

LES ORGANOMAGNESIENS : C ——— Métal , DOUBLET NUCLEOPHILE

+ PAR ANALOGIE ,

LES HYDRURES "METALLIQUES" : H ——— AL OU B

REDUCTION DES ALDEHYDES, CETONES, ESTERS

I- DEFINITION DES ORGANOMETALLIQUES 2

1- Propriétés des organomagnésiens 2

2- Structure des organomagnésiens 2

II- REACTIVITE DES ORGANOMAGNESIENS 3

1- AN sur les aldéhydes et cétones 3

2- AN sur CO₂ 3

3- AN sur les époxydes 3

4- Action sur les esters : mécanisme AN+E puis 2° addition 4

III- ACTION NUCLEOPHILE DES HYDRURES METALLIQUES :REDUCTION DE C=O 6

1- Les conditions expérimentales des réductions et résultats 6

2- Mécanismes d'action des hydrures métalliques 7

2-A : ACTION DE NABH₄ SUR LES ALDEHYDES ET CETONES : MECANISME CONCERTÉ AVEC LE SOLVANT 7

2-B : ACTION DE LiAlH₄ SUR LES ALDEHYDES ET CETONES : AN D'UN HYDRURE 7

2-C : ACTION DE LiAlH₄ SUR LES ESTERS : AN+E PUIS AN D'UN 2° HYDRURE--> ALCOOLS 7

2-D . ACTION DU DIBAL-H SUR LES ESTERS : AN D'UN SEUL HYDRURE-HYDROLYSE HEMIACTAL 8

→ ALDEHYDE + ALCOOL

LES ORGANOMAGNESIENS : C — Métal, DOUBLET NUCLEOPHILE

+ PAR ANALOGIE,

LES HYDRURES "METALLIQUES" : H — AI OU B

REDUCTION DES ALDEHYDES, CETONES, ESTERS

I- DEFINITION DES ORGANOMETALLIQUES

On appelle organométallique tout composé présentant une liaison C – Métal

Exemples : $\text{CH}_3 - \text{CH}_2 - \text{Mg} - \text{Br}$ organomagnésien



$\text{CH}_3 - \text{Zn} - \text{Br}$ organozincique
 $\text{Pb}(-\text{CH}_2 - \text{CH}_3)_4$ Plomb tétra éthyl
 $\text{CH}_3 - \text{Cd} - \text{CH}_3$ Organocadmien

1- Propriétés des organomagnésiens

Ils sont tous fabriqués dans un seul but : LE METAL DONNE AU CARBONE LIE UNE POLARITE δ^-

Le doublet de la liaison C — Métal est alors à la fois BASIQUE et NUCLEOPHILE

$\delta^- \quad \delta^+$

Par exemple $\text{CH}_3 - \text{CH}_2 - \text{MgBr}$ / $\text{CH}_3 - \text{CH}_2 - \text{H}$
Base / acide (l'acide est un alcane : $\text{pK}_A \approx 45$)

Pour tous , les acides conjugués étant des alcanes (ou alcènes , ou alcynes) , ce sont des BASES TRES FORTES.

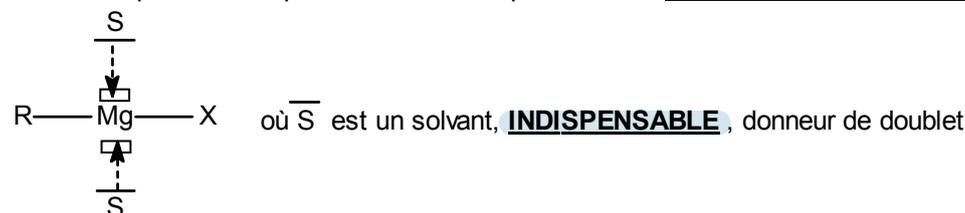
Toutefois, en absence de tout proton acide, ce doublet C – Métal a des PROPIETES NUCLEOPHILES TRES MARQUEES.

2- Structure des organomagnésiens

$\text{R} - \overset{\square}{\text{Mg}} - \overset{\square}{\text{Br}}$ Le magnésium présente deux lacunes électroniques .

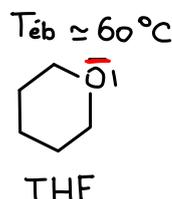
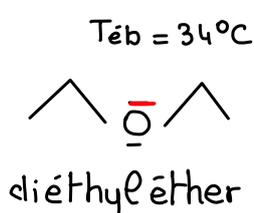
Dans cet état il est instable et impossible à obtenir.

Il n'existe que stabilisé par solvation, en présence de DOUBLET D'ELECTRONS appartenant au solvant :



Ainsi stabilisé, le magnésium est **tétravalent** (règle de l'octet respectée).

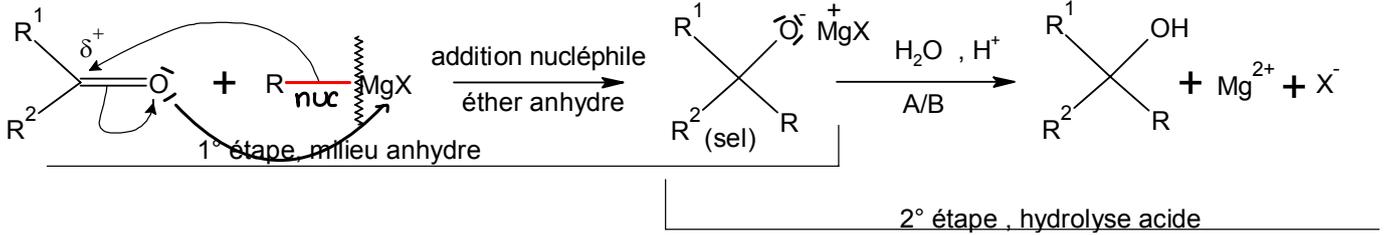
on utilise de diéthyléther ou le THF pour stabilisé le magnésium



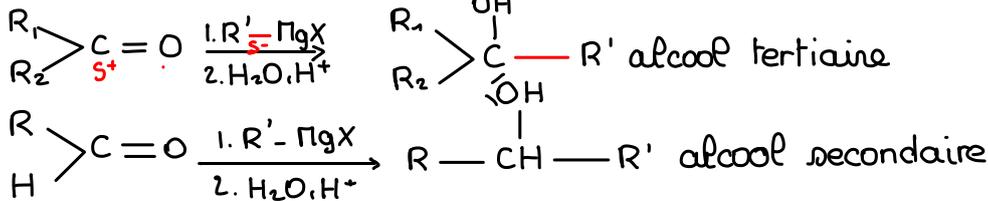
II- REACTIVITE DES ORGANOMAGNESIENS

Les organomagnésiens permettent d'allonger les chaînes carbonées, par création de liaison C – C en réagissant, par addition nucléophile, sur les :

1- Addition Nucléophile sur les aldéhydes et cétones

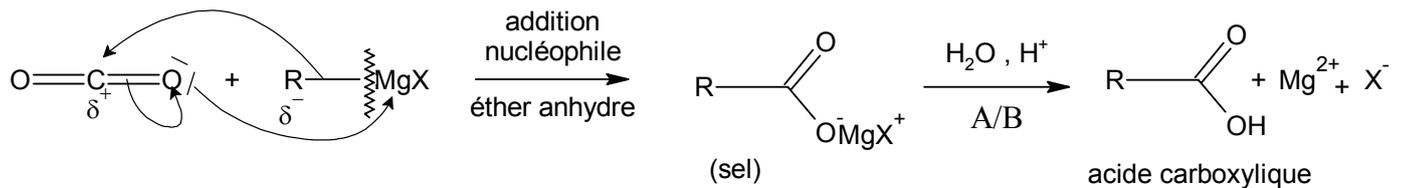


Bilan structurel de l'ensemble 2 étapes (à partir de la cétone ou aldéhyde) :

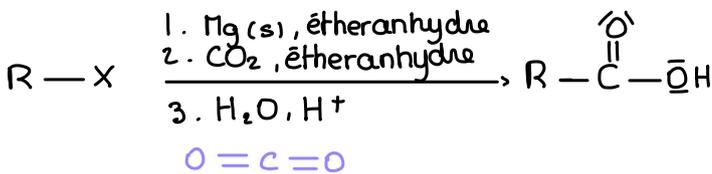


On a donc créé une liaison C-C au niveau du C électrophile du groupe carbonyle C=O, C=O s'est transformé en alcool, au minimum secondaire.

2- Addition Nucléophile sur CO₂



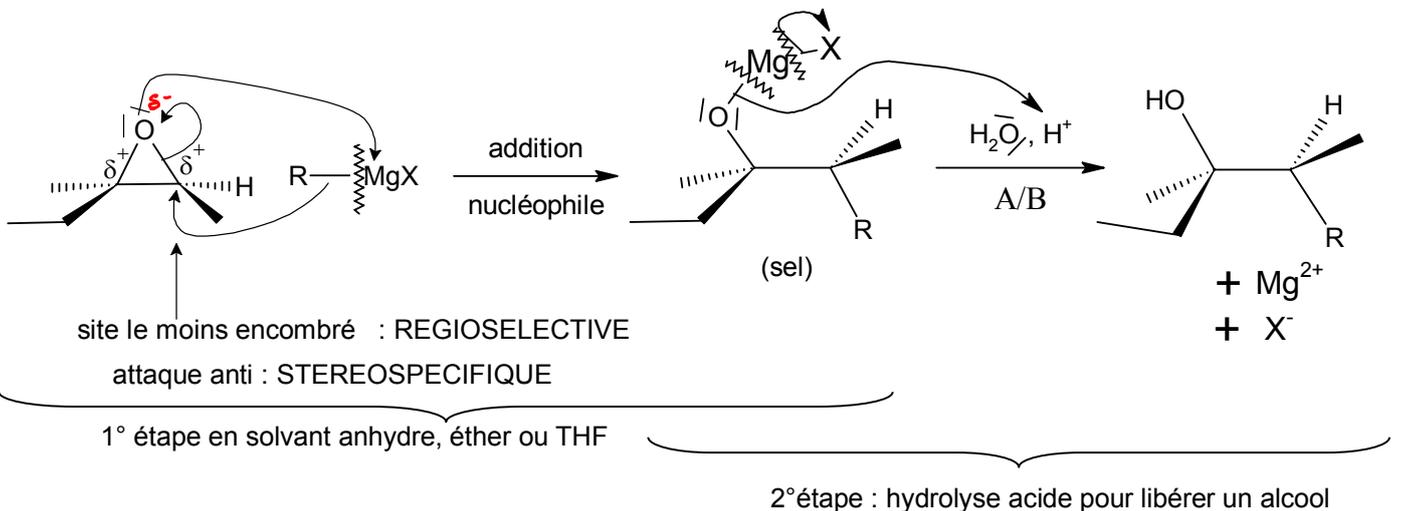
Bilan structurel de l'ensemble 3 étapes (à partir du dérivé halogéné) :

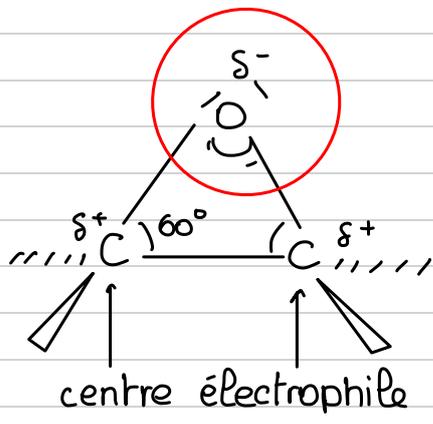


On a allongé la chaîne carbonée du dérivé halogéné d'un carbone, en fabricant sur le carbone ajouté, la fonction acide carboxylique

3- Addition Nucléophile sur les époxydes

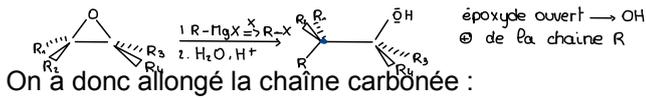
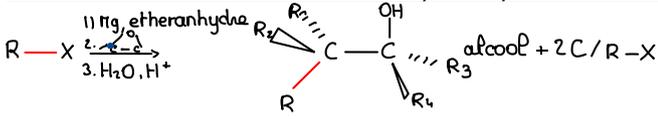
Les époxydes sont des composés très réactifs, et en particulier sensibles aux nucléophiles. En effet ils contiennent un carbone électrophile (donc action d'un nucléophile possible) et insaturé (par le cycle, donc addition possible)





• moins encombré

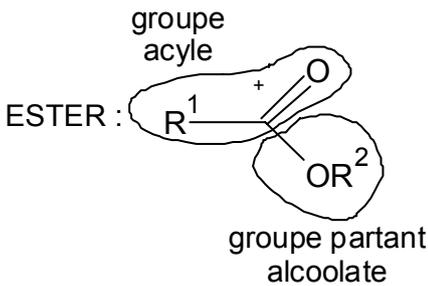
Bilan structurel de l'ensemble 3 étapes expérimentales :



