

Cours S1.9 : Modifications de groupe caractéristique : exemple des halogénoalcanes

Substitution nucléophile aliphatique

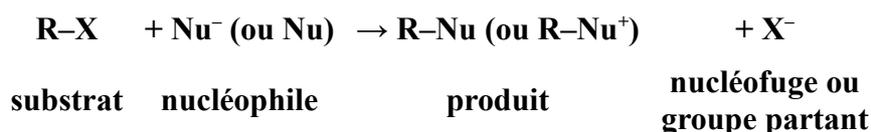
Présentation

Un atome de carbone chargé (δ^+) dans une liaison polaire C–X est un site électrophile si X est un atome plus électronégatif que le carbone ; il est sensible à l'action des nucléophiles anioniques ou neutres que l'on note $\bar{\text{Nu}}^-$ ou $\bar{\text{Nu}}$.

Pour que la liaison C–X puisse réagir il faut qu'elle ne soit pas trop forte ($D_{\text{C-X}}$ inférieure à 350 kJ.mol⁻¹).

En pratique, X peut être un atome d'halogène (sauf le fluor), alors RX est un halogénoalcane par exemple RCl (chloroalcane), RBr (bromoalcane) et RI (iodoalcane) ou une fonction ester sulfonique par exemple R–O–SO₂CH₃ (mesylate d'alkyle) ou R–O–SO₂(C₆H₄CH₃) (tosylate d'alkyle.)

Il existe alors une possibilité de substitution nucléophile (S_N) dont l'équation-bilan est :



Exemple de nucléophiles et de leur produit de substitution sur R–X

liaison formée	nucléophiles	solvants	produits	synthèse des
C–O	HO ⁻ , H ₂ O	eau – alcool	R–OH	Alcools
	R'–O ⁻ , R'OH	alcool	R'–O–R	Ether-oxydes
	H ₃ C–CO ₂ ⁻	acide éthanoïque	H ₃ C–CO ₂ R	Esters
C–N	NH ₂ ⁻ , NH ₃	NH ₃ liquide	R–NH ₂	Amines I^{aires}
	R'–NH ₂	éthoxyvéthane	R'–NH–R	Amines II^{aires}
	NO ₂ ⁻ (nitrite)	DMF	R–NO ₂	Nitroalcanes
C–C	NC ⁻ (cyanure)	propanone ou DMF	R–CN	Nitriles
	R'–C≡C ⁻ (alcynure)	NH ₃ liquide	R'–C≡C–R	Alcynes
	R'–Mg–X'	éthoxyvéthane	R'–R	Alcanes
C–X'	X' ⁻	alcool ou propanone	R–X'	Halogénoalcanes

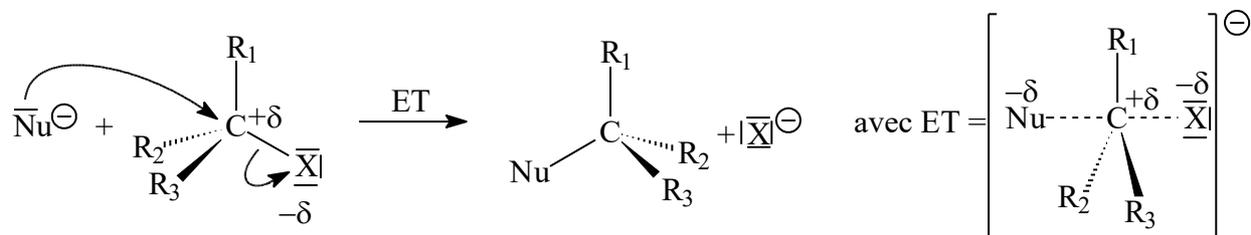
- Ces réactions sont quasi totales et exothermiques.
- Les cinétiques observées sont d'ordre 1 ou 2 et même parfois sans ordre.
- Pour les molécules chirales de départ (RX), on peut obtenir le produit sous la forme d'un mélange des deux énantiomères en proportion allant de 100/0 à 50/50 (racémique).

Conclusion : il existe plusieurs mécanismes possibles.

