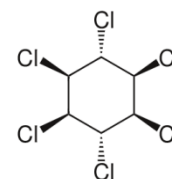


- Réactions mettant en jeu les halogénoalcanes -

Notions et contenus	Capacités exigibles
Substitutions nucléophiles aliphatiques - Mécanismes limites S_N1 et S_N2 . - Lois de vitesses associées. - Application à la conversion d'halogénoalcanes.	- Justifier les différences de réactivité en termes de polarisabilité. - Justifier le choix d'un mécanisme limite S_N1 ou S_N2 par des arguments structuraux ou à partir d'informations cinétiques. - Utiliser une banque de réactions pour proposer une modification du groupe partant dans le but d'en améliorer l'aptitude nucléofuge.
Organomagnésiens mixtes - Préparation à partir des halogénoalcanes, inversion de polarité par insertion d'un atome de magnésium, intérêt d'un carbone nucléophile pour l'allongement de la chaîne carbonée.	- Relier le caractère nucléophile d'un organomagnésien mixte à sa structure. - Justifier le choix d'un solvant d'une synthèse d'organomagnésien mixte.

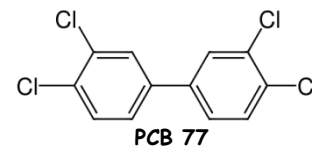
Les halogénoalcanes sont les composés organiques comportant au moins une liaison C-X où X est un atome d'halogène (fluor F, chlore Cl, brome Br ou iode I). Ils sont essentiellement des produits ou intermédiaires de synthèse en laboratoire. Mais ils existent aussi dans la nature : au début des années 2000, plus de 500 composés chlorés naturels étaient répertoriés, le plus abondant d'entre eux étant le chlorométhane $\text{CH}_3\text{-Cl}$, formé sous l'action de microorganismes marins.

Ces composés organiques ont des **domaines d'application et d'utilisation extrêmement variés** : ils sont par exemple utilisés comme insecticides (lindane), réfrigérants (les HFC = hydrofluorocarbones), antibiotiques, solvants ininflammables (chloroforme, dichlorométhane). Autre exemple, le chlorure de vinyle $\text{H}_2\text{C=CHCl}$ est l'élément de base du polychlorure de vinyle (PVC) et il est synthétisé à hauteur de plus de vingt millions de tonnes par an dans le monde.



Lindane

Mais de nombreux dérivés halogénés sont reconnus **cancérogènes** : un des exemples les plus connus est l'utilisation des biphenyles polychlorés (PCB) comme fluides isolants dans les installations électriques depuis les années 1920, mais interdits depuis 1976. D'autres dérivés halogénés sont également **néfastes pour l'environnement** : c'est le cas des CFC (chlorofluorocarbones = composés ne contenant que des atomes de carbone, de chlore et de fluor) qui ont été utilisés comme gaz propulseurs dans les bombes aérosols, comme solvant ou comme fluide frigorigère, mais qui ont aussi contribué à la destruction de la couche d'ozone.



PCB 77

L'étude de la réactivité des composés halogénés a été une avancée majeure en chimie à double titre :

- **leurs propriétés chimiques sont très diverses**, permettant une grande variété d'utilisation en synthèse ;
- **les mécanismes réactionnels mis en jeu sont très généraux** et s'appliquent à de nombreux autres composés.

Ce chapitre présentera dans un premier temps quelques caractéristiques de ces composés puis deux types de réactions les mettant en jeu.

I- Réactivité de la liaison Carbone-Halogène

Electronégativités dans l'échelle de Pauling	$\chi(\text{C}) = 2,55$	$\chi(\text{F}) = 3,98$	$\chi(\text{Cl}) = 3,16$	$\chi(\text{Br}) = 2,96$	$\chi(\text{I}) = 2,66$
--	-------------------------	-------------------------	--------------------------	--------------------------	-------------------------

--

Les halogénoalcanes pourront ainsi réagir avec des réactifs nucléophiles selon des réactions de **Substitutions Nucléophiles (S_N)** qui seront décrites dans le paragraphe II-. Ces réactions seront caractérisées par la rupture de la liaison Carbone-Halogène ; mais avec quel atome d'halogène cette rupture sera-t-elle la plus facile ?

