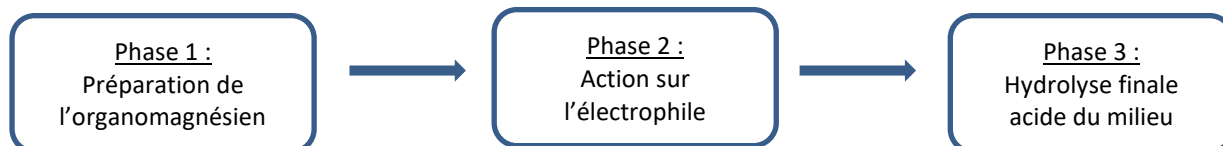


La **basicité de l'ion hydrure** oblige parfois à prendre des précautions expérimentales :

- LiAlH_4 réagit très violemment avec l'eau : il est manipulé en milieu aprotique anhydre (THF, Et_2O).
- NaBH_4 réagit lentement avec l'eau : il peut être manipulé dans un solvant protique (éthanol).

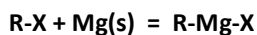
1.2. ORGANOMAGNESIENS MIXTES (RAPPELS)

Phases d'une synthèse magnésienne



Préparation du magnésien (phase 1)

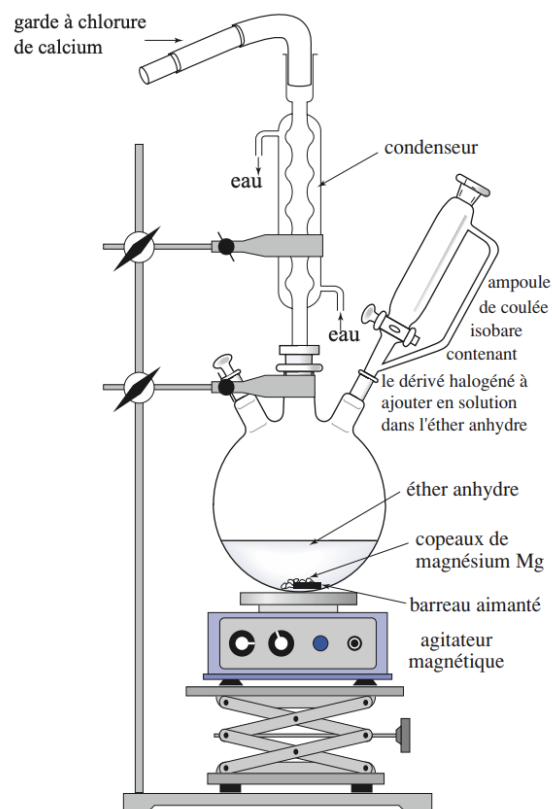
La synthèse s'opère à partir d'une solution d'halogénoalcane, dans l'éther diéthylique ou le THF versée, sur du magnésium solide. L'équation qui modélise cette transformation s'écrit :



L'atome de magnésium s'insère entre les atomes de carbone et d'halogène. Cette réaction, nommée **addition oxydante** du point de vue du centre métallique (voir chapitre sur la réactivité des complexes métalliques), entraîne une **inversion de polarité** : l'atome de carbone électrophile dans l'halogénoalcane acquiert un caractère nucléophile dans le magnésien.

Montage expérimental

- La synthèse s'effectue dans un **montage à reflux** car :
 - La transformation est **exothermique** : l'énergie libérée tend à augmenter la température du milieu jusqu'à ébullition du solvant. La température reste ensuite bloquée à la **température d'ébullition du solvant**.
 - Le réfrigérant permet d'éviter les pertes de matière en liquéfiant les vapeurs créées.
- Le ballon est muni de plusieurs cols (bicol ou tricol) de manière à installer :
 - Un **réfrigérant à boules** (liquéfaction plus efficace qu'avec un réfrigérant droit par augmentation de la surface de refroidissement).
 - Une **ampoule de coulée isobare** pour introduire les réactifs en contrôlant le débit d'introduction. La tubulure latérale permet d'éviter l'arrêt de l'écoulement suite à la diminution de pression au-dessus du liquide).
- Un **agitateur** permet d'optimiser la rencontre des réactifs.
- Le **support élévateur** est réglé à mi-hauteur de manière à pouvoir être abaissé en cas d'emballement.
- Une garde à chlorure de calcium permet de capter une partie de la vapeur d'eau de l'air.



