

Composés organohalogénés

On appelle composés organohalogénés, ou halogénoalcane, les composés organiques comportant une liaison C-X où X est un halogène (F, Cl, Br ou I). On les note souvent RX, où R représente un groupe alkyle. Les fluoroalcane (possédant une liaison C-F) ont des propriétés et une réactivité très particulières; on ne les étudiera pas malgré leur importance (couches antiadhésives, joints...). On se limitera aux chloroalcane, aux bromoalcane et aux iodoalcane.

Les composés organohalogénés sont rares dans la nature (mais pas inexistant). La plupart sont des molécules synthétiques. Ils ont dorénavant une grande importance à trois titres :

- leur étude a permis de comprendre des mécanismes réactionnels très généraux et importants en chimie organique;
- leurs propriétés chimiques leur confèrent une réactivité intéressante pour certaines synthèses;
- ils sont utilisés comme insecticides (lindane), réfrigérants (les HFC), antibiotiques, solvants ininflammables (chloroforme, dichlorométhane), etc.

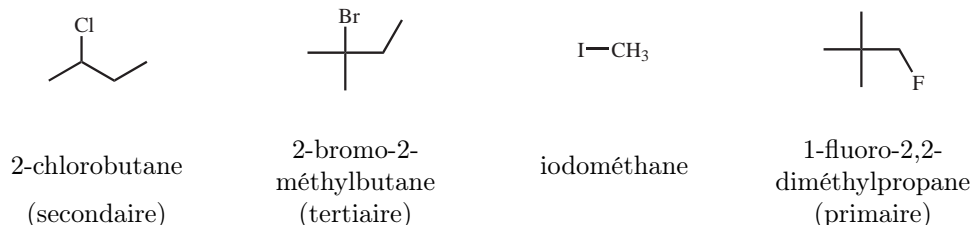
Plan du chapitre.

1. Présentation des halogénoalcane
 - 1.1 Nomenclature et classe
 - 1.2 La liaison C-X
 - 1.3 Synthèse des halogénoalcane par chloration des alcane
2. Réactivité des composés organohalogénés
 - 2.1 Expérience 1
 - 2.2 Expérience 2
 - 2.3 Substitution nucléophile et β -élimination
 - 2.4 Basicité et nucléophilie
3. Substitutions nucléophiles
 - 3.1 Les deux mécanismes limite SN1 et SN2
 - 3.2 Facteurs influençant le mécanisme
 - 3.3 Aspect stéréochimique des substitutions nucléophiles
 - 3.4 Compétition entre SN1 et SN2
4. β -éliminations
 - 4.1 Les deux mécanismes limite E1 et E2
 - 4.2 Compétition entre substitution nucléophile et β -élimination
 - 4.3 Régiosélectivité de la β -élimination
 - 4.4 Aspect stéréochimique des β -éliminations
5. Conclusion

1 Présentation des halogénoalcanes.

1.1 Nomenclature et classe.

On nomme les halogénoalcanes à l'aide d'un préfixe : fluoro-, chloro-, bromo- ou iodo-.

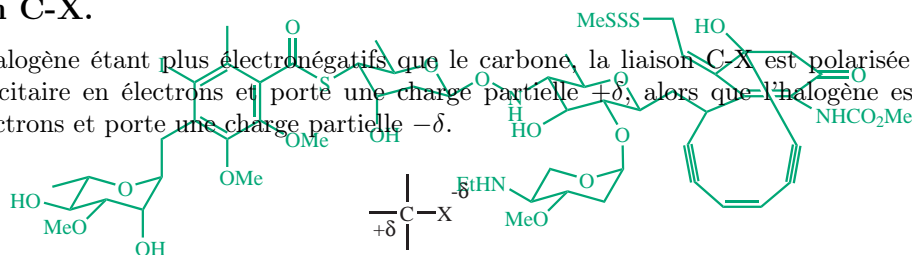


La **classe** de l'halogénoalcane dépend du nombre d'atomes de carbone auxquels est lié celui qui porte l'halogène. Si le carbone qui porte l'halogène est lié à :

- 1 seul autre atome de carbone, on dit que le composé halogéné est **primaire**,
- 2 autres atomes de carbone, il est **secondaire**,
- 3 autres atomes de carbone, il est **tertiaire**.

1.2 La liaison C-X.

Les atomes d'halogène étant plus électronégatifs que le carbone, la liaison C-X est polarisée : le carbone est légèrement déficitaire en électrons et porte une charge partielle $+\delta$, alors que l'halogène est légèrement excédentaire en électrons et porte une charge partielle $-\delta$.



La longueur de la liaison C-X augmente de F à I, car le rayon de l'atome d'halogène augmente. Cette évolution de la taille de l'atome d'halogène explique également que la liaison C-X soit de plus en plus polarisable de F à I. De ce fait, la rupture de la liaison est de plus en plus facile quand on descend la colonne des halogènes.

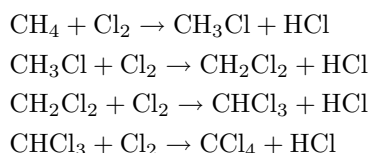
liaison	H_3C-H	H_3C-F	H_3C-Cl	H_3C-Br	H_3C-I
longueur (pm)	110	139	178	193	214
énergie ($kJ \cdot mol^{-1}$)	435	460	355	297	238
polarisabilité vol. ($10^{-30} m^3$)		0,62	2,56	3,63	5,65

En conséquence, la réactivité des liaisons C-X augmente lorsqu'on descend la colonne des halogènes.

1.3 Synthèse des halogénoalcanes par chloration des alcanes.

1.3.1 Faits expérimentaux.

Le réaction de chloration du méthane par le dichlore est possible soit à température élevée (supérieure à $300^\circ C$), soit à température ambiante en présence d'un rayonnement dans le proche ultra-violet (il suffit d'utiliser le rayonnement solaire). On observe la formation de quatre produits principaux selon les bilans suivants :



Le dichlorométhane (CH_2Cl_2), le trichlorométhane (CHCl_3) et le tétrachlorométhane (CCl_4) sont utilisés comme solvants en chimie organique ; ils dissolvent bien les composés organiques, sont non miscibles à l'eau, et sont ininflammables. Le tétrachlorométhane (ou tétrachlorure de carbone) est très toxique, les deux autres sont toxiques. Le trichlorométhane (ou chloroforme) a néanmoins été longtemps utilisé comme anesthésiant.

On observe en plus des produits précédents la formation d'un peu d'éthane. Ceci suggère un mécanisme radicalaire, l'éthane étant formé par recombinaison de deux radicaux méthyle au cours de l'étape de terminaison.

1.3.2 Mécanisme.

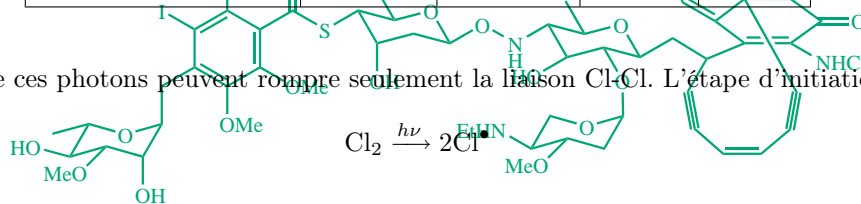
La réaction se déroule selon un mécanisme de substitution radicalaire en chaîne. L'étape d'initiation fait intervenir des photons ultra-violet. Par exemple, le rayonnement solaire qui parvient jusqu'à nous contient des photons de longueur d'onde 350 nm. L'énergie d'un photon est alors :

$$\frac{hc}{\lambda} = 5,67 \cdot 10^{-19} \text{ J}$$

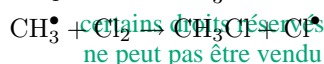
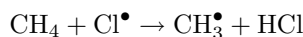
Par multiplication par le nombre d'Avogadro, on obtient l'énergie transportée par une mole de photons : $341 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$. Comparons cette valeur à quelques énergies de liaison :

liaison	$\text{H}_3\text{C} - \text{H}$	$\text{H}_3\text{C} - \text{Cl}$	$\text{Cl} - \text{Cl}$	$\text{H} - \text{Cl}$
énergie ($\text{kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$)	435	355	243	432

On constate que ces photons peuvent rompre seulement la liaison Cl-Cl. L'étape d'initiation est donc :

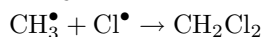
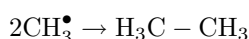
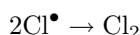


Les deux étapes de propagation sont :



Il s'agit d'une réaction en chaîne. Le produit formé (CH_3Cl) peut aussi réagir avec Cl^\bullet selon deux étapes de propagation analogues conduisant à CH_2Cl_2 , qui peut lui-même réagir, etc.

