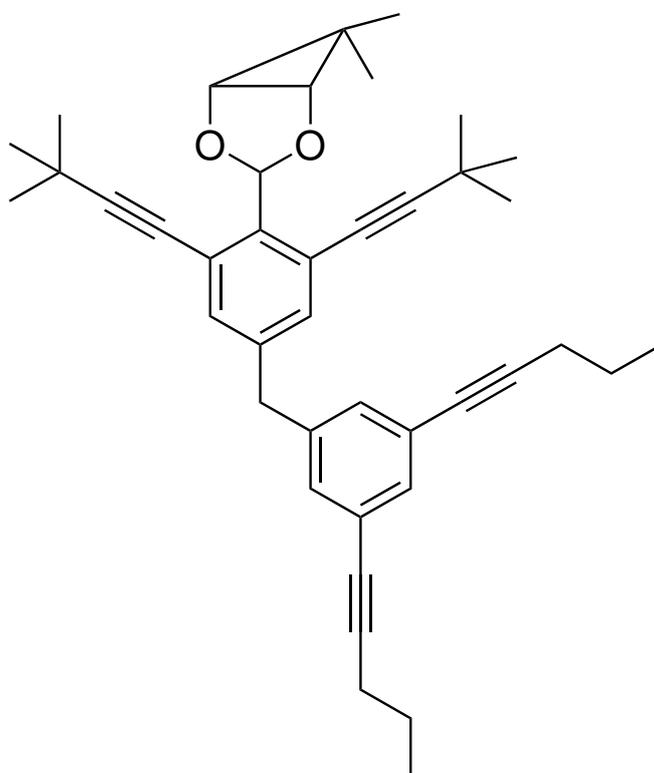


---

**PRÉPARATION À L'AGRÉGATION INTERNE**  
**COURS DE CHIMIE ORGANIQUE**  
**(PARTIE N° 1)**

---



Damien Tocqueville - dtocquevillePC@laposte.net  
Lycée Baimbridge  
2024 / 2025

<b>Substitutions nucléophiles et éliminations</b>	<b>4</b>
<b>Introduction</b>	<b>4</b>
<b>I. Présentation des substitutions nucléophiles aliphatiques</b>	<b>5</b>
I.1 Bilan . . . . .	5
I.2 Origine de la transformation . . . . .	6
I.3 Reconnaître un bon groupe partant . . . . .	6
<b>II. Mécanismes limites de substitutions</b>	<b>7</b>
II.1 Substitution nucléophile bimoléculaire ( $S_N2$ ) . . . . .	8
II.1.a Mécanisme réactionnel . . . . .	8
II.1.b Aspects cinétiques . . . . .	9
II.1.c Aspects stéréochimiques . . . . .	9
II.2 Substitution nucléophile monomoléculaire ( $S_N1$ ) . . . . .	11
II.2.a Mécanisme réactionnel . . . . .	11
II.2.b Aspects cinétiques . . . . .	12
II.2.c Aspects stéréochimiques . . . . .	12
II.3 Compétition $S_N1$ / $S_N2$ . . . . .	15
<b>III. Influence de différents facteurs sur la vitesse des substitutions</b>	<b>17</b>
III.1 Influence du nucléophile . . . . .	17
III.1.a Mécanisme $S_N1$ . . . . .	17
III.1.b Mécanisme $S_N2$ . . . . .	18
III.2 Influence du substrat (électrophile) . . . . .	18
III.2.a Mécanisme $S_N1$ . . . . .	18
III.2.b Mécanisme $S_N2$ . . . . .	20
III.3 Influence du nucléofuge . . . . .	20
III.4 Influence du solvant . . . . .	20
<b>Synthèse</b>	<b>22</b>
<b>Éliminations</b>	<b>23</b>
<b>Introduction</b>	<b>23</b>
<b>I. Présentation des <math>\beta</math>-éliminations</b>	<b>24</b>
I.1 Bilan . . . . .	24
I.2 Élimination d'un H en position $\beta$ . . . . .	24
I.3 Régiosélectivité de la $\beta$ -élimination . . . . .	25
I.3.a Stabilité des alcènes . . . . .	25
I.3.b Régiosélectivité . . . . .	26
I.3.c Conclusion et règle de ZAITSEV . . . . .	26

<b>II. Mécanisme limite de <math>\beta</math>E2</b>	<b>28</b>
II.1 Description du mécanisme . . . . .	28
II.2 Aspects cinétiques . . . . .	29
II.3 Aspects stéréochimiques . . . . .	29
<b>III. Compétition <math>S_N</math>/Élimination</b>	<b>29</b>
III.1 Influence du réactif nucléophile ou basique . . . . .	30
III.2 Influence de la température . . . . .	31
III.3 Encombrement du substrat . . . . .	31
<b>Synthèse</b>	<b>32</b>
<b>Additions nucléophile sur les cétones et les aldéhydes</b>	<b>33</b>
<b>Introduction</b>	<b>33</b>
<b>I. Présentation des organomagnésiens mixtes</b>	<b>34</b>
I.1 Structure . . . . .	34
I.2 Propriétés de la liaison magnésium-carbone . . . . .	34
I.3 Réactivité d'un organomagnésien . . . . .	34
<b>II. Synthèse des organomagnésiens mixtes</b>	<b>35</b>
II.1 Réaction d'insertion . . . . .	35
II.2 Choix du solvant de synthèse . . . . .	35
II.3 Montage expérimental et précautions . . . . .	36
<b>III. Réactions d'additions nucléophiles</b>	<b>37</b>
III.1 Schéma général d'addition nucléophile sur un dérivé carbonyle . . . . .	37
III.2 Addition nucléophile d'un organomagnésien sur un dérivé carbonyle . . . . .	37
III.2.a Mécanisme . . . . .	38
III.2.b Sélectivités . . . . .	38
III.2.c Produit obtenu selon la nature du dérivé carbonyle . . . . .	39
III.3 Addition nucléophile d'un organomagnésien sur le dioxyde de carbone . . . . .	39
<b>Synthèse</b>	<b>40</b>

### Programme officiel

Notions et contenus	Capacités exigibles
<p><b>Modifications de groupe caractéristique : exemple des halogénoalcanes</b></p> <p>Substitution nucléophile aliphatique : mécanismes limites <math>S_N2</math> et <math>S_N1</math> ; propriétés cinétiques et stéréochimiques.</p>	<p>Justifier le choix d'un mécanisme limite <math>S_N2</math> ou <math>S_N1</math> par des facteurs structuraux des réactifs et par des résultats expérimentaux sur la stéréochimie des produits ou sur la loi de vitesse de la réaction.</p> <p>Prévoir ou analyser la stéréosélectivité ou la stéréospécificité éventuelle d'une substitution nucléophile.</p> <p>Interpréter des différences de réactivité en termes de polarisabilité.</p> <p>Utiliser le postulat de HAMMOND pour interpréter l'influence de la stabilité du carbocation sur la vitesse d'une <math>S_N1</math>.</p>

#### 📍 Aux concours ces dernières années :

📄 À l'écrit : rarement.

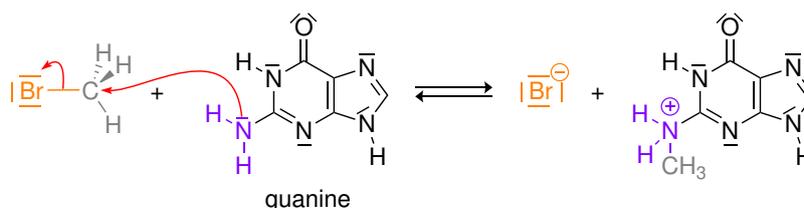
- \* 2022 (interne).

🗣️ À l'oral :

- \* Leçon n° 22 (*Mécanismes réactionnels*);
- \* Leçon n° 23 (*Électrophilie et nucléophilie*);
- \* Leçon n° 25 (*Modification de chaîne carbonée*);
- \* Éventuellement des exemples à placer dans la leçon n° 20 (*Cinétique chimique*).

## Introduction

Le bromométhane  $CH_3Br$  est un insecticide utilisé fréquemment en agriculture. Sa grande réactivité chimique est la raison pour laquelle il est utilisé. Cette forte réactivité est également responsable de sa haute toxicité. En effet, il réagit selon une réaction de **substitution** avec la guanine, un des constituants de l'ADN, ce qui peut provoquer des anomalies qui seraient responsables de certains cancers. Le mécanisme de cette réaction se déroule en une seule étape.



Le but de ce chapitre est d'étudier les réactions de **substitution nucléophiles aliphatiques**<sup>1</sup>.

1. *Aliphatique* par opposition à *aromatique*

# I. Présentation des substitutions nucléophiles aliphatiques

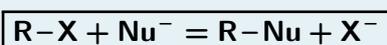
## I.1 Bilan

Dans une réaction de substitution nucléophile, il y a comme son nom l'indique remplacement d'un groupement par un autre sur une molécule.

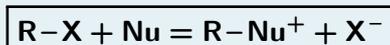
### Définitions : substitution nucléophile

Lors d'une réaction de **substitution**, une espèce **nucléophile** ( $\text{Nu}^-$  ou Nu, chargée ou neutre) remplace un atome ou un groupe d'atome (X) sur un atome de carbone saturé. Le bilan de la transformation est traduit par les équations suivantes :

- Pour un nucléophile chargé :



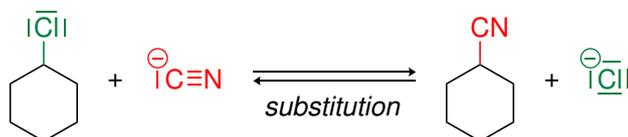
- Pour un nucléophile neutre :



La réaction de substitution fait intervenir 2 partenaires qui ont la possibilité de réagir ensemble :

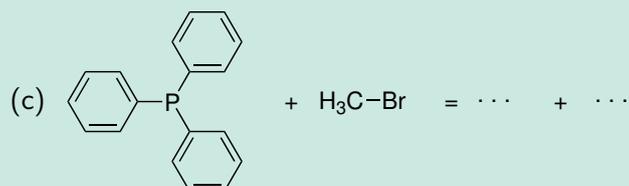
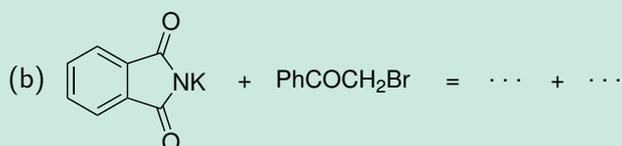
- Un **substrat électrophile** : une **espèce pauvre en électrons** qui est susceptible d'en accepter pour former une liaison covalente;
- Un **réactif nucléophile** : une **espèce riche en électrons** qui est susceptible d'en céder pour former une liaison covalente.