Choix de l'halogène

L'atome d'halogène de l'halogénoalcane n'étant pas présent dans le produit final, son choix pourrait sembler secondaire. Cependant, des arguments liés à la réactivité et au coût peuvent être évoqués :

- **Réactivité des halogénoalcane**s : dans le modèle classique, la facilité de rupture de la liaison C-X est liée à sa polarisabilité, elle-même assez bien corrélée à la taille des atomes. Ainsi, l'ordre de réactivité est :

Dérivés iodés > Dérivés bromés > Dérivés chlorés >>>> Dérivés fluorés

- Du **coût** : les dérivés iodés étant les plus onéreux, on privilégie souvent les dérivés bromés.

Choix du solvant

Les principales caractéristiques d'un solvant adapté pour une synthèse magnésienne sont :

Caractéristique	Justification
Polaire	Pour solubiliser les réactifs, généralement polaires
Base de Lewis	Pour combler les lacunes du Mg
Aprotique	Pour ne pas détruire l'organomagnésien par réaction acide-base
Non électrophile	Pour ne pas détruire l'organomagnésien par réaction électrophile-nucléophile

- Les étheroxydes comme l'éther diéthylique et le THF (tétrahydrofurane) sont souvent utilisés.
- Le choix entre l'éther diéthylique et le THF est lié à son **coût** et à sa **température d'ébullition** :
 - Une fois le reflux atteint, la température du milieu reste bloquée à la température d'ébullition du solvant. Sous pression atmosphérique : Et₂O : T_{eb} = 35 °C ; THF : T_{eb} = 66 °C ;
 - Le THF, plus cher, permet de travailler à plus haute température et accélérer des synthèses difficiles. Ceci est particulièrement utile lorsque le dérivé halogéné présente une conjugaison entre les DNL de l'halogène et une liaison multiple (bromobenzène, bromoéthène, etc...).

Comment obtenir un bon rendement ?

Obtenir un bon rendement nécessite d'éviter toute destruction du magnésien :

- Les organomagnésiens mixtes étant des bases fortes, il faut **éviter la présence d'espèces à H labile** :
 - Éviter la présence d'eau :
 - Dans le solvant : il faut au préalable le sécher (sur tamis moléculaire par exemple) ;
 - Dans la verrerie : la conserver dans une étuve chaude et l'utiliser dès sa sortie de l'étuve ;
 - Dans l'air : remplacer l'air par un gaz inerte (diazote, argon...) ou utiliser une garde à chlorure de calcium.
 - Ne pas utiliser de solvant ou électrophile possédant un groupe alcool, amine ou acide carboxylique.
- L'organomagnésien étant un nucléophile fort, il faut **éviter sa rencontre avec un électrophile autre que le substrat utilisé durant la phase 2** :
 - Limiter la probabilité de rencontre entre le magnésien et l'halogénoalcane :
 - Le magnésium métallique est utilisé en excès pour favoriser sa rencontre avec l'halogénoalcane,
 - La solution d'halogénoalcane est introduite goutte-à-goutte.
 - Limiter la probabilité de rencontre entre l'organomagnésien et le dioxyde de carbone atmosphérique, par exemple en travaillant sous atmosphère inerte.

Comment travailler en sécurité ?

Les synthèses magnésiennes sont **fortement exothermiques**.

- Il faut **réguler la production d'énergie** en introduisant les solutions **goutte-à-goutte** via l'ampoule de coulée.
- En cas d'emballement, il faut pouvoir stopper la transformation :
 - Un **bain d'eau et de glace** est prévu à proximité,
 - Le **support élévateur** doit être réglé à **mi-hauteur** pour pouvoir être abaissé.

Pourquoi et comment réaliser l'hydrolyse acide finale ?

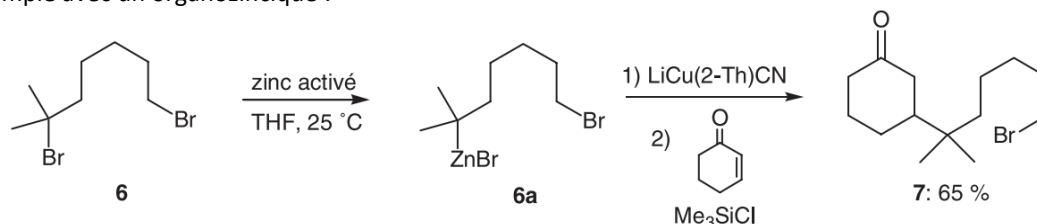
- L'hydrolyse finale permet de consommer les traces d'organomagnésien restant (par réaction acide-base) mais également de protoner d'éventuels produits.
- On préfère des conditions acides pour éviter la formation d'un précipité d'hydroxyde de magnésium $Mg(OH)_2$ qu'il faudrait séparer. En milieu acide, l'hydroxyde de magnésium n'est pas formé, les magnésium Mg^{2+} et bromure Br^- sont éliminés avec la phase aqueuse.
- L'acide utilisé est faible (par exemple le chlorure d'ammonium NH_4Cl) pour éviter la protonation d'éventuels alcools qui risquerait d'engendrer des réactions non souhaitées.