Les étapes de rupture permettent d'expliquer la formation d'éthane :

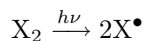


Le rendement photochimique de la réaction est le rapport du nombre de molécules de méthane consommées par le nombre de photons absorbés. Il peut atteindre 10^5 , ce qui signifie que la formation d'un seul radical Cl^\bullet conduit à la réaction de 10^5 molécules de méthane.

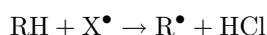
1.3.3 Généralisation.

On peut réaliser cette réaction sur d'autres alcanes. Pour un alcane RH, le mécanisme est identique, avec passage par un intermédiaire radicalaire R•. Cette réaction est peu intéressante, car pour un alcane assez gros, de nombreux atomes d'hydrogène différents peuvent subir la substitution par l'halogène. Le résultat est un mélange, qu'il est fastidieux de séparer. De plus, la réaction ne s'arrête pas à la monosubstitution; il y a donc dans le mélange des dérivés mono-, di-, tri-halogénés.

Étudions le cas des dihalogènes autres que le dichlore. La réaction d'initiation :



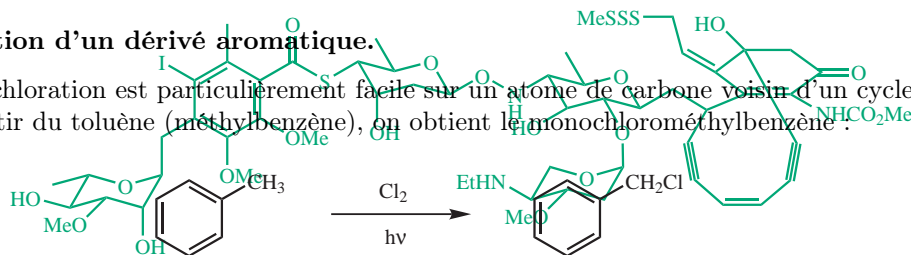
est d'autant plus facile que la liaison X-X est faible. Pour des raisons identiques à celles invoquées pour expliquer l'évolution de l'énergie des liaisons C-X (paragraphe 1.2), l'énergie de liaison diminue du difluor au diiode. D'autre part, l'étape de propagation :



est facile pour le fluor (mais non recommandée car fortement exothermique) et le chlore, difficile pour le brome, et très difficile pour l'iode. En conclusion, on peut facilement réaliser la chloration d'un alcane par cette méthode; l'introduction d'un autre halogène doit être faite selon un processus différent.

1.3.4 Halogénéation d'un dérivé aromatique.

La réaction de chloration est particulièrement facile sur un atome de carbone voisin d'un cycle aromatique. Par exemple, à partir du toluène (méthylbenzène), on obtient le monochlorométhylbenzène.



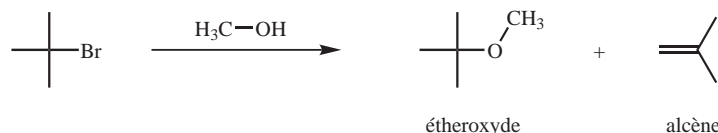
La réaction est particulièrement facile, car le radical intermédiairement formé est conjugué avec le cycle aromatique, et donc fortement stabilisé par mésomérie.

certains droits réservés
ne peut pas être vendu

2 Réactivité des composés organohalogénés.

2.1 Expérience 1.

Elle met en jeu un halogénoalcane tertiaire, le 2-bromo-2-méthylpropane, qu'on fait réagir sur le méthanol. Le mélange final contient un étheroxyde (contenant la fonction chimique C-O-C) et un alcène.

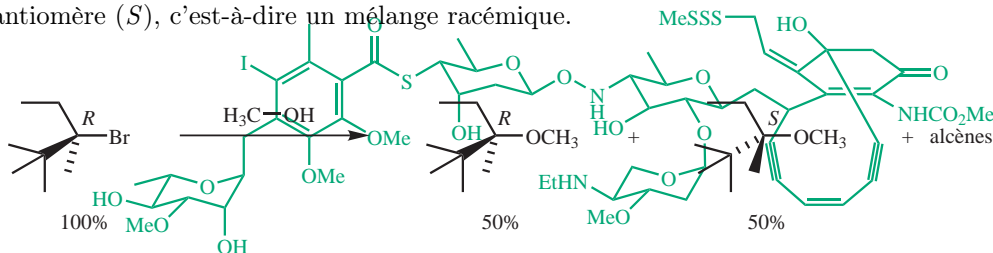


L'étheroxyde est obtenu majoritairement dans ce cas particulier. Cependant, si on augmente la température, on augmente la proportion d'alcène formé ; ce dernier reste cependant généralement un produit secondaire de la réaction.

La vitesse de la réaction augmente dans un solvant polaire, ce qui suggère le passage par un intermédiaire de type ionique.

BCPST1 Fénelon
Nicolas Clatin 2007

Dans le cas où le carbone portant l'halogène est asymétrique, et qu'on part d'un composé énantiomériquement pur, il y a racémisation au cours de la réaction menant à l'étheroxyde. Ainsi, partant du 3-bromo-2,2,3-triméthylpentane, l'étheroxyde obtenu est chiral, et on observe la formation de 50% de l'énantiomère (*R*) et 50% de l'énantiomère (*S*), c'est-à-dire un mélange racémique.

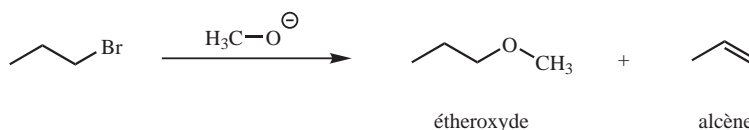


L'absence de stéréosélectivité de la réaction est compatible avec un intermédiaire de type carbocation.

2.2 Expérience 2.

certains droits réservés
ne peut pas être vendu

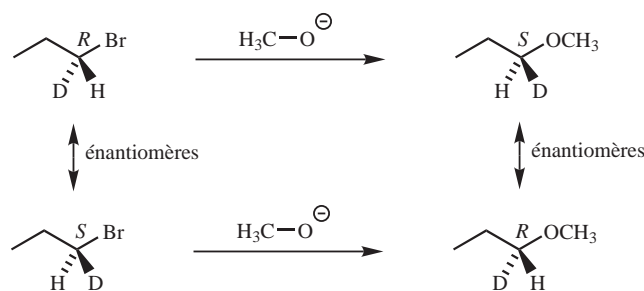
Elle met en jeu un halogénoalcane primaire, le 1-bromopropane, qu'on fait réagir sur l'ion méthanolate (base conjuguée du méthanol).



En jouant sur les conditions expérimentales, on peut favoriser la formation de l'un ou l'autre produit. En particulier, si on augmente la température, on augmente la proportion d'alcène formé ; celui-ci peut devenir majoritaire dans certaines conditions.

La polarité du solvant n'a quasiment aucune influence sur la vitesse de la réaction. Il est donc peu probable qu'il y ait passage par un intermédiaire ionique.

Si l'halogénoalcane est chiral, et l'étheroxyde obtenu aussi, on constate que la réaction est **énantiosélective**. Par exemple, le (*R*)-1-bromo-1-deutérop propane conduit exclusivement à l'étheroxyde de configuration (*S*). Si en outre, on fait la même réaction en partant du (*S*)-1-bromo-1-deutérop propane, on obtient l'autre énantiomère de l'étheroxyde. Deux énantiomères différents de l'halogénoalcane de départ conduisent à deux énantiomères différents de l'étheroxyde ; la réaction est donc **énantiospécifique**.

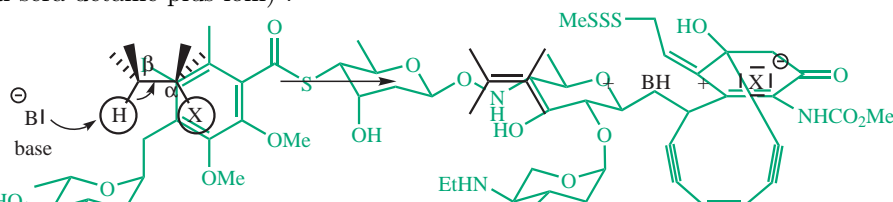


Le stéréospécificité exclut qu'il y ait passage par un carbocation ou tout autre intermédiaire ayant un site réactif plan.