**Exemple** : le groupement fonctionnel nitrile ( $-\text{CN}$ ) remplace le groupement chloro ( $-\text{Cl}$ ).

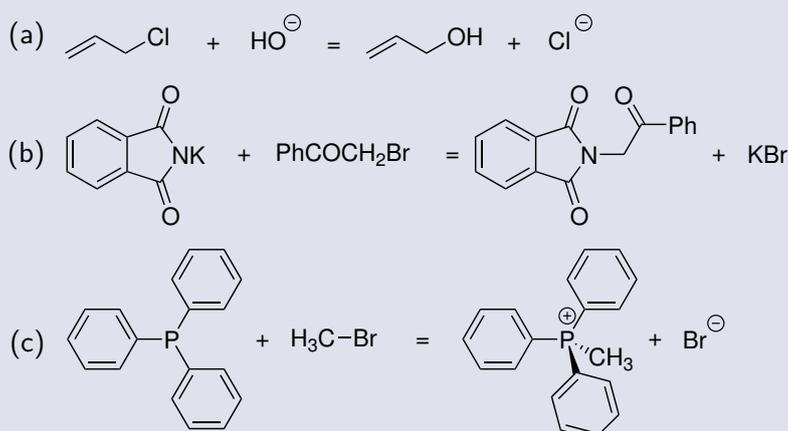


### Application 1 : bilans de substitutions

Compléter les bilans de substitution suivants :



### Réponse :



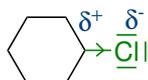
## I.2 Origine de la transformation

Reprenons l'exemple de la substitution du groupement chloro dans le chlorocyclohexane par l'ion cyanure. On avait donc un électrophile et un nucléophile. Essayons de comprendre quelle est l'origine de la transformation d'un point de vue microscopique.

Observons d'abord le **nucléophile**. Celui-ci est chargé, mais le raisonnement sera bien sûr similaire pour un nucléophile neutre. Le nucléophile possède un excédant d'électron. Il est capable de céder un doublet d'électron.



Le substrat électrophile possède une **liaison fragile**. La fragilité de cette liaison est due à sa **polarité**, on a (sur l'échelle de PAULING) les électronégativités suivantes :  $\chi(\text{C}) = 2,55$  et  $\chi(\text{Cl}) = 3,16$ . L'électronégativité étant plus forte pour le chlore que pour le carbone, les électrons sont **davantage localisés au niveau du chlore** qu'au niveau du carbone. Le chlore possède une charge partielle  $\delta^-$  et le carbone une charge partielle  $\delta^+$ .



### Important

On dit que l'atome de chlore exerce un **effet inductif attracteur** sur l'atome de carbone.

Une substitution nucléophile ne peut pas se faire avec n'importe quel groupement.

## I.3 Reconnaître un bon groupe partant

On a vu que dans le cas de la liaison C-Cl, la polarité jouait en faveur de la rupture de la liaison. La liaison carbone - halogène est également **polarisable**.

### Définition : polarisabilité

La **polarisabilité** est la capacité d'un édifice à **se déformer** sous l'effet d'un **champ électrique extérieur**  $\vec{E}_{\text{ext}}$ .

Ici, le champ électrique est la modélisation de la paire d'électron apportée par le nucléophile. Plus la liaison carbone - halogène sera polarisable, plus le doublet d'électrons du nucléophile provoquera une déformation du nuage électronique de la liaison susceptible de se briser.

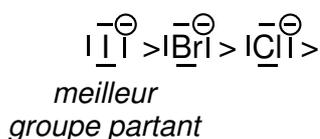
On peut alors établir des relations d'ordre entre les groupes partant, appelés également **nucléofuges**.

### Définition : nucléofuge

Un **nucléofuge** (ou **groupe partant**) est une entité chimique qui se détache d'une molécule en emportant un doublet non liant lors de la rupture d'une liaison covalente.

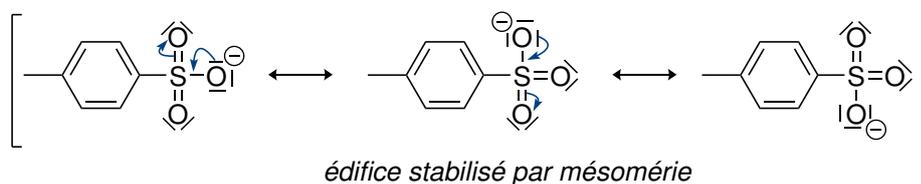
Pour classer la **nucléofugacité** de différents groupements, il est d'usage de comparer plusieurs paramètres :

- **Capacité de la liaison à rompre** : plus elle est polarisable, plus elle sera facile à briser.



- **Stabilité de l'entité chimique libérée** : l'espèce libérée est d'autant plus nucléofuge qu'elle est stable une fois libérée.

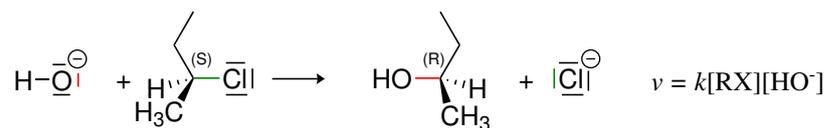
**Exemple** : le groupement tosylate étant très stable (stabilisé par mésomérie), il s'agit d'un très bon nucléofuge.



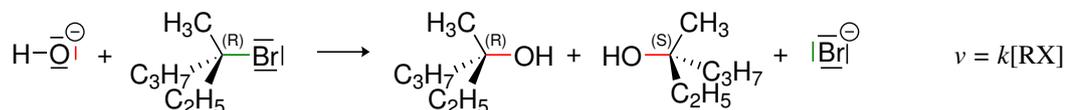
## II. Mécanismes limites de substitutions

Observons les résultats expérimentaux pour les deux transformations suivantes :

- La réaction entre l'ion hydroxyde et le 2-chlorobutane donne un **unique produit de configuration S** et la loi de vitesse est d'**ordre global 2**.



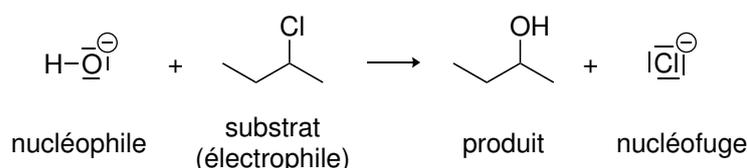
- La réaction entre l'ion hydroxyde et le (3R)-3-bromo-octane donne un **mélange** contenant **autant de produit R que de produit S**, avec une loi de vitesse d'**ordre global 1**.



C'est l'étude du **mécanisme réactionnel** qui va nous permettre d'expliquer ces observations.

## II.1 Substitution nucléophile bimoléculaire (S<sub>N</sub>2)

On reprend donc le premier exemple. Dans cette transformation, le groupement hydroxyde vient remplacer l'atome de chlore.



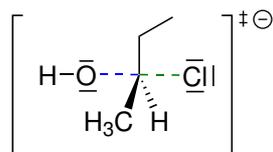
### II.1.a Mécanisme réactionnel

Le mécanisme réactionnel d'une S<sub>N</sub>2 se réalise en **un seul** acte élémentaire. L'approche du nucléophile et le départ du nucléofuge se déroulent au cours de la même étape. On parle alors de **mécanisme concerté**.



Le nucléophile étant chargé en électron, il approche du côté opposé du groupement partant afin de minimiser les interactions électrostatiques. On dit qu'il s'agit d'une **attaque dorsale**.

On peut représenter le complexe activé (il s'agit de la géométrie de l'édifice moléculaire correspondant au niveau d'énergie de l'état de transition, *cf.* cours de cinétique) dans lequel la liaison C–O se forme, et la liaison C–Cl se brise.



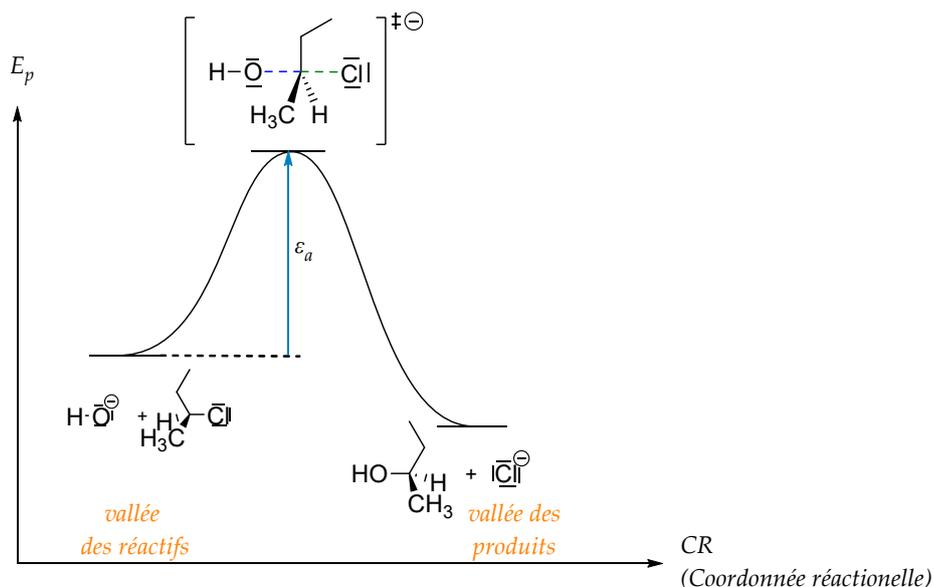
## II.1.b Aspects cinétiques

La loi de vitesse de cette réaction s'écrit en fonction des concentrations des deux réactifs :

$$\nu = k [\text{HO}^-] \cdot [\text{RCl}]$$

Ce résultat est bien sûr généralisable à tous les exemples qui suivent un mécanisme de  $\text{S}_{\text{N}}2$ .

Le **profil énergétique** de cette réaction est représenté ci-dessous. Puisqu'il n'y a qu'une seule étape, nous ne trouvons qu'un seul maximum d'énergie sur cette représentation.

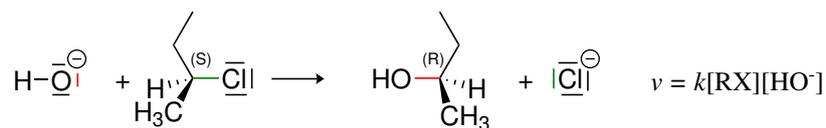


## II.1.c Aspects stéréochimiques

Cela a été évoqué précédemment, le nucléophile approche du côté opposé au nucléofuge. Nous avons un « retournement » de chaque liaison ce qui inverse l'environnement du carbone qui subit la substitution. On appelle ce phénomène l'**inversion de WALDEN**. On peut faire le parallèle avec le retournement d'un parapluie par temps de vent :



On reprend le même exemple pour la  $\text{S}_{\text{N}}2$ . Il existe deux énantiomères du produit de substitution, mais il n'y a qu'un seul des deux qui est formé. Cette réaction est donc stéréosélective.



### Définition : réaction stéréosélective

Une réaction est dite **stéréosélective** si, pouvant donner plusieurs stéréoisomères d'un même produit, elle en donne majoritairement un.

### Conséquence : stéréosélectivité de la S<sub>N</sub>2 ?

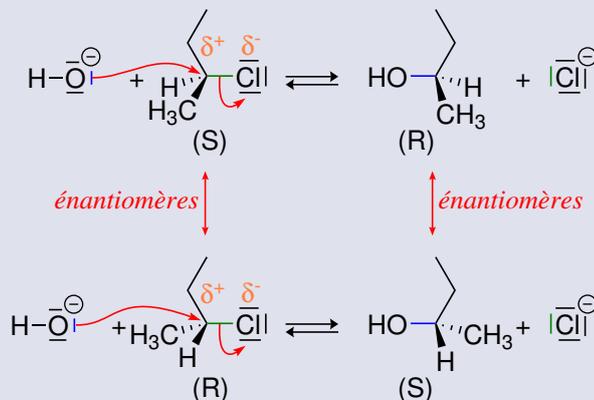
La réaction de S<sub>N</sub>2 sur un substrat chiral est une réaction **stéréosélective**.