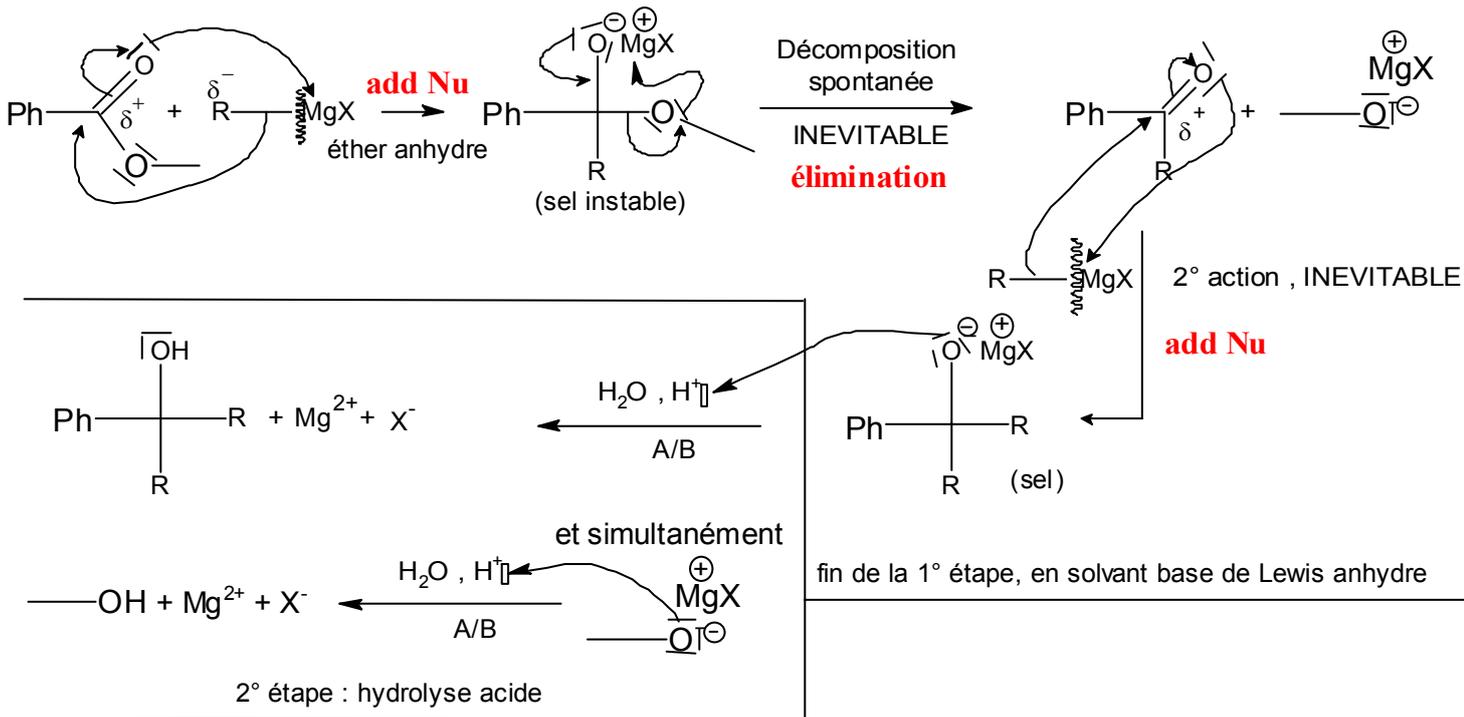
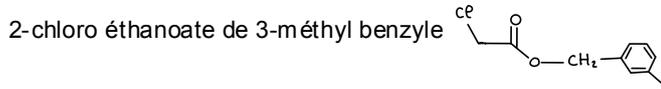
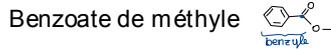
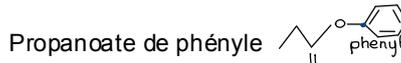
On a donc allongé la chaîne carbonée :

- Si l'on regarde l'époxyde : on a ajouté un groupe R sur le site le moins encombré de l'époxyde, une fonction alcool se trouvant sur le C en α.
- Si l'on regarde le dérivé halogéné que l'on avait transformé en organomagnésien : on a rajouté au minimum 2 carbones : ceux porteurs de la fonction époxyde. La fonction alcool qui est apparue est en β par rapport au C initialement porteur du dérivé halogéné.

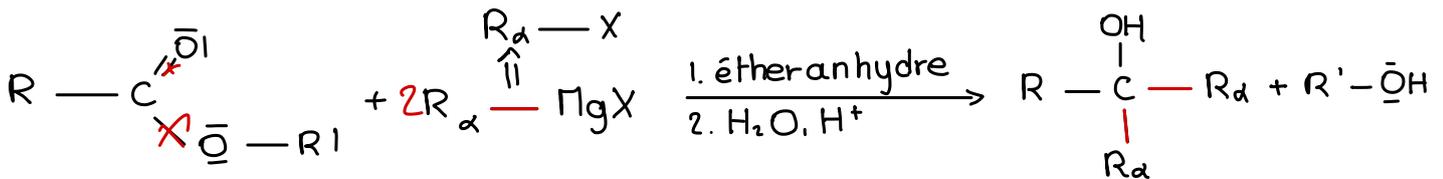
4- Action sur les esters : mécanisme AN+E puis 2° addition



Nomenclature des esters : Alcanoate d'alkyl



Bilan structurel de l'ensemble 2 étapes expérimentales sur l'ester :



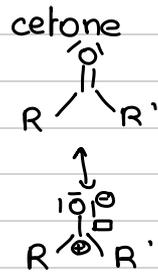
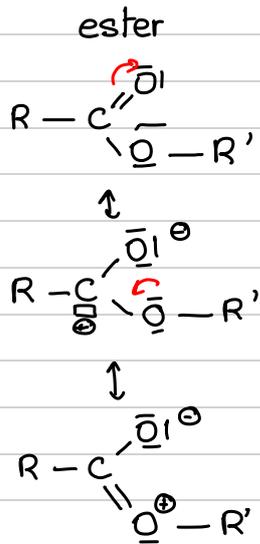
L'organomagnésien se fixe

- Une première fois par addition Nucléophile suivie d'élimination. AN/E
- Une deuxième fois par addition nucléophile sur l'aldéhyde ou cétone intermédiaire **non isolé** : AN

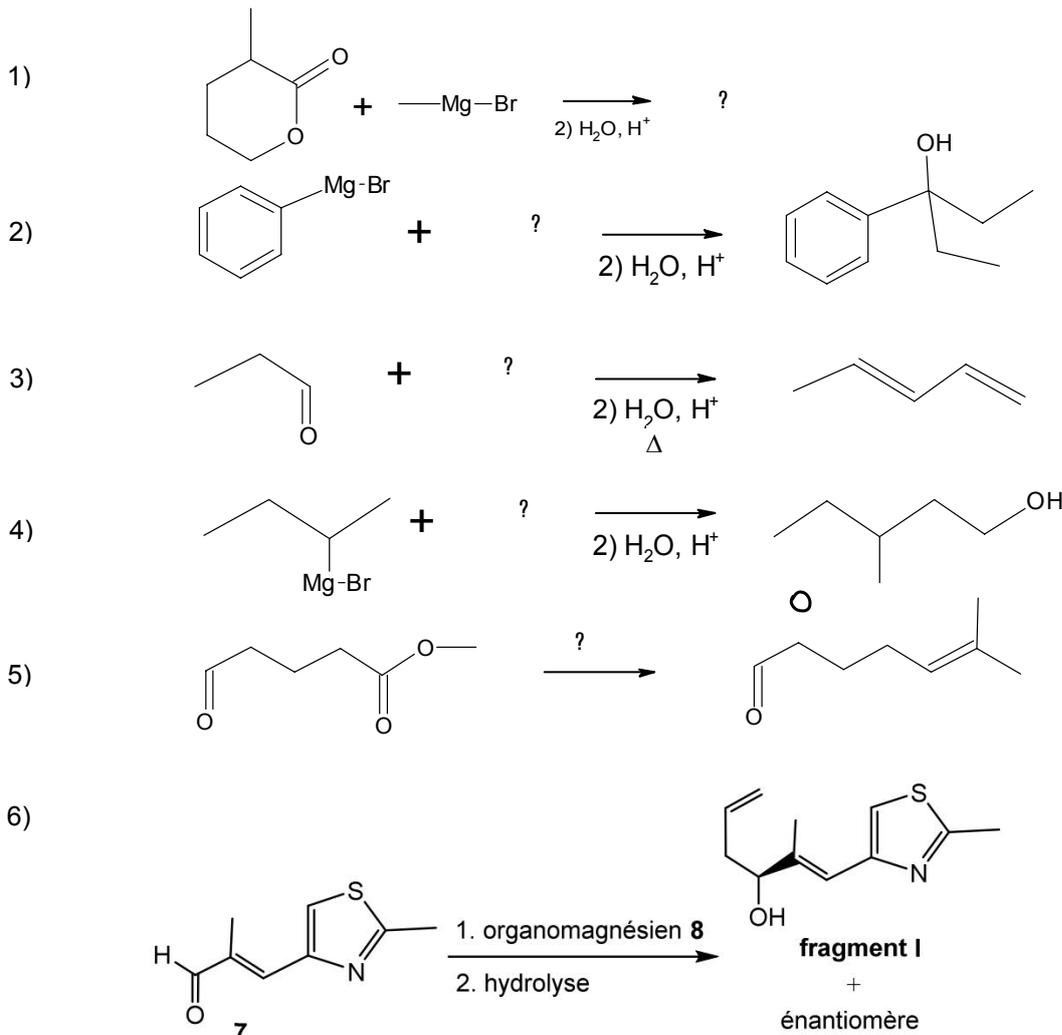
On obtient donc un alcool tertiaire, avec deux groupes R identiques, provenant de 2 molécules d'organomagnésien fixées.

♥ Un organomagnésien se fixe 2 fois sur un ester.

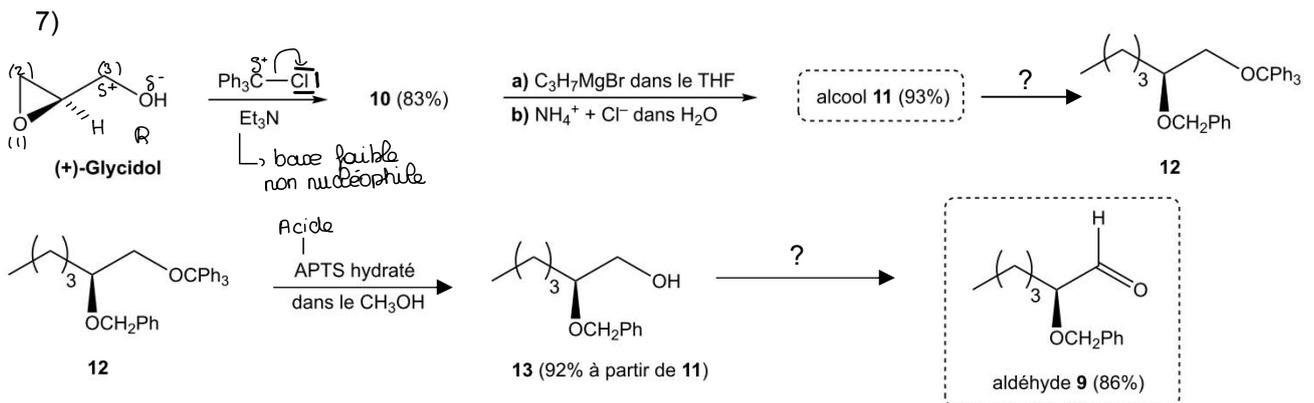
Justification ester moins électrophile qu'une cétone.



Applications en synthèse :

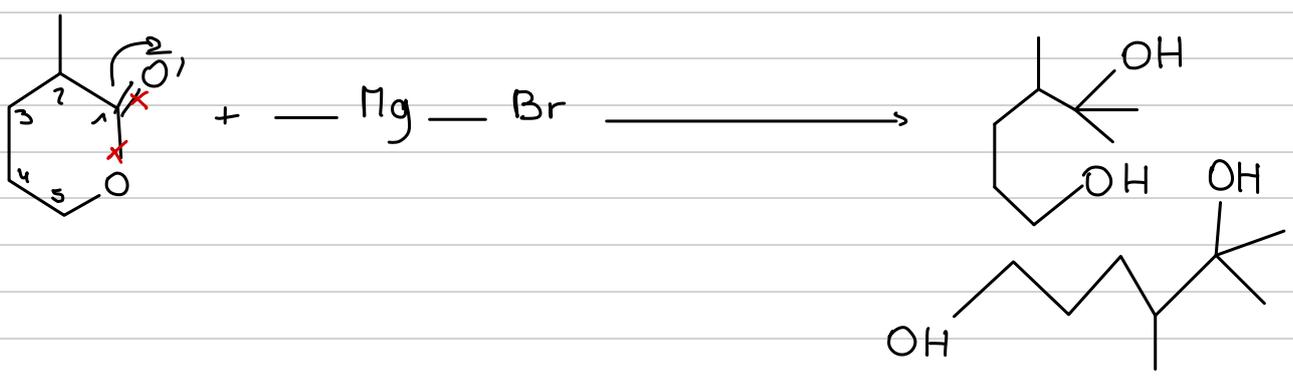


Préciser la structure de l'organomagnésien **8**, ainsi que sa méthode d'obtention. Préciser le descripteur stéréochimique du carbone asymétrique du **fragment I**, ainsi que celui de son énantiomère.