Liaison C - X	C - F	C - Cl	C - Br	C - I
Energie de la liaison C - X (en $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$)	485	327	285	213
Polarisabilité relative de la liaison par rapport à la liaison C - F	1,0	4,1	5,9	9,1

--

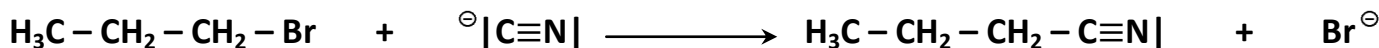
II- Réactions de Substitutions Nucléophiles sur les monohalogénoalcanes

1) Description générale

Le **carbone électrophile de la liaison C-X** est un **site sur lequel pourra se fixer un réactif nucléophile**, en contrepartie de la **rupture de la liaison C-X**. Le bilan de la réaction mise en jeu peut alors s'écrire :

👉 **Conditions opératoires** : Solvant généralement polaire / Pas de chauffage

Exemple : les ions cyanure réagissent sur le 1-bromopropane selon le bilan :



☛ **Pourquoi parle-t-on de réaction de SUBSTITUTION ?**

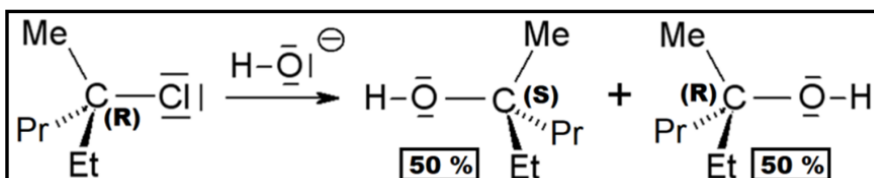
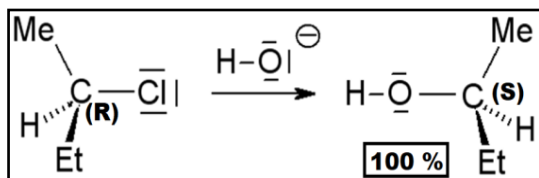
☛ **Pourquoi parle-t-on de réaction de substitution NUCLEOPHILE ?**

☛ **Laquelle des espèces ci-dessus peut être qualifiée de NUCLEOFUGE ?**

Définition : L'espèce NUCLEOFUGE est le produit issu de l'atome ou du groupe d'atomes perdu par le substrat. On l'appelle aussi **GROUPE PARTANT** car il s'est détaché du substrat.

2) Les deux types de Substitution Nucléophile

Ci-après sont indiqués les résultats expérimentaux obtenus sur deux halogénoalcanes différents dont le carbone fonctionnel est asymétrique.



Loi de vitesse : $v = k.[\text{RX}].[HO^-]$

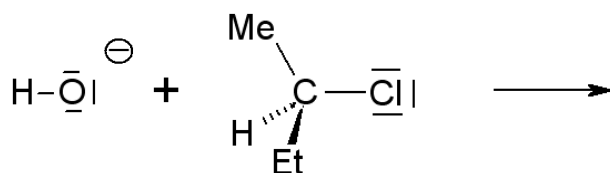
Loi de vitesse : $v = k.[\text{RX}]$

Partant de deux substrats de structure proche, les résultats expérimentaux de cinétique et de stéréochimie sont différents : ces deux situations révèlent donc qu'**une substitution nucléophile peut se faire de deux manières différentes**, d'où l'existence de **deux mécanismes réactionnels différents** décrits ci-dessous.

a/ La Substitution Nucléophile bimoléculaire (S_N2)