### Application 2 : stéréospécificité

La réaction de l'exemple précédent est-elle stéréospécifique ?

### Réponse :

Pour savoir si une réaction est stéréospécifique, on écrit le mécanisme pour deux configurations différentes du réactif.



Le changement de la configuration du réactif change la configuration du produit. La réaction est **stéréospécifique**.

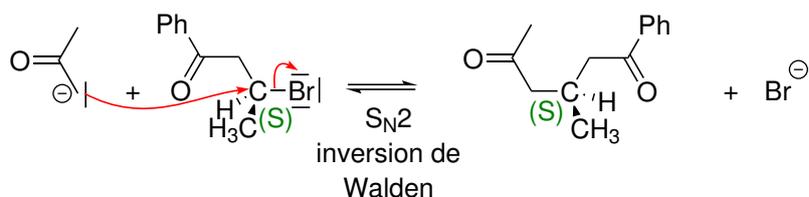
### Définition : réaction stéréospécifique

Une réaction est dite **stéréospécifique** si la configuration du réactif induit la configuration du produit.

### Propriété : stéréospécificité de la S<sub>N</sub>2 ?

La S<sub>N</sub>2 est une réaction **stéréospécifique** (anti) car l'addition en anti du nucléophile par rapport au nucléfuge provoque une relative de configuration.

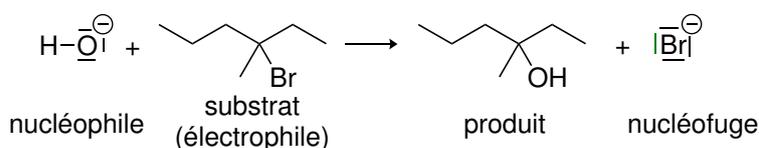
● **Remarque** : L'inversion de WALDEN n'est pas synonyme d'inversion de configuration ! En effet, dans la S<sub>N</sub>2 suivante, il y a inversion de WALDEN, mais pas inversion de configuration.



Cette situation est assez rare mais peut arriver. C'est la raison pour laquelle on parlera plutôt d'inversion **relative** de configuration.

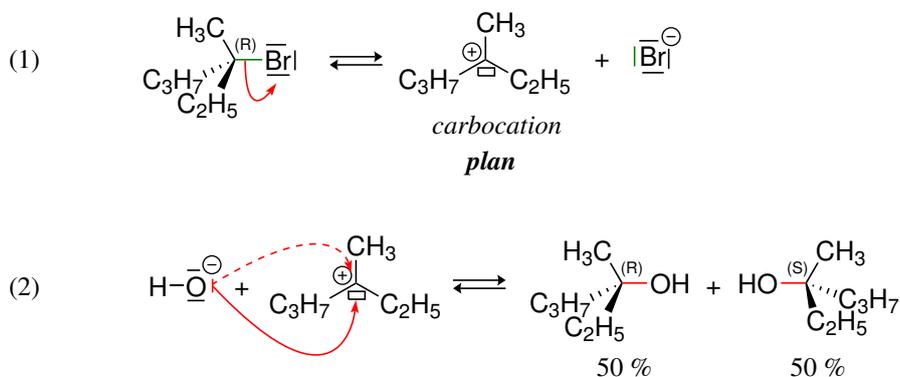
## II.2 Substitution nucléophile monomoléculaire (S<sub>N</sub>1)

On reprend le second exemple. Dans cette transformation, le groupement hydroxyde vient remplacer l'atome de brome.



### II.2.a Mécanisme réactionnel

Le mécanisme réactionnel d'une S<sub>N</sub>1 se déroule en **deux** actes élémentaires. La première étape est le départ du nucléofuge : il s'agit de l'**étape cinétiquement déterminante**<sup>2</sup>. La deuxième étape consiste en l'addition du nucléophile sur le carbocation.



Ici, il n'y a pas d'attaque dorsale, puisque la première étape donne lieu à la formation d'un carbocation plan.

2. Rappel : l'ECD est l'étape la plus lente, c'est celle qui impose la vitesse à la réaction

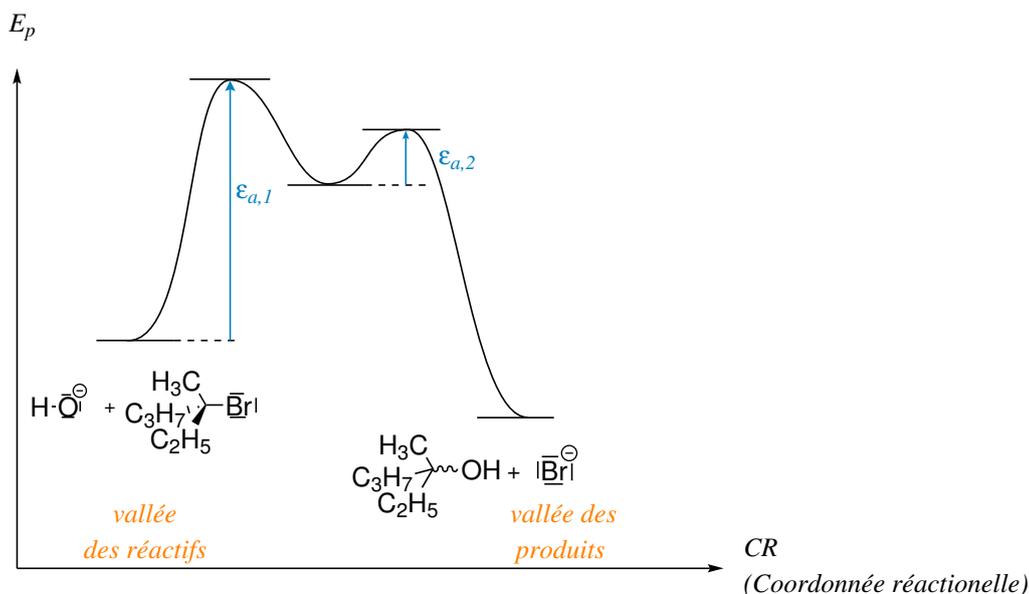
## II.2.b Aspects cinétiques

Puisque l'ECD est la première étape, la vitesse de la réaction s'écrit :

$$v = v_{\text{ECD}} = k_1 [\text{RBr}]$$

en notant  $k_1$  la constante de vitesse de la première étape.

Le profil énergétique est représenté ci-après :



Commentaires sur l'allure du profil :

- Il y a deux maximum (locaux) d'énergie correspondant aux états de transition des deux étapes.
- Contrairement au profil de la  $\text{S}_{\text{N}}2$ , on remarque la présence d'un **intermédiaire réactionnel** : remarquable par un minimum local d'énergie.
- Parmi les deux étapes, la première nécessite une **énergie d'activation** plus importante que l'autre ( $\epsilon_{a,1} > \epsilon_{a,2}$ ). Rappelons la loi d'ARRHÉNIUS qui relie l'énergie d'activation à la constante de vitesse de l'étape :

$$k = A \exp\left(-\frac{\epsilon_a}{RT}\right)$$

donc on retrouve bien que l'étape 1 est plus lente que l'étape 2 ( $k_1 < k_2$ ).

## II.2.c Aspects stéréochimiques

La première étape (départ du nucléofuge) conduit à la formation du carbocation.

### 📄 Application 3 : géométrie du carbocation

- 🔗 Justifier la géométrie d'un carbocation autour du carbone chargé.

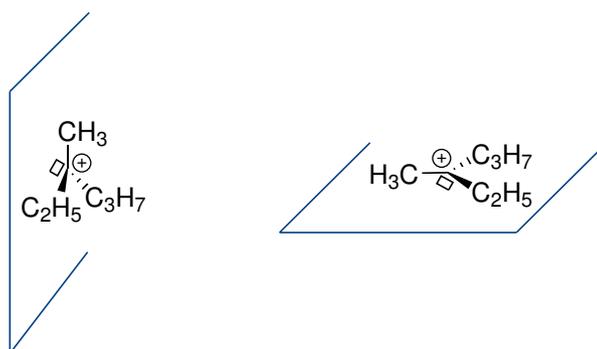
**Réponse :**

D'après la théorie VSEPR, le carbone chargé du carbocation est de type  $AX_3$ . Cela correspond à une **géométrie trigonale plane**.

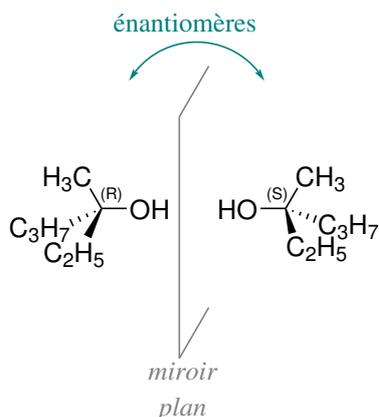
**Important**

La géométrie d'un carbocation est (toujours !) **trigonale plan**.

Il est possible de rendre compte de la géométrie plane du carbocation en écrivant sa représentation de CRAM.



Dans le mécanisme, la deuxième étape consistant en l'addition du nucléophile. Cette addition peut se faire de manière équivalente d'un côté ou de l'autre du carbocation. Statistiquement, nous avons autant de produit issu d'une attaque que de l'autre. On obtient donc 50 % d'un stéréoisomère et 50 % de l'autre.



Si l'on change la configuration du substrat, cela n'a aucun effet sur la configuration des produits, puisque le passage par le carbocation plan « efface » toute stéréochimie du centre subissant l'attaque du nucléophile.

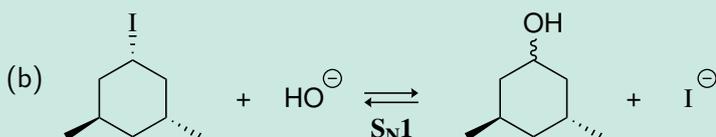
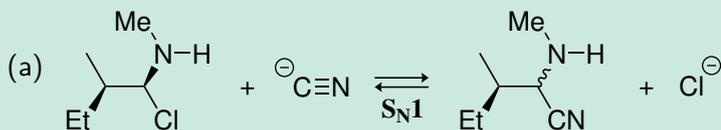
**Conséquence : sélectivités de la  $S_N1$  ?**

La réaction de  $S_N1$  n'est **ni stéréosélective, ni stéréospécifique**.

● **Remarque :** Attention, ce ne sont pas toujours des énantiomères qui sont obtenus, cela dépend du nombre de carbones stéréogènes sur le substrat.

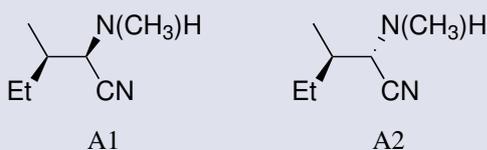
✍ **Application 4 : stéréochimie des produits d'une S<sub>N</sub>1**

Donner la représentation de C<sub>RAM</sub> (complète) des produits obtenus lors des S<sub>N</sub>1 suivantes. Indiquer leur relation de stéréoisomérisie.



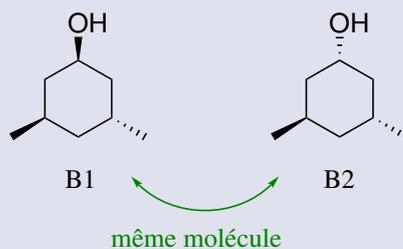
**Réponse :**

(a) Les représentations de C<sub>RAM</sub> des deux produits sont :



Ce sont des **diastéréoisomères**.

