

Chimie organique

Chapitre 3

# Réactions d'addition nucléophile

## 1) Qu'est-ce qu'une addition ?

Schéma général de l'addition d'une molécule A-B sur une liaison C=C et une liaison C=O :

## 2) Aspects thermodynamiques

a) aspect **entropique** défavorable a priori car ...

b) aspect **énergétique** :

*document 18 :*

### Addition sur C=C :

Comparer l'énergie de C=C à l'énergie de C-C... conclure









Énergie moyenne des liaisons **simples** (kJ·mol<sup>-1</sup>) :

	H	C	N	O	F	Cl	Br	I
H	436							
C	412	348						
N	388	305	163					
O	463	360	157	146				
F	565	484	270	185	155			
Cl	431	338	200	203	254	242		
Br	366	276					193	
I	299	238				210	178	151

Énergie moyenne des liaisons  **doubles** (kJ·mol<sup>-1</sup>) :

C = C : 612 ; C = N : 613 ; C = O : 743

Commenter le document 19 :

réaction		$\Delta_r H^0$ (kJ · mol <sup>-1</sup> )
	+ H-H → 	-124
	+ Br-Br → 	-95
	+ H-Cl → 	-55
	+ H-OH → 	-45

**Addition sur C=O** : Comparer l'énergie de C=O à l'énergie de C-O... conclure

### 3) Aspects cinétiques = mécanisme réactionnel

**Addition sur C=C** : par voie radicalaire ou par action d'un électrophile ... au programme de 2<sup>ème</sup> année

Cette année, on étudie surtout les **additions sur C=O** :

Rappel : c'est une liaison très polarisée ( $\mu = 2,8$  D pour la propanone !)

En outre, les doublets pi sont des doublets relativement polarisables.

D'où :

Le mécanisme simplifié de l'addition nucléophile ( $Ad_N$ ) est alors :

Un **nucléophile** est une entité possédant une charge négative ou un pôle négatif, et possédant ainsi une affinité (au sens cinétique du terme) pour les entités possédant une charge positive ou un pôle positif (**électrophile**).

#### 4) Deux types de nucléophiles : carboné ou oxygéné (I et II du chapitre)

- **nucléophile oxygéné** : un alcool est nucléophile, pour quelle raison ?  
(mais il l'est faiblement...)

➡ Addition du groupe O-H d'un alcool sur C=O : paragraphe II

- **nucléophile carboné**

En général, un atome de C n'est pas un site nucléophile, pourquoi ?

Comment alors connecter un groupe carboné sur le C d'un groupe C=O ? Pourquoi est-ce fondamental en synthèse ?

➡ Addition d'un organomagnésien sur C=O : paragraphe I

### ***I - Addition d'un organomagnésien sur le groupe carbonyle ou CO<sub>2</sub>***

---

**Mise en œuvre expérimentale : voir TP6 et TP9**

Rappel des trois étapes d'une synthèse magnésienne :

## I.1 Préparation et principales propriétés des organomagnésiens mixtes

### a) Découverte par Victor Grignard en 1900 (prix Nobel 1912)

Depuis, la chimie organométallique a connu un essor considérable, et fait l'objet de recherches très actuelles, notamment en faisant intervenir des métaux de transition.

Quelques prix Nobel de chimie récents dans ce domaine :

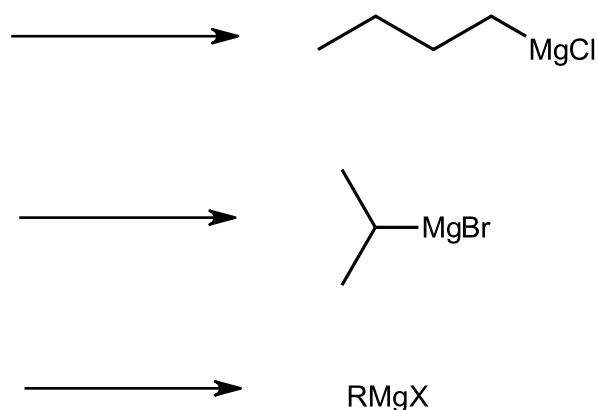
2001 : Knowles, Sharpless, Noyori pour la synthèse asymétrique avec catalyseur Ru

2005 : Chauvin, Schrock, Grubbs pour la métathèse avec catalyseurs à base de Al, W...