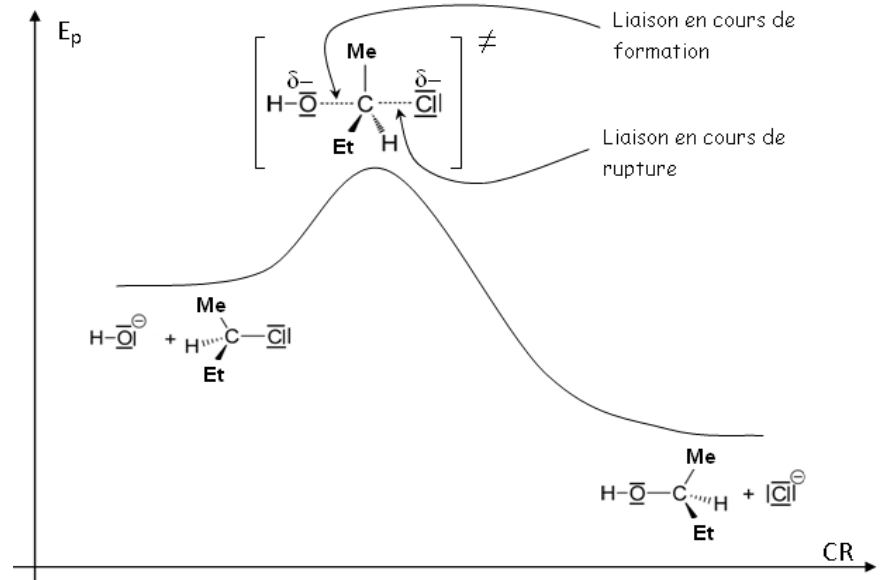
Prenons l'exemple de la réaction de substitution nucléophile du (R) 2-chlorobutane par les ions hydroxyde.

☛ **Mécanisme réactionnel en 1 seul acte élémentaire** :



Il n'y a qu'un seul acte élémentaire où **la liaison entre le carbone et le nucléophile** (ici la liaison **Carbone-Oxygène**) **se forme en même temps que la liaison Carbone-Halogène** (ici la liaison **Carbone-Chlore**) **se casse** : on parle de **mécanisme CONCERTÉ** ou **SYNCHRONÉ**.

☛ Profil réactionnel :



☛ Loi de vitesse :

☛ Aspect stéréochimique :



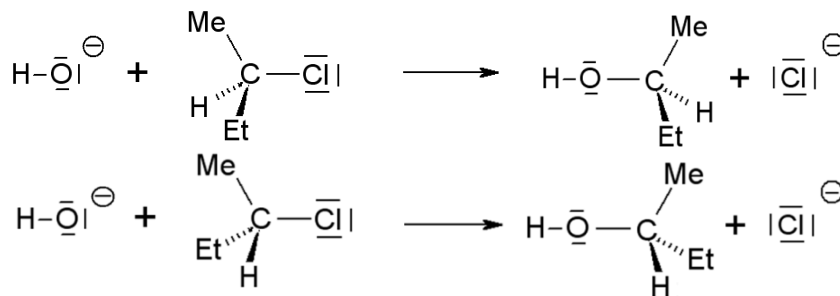
Attention ... Si le carbone de l'halogénoalcane est un carbone asymétrique de configuration (R), l'inversion de Walden ne va pas forcément le rendre de configuration (S) ; ce n'est le cas que si le nucléophile et le nucléofuge occupent la même place dans les règles de priorité CIP.

STEREOSELECTIVITE

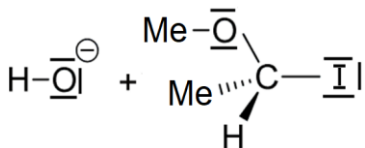
On rappelle qu'une réaction est **stéréosélective** si elle peut conduire à plusieurs stéréoisomères de configuration pour le produit mais que l'un d'entre eux est formé préférentiellement.

STEREOSPECIFICITE

Une réaction stéréosélective est **stéréospécifique** si deux substrats stéréoisomères de configuration (formant donc un couple d'énantiomères ou de diastéréoisomères) sont transformés en deux produits liés par la même relation de stéréoisomérisation.



☞ **Application 1** : Représenter le(s) produit(s) obtenu(s) par action de soude diluée sur le (R) 1-iodo-1-méthoxyéthane selon un mécanisme de type S_N2 .