Mécanisme S_N2 ou bimoléculaire

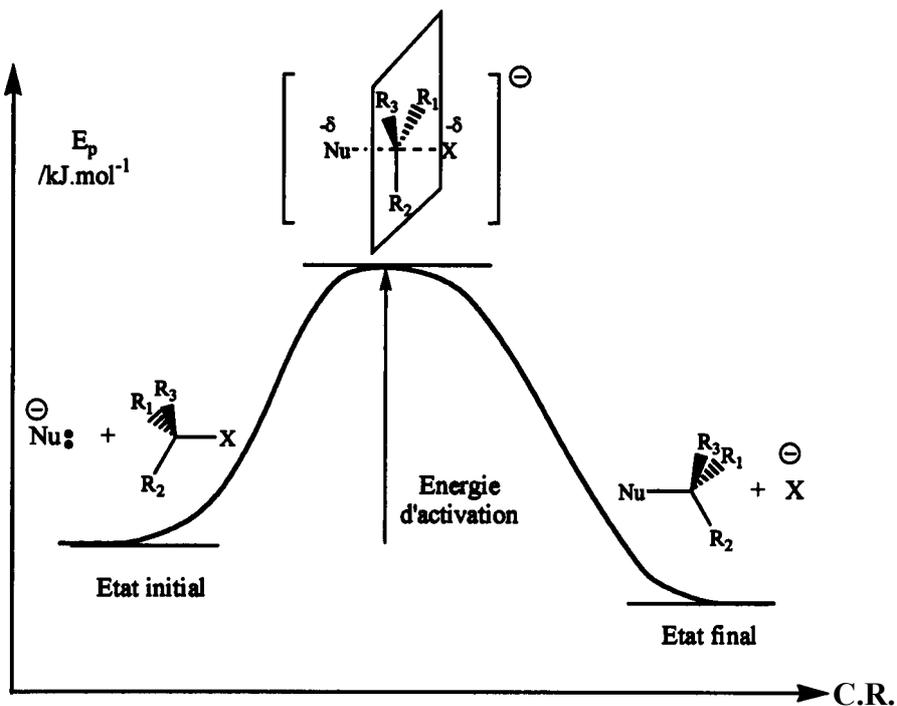
Mécanisme réactionnel

Il s'agit d'une seule et unique étape élémentaire bimoléculaire : $R-X + Nu^- \rightarrow R-Nu + X^-$ où il y a formation de la liaison C–Nu et rupture de la liaison C–X simultanément (mécanisme concerté) et de manière à ce que la liaison formée le soit à l'opposé de la liaison C–X initiale.



Profil énergétique

On passe par un ET que l'on peut représenter sans l'avoir réellement observé.



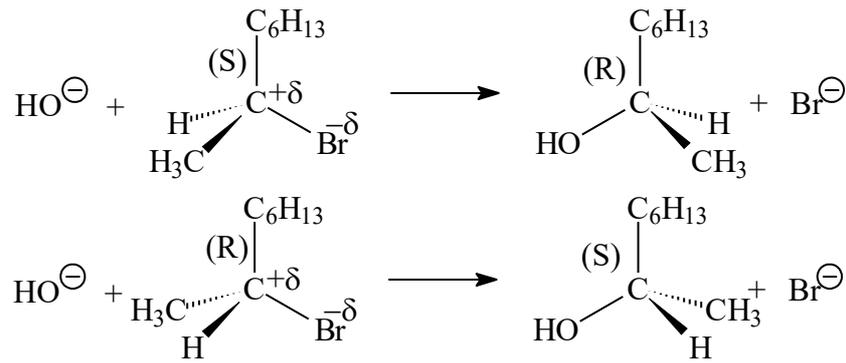
Équation cinétique

On applique la loi de Van't Hoff : $v = k_s [RX] [Nu^-]$ ordre 2 (1 p.r à RX et 1 p.r à Nu⁻).

Stéréochimie

- Pour un réactif chiral dont le carbone fonctionnel est asymétrique, le mécanisme concerté impose la formation d'un produit unique avec une inversion de configuration relative du carbone fonctionnel asymétrique, on la nomme inversion de Walden.
- Attention, le réactif et le produit n'ont pas les quatre mêmes substituants, il peut y avoir inversion de configuration relative entre eux et même configuration absolue (R ou S) pour les deux (exemple : $CN^- + (R)\text{-}2\text{-bromopropan-1-ol} \rightarrow Br^- + (R)\text{-}2\text{-cyanopropan-1-ol}$).