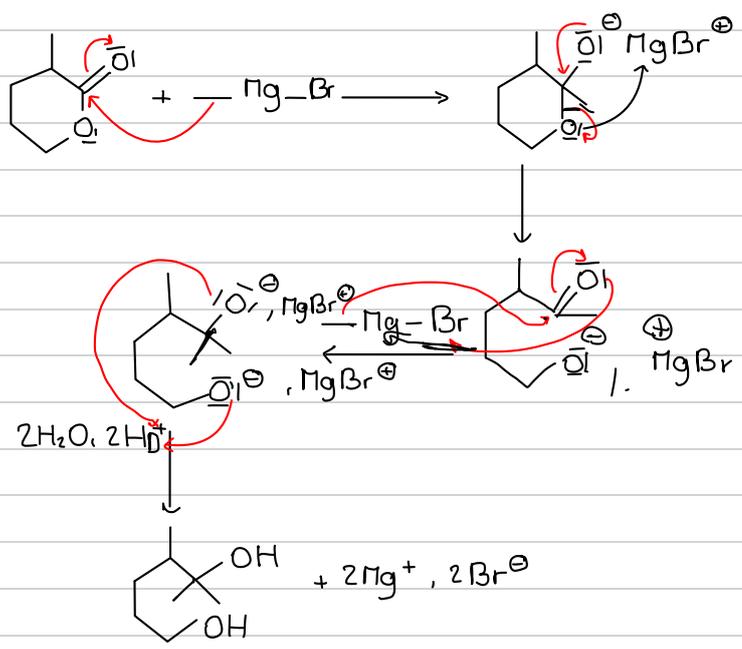


- Q 47. Déterminer le descripteur stéréochimique du centre stéréogène du (+)-glycidol.
- Q 48. Proposer un mécanisme réactionnel pour la formation du composé 10 à partir du (+)-glycidol.
- Q 49. Proposer une structure pour l'alcool 11 obtenu à partir du composé 10. Représenter l'isomère de l'alcool 11 susceptible d'être également obtenu. Proposer une interprétation au fait qu'il ne soit pas observé dans le brut réactionnel.
- Q 50. Proposer des conditions opératoires permettant de préparer le composé 12 à partir de l'alcool 11.
- Q 51. Proposer un mécanisme réactionnel pour la transformation du composé 12 en composé 13. On indique que la formation de 13 est accompagnée de la formation de triphénylméthanol Ph_3COH en quantité égale.
- Q 52. Préciser l'intérêt de la transformation du (+)-glycidol en composé 10.
Préciser la nature de la dernière étape conduisant à **9**, et proposer un réactif adéquat.

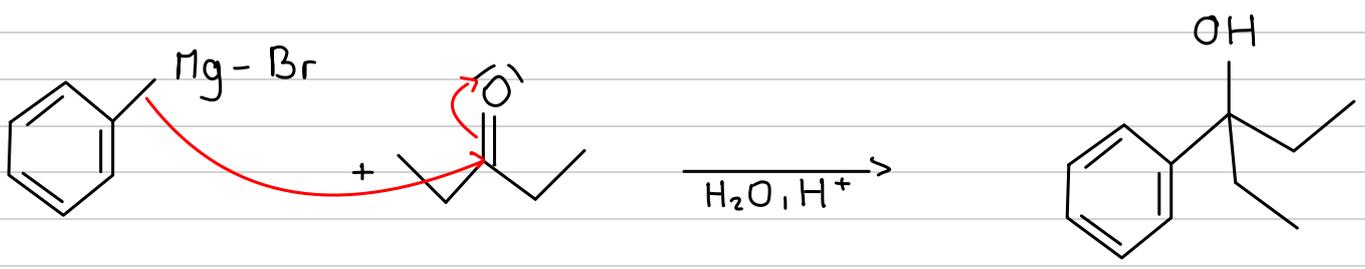
1. Bilan:



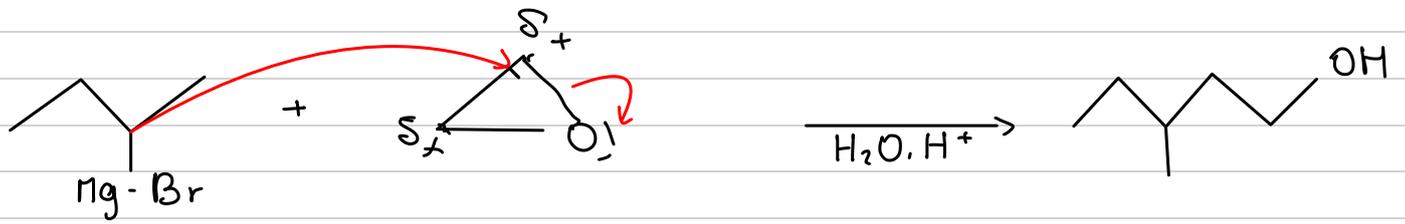
Mécanisme:



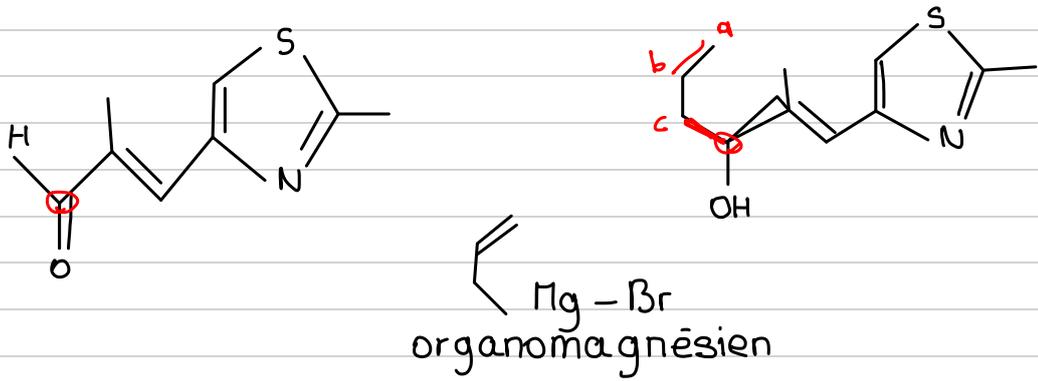
2.



4.



6.



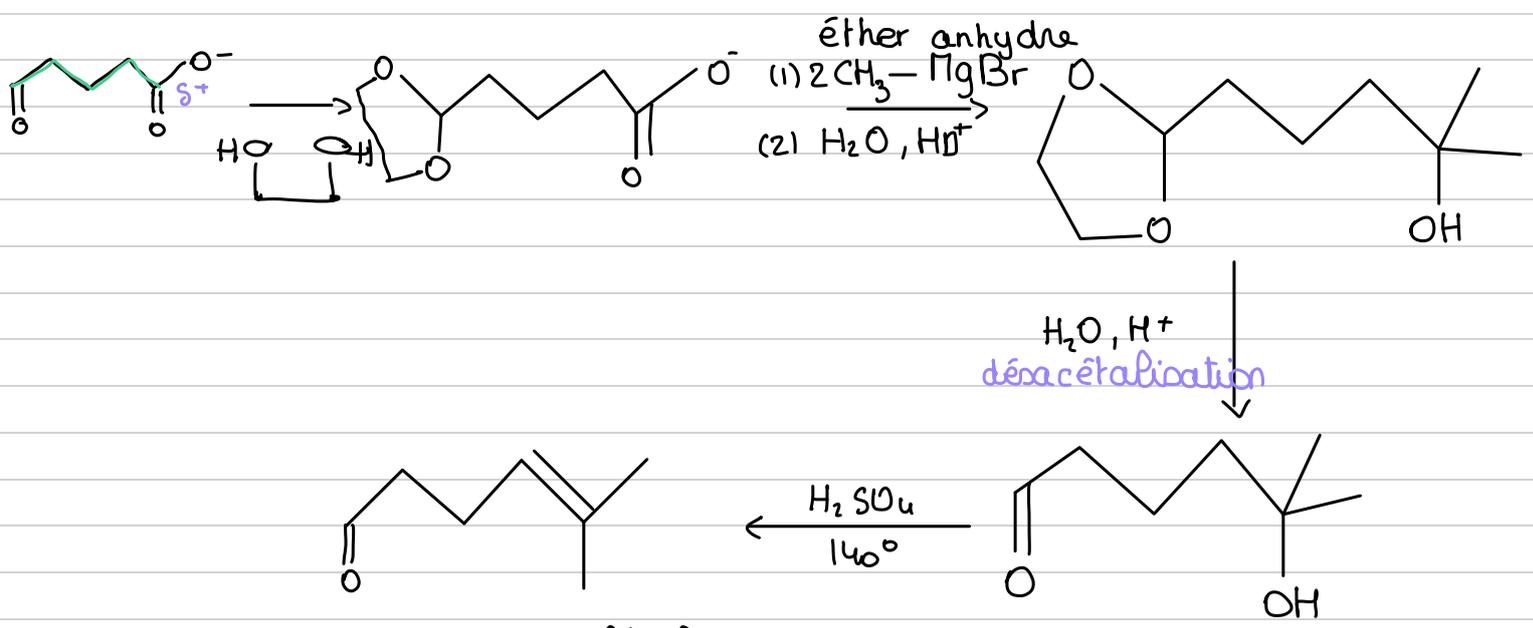
5.



- nous avons besoin du diol en catalyse acide dans un Dean-Stark pour obtenir un acétal

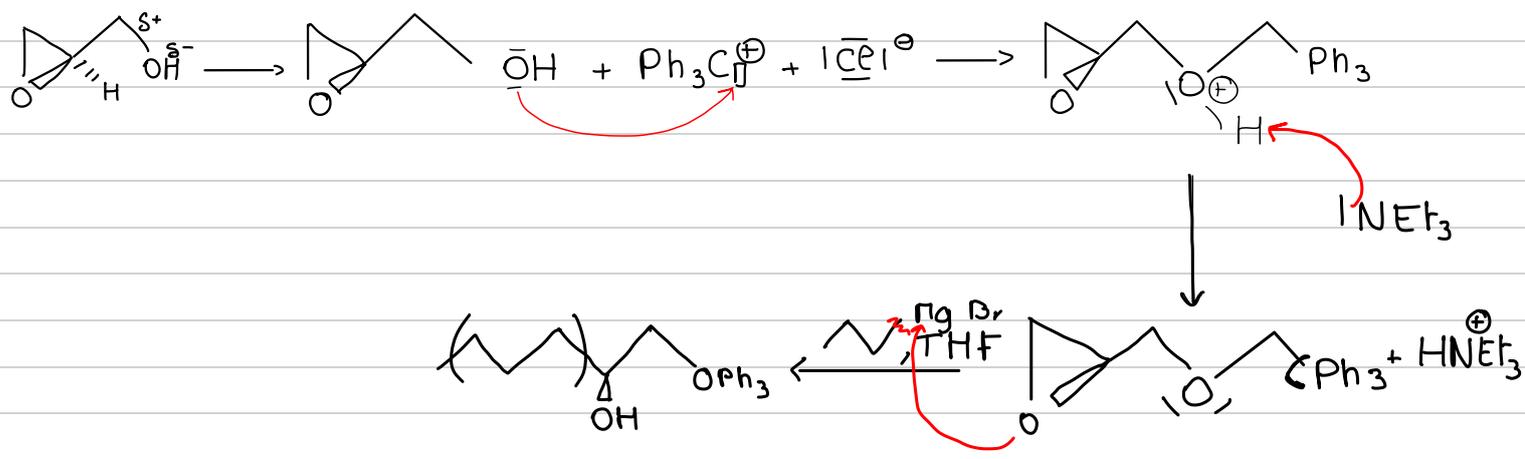
une acétalisation ne se produit pas sur un ester

- on rajoute l'organomagnésien en excès dans l'éther anhydre

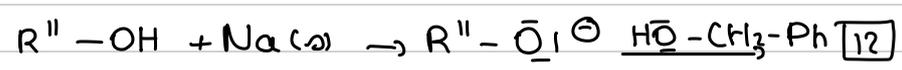


on obtient toujours l'alcène le plus stable.