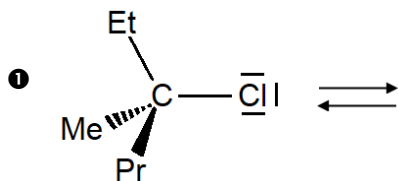


(R) 1-iodo-1-méthoxyéthane

b/ La Substitution Nucléophile monomoléculaire (S_N1)

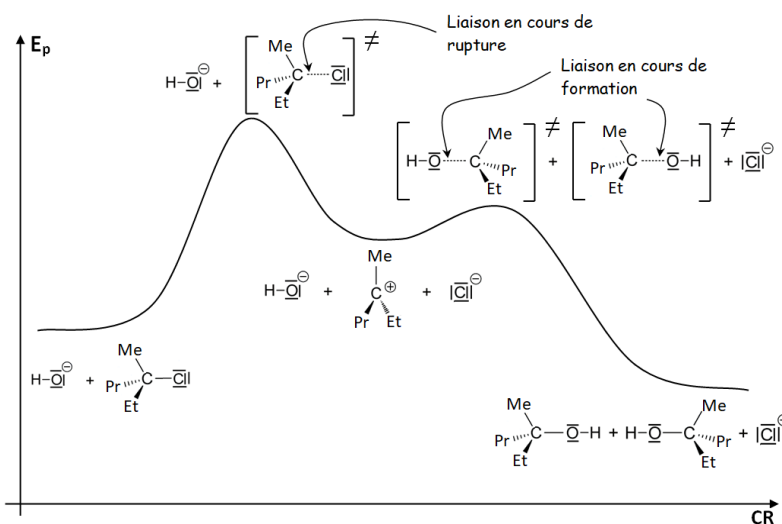
Prenons l'exemple de la réaction de substitution nucléophile du (*R*) 3-bromo-3-méthylhexane par les ions hydroxyde.

☛ Mécanisme réactionnel en 2 actes élémentaires :



②

☛ Loi de vitesse :



☛ Profil réactionnel :

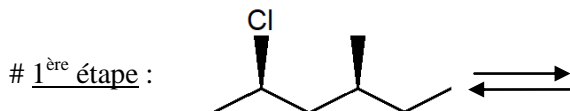
☛ Aspect stéréochimique :

STEREOSELECTIVITE

STEREOSPECIFICITE

☞ Application 2 : Que peut-on dire de l'activité optique du mélange réactionnel précédent en fin de réaction ?

☞ Application 3 : Le (2*R*,4*S*) 2-chloro-4-méthylhexane réagit avec l'ion méthanolate selon un mécanisme de type S_N1. Quel(s) produit(s) obtient-on et que peut-on dire de l'activité optique du mélange réactionnel en fin de réaction ?



3) Quel mécanisme selon les conditions opératoires ?

Quand on réalise une substitution nucléophile sur un halogénoalcane, on observe un mélange des deux mécanismes S_N1 et S_N2 . Mais selon les conditions expérimentales, on peut privilégier l'un ou l'autre de ces deux mécanismes.

a/ Nature du nucléofuge X -

Quel que soit le mécanisme mis en jeu, **la liaison Carbone-Halogène doit être rompue**. La nature de l'atome d'halogène a donc une influence sur la vitesse de la réaction.

b/ Nature du nucléophile

Mécanisme S_N1 On rappelle que $v = k \times [RX]$.

Mécanisme S_N2 On rappelle que $v = k \times [RX] \times [Nu]$.



Un nucléophile est d'autant plus puissant qu'il cède rapidement son doublet non liant.

