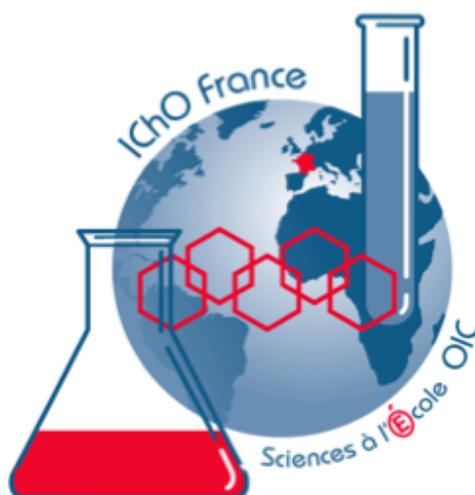


Gabriel BALAVOINE
ENS de Lyon
gabriel.balavoine@ens-lyon.fr

Organomagnésiens mixtes

Table des matières

1. Introduction	2
2. Présentation générale	2
A. Structure et propriétés	2
B. Synthèse	3
3. Réactivité des organomagnésien mixtes	5
A. Réaction de substitution nucléophile	5
1. Réaction sur un halogénoalcane	5
2. Réaction sur un époxyde	6
B. Réaction d'addition nucléophile	7
1. Réaction sur un composé carbonylé	7
2. Réaction sur un dérivé d'acyle	8
3. Réaction sur un nitrile	9
4. Réaction sur le dioxyde de carbone	10
4. Conclusion	11
5. TD	12



1. Introduction

Au fur et à mesure du développement des méthodes de synthèse de composés organiques, les molécules synthétisées sont devenues de plus en plus grosses et complexes. Pour cela, les chimistes ont recours à deux types de réactions chimiques : les réactions d'aménagement fonctionnel (permettant de créer, de modifier ou de supprimer des groupes fonctionnels) et les réactions permettant de construire le squelette carboné, en créant des liaisons carbone-carbone. Victor Grignard montra que l'utilisation de réactifs à base de magnésium présentant une liaison carbone-métal, appelés réactifs organomagnésiens ou réactifs de Grignard, permettait de réaliser de tels couplages. Il est récompensé en 1912 du prix Nobel de chimie.

Afin d'expliquer la réactivité des réactifs de Grignard, on a besoin de déterminer la nature électrophile et/ou nucléophile des composés étudiés en considérant l'électronégativité des différents éléments (TABLE 1).

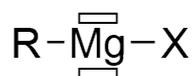
Élément	Carbone	Oxygène	Azote	Magnésium	Chlore	Brome	Iode
Electronégativité	2,50	3.44	3.04	1,23	2,83	2,74	2,21

TABLE 1 – Electronégativité de différents éléments chimiques.

2. Présentation générale

A. Structure et propriétés

Les organomagnésiens sont des réactifs appartenant à la famille des composés organométalliques, où la chaîne carbonée R est liée à un ion métallique (ici le magnésium Mg). On parle d'un organomagnésien mixte quand le magnésium est également lié à un halogène X. Ainsi, un organomagnésien mixte possède une structure de la forme :



La structure autour du magnésium est de type AX_2E_0 dans le modèle VSEPR : la structure locale autour du magnésium est donc **linéaire**.

Nomenclature : La nomenclature des réactifs de Grignard est de type **halogénure d'alkylmagnésium**

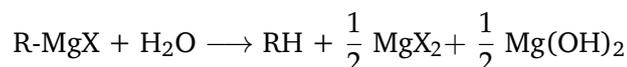


Bromure d'éthylmagnésium Chlorure de phénylmagnésium Iodure de 2-(3-méthyl)butylmagnésium

Propriétés :

- Usuellement, au sein de composés organiques, un atome de carbone est lié à des atomes plus électronégatifs (oxygène, azote, halogènes, ...). Il porte alors une charge partielle positive et a des propriétés électrophiles. Au sein d'un organomagnésien mixte, le carbone est lié au magnésium plus électropositif. Le carbone possède désormais une charge partielle négative avec des propriétés **nucléophiles**. On parle d'**inversion de polarité**. Le carbone nucléophile va alors pouvoir réagir avec un carbone électrophile pour former des liaisons carbone-carbone.