2010 : Heck, Suzuki pour catalyseurs à base de Pd

2022 : Sharpless, Meldal pour catalyseurs à base de Cu (et Bertozzi pour se passer de catalyseur métallique, chimie-click)

### b) La réaction de synthèse, propriétés générales



(R représente en général un groupe alkyle. Ici, ce peut être aussi un groupe aryle, comme le groupe phényle, cf. TP6 et 9)

Nomenclature :

Propriétés de cette réaction de synthèse :

- exothermique :

- mécanisme mal connu.

Toutefois, on peut commenter le rôle de la nature de l'halogène X :

X =



Le plus souvent, en TP, on choisit Br, meilleur compromis rapidité/rendement

*Information* : le rendement baisse quand la réaction est trop rapide, notamment car il se produit des réactions parasites, notamment la réaction de couplage de Würtz :

### c) Le choix primordial du solvant : un éther-oxyde anhydre

- le plus couramment, l'éther de diéthyle (qu'on appelle simplement « l'éther » au laboratoire)

Pourquoi un éther est-il indispensable ?

Inconvénients de Et<sub>2</sub>O :

- une alternative à Et<sub>2</sub>O, le THF (tétrahydrofurane ou oxolane)

*Remarque* : Il existe également d'autres espèces (dimères, magnésiens symétriques...) en équilibre avec la structure « R-Mg-X ». Ceci rend les magnésiens plus complexes qu'il n'y paraît...

*Dans ce cours, on modélisera les magnésiens uniquement par « R-Mg-X ».*

### d) Propriétés nucléophiles et basiques de RMgX

Deux notations possibles pour modéliser la liaison C-Mg :

(pourcentage d'ionicté : 35%)

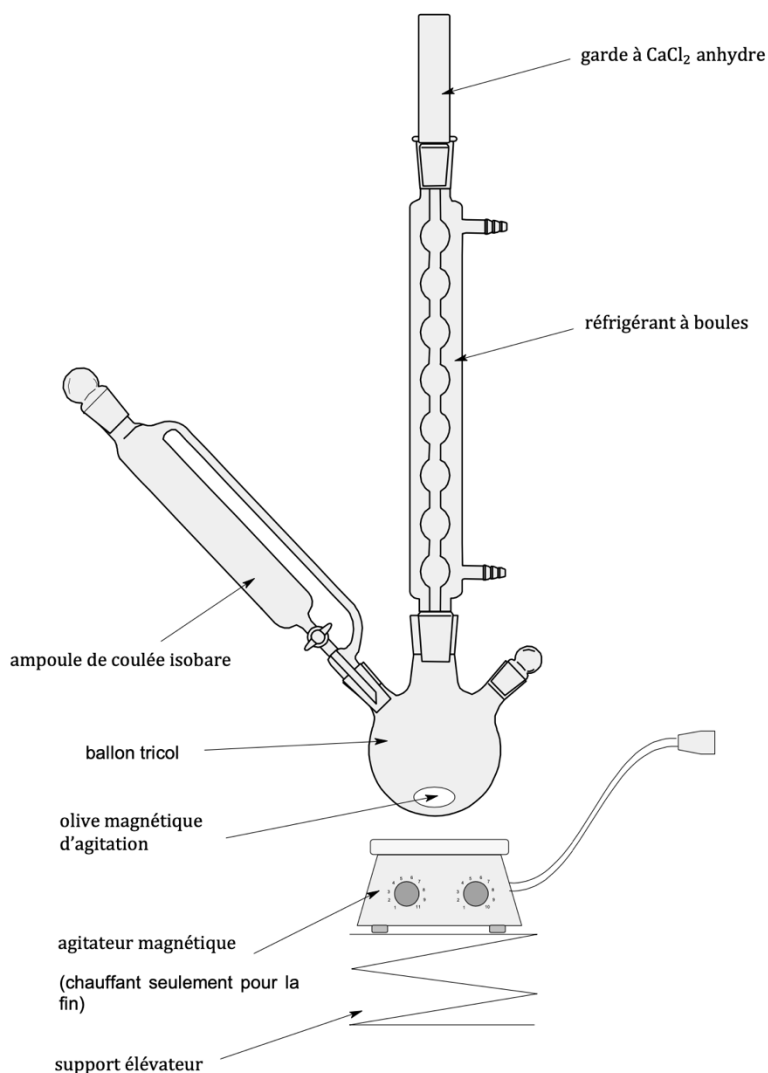
Conséquences :

- réactivité **nucléophile** (écrire l' $\text{Ad}_\text{N}$  sur  $\text{C}=\text{O}$ ) :

- propriété **basique**. Rappeler le couple concerné, la valeur du  $\text{p}K_\alpha$  et expliquer pourquoi l'eau détruit les organomagnésiens :

### e) Montage de synthèse, mode opératoire, précautions opératoires pour réussir une synthèse magnésienne

Le montage doit être parfaitement connu (savoir le dessiner et l'annoter), et il faut savoir le construire correctement (TP !!!)