(b) Les représentations de C<sub>RAM</sub> des deux produits sont :



Il s'agit de la même molécule.

## II.3 Compétition S<sub>N</sub>1/ S<sub>N</sub>2

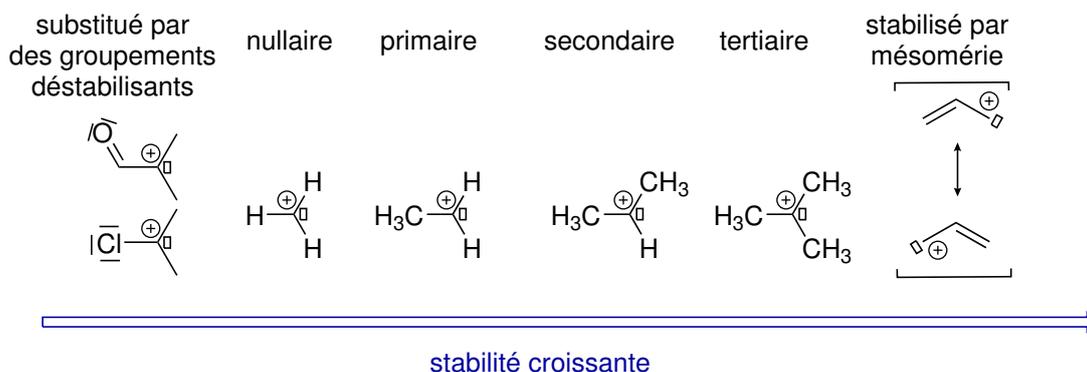
Lorsqu'un nucléophile et un électrophile réagissent par réaction de substitution nucléophile, la réaction se fait soit par un mécanisme de S<sub>N</sub>1 ou de S<sub>N</sub>2.

Le paramètre principal qui détermine si la réaction suit un mécanisme ou l'autre est la **stabilité du carbocation** : **plus le carbocation est instable, plus sa durée de vie est courte**. Ainsi, un substrat dont le carbocation formé serait **très peu stable réagira plutôt par un mécanisme de S<sub>N</sub>2** tandis qu'un substrat dont le carbocation formé serait **stable réagira plutôt par un mécanisme de S<sub>N</sub>1**.

### Propriété : stabilité d'un carbocation

Un **carbocation** est d'autant plus **stabilisé** que la **charge positive est stabilisée** par des **groupes donneurs** (par exemple des groupes alkyles qui sont inductifs donneurs +I, ou bien d'autres groupes donneurs par effet mésomère +M).

### Carbocation



### Méthode 1 : déterminer le mécanisme le plus probable d'une S<sub>N</sub>

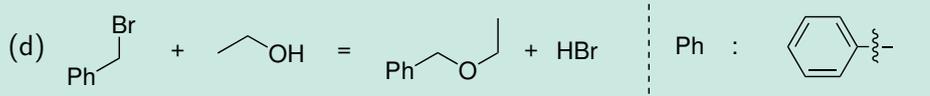
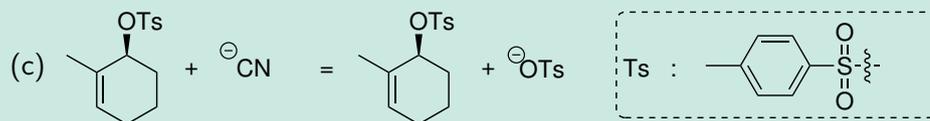
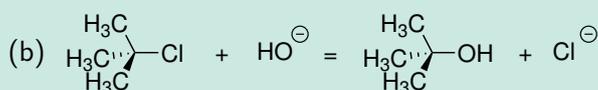
Pour déterminer si une S<sub>N</sub> se fait par un mécanisme de S<sub>N</sub>1 ou de S<sub>N</sub>2, on retiendra le critère suivant :

- si le carbocation est **stabilisé** par des effets inductifs ou mésomères donneurs, la réaction suit un mécanisme de S<sub>N</sub>1 ;
- si le carbocation n'est **pas stabilisé** par des effets inductifs ou mésomères donneurs, la réaction suit un mécanisme de S<sub>N</sub>2.

La plupart du temps, la **classe** du carbocation est une bonne indication : si il est **primaire** (ou **nullaire**) alors le mécanisme le plus probable est S<sub>N</sub>2 alors que si il est **tertiaire** le mécanisme le plus probable est S<sub>N</sub>1. Si le carbocation est **secondaire**, il n'est **pas possible de trancher**.

### Application 5 : S<sub>N</sub>1 ou S<sub>N</sub>2 ?

Dans chaque cas, quelle est le mécanisme le plus probable entre S<sub>N</sub>1 et S<sub>N</sub>2.



### Réponse :

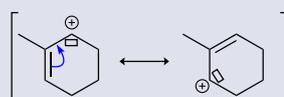
(a) L'iodure de méthyle formerait un **carbocation nullaire**, hautement instable. Le mécanisme le plus probable est celui de S<sub>N</sub>2.

(b) Le chlorure de tertio-butyle ((CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>Cl) formerait un **carbocation tertiaire**, stabilisé par les **effets inductifs donneurs** des chaines carbonées qui stabilisent la charge formelle positive :



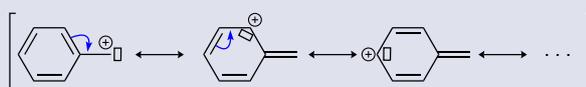
Le mécanisme le plus probable est le mécanisme de S<sub>N</sub>1.

(c) Ici, le carbocation formé par le départ du nucléofuge est secondaire. On ne peut *a priori* pas trancher en faveur d'un mécanisme ou de l'autre. Cependant, on remarque que ce carbocation est stabilisé par mésomérie :



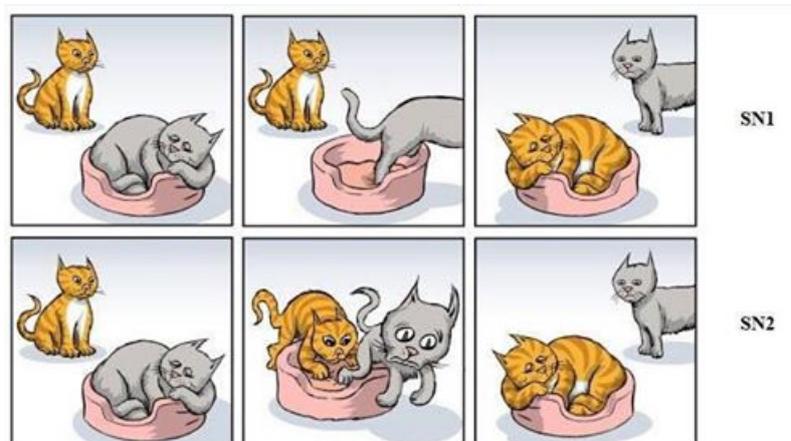
Le mécanisme le plus probable est donc le mécanisme de S<sub>N</sub>1.

(d) Ici, le carbocation benzylique formé par le départ du nucléofuge est **primaire** : il est donc instable *a priori*. Cependant, l'écriture de formes mésomères montre que la présence du cycle aromatique stabilise la charge positive de l'édifice :



Le mécanisme le plus probable est donc le mécanisme de S<sub>N</sub>1.

Pour conclure sur les différences entre les deux mécanismes, une image vaut parfois mieux que de longs discours :



### III. Influence de différents facteurs sur la vitesse des substitutions

Dans cette partie, on s'intéresse à l'influence de certains facteurs intervenant lors des réactions de substitutions sur la vitesse de la transformation : il est alors important, dans chaque cas, de discuter du mécanisme suivi par la réaction. En effet, au vu des mécanismes de nature différente, les différents paramètres ne vont pas avoir le même impact selon le déroulé de la réaction selon une  $S_N1$  ou une  $S_N2$ .

#### Important : confusion cinétique - thermodynamique

Pour des réactions dont on discute de la **cinétique** (*ie.* des réactions sous « contrôle cinétique »), il faut s'efforcer de parler de **facilité** de réaction, ce qui signifie que la réaction se fait à **vitesse** élevée.

Le concept de **réaction favorable** (ou favorisée) fait plutôt référence à la **thermodynamique**.

#### III.1 Influence du nucléophile

Ici on va discuter de l'influence du nucléophile, c'est-à-dire de sa force. On parle d'un « bon nucléophile », ou d'un « nucléophile fort », lorsqu'il peut céder facilement un doublet d'électron. Un nucléophile sera - en général - d'autant plus fort qu'il sera petit, et chargé négativement.

##### III.1.a Mécanisme $S_N1$

Lors du mécanisme de  $S_N1$ , le nucléophile **n'intervient pas dans la première étape**. Or, la première étape est l'étape cinétiquement déterminante. Le fait qu'il soit « un bon » nucléophile ou non ainsi que sa concentration n'influencent donc pas la vitesse.

### Conclusion

La nucléophile **n'a aucune influence** sur la réaction de  $S_N1$ .

### III.1.b Mécanisme $S_N2$

Lors du mécanisme de  $S_N2$ , le nucléophile **intervient** dans l'étape qui dicte la vitesse de la réaction (qui est d'ailleurs l'unique étape du mécanisme). Ainsi, si l'on augmente sa concentration, la vitesse  $v = k[\text{Nu}] \cdot [\text{RX}]$  augmente. Par ailleurs, plus le nucléophile sera fort, plus l'étape d'attaque sera favorisée cinétiquement (facile).

### Conclusion

La réaction de  $S_N2$  est d'autant plus **facile** que le nucléophile est **bon** et en **quantité importante**.

## III.2 Influence du substrat (électrophile)

### III.2.a Mécanisme $S_N1$

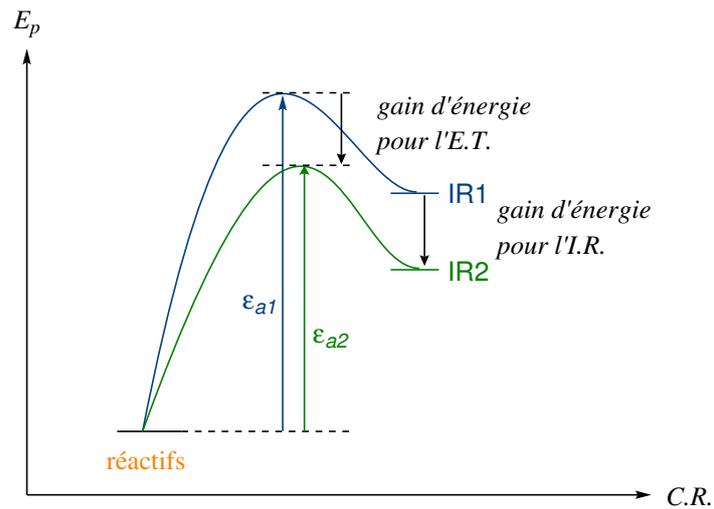
Pour le mécanisme de  $S_N1$ , c'est la classe (nullaire, primaire, secondaire ou tertiaire) du substrat qui importe : plus la classe du substrat est importante, plus celle du carbocation le sera également, ce qui le stabilisera. Le carbocation est un intermédiaire réactionnel : plus il est stable et plus il se formera facilement (vite). Cela peut s'expliquer par le postulat de HAMMOND.