7. $\text{Ph}_3\text{CCl} = \text{R-X} \Rightarrow$ électrophile
 $\text{Gly-OH} \Rightarrow$ nucléophile
 $\Rightarrow \text{SN} \rightarrow \text{SN}_1?$

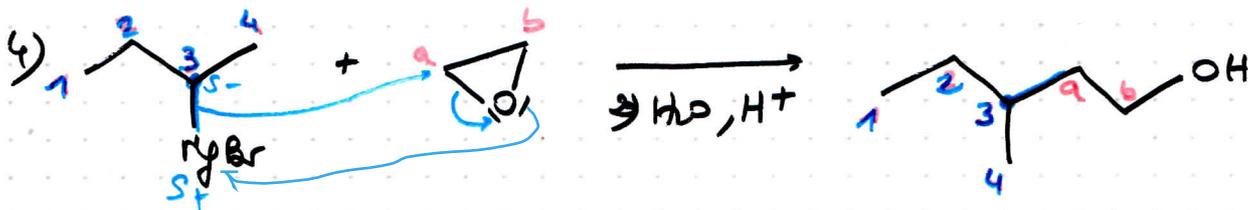
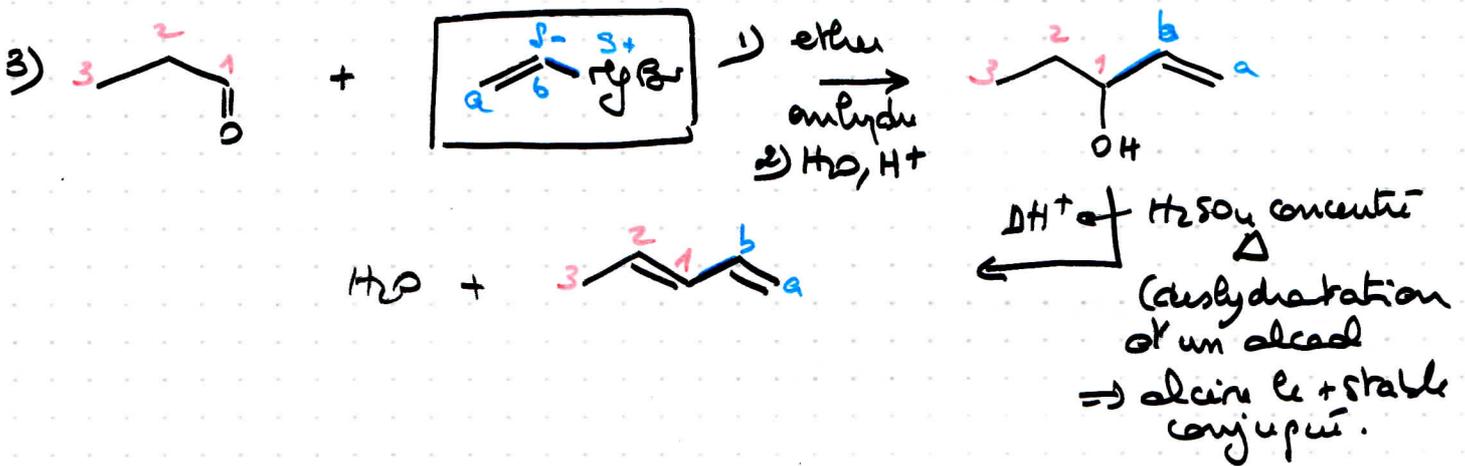
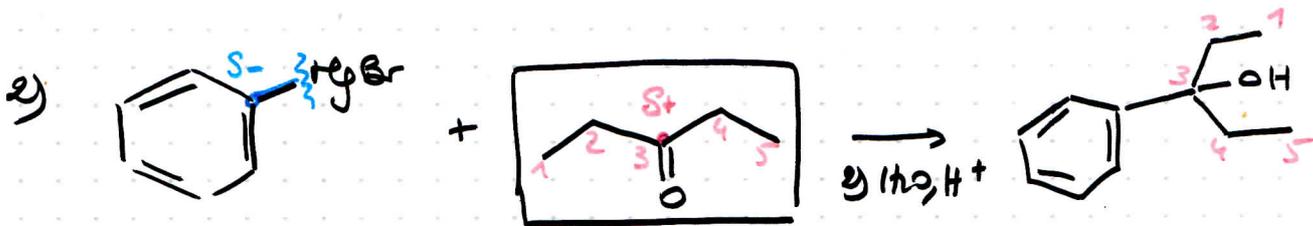
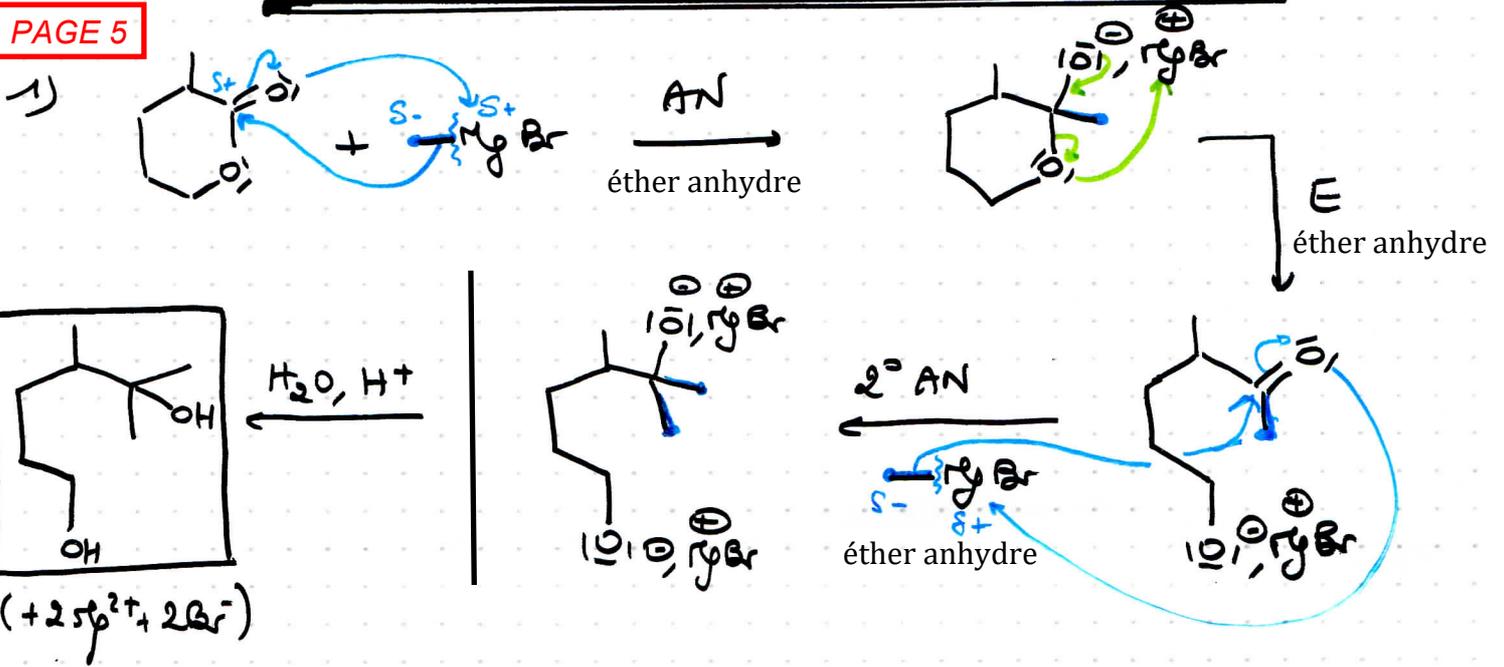


50.

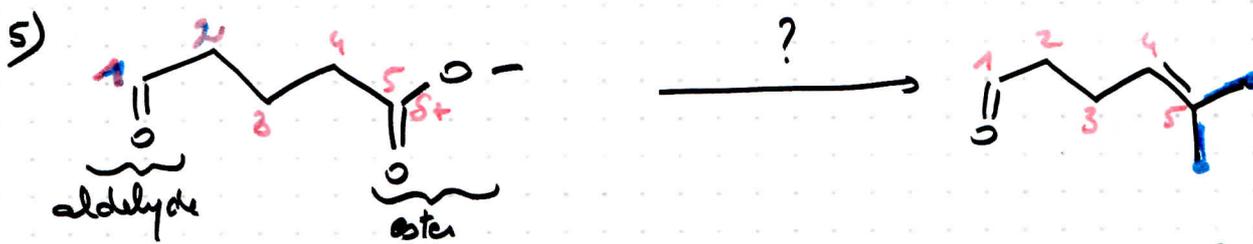


ORRECTION "Exemples en synthèse"
6ms organomagnésiens.

PAGE 5



Rq : Les carbones 1 et 4, sous forme CH_3 ne sont a priori pas modifiables \Rightarrow restent CH_3 dans la molécule finale d'où la numérotation correspondante dans la molécule finale.

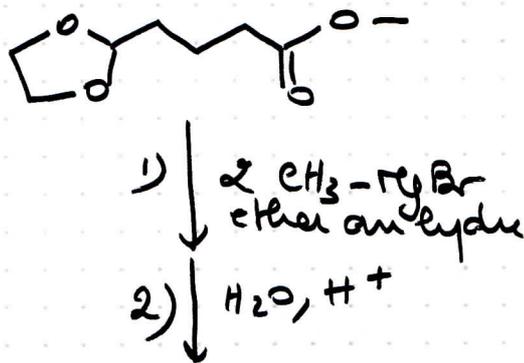
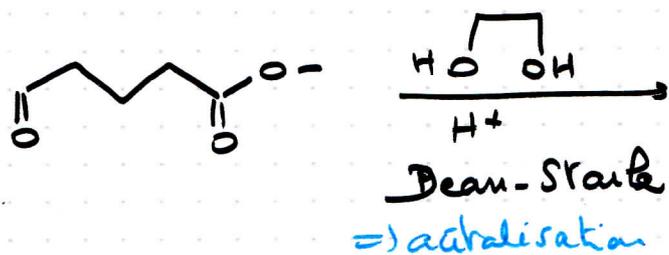


Analyse : 2 groupes méthyle doivent être fixés sur le $C^{\delta+}$ de l'ester

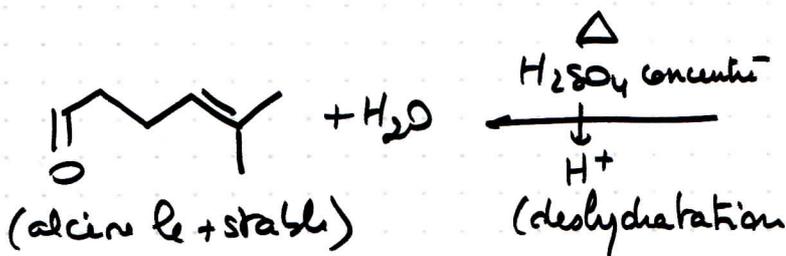
↔ "un organomagnésien se fixe 2x sur un ester" : $2 \times CH_3-MgBr$

MAIS un aldéhyde est + électrophile qu'un ester ⇒ protection

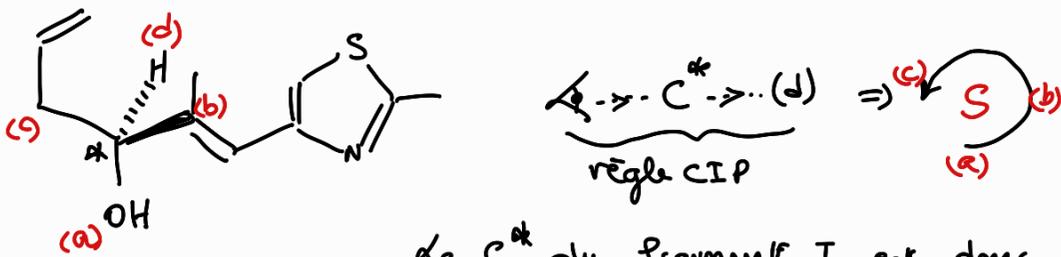
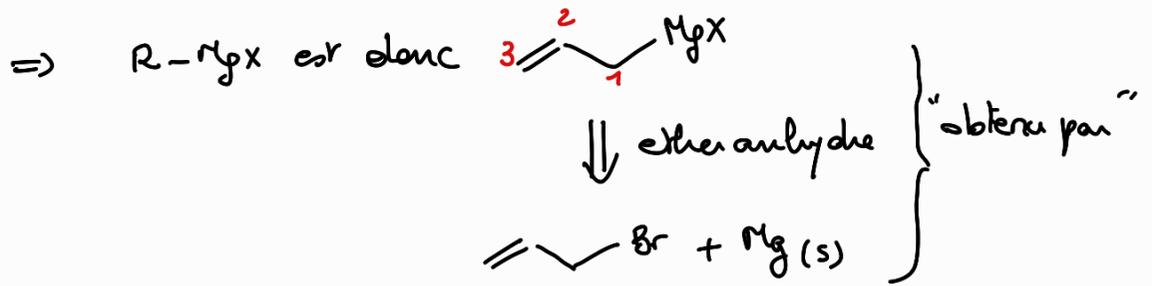
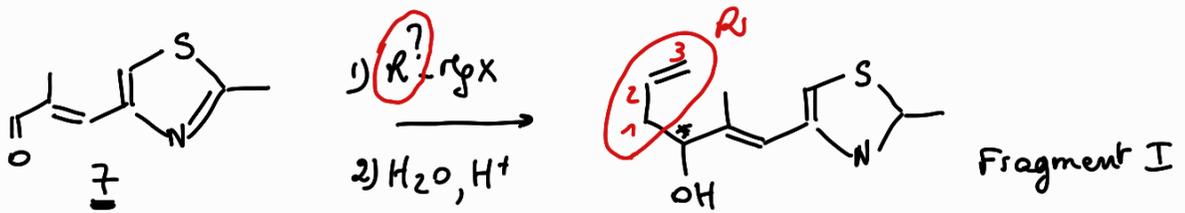
"chance" : Une catalyse NE se produit PAS sur les esters ⇒



H_2O, H^+, Δ ⇒ désacétalisation

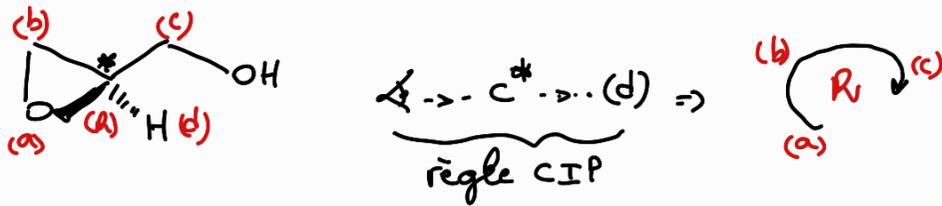


6)



Le C^* du fragment I est donc $C^*(S)$.
 \Rightarrow dans l'énantiomère, ce C^* est (R).

