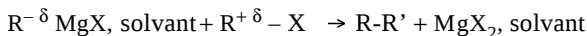


La chimie organométallique : *une évolution spectaculaire depuis cent ans et un outil de synthèse de plus en plus utilisé depuis vingt-trente ans*

par Jean-François NORMANT
Professeur à l'Université Pierre et Marie Curie - Paris

Réaliser une liaison carbone-carbone («accrocher» un réactif ou synthon carboné à un autre) est une opération majeure en synthèse organique, et de nombreuses approches ont été développées (ioniques, radicalaires, électrochimiques, photochimiques...). Mais la puissance de l'outil organométallique n'a cessé de se développer et même de s'imposer : une synthèse multi-étapes passe obligatoirement aujourd'hui par des organométalliques.

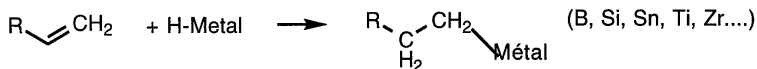
Il revient à Grignard d'avoir réalisé dès le début du siècle, qu'un dérivé halogéné $R^{\delta+} - X^{\delta-}$, en insérant le métal magnésium, donnait un composé $R^{\delta-} - MgX^{\delta+}$, solvant, où le reste carboné avait changé de polarité ! (Umpolung). Dès lors on pouvait espérer que ce nouveau réactif permette un couplage avec une entité $R^{\delta+} - X^{\delta-}$ selon :



$R-R'$ étant le nouveau composé désiré.

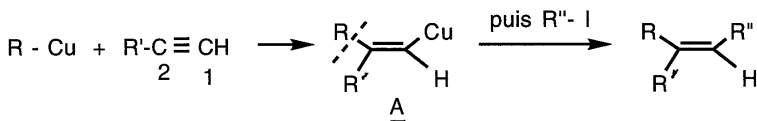
Il existe maintenant une foule de méthodes menant à R-Métal sans partir forcément de RX , et la quasi totalité des métaux du tableau de Mendeleiev a été explorée pour connaître les possibilités offertes en synthèse par les diverses liaisons carbone-métal. Outre les métaux principaux (exemple : Li, Na, Mg, Al) qui donnent des liaisons covalentes polaires (exemple du réactif de Grignard) des métaux de transition permettent d'atteindre des liaisons non covalentes : par participation des orbitales d vides d'un métal par exemple.

- Parmi les approches visant à créer une liaison carbone-métal, on a beaucoup développé l'addition d'hydrures métalliques à des alcènes :



Si le nouveau métallique formé est apte à réagir avec un substrat organique on pourra ensuite « accrocher » un reste R' à la place du métal. Le bilan global sera $\text{R}-\text{CH}=\text{CH}_2 \rightarrow \text{R}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{R}'$.

- Plus récemment, on a montré que non seulement l'hydrométallation mais aussi la carbométallation (addition d'un organométallique sur une liaison $-\text{C}=\text{C}-$ ou $-\text{C}\equiv\text{C}-$ était possible, on peut alors envisager deux synthèses successives dans le même ballon, par exemple :

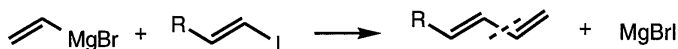


Le nouvel organométallique A correspond à la création d'une liaison C_2-R , il est ensuite utilisé pour créer une liaison $\text{C}_1-\text{R}''$ et la géométrie de l'alcène formé est unique.

On a ici un exemple de synthèse régiosélective (C_1 et C_2 ont joué un rôle différent) et stéréosélective (R'' fait face à R et non à R').

La stéréosélectivité est un thème majeur dans l'emploi d'organométalliques : on veut accéder à des structures uniques, sans former d'isomères, et cet aspect devient crucial dans l'élaboration de structures reconnues par l'organisme humain (médicament, parfum, arôme alimentaire) par les insectes ou les plantes (insecticides, pesticides), structures possédant très souvent des enchaînements éthyléniques E ou Z, et portant des carbones asymétriques.