### postulat de Hammond

Sur un **profil d'énergie potentielle**, deux états successifs qui sont **énergétiquement proches** sont **structurellement proches** et inversement.

Jusque là, le lien n'est peut-être pas évident...

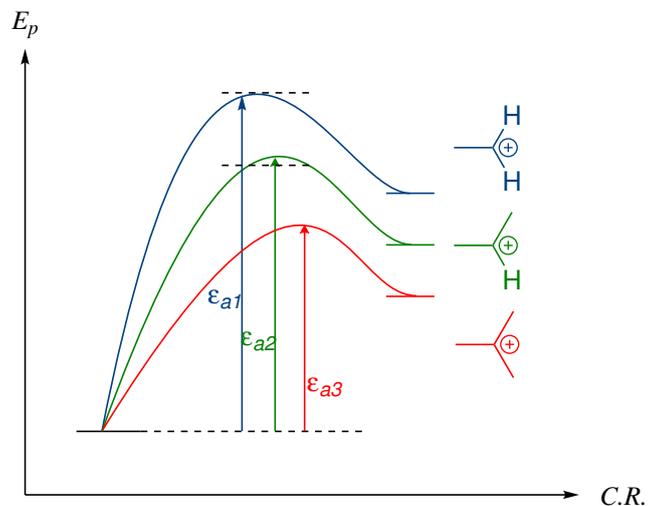
Lorsqu'une étape d'un mécanisme conduit à la formation d'un intermédiaire réactionnel relativement haut en énergie par rapport aux réactifs, la structure du complexe activé est proche de celle de l'intermédiaire réactionnel, donc l'état de transition est proche de l'intermédiaire réactionnel en terme d'énergie.



**Important**

Tout ce qui stabilise l'intermédiaire réactionnel stabilise l'état de transition.

Il reste à comparer les niveaux d'énergie des carbocations entre eux : un carbocation tertiaire est plus stable qu'un secondaire lui-même plus stable qu'un primaire.



On a alors la relation d'ordre suivant :

$$\epsilon_{a,1} > \epsilon_{a,2} > \epsilon_{a,3}$$

ce qui, par loi d'ARRHÉNIUS, nous donne l'ordre suivant sur les constantes de vitesse :

$$k_1 > k_2 > k_3$$

### Conclusion

Dans le cas d'une réaction de  $S_N1$ , plus le carbocation est **stabilisé**, plus la réaction est **rapide**.

### III.2.b Mécanisme $S_N2$

Lors du mécanisme de  $S_N2$ , l'approche du nucléophile est facilitée si la gêne stérique est minimisée. Dans le cas des substrats tertiaires, l'encombrement est plus important que dans le cas des substrats secondaires, eux-même plus encombrés que les substrats primaires.

Plus la gêne stérique est importante, plus la répulsion est forte dans la structure du complexe activé et plus l'état de transition est haut en énergie : la réaction est alors plus lente.

### Conclusion

Dans le cas d'une réaction de  $S_N2$ , plus le substrat est **substitué**, plus la réaction est **lente**.

### III.3 Influence du nucléofuge

Qu'il s'agisse d'un mécanisme de  $S_N1$  ou d'un mécanisme de  $S_N2$ , le départ du nucléofuge constitue l'étape fixant la vitesse de la substitution. Plus la liaison entre le carbone et l'atome du groupe partant est facile à briser, plus elle facilitera la substitution.

### Conclusion

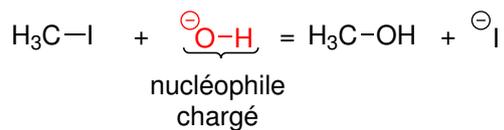
**Meilleur** est le nucléofuge, plus la réaction de substitution est **rapide**.

On a vu précédemment (partie I.3) l'ordre de réactivité des halogénoalcane, celle-ci est dû à la polarisabilité de la liaison carbone-halogène.

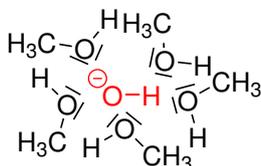
### III.4 Influence du solvant

Le choix du solvant peut avoir une influence non-négligeable sur les vitesses des substitutions nucléophiles. Cette influence va dépendre de la nature des espèces en jeux.

- Pour un **mécanisme  $S_N1$** , le carbocation est chargé. Ainsi, l'utilisation d'un solvant polaire (facilitant la séparation des charges, *ie.* « dissociant ») facilitera la réaction.
- Pour un **mécanisme  $S_N2$** , les choses se compliquent, car cela dépend de la nature du nucléophile (chargé ou non).
  - \* Si le nucléophile est **chargé**, il sera davantage stabilisé dans un solvant polaire/dissociant.



**Exemple :** solubilisation favorable d'un ion dans un solvant protique et polaire tel que le méthanol.



L'état initial de la réaction est donc d'autant plus bas en énergie que le solvant est polaire/dissociant : la réaction est moins facile.

- \* Si le nucléophile est **neutre**, alors l'effet est inverse et parfois très important. Il est alors difficile de prévoir une stabilisation ou non des produits/réactifs.

# SYNTHÈSE

## Les « savoirs »

- ☞ Définir et écrire le bilan d'une réaction de substitution.
- ☞ Définir un réactif nucléophile et un réactif électrophile.
- ☞ Définir la polarisabilité d'un édifice. Quel est le lien entre la polarisabilité et la réactivité d'un halogénoalcane ?
- ☞ Définir un nucléofuge.
- ☞ Comment s'écrit la loi de vitesse d'une réaction de substitution suivant un mécanisme de type  $S_N2$  ? Dessiner le profil énergétique de ce mécanisme.
- ☞ Quelle est l'étape cinétiquement déterminante d'une réaction de substitution suivant un mécanisme de type  $S_N1$  ? Dessiner le profil énergétique de ce mécanisme.
- ☞ Donner la définition d'une réaction stéréosélective.
- ☞ Donner la définition d'une réaction stéréospécifique.
- ☞ De la  $S_N1$  et la  $S_N2$ , quelle est la réaction stéréosélective ? stéréospécifique ?
- ☞ Donner un ou plusieurs critère(s) pour trancher entre un mécanisme de  $S_N1$  et de  $S_N2$ .
- ☞ Énoncer le postulat de HAMMOND.
- ☞ Décrire l'influence de la force du nucléophile sur la vitesse d'une substitution.
- ☞ Décrire l'influence de la stabilité et de l'encombrement du substrat sur la vitesse d'une substitution.
- ☞ Décrire l'influence du nucléofuge sur la vitesse d'une substitutio.

## Les « savoir-faire »

- $S_N2$  : mécanisme, profil énergétique, loi de vitesse.
- $S_N1$  : mécanisme, profil énergétique, loi de vitesse.
- Aspects stéréochimiques des réactions de substitution.
- Influences des paramètres suivants sur une réaction de substitution : force du nucléophile, nature du nucléofuge, classe du substrat, solvant.

## ÉLIMINATIONS

## Programme officiel

Notions et contenus	Capacités exigibles
<b>Modifications de groupe caractéristique : exemple des halogénoalcane</b> β-élimination ; mécanisme limite E2, propriétés stéréochimiques, régiosélectivité.	Prévoir ou analyser la régiosélectivité, la stéréosélectivité et la stéréospécificité éventuelle d'une β-élimination sur un halogénoalcane acyclique. Interpréter la formation de produits indésirables par la compétition entre les réactions de substitution et d'élimination.

📍 Aux concours ces dernières années :

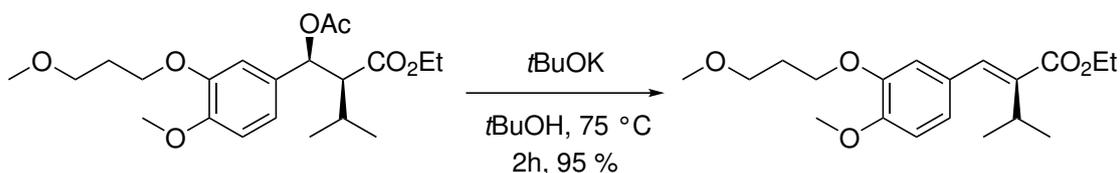
▣ À l'écrit : rarement.

▣ À l'oral :

- \* Leçon n° 22 (*Mécanismes réactionnels*) ;
- \* Leçon n° 23 (*Électrophilie et nucléophilie*) ;
- \* Leçon n° 25 (*Modification de chaîne carbonée*) ;
- \* Éventuellement des exemples à placer dans la leçon n° 20 (*Cinétique chimique*).

## Introduction

Publiée en 2001 par HEROLD et STULZ, la synthèse de l'aliskirène compte parmi ses étapes la création d'une double liaison créée sous l'effet d'une base.



Ici, on remarque le départ d'un groupe partant (OAc) au cours de l'étape. Il s'agit d'une réaction d'**élimination**.

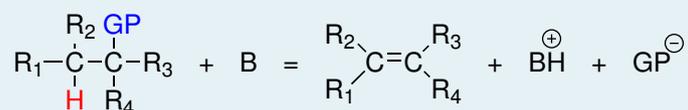
Une réaction d'élimination est une réaction au cours de laquelle des atomes ou des groupes d'atomes portés par des atomes **adjacents** sont **ôtés** pour former une insaturation (liaison multiple).

# I. Présentation des $\beta$ -éliminations

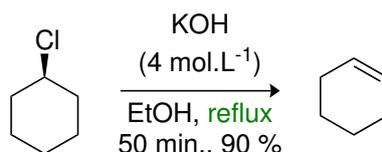
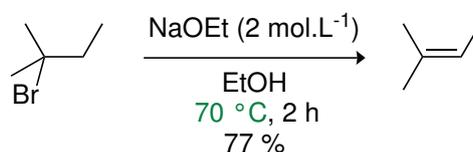
## I.1 Bilan

### Définition : réaction d'élimination

Une **réaction d'élimination** est une réaction au cours de laquelle un atome (ou groupe d'atomes) est ôté pour former une **liaison multiple**.



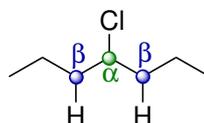
Observons quelques exemples d'équations-bilans de  $\beta$ -élimination.



## I.2 Élimination d'un H en position $\beta$

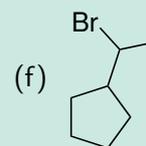
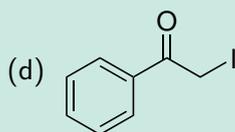
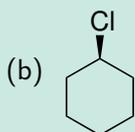
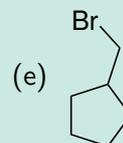
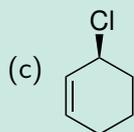
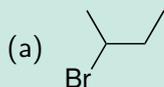
Les éliminations nécessitent la présence dans le milieu réactionnel d'une **base** qui vient capter un proton. Ce proton doit être placé en position  $\beta$  du groupe nucléofuge supposé partir.

☛ **Remarque** : la nomenclature  $\alpha$  et  $\beta$  fait référence à des positions relatives par rapport à un groupement. Quand on parle de H en  $\beta$ , il s'agit de regarder la position du carbone portant cette hydrogène par rapport au groupe partant.