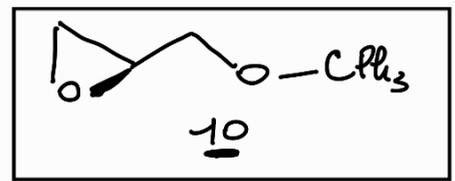
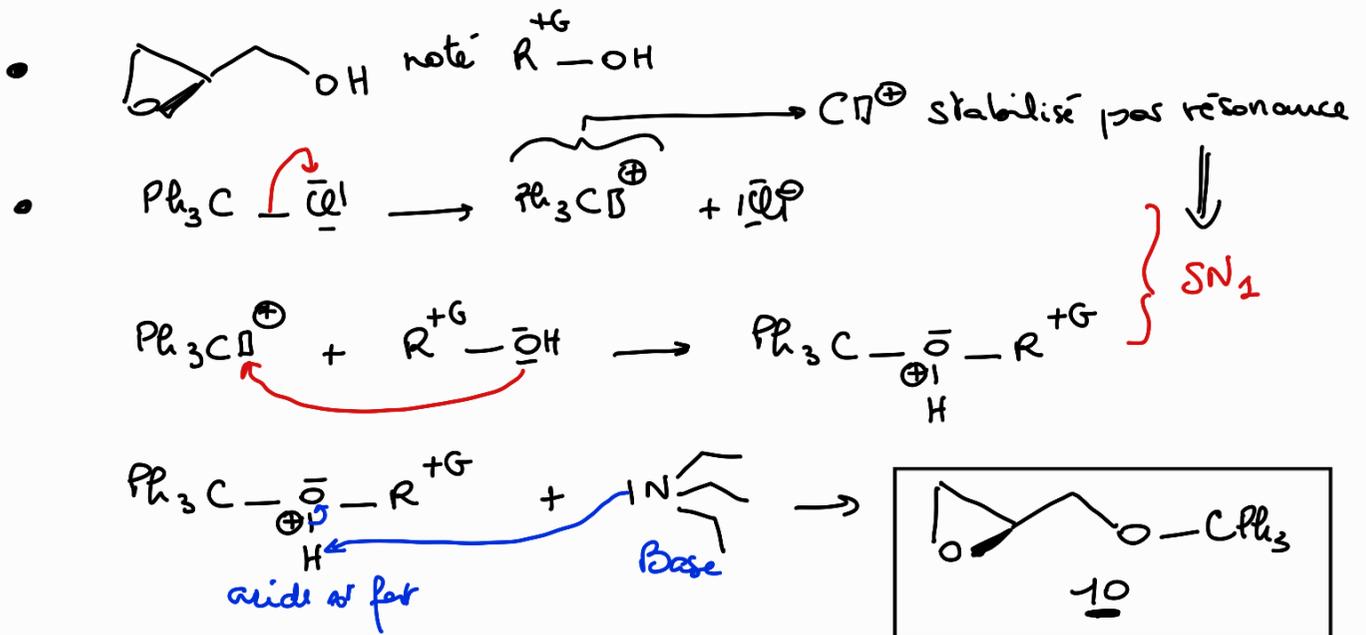
7) Q47



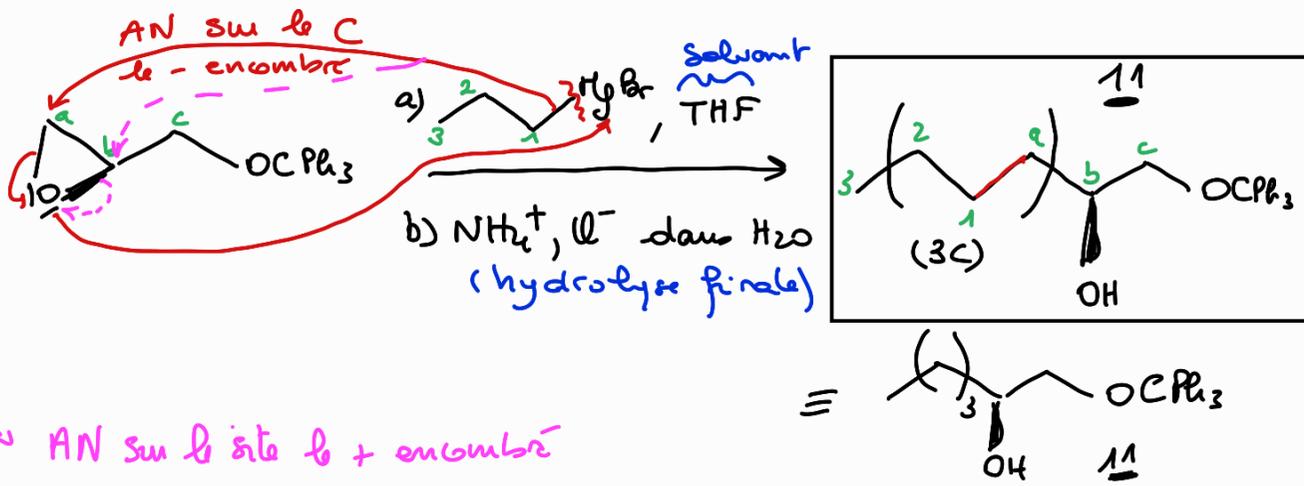
Q48



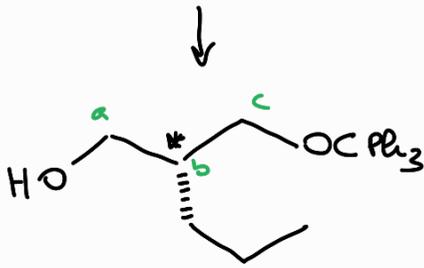
$\Rightarrow Et_3N$ n'arrache PAS le H de l'alcool dans la 1^o étape.



Q49

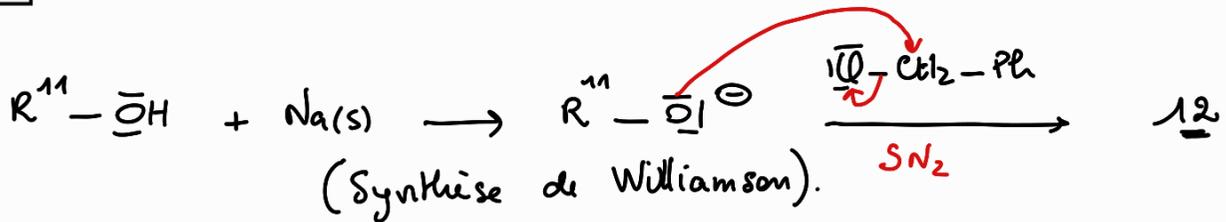


AN sur le site b + encombré



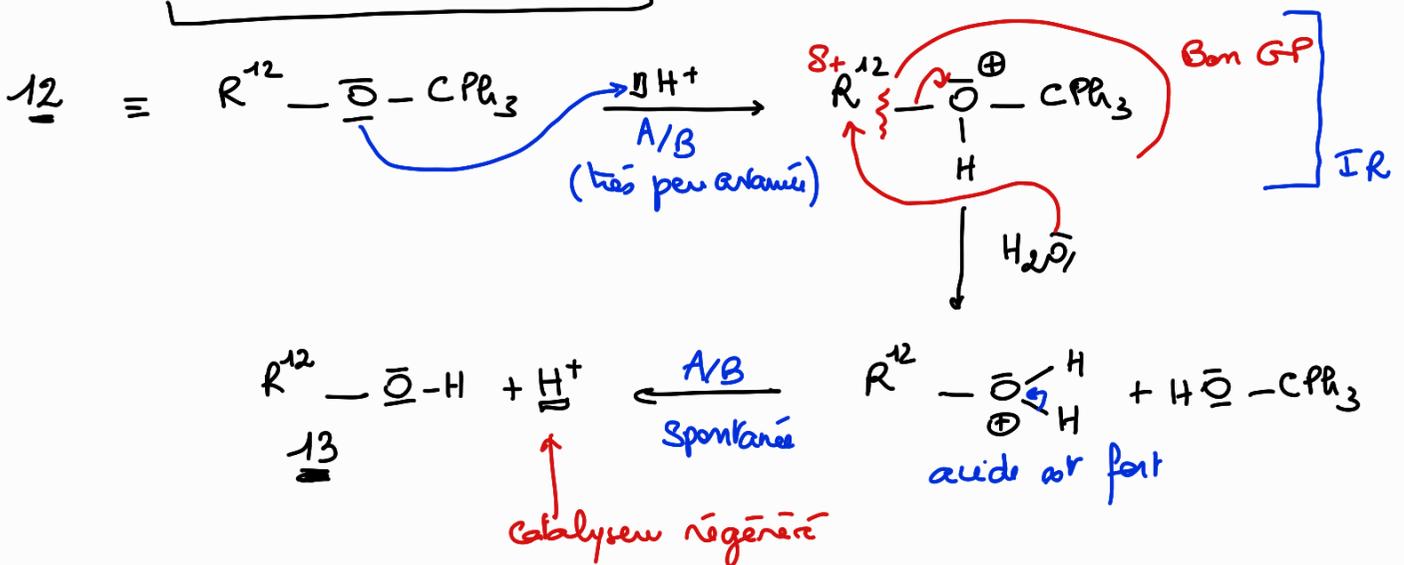
serait l'isomère qui N'est PAS obtenu pour des raisons cinétiques STÉRIQUES (\Rightarrow obtention ralentie par l'encombrement supérieur du C_b^*).

Q50

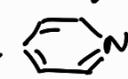


Q51

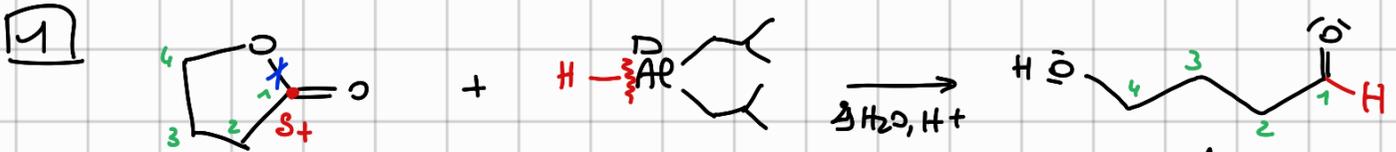
"APTS hydraté" \rightleftharpoons $\text{H}^+ + \text{H}_2\text{O}$



Q52

- d'alcool du (+) Glycidol est protégé de l'action BASIQUE de l'organomagnésien dans l'étape $10 \rightarrow 11$ (ou plutôt l'organomagnésien est ainsi protégé de destruction A/B par l'alcool du (+) Glycidol.
- Le choix de CPh_3 comme groupe protecteur permet de le déprotéger sélectivement dans l'étape $12 \rightarrow 13$, de sorte que seul l'alcool terminal sera oxydé (oxydation MÉNAGÉE)
- Un réactif pour cette oxydation ménagée peut être le réactif de Sarret Collins CrO_3, HCl ,  dans CH_2Cl_2 anhydre.