Nucléophile	I^-	HO^-	Cl^-	CH_3O^-	H_2O	$(CH_3)_3CO^-$
k_{Nu} / k_{H_2O}	$1,1 \cdot 10^5$	$1,6 \cdot 10^4$	$1,1 \cdot 10^3$	$5,1 \cdot 10^1$	1	0,14

Constantes de vitesse relatives pour la S_N2 du bromométhane dans le méthanol à 25 °C

Comparaison de la NUCLEOPHILIE de deux espèces :

- # $HO^- > H_2O$: une espèce *chargée négativement* est plus nucléophile qu'une espèce neutre ;
- # $I^- > Cl^-$: une espèce est d'autant plus nucléophile qu'elle est *polarisable* ;
- # $CH_3O^- > (CH_3)_3CO^-$: une espèce est d'autant plus nucléophile qu'elle est *moins encombrée*

c/ Classe de l'halogénoalcane

Un halogénoalcane est dit :

- # PRIMAIRE si le carbone auquel est attaché l'halogène est directement lié à 0 ou à 1 atome de carbone ;
- # SECONDAIRE si le carbone auquel est attaché l'halogène est directement lié à 2 atomes de carbone ;
- # TERTIAIRE si le carbone auquel est attaché l'halogène est directement lié à 3 atomes de carbone ;

Halogénoalcane	$CH_3 - CH_2 - Br$	$CH_3 - CH - Br$ CH_3	CH_3 $CH_3 - C - Br$ CH_3
Classe	Primaire	Secondaire	Tertiaire
k_1 ($L \cdot mol^{-1} \cdot s^{-1}$)	2,0	43	$1,0 \cdot 10^8$
k_2 (s^{-1})	$6,6 \cdot 10^8$	$4,7 \cdot 10^5$	≈ 0

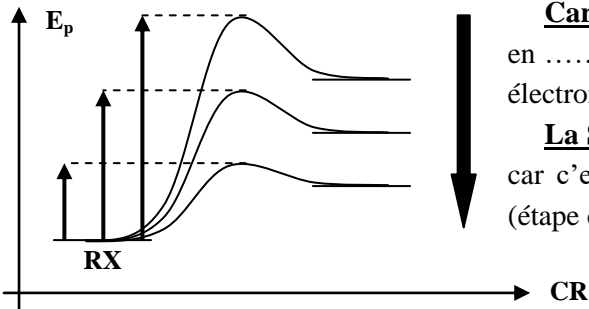
Constantes de vitesse des mécanismes S_N1 (k_1) et S_N2 (k_2) par action de l'ion chlorure dans l'acétone à 25 °C

☛ Explication pour la S_N2

Le carbone δ^+ des halogénoalcane I^{aires} et II^{aires} est **encombré** que celui des halogénoalcane III^{aires} . Par conséquent, l'attaque directe du carbone δ^+ par le nucléophile selon un mécanisme S_N2 est **plus facile avec les halogénoalcane I^{aires} et II^{aires}** car il y a **de gêne stérique**.

☛ **Explication pour la S_N1**

Profil énergétique du premier acte élémentaire (formation du carbocation)



Carbocations de en stabilisés car il y a de en de *groupes alkyles donneurs d'électrons* autour de la lacune électronique.

La S_N1 est donc plus rapide avec un halogénoalcane car c'est celui pour lequel l'énergie d'activation du 1^{er} acte élémentaire (étape cinétiquement déterminante) est la plus

4) Substitutions nucléophiles sur d'autres substrats

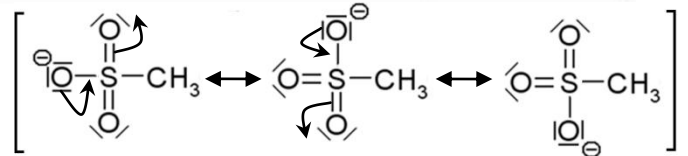
Les réactions de substitutions nucléophiles ne sont pas spécifiques des monohalogénoalcanes. *D'autres substrats peuvent en effet subir ce genre de réactions, à condition qu'ils possèdent un BON GROUPE PARTANT*, à l'image de l'atome d'halogène qui se détache aisément du carbone électrophile de l'halogénoalcane.