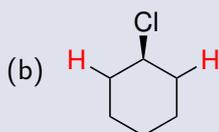
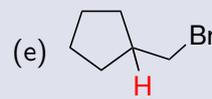
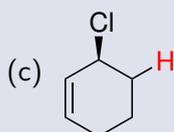
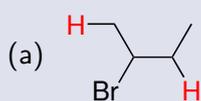


### Application 6 : H en position $\beta$

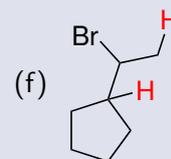
➤ Dans chaque cas, indiquer la position du ou des H susceptible(s) d'être éliminé(s) par  $\beta$ -élimination.



### Réponse :



(d) Pas de proton en  $\beta$



## I.3 Régiosélectivité de la $\beta$ -élimination

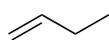
### I.3.a Stabilité des alcènes

On peut comparer les énergies des liaisons doubles selon leur substitution par des chaînes carbonées.

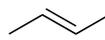
#### Propriété : stabilité d'un alcène

Une **double liaison** est d'autant plus stable qu'elle est **substituée** par des chaînes carbonées.

**Exemple** : le but-1-ène est moins stable que le but-2-ène.



but-1-ène



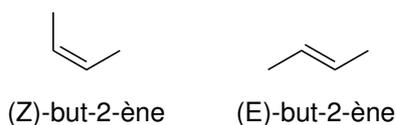
but-2-ène

Il est également possible de comparer l'énergie des doubles liaisons selon leur stéréochimie.

### Propriété : stabilité d'un alcène

Une **double liaison** est d'autant plus **stable** que la gêne stérique autour d'elle est minimisée. En particulier, un alcène de **stéréochimie E** est **plus stable** qu'un alcène de **stéréochimie Z**.

**Exemple** : le (Z)-but-2-ène est moins stable que le (E)-but-2-ène.



### Important

Un **alcène conjugué** sera **plus stable** qu'un alcène non conjugué.

### 1.3.b Régiosélectivité

Les concepts de **stéréosélectivité** et la **stéréospécificité** ont été abordés dans le cadre de l'étude des substitutions nucléophiles (chapitre ORGA1). Ici, la **régiosélectivité**, qui est une autre forme de sélectivité est introduit. Elle concerne, comme son nom l'indique, la **zone** (la « région ») de la molécule impactée par la transformation.

### Définition : régiosélectivité

Une réaction chimique est **régiosélective** si, donnant *a priori* **plusieurs isomères de constitution** elle conduit préférentiellement ou exclusivement à certains d'entre eux.

On parle également d'attaque **régiosélective** si l'un des sites réactifs potentiels de la molécule est attaqué préférentiellement à un autre.

### 1.3.c Conclusion et règle de Zaitsev

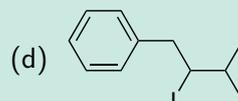
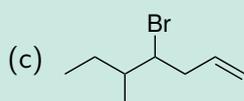
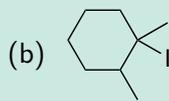
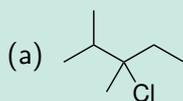
### Conséquence : règle de Zaitsev

Les réactions de  $\beta$ -éliminations sont **régiosélectives** : les **alcènes les plus stables** sont formés en plus **grande proportion**. C'est la règle de ZAITSEV.

### Application 7 : produits de $\beta$ -éliminations

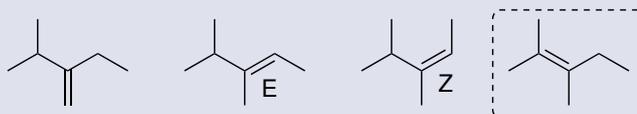
➤ Déterminer les différents produits de  $\beta$ -élimination possibles à partir de ces dérivés halogénés.

➤ Identifier le produit le plus stable.



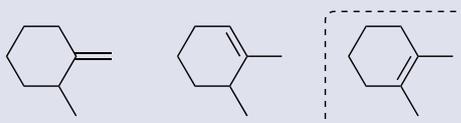
#### Réponse :

1. Les produits d'élimination possibles sont les suivants :



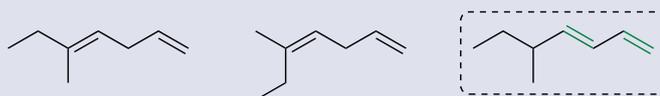
Le composé le plus stable est le plus substitué.

2. Les produits d'élimination possibles sont les suivants :



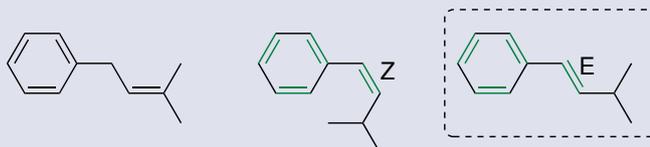
Le composé le plus stable est le plus substitué.

3. Les produits d'élimination possibles sont les suivants :



Le plus stable est celui permettant une conjugaison.

4. Les produits d'élimination possibles sont les suivants :



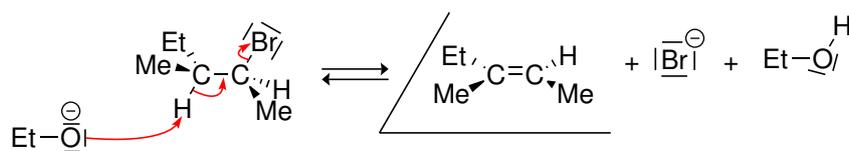
Le plus stable est celui de configuration E qui permet une conjugaison.

## II. Mécanisme limite de $\beta E2$

Il existe deux mécanismes pour la  $\beta$  élimination : le mécanisme  $\beta E1$  et le mécanisme  $\beta E2$ . Cela rappelle bien-sûr les mécanismes  $S_N1$  et  $S_N2$ . Dans ce chapitre, seul le mécanisme  $\beta E2$  sera vu. Le mécanisme  $\beta E1$  sera vu dans le chapitre sur les activations et les protections, dans le cadre des déshydratations d'alcools.

### II.1 Description du mécanisme

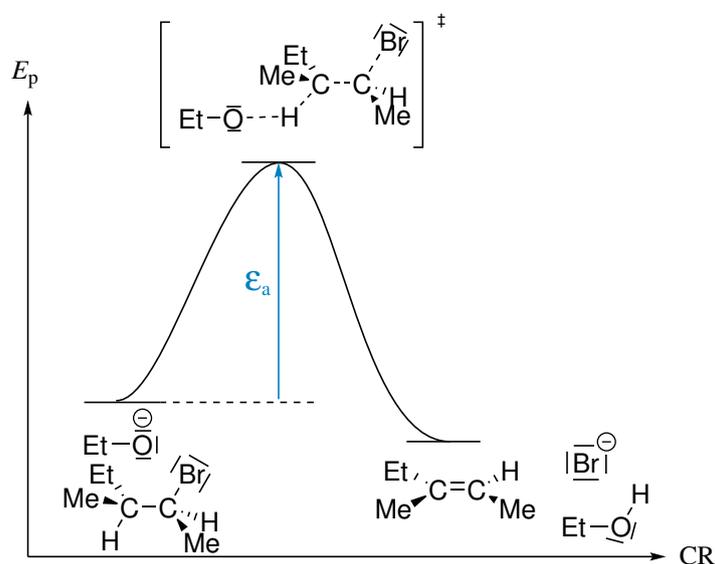
Le mécanisme réactionnel s'effectue en une seule étape, les mouvements d'électrons sont concertés.



#### Important

L'hydrogène et le nucléofuge doivent être en **conformation anti** pour que la réaction puisse se dérouler.

Puisque le mécanisme ne se déroule qu'en **un seul acte élémentaire**, le profil énergétique a l'allure suivante :



Tout ce qui minimise l'énergie de l'état de transition favorise la transformation, car l'énergie d'activation s'en trouve abaissée. D'après la loi d'ARRHÉNIUS, si l'énergie d'activation diminue, la constante de vitesse de l'acte élémentaire augmente.

$$k = A \exp\left(-\frac{\mathcal{E}_a}{RT}\right)$$

## II.2 Aspects cinétiques

Il s'agit d'un processus bimoléculaire. La réaction est d'ordre 2, d'où le nom du mécanisme.

$$v_{\beta E2} = k [\text{base}] [\text{RX}]$$

## II.3 Aspects stéréochimiques

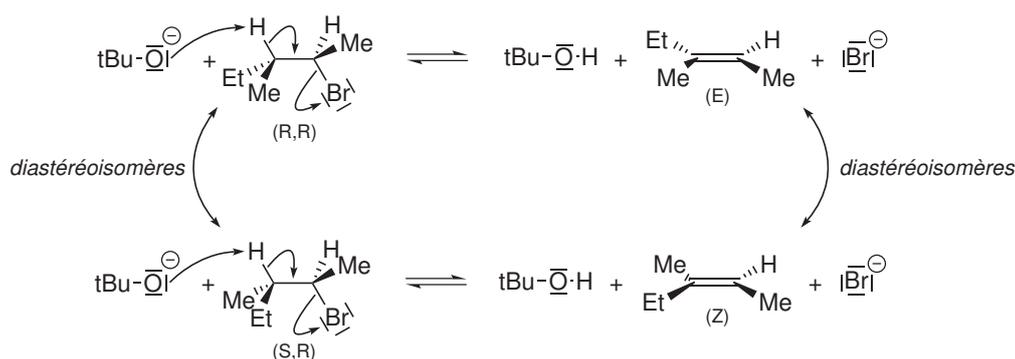
Le produit obtenu n'est pas de configuration quelconque. Parmi les quatre configurations possibles, l'une est obtenue en plus grande proportion.

En particulier, le fait que le produit de configuration E, plus stable, soit formé préférentiellement implique une stéréosélectivité de la réaction.

### Conséquence

La réaction de  $\beta E2$  est **stéréosélective**.

Par ailleurs, la contrainte stéréochimique **anti** évoquée dans l'encadré du paragraphe II.1 implique une stéréospécificité.



Ainsi, la configuration du produit est dépendante de la configuration du réactif.

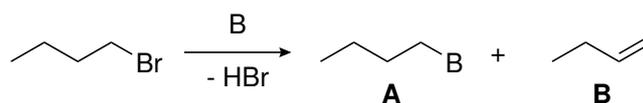
### Conséquence

La réaction de  $\beta E2$  est **stéréospécifique**.

☛ **Remarque** : en réalité, on parle même plus précisément de **diastéréospécificité** dans la mesure où les produits sont reliés par une relation de diastéréoisomérisation.

## III. Compétition $S_N$ /Élimination

Lorsqu'on oppose un composé halogéné et une base (notée  $B^-$ ), on observe les résultats suivants.



base	solvant	% A	% B
$\text{CH}_3\text{CO}_2^-$	acide éthanoïque	> 99 %	< 1 %
$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{O}^-$	éthanol	90 %	10 %
$(\text{CH}_3)_3\text{C}-\text{O}^-$	2-méthylpropan-2-ol	15 %	85 %

Le problème de sélectivité auquel nous sommes ici confronté provient du fait que **les bases de BRÖNSTED sont souvent nucléophiles**. Elles peuvent donc agir en tant que telles et réaliser des réactions de substitutions nucléophiles.

#### Définition : réactif chimiosélectif

S'il **attaque préférentiellement un site** plutôt qu'un autre (typiquement un proton plutôt qu'un site électrophile dans ce cas), un réactif est dit **chimiosélectif**.

Les **conditions opératoires** (choix du réactifs, température, solvant, ...) peuvent influencer la sélectivité.

