

8 – SUBSTITUTIONS NUCLÉOPHILES

LES RÉACTIONS DE SUBSTITUTION NUCLÉOPHILE sont parmi les premières à avoir été utilisées en synthèse organique, avec la synthèse des étheroxydes de WILLIAMSON et l'alkylation des amines de HOFMANN dès la seconde moitié du 19^e siècle. Ces deux réactions, encore utilisées de nos jours, ont été des avancées importantes dans la synthèse organique. L'aspect stéréochimique des substitutions nucléophiles, particulièrement étudié par le chimiste letton Paul WALDEN, a révélé d'une part que plusieurs mécanismes différents coexistent, et d'autre part que, dans certaines conditions, les substitutions nucléophiles sont énantiosélectives, ce qui en fait des réactions de choix dans la synthèse de composés énantiomériquement purs.

L'étude systématique des substitutions nucléophiles, avec l'élucidation des deux mécanismes limite et les conditions qui favorisent l'un et l'autre, a été réalisée dans les années 1930 par Christopher INGOLD, qui s'est illustré également dans la nomenclature en stéréochimie. Il est remarquable que les concepts qui ont émergé de ces travaux soient d'une très grande généralité en chimie organique, et qu'ils permettent d'interpréter certaines étapes de réactions autres que les substitutions nucléophiles proprement dites.



Paul WALDEN (1863 - 1957)
chimiste letton



Christopher INGOLD (1893 - 1970)
chimiste anglais

Plan du chapitre

1 Les réactions de substitution nucléophile	3
1.1 Définition	3
1.2 Bilans et produits formés en fonction de la nature du nucléophile	3
1.3 Nature du nucléofuge ; activation	5
2 Mécanisme des substitutions nucléophiles	6
2.1 Les deux mécanismes limite	6
2.2 Influence du substrat R	8
2.3 Influence du nucléophile	10
3 Stéréochimie des substitutions nucléophiles	11
3.1 Substitution nucléophile monomoléculaire	11
3.2 Substitution nucléophile bimoléculaire	11
4 Applications	13
4.1 Création de liaisons C – C	13
4.2 Le nucléophile est un ion halogénure : formation d'halogénoalcane	14
4.3 Nucléophile oxygéné : formation d'alcools, d'esters et d'étheroxydes	16
4.4 Le nucléophile est un soufre : formation de thiols et de thioéthers	20
4.5 Le site nucléophile est un azote : formation d'amines	20
4.6 Le site nucléophile est un phosphore : formation d'ions phosphonium	23
4.7 Applications en biochimie	23
5 Annexes	25
5.1 Les composés organohalogénés	25
5.2 Les alcools et les étheroxydes	26
5.3 Les amines	28

Programme officiel – Premier semestre – **Thème C – constitution et transformations de la matière**

NOTIONS	CAPACITÉS EXIGIBLES
C.5.2. Exemples de réactions usuelles en synthèse organique Substitution nucléophile aliphatique Mécanismes limite S_N1 et S_N2 . Lois de vitesse associée. Application à la conversion d'halogénoalcane.	Justifier des différences de réactivité en terme de polarisabilité. Justifier le choix d'un mécanisme S_N1 et S_N2 par des arguments structuraux ou à partir d'informations cinétiques. Utilisation d'une banque de réactions pour proposer une modification de groupe partant dans le but d'améliorer l'aptitude nucléofuge.

L'auteur du présent document vous autorise à le partager, reproduire, distribuer et communiquer selon les conditions suivantes :



- BY** Vous devez le citer en l'attribuant de la manière indiquée par l'auteur (mais pas d'une manière qui suggérerait qu'il approuve votre utilisation de l'œuvre).
- NC** Vous n'avez pas le droit d'utiliser ce document à des fins commerciales.
- SA** Vous avez le droit de le modifier, de le transformer ou de l'adapter, sous les mêmes conditions de partage et d'utilisation que le présent document.

Consulter la licence creative commons complète en français :
<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/deed.fr>

1 Les réactions de substitution nucléophile

1.1 Définition

On parle d'une réaction de substitution lorsqu'un groupe Nu agissant en tant que nucléophile vient prendre la place d'un autre groupe X sur le substrat¹. Comme on l'a vu précédemment, si le nucléophile attaque un carbone impliqué dans une liaison multiple, on observe une réaction d'addition. La substitution nucléophile se déroule en revanche au niveau d'un atome de carbone qui n'engage que des simples liaisons².



FIGURE 1 – Principe d'une substitution nucléophile.

Le groupe X qui quitte la molécule est appelé le **groupe partant**³, ou encore le **nucléofuge**. Comme le substrat est attaqué par un nucléophile, c'est celui-ci qui apporte les électrons de la liaison qu'il engage avec un atome de carbone du substrat ; par voie de conséquence, le groupe partant emporte avec lui les électrons de la liaison qui se rompt.

1.2 Bilans et produits formés en fonction de la nature du nucléophile

Il existe de très nombreux nucléophiles, qu'on peut regrouper principalement en trois familles, pour lesquelles le bilan réactionnel est légèrement différent.

- 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.

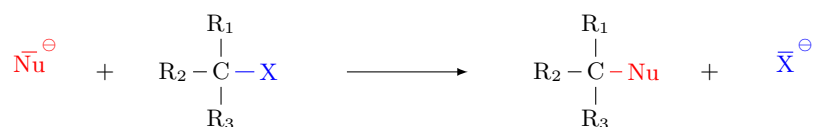


FIGURE 2 – Bilan d'une S_N avec un nucléophile anionique.

- Si le nucléophile est neutre (une amine tertiaire comme la triméthylamine $\text{N}(\text{CH}_3)_3$, une phosphine tertiaire comme la triphénylphosphine PPh_3 , etc), le site nucléophile est porteur d'une charge positive à la fin de la réaction (ion ammonium ou ion phosphonium par exemple).

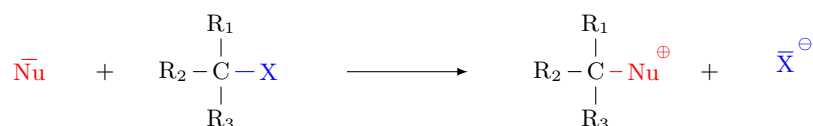


FIGURE 3 – Bilan d'une S_N avec un nucléophile neutre.

- Si le nucléophile est neutre mais porte un hydrogène labile⁴ sur le site nucléophile (par exemple l'eau H_2O , un alcool ROH , l'ammoniac NH_3 , une amine primaire ou secondaire, etc), on obtient un composé

1. On rappelle que le substrat est par convention la molécule qui apporte l'atome de carbone de la liaison qui se forme.
2. Cette assertion sera nuancée en seconde année lors de l'étude des fonctions trivalentes (acides carboxyliques et dérivés) sur lesquelles on observe des réactions de substitution nucléophile selon un mécanisme particulier appelé l'addition-fragmentation ou addition-élimination.
3. Il est appelé *leaving group* en Anglais, parfois noté LG.
4. Un hydrogène est dit labile, lorsqu'il est susceptible de quitter facilement la molécule sous forme d'un ion H^+ .

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.

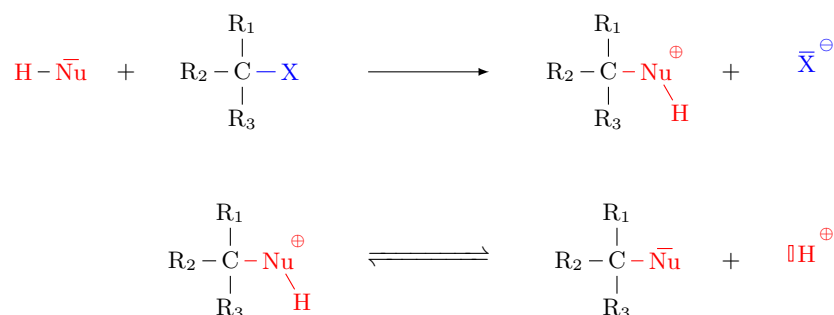


FIGURE 4 – Bilan d'une S_N avec un nucléophile neutre porteur d'un hydrogène labile.

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

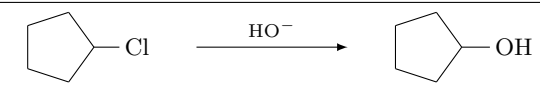
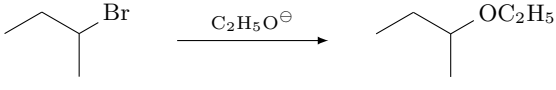
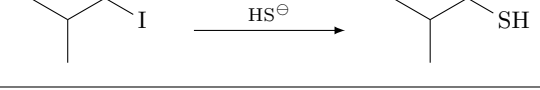
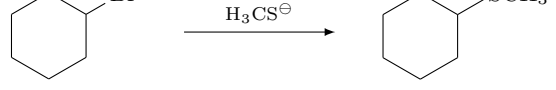
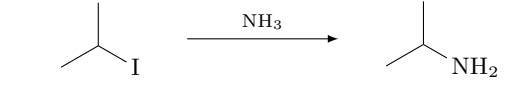
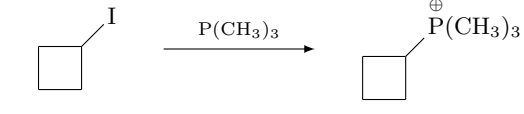
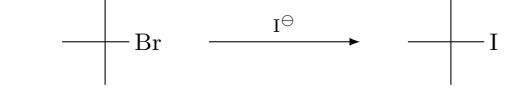
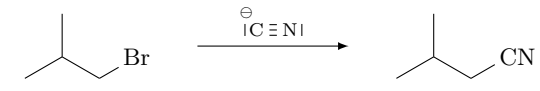
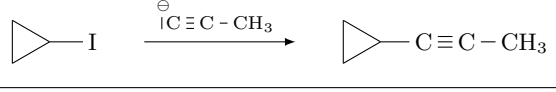
nucléophile	composé obtenu	exemple
H ₂ O, HO [−]	alcool	
ROH, RO [−]	étheroxyde	
H ₂ S, HS [−]	thiol	
RSH, RS [−]	thioéther	
NH ₃ , amine	amine, ammonium	
PH ₃ , phosphine	phosphine, phosphonium	
halogénure X [−]	halogénoalcane	
cyanure CN [−]	nitrile	
alcynure RC≡C [−]	alcyne	

TABLE 1 – Exemples de nucléophiles et produits obtenus.

1.3 Nature du nucléofuge ; activation

1.3.1 Bons et mauvais nucléofuges

Lors d'une réaction de substitution nucléophile, le substrat est attaqué par un nucléophile et réagit donc par un site électrophile. En conséquence, un carbone est susceptible d'être le siège d'une substitution nucléophile s'il est impliqué dans une liaison avec un atome plus électronégatif que lui. On peut donc imaginer que tout groupe lié à un atome de carbone par une liaison polarisée $+δ$ sur ce carbone est susceptible d'être un groupe partant. La réalité est plus compliquée.

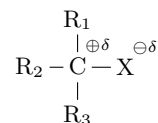


FIGURE 5 – Site électrophile.

Certains groupes sont d'excellents nucléofuges, et sont donc susceptibles de partir facilement au cours d'une réaction de substitution nucléophile. Il s'agit en particulier des **halogènes** (iode, brome et chlore) qui partent sous forme d'ions halogénure I^- , Br^- , Cl^- .

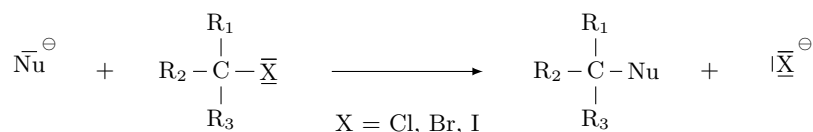


FIGURE 6 – Les halogènes sont de bons nucléofuges.

Dans le cas où le groupe partant est un halogène, on constate que le caractère nucléofuge augmente dans la série : $Cl \ll Br < I$ (où $<$ signifie : « moins bon nucléofuge que ») : plus la liaison $C - X$ est polarisable, plus elle se rompt facilement. On pourra retenir que **l'ion iodure est un excellent nucléofuge**.

À titre culturel, précisons que le meilleur nucléofuge connu est la molécule de diazote, qui peut partir dans une réaction d'équation-bilan : $R - N_2^+ + Nu^- \longrightarrow RNu + N_2$. Dans les réactions biochimiques, un nucléofuge extrêmement courant est l'ion diphosphate $P_2O_7^{4-}$:

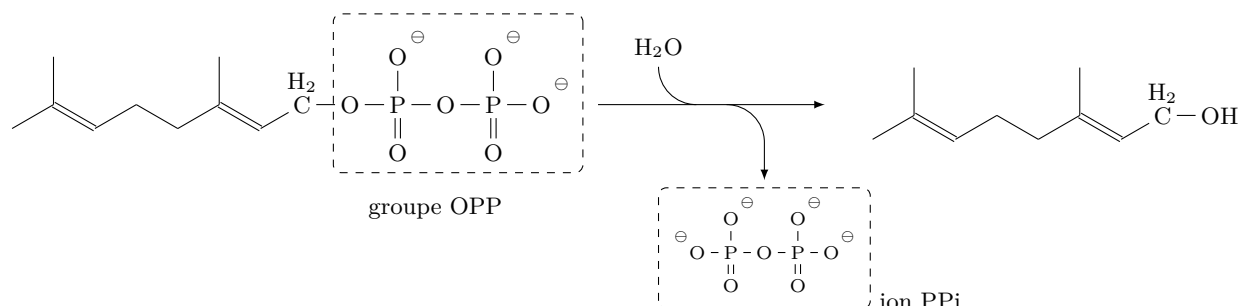


FIGURE 7 – Formation du géraniol à partir du diphosphate de géranyle.