- De plus, un organomagnésien est une **base forte** : le pKa du couple R-H/R⁻ (l'ion MgX⁺ jouant un rôle de contre-ions) est de l'ordre de **40**. Un organomagnésien peut alors réagir fortement avec une espèce protique et notamment avec l'eau selon la réaction :



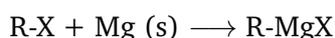
- Le magnésium ne respectant pas la règle de l'octet, il possède **2 lacunes électroniques**. L'organomagnésien est un **acide de Lewis** et va pouvoir interagir avec une base de Lewis (qui possède des doublets électroniques libres).

Ainsi, un réactif de Grignard est une espèce réactive à trois niveaux : un nucléophile qui va pouvoir réagir avec les carbones électrophiles, une base de Bronsted qui va réagir avec les espèces protique et un acide de Lewis qui va pouvoir interagir avec les bases de Lewis. La synthèse d'un organomagnésien est donc délicate et doit être réalisée avec certaines précautions.

B. Synthèse

Certains réactifs de Grignard sont disponibles dans le commerce mais ils sont généralement préparés *in-situ*. Une fois synthétisé, on ajoute un réactif à la solution d'organomagnésien : ils ne sont pas isolés. En cas d'utilisation d'une solution d'organomagnésien commerciale, il est généralement nécessaire de titrer le réactif de Grignard pour vérifier son état de dégradation.

Les organomagnésiens mixtes sont obtenus en mélangeant un halogénoalcane (R-X) et de la poudre de magnésium (Mg) préalablement broyé selon la réaction :



La réactivité des halogénures d'alkyles décroît dans le même ordre que la mobilité de la liaison carbone-halogène soit : R-I > R-Br > R-Cl ≫ R-F. Les iodures d'alkyles sont les composés les plus réactifs mais pour des raisons de coût on utilise généralement des composés bromés.

En raison des propriétés basiques des réactifs de Grignard, on doit éviter le plus possible la présence d'espèce protique (eau, alcool) dans le milieu réactionnel. Pour la synthèse d'un organomagnésien mixte, les solvants utilisés sont des etheroxydes, des bases de Lewis aprotiques qui vont pouvoir interagir avec l'organomagnésien en formant un **adduit de Lewis** qui va stabiliser l'organomagnésien.

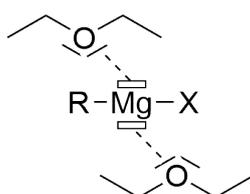
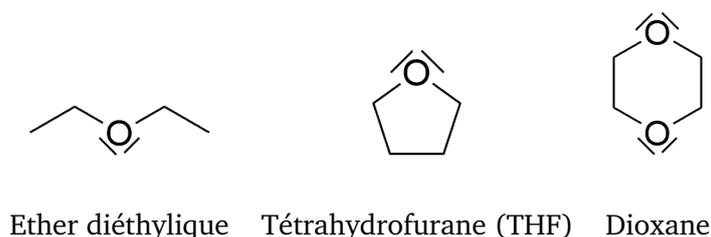


FIGURE 1 – Formation d'un adduit de Lewis entre un organomagnésien et les molécules d'éther diéthylique.

Les solvants étherés les plus fréquents sont l'éther diéthylique, le tétrahydrofurane (THF) ou le dioxane.



La synthèse d'un organomagnésien mixte nécessite de prendre des précautions particulières, en utilisant le montage ci-dessous.