Rappel des précautions pour réussir la synthèse (savoir les justifier !)

- verrerie et réactifs et solvant bien secs : comment ? pourquoi ?

Rôle de la garde à  $\text{CaCl}_2$  anhydre :

- piler Mg avant de le mettre dans le ballon ;

- le recouvrir immédiatement de quelques mL du contenu de l'ampoule (RX dans l'éther anhydre). Agiter.

- attendre le démarrage. Comment faire si ça ne démarre pas ?

- quand la réaction a démarré... alimenter en réactif au goutte à goutte...

**N.B.** un RMgX est difficile à conserver (détruit par la vapeur d'eau, par le CO<sub>2</sub> de l'air, et lentement oxydé par O<sub>2</sub> de l'air).

Il faut donc toujours le synthétiser **juste avant de l'utiliser**.

## I.2 Utilisation : construction d'une liaison C-C par Ad<sub>N</sub>

**C'est l'étape clé de la synthèse : la formation de la liaison C-C !**

**Mode opératoire** : on ajoute le réactif électrophile dissous dans l'éther anhydre. On constate que l'éther se remet à bouillir... Une réaction exothermique a lieu !

En écrivant le mécanisme réactionnel, prévoir ce que l'on va obtenir si on ajoute chacun des réactifs suivants :

- méthanal :

- autre aldéhyde :

- cétone :

- dioxyde de carbone :

Remarque : pour CO<sub>2</sub>, le mode opératoire est différent.



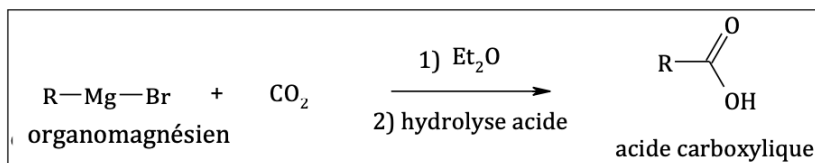
Ces réactions sont rassemblées dans le document 20 :

**a) Addition nucléophile sur le groupe carbonyle**

composé carbonyle		alcool formé	classe	exemple :
$\begin{array}{c} \text{H} \\   \\ \text{C}=\text{O} \\   \\ \text{H} \end{array}$ méthanal		$\text{R}-\text{CH}_2-\text{OH}$	primaire I	$\begin{array}{c} \text{H} \\   \\ \text{C}=\text{O} \\   \\ \text{H} \end{array} + \text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{MgBr} \xrightarrow[2) \text{H}_2\text{O, H}^{\oplus}]{1) \text{Et}_2\text{O}}$ méthanal + bromure de butylmagnésium → pentan-1-ol (93 %)
$\begin{array}{c} \text{R}' \\   \\ \text{C}=\text{O} \\   \\ \text{H} \end{array}$ autres aldéhydes	$\xrightarrow[2) \text{H}_2\text{O, H}^{\oplus}]{1) \text{R}-\text{Mg}-\text{X, Et}_2\text{O}}$	$\begin{array}{c} \text{R}' \quad \text{R} \\   \quad   \\ \text{C} \\   \quad   \\ \text{H} \quad \text{OH} \end{array}$	secondaire II	$\begin{array}{c} \text{CH}_3\text{CH}_2\text{C}=\text{O} \\   \\ \text{H} \end{array} + \text{H}_3\text{C}-\text{Mg}-\text{I} \xrightarrow[2) \text{H}_2\text{O, H}^{\oplus}]{1) \text{Et}_2\text{O}}$ butanal + iodure de méthylmagnésium → pentan-2-ol (82 %)
$\begin{array}{c} \text{R}' \\   \\ \text{C}=\text{O} \\   \\ \text{R}'' \end{array}$ cétones		$\begin{array}{c} \text{R}' \quad \text{R} \\   \quad   \\ \text{C} \\   \quad   \\ \text{R}'' \quad \text{OH} \end{array}$	tertiaire III	$\text{C}_6\text{H}_{11}\text{C}=\text{O} + \text{H}_3\text{CCH}_2-\text{Mg}-\text{Br} \xrightarrow[2) \text{H}_2\text{O, H}^{\oplus}]{1) \text{Et}_2\text{O}}$ cyclohexanone + bromure d'éthylmagnésium → 1-éthylcyclohexanol (74 %)

Référence : H-Prépa chimie 1, Durupthy, Hachette Supérieur

**b) Addition nucléophile sur le dioxyde de carbone**



Petite remarque sur les rendements en fonction de l'encombrement stérique...