D'autres groupes sont de mauvais groupes partant dans le cas général, en particulier le groupe OH (nucléofuge : HO^-) ou OR (nucléofuge : alcoolate RO^-), ainsi que le groupe NH_2 (nucléofuge : NH_2^-) ou NHR_2 et NR_2 (nucléofuges : NHR^- ou NR_2^-).

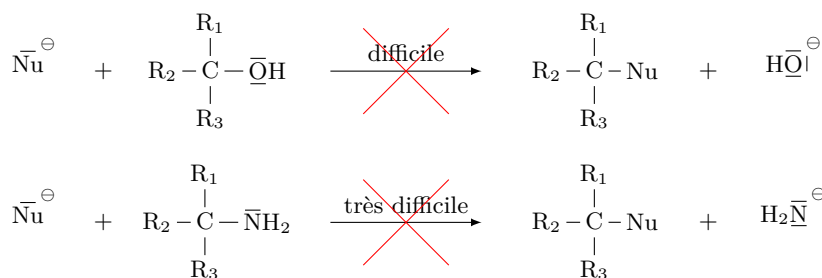


FIGURE 8 – HO^- et NH_2^- sont de mauvais nucléofuges.

1.3.2 Activation des mauvais nucléofuges : cas des alcools

Il est possible de transformer un mauvais nucléofuge en un bon nucléofuge ; on parle alors d'**activation** du groupe partant. Dans le cas des alcools, il existe deux grandes voies d'activation. On peut d'une part traiter un alcool par un acide pour transformer le mauvais groupe partant OH (mauvais nucléofuge : HO^-) en un bon groupe partant OH_2^+ (nucléofuge : H_2O).

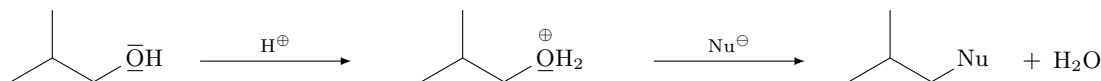


FIGURE 9 – Activation d'un groupe alcool par un acide.

Une méthode alternative est de convertir le groupe hydroxyle OH en un **groupe tosyle** noté OTs, par action du chlorure de tosyle TsCl. L'ion tosylate TsO^- étant un excellent nucléofuge⁵.

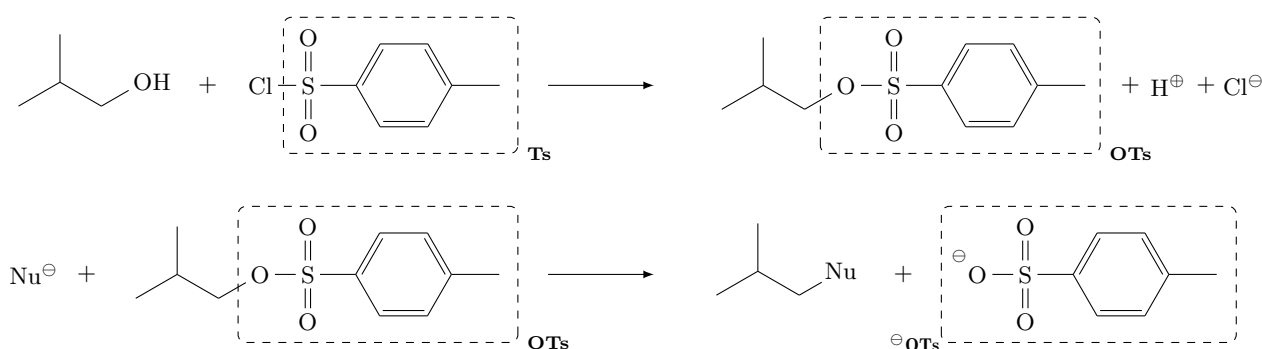
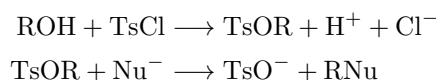


FIGURE 10 – Activation d'un groupe alcool par le chlorure de tosyle.

Avec les abbréviations habituelles, cette séquence réactionnelle s'écrit :



2 Mécanisme des substitutions nucléophiles

2.1 Les deux mécanismes limite

Pour les réactions de substitution nucléophile, on peut identifier deux mécanismes limite : le mécanisme de **substitution nucléophile monomoléculaire** noté $\text{S}_{\text{N}}1$, et le mécanisme de **substitution nucléophile bimoléculaire** noté $\text{S}_{\text{N}}2$, qui correspondent aux deux chronologies possibles d'une substitution nucléophile. Ces mécanismes 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 de l'autre⁶.

Lors d'une substitution nucléophile, il y a départ d'un nucléofuge et arrivée d'un nucléophile sur un atome de carbone lié à 4 voisins. On peut imaginer trois mécanismes :

5. Le groupe tosyle s'appelle le groupe *paraméthylbenzènesulfonyl* en nomenclature systématique. Le chlorure de tosyle est le chlorure de *paraméthylbenzènesulfonyl*, et l'ion tosylate est l'ion *paraméthylbenzènesulfonate*.

6. Les deux mécanismes limite ont été proposés dans les années 1930 par le chimiste britannique Christopher INGOLD (1893 - 1970). Celui-ci a mis en évidence l'influence de la structure électronique, et développé le concept de mésométrie pour discuter la stabilité des carbocations. Il a également étudié la compétition entre substitution nucléophile et β -élimination, réaction qui sera étudiée dans le chapitre suivant. Le mécanisme réel des substitutions nucléophiles par rapport aux mécanismes limite peut être représenté dans le diagramme de MORE O'FERRAL. Dans le cadre du programme, on ne considère que les mécanismes limite.

- départ du nucléofuge puis arrivée du nucléophile,
- départ du nucléofuge simultanément à l'arrivée du nucléophile,
- arrivée du nucléophile puis départ du nucléofuge.

On peut immédiatement exclure la troisième possibilité, qui impliquerait de passer par un intermédiaire comportant un atome de carbone lié à 5 voisins : ce carbone serait hypervalent, ce qui n'est pas envisageable.

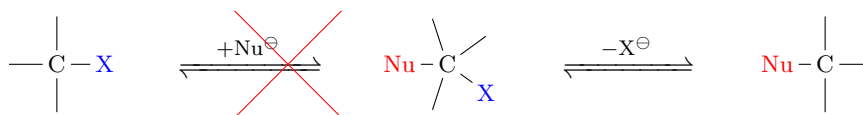


FIGURE 11 – Le départ du nucléofuge après l'arrivée du nucléophile est impossible.

Les deux autres possibilités sont observées et correspondent aux mécanismes de substitution nucléophile monomoléculaire S_N1 et de substitution nucléophile bimoléculaire S_N2 .

2.1.1 Mécanisme de substitution nucléophile monomoléculaire S_N1

Le mécanisme proposé est en deux étapes⁷ : départ du nucléofuge et formation d'un carbocation, puis addition du nucléophile sur le carbocation.

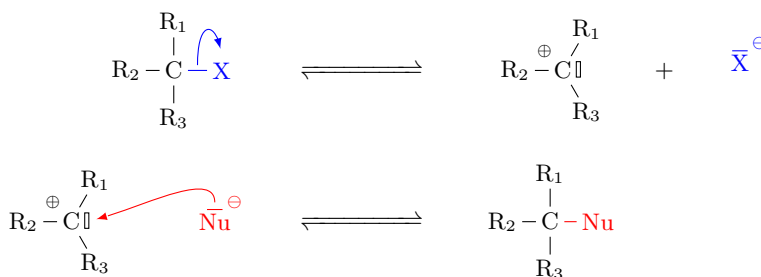


FIGURE 12 – Mécanisme de substitution nucléophile monomoléculaire S_N1 .

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 a donc la forme montré sur la figure 14a. La première étape de ce mécanisme est la plus difficile, car elle nécessite le franchissement d'une barrière énergétique importante : la **première étape est cinétiquement déterminante**; la vitesse de la réaction est donc $v = k[RX]$. D'autre part, c'est un acte élémentaire **monomoléculaire**, d'où le nom de **substitution nucléophile monomoléculaire** donné à ce mécanisme.

2.1.2 Mécanisme de substitution nucléophile bimoléculaire S_N2

Il s'agit d'un **mécanisme concerté** (ou **synchrone**) : le départ du nucléofuge et l'arrivée du nucléophile se font en une seule étape.

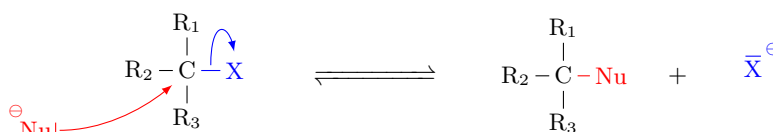


FIGURE 13 – Mécanisme de substitution nucléophile bimoléculaire S_N2 .

7. Le profil réactionnel s'adapte facilement dans le cas où il y a activation préalable du groupe partant.

L'unique étape de la réaction est évidemment l'étape limitante. C'est un acte élémentaire **bimoléculaire**, d'où le nom de **substitution nucléophile bimoléculaire** donné à ce mécanisme. Le profil réactionnel (figure 14b) présente donc un seul état de transition. Comme il s'agit d'une réaction simple⁸, la loi de vitesse se déduit de la loi de Van't Hoff : $v = k [\text{RX}] [\text{Nu}^-]$.

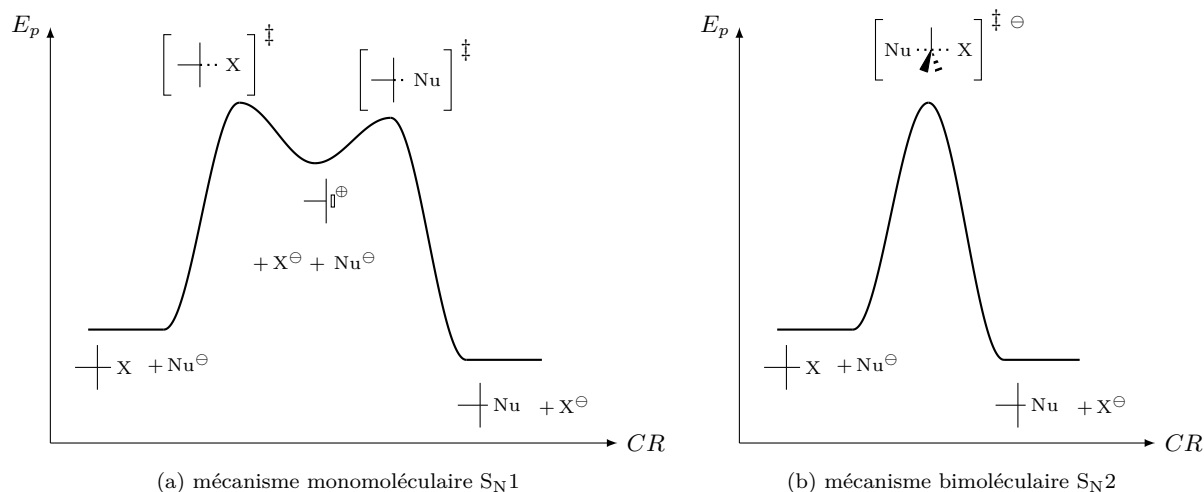


FIGURE 14 – Profil réactionnel des deux mécanismes limite de substitution nucléophile.

2.2 Influence du substrat R

2.2.1 Faits expérimentaux

Considérons la réaction de substitution nucléophile par laquelle le méthanol attaque le (*R*)-3-bromo-2,2,3-triméthylpentane, un halogénoalcane tertiaire⁹. On obtient un étheroxyde selon le bilan suivant.

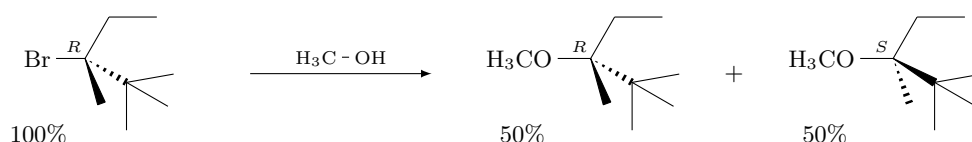


FIGURE 15 – Substitution nucléophile sur un halogénoalcane tertiaire chiral.

Expérimentalement, on constate que, partant du bromoalcane énantiomériquement pur, il y a racémisation au cours de la réaction menant à l'étheroxyde : il se forme 50% de l'énantiomère (*R*) et 50% de l'énantiomère (*S*), c'est-à-dire un mélange racémique. D'autre part, des études cinétiques montrent que la réaction admet un ordre initial égal à 1. En effet, au début de la réaction, la vitesse ne dépend que de la concentration en halogénoalcane : $v = k [\text{RX}]$, et ne dépend en revanche pas de la concentration en nucléophile¹⁰. En outre, la vitesse est plus élevée en solvant polaire. De ces trois observations, on peut tirer trois suppositions concernant le mécanisme :

- la racémisation suggère le passage par un intermédiaire plan,
- la vitesse plus élevée en solvant polaire suggère le passage par un intermédiaire ionique,
- la vitesse initiale indépendante de la concentration en nucléophile suggère que l'étape cinétiquement limitante du mécanisme ne met en jeu que l'halogénoalcane.