2.3 Substitution nucléophile et β -élimination.

2.3.1 La réaction de β -élimination.

Dans les deux expériences, la formation des alcènes est due à une réaction de β -élimination (notée E), au cours de laquelle l'atome d'halogène et un atome d'hydrogène sont éliminés de la molécule. Si on appelle α le carbone qui porte l'halogène, l'hydrogène impliqué se trouve sur un carbone directement lié au carbone α , appelé un carbone en position β . Le schéma du réarrangement électronique est le suivant (attention ! ceci n'est pas le mécanisme, qui sera détaillé plus loin) :



Étant donnée la polarisation de la liaison C-X, les deux électrons sont emportés par l'atome d'halogène lors de la rupture de cette liaison. L'halogène part donc sous la forme d'un ion halogénure. Dès lors, les électrons de la liaison π ne peuvent provenir que de la liaison C-H, c'est-à-dire que l'atome d'hydrogène part sous forme d'un ion H^+ . En conséquence, la **réaction de β -élimination nécessite la présence d'une base** dans le milieu réactionnel. Dans l'expérience 1, c'est le méthanol qui joue ce rôle (base faible), et dans l'expérience 2, c'est l'ion méthanolate (base forte).

On peut également souligner que la réaction de β -élimination nécessite impérativement la présence d'un atome d'hydrogène en position β . Dans le cas contraire, cette réaction ne peut avoir lieu.

Il existe d'autres réactions d'élimination : α -élimination, γ -élimination. Il est donc important de parler de β -élimination et non d'élimination tout court. Seules les β -éliminations sont au programme.

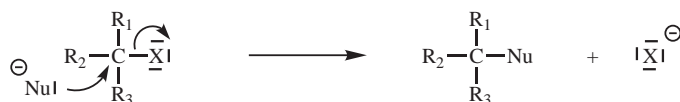
2.3.2 La réaction de substitution nucléophile.

Dans les expériences 1 et 2, la formation des étheroxydes est due à une réaction de **substitution nucléophile** (notée SN), au cours de laquelle l'atome d'halogène est remplacé par un autre groupe.

La liaison C-X étant polarisée $-\delta$ sur l'halogène, celui-ci quitte la molécule sous forme d'un ion halogénure. En outre, le carbone est chargé $+\delta$, c'est-à-dire que c'est un site électrophile. Le groupe qui vient substituer l'halogène est donc un nucléophile, qui met en partage un doublet non liant avec le carbone lié à l'halogène.

Il existe de très nombreux nucléophiles, qu'on peut regrouper en trois familles, pour lesquelles le bilan réactionnel est légèrement différent. Attention ! les schémas suivants ne sont pas des mécanismes.

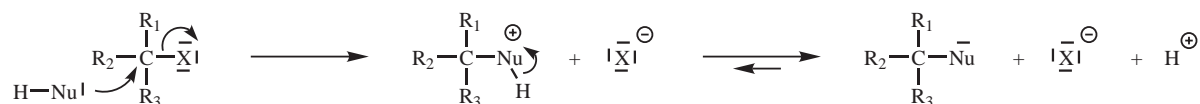
- Si le nucléophile est chargé négativement (par exemple un halogénure comme I^- ou Br^- , l'ion hydroxyde HO^- , un ion alcoolate RO^- tel le méthanolate, l'ion cyanure ^-CN , etc), le produit formé est de même charge que l'halogénoalcane de départ.



- Si le nucléophile est neutre (par exemple une amine tertiaire comme la triméthylamine $N(CH_3)_3$), le site nucléophile est porteur d'une charge positive à la fin de la réaction (ion ammonium par exemple).



- Si le nucléophile est neutre mais porte un hydrogène labile sur le site nucléophile (par exemple l'eau, un alcool ROH, l'ammoniac NH_3 , une amine primaire ou secondaire, etc), on obtient un composé porteur d'une charge positive sur le site nucléophile, qui évolue vers un composé neutre par libération d'un proton, selon un équilibre acido-basique généralement très déplacé vers la droite.



BCPST1 Fénelon

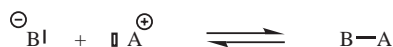
Clés 2007

Le produit formé dépend de la nature du nucléophile. Les plus classiques sont présentés ci-dessous.

nucléophile	composé obtenu	exemple
H_2O, HO^-	alcool	
ROH, RO^-	étheroxyde	
H_2S, HS^-	thiol	
RSH, RS^-	thioéther	
NH_3, amine	amine, ammonium	
$PH_3, \text{phosphine}$	phosphine, phosphonium	
halogénure X^-	halogénoalcane	
cyanure ^-CN	nitrile	
alcynure $RC \equiv C^-$	alcyne	

2.4 Basicité et nucléophilie.

Basicité de Lewis et nucléophilie sont deux concepts qui sont liés, mais ne sont pas équivalents. Une base de Lewis est une espèce porteuse d'un doublet non liant, susceptible de réagir avec un acide de Lewis, selon une réaction de la forme :

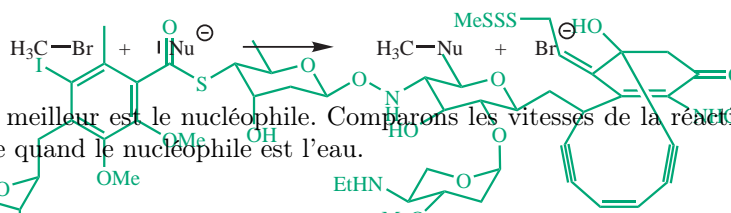


La basicité est un **concept thermodynamique**, relié à la notion d'équilibre acido-basique. Le caractère basique est mesuré par la constante d'équilibre de la réaction, qui donne les proportions des espèces à l'équilibre :

$$K^{\circ} = \frac{[\text{BA}]_{\text{eq}}}{[\text{B}^{-}]_{\text{eq}}[\text{A}^{+}]_{\text{eq}}}$$

Meilleure est la base, plus l'équilibre précédent est déplacé vers la droite, c'est-à-dire plus la proportion de base qui a réagi est importante.

Un nucléophile est une espèce susceptible de mettre en partage un de ses doublets non liant avec un site électrophile, c'est-à-dire déficitaire en électrons. La nucléophilie mesure la facilité avec laquelle le doublet est mis en partage, c'est-à-dire la vitesse à laquelle le processus a lieu ; c'est un **concept cinétique**. Soit la réaction de substitution nucléophile suivante :



Plus la vitesse est grande, meilleur est le nucléophile. Comparons les vitesses de la réaction dans le cas de divers nucléophiles à la vitesse quand le nucléophile est l'eau.

nucléophile	H ₂ O	CH ₃ CO ₂ ⁻	Cl ⁻	Br ⁻	HO ⁻	I ⁻	CN ⁻
$v_{\text{Nu}}/v_{\text{H}_2\text{O}}$	1	500	500	3160	15900	50200	126000

On constate que le caractère nucléophile augmente :

- quand la charge augmente pour un site nucléophile identique (HO⁻ meilleur nucléophile que H₂O), car il y a une attraction électrostatique entre le nucléophile chargé négativement et le carbone électrophile de l'halogénoalcane ;
- quand la polarisabilité augmente (I⁻ meilleur nucléophile que Br⁻, lui-même meilleur que Cl⁻), car le doublet électronique peut se déformer plus facilement et est susceptible d'être mis en commun plus facilement.

Les deux concepts, basicité de Lewis et nucléophilie, sont reliés : une base forte est généralement un bon nucléophile. Cependant, la relation n'est pas automatique ; une réaction acido-basique peut être totale (constante d'équilibre très grande), mais la base du couple mis en jeu peut ne réagir en tant que nucléophile que de façon très lente (vitesse très petite).

La relation avec la basicité selon Brönsted est également délicate. La basicité de Brönsted est le cas particulier de la basicité de Lewis si l'acide est l'ion H⁺. Il existe d'excellents nucléophiles qui sont de mauvaises bases de Brönsted (l'ion cyanure NC⁻ est une base de Brönsted faible dans l'eau), voire n'ont aucune propriété basique selon Brönsted (l'ion iodure I⁻ n'est absolument pas basique car l'acide iodhydrique HI est un acide très fort).

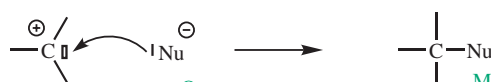
3 Substitutions nucléophiles.

3.1 Les deux mécanismes limite SN1 et SN2.

En fonction de l'halogénoalcane, du nucléophile et des conditions expérimentales, le mécanisme des substitutions nucléophiles diffère. On peut cependant identifier deux *mécanisme limite*, appelé substitution nucléophile monomoléculaire (SN1) et substitution nucléophile bimoléculaire (SN2), qui expliquent la plupart des faits expérimentaux dans les cas simples. Le mécanisme réel d'une réaction de substitution nucléophile est intermédiaire entre ces deux mécanismes limite, et se rapproche plus ou moins de l'un ou l'autre.