Il faut savoir retrouver ce tableau « dans les deux sens » :

- qu'obtient-on en mélangeant tel électrophile avec tel magnésien ?
- rétrosynthèse : quel électrophile et quel magnésien obtenir pour obtenir un produit (alcool ou acide carboxylique) donné ?

À bien retenir :

Cette étape d'addition nucléophile est une transformation exothermique, **quasi-totale, quasiment non renversible**.  
Elle est donc sous contrôle cinétique en cas de compétition.

### I.3 Hydrolyse acide (« quenching » en anglais=désactivation)

Mode opératoire :

Rappeler les différents rôles de l'hydrolyse acide :

- protonner l'alcoolate formé pour obtenir l'alcool correspondant (ou l'acide carboxylique) ;

- détruire les copeaux de Mg en excès par oxydation de Mg :

- dissoudre tous les ions dans la phase aqueuse,  $Mg^{2+}$ ,  $X^-$ , ... et l'excès d'acide.

**L'alcool ou le RCOOH produit reste majoritairement dans la phase organique, l'éther, qui est ensuite lavée, séchée, évaporée, etc...**

*Remarques :*

- attention à toujours mettre **assez d'acide**. S'il n'y en a pas assez, la solution devient basique... pourquoi ? conséquence ?

- mais **ne pas mettre non plus un acide trop fort ou trop concentré** : il doit y avoir beaucoup d'eau pour éviter des problèmes de déshydratation... (on en reparlera plus tard).

Généralement, on utilise une solution de 1 à 3 mol/L d'acide chlorhydrique ou sulfurique, de volume entre 1 et 2 fois celui de la phase organique.

**Attention à la sécurité : prévoir un cristalliseur eau-glace, y placer le becher d'eau acide, verser doucement le contenu du tricol tout en agitant, et bien sûr, porter des lunettes de sécurité !**

*On peut aussi utiliser une solution de chlorure d'ammonium  $NH_4Cl$ , plutôt que d'acide chlorhydrique, si on veut éviter la présence d'un acide trop fort.*

## I.4 Incorporation dans une stratégie de synthèse, introduction à la rétrosynthèse

La synthèse magnésienne est très importante car elle permet de **réaliser une liaison C-C**. Elle participe donc à la construction, à l'assemblage, du squelette carboné de la molécule cible.

Comme on l'a vu dans la partie 2), on raisonne souvent par rétrosynthèse pour trouver le magnésien et le composé carboné à utiliser.

Parfois, il y a deux solutions.

Exemple, pour synthétiser un alcool secondaire (pentan-2-ol) :

On préférera la voie de synthèse qui donne le meilleur rendement, qui privilégie les réactifs les moins nocifs pour la santé ou l'environnement, qui utilise les réactifs les moins coûteux...

## ***II - Addition d'un alcool sur le groupe carbonyle : l'acétalisation***

---

### II.1 Hémiacétalisation et acétalisation acido-catalysées

#### a) Les réactions

L'hémiacétalisation est une réaction d'addition d'un alcool sur un groupe carbonyle. On l'a rencontrée lors du TP n°7 (mutarotation du glucose), où elle se produisait de manière intramoléculaire.

Écrire l'équation d'une réaction d'hémiacétalisation ... puis d'acétalisation... puis écrire la somme des deux.

**b) Caractéristiques thermodynamiques :**

- énergétiquement, quasiment athermique (énergétiquement, une liaison double C=O est légèrement plus forte que deux simples C-O, mais il y a aussi d'autres liaisons, la solvataion, etc...)
- entropiquement défavorable (3 molécules en donnent deux pour l'acétalisation complète).

Conséquence :

$K^\circ < 1$  : la réaction n'est quasiment pas exploitable en pratique pour former un acétal (un composé carbonylé ne donne quasiment rien en présence d'un alcool)... mais elle est très favorable pour la transformation inverse, appelée **rétroacétalisation**, ou **hydrolyse de l'acétal**.

**Exceptions** : le  $K^\circ$  peut être nettement plus grand dans le cas où l'effet entropique est moins défavorable :

- cas de la **cyclisation des sucres** (réaction intramoléculaire d'hémiacétalisation), cf. mutarotation du glucose (TP7) ; cette réaction est favorable thermodynamiquement,  $K^\circ > 1$  (les sucres existent majoritairement sous forme de cycles en solution aqueuse)

- cas de l'acétalisation des diols 1,2 ou 1,3 : écrire équation chimique de formation d'un **dioxolane** (TP9).