8. On rappelle qu'une réaction simple se déroule en un unique acte élémentaire.

9. Un halogénoalcane tertiaire est un hydrocarbure qui possède un atome d'halogène porté par un atome de carbone lié à trois autres atomes de carbone.

10. Ceci n'est valable qu'au début de la réaction. Après un temps assez long, la loi de vitesse est usuellement plus compliquée et révèle que la réaction est sans ordre courant.

Le bromoalcane tertiaire réagit manifestement selon le mécanisme de S_N1 .

Considérons maintenant la réaction de substitution nucléophile sur le (*R*)-1-bromo-1-deutéropropane, un bromoalcane primaire¹¹, par l'ion méthanolate H_3CO^- . La réaction mène majoritairement à un étheroxyde¹².

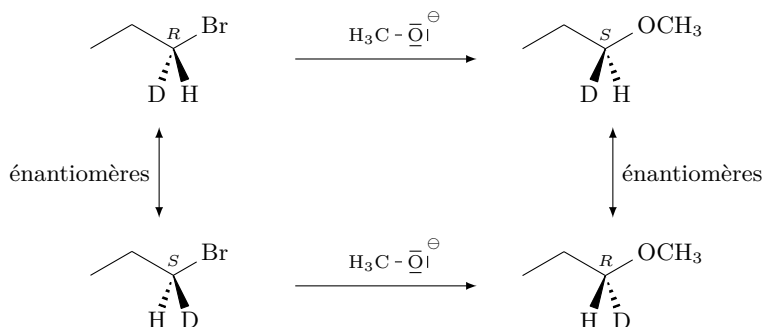


FIGURE 16 – Substitution nucléophile sur un halogénoalcane primaire chiral.

On constate que, partant du bromoalcane de configuration (*R*), la réaction mène exclusivement à l'étheroxyde de configuration (*S*) ; la réaction est donc énantiosélective. La même expérience menée à partir du bromoalcane de configuration (*S*), énantiomère du précédent, conduit à l'autre énantiomère de l'étheroxyde ; la réaction est donc **énantiospécifique**. Une étude cinétique montre que la réaction admet un ordre courant égal à 1 par rapport à chaque réactif : $v = k[RBr][CH_3O^-]$. En outre, la vitesse est peu sensible à la polarité du solvant. De ces trois observations, on peut conclure deux choses :

- la stéréospécificité exclut qu'il y ait passage par un carbocation ou tout autre intermédiaire ayant un site réactif plan (le carbocation serait par ailleurs favorisé par un solvant polaire),
- l'étape cinétiquement limitante du mécanisme met probablement en jeu les deux réactifs.

Le bromoalcane primaire réagit manifestement selon le mécanisme de S_N2 .

2.2.2 Nature du mécanisme en fonction du substrat

Le **substrat** est la partie de la molécule qui n'est pas transformée au cours de la réaction, autrement dit toute la partie liée au groupe partant. Son influence est prépondérante, car la structure du substrat gouverne directement la stabilité du carbocation qui peut se former. En effet, les substitutions nucléophiles sont généralement sous contrôle cinétique, c'est-à-dire que c'est le chemin réactionnel le plus bas en énergie qui impose le produit majoritaire.

Considérons tout d'abord le cas de la S_N1 . 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 : le mécanisme de S_N1 est d'autant plus facile que le carbocation est stabilisé. Les S_N1 se font donc sur des substrats 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**. En l'absence d'effets mésomères, la réactivité augmente donc dans la série :

Pour la S_N1 : RX tertiaire $>$ RX secondaire $>>$ RX primaire $>$ CH_3X

La S_N1 peut également être 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 liant¹³.

11. Un halogénoalcane primaire est un hydrocarbure qui possède un atome d'halogène porté par un atome de carbone lié à un seul autre atome de carbone.

12. Elle forme aussi un alcène en quantité faible, mais décelable. On étudiera la formation de cet alcène dans le chapitre suivant sur les β -éliminations.

13. D'une façon générale, tout facteur qui stabilise le carbocation formé par le départ du nucléofuge favorise la S_N1 ; inversement, tout facteur qui déstabilise ce carbocation défavorise le mécanisme monomoléculaire.

Le cas de la S_N2 est différent. Le nucléophile attaque directement le carbone portant le groupe partant, alors que sa géométrie est encore de type AX_4 . L'accessibilité du site électrophile est donc bien moins grande que pour la S_N1 , dans laquelle le site électrophile est localement plan.

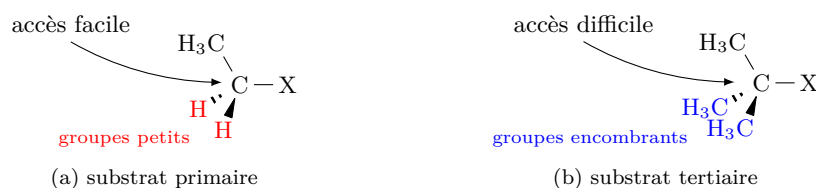


FIGURE 17 – Accessibilité du carbone électrophile.

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 S_N2 , on observe donc un ordre de réactivité inversé par rapport à la S_N1 :

Pour la S_N2 : $CH_3X > RX \text{ primaire} > RX \text{ secondaire} \gg RX \text{ tertiaire}$

En définitive, on pourra retenir la règle suivante :

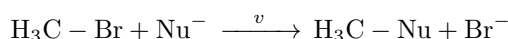
Sur les substrats tertiaires, la S_N1 est favorisée.
Sur les substrats primaires, la S_N2 est favorisée.

2.3 Influence du nucléophile

Le nucléophile n'intervient pas dans l'étape limitante du mécanisme de S_N1 . Son influence est donc faible dans ce mécanisme. 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 S_N2 : la vitesse de la réaction augmente avec la nucléophilie du nucléophile. **La S_N2 est favorisée en présence de bons nucléophiles.**

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_2O	$CH_3CO_2^-$	Cl^-	Br^-	HO^-	I^-	CN^-
v_{Nu}/v_{H_2O}	1	500	500	3160	15900	50200	126000

TABLE 2 – Comparaison de quelques nucléophiles.

On constate que le caractère nucléophile augmente :

- quand la charge augmente pour un site nucléophile identique (HO^- meilleur nucléophile que H_2O), car il y a une attraction électrostatique entre le nucléophile chargé négativement et le carbone électrophile du substrat ;
- 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.

3 Stéréochimie des substitutions nucléophiles

3.1 Substitution nucléophile monomoléculaire

Le carbocation qui apparaît intermédiairement possède une structure plane puisque la géométrie autour du carbone lacunaire est de type AX_3 . 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 formé dans les deux configurations en même proportions. Il y a **racémisation** au niveau de l'atome de carbone réactif¹⁴. Ceci est conforme à l'observation expérimentale présentée précédemment : le (*R*)-3-bromo-2,2,3-triméthylpentane, un halogénoalcane tertiaire, conduit à un mélange racémique de deux étheroxydes sous l'action d'un alcool.

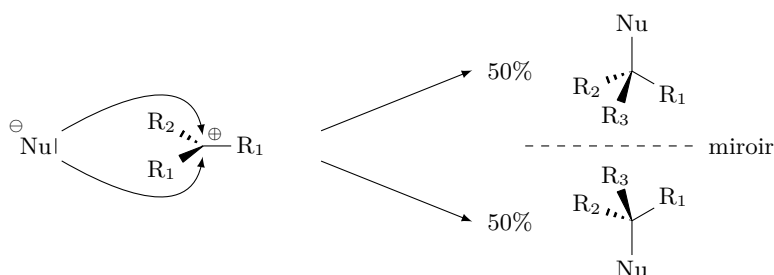


FIGURE 18 – Racémisation au niveau du carbone réactif lors d'une S_N1 .

3.2 Substitution nucléophile bimoléculaire

3.2.1 Inversion de Walden

Dans le cas de la S_N2 , 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**¹⁵.

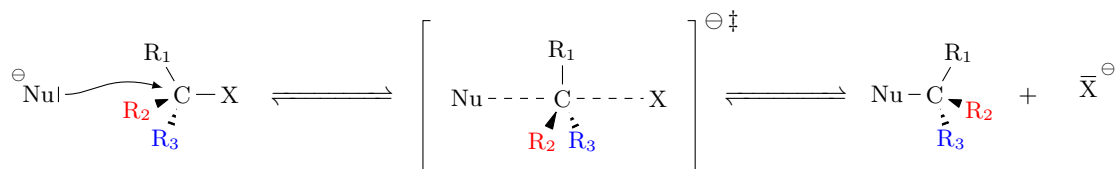


FIGURE 19 – Inversion de Walden lors d'une S_N2 .

Dans le cas où le carbone réactif est asymétrique, et qu'il le reste 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, et plus précisément **énantiosélective** 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.

14. 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.

15. On parle aussi d'effet parapluie, (*umbrella effect*) en Anglais. En effet, les autres liaisons engagées par le carbone qui réagit se retournent à la manière des baleines d'un parapluie. Cet effet a été étudié par Pauls VALDENS (1863 - 1957), chimiste letton plus connu sous le nom de Paul WALDEN, qui s'est illustré dans les problèmes de stéréochimie des réactions chimiques.

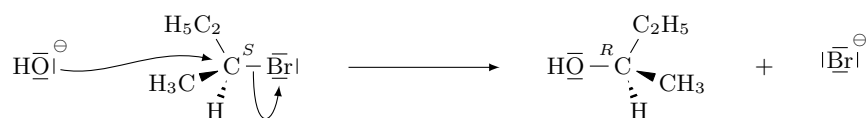


FIGURE 20 – Stéréosélectivité d'une S_N2 .

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%.

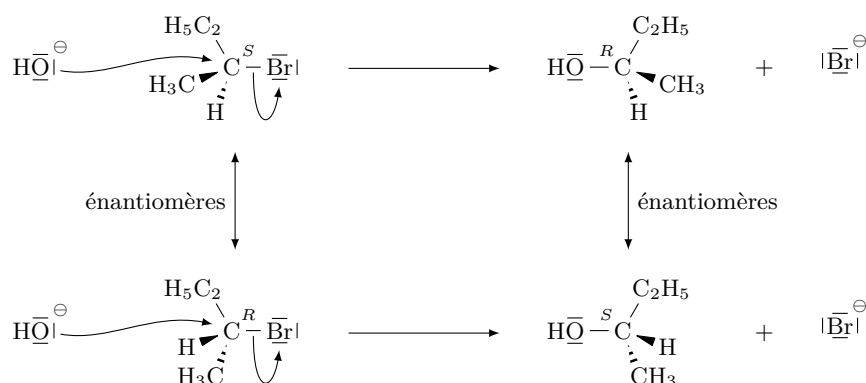


FIGURE 21 – Stéréospécificité d'une S_N2 .

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 (d'où l'inversion *relative* de configuration) ; en revanche, la configuration absolue du carbone asymétrique reste inchangée.

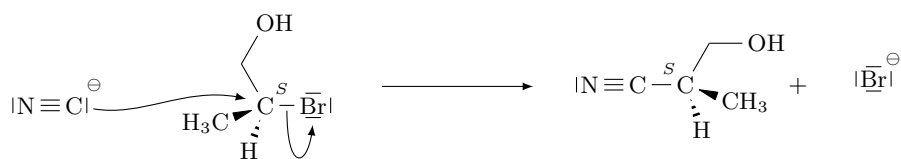


FIGURE 22 – Inversion relative de configuration lors d'une S_N2 .

3.2.2 Ouverture des cycles à trois atomes

L'ouverture des cycles à trois atomes sous l'action d'un nucléophile est un exemple de substitution nucléophile bimoléculaire, avec arrivé *anti* du nucléophile et inversion de Walden. Deux exemples ont déjà été vus dans le cours. Le premier est l'ouverture de l'ion bromonium, au cours de laquelle le nucléophile, par exemple l'eau, arrive par le côté du cycle opposé au brome pontant pour des raisons stériques, ce qui est à l'origine de la diastéréospécificité de la réaction d'hydroxybromation des alcènes.



FIGURE 23 – Ouverture de l'ion bromonium par l'eau.

L'arrivée du nucléophile repousse les autres groupes liés au carbone : les liaisons concernées subissent une inversion de Walden pour se positionner du côté libéré par la rupture de la liaison C – Br.

Il en est de même de l'ouverture d'un cycle époxyde sous l'action d'un ion hydroxyde. Celui-ci arrive en *anti* par rapport à l'oxygène pontant, et on observe de même une inversion de Walden au niveau du carbone attaqué par le nucléophile. Cette géométrie particulière d'approche de HO^- explique la diastéréosélectivité de la réaction de dihydroxylation des alcènes par action successive de l'acide *meta*-chloroperbenzoïque et des ions hydroxyde¹⁶.