Extension à d'autres espèces organométalliques

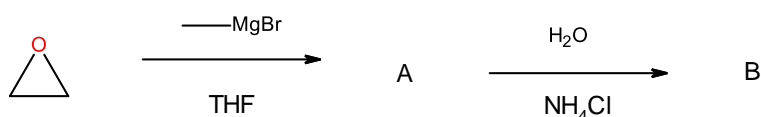
Les éléments chimiques métalliques sont majoritaires dans le tableau périodique. Ils sont également tous moins électronégatifs que le carbone : la liaison carbone-métal est polarisée. Dès lors, il est aisé de moduler la réactivité nucléophile du carbone en choisissant l'élément métallique approprié.

Exemple avec un organozincique :



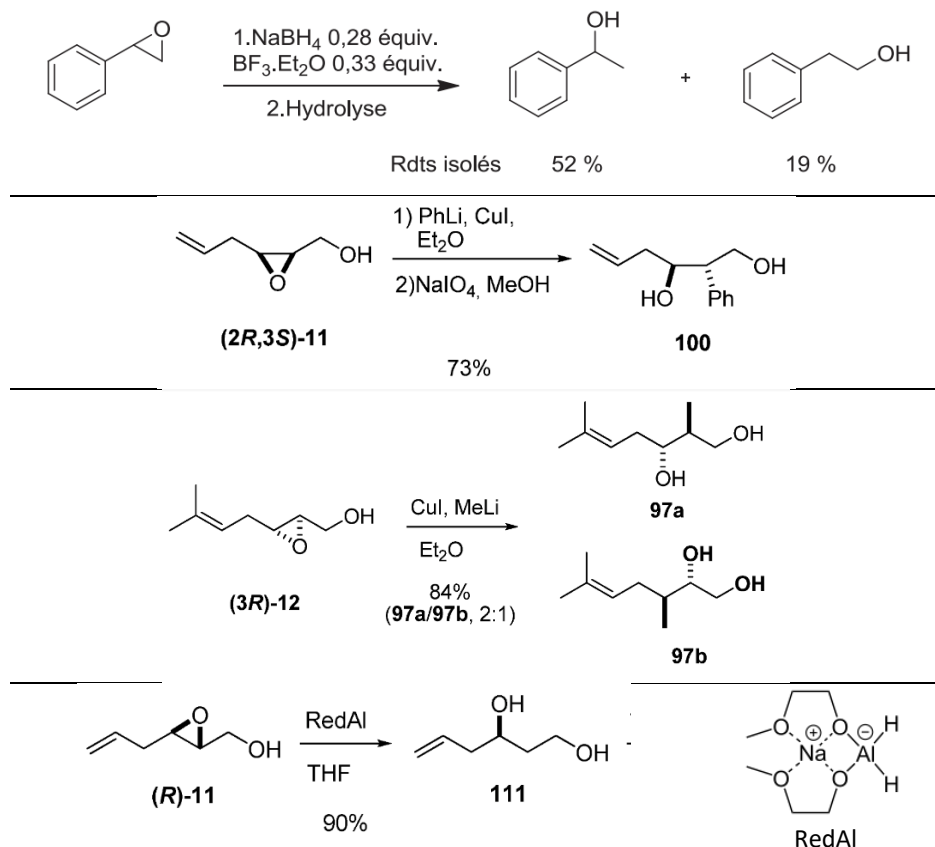
2 – Action d'un nucléophile sur un site électrophile tétraogonal : exemple des époxydes

- Décrire la réactivité des époxydes vis-à-vis d'un réactif nucléophile.
- Écrire les mécanismes des réactions mises en jeu dans la séquence suivante :



- Par analogie, écrire la formule du produit formé par action de $LiAlH_4$ dans le THF sur l'oxirane.

- À partir des exemples ci-dessous, décrire et justifier les sélectivités mises en jeu lors de l'action d'un hydrure ou d'une espèce organométallique sur un époxyde.



- Application en rétro-synthèse :
 - Proposer deux synthèses du butan-2-ol mettant en jeu des ouvertures d'époxydes.
 - Proposer une synthèse multi-étapes du propanoate d'éthyle à partir de tout réactif organique comportant au maximum deux atomes de carbone et de tout réactif inorganique jugé utile.