- La mise en œuvre de plusieurs métaux (sels métalliques) dans le même réacteur s'est beaucoup développée : chacun des métalliques formés a un rôle propre qui permet la synthèse, ainsi la réaction :

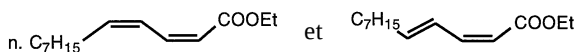


échoue totalement mais devient efficace en présence de quantités catalytiques d'un complexe Pd^0L_4 (par exemple : $\text{Pd}^0(\text{PR}_3)_4$) soluble dans les solvants organiques : ici

Pd^0 s'insère dans la liaison C-I et engendre $\text{R}-\text{CH}=\text{CH}-\text{Pd-I}$, $\text{L}_2 + \text{L}_2$, le magnésien est assez réactif pour substituer l'iode de ce dernier et former : $\text{R}-\text{CH}=\text{CH}-\text{Pd}(\text{L}_2)_2 + \text{MgXI}$. Puis ce complexe, instable, engendre $\text{R}-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-\text{R}$ ($+\text{Pd}^0\text{L}_2 + \text{L}_2$) qui reprend son rôle de catalyse).

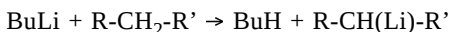
On voit qu'un organométallique « paresseux » ($\text{CH}_2=\text{CH}-\text{MgBr}$) est devenu très réactif, parce qu'il n'a plus à attaquer $\text{R}-\text{CH}=\text{CH}-\text{I}$ mais $\text{R}-\text{CH}=\text{CH}-\text{Pd}(\text{L}_2)_2$. Cet aspect a révolutionné bon nombre de stratégies de synthèse. Mais il faut que la configuration E ou Z des divers métalliques intermédiaires soit bien conservée et ne pas risquer le passage de l'un à l'autre.

Pour persuader l'auditoire de la reconnaissance par les cellules olfactives d'une liaison E ou Z, j'ai fait circuler un papier filtre imbibé d'une goutte de dodécadiénoate d'éthyle 2E, 4Z, et, à quelques centimètres, d'une goutte de son isomère 2E, 4E :

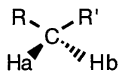


Le premier développe une magnifique odeur de poire William, le deuxième une odeur de « vieux caoutchouc » : on ne peut pas se tromper !

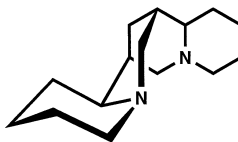
• Une approche très classique : la « métallation » a été aussi très développée ; elle concerne la formation d'un organolithien par réaction acido basique :



BuLi , base forte (conjuguée de l'acide C_4H_{10} (butane) très faible) peut arracher un H de $\text{RCH}_2\text{R}'$ si cet « acide » est plus fort que C_4H_{10} . On a alors formé un nouvel organolithien à partir de $\text{R}-\text{CH}_2-\text{R}'$. On sait faire maintenant des organolithiens associés (chélatés) à des bases optiquement actives comme la (-) spartéine (issue du monde végétal) : $\text{C}_4\text{H}_9\text{Li}$, (-) spartéine, complexe chiral, est devenu une base qui peut distinguer les deux H de :

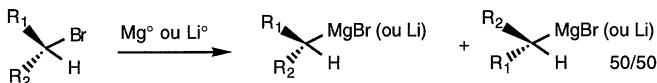


Spartéine

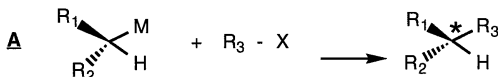


car son approche de Ha ou Hb devient sensible à la présence de R et R', différents, qui seront situés soit à sa droite, soit à sa gauche quand elle s'approche. Le lithien formé correspondra par exemple uniquement à la substitution de Ha par Li.

Mais le problème n'est pas résolu, car on savait dès le début du siècle qu'un organométallique (MgX , Li) porté par un carbone asymétrique n'est pas stable et se racémise :

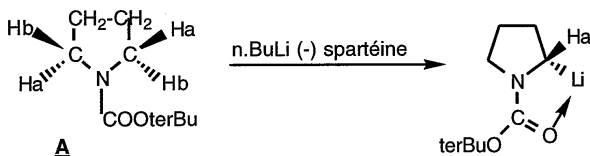


Le magnésien (ou lithien) n'a pas conservé la géométrie du dérivé bromé. Dans de nombreux cas, un lithien, dès -80°C , subit cette épimérisation ; donc la synthèse de molécules chirales selon :

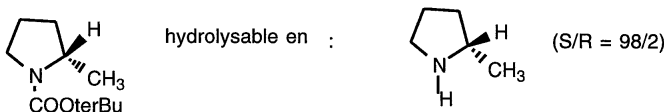


est a priori très délicate.