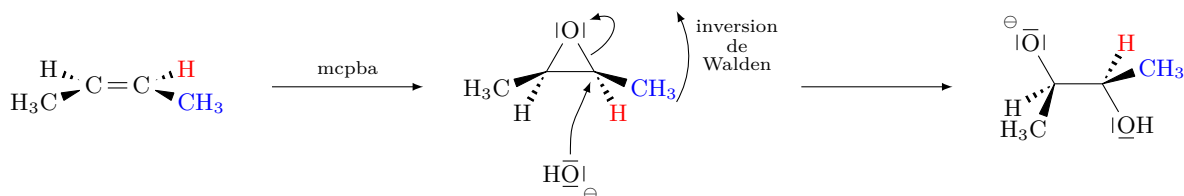


FIGURE 24 – Ouverture d'un époxyde par action de l'ion hydroxyde.

4 Applications

4.1 Création de liaisons C – C

Les substitutions nucléophiles peuvent permettre la création d'une liaison C – C, autrement dit de réaliser l'allongement de la chaîne carbonée de la molécule de substrat. Celle-ci réagissant par l'intermédiaire d'un atome de carbone électrophile, il faut que le nucléophile réagisse par un atome de carbone. Des nucléophiles carbonés courants sont l'ion cyanure et l'ion alcynure.

La réaction d'un ion cyanure, menée en milieu légèrement basique, sur un composé iodé conduit à un nitrile avec allongement de la chaîne carbonée d'un seul carbone. Dans le cas de l'iodoalcane ci-dessous, qui est primaire, la réaction est une $\text{S}_{\text{N}}2$.

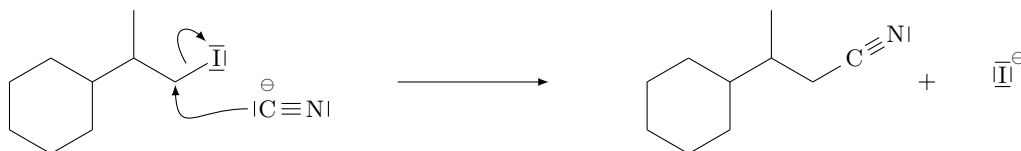


FIGURE 25 – Allongement de la chaîne carbonée par formation d'un nitrile.

La réaction de l'ion alcynure permet un allongement de la chaîne carbonée d'un nombre d'atomes de carbone égal à celui de l'alcynure. L'ion alcynure étant une base forte, on doit opérer dans un solvant aprotique anhydre.

16. On rappelle que la formation d'un diol vicinal *syn* est possible par action directe du permanganate sur une double liaison C = C.

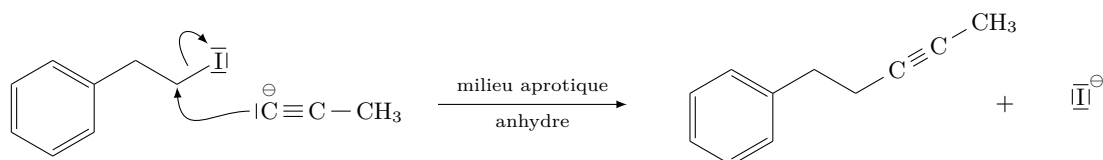


FIGURE 26 – Allongement de la chaîne carbonée par réaction d'un alcynure.

L'incompatibilité de l'ion alcynure avec une fonction acide rend impossible la substitution nucléophile sur un alcool activé en milieu acide. La réaction est en revanche possible par activation de l'alcool sous forme de tosylate, le H acide de l'alcool étant alors dissimulé sous forme du groupe tosylo.

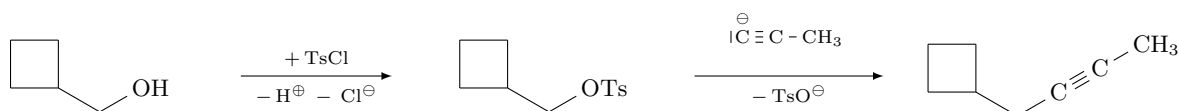


FIGURE 27 – S_N par un ion alcynure sur un alcool tosylé.

4.2 Le nucléophile est un ion halogénure : formation d'halogénoalcane

Les ions halogénures sont nucléophiles, et le sont d'autant plus qu'ils sont polarisables. La nucléophilie augmente donc dans la série : $F^- \ll Cl^- < Br^- < I^-$, où $<$ signifie « moins nucléophile que ».

L'une des utilisations les plus fréquentes d'une S_N réalisée avec un ion halogénure est la conversion des alcools en halogénoalcane. Le caractère de mauvais nucléofuge de l'alcool nécessite son activation, et le mécanisme dépend de la classe de l'alcool. Lorsque la molécule ne présente aucun groupe fonctionnel sensibles aux acides, la réaction se fait en traitant l'alcool par un halogénure d'hydrogène HX , qui apporte simultanément l'ion H^+ nécessaire à l'activation et l'ion halogénure nucléophile.

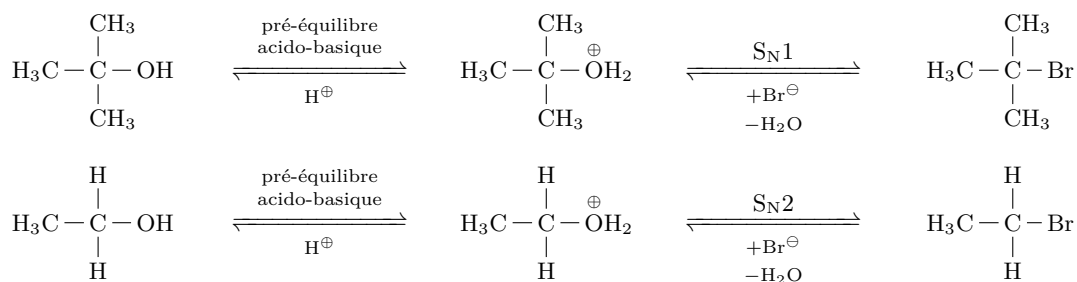


FIGURE 28 – Conversion d'un alcool en bromoalcane par le bromure d'hydrogène.

L'exemple suivant est intéressant car il met en jeu un alcool tertiaire, qui subit donc une réaction de S_N1 , mais qui est stéréosélective. En effet, le carbocation intermédiaire présente deux faces inéquivalentes (en raison du squelette norbornane) et l'arrivée du nucléophile n'est pas équiprobable¹⁷.

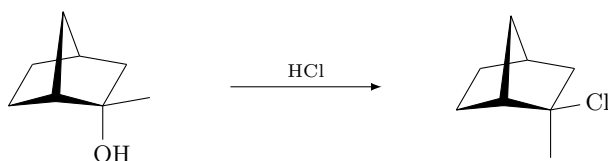


FIGURE 29 – Conversion d'un norbornanol en chloroalcane.

17. On ne cherchera pas à justifier ici pourquoi la stéréochimie est celle indiquée.

Lorsque la molécule présente des groupes sensibles aux acides, l'activation de la fonction alcool doit se faire préférentiellement avec le chlorure de tosyloxy, comme dans le cas où un acétal est présent dans la molécule.

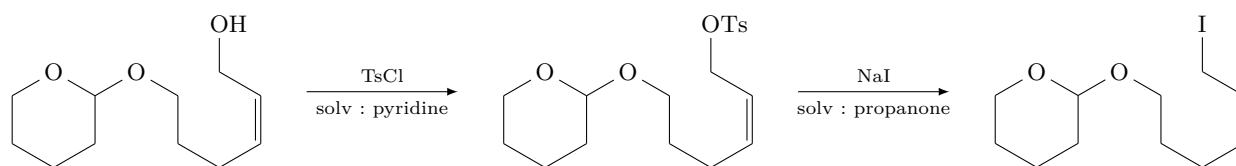


FIGURE 30 – Conversion d'un alcool sensible aux acides en iodoalcane.

Dans l'exemple suivant, l'activation de l'alcool par un groupe triflate (un analogue du tosylate, mais encore meilleur nucléofuge) favorise la S_N2 bien que l'ion fluorure soit un mauvais nucléophile, ce qui permet d'avoir une réaction stéréosélective. L'activation en milieu acide de cet alcool secondaire conduirait en revanche à une S_N1 avec perte de la stéréochimie¹⁸.

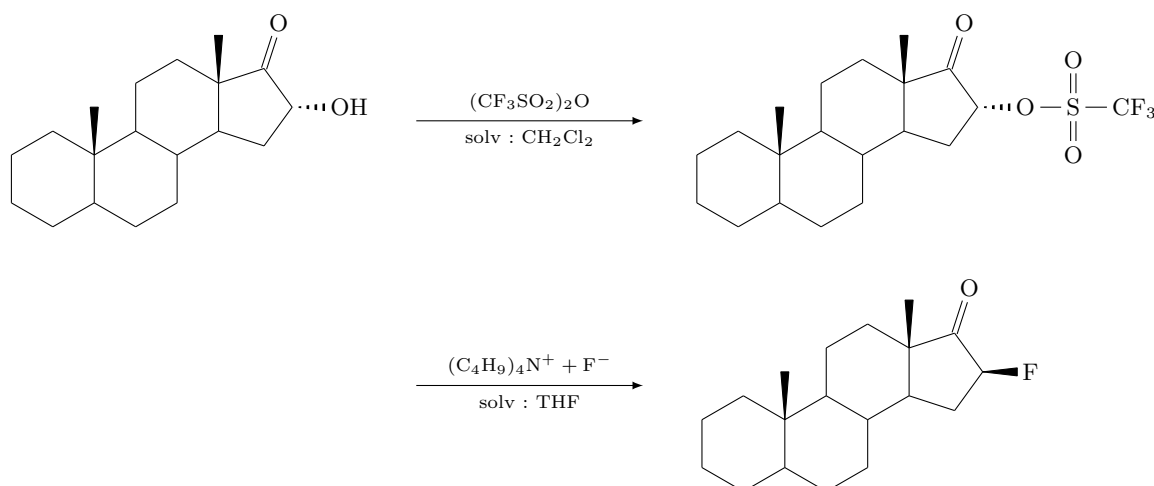


FIGURE 31 – Conversion énantiosélective d'un alcool en fluoroalcane.

On peut remplacer un halogène par un autre halogène par une réaction de substitution nucléophile¹⁹. Cette réaction n'a plus beaucoup d'intérêt actuellement, sauf dans le cas suivant qui illustre par ailleurs que les halogénosilanes²⁰ peuvent subir des réactions de substitution nucléophile :

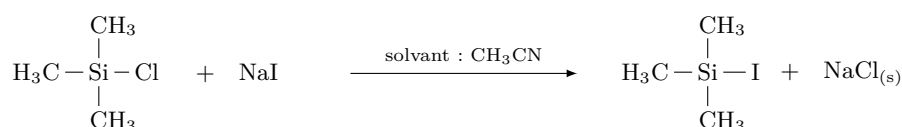


FIGURE 32 – Préparation de l'iodotriméthylsilane par S_N .

18. Il n'est pas question de discuter des raisons pour lesquelles l'activation par le groupe triflate favorise la S_N2 .

19. Cette réaction d'échange d'halogène est appelée la réaction de FINKELSTEIN. Elle a perdu de son intérêt, car la formation d'halogénure à partir d'alcools tosylés permet d'avoir de bien meilleures stéréosélectivités.

20. Les silanes sont les équivalents des alcanes, en remplaçant le carbone par le silicium, qui est au-dessous de lui dans la classification périodique. Leurs structures sont analogues, mais leurs réactivités sont très différentes. En effet, la liaison C-H est quasiment apolaire, alors que la liaison Si-H est nettement polarisée, l'hydrogène étant porteur d'une charge partielle $-\delta$.

4.3 Nucléophile oxygéné : formation d'alcools, d'esters et d'étheroxydes

4.3.1 Formation d'alcools

La transformation menant d'un halogénoalcane à un alcool ($RX \rightarrow ROH$) est aisée à réaliser. En effet, les ions halogénure étant de bon nucléofuges, il suffit de réaliser une substitution nucléophile. Le nucléophile peut être soit l'ion hydroxyde HO^- soit l'eau. Le premier étant un meilleur nucléophile que le second, la réaction la plus efficace utilise l'ion hydroxyde comme nucléophile. En fonction de la classe de l'halogénoalcane, le mécanisme est une S_N1 ou une S_N2 .

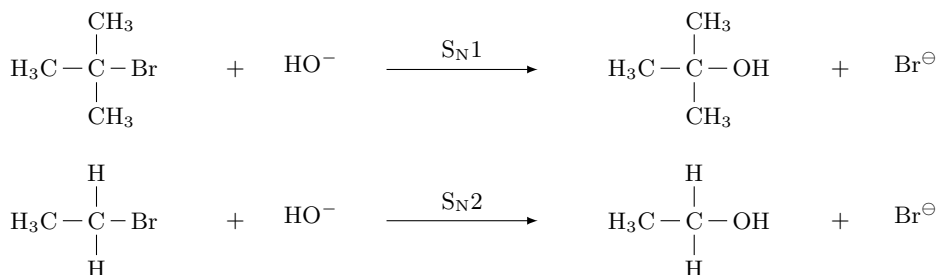


FIGURE 33 – Conversion d'un halogénoalcane en alcool.

Cette réaction est l'inverse de la conversion d'un alcool en halogénoalcane vue au paragraphe précédent, les rôles de l'halogène et du groupe hydroxyle étant inversés. L'interconversion entre alcool et halogénoalcane est favorisée dans un sens ou dans l'autre en fonction des conditions expérimentales. L'importance de l'acidité du milieu réactionnel est prépondérante.