3 – Action d'un nucléophile sur un site électrophile non tétragonal

3.1. ADDITION SUR LE DIOXYDE DE CARBONE (RAPPEL PCSI)

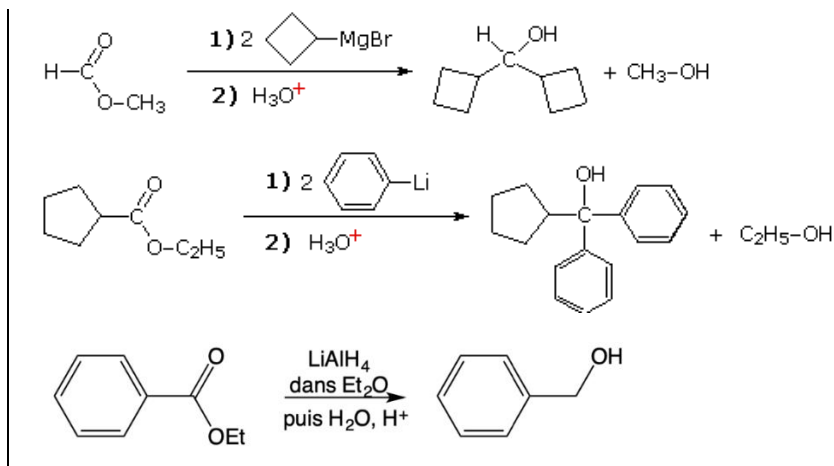
- Rappeler le bilan et le mécanisme réactionnel de l'action d'un organomagnésien sur le dioxyde de carbone.

3.2. ADDITION SUR UN ALDEHYDE OU UNE CÉTONE (RAPPEL PCSI)

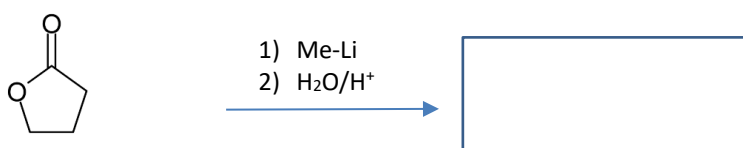
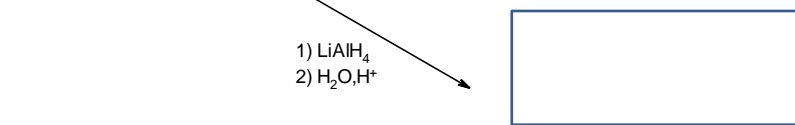
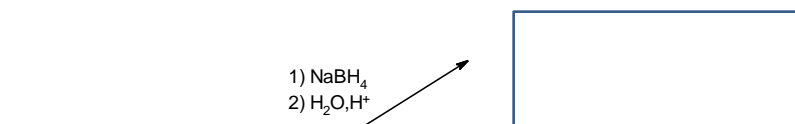
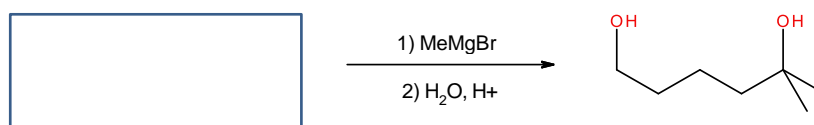
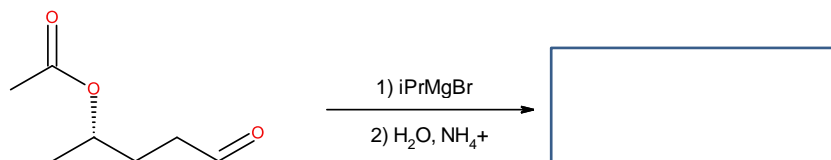
- Rappeler le bilan, les caractéristiques stéréochimiques et le mécanisme réactionnel de l'action d'un organomagnésien ou d'un hydrure complexé sur un aldéhyde ou une cétone.

3.3. ADDITION SUR UN ESTER

- Classer, en termes de réactivité vis-à-vis d'un nucléophile, les familles de fonctions ester, aldéhyde et cétone.
- À partir des exemples suivants, écrire un mécanisme réactionnel rendant compte de l'action d'un hydrure complexé ou d'une espèce organométallique sur un ester.