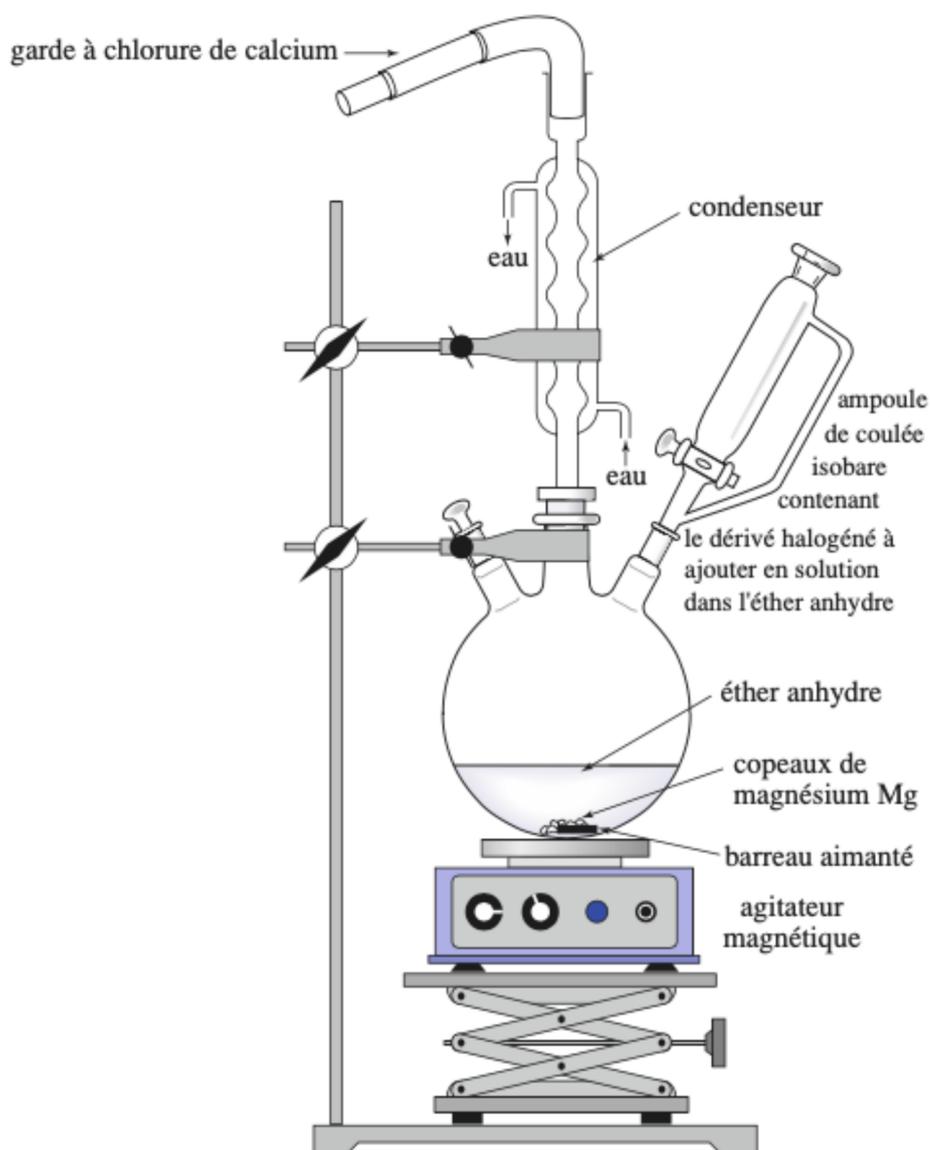


FIGURE 2 – Montage nécessaire pour la synthèse d'un organomagnésien mixte.

- Toute la verrerie doit être sèche en étant placée préalablement à l'étuve pendant plusieurs heures.
- La garde au chlorure de calcium (CaCl_2) permet d'éliminer l'eau de l'air du milieu réactionnel. Idéalement, un organomagnésien doit être synthétisé sous atmosphère inerte avec un flux de diazote sec. Dans ce cas, la garde au chlorure de calcium n'est pas nécessaire.
- Si des traces d'eau restent présentes dans le milieu réactionnel, un trouble blanc apparaît. Il correspond à la formation de l'hydroxyde $\text{Mg}(\text{OH})_2$.
- Les réactions impliquant des organomagnésiens étant très **exothermiques** (on observe le reflux du solvant étheré), le milieu réactionnel n'est pas chauffé pendant la réaction. Un bain de glace doit être disponible en cas d'emballement de la réaction. On peut néanmoins chauffer en fin de réaction afin d'accélérer la consommation de réactif.
- A l'aide d'une ampoule de coulée isobare, l'halogénoalcane est ajouté goutte à goutte dans le milieu réactionnel afin d'éviter le couplage de Wüst (vu plus loin).
- La réaction peut être amorcée en découpant la couche d'oxyde de magnésium en surface avec du diiode.