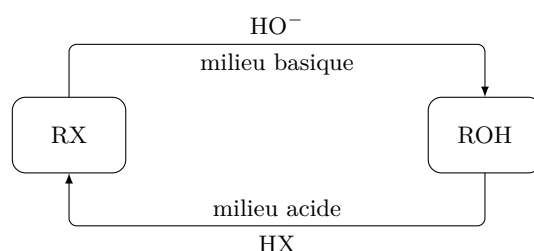


FIGURE 34 – Interconversion entre halogénoalcane et alcool.

Cette réaction a, en pratique, peu d'intérêt, car les composés halogénés sont en général préparés à partir d'alcools plutôt que l'inverse²¹. La réaction peut cependant être utilisée si l'alcool est peu courant et que le composé halogéné est facilement disponible, comme dans le cas de l'alcool allylique.

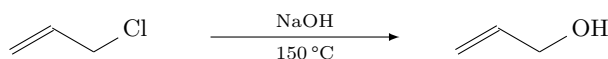


FIGURE 35 – Préparation de l'alcool allylique.

4.3.2 Formation d'esters

On peut obtenir un ester par réaction d'un ion carboxylate, jouant le rôle de nucléophile, sur un composé halogéné²². L'ion carboxylate est la base conjuguée de l'acide carboxylique correspondant. Le pK_a du couple

21. En effet, les alcools sont des molécules abondantes dans la nature, en particulier sous formes de sucres, et les petits alcools sont facilement obtenus à partir du pétrole. Les halogénoalcanes, en revanche, sont rares dans la nature.

22. Ce n'est pas la méthode la plus courante de préparation des esters, qui sont usuellement formés par réaction d'un dérivé d'acide carboxylique sur un alcool. La préparation par une substitution nucléophile est cependant meilleure dans certains cas.

$\text{RCO}_2\text{H}/\text{RCO}_2^-$ étant d'environ 5, la réaction se déroule en milieu neutre ou légèrement basique, autrement dit dans des conditions douces ; par exemple, dans l'exemple ci-dessous, on opère en présence d'hydrogénocarbonate de sodium, l'ion hydrogénocarbonate HCO_3^- étant une base faible ($\text{p}K_a = 6,3$). L'inconvénient principal de cette réaction est la nucléophile modeste de l'ion carboxylate.

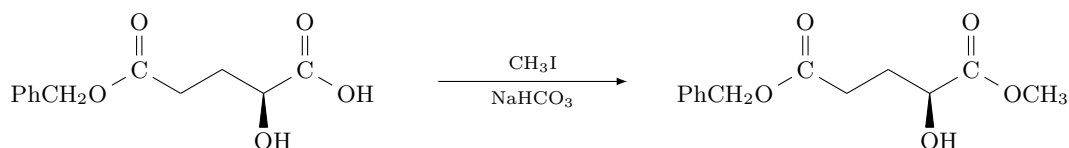


FIGURE 36 – Préparation d'un ester méthylique.

Dans le cas de cette réaction, le substrat est l'iodométhane, aussi connu sous le nom d'iodure de méthyle, un agent méthylant²³. La réaction est évidemment une $\text{S}_{\text{N}}2$, l'iodométhane n'étant même pas primaire. La première étape est une réaction acido-basique entre la base HCO_3^- et l'acide carboxylique, qui permet la formation de l'ion carboxylate ; celui-ci effectue ensuite la $\text{S}_{\text{N}}2$ sur l'iodométhane :

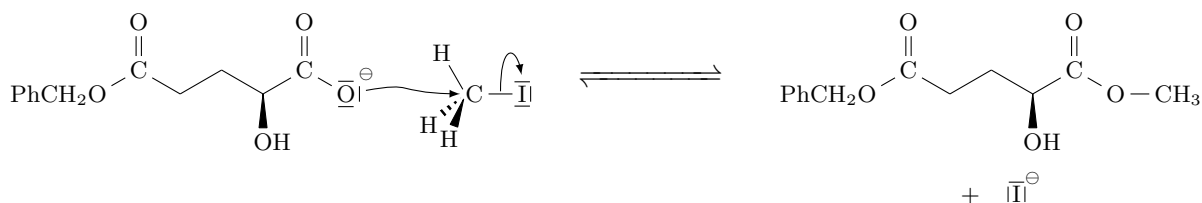
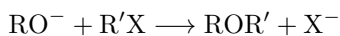


FIGURE 37 – Mécanisme de la méthylation d'un ion carboxylate par l'iodure de méthyle.

Remarquons que, dans l'exemple présenté, il est indispensable d'opérer dans des conditions faiblement basiques, sous peine de former un ion alcoolate par déprotonation de l'alcool. L'ion alcoolate étant un bien meilleur nucléophile que l'ion carboxylate, on risquerait de réaliser une réaction de Williamson (paragraphe suivant).

4.3.3 Formation d'étheroxydes par la réaction de Williamson

La réaction de Williamson est une substitution nucléophile réalisée sur un halogénoalcane par un ion alcoolate, selon l'équation-bilan :



Elle est surtout utilisée avec des halogénoalcane primaires à basse température ; on observe un mécanisme de type $\text{S}_{\text{N}}2$, qui conduit majoritairement à l'étheroxyde souhaité. En revanche, avec les halogénoalcane de classe supérieure (secondaires ou tertiaires), il y a une compétition entre la substitution nucléophile et la β -élimination²⁴. Par ailleurs, même avec des halogénoalcane primaires, la réaction n'a un bon rendement que si l'ion alcoolate n'est pas trop encombré, sinon la β -élimination devient importante.



Alexander WILLIAMSON
(1824 - 1904)
chimiste britannique

23. L'iodure de méthyle est un réactif qui permet d'introduire un groupe méthyle au niveau d'un site nucléophile. C'est un composé très dangereux : du fait de sa grande lipophilie, il traverse facilement la peau, s'introduit dans les cellules en traversant la membrane, et méthyle l'ADN de façon très efficace. La méthylation anarchique de l'ADN entraîne des dysfonctionnements importants et potentiellement très graves.

24. Cette réaction sera vue en seconde année. L'ion alcoolate joue alors le rôle de base forte. On pourrait suggérer de faire la réaction avec un alcool plutôt qu'avec l'ion alcoolate, pour limiter l'élimination. En effet, un alcool est peu basique ; malheureusement, c'est également un nucléophile nettement moins bon que l'ion alcoolate, et la réaction est beaucoup moins efficace.

Un exemple d'utilisation est la méthylation des phénols par l'iodométhane. Les phénols sont nettement plus acides que les alcools²⁵ ($pK_a \approx 10$), et l'ion phénate peut être formé à l'aide d'une base faible comme l'ion hydrogénocarbonate. La réaction avec l'iodométhane est une S_N2 .

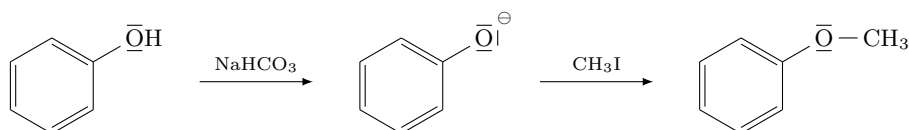


FIGURE 38 – Méthylation du phénol par l'iodométhane.

Une application intéressante de la réaction de Williamson est la synthèse d'étheroxydes cycliques, par une réaction de S_N2 **intramoléculaire**. Une molécule portant les fonctions alcool et halogène, est traitée par une base forte comme la soude ; la réaction acido-basique de formation de l'ion alcoolate est la plus rapide²⁶. L'ion alcoolate évolue ensuite spontanément selon une S_N2 . Ainsi, le 5-chloropentanol-1 traité par la soude conduit à l'oxacyclohexane selon la séquence réactionnelle suivante :

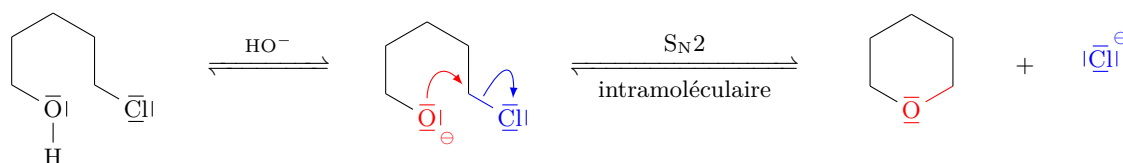


FIGURE 39 – Formation d'un étheroxyde cyclique par réaction de Williamson intramoléculaire.

La formation de cycles par une réaction intramoléculaire est facile, car la rencontre des sites réactifs est immédiate dans la mesure où ils sont situés sur la même molécule, donc très proches l'un de l'autre. La vitesse à laquelle les cycles se forment, qui mesure la facilité de la réaction, dépend du nombre d'atomes du cycle final. Elle diminue dans la série : $3 \gg 5 > 6 > 4 \gg 7 > 8$, où $>$ signifie « se forme plus rapidement que »²⁷.

Une application très importante est la formation d'un oxacyclopropane (époxyde) par réaction d'une épihalohydrine (molécule portant un halogène et un hydroxyle sur deux atomes de carbone voisins). Par traitement en milieu basique, par exemple en présence d'hydroxyde de sodium concentré, la réaction est très efficace (rendements souvent proches de 100%), et fortement stéréosélective si la fonction halogène est primaire ou secondaire, le mécanisme étant alors bimoléculaire S_N2 .

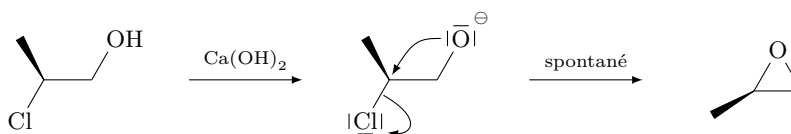


FIGURE 40 – Formation d'époxydes chiraux par réactions de Williamson intramoléculaires.

L'arrivée du groupe alcoolate nucléophile se fait en *anti*, et la réaction est énantiosélective. Dans l'exemple précédent, la fonction alcool est primaire et la fonction chlore secondaire. La réaction est aussi possible si l'alcool est secondaire et la fonction halogène primaire.

25. Ceci est dû au fait que la base conjuguée est stabilisée par mésomérie.

26. Elle est nettement plus rapide que la substitution nucléophile de HO^- sur le carbone portant l'halogène. D'une façon générale, les réactions acido-basiques sont très rapides.

27. Plus le cycle formé est petit, plus les deux sites qui ont réagi étaient proches dans la molécule de départ, et plus leur probabilité de rencontre est grande, ce qui explique la très grande facilité de formation des cycles à 3. D'autres facteurs entrent cependant en jeu : le cycle à 4 n'est pas si facile à former car la conformation de la molécule lors de la réaction impose des angles inhabituels. Notons qu'on ne discute ici que de la facilité de formation des cycles, qui ne préjuge en rien de la stabilité de ces cycles. Ainsi, un cycle à 3 se forme-t-il rapidement, mais il est aussi généralement plus réactif qu'un cycle à 5.

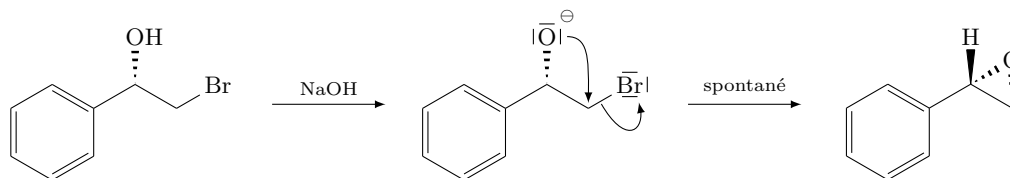


FIGURE 41 – Formation d'époxydes chiraux par réactions de Williamson intramoléculaires.

Une variante de la réaction de Williamson consiste à remplacer l'halogène par un groupe tosyloxy et à procéder de même. Le groupe tosyloxy étant formé à partir d'un groupe alcool, la molécule de départ est donc un diol dont un des deux alcools est tosylé de façon sélective (par exemple parce qu'il est moins encombré donc plus accessible au chlorure de tosyloxy).

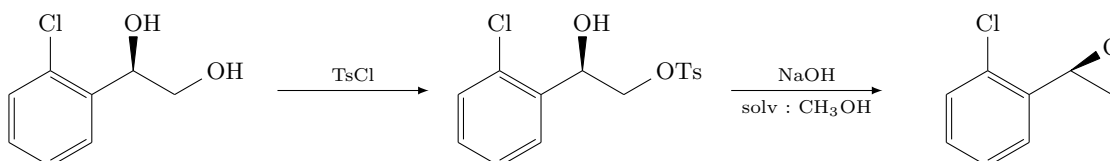
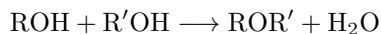


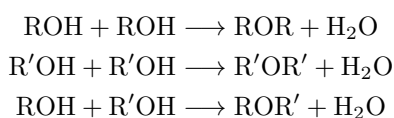
FIGURE 42 – Préparation d'un époxide chiral à partir d'un diol tosylé.