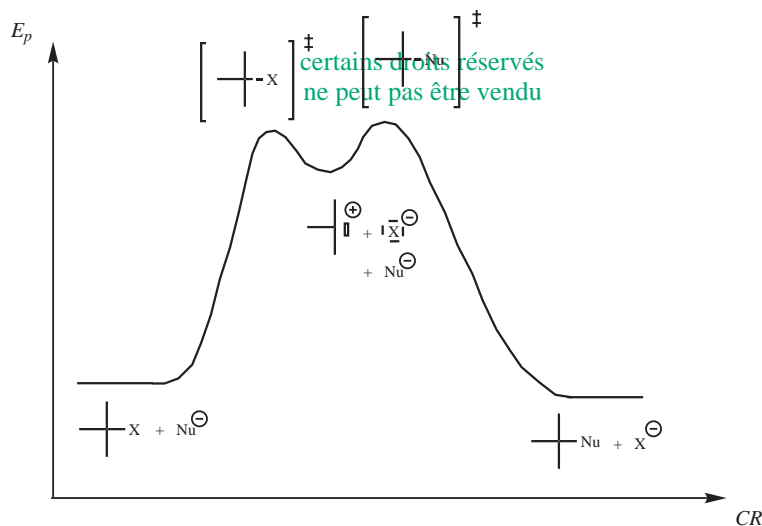
3.1.1 Mécanisme SN1.

Il s'agit du mécanisme qui permet d'expliquer la formation de l'étheroxyde dans l'expérience 1, avec perte de toute information stéréochimique au niveau du carbone porteur de l'halogène. Le mécanisme proposé est en deux étapes, et implique le passage par un carbocation.



Le carbocation est issu de la rupture de la liaison C-X. L'halogène part, sous forme d'un ion halogénure, en emportant les deux électrons de la liaison, puisqu'il est plus électronégatif que le carbone. Cette étape est réversible, c'est-à-dire que le carbocation formé peut se recombiner immédiatement avec l'ion halogénure libéré. Dans une seconde étape, le nucléophile vient se fixer sur le carbocation.

Le carbocation étant peu stable, il est plus élevé en énergie que l'halogénoalcane initial et que le composé final. En appliquant le postulat de Hammond aux états de transition, le profil réactionnel est donc de la forme :



La première étape de ce mécanisme est la plus difficile, car elle nécessite le franchissement d'une barrière énergétique importante. La **première étape** est donc **limitante**. Comme elle met en jeu un seul réactif, on dit qu'elle est **monomoléculaire** ou de **molécularité 1**, d'où le nom de **substitution nucléophile monomoléculaire** (SN1) donné à cette réaction.

La première étape étant cinétiquement déterminante, la vitesse de la réaction dépend alors uniquement de la concentration de l'halogénoalcane et pas de celle du nucléophile : $v = k[\text{RX}]$, c'est-à-dire qu'elle est du premier ordre. Voir le cours sur les mécanismes réactionnels.

3.1.2 Mécanisme SN2.

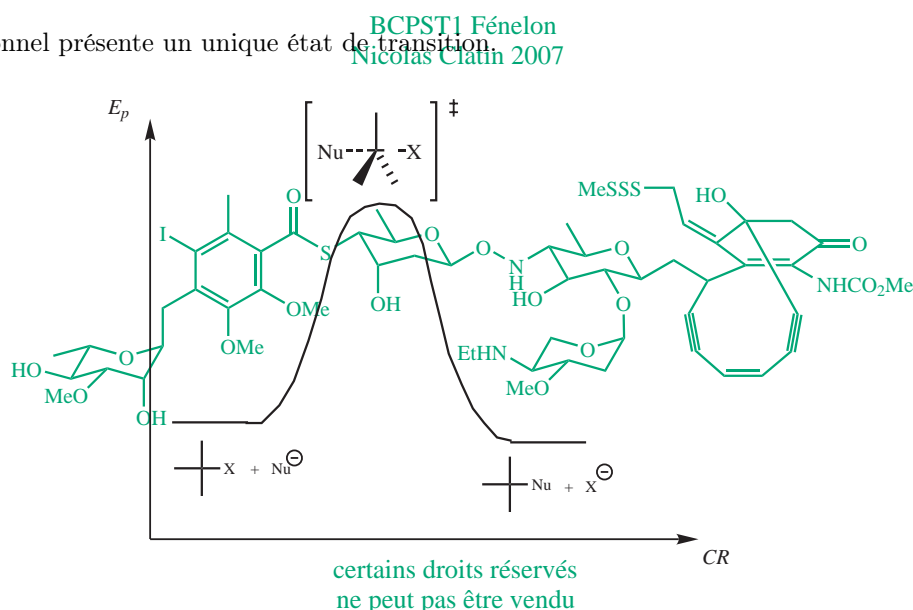
Pour la formation de l'étheroxyde dans l'expérience 2, qui est stéréospécifique, on propose un **mécanisme concerté** (ou **synchrone**) : le départ de l'ion halogénure et l'arrivée du nucléophile se font simultanément. La réaction se déroule donc en une seule étape.



L'unique étape de la réaction est évidemment l'étape limitante. Elle met en jeu deux réactifs ; on dit qu'elle est **bimoléculaire** ou de **molécularité 2**, d'où le nom de **substitution nucléophile bimoléculaire** SN2.

La loi de vitesse est alors de la forme : $v = k [\text{RX}] [\text{Nu}^-]$. La réaction est du deuxième ordre dans le cas général. Cependant, elle peut s'avérer du premier ordre en cas de dégénérescence de l'ordre, en particulier si le nucléophile est le solvant.

Le profil réactionnel présente un unique état de transition.



3.2 Facteurs influençant le mécanisme.

3.2.1 Influence du nucléofuge.

Le **nucléofuge** ou **groupe partant** est l'espèce qui quitte la molécule ; c'est ici l'halogène. Dans les deux mécanismes, le départ du nucléofuge a lieu dans l'étape limitante ; il a donc une influence sur la vitesse de la réaction. La vitesse augmente si X est un meilleur nucléofuge, c'est-à-dire a une plus grande aptitude à partir. On constate que le caractère nucléofuge augmente dans la série :



En d'autres termes, plus la liaison C-X est polarisable, plus elle se rompt facilement. Cet état de fait est regrettable, car les chloroalcane sont nettement moins chers que les bromoalcane et les iodoalcane.

3.2.2 Influence du nucléophile.

Le nucléophile n'intervient pas dans l'étape limitante du mécanisme de SN1. Son influence est donc faible dans ce mécanisme, c'est-à-dire que la nature du nucléophile influe peu sur la vitesse d'une SN1. Cependant, s'il y a plusieurs nucléophiles possibles dans le milieu réactionnel, c'est le meilleur qui réagit en priorité sur le carbocation lors de la seconde étape.

En revanche, le nucléophile intervient dans l'étape limitante du mécanisme de SN2. La vitesse de la réaction augmente avec la nucléophilie du nucléophile. **La SN2 est favorisée en présence de bons nucléophiles.** Il intervient également un problème de taille. Un nucléophile très encombré aura plus de mal à réagir sur le carbone portant l'halogène qu'un nucléophile petit. On reviendra sur ce point lorsqu'on discutera de la compétition entre la substitution nucléophile et l'élimination.

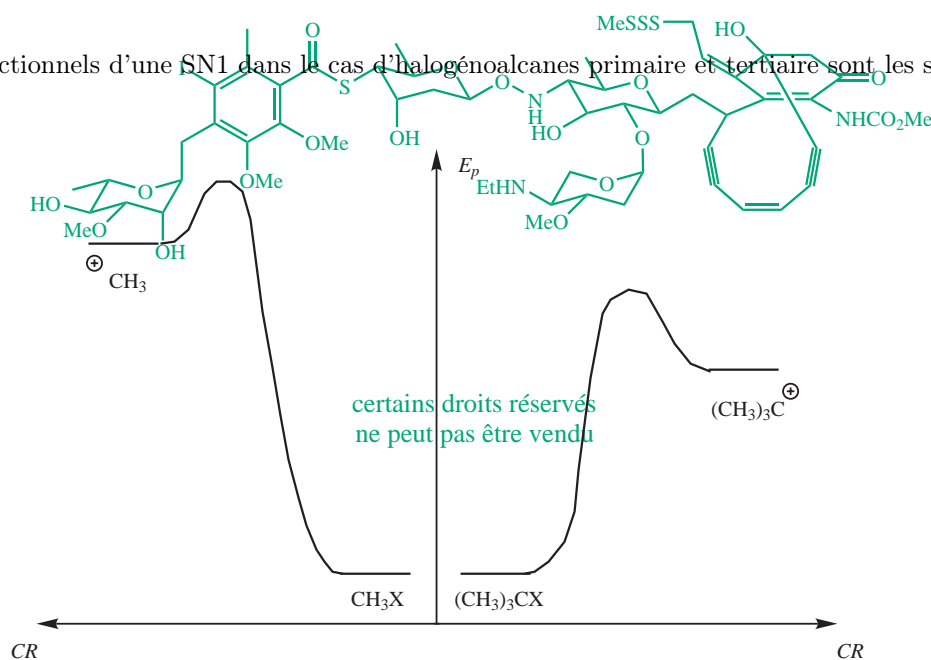
3.2.3 Influence du substrat R.