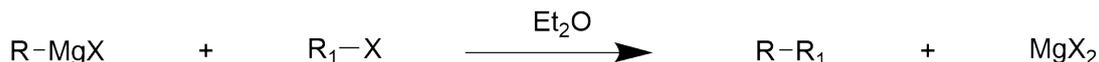
3. Réactivité des organomagnésien mixtes

Un organomagnésien étant un composé chimique porteur d'un carbone nucléophile, il va pouvoir réagir avec les composés présentant des carbones électrophile selon des réaction de substitution ou d'addition. Une fois le réactif de Grignard préparé avec le montage précédent, le substrat est ajouté goutte à goutte dans le ballon à l'aide de l'ampoule de coulée isobare.

A. Réaction de substitution nucléophile

1. Réaction sur un halogénoalcane

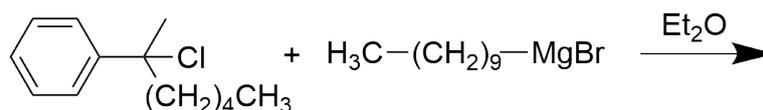
Un organomagnésien peut réagir avec un halogénoalcane suivant le bilan suivant :



Il s'agit d'une réaction d'alkylation appelée couplage de Wüerst. Lors de la synthèse de l'organomagnésien, ce couplage est évité en ajoutant goutte à goutte l'halogénoalcane au milieu réactionnel. Afin de limiter cette réaction parasite et d'améliorer le rendement de la réaction de formation du réactif de Grignard, on peut utiliser du tétrahydrofurane (THF) à la place de l'éther diéthylique qui a un pouvoir stabilisant de l'organomagnésien plus important.

Néanmoins, le couplage de Wüerst peut être intéressant en synthèse pour former des alcanes.

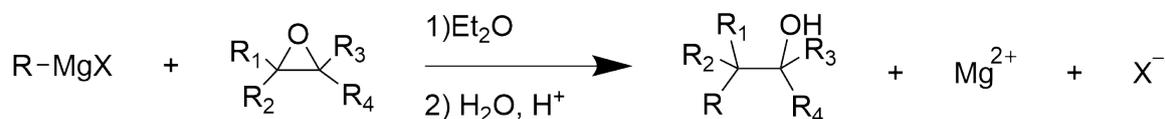
Exemple :



Mécanisme :

2. Réaction sur un époxyde

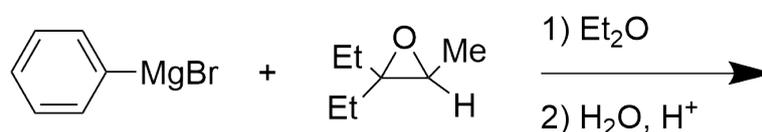
Un époxyde est un cycle de trois atomes comportant un atome d'oxygène et deux atomes de carbone. D'après la TABLE 1 les liaisons carbone-oxygène d'un époxyde sont polarisées avec une charge partielle sur chaque atome de carbone. L'organomagnésien nucléophile va alors pouvoir réagir sur l'époxyde selon le bilan suivant.



Le produit formé subit ensuite une hydrolyse acide (par exemple en ajoutant de l'acide chlorhydrique) très exothermique dans un bain de glace. En fonction du pH du milieu réactionnel, l'hydroxyde de magnésium $\text{Mg}(\text{OH})_2$ peut précipiter ($\text{pKs}=10,7$ à 25°C).

Régiosélectivité : Les deux carbones du cycle de l'époxyde possédant une charge partielle positive, ils sont *a priori* tous les deux susceptibles d'être attaqués par le carbone nucléophile de l'organomagnésien. En réalité, l'attaque sur le carbone le moins encombrée est cinétiquement favorisée.