CORRECTION Ex p 9 (Réductions)

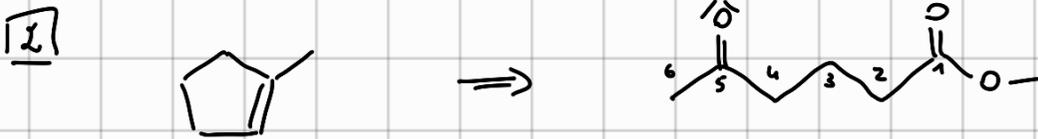
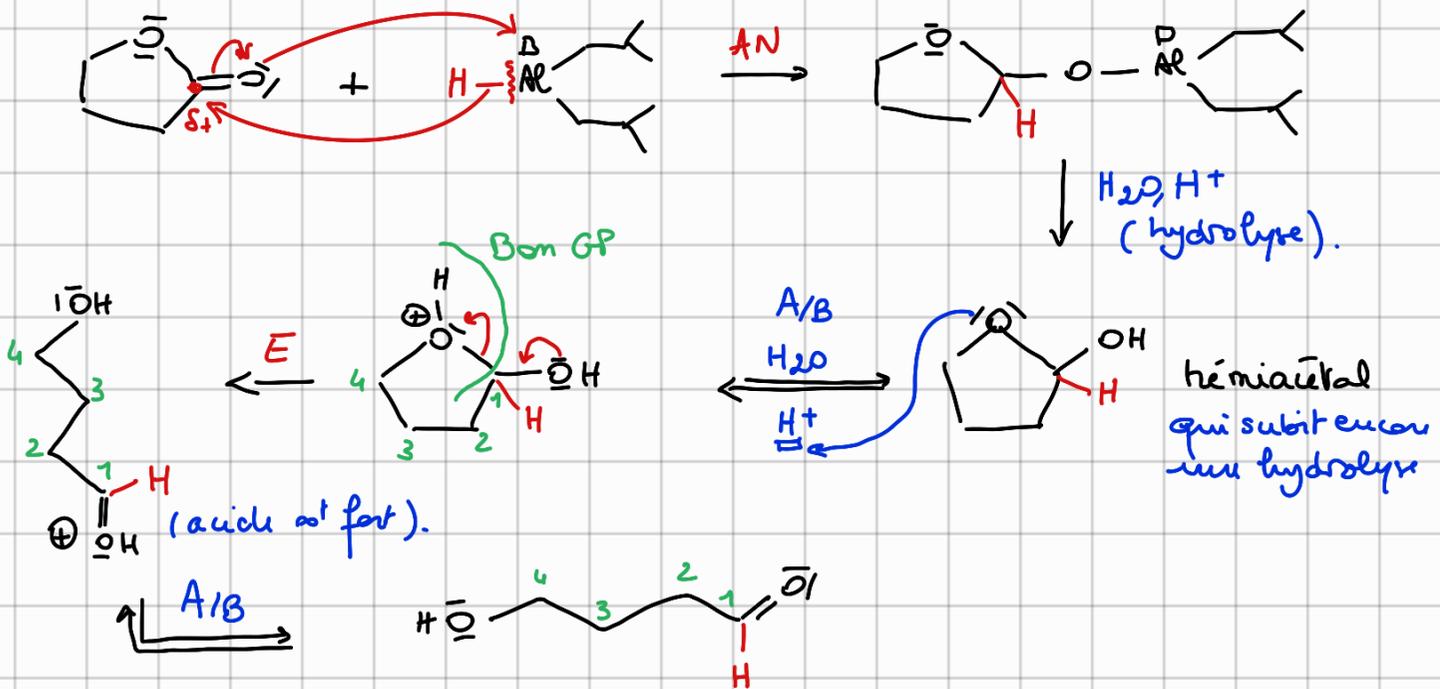


=> rupture liaison C-O de l'ester

=> AN de "H⁺" sur C^{delta+}

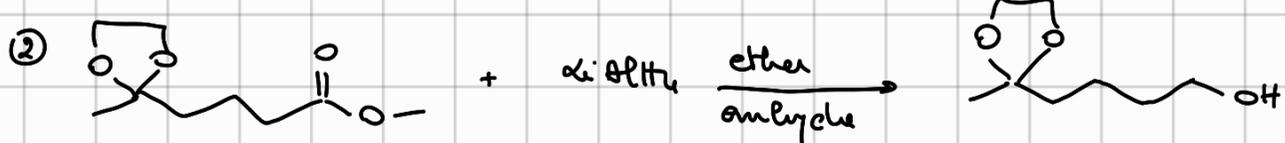
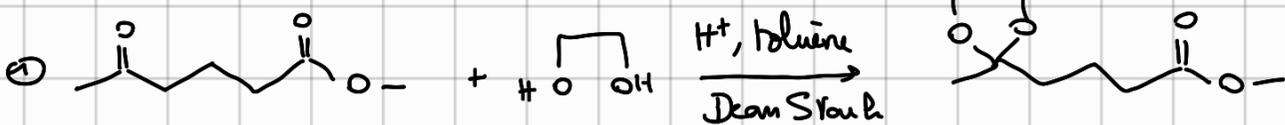
=> la liaison pi s'ouvre puis se reforme lors de l'hydrolyse de l'hémiacétal

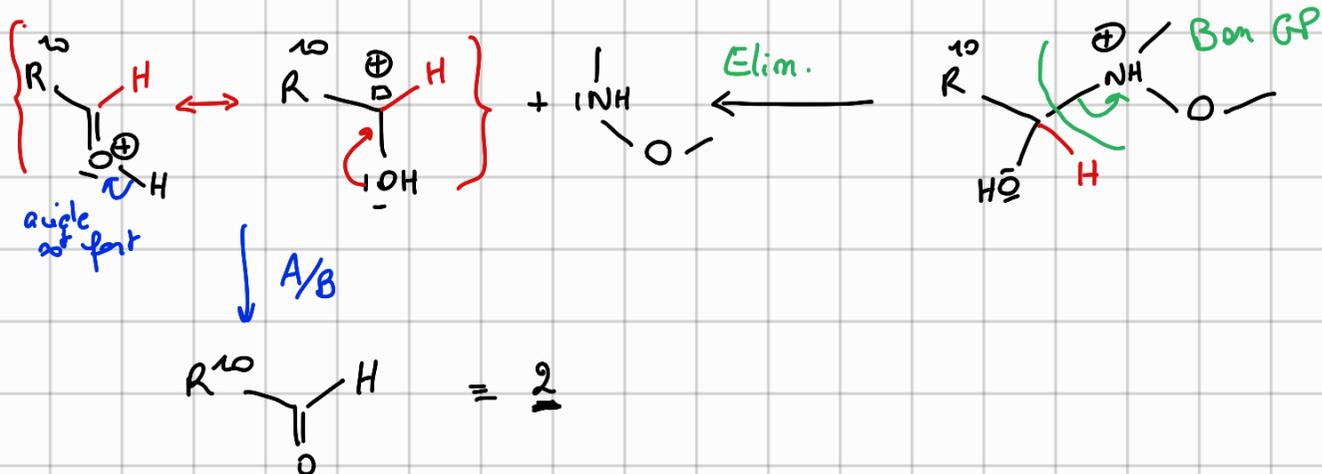
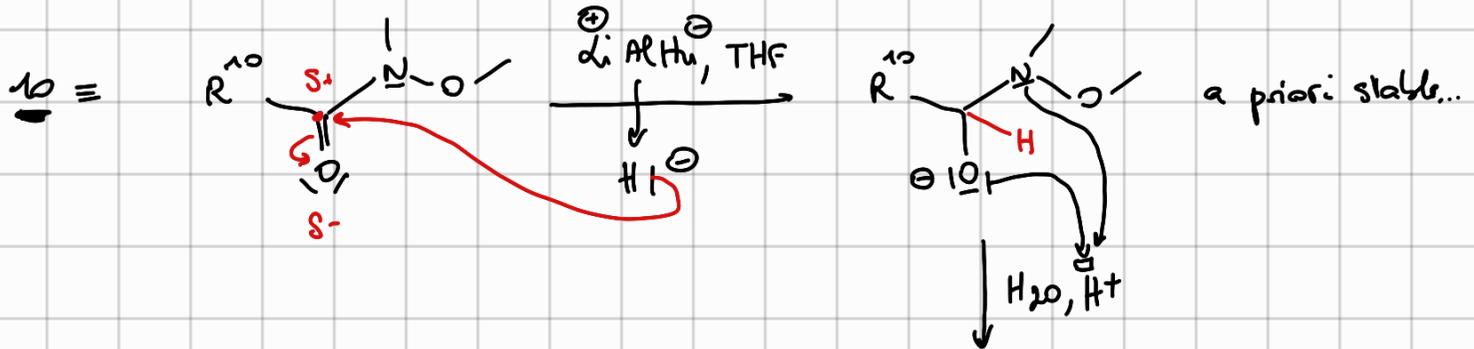
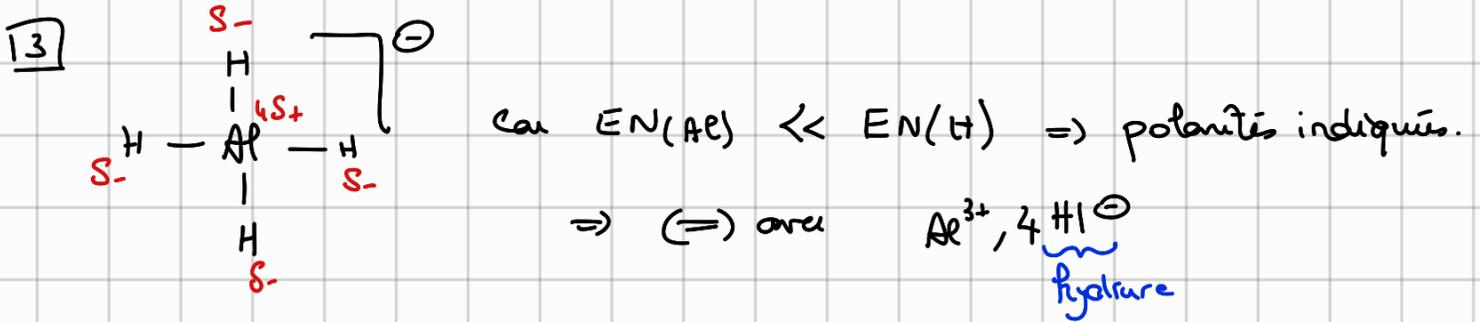
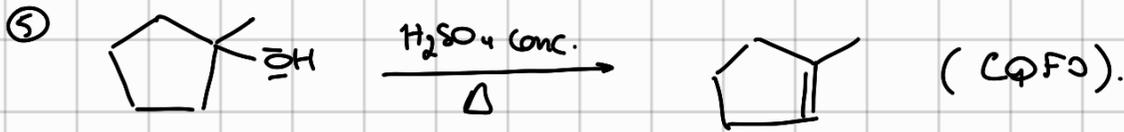
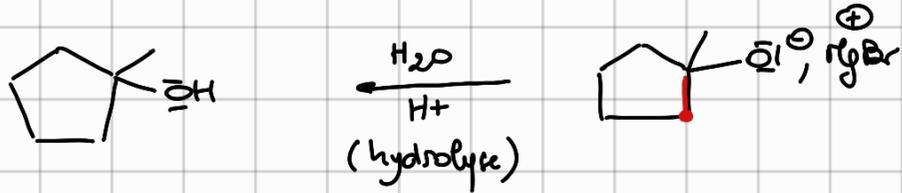
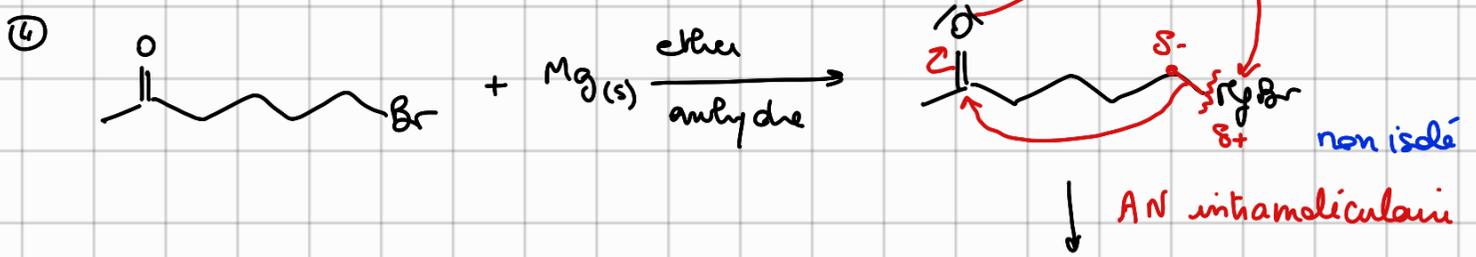
Mécanisme :

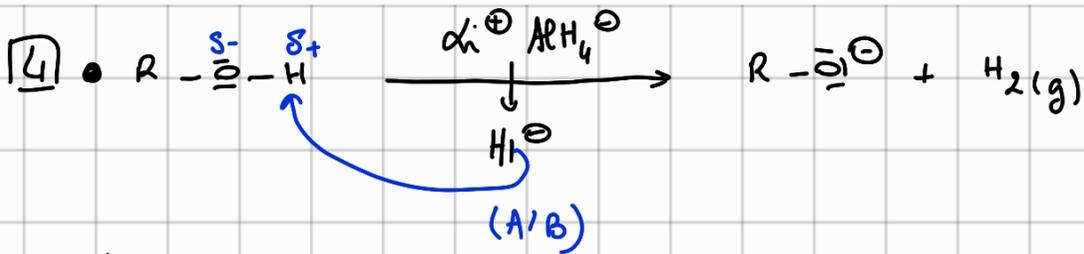


=> diés 1 à 5 - Gr 1 et 5 sont 2 C électrophiles => transformer l'un des 2 en C nucléophile = organomagnésien.