### III.1 Influence du réactif nucléophile ou basique

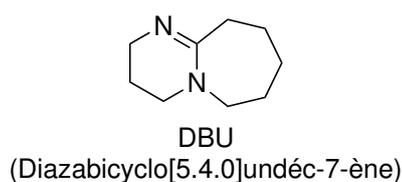
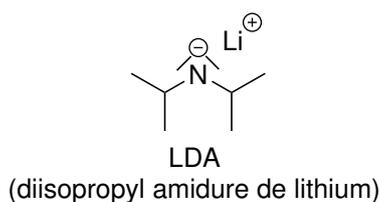
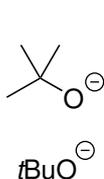
Des bases faibles ou indifférentes (de  $pK_a$  plutôt faibles) conduiront plutôt à une réaction de **substitution nucléophile**.

- $\text{CN}^-$  ;
- $\text{RS}^-$  ;
- $\text{ROH}$  ;
- $\text{I}^-$  ;
- $\text{PR}_3$  ;
- $\text{NH}_3$  ;
- $\text{Br}^-$  ;
- $\text{H}_2\text{O}$  ;
- $\text{CH}_3\text{CO}_2^-$ .

Des bases fortes ( $pK_a$  élevés) sont difficilement chimiosélectives car elles sont souvent d'excellents nucléophiles.

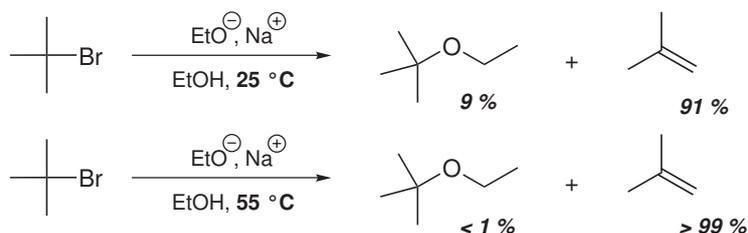
- $\text{HO}^-$  ;
- $\text{EtO}^-$  ;
- $\text{NH}_2^-$  ;
- $\text{H}^-$ .

Des bases fortes ( $pK_a$  élevés) mais fortement encombrées conduisent plutôt à des éliminations, car leur pouvoir nucléophile est fortement amoindri par leur faible mobilité.



### III.2 Influence de la température

En faisant varier la température lors de la transformation, on observe les résultats suivants.



#### Propriété

L'augmentation de la température favorise l'élimination face à la substitution.

### III.3 Encombrement du substrat

Les réactifs encombrés (comme les dérivés halogénés tertiaires par exemple) subissent préférentiellement les éliminations qui font baisser l'encombrement, et produisent des alcènes substitués (plutôt stables).



# SYNTHÈSE

## Les « savoirs »

- ✎ Écrire l'équation bilan d'une  $\beta E2$ .
- ✎ Lister les critères de stabilité d'un alcène.
- ✎ Définir une réaction régiosélective.
- ✎ Énoncer la règle de ZAITSEV.
- ✎ Quelle doit être la position spatiale relative du nucléofuge par rapport à l'hydrogène arraché pour qu'une réaction de  $\beta E2$  soit observée ?
- ✎ Donner la loi de vitesse d'une  $\beta E2$ .
- ✎ Définir la chimiosélectivité.
- ✎ Décrire l'effet de la température sur la compétition  $S_N$  / élimination.
- ✎ Comment favoriser une  $S_N$  ou une élimination en jouant sur le substrat ?
- ✎ Comment favoriser une  $S_N$  ou une élimination en jouant sur la nature de la base/du nucléophile ?

## Les « savoir-faire »

- ✎ Mécanisme de la réaction de  $\beta E2$ .
- ✎ Sélectivités dans la réaction de  $\beta E2$ .
- ✎ Aspects cinétiques de la réaction de  $\beta E2$  : profil énergétique et loi de vitesse.

## Chapitre ORGA2

# ADDITIONS NUCLÉOPHILE SUR LES CÉTONES ET LES ALDÉHYDES

## Programme officiel

Notions et contenus	Capacités exigibles
<b>Construction du squelette carboné : synthèse et utilisation d'organomagnésiens mixtes</b> Organomagnésiens mixtes : propriétés nucléophiles ; préparation à partir des espèces halogénées ; inversion de polarité ( <i>Umpolung</i> ) lors de l'insertion du magnésium ; intérêt des organométalliques dans la construction d'une chaîne carbonée. Addition nucléophile, sur l'exemple des réactions entre un organomagnésien mixte et un aldéhyde, une cétone ou le dioxyde de carbone : mécanisme.	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. <b>Décrire et mettre en œuvre un protocole de préparation d'un organomagnésien mixte et de son utilisation pour créer une liaison carbone-carbone.</b> <b>Justifier les étapes et conditions expérimentales, y compris l'hydrolyse terminale.</b>

### Pré-requis :

- ▷ Substitutions nucléophiles.
- ▷ Éliminations.

### Aux concours ces dernières années :

 À l'écrit : pas au cours des trois dernières années.

 À l'oral :

- \* Leçon n° 22 (*Mécanismes réactionnels*) ;
- \* Leçon n° 23 (*Électrophilie et nucléophilie*) ;
- \* Leçon n° 25 (*Modification de chaîne carbonée*) ;

## Introduction

L'un des objectifs en synthèse organique est de parvenir à des allongements de chaînes carbonées. Pour cela, il est nécessaire de créer des liaisons carbone-carbone et donc d'obtenir l'équivalent d'un carbone  $\delta^-$  et d'un carbone  $\delta^+$ . Si le carbone  $\delta^+$  se trouve facilement dans la nature, ce n'est pas le cas du carbone  $\delta^-$ ... C'est la raison pour laquelle l'utilisation des organométalliques est courante pour pallier cette difficulté.

# I. Présentation des organomagnésiens mixtes

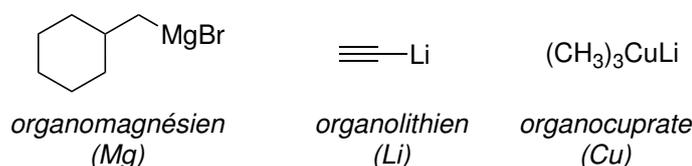
## I.1 Structure

Les organomagnésiens mixtes, aussi appelés réactifs de GRIGNARD, sont notés RMgX. Ils appartiennent à la famille des composés organométalliques.

### Définition : composé organométallique

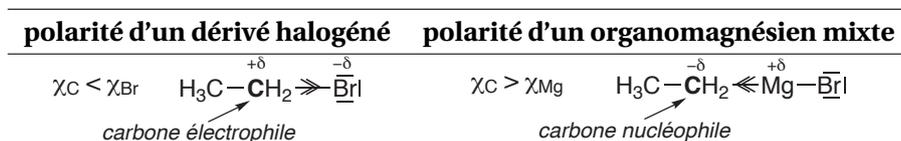
Un composé **organométallique** est un composé chimique possédant au moins une liaison métal-carbone.

### Exemples :



## I.2 Propriétés de la liaison magnésium-carbone

La liaison C-Mg est **polarisée**. En effet, l'électronégativité du magnésium est bien plus faible que celle du carbone : sur l'échelle de PAULING,  $\chi_{\text{Mg}} = 1,31$  et  $\chi_{\text{C}} = 2,55$ .



### Important

La synthèse d'un organomagnésien permet une **inversion de polarité (Umpolung)** au niveau de l'atome de carbone fonctionnel d'un dérivé halogéné.

## I.3 Réactivité d'un organomagnésien

Du fait de la polarité de sa liaison C-Mg, un organomagnésien est l'**équivalent synthétique** d'un **carbanion** (un  $\text{C}^-$ , donc). Il possède ainsi des propriétés **nucléophiles** et **basiques**.

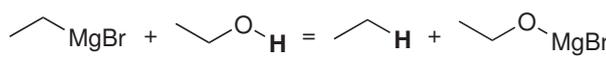


propriétés	nucléophiles	basiques
réactions possibles	additions nucléophiles ( $A_N$ ) substitutions nucléophiles ( $S_N$ )	réactions acido-basiques (A/B)

Un organomagnésien mixte est une **base très forte** ( $pK_a(\text{RH}/\text{RMgX}) \approx 40$ ). La réaction avec les acides de Brønsted est donc très favorable.



**Exemples :**

acide AH	$pK_a(\text{AH}/\text{A}^-)$	équation de réaction
eau $\text{H}_2\text{O}$	14 $\text{H}_2\text{O} / \text{HO}^-$	$\text{H}_3\text{C}-\text{MgBr} + \text{H}-\text{O}-\text{H} = \text{H}_3\text{C}-\text{H} + \text{H}-\text{O}-\text{MgBr}$
alcool $\text{ROH}$	$\approx 15 - 19$ $\text{ROH} / \text{RO}^-$	

## II. Synthèse des organomagnésiens mixtes

### II.1 Réaction d'insertion

Afin de synthétiser un organomagnésien mixte, une réaction d'**insertion** du magnésium au sein de la liaison R-X de l'halogénoalcane est opérée.

#### Bilan de réaction : synthèse d'un organomagnésien mixte

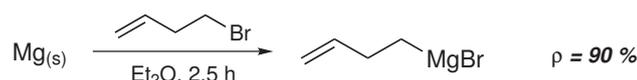
Les organomagnésiens mixtes sont en général préparés à **partir des dérivés halogénés correspondants** par insertion du magnésium **entre le carbone et l'halogène**.



- R correspond à la chaîne carbonée ;
- X correspond à un halogène parmi Cl, Br ou I.

Plus la liaison C-X est **polarisable**, plus la réaction est facile.

**Exemple :** synthèse d'un organomagnésien.

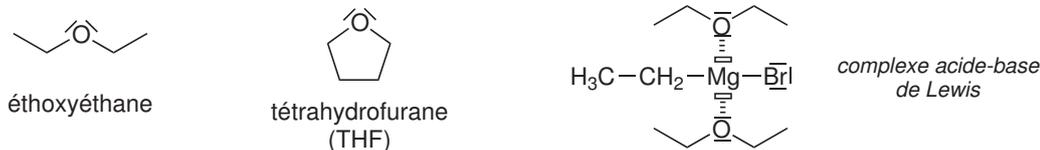


### II.2 Choix du solvant de synthèse

Les organomagnésiens sont des bases fortes : il convient donc d'utiliser des solvants **aprotiques** pour éviter toute possibilité d'échange acido-basique.

Par ailleurs, les lacunes électroniques du magnésium font de l'organomagnésien une **base de LEWIS**. Ainsi, il convient d'utiliser un solvant **acide de LEWIS** afin de **combler les lacunes du magnésium** en formant un **complexe acide-base de LEWIS**.

Les **solvants** les plus couramment employés sont l'**éthoxyéthane**, appelé aussi **éther diéthylique** ou **diéthyléther**, et le **tétrahydrofurane** (THF).