Exemple :



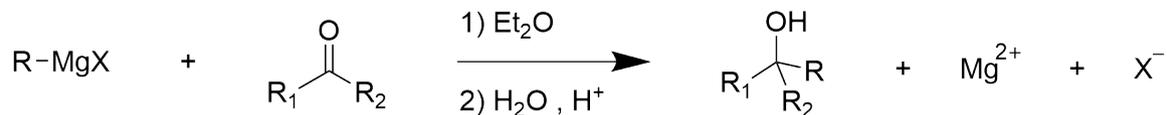
Mécanisme :

B. Réaction d'addition nucléophile

1. Réaction sur un composé carbonylé

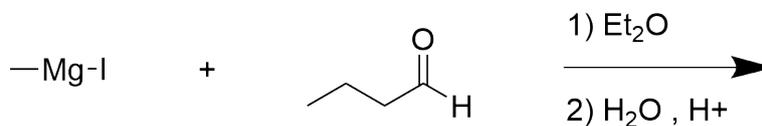
L'utilisation la plus fréquente des organomagnésiens mixtes en synthèse organique est réalisée sur les groupements carbonyles des cétones ou des aldéhydes. En raison de la différence d'électronégativité des atomes de carbone et d'oxygène, la liaison C-O est polarisée avec un atome de carbone électrophile qui va pouvoir réagir avec le carbone nucléophile de l'organomagnésien.

Le bilan de la réaction est, après hydrolyse acide :



Le groupement carbonyle étant localement plan, l'attaque de l'organomagnésien sur une face ou l'autre est équiprobable. La réaction ne crée donc pas de centre stéréogène.

Exemple :



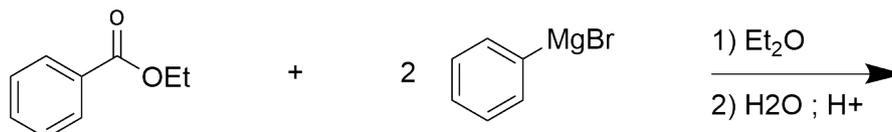
Mécanisme :

2. Réaction sur un dérivé d'acyle

L'addition d'un organomagnésien mixte sur un dérivé d'acyle (ester, anhydride d'acide, chlorure d'acyle) conduit d'abord à la formation d'une cétone et d'un alcool primaire. La cétone réagit ensuite avec un second équivalent d'organomagnésien pour conduire à la formation d'un alcool tertiaire. Le bilan de la réaction est, après hydrolyse acide :



Exemple :



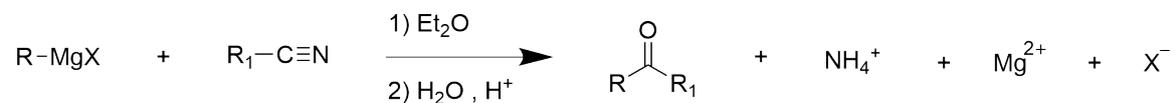
Mécanisme :

Chimiosélectivité :

- La cétone formée est après l'addition du premier équivalent d'organomagnésien est moins réactive qu'un chlorure d'acyle ou qu'un anhydride d'acide. En travaillant sous contrôle cinétique et en utilisant un unique équivalent d'organomagnésien, il est possible de n'obtenir que la cétone.
- En revanche, la réactivité de la cétone est comparable à celle d'un ester. Dans ce cas, il n'est pas possible de s'arrêter à la cétone, on observe la formation de l'alcool tertiaire.

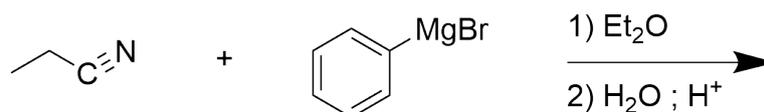
3. Réaction sur un nitrile

D'après la TABLE 1 la liaison carbone-azote d'un nitrile est polarisée avec une charge partielle **négative** sur le carbone. Un organomagnésien va alors pouvoir réagir selon le bilan, après hydrolyse acide :



L'addition de l'organomagnésien conduit à la formation d'une imine qui est hydrolysée ensuite en cétone.