Le **substrat** est la partie de la molécule qui n'est pas transformée au cours de la réaction, donc toute la partie liée à l'halogène. Son influence est prépondérante, car la structure du substrat gouverne directement la stabilité du carbocation formé.

Considérons tout d'abord le cas de la SN1. La réaction ne peut se faire que si le premier état de transition n'est pas trop haut en énergie, donc si le carbocation n'est pas trop instable d'après le postulat de Hammond. En d'autres termes, la réaction est d'autant plus facile que le carbocation est stabilisé. Les SN1 se font donc sur des halogénoalcanes tertiaires, ou secondaires, mais quasiment jamais sur des primaires, puisque la présence de groupes alkyle sur le carbone lacunaire **stabilise celui-ci par effet inductif donneur**. La réactivité augmente donc dans la série :

Pour la **SN1** : RX tertiaire > RX secondaire >> RX primaire > CH₃X

Les profils réactionnels d'une SN1 dans le cas d'halogénoalcanes primaire et tertiaire sont les suivants :



La substitution nucléophile monomoléculaire est également favorisée si le **carbocation est stabilisé par mésomérie**, c'est-à-dire si la lacune électronique est conjuguée avec un doublet d'électrons π liant ou non liant.

Les réactions dont les produits majoritaires sont ceux issus des états de transition les plus bas en énergie sont dites *sous contrôle cinétique*. Voir à ce propos le cours sur les mécanismes réactionnels.

Le cas de la SN2 est différent. Le nucléophile attaque directement le carbone portant l'halogène, alors que sa géométrie est encore de type AX₄. L'accessibilité du site électrophile est donc bien moins grande que pour la SN1, dans laquelle le site électrophile est localement plan.



La réaction est d'autant plus facile que le carbone est accessible. Plus le carbone est de classe petite, c'est-à-dire plus il porte d'atomes d'hydrogène, plus l'approche est facile. Pour la SN2, on observe donc un ordre de réactivité inversé par rapport à la SN1 :

Pour la **SN2** : CH₃X > RX primaire > RX secondaire >> RX tertiaire

3.2.4 Influence du solvant.

Dans le cas de la SN1, l'étape limitante consiste en la rupture de la liaison C-X pour former deux entités ioniques. Le départ du nucléofuge est donc favorisé dans les solvants dissociants (ϵ_r grand), car la séparation des ions R⁺ et X⁻ est favorisée. En outre, le carbocation est d'autant plus stabilisé qu'il est bien solvato, ce qui est le cas dans un solvant polaire. Les SN1 sont donc favorisées dans les **solvants polaires et dissociants**. La vitesse de formation du carbocation issu du 2-chloro-2-méthylpropane a été mesurée dans l'eau et dans l'éthanol : on obtient $\frac{v_1}{v'_1} = 300000$.



En revanche, l'influence du solvant est faible dans une SN2, car l'attaque du nucléophile est directe ; il n'y a aucun intermédiaire à stabiliser. Cependant, si le nucléophile est chargé, la réaction est facilitée dans un solvant peu solvato, car l'anion n'est alors pas solvato, et son doublet est très réactif. Au contraire, dans un solvant polaire, un nucléophile chargé ne pourra accéder au carbone électrophile qu'après dissociation de sa couche de solvation. Cet effet est cependant secondaire par rapport à l'influence de la classe de l'halogénoalcane.

3.2.5 Influence de « catalyseurs ».

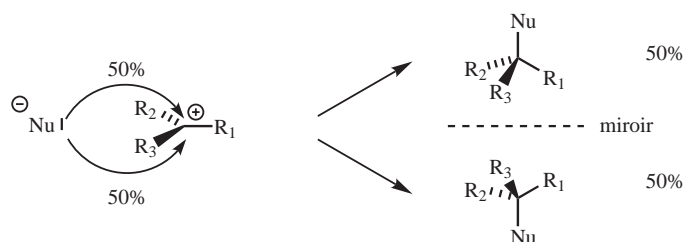
Des substances qui précipitent les ions halogénures tirent la réaction vers dissociation de RX. C'est le cas des ions argent. Dans ce cas, les ions X⁻ sont éliminés du milieu réactionnel par précipitation d'un halogénure d'argent AgX_(s), empêchant l'étape 1 de se faire en sens inverse.

Dans la mesure où les ions Ag⁺ ne sont pas régénérés, c'est par un abus de langage (fréquent) qu'on les appelle « catalyseurs ».

3.3 Aspect stéréochimique des substitutions nucléophiles.

3.3.1 Substitution nucléophile monomoléculaire.

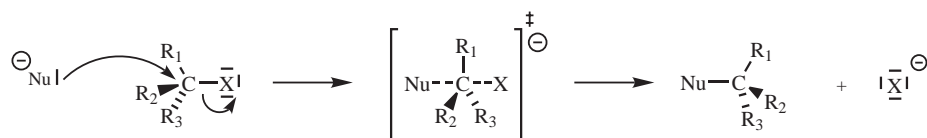
Le carbocation qui apparaît intermédiairement possède une structure plane puisque la géométrie autour du carbone lacunaire est de type AX₃. L'arrivée du nucléophile peut alors se faire par l'une ou l'autre face du carbocation de façon équiprobable. Si le carbone est asymétrique dans le produit final, il est alors sous les deux configurations en même proportions. Il y a **racémisation** au niveau de l'atome de carbone réactif.



Attention! on n'obtient pas nécessairement un mélange racémique. En effet, s'il y a un autre atome de carbone asymétrique dans la molécule, celui-ci n'est pas affecté par la réaction ; on obtient alors un mélange de diastéréoisomères. La racémisation n'implique que le carbone qui subit l'attaque nucléophile.

3.3.2 Substitution nucléophile bimoléculaire.

Dans le cas de la SN2, l'attaque directe se fait par l'arrière, c'est-à-dire du côté opposé à la liaison C-X ; c'est une **attaque en anti** ou **attaque dorsale**. Il y a passage par un état de transition de géométrie bipyramidale à base triangulaire, dans lequel la liaison C-X est partiellement rompue, et la liaison C-Nu partiellement formée. La molécule subit alors une **inversion de Walden** (ou un effet parapluie, *umbrella effect*), nom donné au fait que les autres liaisons engagées par le carbone qui réagit se retournent à la manière des baleines d'un parapluie.

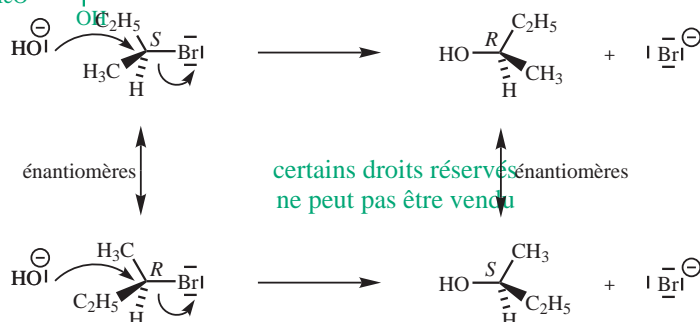


Dans le cas où l'halogénoalcane est énantiomériquement pur, et que le carbone reste asymétrique dans le produit final, on obtient un unique énantiomère, sur les deux qu'on pourrait *a priori* obtenir. La réaction ne conduit donc qu'à un seul stéréoisomère sur tous les stéréoisomères possibles de la molécule finale ; la réaction est **stéréosélective** à 100%.

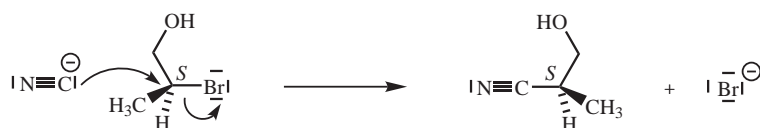
Par exemple, la réaction de l'ion hydroxyde sur le (*S*)-2-bromobutane conduit exclusivement au (*R*)-butan-2-ol, l'énantiomère de configuration (*S*) n'étant pas obtenu.



Dans l'exemple précédent, l'énantiomère (*S*) de l'halogénoalcane conduit à l'énantiomère (*R*) de l'alcool. Au contraire, partant de l'énantiomère (*R*) de l'halogénoalcane, on obtient l'énantiomère (*S*) de l'alcool. Deux énantiomères du produit initial conduisent à deux énantiomères différents du produit final ; la réaction est stéréospécifique et plus précisément **énantiospécifique** à 100%.