On sait maintenant, grâce à des groupes chélatants voisins du métal, stabiliser la structure de l'organométallique chiral, par exemple, si A est du type :



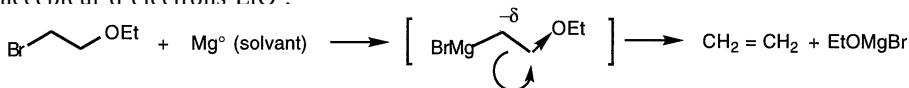
Les H les plus «acides» du substrat sont Ha et Hb. Le complexe $\text{n.BuLi (-) spartéine}$ reconnaît Ha et Hb, il sélectionne Hb et le nouveau lithien est stabilisé par chélation de l'oxygène voisin : on peut lui ajouter CH_3I et obtenir :



Dès lors, l'organométallique sur carbone chiral a pu être utilisé en synthèse.

• Composés dimétalliques

V. Grignard avait noté qu'il était impossible de former le magnésien de $\text{Br-CH}_2\text{-CH}_2\text{-OEt}$: Mg° , réducteur (à un ou à deux électrons) ne peut s'insérer durablement : on peut imaginer un magnésien labile qui perd rapidement le groupe accenteur d'électrons EtO :



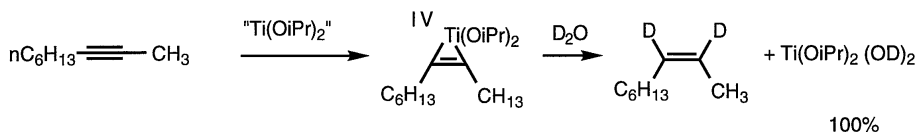
(ou une réduction directe) : on forme de l'éthylène et EtOMgBr : on a éliminé Br et OEt du substrat (élimination 1-2).

De même : $\text{Br-CH}_2\text{-CH}_2\text{-Br} + \text{Mg}^\circ \rightarrow \text{CH}_2 = \text{CH}_2 + \text{MgBr}_2$

et non : $\text{BrMgCH}_2\text{-CH}_2\text{Br}$ ou $\text{BrMg-CH}_2\text{-CH}_2\text{-MgBr}$.

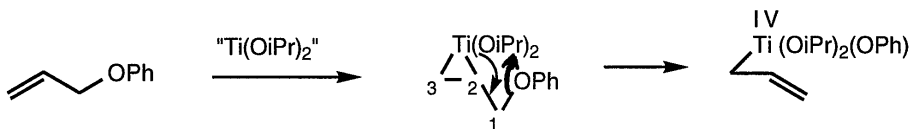
On a longtemps considéré comme impossible la formation d'un tel dimétallique 1,2 pour les structures simples du genre : Métal- $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-Métal}$.

Récemment, les dérivés du titane et du zirconium ont permis de contourner cet échec : un dérivé du titane (II) tel que $\text{Ti}(\text{OiPr})_2$ s'additionne sur un alcène ou un alcyne :

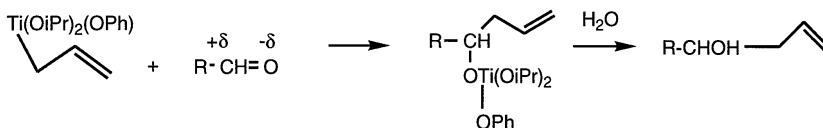


Les deux carbones sp de l'alcyne sont devenus deux organométalliques utilisables (ici hydrolyse par l'eau lourde en dideutero alcène Z).

On peut alors jouer sur l'élimination 1,2 vue plus haut : le même réactif opposé à un éther d'allyle et de phényle donne :

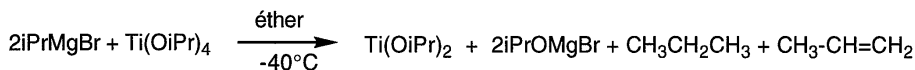


Ti, en cédant des électrons au carbone 2 favorise le départ de OPh. Le dimétallique intermédiaire donne cette fois un allyle titane très réactif. En ajoutant au milieu un aldéhyde, on aura :

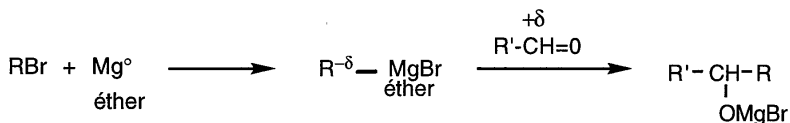


(A partir de l'éther de phényle et d'allyle).