Idees : ester -> alcool -> halogénure -> organomagnésien

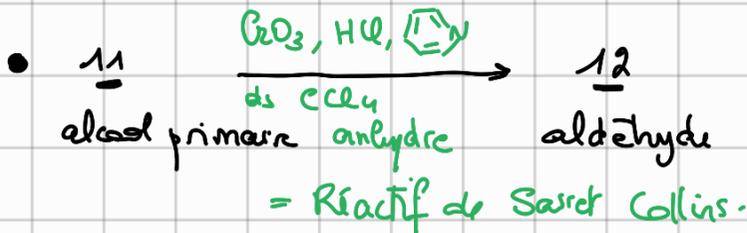






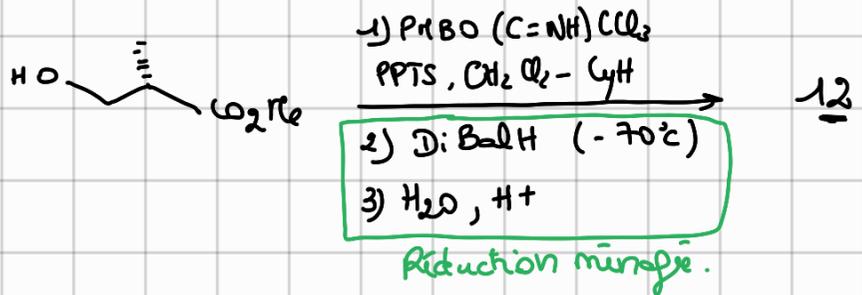
des hydrures di AlH₃ réagissent avec tous les H acides, même très légèrement acides (⇒ emploi de solvant Aprotique, comme le THF ).

Ainsi, il peut protéger l'alcool en éliminant son proton, ce qui est fait par remplacement par le groupe PMB ⇒ réactif Aprotique.



est une OXYDATION MÛNAGÉE

• Méthode alternative



III- ACTION NUCLEOPHILE DES HYDRURES METALLIQUES : REDUCTION DE C=O

Cette étude concerne le groupe C=O rencontré dans les aldéhydes R-CH=O, les cétones R₁R₂C=O, esters R-COOR'. On trouve aussi ce groupe dans les acides carboxyliques R-COOH, mais nous verrons en fin de ce § pourquoi on n'étudie pas leur réduction. Par extrapolation, les amides pourraient aussi être concernées (hors programme)

Compte tenu de leur position dans la classification, les aldéhydes et cétones pourront être réduits en alcool (on ne pourra pas les réduire directement à l'état d'alcane avec les réactions du programme, mais cela existe), alors que les esters pourront être réduits soit en aldéhyde, soit en alcool, selon les conditions choisies.

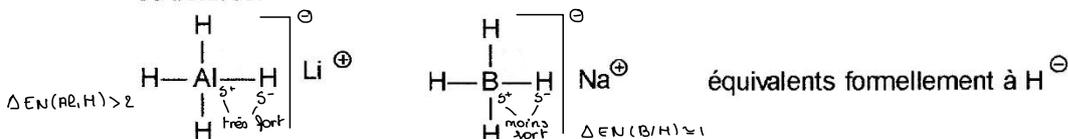
1- Les conditions expérimentales des réductions et résultats

Réactif <i>réducteur</i>	Conditions	Nom	Chimiospécificité : réaction sur ...		
			Aldéhydes R-CH=O Cétones R ₁ R ₂ C=O	Esters R-C(=O)OR'	Alcènes
H ₂ (gaz)	P = 2 à 200 Bars T = 50 à 100°C	Dihydrogénation	Alcools R-CH ₂ -OH R ₁ R ₂ CH-OH	NON	OUI (alcane)
<i>aldéhyde, cétone => alcool</i> NaBH ₄ Na ⁺ , BH ₄ ⁻	Solvant ETHANOL	Borohydrure de sodium	Alcools R-CH ₂ -OH R ₁ R ₂ CH-OH	NON	NON
<i>Réduit tout</i> LiAlH ₄ Li ⁺ , AlH ₄ ⁻	1) Solvant aprotique polaire (éther) 2) H ₂ O, H ⁺	Aluminohydrure de lithium	Alcools R-CH ₂ -OH R ₁ R ₂ CH-OH	Alcool : R-CH ₂ -OH (+ R'OH)	NON
<i>juste pour aldéhyde avec ester</i> (isoButyl) ₂ Al-H 	1) Solvant ♦ ni protique, ≠ éther ♦ ni base de Lewis Toluène, T = -60°C 2) H ₂ O, H ⁺	DiBAL-H	OUI (alcools)	Aldéhyde : R-CH=O (+ R'OH)	NON

A l'échelle du laboratoire, les hydrures métalliques complexes offrent les méthodes les plus commodes de réduction des aldéhydes et des cétones en alcools correspondants. Leur coût ne permet toutefois pas de les utiliser à grande échelle. Les plus courants sont :

Hydrure de Lithium et d'aluminium: Li⁺ AlH₄⁻ TRES REACTIF
Borohydrure de sodium: Na⁺ BH₄⁻ PLUS DOUX

Structures:



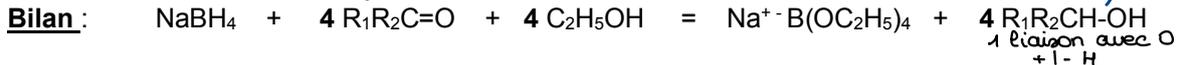
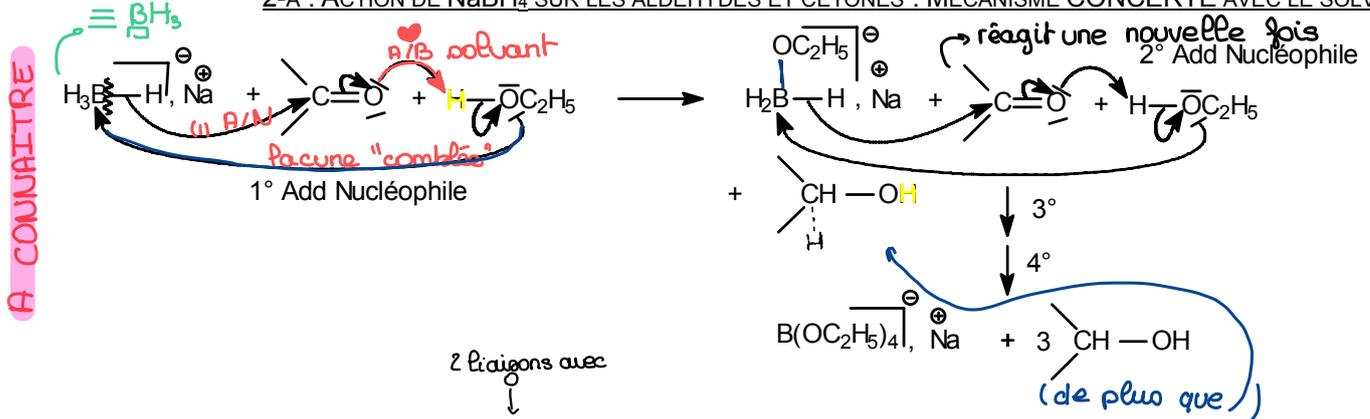
H⁻ est actif comme nucléophile, mais dans LiAlH₄, il est aussi très actif en tant que base, ce qui interdit tout solvant protique. Au contraire, NaBH₄, plus doux, supporte un solvant comme l'éthanol ou même l'éthanol aqueux. Mais alors que LiAlH₄ est un réducteur de C=O, dans tous les types de produits organiques (Acides carboxyliques, esters, amides et même nitriles et nitro), NaBH₄ reste inactif par rapport à ces derniers produits et est donc sélectif des aldéhydes et cétones.

Le DiBAL-H est utilisé spécifiquement pour réduire les esters en aldéhyde seulement. Il s'agit d'une réduction MENAGEE des esters même si le vocabulaire est peu usité en réduction. Il est très cher, il réduit aussi les aldéhydes et cétones, mais on préférera éviter de l'utiliser dans des molécules qui ne nécessitent pas la réduction ménagée des esters. On remarquera qu'il est neutre et possède une lacune électronique (acide de Lewis).

Les anions hydrures métalliques ne réagissent donc pas sur les alcènes, car ils agissent grâce à leur propriété nucléophile, alors que les alcènes ne sont pas électrophiles.

2- Mécanismes d'action des hydrures métalliques

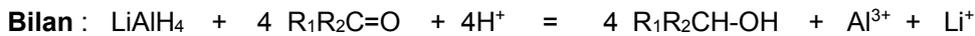
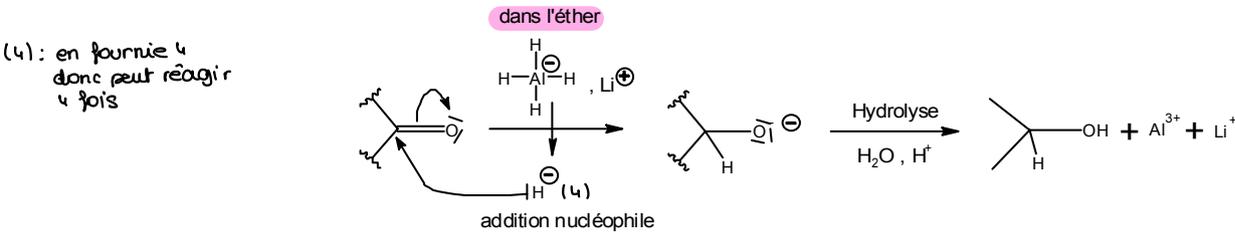
2-A : ACTION DE NaBH₄ SUR LES ALDEHYDES ET CETONES : MECANISME CONCERTÉ AVEC LE SOLVANT



Il faut donc ¼ de mole de borohydrure de sodium par mole d'aldéhyde ou cétone. En réalité, il en faut un excès...

2-B : ACTION DE LiAlH₄ SUR LES ALDEHYDES ET CETONES : AN D'UN HYDRURE

On peut proposer le mécanisme simplifié suivant où l'on admet que Li⁺, AlH₄⁻ est donneur de 4 ions hydrure H :

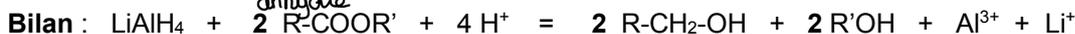
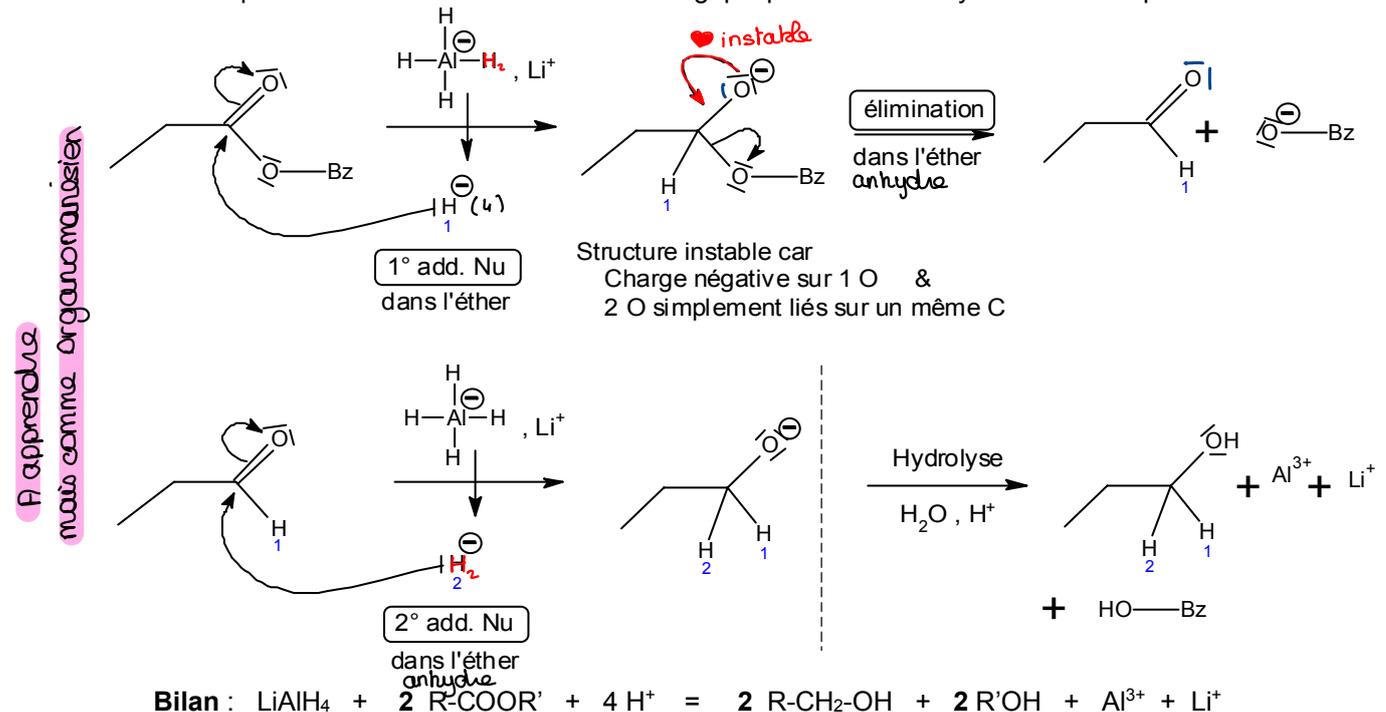


2-C : ACTION DE LiAlH₄ SUR LES ESTERS : AN+E PUIS AN D'UN 2° HYDRURE → ALCOOLS

Exercice

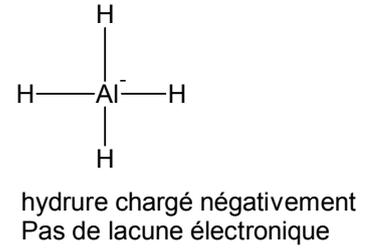
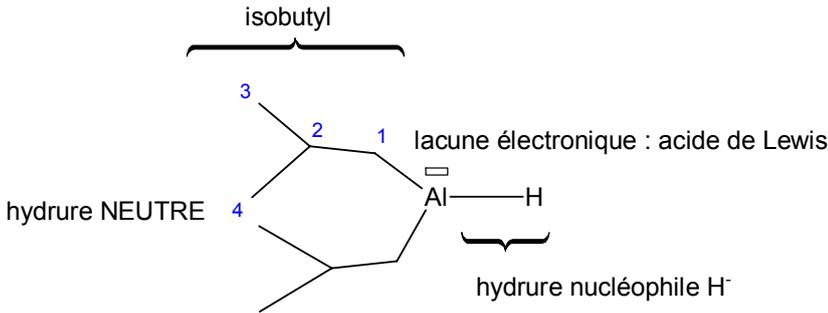
Rappeler ici le mécanisme et bilan de l'addition de CH₃MgBr sur le propanoate de benzyle suivi d'une hydrolyse.