Il faut bien faire attention aux ambiguïtés de vocabulaire. Pour parler de l'inversion de Walden, on dit souvent qu'il y a *inversion de configuration*. Cette appellation est dangereuse, et il vaut mieux parler d'**inversion relative de configuration**. En effet, le terme inversion de configuration laisse penser que partant d'un carbone (*R*), on arrive toujours à un carbone (*S*) et inversement, or il n'en est rien : cela dépend si l'ordre de priorité des substituants reste le même. Ainsi dans l'exemple suivant, il y a retournement des liaisons selon l'inversion de Walden, c'est-à-dire que l'arrangement géométrique des groupes les uns par rapport aux autres change ; en revanche, la configuration absolue du carbone asymétrique reste inchangée.



3.4 Compétition entre SN1 et SN2.

Un halogénoalcane peut *a priori* subir une substitution nucléophile monomoléculaire ou bimoléculaire. Les deux mécanismes sont **en compétition** dans le milieu réactionnel. On peut cependant retenir les règles suivantes :

- si l'halogénoalcane est primaire, la SN2 est très favorisée ;
- si l'halogénoalcane est tertiaire, la SN1 est très favorisée ;
- si l'halogénoalcane est secondaire, il faut considérer d'autres facteurs pour pouvoir trancher.

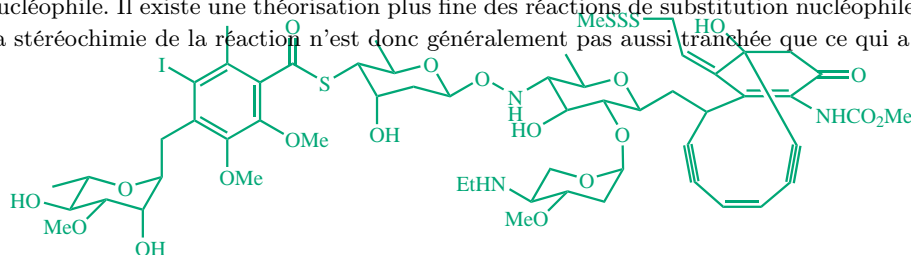
Attention! ces règles sont très simplificatrices. En effet, il peut y avoir un mécanisme de SN1 dans le cas d'un halogénoalcane primaire qui conduirait à un carbocation très stabilisé par mésomérie (en particulier par conjugaison avec un cycle aromatique).

Lorsque la conclusion est difficile, on peut considérer les paramètres suivants :

- en utilisant un solvant polaire et dissociant, on favorise la SN1, alors qu'en utilisant un solvant apolaire, on favorise la SN2 ;
- un nucléophile encombré peut difficilement atteindre le carbone portant l'halogène, ce qui défavorise la SN2 ;
- un bon nucléophile favorise la SN2.

BCPST1 Fénelon
Nicolas Clatin 2007

Les mécanismes SN1 et SN2 sont des cas limite idéaux. Le mécanisme réel est la plupart du temps intermédiaire entre les deux : la rupture de la liaison C-X n'est ni totalement synchrone (cas de la SN2) ni totalement antérieure (cas de la SN1) à l'arrivée du nucléophile. Il existe une théorisation plus fine des réactions de substitution nucléophile (diagrammes de More o'Ferral). La stéréochimie de la réaction n'est donc généralement pas aussi tranchée que ce qui a été présenté.



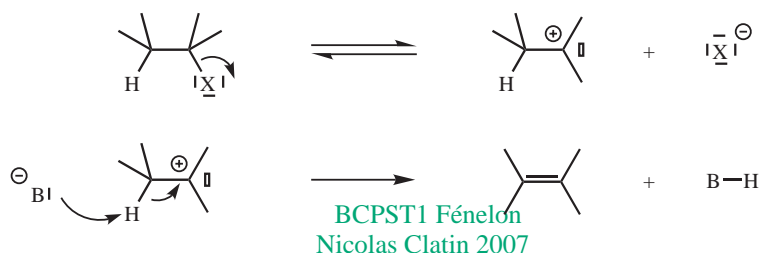
certains droits réservés
ne peut pas être vendu

4 β -liminations.

4.1 Les deux mécanismes limite E1 et E2.

4.1.1 Mécanisme E1.

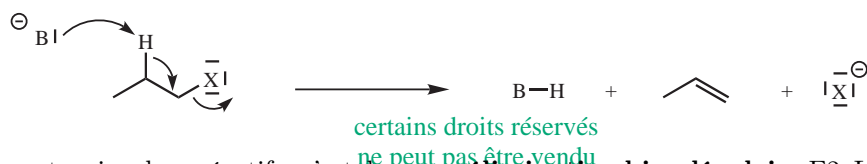
Pour expliquer la formation de l'alcène dans l'expérience 1, on suggère un mécanisme en deux étapes. Dans une première étape, il y a formation d'un carbocation par rupture de la liaison C-X. Dans une seconde étape, une base de Brønsted, notée ici B⁻, vient arracher un hydrogène en position β , c'est-à-dire situé sur un carbone voisin du carbone lacunaire. Cet hydrogène est arraché sous forme d'un ion H⁺; les deux électrons de la liaison C-H forment le doublet π de la double liaison créée.



La première étape est limitante et ne met en jeu qu'une seule molécule; la réaction est une **élimination monomoléculaire** E1. L'étape limitante étant identique à celle de la SN1, les deux réactions ont la même loi de vitesse, le même profil réactionnel, et les facteurs qui les influencent sont identiques.

4.1.2 Mécanisme E2.

Pour expliquer la formation de l'alcène dans l'expérience 2, on suggère un mécanisme en une unique étape, au cours de laquelle une base de Brønsted arrache un hydrogène en position β concomitamment à la rupture de la liaison C-X. Les électrons de la liaison C-H se relocalisent sous forme d'une liaison π au cours du processus. Les trois mouvements électroniques ont lieu simultanément; c'est une **réaction concertée**.



L'unique étape met en jeu deux réactifs; c'est donc une **élimination bimoléculaire** E2. Le profil réactionnel et les facteurs influençant la E2 sont les mêmes que pour la SN2, à l'exception de la classe du substrat. À cause de la **décompression stérique** due au passage d'une géométrie AX₄ à une géométrie AX₃, la E2 est tout à fait favorable dans le cas des halogénoalcane tertiaires. En outre, les problèmes d'approche sont moins cruciaux que dans le cas de la SN2; en effet, le nucléophile doit parvenir jusqu'à un atome de carbone lié à 4 voisins dans le cas d'une SN2, alors que la base doit parvenir à un atome d'hydrogène qui est nécessairement en bout de molécule, dans le cas d'une E2.

4.2 Compétition entre substitution nucléophile et β -élimination.

4.2.1 Problème posé par la compétition.

La substitution nucléophile et la β -élimination sont en compétition dans le milieu réactionnel, puisqu'elles se déroulent sur le même réactif. Un même halogénoalcane peut donc *a priori* conduire à des produits de substitution et des produits d'élimination. Comme on ne cherche usuellement à réaliser une seule réaction, il faut viser à favoriser fortement celle qui est intéressante par rapport à l'autre.

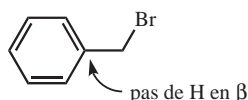
La plupart du temps, l'élimination E1 sur un halogénoalcane est une réaction secondaire de la SN1, et on cherche généralement (mais pas toujours) à la limiter au maximum. Dans le cas des mécanismes bimoléculaires, il est en revanche tout à fait possible de favoriser soit la SN2 soit la E2 en jouant sur les conditions réactionnelles.

4.2.2 Influence de la température.

Une β -élimination nécessitant la rupture d'une liaison C-H très stable, elle est favorisée à haute température. On a donc intérêt à travailler à basse température pour limiter l'élimination.

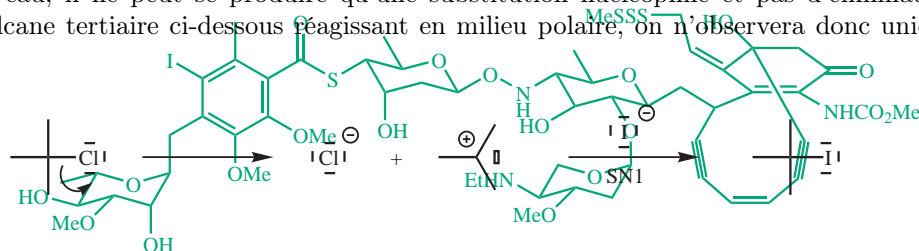
4.2.3 Présence d'un H en position β .

Pour qu'une β -élimination ait lieu, il faut impérativement que l'halogénoalcane possède un hydrogène en position β . Ainsi le bromométhylbenzène peut-il subir une substitution nucléophile, mais pas une élimination.