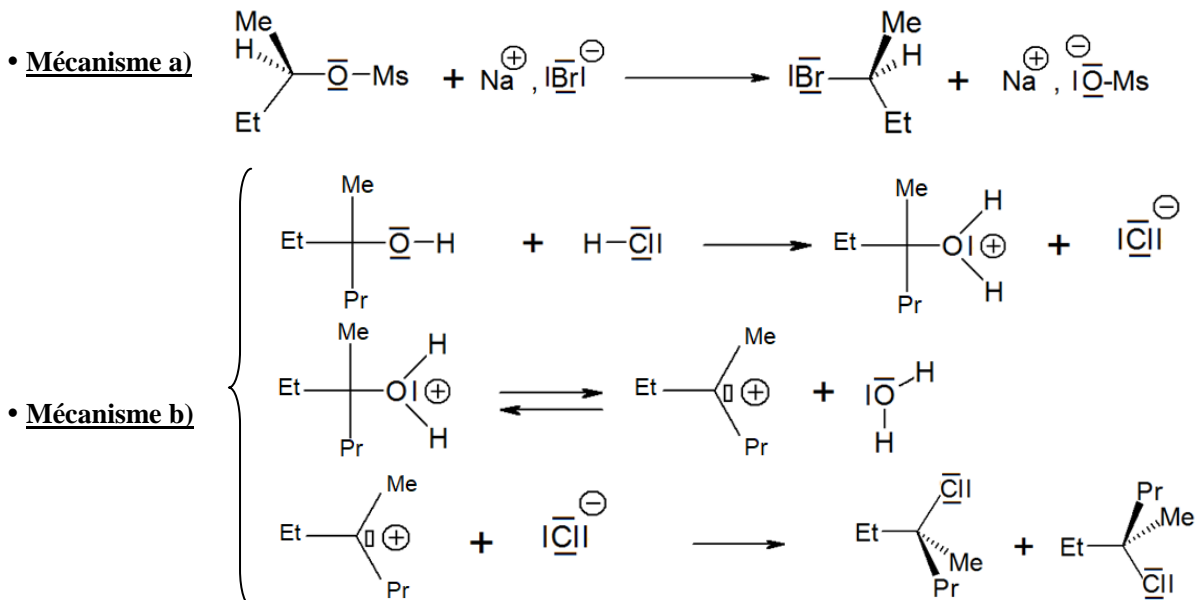
☛ **Exemples de bons groupes partants usuellement rencontrés :**

	Groupe MESYLATE MsO ⁻	Groupe TOSYLATE TsO ⁻	Groupe TRIFLATE TfO ⁻	EAU H ₂ O
Formule du substrat				
	Groupe partant stabilisé par mésomérie (entouré en pointillés)			H ₂ O peu basique

Par exemple, l'ion mésylate MsO⁻ est une base très faible (à 25 °C, pK_A (MsOH/MsO⁻) = - 2) car stabilisée par mésomérie comme le montrent les formules ci-contre.



☞ **Application 4 :** Ci-dessous sont représentés les mécanismes réactionnels de deux réactions. Compléter ceux-ci à l'aide du formalisme des flèches courbes puis indiquer s'ils mettent en jeu une S_N1 ou une S_N2.



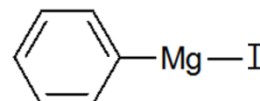
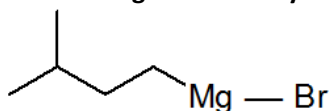
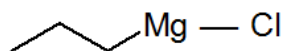
III- Les halogénoalcanes, précurseurs des organomagnésiens mixtes

1) Présentation générale des organomagnésiens mixtes

Les organomagnésiens mixtes sont des composés exclusivement utilisés comme *intermédiaires de synthèse*, également appelés « réactifs de GRIGNARD » en référence au chimiste français Victor GRIGNARD (1871 – 1935) qui les a découverts en 1900, ce qui lui valut le prix Nobel de Chimie en 1912. Ces composés permettent une grande variété de réactions chimiques, notamment par leur aptitude à créer des liaisons entre atomes de carbone (voir Cours de *Chimie 13*).