Mais, même dans ce cas,  $K^\circ$  est quand même  $< 1$ . La réaction marche donc très mal si le solvant est l'eau parce que l'eau est en grand excès...

### c) Caractéristiques cinétiques

- La réaction est **acido-catalysée** (sinon, elle est extrêmement lente).

Interprétation : écrire le mécanisme réactionnel complet de l'acétalisation (à savoir parfaitement refaire !). Prendre l'exemple avec l'éthane-1,2-diol (TP9).

- Bien se souvenir qu'un catalyseur accélère les deux sens de la réaction ! Comme le sens 2 est très favorable, cela accélèrera la mise en équilibre... La réaction est souvent réalisée sous **contrôle thermodynamique**.

De fait, on l'utilise pour **hydrolyser les acétals** (en solution aqueuse acide, et en chauffant au reflux si on veut qu'elle se déroule à une vitesse raisonnable).

Écrire le mécanisme de la rétroacétalisation :

### Mais alors comment synthétiser efficacement l'acétal ?

L'idée est de rendre l'acétalisation quasiment non renversable.

Pour cela, on retire l'eau du milieu réactionnel au fur et à mesure de sa formation par un processus de distillation.

Pour cela on utilise un **solvant adapté** (souvent le toluène), dans un montage adapté, **l'appareillage de Dean-Stark** (à bien connaître, description en TP9).

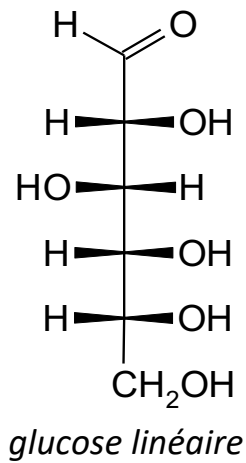
Attention : le catalyseur doit être un acide, mais **non aqueux** ! Or ce n'est pas évident car toutes les solutions acides courantes du laboratoire sont des solutions aqueuses (acide chlorhydrique, acide sulfurique...).

Présentation de **l'acide paratoluènesulfonique (APTS)**... il a l'avantage de ne pas être oxydant, d'être solide (on peut le peser, c'est pratique ! et on n'a pas besoin de la manipuler sous la hotte...), et d'être un acide très fort ( $pK_a \approx -0,5$ ). Expliquer pourquoi par stabilité de la base conjuguée...

*Voir TP9 pour la mise en œuvre complète de l'acétalisation !*

## II.2 Application : cyclisation du glucose

Écrire les différents produits envisageables par hémiacétalisation intramoléculaire du glucose. Discuter de la régiosélectivité.



Vous devez être capable d'écrire le mécanisme de passage du glucose isomère  $\alpha$  au glucose isomère  $\beta$  : rétrohémiacétalisation pour obtenir la forme ouverte... puis nouvelle hémiacétalisation qui reforme le cycle...

*L'étude cinétique de la « mutarotation du glucose » réalisée en TP7 est un grand classique d'un suivi cinétique par polarimétrie !*

En résumé :

L'hémiacétalisation des sucres est très favorable thermodynamiquement car elle est intramoléculaire. Elle conduit à leur cyclisation quasi-totale. Plusieurs cycles peuvent exister en équilibre, le passage de l'un à l'autre se faisant par rétrohémiacétalisation puis nouvelle hémiacétalisation.

*(généralement cycles à 5 chaînons, les furanoses, ou à 6 chaînons, les pyranoses).*

### II.3 Application à la protection de fonctions

- schéma : protéger et déprotéger un carbonyle par l'éthane-1,2-diol

*Remarque : on pourrait réciproquement utiliser cette séquence pour protéger un diol par de l'acétone, par exemple.*

- contre quoi protège-t-on ? Les acétals sont des fonctions **extrêmement résistantes** aux **bases**, aux **oxydants**, aux **réducteurs**, et aux **nucléophiles** (ils n'ont pas de H acide, les liaisons C-O sont peu réactives car non polarisables... les nucléophiles se « cassent les dents » sur les acétals !).

En revanche, les acétals sont sensibles aux acides !... (et heureusement car il faut bien disposer d'une méthode pour les « enlever » = déprotéger)

- exemple de la nécessité d'une protection : voir le TP9 !

---

*Un petit exercice pour conclure le chapitre...*

Reconnaître les molécules à assembler pour réaliser l'acétal suivant, et proposer un mode opératoire...