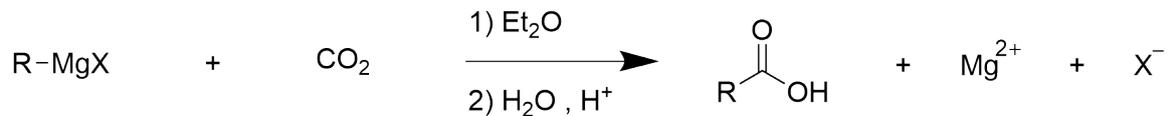
Exemple :



Mécanisme :

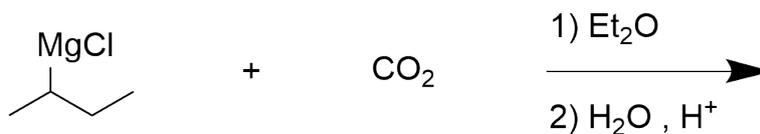
4. Réaction sur le dioxyde de carbone

La réaction d'un organomagnésien mixte sur le dioxyde de carbone conduit à la formation d'un acide carboxylique selon le bilan :



Le dioxyde de carbone est présent sous forme de carboglace ou sous forme gazeuse, en le faisant buller dans le milieu réactionnel. Un groupement carboxyl a été ajouté à l'organomagnésien : il s'agit d'une réaction de carboxylation.

Exemple :



Mécanisme :

4. Conclusion

Ainsi, l'utilisation de composés organométalliques comme les réactifs de Grignards, est très versatile pour construire le squelette carboné de molécules organiques. La forte réactivité des organomagnésiens nécessite des précautions lors de leurs manipulations et de leurs synthèses. L'utilisation d'organomagnésien mixte reste plus fréquente en laboratoire que dans l'industrie ou ces derniers restent destinés à la synthèse de produits à haute valeur. Industriellement on préfère utiliser des composés organométallique pouvant jouer un rôle de catalyseur.

Les réactifs de Grignard appartiennent à la grande famille des composés organométalliques. D'autres composés organométalliques ont une réactivité similaire à celles des organomagnésiens, en remplaçant le magnésium par du lithium ou du cuivre.

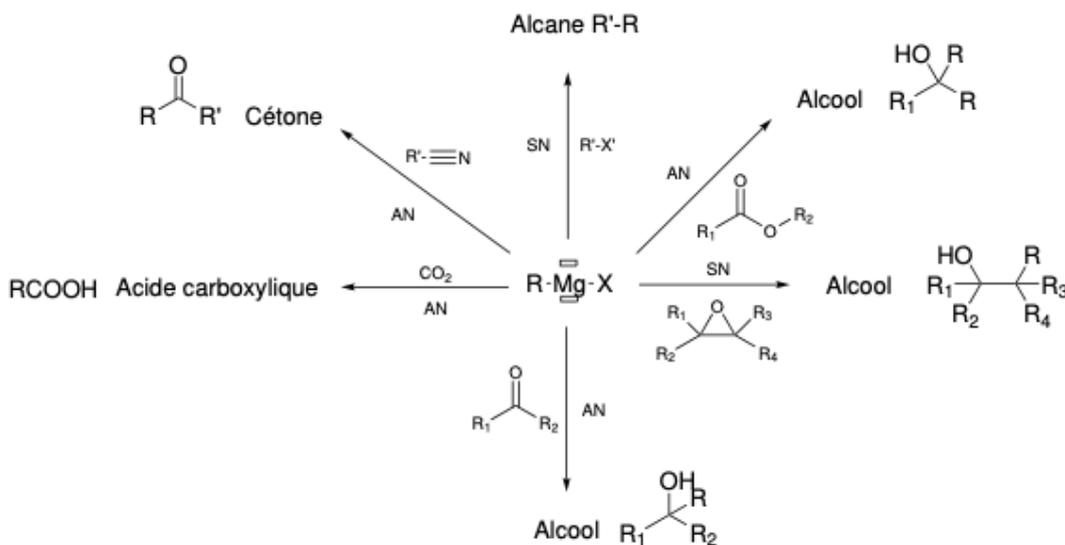


FIGURE 3 – Bilan des réactions vu durant ce cours.