Le mécanisme procède exactement selon la même logique par action des hydrures fournis par AlH₄⁻ :

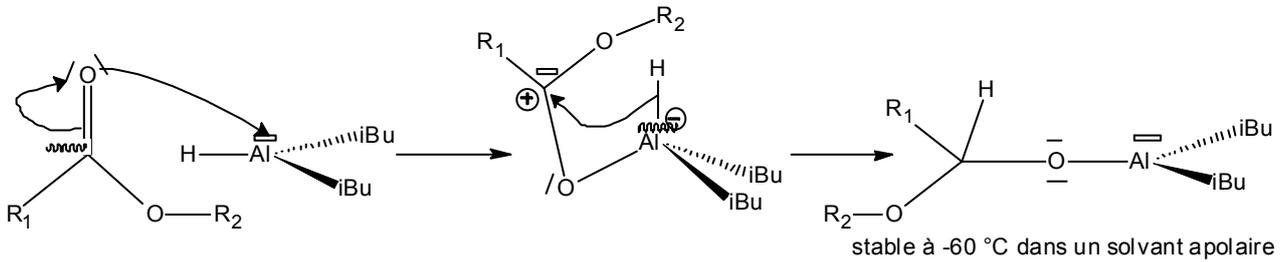


**2-D. ACTION DU DIBAL-H SUR LES ESTERS : AN D'UN SEUL HYDRURE-HYDROLYSE HEMIACETAL
→ ALDEHYDE + ALCOOL**

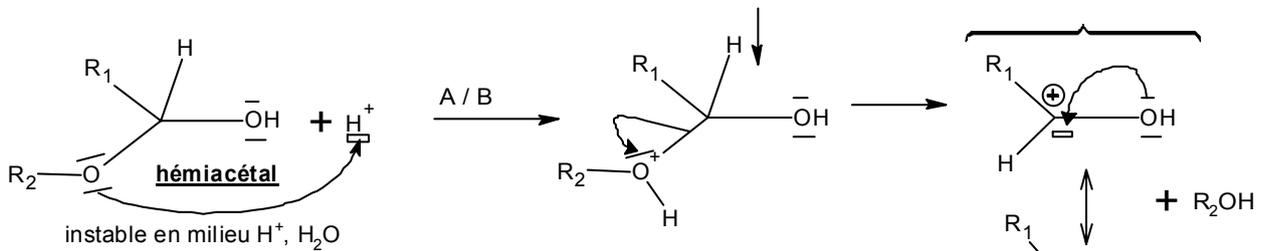
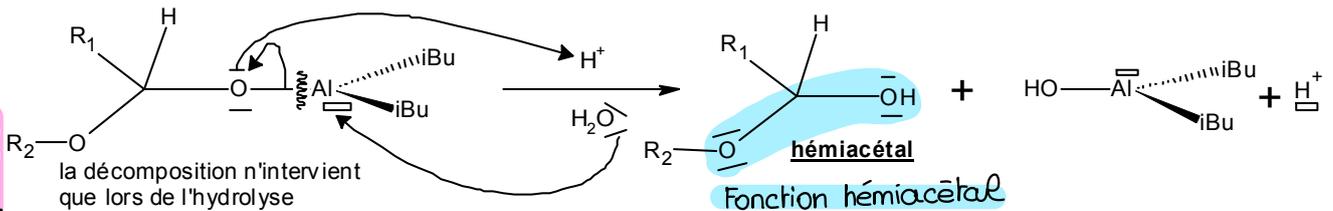
DIBAL-H signifie **Di isoButyl ALuminium Hydru**re



La lacune électronique est finalement le centre réactif le plus rapide : contrairement à LiAlH₄ qui réagit d'abord comme un hydrure nucléophile H⁻, le DIBAL H réagit d'abord comme un acide de Lewis, par attaque du doublet de O du groupe C=O, base de Lewis, ce qui entraîne l'ouverture de la liaison π.



pas obligé d'apprendre



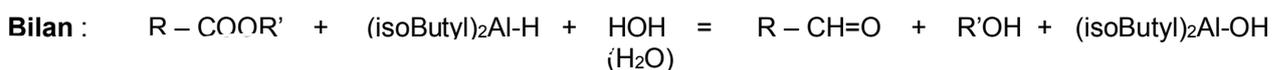
Cette réaction est très sensible aux conditions expérimentales :

- Un seul équivalent de DIBAL-H
- Solvant APOLAIRE et -60°C

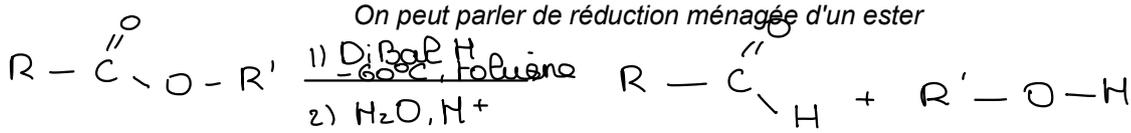
Dans un solvant polaire à température ambiante, la décomposition de l'intermédiaire a lieu spontanément **avant hydrolyse**, comme avec un aluminohydrure de lithium. La réaction se poursuit alors jusqu'à l'alcool primaire.

Le mécanisme procède donc par une 1^o étape A/B selon Lewis, suivie d'une addition nucléophile intramoléculaire de l'hydrure sur le C⁺ de l'intermédiaire. L'intermédiaire obtenu peut être maintenu en l'état à condition de maintenir une température de -60°C .

On procède ensuite à une élévation de température par addition d'une solution aqueuse acide. L'intermédiaire se décompose via la formation d'un **hémiacétal** : nom donné à la fonction d'un carbone porteur à la fois d'une fonction éther & d'une fonction alcool. Cet hémiacétal se décompose lui-même en aldéhyde & alcool



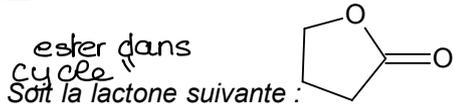
On peut parler de réduction ménagée d'un ester



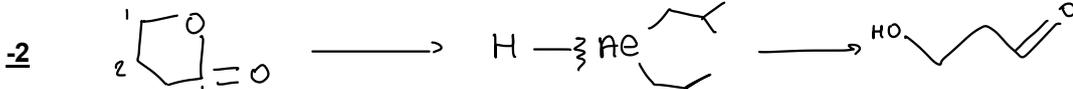
A connaître

Exemples:

-1:

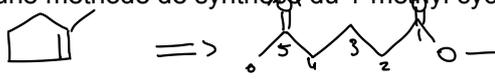


Quel est le produit de réduction de cet ester par le DIBAL-H ?
mécanisme complet de cette réaction sur cet exemple.



Rappel: On peut protéger une cétone ou un aldéhyde par acétalisation en présence d'éthan-1,2-diol en catalyse acide, sous forme d'un acétal cyclique.

→ Proposer une méthode de synthèse du 1-méthyl cyclopentène à partir du 5-oxo hexanoate de méthyle

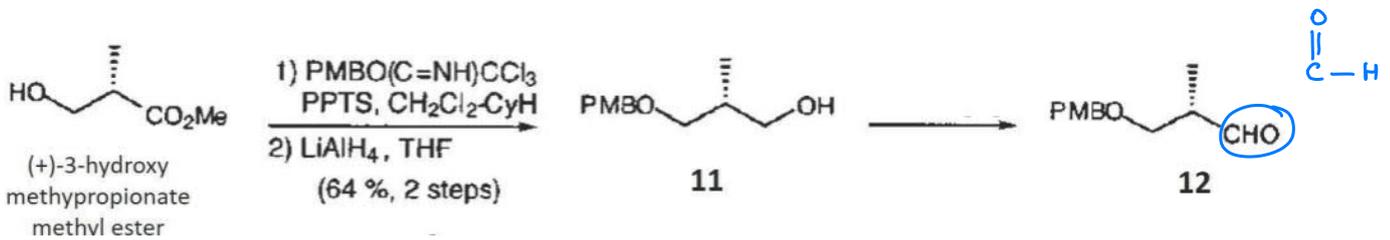


-3



Justifier qu'on peut modéliser la réactivité de LiAlH₄ par celle d'un ion hydrure et proposer un mécanisme pour la transformation de 10 en 2.

-4

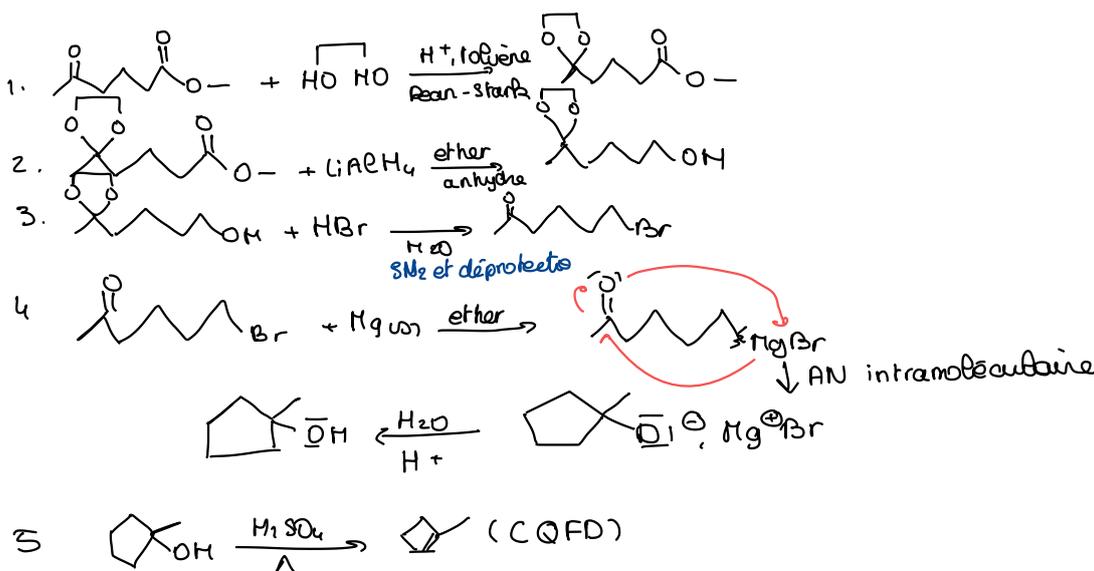


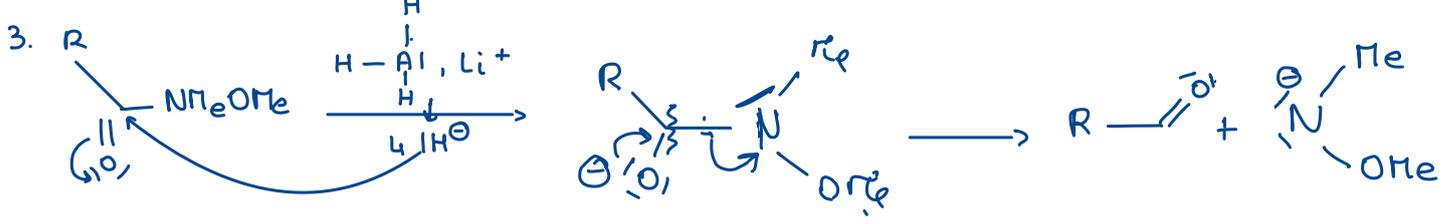
Expliquer l'intérêt de placer le groupement PMB dès la première étape de modification de l'ester.

Identifier la nature de la transformation 11 → 12. Proposer des conditions expérimentales adéquates.

Proposer un autre réducteur que LiAlH₄, qui aurait permis de passer directement à 12, en précisant les conditions expérimentales.

idée: ester → acéto → hydrogène → organomagnésien





4. 1^{er} interet: protéger LiH₄ du
 2 _____ protéger le groupe alcool