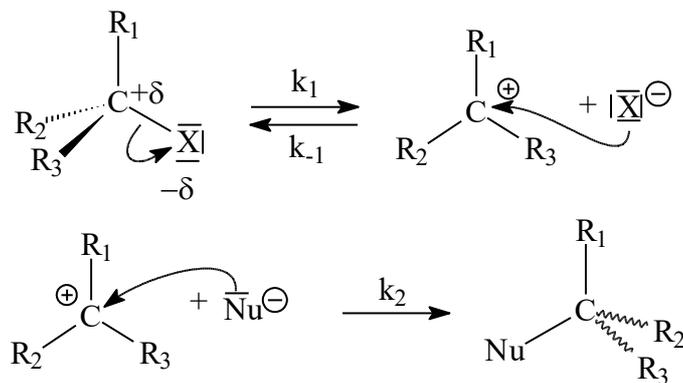
- Le mécanisme S_N2 donne une réaction stéréosélective (100%) et stéréospécifique.



Mécanisme S_N1 (passage par un carbocation)

Mécanisme réactionnel

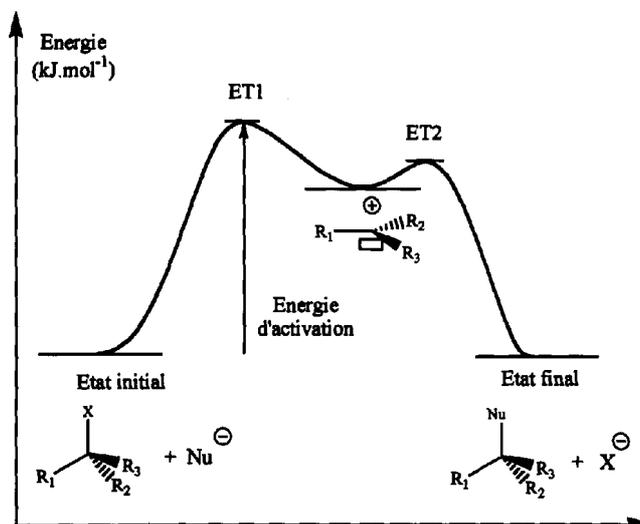
Il y a formation d'un carbocation stabilisé par rupture hétérolytique de la liaison C-X.



La première réaction est l'étape limitante du mécanisme.

Profil énergétique

On passe par deux ET qui sont relativement proches de l'IR.

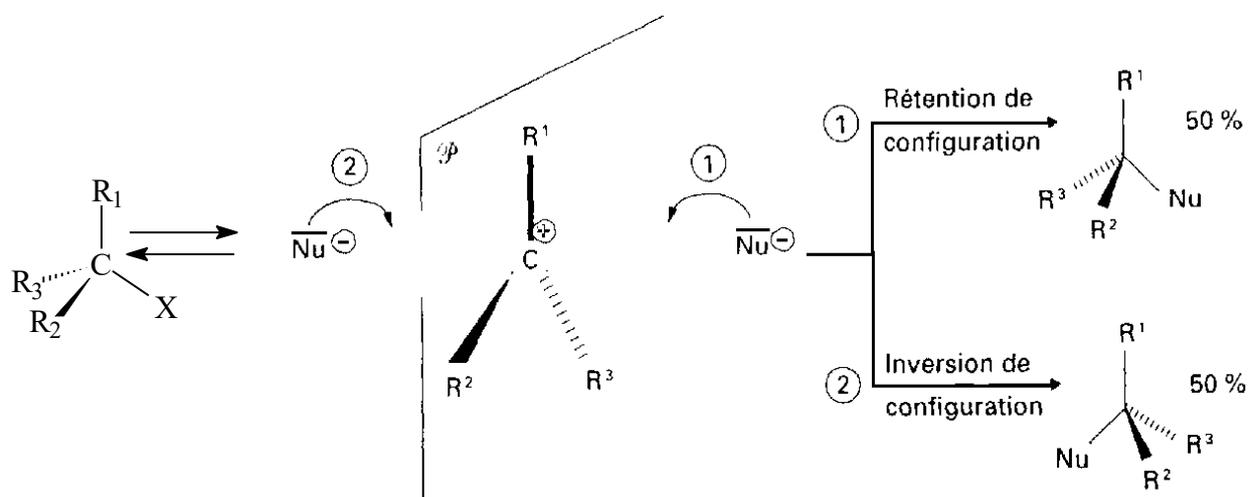


Équation cinétique

On peut trouver simplement la vitesse en appliquant l'hypothèse de l'étape lente : $v = r_1 = k_1 [RX]$