4.3.4 Formation d'étheroxydes par déshydratation d'alcool

La synthèse des étheroxydes de Williamson utilise un alcoolate comme nucléophile et un composé halogéné comme substrat. On peut également utiliser une molécule d'alcool comme substrat. Le bilan est alors :



La réaction libère de l'eau, d'où le nom de **déshydratation**. Cette réaction pose un problème. En effet, le mélange des deux alcools dans le milieu réactionnel peut en fait conduire à la formation de trois produits différents. Une molécule d'alcool ROH peut réagir sur une molécule de l'autre alcool R'OH, mais également sur une autre molécule de ROH. Il en est de même pour R'OH. On obtient donc généralement un mélange :



La réaction est donc pertinente uniquement pour la synthèse d'étheroxydes symétriques $2\text{ROH} \longrightarrow \text{ROR} + \text{H}_2\text{O}$. En pratique, cette réaction n'est plus utilisée que pour la synthèse industrielle d'étheroxydes symétriques, en particulier l'oxacyclopentane, plus connus sous le nom de tétrahydrofurane²⁸ à partir du butan-1-4-diol. Comme toutes les réactions intramoléculaires, cette réaction est très facile du fait de la proximité spatiale des sites réactifs.

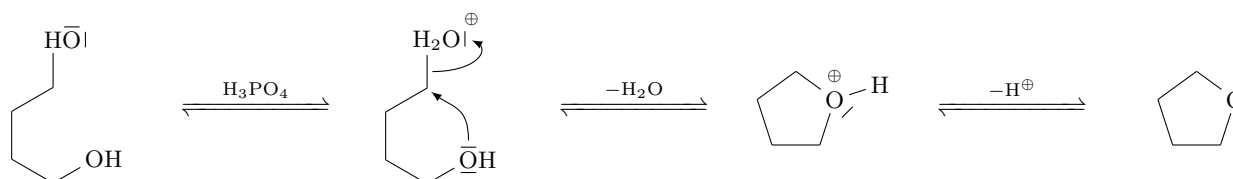


FIGURE 43 – Synthèse industrielle du tétrahydrofurane.

28. Le tétrahydrofurane (THF) est un solvant d'usage courant aux propriétés intéressantes : il est aprotique et polaire (on peut donc y dissoudre des ions), miscible à l'eau (on peut réaliser des mélanges eau-THF), de température d'ébullition élevée (on peut y mener des réactions à haute température).

Le rendement de cette réaction est quasiment de 100%, du fait de l'élimination de l'eau formée au cours de la réaction par distillation, ce qui tire la réaction vers les produits. Au cours de ce processus, une des fonctions alcool est activée, et l'autre joue le rôle de nucléophile. Ceci est possible car les alcools restent nucléophiles même en milieu acide ; en effet, les alcools ne perdent leur doublet nucléophile qu'en milieu très acide car $pK_a \approx -2$ pour le couple ROH_2^+/ROH .

4.4 Le nucléophile est un soufre : formation de thiols et de thioéthers

L'ion hydroxyde HO^- et les ions alcoolates RO^- ont des analogues soufrés, l'ion hydrogénosulfure HS^- et les thiolates RS^- . Le soufre étant plus gros que l'oxygène, les nucléophiles soufrés sont bien meilleurs que leur analogues oxygénés. Le fait que l'ion HS^- soit un très bon nucléophile favorise la S_N2 et permet la formation de thiols énantiomériquement purs.

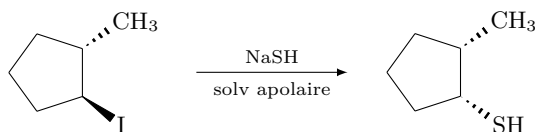


FIGURE 44 – Formation d'un thiol énantiomériquement pur.

À partir du 2-chloroéthanol, la réaction avec le méthylsulfure conduit au 2-thioéthanol. En effet, l'existence de l'ion thiolate impose d'être en milieu basique ($pK_a \approx 10 - 11$ pour le couple RSH/RS^-) ; dans ces conditions, le groupe hydroxyle n'est pas activé et est donc un mauvais nucléofuge.

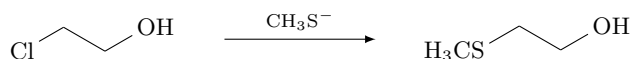


FIGURE 45 – Préparation du 2-méthylthioéthanol.

4.5 Le site nucléophile est un azote : formation d'amines

4.5.1 Alkylation d'Hofmann

Il s'agit de la réaction d'une amine ou de l'ammoniac, en tant que nucléophile, sur un composé halogéné. Il se produit une réaction de substitution nucléophile à l'issue de laquelle l'azote de l'amine porte le groupe alkyle de l'halogénoalcane.

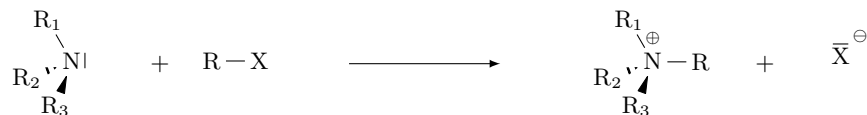


FIGURE 46 – Bilan de l'alkylation d'une amine par substitution nucléophile.

L'alkylation d'Hofmann²⁹ permet donc de passer d'une amine à une amine de classe supérieure³⁰. Si l'amine est tertiaire, on parvient à l'ion ammonium quaternaire, qui est stable. Son contre anion est l'halogénure libéré au cours de la réaction.

29. August von HOFMANN (1818 - 1892) est un chimiste allemand, qui s'est illustré dans la chimie des amines. Il a étudié les différences de réactivités des amines et des anilines (composés comportant un cycle aromatique à 5 atomes de carbone et un atome d'azote). Il est l'auteur de la première synthèse d'un colorant artificiel, la quinoléine (de couleur rouge) en 1887. Le chimiste anglais William PERKINS, qui est à l'origine d'un grand nombre de synthèses de colorants artificiels (mauvéine, etc) a été son élève.

30. La classe de l'amine indique le nombre d'atomes de carbone auxquels l'azote est lié : de 1 pour une amine primaire à 3 pour une amine tertiaire, voire 4 pour un ion ammonium quaternaire.

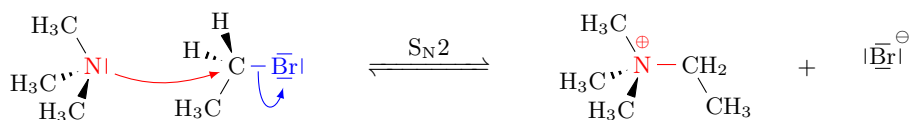


FIGURE 47 – Formation d'un ammonium quaternaire à partir d'une amine tertiaire.

Si l'amine est primaire ou secondaire, ou si on utilise l'ammoniac, on parvient à un ion ammonium qui comporte un hydrogène. Ce dernier est arraché par une base B^- présente dans le milieu réactionnel : l'ion carbonate CO_3^{2-} est souvent utilisé, mais l'amine de départ si elle est en excès peut également servir de base.

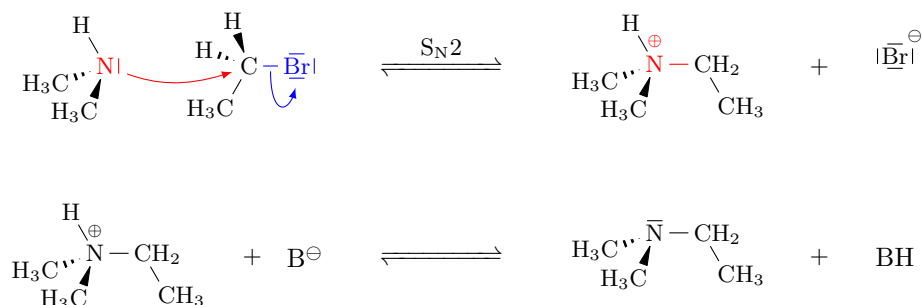


FIGURE 48 – Formation d'une amine à partir d'une amine de classe inférieure.

Du fait que les amines de toutes classes peuvent réagir, partant de l'ammoniac et du bromoéthane, on peut observer la séquence de réactions suivante :

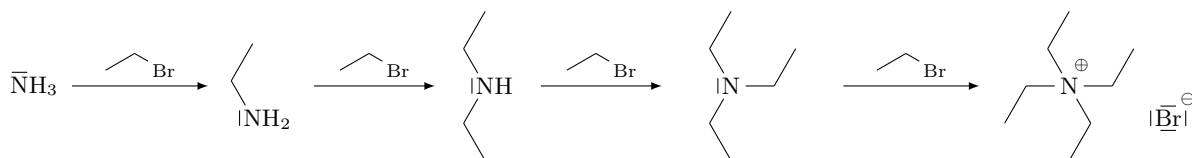
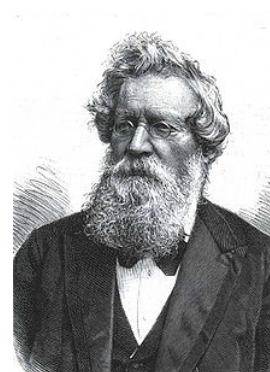


FIGURE 49 – Alkylations successives d'une amine.

Ainsi, la réaction mène généralement à un mélange de toutes les amines, qu'il faut alors séparer, le plus souvent par distillation. Le rendement est donc souvent mauvais et le processus énergétiquement coûteux. Le rendement est bon dans deux cas particuliers qui permettent d'obtenir majoritairement un unique produit : large excès d'amine et large excès de composé halogéné.

- Si l'**amine ou l'ammoniac est en excès**, on s'arrête à la **monoalkylation** (un seul groupe alkyle ajouté sur l'atome d'azote). Il faut ensuite séparer l'amine obtenue de l'amine initiale en excès.
- Si l'**halogénoalcane est en excès**, toute l'amine de départ est convertie en **ammonium quaternaire**. Celui-ci est facile à séparer, car il précipite spontanément au fur et à mesure de sa formation.



August von HOFMANN

L'exemple ci-dessous est une illustration du premier cas : l'amine et le bromoalcane sont introduits dans un rapport 4/1, ce qui correspond à un large excès d'amine permettant d'obtenir la monoalkylation avec un bon rendement. La base permettant la déprotonation de l'amine finale est ici l'ion hydroxyde. Le bromoalcane étant primaire, la réaction se déroule suivant un mécanisme de S_N2 .

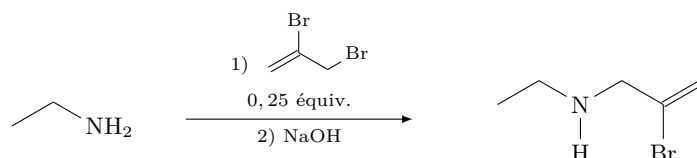


FIGURE 50 – Monoalkylation d'une amine par un bromoalcane introduit en défaut.

Dans l'exemple suivant, l'amine de départ est tertiaire et le produit obtenu est un ammonium quaternaire. Il n'y a donc pas de problème de polyalkylation puisqu'on ne peut ici rajouter qu'un seul groupe alkyle.

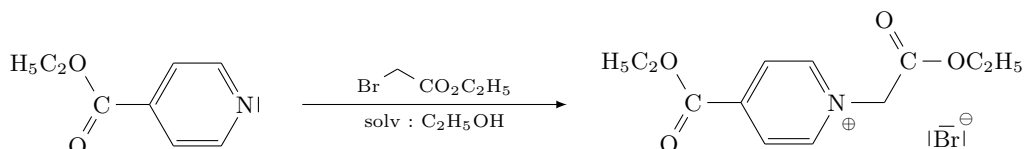


FIGURE 51 – Formation d'un ammonium quaternaire par alkylation d'une amine tertiaire.

En ajustant mettant les deux réactifs, amine et halogénoalcane, en quantités stœchiométriques, on a majoritairement le produit de monoalkylation de l'amine de départ, mais le rendement est moins bon. C'est le cas de la méthylation ci-dessous, qui illustre par ailleurs la facilité avec laquelle l'iodométhane méthyle les amines³¹, la réaction se faisant à froid et avec un rendement de 85% au bout de 15 min.

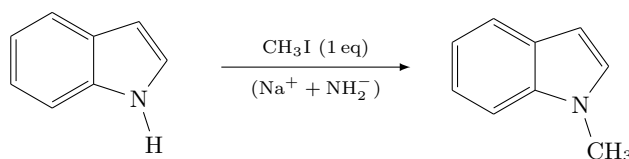


FIGURE 52 – Monométhylation d'une amine secondaire par l'iodométhane.

4.5.2 Perméthylation d'Hofmann

Il s'agit de l'application de la réaction précédente au cas où on opère avec l'iodométhane (plus connu sous le nom d'iodure de méthyle) en excès. L'iodure de méthyle possède plusieurs avantages :

- l'ion iodure est un excellent nucléofuge, ce qui facilite la réaction de substitution,
- le groupe méthyle étant petit, l'arrivée de l'amine est facile, même si elle est encombrée,
- l'absence d'hydrogène en position β interdit toute réaction d'élimination parasite³².

Pour faciliter la réaction, on opère en présence d'une base comme l'ion carbonate (couple $\text{HCO}_3^-/\text{CO}_3^{2-}$) qui capte les ions H^+ libérés par l'amine.

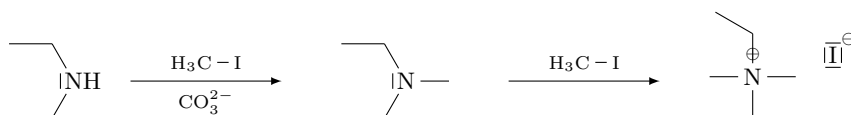
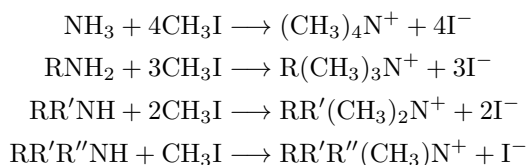


FIGURE 53 – Perméthylation d'Hofmann.