• **Structure** : Les organomagnésiens mixtes ont pour formule : $R - Mg - X$
 $R =$ chaîne carbonée $X =$ halogène de type Cl, Br ou I

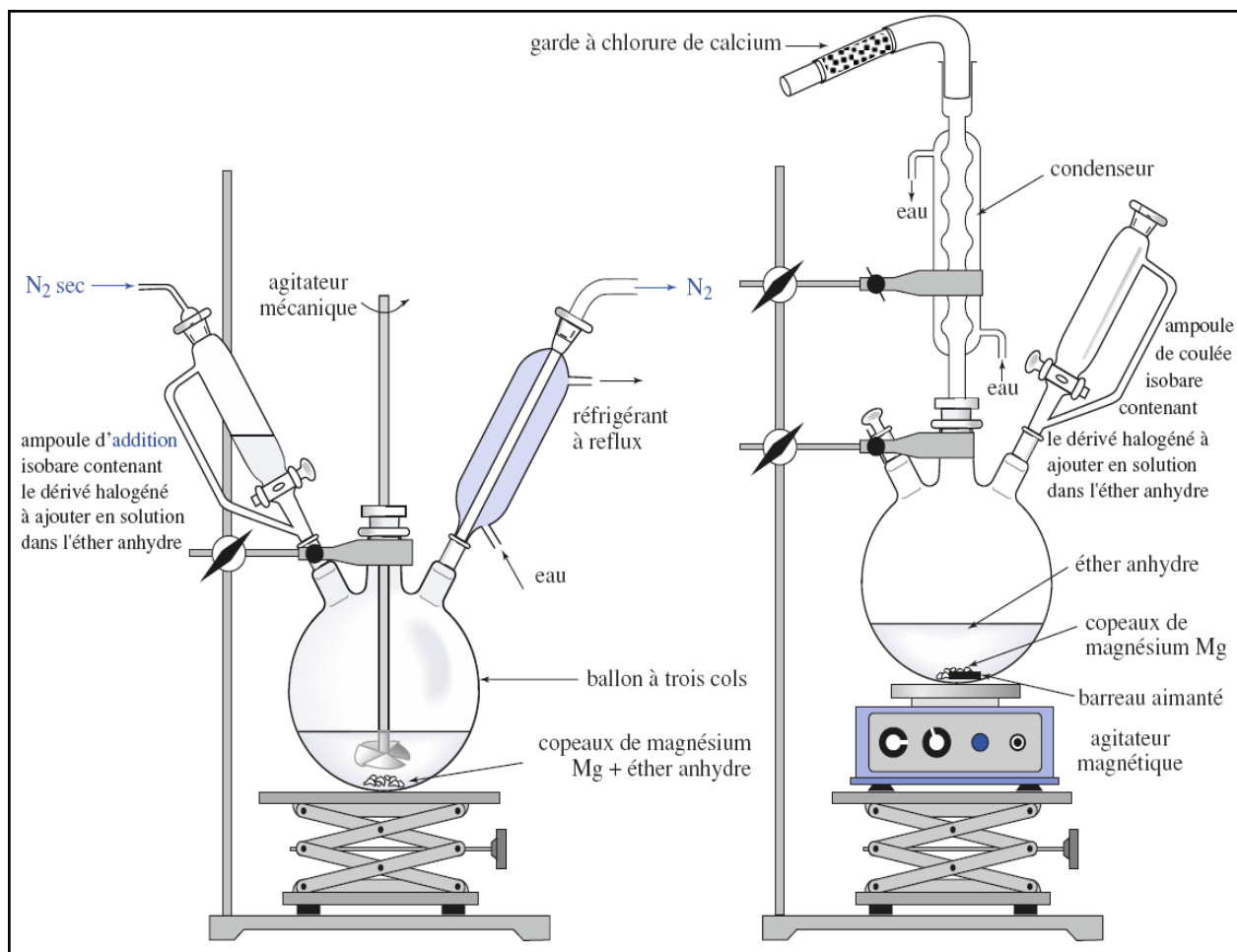
• **Nomenclature** : les organomagnésiens sont des halogénures d'alkylmagnésium :



2) Préparation à partir d'halogénoalcanes

Les organomagnésiens mixtes sont préparés par réaction du magnésium métallique **Mg** sur un halogénoalcane **RX** selon l'équation :

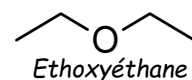
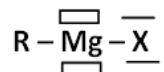
La réaction nécessite des conditions expérimentales particulières. Elle est réalisée dans un des montages ci-dessous.