Sources

- Cours de Margaux Roux, préparation aux IChO 2022, ENS Lyon
- B.Fausset Chimie Tout-en-un PCSI
- Magali Giacino H Prépa tout en un PCSI Chimie

5. TD

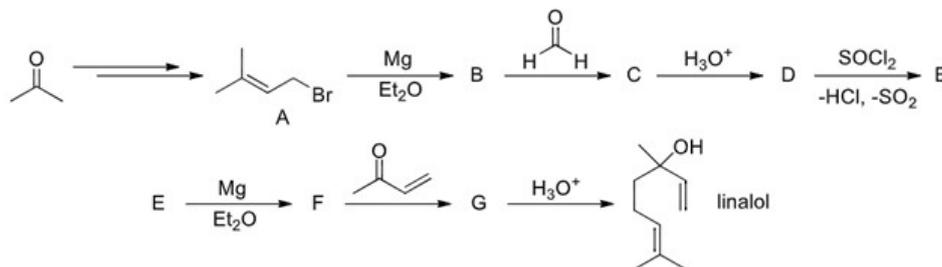
QCM - Connaissance du cours

1. Le carbone lié au magnésien dans un organomagnésien est :
nucléophile électrophile
2. Le carbone d'un carbonyle est :
nucléophile électrophile
3. Un bon solvant pour la synthèse magnésienne peut être :
THF anhydre H₂O EtOH anhydre éther anhydre
4. Un organomagnésien est un ... de Brönsted :
acide base
5. Un organomagnésien est un ... de Lewis :
acide base
6. La réaction d'un organomagnésien sur l'eau forme un :
alcool acide carboxylique cétone alcane
7. La réaction d'un organomagnésien sur un époxyde forme, après hydrolyse, un :
alcool acide carboxylique cétone alcane
8. La réaction d'un organomagnésien sur le CO₂ forme, après hydrolyse, un :
alcool acide carboxylique cétone alcane
9. La réaction d'un organomagnésien sur un nitrile forme, après hydrolyse, un :
alcool acide carboxylique cétone alcane
10. La réaction d'un organomagnésien sur un carbonyle forme, après hydrolyse, un :
alcool acide carboxylique cétone alcane
11. La réaction d'un organomagnésien sur un halogénoalcane forme un :
alcool acide carboxylique cétone alcane

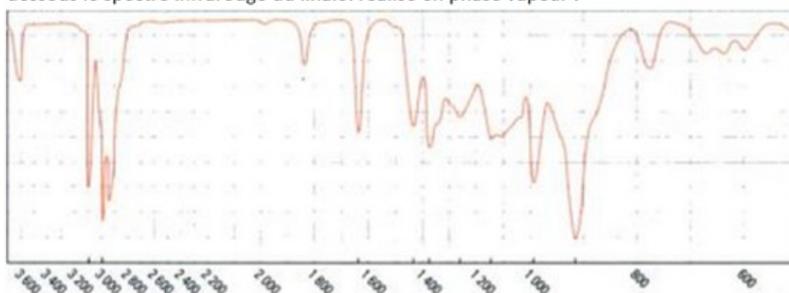
Compléter les réactions suivantes à partir de l'action du bromure d'éthylmagnésium, noté M, le second correspondant dans tous les cas au résultat après hydrolyse (seuls les produits organiques sont indiqués).