Stéréochimie

- L'intermédiaire réactionnel carbocation est le point clé de ce mécanisme ; sa formule de Lewis et sa géométrie prédite par la VSEPR nous donne pour cet environnement AX_3 un carbocation plan dont les liaisons font des angles de 120° .
- Par conséquent, pour l'addition du nucléophile, étape (2), ou même de l'ion halogénure, étape (-1), les deux faces d'attaque du carbocation sont équiprobables, on dit qu'il y a 50 % d'inversion de configuration et 50 % de rétention de configuration. Le mécanisme n'est donc pas stéréosélectif.
- Pour un réactif chiral optiquement pur dont le carbone fonctionnel est le seul atome asymétrique, on obtient donc un produit dans les proportions du mélange racémique.



Postulat de Hammond

La connaissance de l'état de transition et de son énergie lors du déroulement d'une réaction sont naturellement d'un grand intérêt notamment lorsqu'il s'agit de l'étape déterminante d'une réaction cinétiquement contrôlée.

Malheureusement, un état de transition correspond à une association transitoire d'atomes qui se traduit par un maximum d'énergie. La durée de vie de cette association est tellement courte qu'on ne peut en faire l'étude qu'avec des méthodes très sophistiquées dans des cas peu nombreux.

Il est raisonnable d'admettre, dans certains cas du moins, qu'il est possible de ramener l'étude de la structure et de l'énergie d'un état de transition à celle d'une véritable entité chimique pourvu que leurs énergies soient assez proches.

C'est l'objet du postulat énoncé par le chimiste américain Hammond qui peut s'énoncer de la façon suivante :

« Lorsque deux états proches en énergie interviennent successivement sur le chemin d'une réaction, leur interconversion ne nécessite qu'une faible réorganisation de structure ».

Une autre façon de formuler la même idée a été formulée par Leffler quelques années avant Hammond. Elle consiste à dire :

« L'état de transition ressemble du point de vue de sa structure à l'entité dont l'énergie est la plus proche ».

Compétition S_N1 / S_N2

Nature de R

- Le mécanisme S_N1 est favorisé pour des carbocations stables (RX III^{aire} ou stabilisés par mésomérie).
- Le mécanisme S_N2 est favorisé pour des dérivés peu encombrés (moins de répulsions électroniques) au niveau du carbone fonctionnel (RX I^{aire}).

Nature de X

- Si un halogène joue le rôle de groupe partant, la rupture de la liaison C–X est d'autant plus facile que la liaison est polarisable et faible. Comme dans les deux mécanismes l'étape limitante se fait avec rupture de cette liaison, la nature de l'halogène ne peut pas les différencier.
- Dans tous les cas : R–O–SO₂CH₃ > R–I > R–Br > R–Cl ; avec > = « plus réactif que ».

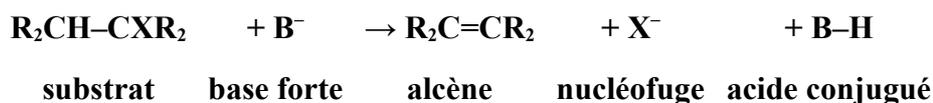
Nature du nucléophile

- Cela n'a pas d'importance pour le mécanisme S_N1, car l'étape limitante est la formation du carbocation.
- Par contre, un meilleur nucléophile facilite le mécanisme S_N2.