La perméthylation d'Hofmann a longtemps été un moyen de déterminer la classe d'une amine, en mesurant la quantité d'iodure de méthyle consommé par rapport à la quantité d'amine initiale :

31. On a déjà évoqué la méthylation des bases azotées de l'ADN plus haut.

32. Voir le chapitre suivant sur les β -éliminations.



4.6 Le site nucléophile est un phosphore : formation d'ions phosphonium

Le phosphore se trouvant au-dessous de l'azote dans la classification périodique, on peut s'attendre à une réactivité des phosphines, les analogues phosphorés des amines. En pratique, seules les phosphines tertiaires sont stables, et la plus utilisée est la triphénylphosphine PPh_3 où Ph est le groupe phényle. Par une réaction de S_N sur un halogénoalcane, on obtient un ion phosphonium. La triphénylphosphine étant encombrée, la réaction marche bien sur les halogénoalcane primaire, selon un mécanisme bimoléculaire $\text{S}_\text{N}2$.

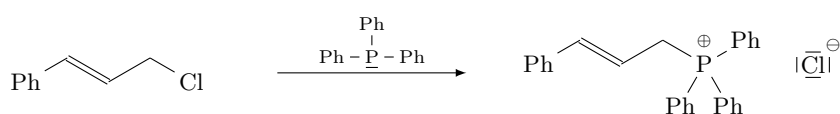


FIGURE 54 – Formation d'un ion phosphonium par alkylation de la triphénylphosphine.

Cette réaction a pris une grande importance en synthèse car elle constitue la première étape de la réaction de Wittig³³, une méthode de choix de formation de liaison $\text{C}=\text{C}$.

4.7 Applications en biochimie

4.7.1 Réaction de $\text{S}_\text{N}1$

Un exemple de réaction de $\text{S}_\text{N}1$ est la transformation du diphosphate de géranyle en géraniol, une molécule odorante sécrétée par certaines fleurs. Le groupe partant est l'ion diphosphate, un excellent nucléofuge.

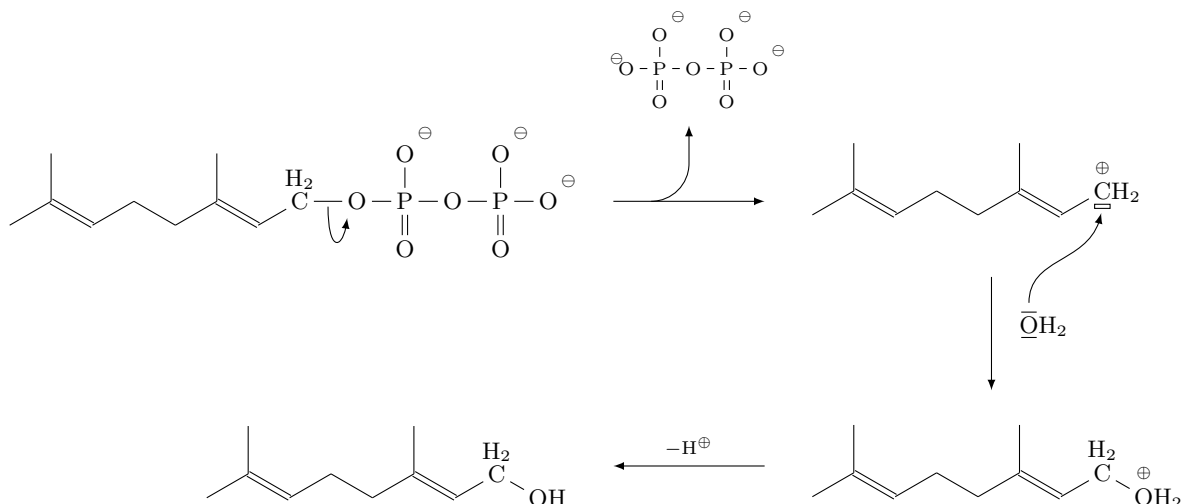


FIGURE 55 – Biosynthèse du géraniol par une réaction de $\text{S}_\text{N}1$.

La réaction se déroule selon un mécanisme monomoléculaire, car le carbocation formé est fortement stabilisé par mésomérie. Notons que si la réaction est menée au laboratoire, elle conduit à deux alcools isomères de

33. La réaction de Wittig n'est pas au programme de BCPST 1.

position, puisque le carbocation possède deux formes résonantes donc deux sites électrophiles. En revanche, la biosynthèse mène exclusivement le géraniol, puisque la réaction est menée au sein du site actif d'une enzyme, dont la géométrie impose la régiosélectivité de la réaction.

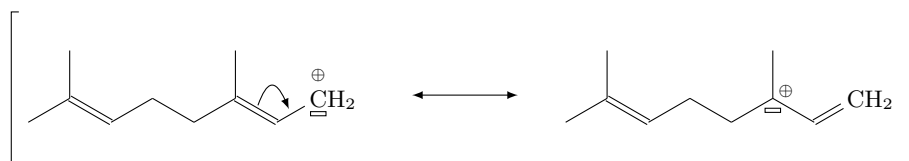


FIGURE 56 – Stabilisation du carbocation allylique par mésomérie.

4.7.2 Réaction de S_N2

Les réactions de méthylation dans le monde vivant (ajout d'un groupe méthyle sur une molécule) sont souvent réalisées par une réaction de S_N2 ; la molécule à métyler joue le rôle de nucléophile, et le groupe méthyle est le substrat. Une molécule qui permet de réaliser cette réaction est la *S*-adénosylméthionine (SAM), qui délivre un groupe méthyle initialement lié à l'atome de soufre, le reste de la molécule est la *S*-adénosylhomocystéine qui est un excellent nucléofuge. Le substrat étant primaire (le carbone électrophile est uniquement lié à un soufre), la réaction est une S_N2 . Ainsi, la norépinéphrine³⁴, est convertie en épinéphrine (adrénaline) par une réaction de S_N2 sur la SAM.

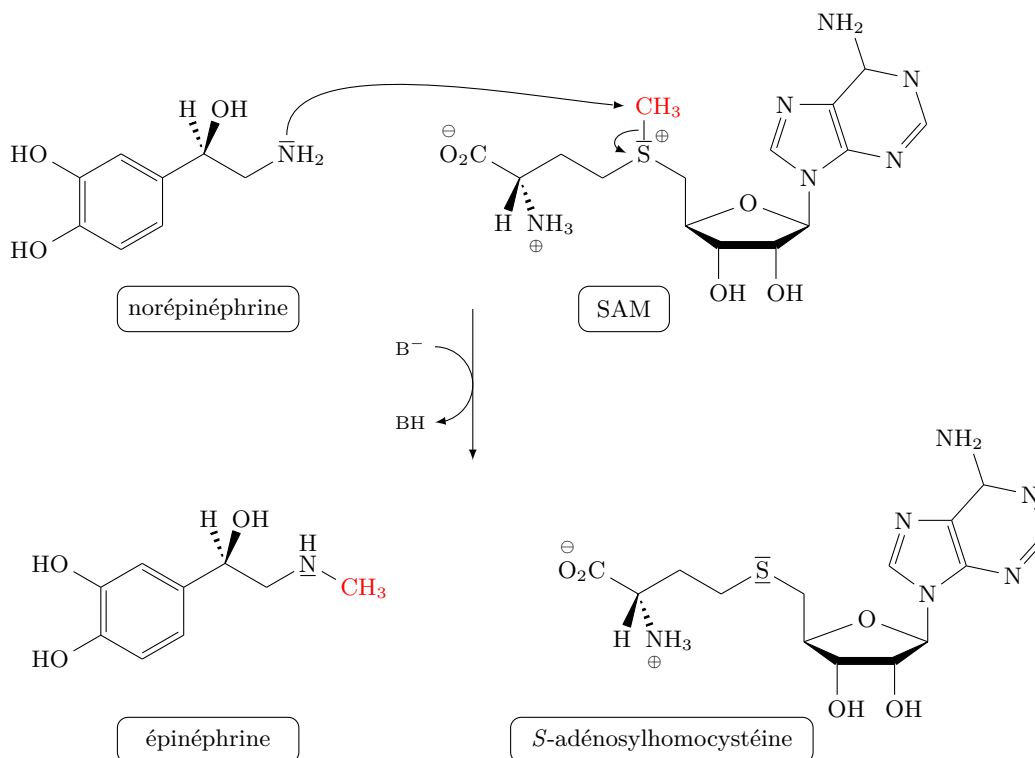


FIGURE 57 – Méthylation de la norépinéphrine par une S_N2 sur la SAM.

Au cours de cette réaction, qui a lieu dans le site catalytique d'une enzyme, une base B^- est chargée de capter un proton de l'azote nucléophile. En effet, l'amine primaire de la norépinéphrine est un nucléophile neutre porteur d'un hydrogène labile.

34. Le préfixe *nor-* désigne une molécule à laquelle on a enlevé un groupe méthyle : la norépinéphrine (ou noradrénaline) est identique à l'épinéphrine mais avec un groupe méthyle en moins.

5 Annexes

5.1 Les composés organohalogénés

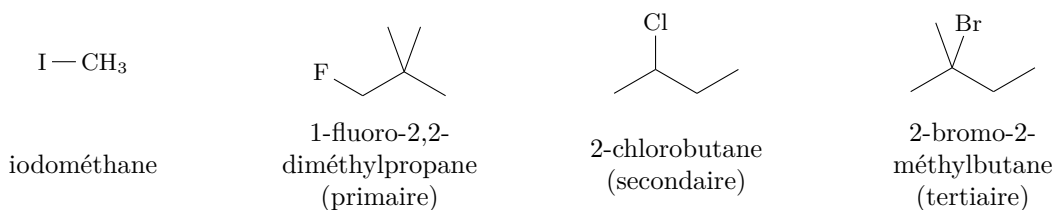
5.1.1 Présentation, nomenclature et classe

On appelle composés organohalogénés, ou halogénoalcanes, 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. Leur chimie nécessiterait un chapitre particulier. Les composés organohalogénés sont rares dans la nature (mais pas inexistantes). La plupart sont des molécules synthétiques, qui ont dorénavant une grande importance pour plusieurs raisons.

- 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.
- Les fluoroalcanes (possédant une liaison $C - F$) ont des propriétés et une réactivité très particulière, et des applications intéressantes (couches antiadhésives, joints...).

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**.



5.1.2 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 $-\delta$.

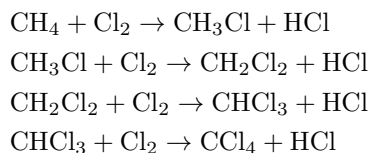
La longueur de la liaison $C - X$ augmente de F à I, car le rayon de l'atome d'halogène augmente. Cette évolution de la taille de l'atome d'halogène explique également que la liaison $C - X$ soit de plus en plus polarisable de F à I. De ce fait, la rupture de la liaison est de plus en plus facile quand on descend la colonne des halogènes. En conséquence, la réactivité des liaisons $C - X$ augmente lorsqu'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 volumique ($10^{-30} m^3$)		0,62	2,56	3,63	5,65

TABLE 3 – Propriétés des liaisons $C - X$.

5.1.3 Synthèse des halogénoalcanes par chloration des alcanes

Le réaction de chloration du méthane par le dichlore est possible soit à température élevée (supérieure à 300 °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.

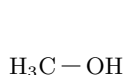
On observe en plus des produits précédents la formation d'un peu d'éthane. Ceci suggère un mécanisme radicalaire, l'éthane étant formé par recombinaison de deux radicaux méthyle au cours de l'étape de terminaison. Les réactions radicalaires sur les composés halogénés sont une source de pollution atmosphérique, en particulier la destruction de la couche d'ozone.

5.2 Les alcools et les étheroxydes

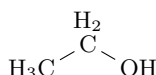
5.2.1 Nomenclature et classe des alcools

Les **alcools** proprement dit sont les composés dont la fonction prioritaire est le **groupe hydroxyle** OH, qui est alors désignée par le suffixe *-ol*. Les alcools les plus légers sont naturellement synthétisés au cours de réactions de fermentation ; ils constituent également des produits de base fournis par l'industrie pétrolière à partir de vapeur d'eau et de pétrole (procédé de *vapocraquage*). On distingue trois classes d'alcool, en fonction du nombre d'atomes de carbone auquel est lié celui qui porte la fonction alcool. Si ce carbone est lié à :

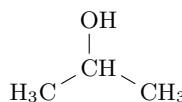
- un seul autre atome de carbone, l'alcool est **primaire**,
- deux autres atomes de carbone, l'alcool est **secondaire**,
- trois autres atomes de carbone, l'alcool est **tertiaire**.



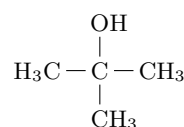
méthanol



éthanol
(primaire)



propan-2-ol
(isopropanol)
(secondaire)



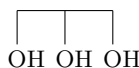
2-méthylpropan-2-ol
(tertiobutanol)
(tertiaire)

Le méthanol est un solvant et un réactif très courant, mais très toxique (il est neurotoxique et détruit le nerf optique). Il est préférable de le remplacer par l'éthanol, nettement moins toxique, mais loin d'être inoffensif (c'est un hépatotoxique et un neurotoxique notoire, sans compter qu'il favorise la survenue d'accidents cardiovasculaires).