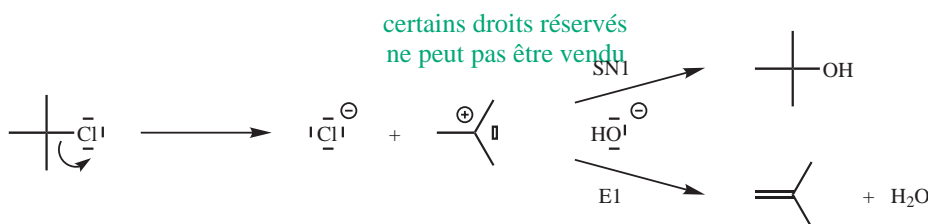


4.2.4 Basicité du nucléophile.

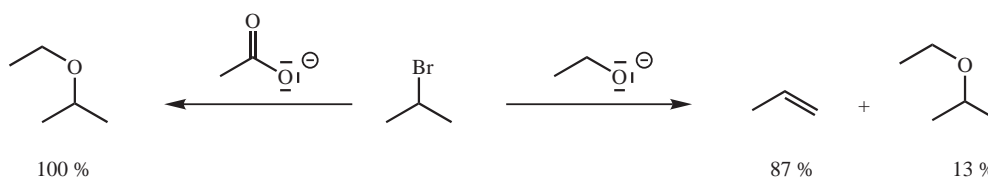
L'élimination nécessite la présence d'une base de Brønsted, susceptible de capter l'hydrogène en β . L'élimination est donc d'autant plus favorisée que le nucléophile utilisé est basique au sens de Brønsted. Par exemple, si le nucléophile est l'ion iodure I^- , qui est un excellent nucléophile mais une base indifférente dans l'eau, il ne peut se produire qu'une substitution nucléophile et pas d'élimination. Dans le cas de l'halogénoalcane tertiaire ci-dessous réagissant en milieu polaire, on n'observera donc uniquement une réaction de $SN1$.



En revanche, l'ion hydroxyde HO^- est un bon nucléophile et une bonne base. À partir du même halogénoalcane que précédemment, il peut donc permettre la formation de l'alcène et de l'alcool par des mécanismes $SN1$ et $E1$ respectivement ; on observe alors un mélange :

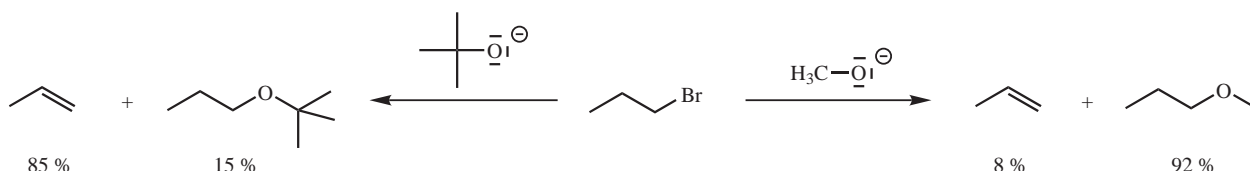


Sur un halogénoalcane primaire, on observe le même phénomène, mais avec un mécanisme bimoléculaire : la $E2$ est favorisée sur la $SN2$ si le nucléophile est très basique. Par exemple, l'ion éthanoate $CH_3CH_2O^-$, base conjuguée de l'éthanol, est un nucléophile très basique ($pK_a \approx 16$) qui, dans certaines conditions, conduit à une élimination majoritaire sur le 2-bromopropane, alors que l'ion éthanoate $CH_3CO_2^-$, base conjuguée de l'acide éthanoïque, est une base faible ($pK_a = 4,8$) qui, dans les mêmes conditions, conduit à quasiment 100% de substitution nucléophile.



4.2.5 Taille du substrat et du nucléophile.

Dans le cas de la compétition entre S_N2 et $E2$, l'élimination est favorisée si la base est encombrée ou si le substrat est encombré. En effet, dans ces deux cas, le nucléophile peut difficilement atteindre le carbone portant l'halogène ; en revanche, il peut facilement atteindre l'hydrogène en β , un hydrogène étant nécessairement à une extrémité de la molécule. Ainsi, l'ion méthanolate est petit et conduit majoritairement, dans certaines conditions, à la substitution nucléophile sur le 1-bromopropane ; en revanche l'ion 2-méthylpropan-2-olate, dans des conditions identiques, conduit majoritairement à l'élimination.

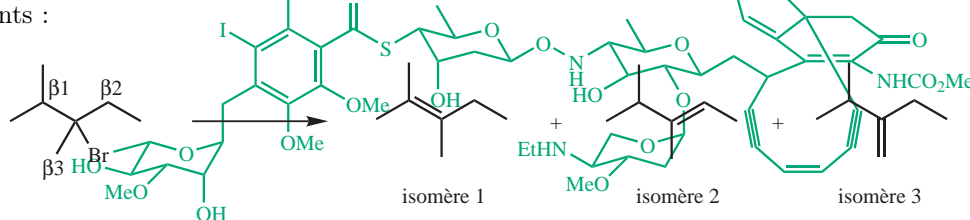


L'encombrement du nucléophile ou du substrat est de moindre importance dans le cas des mécanismes monomoléculaire puisque le départ du H a lieu sur le carbocation localement plan donc facilement accessible.

BCPST1 Fénelon
Nicolas Clatin 2007

4.3 Régiosélectivité des β -élimination.

Lorsqu'il existe des atomes d'hydrogène liés à des atomes de carbone β inéquivalents, on peut envisager la formation de plusieurs alcènes. Par exemple, le 3-bromo-2,3-diméthylpentane peut conduire *a priori* à trois alcènes différents :



On peut obtenir :

- l'isomère 1 par départ de l'unique H en position β_1 ,
- l'isomère 2 par départ d'un des deux H en position β_2 ,
- l'isomère 3 par départ d'un des trois H en position β_3 .

Certains droits réservés
ne peut pas être vendu

D'un point de vue purement statistique, on pourrait s'attendre à obtenir majoritairement l'isomère 3, puis l'isomère 2 et enfin l'isomère 1 dans des proportions 3/2/1. On constate expérimentalement que les produits sont obtenus dans des proportions inverses : majoritairement l'isomère 1, de l'isomère 2 en quantité non négligeable, et l'isomère 3 très minoritaire. On peut en conclure que l'élimination ne se fait pas avec la même probabilité sur tous les atomes d'hydrogène en position β ; certains réagissent préférentiellement aux autres. On dit que la β -élimination est régiosélective.

Dans le cas des β -éliminations, on travaille à température élevée. L'énergie nécessaire pour franchir les états de transition est donc toujours disponible. Le produit majoritaire de la réaction n'est donc pas déterminé par les énergies des états de transition possibles, mais vérifie la règle de Zaytsev :

la β -élimination conduit majoritairement à l'alcène le plus stable.

On peut montrer qu'un alcène est d'autant plus stable qu'il est plus substitué, c'est-à-dire qu'il y a moins d'atomes d'hydrogène liés aux atomes de carbone de la double liaison. Ainsi l'isomère 1 ne possède aucun hydrogène au niveau de la double liaison, l'isomère 2 en possède un, et l'isomère 3 en compte deux.

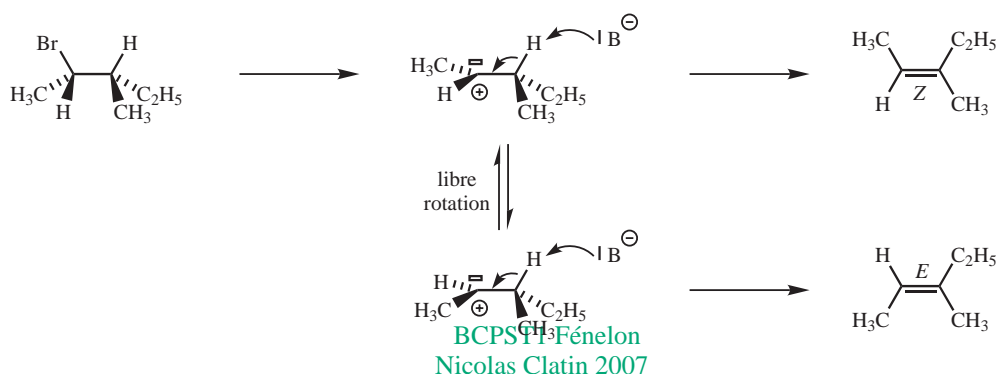
Cependant, si un site d'élimination permet la formation d'un système de liaisons π conjuguées, il est toujours favorisé, car l'alcène obtenu est très stable.

En d'autres termes, du fait qu'on opère à haute température pour la réaliser, la β -élimination est sous contrôle thermodynamique. Voir à ce sujet le cours sur les mécanismes réactionnels.

4.4 Aspect stéréochimique des β -éliminations.

4.4.1 Cas de la E1.

Dans le carbocation, il y a libre rotation autour de la liaison $C_\alpha C_\beta$. L'hydrogène peut être arraché dans n'importe quelle conformation. Si l'alcène n'est pas symétrique, la E1 conduit donc à **environ autant d'isomère (Z) que d'isomère (E)**.