Pour préparer «Ti(OiPr)₂» on utilise la propriété réductrice (encore !) d'un magnésien vis-à-vis de Ti^{IV} :

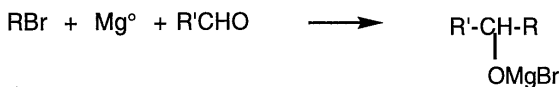


• On a vu que le caractère réducteur d'un métal permet de transformer un dérivé, RBr par exemple, en organométallique R-Métal qui servira en synthèse, par exemple :



En fait pour être sûr qu'un métallique s'est fait, il faut le caractériser (analyse élémentaire, spectroscopies, Rayons X).

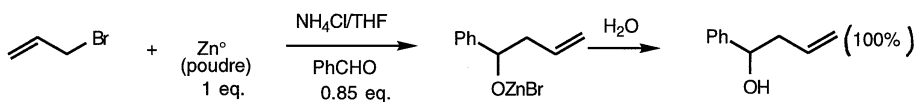
P. Barbier, directeur de Thèse de V. Grignard savait déjà en 1898 faire la réaction :



en mélangeant tous les ingrédients à la fois. Son élève a eu le mérite de faire l'organométallique d'abord, en l'absence de R'CHO et de l'utiliser ensuite avec une foule d'autres réactifs.

Le mécanisme très complexe $RX \rightarrow RMgX$ est encore étudié aujourd'hui, tout concourt à considérer une réaction en chaîne avec des étapes monoélectroniques.

La méthode «Barbier» (tous les réactifs à la fois) a permis récemment des synthèses directes avec le **zinc** :



Dans cette réaction, le zinc Métal «disparaît» en quarante-cinq minutes pour former un sel de Zn^{II} soluble, mais on pense que le zincique $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}_2\text{ZnBr}$ n'a pas été formé, car on est en milieu aqueux : toutefois le transfert des électrons a eu lieu (et le solvant n'est pas cher !).

Ce solvant est composé de cinq équivalents de solution saturée de NH_4Cl pour un équivalent de THF, et on opère sous agitation, à l'air.

On a réalisé une synthèse grâce à la réduction par un métal, sans faire d'organométallique !

- Malheureusement plusieurs phénomènes rendent l'expérimentation délicate dans les lycées et collèges :
 - La part d'enseignement réservée aux organométalliques est très limitée ;
 - Les métaux principaux Li, Mg, Al... peu chers, donnent les composés les plus sensibles à l'humidité (difficulté de manipulation sous atmosphère de diazote) ;
 - Les métaux de transition Rh, Pd, Ru qui peuvent s'affranchir de cette contrainte ne sont pas «du programme» et de plus sont chers... bien qu'ils aient permis des développements considérables ces vingt dernières années, souvent de façon catalytique ;
 - Les progrès spectaculaires de cette chimie «fine», permettant d'élaborer des structures uniques, sans la formation d'isomères indésirables ne peuvent être suivis que par des méthodes analytiques élaborées (RMN, polarimètre électronique...).

Chaque discipline scientifique peut se targuer d'avoir vu une explosion des connaissances dans son domaine depuis vingt ans.

Alors pourquoi choisir, et se laisser passionner par la chimie ? Sûrement pour son caractère immanent : connaître cet enchaînement atomique qui gère tous les phénomènes perceptibles directement. Que serait l'informatique si on ne savait pas faire un monocristal parfait de silicium ? Que serait la médecine sans tous les médicaments de synthèse ?

Il est un aspect particulièrement séduisant, celui de faire des molécules, des objets moléculaires, que la nature ne fait pas et qui permettent des avancées spectaculaires (exemple : la bouteille en «plastique») dont on reconnaît certes les limites (exemple : la pollution) mais que l'on corrigera ensuite (exemple : les plastiques biodégradables).

Dans cette création de molécules, la voie organométallique est particulièrement féconde : on n'a évoqué ici que quelques facettes de cet énorme ensemble.