Il existe des **polyols**, molécules possédant plusieurs groupes hydroxyle, en particulier des diols et des triols. Ces derniers constituent un motif de base de certaines molécules lipidiques naturelles.

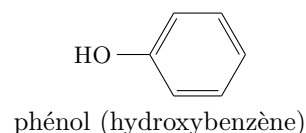
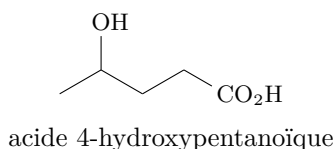
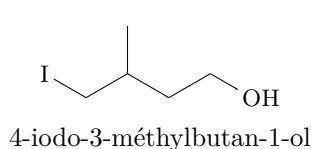


éthan-1,2-diol
(éthylèneglycol)



propan-1,2,3-triol
(glycérol)

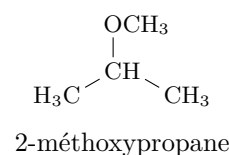
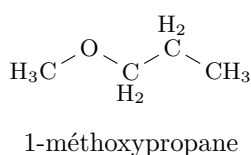
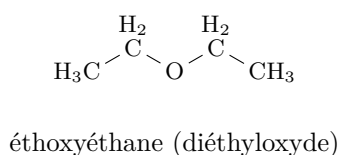
Dans le cas où la fonction alcool n'est pas la fonction principale de la molécule, elle est désignée par le préfixe *-hydroxy*. Ainsi, un composé comportant une fonction alcool et une fonction halogénée est un alcool. En revanche, une molécule comportant une fonction alcool et une fonction aldéhyde, cétone ou acide carboxylique est un aldéhyde, une cétone ou un acide carboxylique. Enfin, un groupe OH directement lié à un cycle aromatique a une réactivité différente par certains points des alcools aliphatiques (non aromatiques); on les nomme des **phénols**, du nom du plus simple d'entre eux.



Attention! le groupe OH dans la fonction acide carboxylique ne constitue pas une fonction alcool. Le groupe CO₂H dans son ensemble a une réactivité totalement différente d'un alcool³⁵.

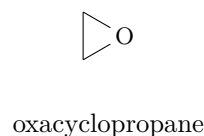
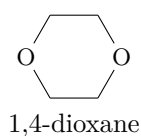
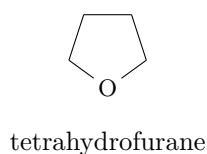
5.2.2 Les étheroxydes

Les étheroxydes ont pour formule générale R'OR, c'est-à-dire qu'ils comportent un atome d'oxygène lié à deux atomes de carbone. Si R' possède une chaîne carbonée plus courte que R, le groupe R'O est traité comme un substituant de l'alcane RH, et est nommé groupe *alcoxy* : *méthoxy* pour CH₃O, *éthoxy* pour CH₃CH₂O, etc. Un étheroxyde est donc un *alcoxyalcane*.



Les étheroxydes sont usuellement peu réactifs, et sont surtout utilisés comme solvants pour réaliser des réactions entre composés organiques. L'éthoxyéthane (historiquement nommé *éther*) est très utilisé du fait de son faible coût, de sa toxicité quasiment nulle et de sa grande volatilité, qui permet de le séparer très facilement des produits de la réaction (il suffit de le laisser s'évaporer)³⁶.

Il existe des étheroxydes cycliques, qui sont également de bons solvants des composés organiques, tels le tétrahydrofurane (oxacyclopentane) ou le 1,4-dioxane. Ce dernier étant miscible à l'eau, les mélanges eau-dioxane permettent de mettre en contact des composés organiques non miscibles à l'eau et des ions non miscibles dans les produits organiques.



Les étheroxydes cycliques à trois atomes, dont le représentant le plus simple est l'oxacyclopropane³⁷ (oxyde d'éthylène), constituent une famille à part. Leur réactivité est beaucoup plus grande que celle des autres étheroxydes. On les nomme des **époxydes**.

35. La fonction acide carboxylique sera étudiée en seconde année.

36. L'éthoxyéthane a été longtemps utilisé comme anesthésique. Sa vente est dorénavant réglementée car il a une action narcotique qui en fait une drogue.

37. La désinence *oxa* dans l'oxacyclopropane ou l'oxacyclopentane désigne le remplacement d'un atome de carbone par un atome d'oxygène. En remplaçant un atome de carbone par un atome d'oxygène dans le cyclopropane, on forme l'oxacyclopropane.

5.2.3 Propriétés des alcools et des étheroxydes

Les alcools et les étheroxydes peuvent être vus comme des dérivés de l'eau, par remplacement d'un ou deux atome(s) d'hydrogène par un ou deux groupe(s) alkyle. Il y a donc une certaine continuité dans les propriétés de l'eau, des alcools et des étheroxydes.

Du fait de la polarité des liaisons C – O et O – H, les alcools et les étheroxydes sont polaires. Cependant, on observe d'une part que les étheroxydes sont moins polaires que les alcools, et d'autre part que la polarité diminue lorsque la longueur des chaînes carbonées augmente.

composé	eau	méthanol	éthanol	éthoxyéthane
μ (en D)	1,85	1,71	1,68	1,14
ϵ_r	80	35	25	4,2

Par ailleurs, les permittivités relatives montrent une évolution comparable : l'eau est un solvant très dissociant, les alcools sont moyennement dissociants et le sont d'autant moins que la chaîne carbonée est longue, et les étheroxydes sont peu ou pas dissociants.

En conséquence, les alcools à courte chaîne carbonée (inférieure à 3 atomes de carbone) sont miscibles à l'eau en toute proportion ; la miscibilité diminue ensuite régulièrement avec le nombre d'atomes de carbone de la molécule, l'octanol étant quasiment insoluble dans l'eau. On observe la même tendance pour les étheroxydes : le méthoxyméthane est très soluble dans l'eau, mais l'éthoxyéthane est déjà très peu soluble.

C'est la présence de la liaison O – H qui confère aux alcools une réactivité nettement supérieure à celle des étheroxydes. D'une part elle permet la formation de **liaisons hydrogène**, ce qui contribue à l'hydrophilie des composés porteurs de cette fonction ; ainsi le glucose est-il soluble dans l'eau en toute proportion, en dépit du fait qu'il ait une chaîne carbonée à 6 atomes. D'autre part, l'hydrogène lié à l'oxygène est **labile**, ce qui fait des alcools des composés protogènes (susceptibles de libérer un proton).

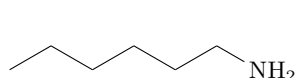
5.3 Les amines

5.3.1 Nomenclature et classe

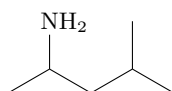
Fomellement, les amines dérivent de l'ammoniac NH_3 par remplacement des atomes d'hydrogène par des groupes alkyle, de même que les alcools (et les étheroxydes) dérivent de l'eau par remplacement d'un (ou deux) atome(s) d'hydrogène par un (ou deux) groupe(s) alkyle. Les amines sont divisées en classes, en fonction du nombre d'atomes de carbone auquel est lié l'atome d'azote :

- dans les amines **primaires**, l'azote est lié à un seul atome de carbone,
- dans les amines **secondaires**, l'azote est lié à deux atomes de carbone,
- dans les amines **tertiaires**, l'azote est lié à trois atomes de carbone,
- si l'atome d'azote est lié à quatre groupes fonctionnels, il porte une charge positive, et on parle d'**ammonium quaternaire**.

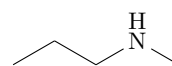
Si l'amine est primaire, sa nomenclature suit les mêmes règles que celle des alcool : on la nomme **alcanamine**, en précisant le numéro du carbone de la chaîne où le groupe amine est fixé. Si l'amine est de classe supérieure, la chaîne carbonée la plus longue est la chaîne principale ; les autres groupes alkyles sont traités comme des substituants fixés sur l'azote, et appelés *N*-alkyl.



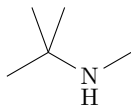
hexan-1-amine
(primaire)



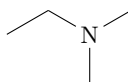
4-méthylpentan-2-amine
(primaire)



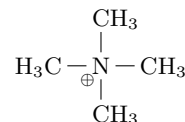
N-méthylpropan-1-amine
(secondaire)



N,2-diméthylpropan-2-amine
(secondaire)



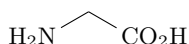
N,N-diméthyléthylamine
(tertiaire)



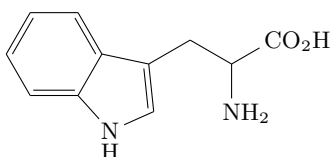
ion tétraméthylammonium
(quaternaire)

5.3.2 Quelques exemples d'amines naturelles

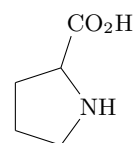
Les amines sont omniprésentes dans la nature. On les rencontre évidemment dans les acides aminés, motifs de base des protéines.



glycine



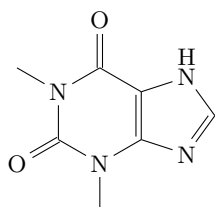
tryptophane



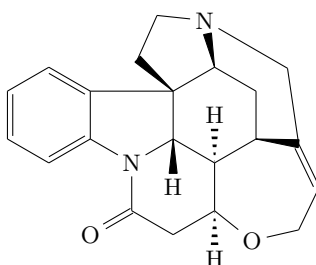
proline

Les amines sont également des produits de décomposition ou d'excrétion, caractérisés par leur odeur nauséabonde, rappelant celle de l'ammoniac, de l'urine ou du poisson pourri. Les noms de certaines amines sont d'ailleurs parlant : putrescine (butan-1,4-diamine), cadavérine (pentan-1,5-diamine)...

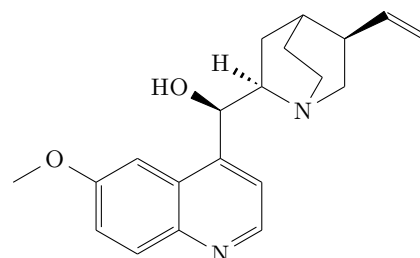
De très nombreuses plantes sécrètent des amines cycliques, regroupées dans la famille des *alcaloïdes*. Beaucoup d'entre elles agissent sur le système nerveux central, entraînant des phénomènes d'excitation, d'hallucinations, ou tout simplement le coma et la mort. Des phénomènes bien connus d'accoutumance sont également fréquents. Certains alcaloïdes ont des effets médicaux notoires, en particulier la quinine.



théophylline
(principe actif du thé)



strychnine
(poison violent : $LD_{50} = 8 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$)



quinine
(antipaludéen)

5.3.3 Structure spatiale des amines

Dans les amines, la géométrie autour de l'atome d'azote est de type AX_3E , du fait de la présence d'un doublet non liant. Dès lors, une amine ayant trois substituants différents sur l'atome d'azote est chirale, et possède donc *a priori* deux énantiomères.

Cependant, les amines subissent une **interconversion** en leur image spéculaire, ressemblant à ce qui se produit lors d'une inversion de Walden (figure 59). La barrière à franchir pour réaliser l'interconversion étant modeste, de l'ordre de $30 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$, celle-ci a lieu de façon spontanée à température ambiante avec une fréquence élevée. Les amines sont donc **optiquement inactives** par compensation. On observe cependant une activité optique dans deux cas :

- si l'atome d'azote est à l'intersection de deux cycles (azote « en tête de pont ») comme dans la quinine, l'interconversion est bloquée ;
- si un ammonium quaternaire a quatre groupes alkyle différents sur l'atome d'azote, ce dernier est asymétrique, et se comporte stéréochimiquement comme un carbone asymétrique.

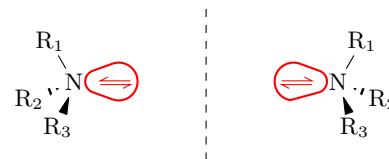


FIGURE 58 – Chiralité d'une amine.

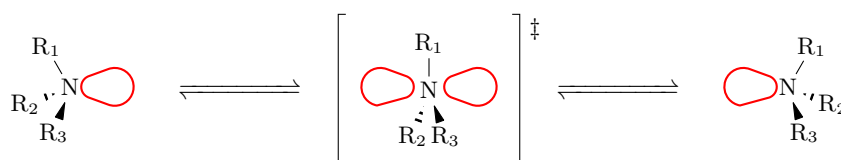
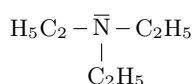


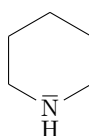
FIGURE 59 – Interconversion d'une amine.

5.3.4 Intérêt des amines en synthèse

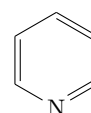
Les amines sont des bases de Brønsted, appartenant au couple R_3NH^+ / R_3N , pour lesquelles $pK_a \approx 10$. Les amines sont donc des bases faibles dans l'eau, et les ions ammonium R_3NH^+ sont des acides très faibles. Certaines amines sont couramment utilisées comme base faible en synthèse organique, puisqu'elles ont l'avantage d'être solubles dans les solvants organiques. On peut citer par exemple :



triéthylamine



pyrrolidine



pyridine