Élimination

Présentation

Le départ d'une molécule de HX (ou H₂O ou NH₃) d'un substrat organique peut être une élimination (E). Dans le cas des halogénoalcanes ou des esters sulfoniques, le chauffage du milieu réactionnel en présence d'une base peut conduire à la formation d'alcène dont l'équation-bilan est :

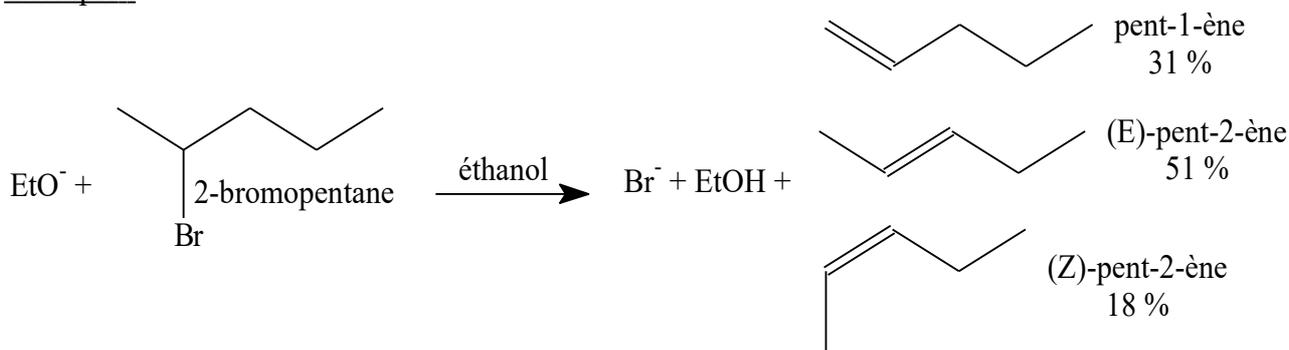


- Cette réaction ne peut se produire que s'il existe un atome d'hydrogène sur l'un des carbones adjacents (C_β) au carbone fonctionnel (C_α), on parle plus précisément de **β-élimination**.
- Elle nécessite l'emploi d'une base forte au sens de Brønsted, en général une solution aqueuse concentrée d'ions hydroxyde, issus de la soude (NaOH) ou de la potasse (KOH), ou des ions alcoolate (RO⁻) dans l'alcool correspondant (ROH, acide conjugué de RO⁻).
- Ces réactions sont quasi totales et exothermiques.
- La cinétique observée est d'ordre 2 si on utilise une base forte.
- Il existe suivant les cas une diastéréosélectivité ou même une diastéréospécificité.
- La réaction est régiosélective.

Règle de Zaytsev

On applique la règle de Zaytsev pour connaître la régiosélectivité et la diastéréosélectivité : une β -élimination effectuée sous contrôle thermodynamique conduit majoritairement au dérivé éthylénique le plus stable ; dans le cas des alcènes, il s'agit de celui qui est le plus substitué (la double liaison porte le plus grand nombre de groupes alkyles) ; s'il existe des diastéréoisomères la configuration majoritaire est celle où les substituants les plus volumineux de la double liaison sont les plus éloignés.

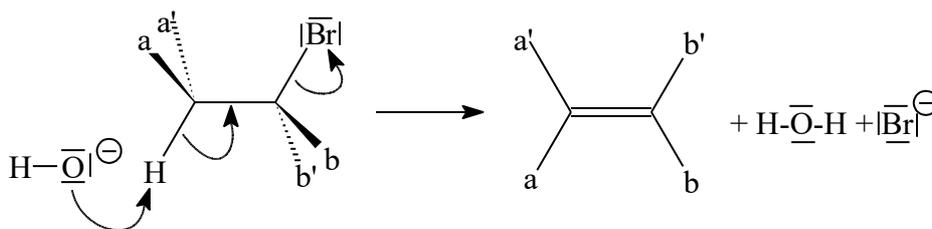
Exemple :



Mécanisme E2 ou bimoléculaire

Mécanisme réactionnel

- Il s'agit d'une seule et unique étape élémentaire bimoléculaire où la rupture de la liaison C_α-X se fait simultanément avec l'arrachement par une base forte d'un hydrogène sur l'un des carbones adjacents (C_β) et la formation de la double liaison (C_α = C_β).
- C'est un processus concerté pour lequel les deux liaisons qui se cassent sont **obligatoirement antipériplanaires** dans une conformation décalée anti, on parle d'**anti-élimination**.



- Les deux substituants en avant dans la représentation de CRAM du réactif restent du même côté dans l'alcène formé.

Profil énergétique

Il est identique à celui de la S_N2 mais avec une énergie d'activation différente (en générale plus grande) et les produits formés sont plus stables que ceux de la substitution.