- Compléter les schémas de transformation suivants :

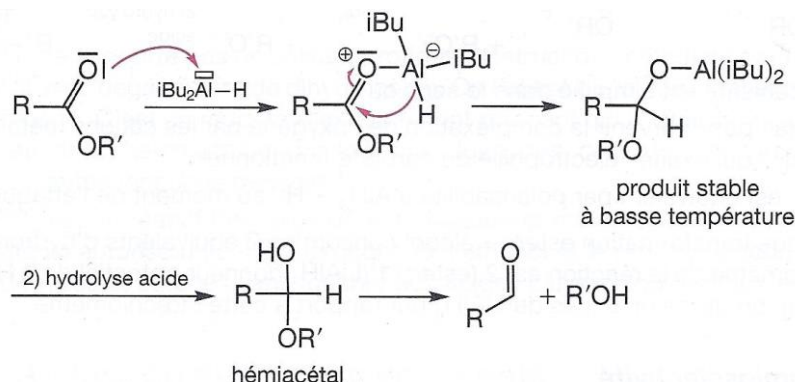


- Propose une méthode alternative pour obtenir une cétone ou un aldéhyde par réduction d'un ester à partir d'organomagnésien ou d'hydruure complexé.

Une stratégie intéressante : utilisation du DIBAL-H à basse température

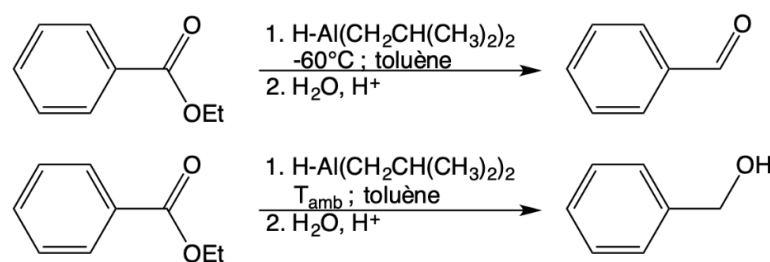
Le DIBAL-H (hydruure de diisobutylaluminium) a été développé pour empêcher l'étape d'élimination faisant suite à l'addition nucléophile d'ion hydruure sur l'ester. En empêchant l'élimination, l'aldéhyde intermédiaire n'est pas formé : sa réduction n'est donc pas observée.

Dans un modèle simplifié fondé sur une représentation de Lewis du DIBAL-H faisant apparaître une lacune électronique, on peut mettre en évidence la formation d'un complexe entre l'atome d'aluminium et l'ester.



Il s'en suit un transfert d'hydruure intramoléculaire, conduisant à la formation d'un intermédiaire réactionnel suffisamment stable à basse température, pour ne pas entraîner d'élimination du groupe alcoolate nucléofuge. Une hydrolyse acide menée une fois que tout l'ester a été consommé conduit à un hémiacétal qui s'hydrolyse en aldéhyde.

Ce mode d'action nécessite de travailler à basse température. À température ambiante, l'élimination n'est plus assez ralentie. L'aldéhyde est formé et réagit avec le DIBAL-H plus rapidement que l'ester : un alcool primaire est obtenu.



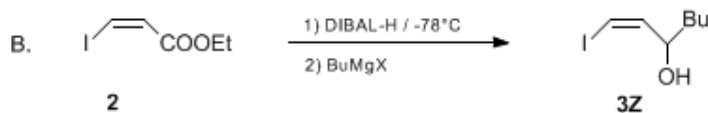
- Proposer une technique pour suivre ces transformations chimiques.

Résumé : Établir une carte mentale illustrant les voies de synthèse d'alcools et d'acides carboxyliques à partir d'halogénoalcane.

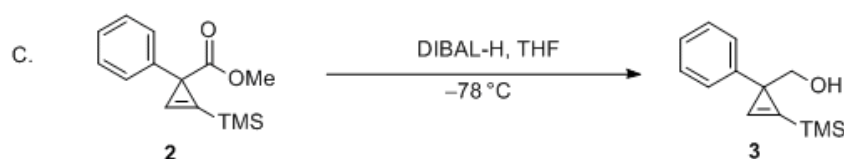
4 – Application en synthèse organique

- Analyser les synthèses suivantes en termes d'allongement de chaîne carbonée et/ou de conversion des familles de fonctions aldéhyde, cétone et ester.

Synthèse 1 (Ilane Marek, Christophe Meyer, and Jean-F. Normant)



Synthèse 2 (Ramajeyam Selvaraj, Srinivasa R. Chintala, Michael T. Taylor and Joseph M. Fox)



Synthèse 3 (Alessandro Dondoni and Daniela Perrone) (DMP = diméthoxypropanone)