### Propriété : choix du solvant

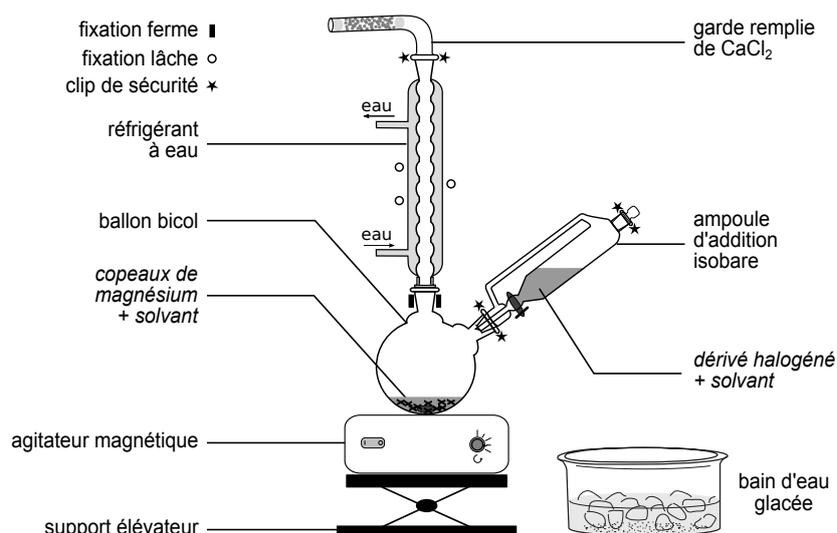
Pour la synthèse magnésienne, le **solvant** doit être :

- **aprotique** pour **éviter tout échange de proton** avec l'organomagnésien ;
- **base de Lewis** pour **stabiliser** l'organomagnésien par formation d'un complexe acide-base de LEWIS.

## II.3 Montage expérimental et précautions

Au vu de la grande réactivité de l'organomagnésien, il convient de prendre de nombreuses précautions lors de sa synthèse.

précautions	conditions opératoires
<p><b>Éviter toute trace d'eau</b> qui détruit l'organomagnésien mixte par une réaction A/B :</p> $\text{R}-\text{MgX} + \text{H}_2\text{O} = \text{RH} + \frac{1}{2}\text{MgX}_2 + \frac{1}{2}\text{Mg}(\text{OH})_2$	<ul style="list-style-type: none"> <li>• verrerie séchée à l'étuve</li> <li>• solvant <b>anhydre</b> et <b>aprotique</b></li> <li>• garde contenant un desséchant (<math>\text{CaCl}_2</math>)</li> </ul>
<p><b>Éviter le contact avec <math>\text{CO}_2</math> et <math>\text{O}_2</math> atmosphériques</b> qui détruisent l'organomagnésien mixte par les réactions :</p> $\text{R}-\text{MgX} + \text{CO}_2(\text{g}) = \text{R}-\text{COO}-\text{MgX}$ $\text{R}-\text{MgX} + \text{O}_2(\text{g}) = \text{R}-\text{O}-\text{O}-\text{MgX}$	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>atmosphère inerte</b> (balayage du montage par un courant de diazote ou d'argon)</li> </ul>
<p><b>Éviter le couplage de Wurtz</b> qui détruit l'organomagnésien mixte par une réaction de <math>\text{S}_\text{N}</math> :</p> $\text{R}-\text{MgX} + \text{R}-\text{X} = \text{R}-\text{R} + \text{MgX}_2$	<ul style="list-style-type: none"> <li>• dérivé halogéné ajouté <b>goutte à goutte</b> pour être toujours <b>en défaut</b> par rapport à l'organomagnésien mixte</li> <li>• excès de magnésium solide</li> </ul>
<p><b>Contrôler la réaction</b> qui est exothermique et provoque l'ébullition du solvant.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• léger chauffage initial avec les mains pour lancer la réaction si nécessaire</li> <li>• <b>montage à reflux</b> pour condenser les vapeurs de solvant</li> <li>• <b>bain d'eau glacée</b> à disposition en cas d'emballement de la réaction</li> </ul>

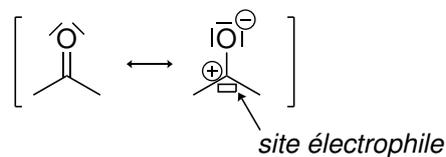


Dans le ballon se trouvent les copeaux de magnésium solide tandis que dans l'ampoule de coulée isobare se trouve l'halogénoalcane afin d'amorcer la réaction d'insertion.

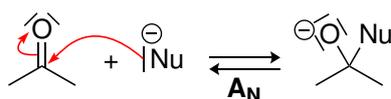
### III. Réactions d'additions nucléophiles

#### III.1 Schéma général d'addition nucléophile sur un dérivé carbonylé

La fonction carbonyle possède un site électrophile :



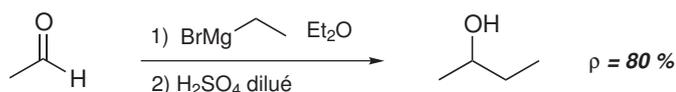
Ainsi, l'attaque d'un nucléophile peut se faire sur ce site :



#### III.2 Addition nucléophile d'un organomagnésien sur un dérivé carbonylé

Les organomagnésiens étant de bons nucléophiles, ils peuvent donc réagir avec les dérivés carbonylés.

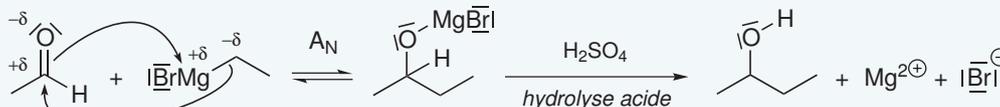
**Exemple :**



### III.2.a Mécanisme

#### Mécanisme : addition d'un organomagnésien sur un dérivé carbonylé

Le mécanisme consiste en une **addition nucléophile** de l'organomagnésien mixte suivie d'une **hydrolyse acide**.



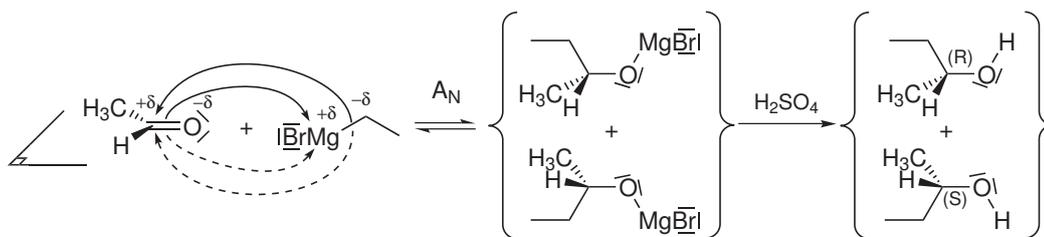
L'étape d'hydrolyse permet de transformer l'alcoolate formé lors de l'addition nucléophile en alcool. Elle doit être réalisée **à froid** et en **milieu acide** et non simplement avec de l'eau distillée pour éviter la formation d'hydroxyde de magnésium  $\text{Mg}(\text{OH})_{2(s)}$  qui compliquerait le traitement du brut réactionnel.

En général, une **solution diluée d'acide fort** (acide chlorhydrique  $\text{HCl}$ , acide sulfurique  $\text{H}_2\text{SO}_4$ , ...) est utilisée. En cas de risque de dégradation du produit dans ces conditions, il est possible de réaliser l'hydrolyse acide avec une solution de chlorure d'ammonium  $\text{NH}_4\text{Cl}$ .

### III.2.b Sélectivités

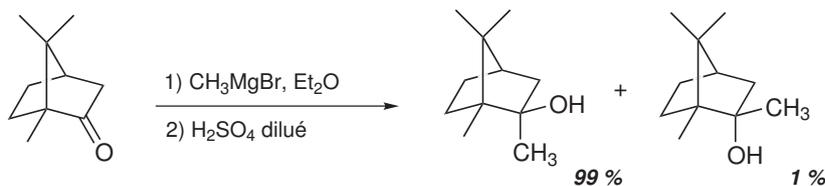
Le dérivé carbonylé étant **localement plan** au niveau du carbone électrophile, deux **approches équiprobables** sont possibles pour l'organomagnésien mixte. L'addition n'est donc **pas stéréosélective a priori**.

**Exemple :**



La réaction peut être **stéréosélective** si une des faces du dérivé carbonylé est **plus encombrée stériquement** que l'autre.

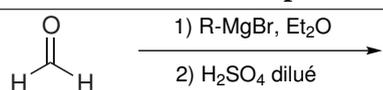
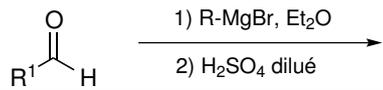
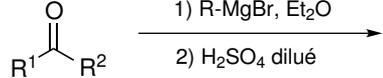
**Exemple :**



### Conclusion : sélectivités de l'addition

L'addition nucléophile d'un organomagnésien sur un dérivé carbonyle n'est *a priori* pas stéréosélective, du fait de la planéité locale du carbone engagé.

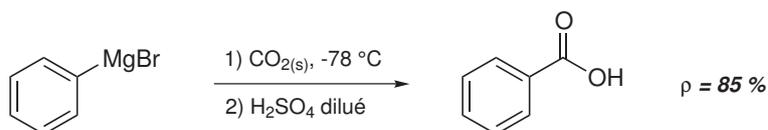
### III.2.c Produit obtenu selon la nature du dérivé carbonyle

dérivé carbonyle	exemple	produit
méthanal		alcool primaire
aldéhyde (hors méthanal)		alcool secondaire
cétone		alcool tertiaire

### III.3 Addition nucléophile d'un organomagnésien sur le dioxyde de carbone

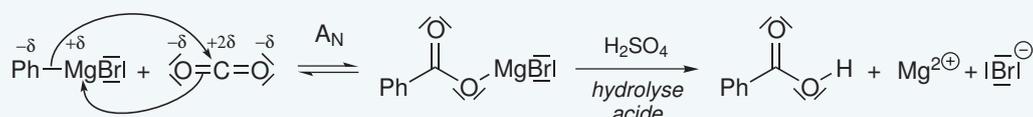
La présence d'un carbone électrophile sur le dioxyde de carbone le rend également sujet aux additions des organomagnésiens.

**Exemple :**



### Mécanisme : addition d'un organomagnésien sur le CO<sub>2</sub>

Le mécanisme procède par **addition nucléophile** de l'organomagnésien mixte suivie d'une **hydrolyse acide**.



# SYNTHÈSE

## Les « savoirs »

- ✎ Définir un composé organométallique.
- ✎ Expliquer l'intérêt de la synthèse d'un organomagnésien par le concept d'*Umpollung*.
- ✎ Écrire le bilan de la réaction de synthèse d'un organomagnésien mixte à partir d'un dérivé halogéné.
- ✎ Expliquer comment choisir le solvant de synthèse d'un organomagnésien mixte.
- ✎ Écrire le mécanisme de l'addition nucléophile d'un organomagnésien mixte sur un dérivé carbonylé.
- ✎ Discuter de la stéréosélectivité de l'addition nucléophile d'un organomagnésien mixte sur un dérivé carbonylé.
- ✎ Écrire le mécanisme de l'addition nucléophile d'un organomagnésien mixte sur le dioxyde de carbone.

## Les « savoir-faire »

- Description d'un organomagnésien mixte : structure, réactivités, intérêt synthétique.
- Synthèse d'un organomagnésien mixte : schéma de la synthèse, précautions.
- Addition d'un organomagnésien mixte sur une cétone ou un aldéhyde : bilan, mécanisme, conditions opératoires, stéréosélectivité.
- Addition d'un organomagnésien mixte sur le dioxyde de carbone : bilan, mécanisme, conditions opératoires.