- | | |
|-------------------------------|---------------------------------|
| 1. M + propanal → A | 7. M + éthanoate de méthyle → G |
| 2. M + B → acide propanoïque | 8. M + H ₂ O → H |
| 3. M + propanone → C | 9. M + I → éthane + propan-1-ol |
| 4. M + D → butan-1-ol | 10. M + J → 2-méthylbutane |
| 5. M + E → éthane + but-1-yne | 11. M + phényléthanenitrile → K |
| 6. M + pentan-2-ol → F | |

Le linalol est un composé utilisé en parfumerie en remplacement de l'huile essentielle de lavande en raison de son odeur voisine. On propose d'étudier ici une synthèse possible de cette molécule, selon la séquence réactionnelle suivante :



1. Donner la formule topologique des produits B à G. Dans l'étape D → E, on a utilisé comme réactif l'agent chlorurant chlorure de thionyle SOCl₂, permettant de transformer un alcool en dérivé chloré.
2. Quel est le rôle joué par l'éther diéthylique lors des étapes A → B et E → F ?
3. La verrerie employée doit être sèche ainsi que les réactifs et les solvants. Pour quelle raison ?
4. Quel(s) sous-produit(s) est-il possible d'observer lors de la formation d'un organomagnésien mixte ? Est-il possible de limiter la formation de ces sous-produits ?
5. Ecrire le mécanisme de l'étape F → G. Cette étape est-elle stéréosélective ? stéréospécifique ? Le produit obtenu est-il optiquement actif ? Préciser.
6. On donne ci-dessous le spectre infrarouge du linalol réalisé en phase vapeur :



Interpréter ce spectre, et indiquer les changements qui seraient observés en phase liquide (table au dos).

7. Les organomagnésiens mixtes peuvent s'additionner sur la butènone en position 4. Au moyen de formules mésomères, justifier le caractère électrophile de l'atome de carbone 4 de la butènone.

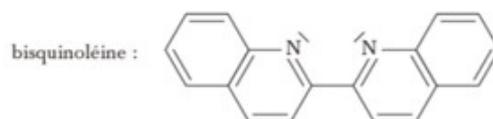


8. Écrire le produit qui serait obtenu à la place du linalol si l'addition avait eu lieu sur le carbone 4, et donner le mécanisme de sa formation.

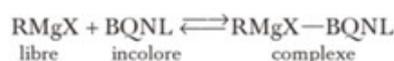
On réalise, au moyen d'un montage approprié avec un protocole adéquat, la synthèse d'un organomagnésien en mettant en présence 4 g de magnésium en tournures avec 17,0 cm³ de 1-bromobutane dans 100 cm³ de tétrahydrofurane (THF).

Dosage de l'organomagnésien et calcul du rendement :

La bisquinoléine, notée BQNL, forme un complexe rouge foncé avec les molécules d'organomagnésien.



Formation du complexe :



D'autre part, les alcools réagissent sur les organomagnésiens suivant la réaction :



On introduit dans un erlenmeyer $V_1 = 10,00 \text{ cm}^3$ de solution magnésienne extraite du ballon réactionnel et quelques cm³ de BQNL en solution dans le THF. Le titrant dans la burette est du butan-2-ol en solution dans un solvant organique inerte (toluène), à la concentration $c_2 = 1,0 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$. La disparition de la couleur rouge dans l'erlenmeyer intervient pour un volume de titrant versé égal à $V_2 = 9,5 \text{ cm}^3$.

1. Dire pourquoi la bisquinoléine peut former un complexe avec l'organomagnésien.
2. Écrire la réaction de l'organomagnésien libre sur le butan-2-ol en précisant les mouvements de doublets électroniques. En déduire la concentration en organomagnésien dans le mélange réactionnel.
3. Calculer la quantité de magnésium et de 1-bromobutane introduits initialement dans le milieu réactionnel et en déduire le réactif limitant la réaction de synthèse magnésienne. Définir et calculer alors le rendement de cette réaction.

Exploitation de la synthèse :

On introduit lentement dans la solution magnésienne une solution d'anhydride acétique dans le THF, cela en proportion équimolaire, puis on réalise une hydrolyse acide du milieu. On obtient deux composés A et B.

4. Qualifier la réaction de l'organomagnésien sur l'anhydride acétique. Écrire le mécanisme réactionnel conduisant à A et B.

Données :

Dans les conditions de l'expérience, le 1-bromobutane est un liquide de densité 1,27.

Masses molaires atomiques en $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$: H = 1,0 ; C = 12,0 ; Br = 80,0 ; Mg = 24,3.