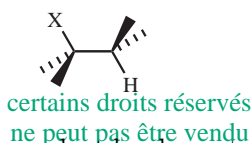


Pendant, s'il existe des gênes stériques importantes, l'isomère majoritaire est celui dans lequel les groupes les plus encombrants sont en *anti* par rapport à l'axe de la double liaison est majoritaire, c'est-à-dire les plus éloignés l'un de l'autre. Ainsi dans l'exemple précédent, le diastéréoisomère (*E*), dans lequel les deux groupes méthyle et éthyle sont en *anti*, est légèrement majoritaire.

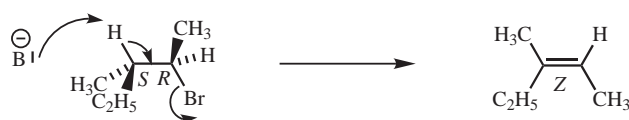
4.4.2 Cas de la E2.

On peut montrer que l'élimination E2 se fait **exclusivement en conformation anticoplanaire** (ou *antipériplanaire*) :

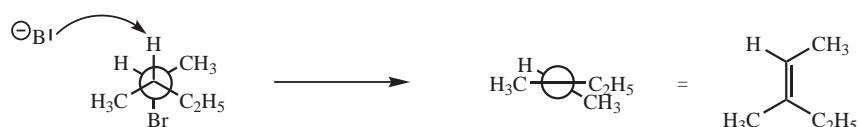
- les trois liaisons C-H, C-C et C-X sont dans un même plan,
- les liaisons C-H et C-X sont de part et d'autre de la liaison C-C.



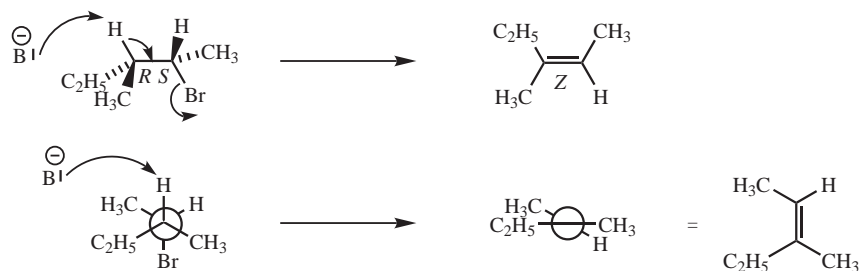
Cela implique que, partant d'un halogénoalcane dont les deux atomes de carbone α et β sont asymétriques, on n'obtient qu'un seul des deux diastéréoisomères possibles de l'alcène. La réaction est **stéréosélective** à 100%. Par exemple, le (2*R*,3*S*)-2-bromo-3-méthylpentane conduit exclusivement au (*Z*)-3-méthylpent-2-ène.



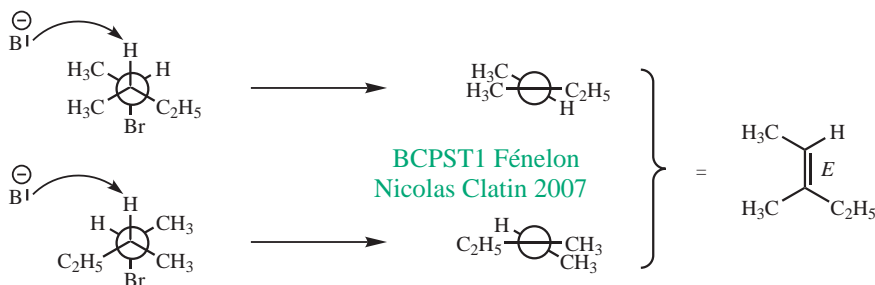
Il est particulièrement commode d'utiliser la représentation de Newman pour visualiser la stéréochimie de l'alcène obtenu. Les groupes alkyle liés aux atomes de carbone α et β viennent s'aligner dans le même plan, horizontal si les liaisons C-X et C-H sont dans le plan vertical au départ.



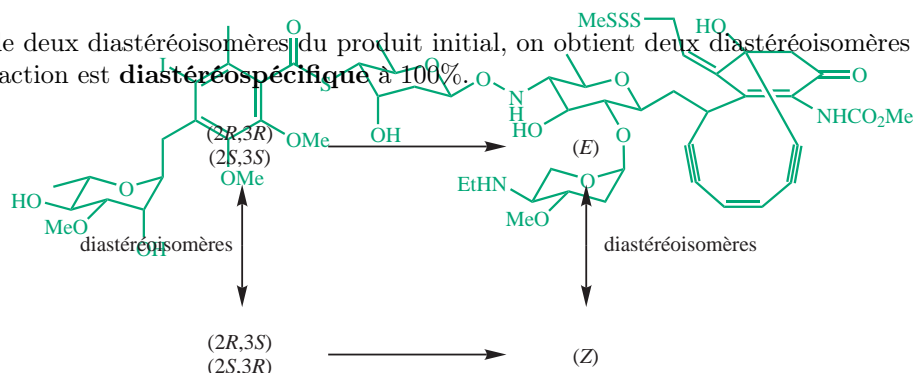
On peut aisément se convaincre que partant de l'énantiomère (2*S*,3*R*), on obtient également l'alcène de configuration (*Z*).



En revanche, le (2*R*,3*R*)-2-bromo-3-méthylpentane et le (2*S*,3*S*)-2-bromo-3-méthylpentane, diastéréoisomères des deux composés précédents, conduisent à l'alcène de configuration (*E*) :

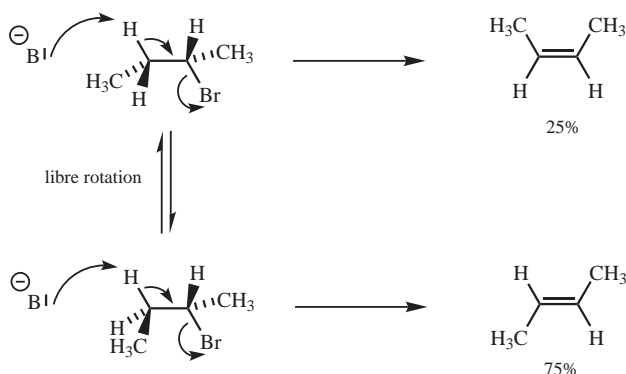


Ainsi, partant de deux diastéréoisomères du produit initial, on obtient deux diastéréoisomères différents de l'alcène final. La réaction est **diastéréospécifique à 100%**.



certains droits réservés
ne peut pas être vendu

Dans le cas où plusieurs atomes d'hydrogène sont susceptibles d'être arrachés sur le même carbone, on obtient un mélange des deux diastéréoisomères de l'alcène final, celui dans lequel les groupes les plus volumineux sont en *anti* étant majoritaire.

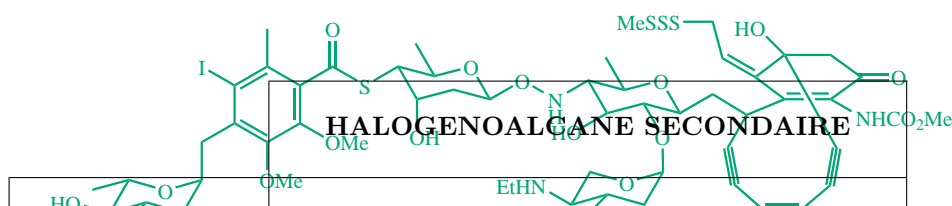


Attention! cela ne veut pas dire qu'on obtienne majoritairement l'alcène (*E*), car la priorité selon les règles de Cahn, Ingold et Prelog n'a rien à voir avec l'encombrement spatial des substituants.

5 Conclusion.

On peut faire un tableau récapitulatif des réactions observées en fonction de la classe des halogénoalcanes (d'après K.P.C. Vollhardt, *Organic Chemistry*, Freeman, New-York, 1987).

	HALOGENOALCANE PRIMAIRE	
	peu encombré	encombré
bon nucléophile	SN2	SN2 (plus lent)
base forte	SN2 (+E2 minoritaire)	E2
base forte encombrée	E2	E2



	HALOGENOALCANE SECONDAIRE	
	solvant très polaire bon groupe partant	SN1 (+E1 minoritaire)
bon nucléophile	SN2	
base forte	E2	

	HALOGENOALCANE TERTIAIRE	
	bon groupe partant	SN1 (+E1 minoritaire)
base faible	E1	
base forte	E2	

Ces tableaux ne constituent bien évidemment pas une table des lois des réactions de substitution nucléophile et de β -élimination sur les halogénoalcanes. Chaque molécule est un cas particulier, et de multiples facteurs (délocalisation électronique, encombrement stérique, interactions avec d'autres molécules et le solvant, etc) peuvent favoriser un mécanisme qu'on n'attend pas.