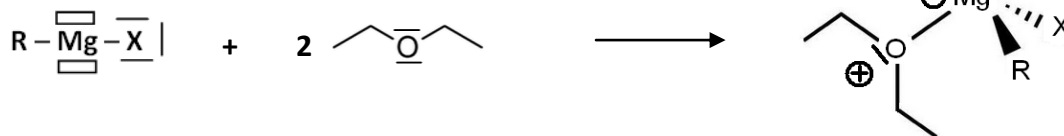
⇒ Pourquoi choisir un solvant appartenant à la famille des étheroxydes ?

Les étheroxydes sont des molécules possédant le groupe $C - O - C$: l'*éthoxyéthane* (plus communément appelé *diéthyléther* ou *éther*) et le *tétrahydrofurane* (THF) sont des étheroxydes couramment utilisés comme solvants en chimie organique. Ce choix se justifie d'autant plus dans le cas de la synthèse d'organomagnésiens mixtes.

En effet, la formule de Lewis d'un organomagnésien mixte est du type :



Les solvants étherés stabilisent l'organomagnésien en comblant les lacunes électroniques du magnésium.



⇒ **Pourquoi choisir un solvant anhydre ?**

Toute trace d'eau est à proscrire car les organomagnésiens mixtes sont des bases fortes qui réagissent violemment avec l'eau selon une réaction acide/base.



C'est pour cette raison que la verrerie est placée à l'étuve durant plusieurs heures avant utilisation et qu'on conserve les solvants en présence de **tamis moléculaires** (matériau solide à base d'aluminosilicates dont la structure possède des cavités capables de piéger les molécules d'eau).

⇒ **Pourquoi réaliser un flux de diazote ?**

Il permet de travailler sous une atmosphère inerte vis-à-vis des organomagnésiens mixtes, susceptibles de réagir avec l'eau, le dioxyde de carbone et le dioxygène.

Si les moyens dont on dispose ne permettent pas de réaliser ce flux de diazote, on adapte une **garde à chlorure de calcium anhydre** à l'extrémité du réfrigérant : le desséchant qu'elle contient empêche seulement l'entrée de vapeur d'eau dans le ballon tout en laissant la pression dans le ballon égale à la pression extérieure.

⇒ **Quel est l'intérêt du réfrigérant ?**

La réaction de synthèse d'un organomagnésien mixte est une **réaction exothermique** : le réfrigérant permet de condenser les vapeurs. D'autre part, cette réaction a tendance à s'emballer : c'est pourquoi le dérivé halogéné est ajouté lentement dans le ballon via l'ampoule de coulée. Cependant, il faut toujours prévoir un bain d'eau glacée à proximité afin de « calmer » la réaction.

3) Relation Structure/Réactivité

Electronégativités dans l'échelle de Pauling	$\chi(\text{Cl}) = 3,16$	$\chi(\text{Br}) = 2,96$	$\chi(\text{I}) = 2,66$	$\chi(\text{C}) = 2,55$	$\chi(\text{Mg}) = 1,31$
--	--------------------------	--------------------------	-------------------------	-------------------------	--------------------------

☛ Halogénoalcane R-X :

☛ Organomagnésien R-Mg-X :

La différence d'électronégativité entre le carbone et le magnésium est tellement importante que la liaison C – Mg a un **fort caractère ionique** : on décrit alors parfois les organomagnésiens comme l'association de R^- avec MgX^+ .

Cette écriture a l'avantage de révéler le caractère basique d'un organomagnésien mixte puisque R^- peut capter un proton H^+ . Les organomagnésiens mixtes sont ainsi des **BASES de Brønsted TRES FORTES** ($50 < \text{pK}_a < 60$) qui peuvent réagir totalement avec des bases faibles comme l'eau selon : $\text{R}^- + \text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{RH} + \text{HO}^-$.



Cette réaction est à éviter lors de la synthèse d'un organomagnésien (d'où l'utilisation d'un solvant anhydre) mais elle est mise à profit pour le détruire à l'issue d'une synthèse le mettant en jeu.