Équation cinétique

Elle est identique à celle de la S_N2 avec une constante de vitesse différente (en générale plus petite).

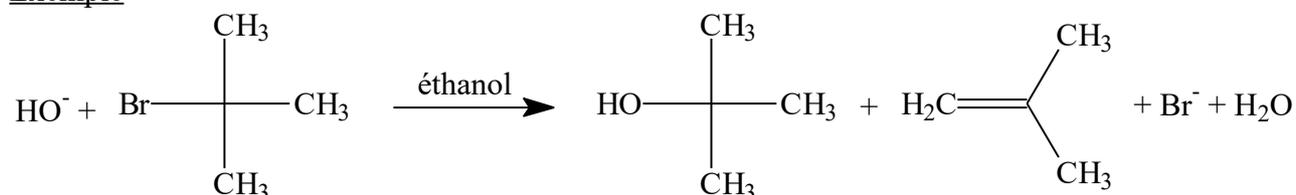
On applique la loi de Van't Hoff : $v = k_E [R-X] [B^-]$ ($k_E < k_S$) ordre 2 (1 p.r à RX et 1 p.r à B⁻).

Contrôle cinétique et thermodynamique

Présentation de la compétition E / S_N

● Une base de Brönsted est une base de Lewis puisqu'elle possède une paire libre, elle est donc aussi un nucléophile potentiel qui peut entrer en compétition en donnant un produit de substitution ; les proportions des produits issus de cette compétition dépendent des conditions opératoires et de la nature de la base/nucléophile.

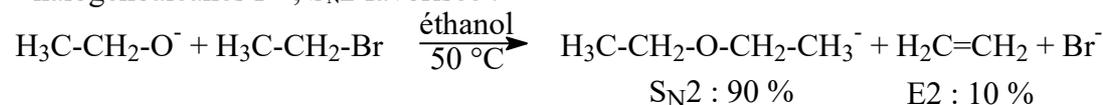
Exemple



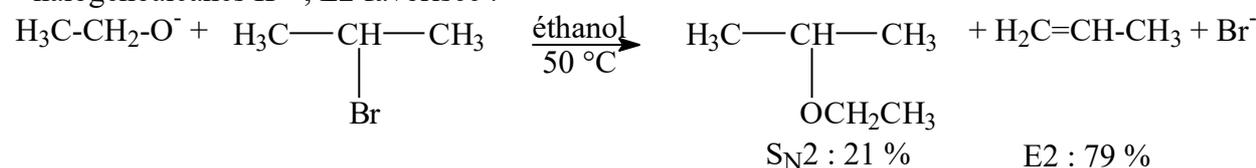
- Dans tous les cas une élévation de température favorise l'élimination, car cela permet d'être sous contrôle thermodynamique, c'est-à-dire que l'on peut passer toutes les barrières énergétiques et donc les produits les plus stables sont formés majoritairement.
- D'autre part un nucléophile qui n'est pas une base forte donnera peu de produits d'élimination, la substitution sera majoritaire, c'est le cas des ions halogénures dans l'eau.
- De plus, l'augmentation de la classe de l'halogénoalcane favorise les produits d'élimination.

Compétition E2 / S_N2

– halogénoalcane I^{aire}, S_N2 favorisée :



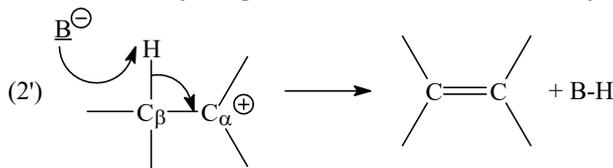
– halogénoalcane II^{aire}, E2 favorisée :



Compétition E1 / S_N1

Pour les halogénoalcane III^{aire}, La formation aisée d'un intermédiaire carbocation implique un mécanisme S_N1 ; le produit d'élimination plus stable sera quasiment le seul en milieu basique d'autant plus que la température augmente (contrôle thermodynamique).

Il faut donc envisager un nouveau mécanisme à partir du carbocation, on l'appelle mécanisme E1. Ce mécanisme est identique à celui de la S_N1 pour les deux premières étapes, la différence se fait dans l'étape (2') où la base arrache un hydrogène sur l'un des carbones β.



Profil énergétique

Il est identique à celui de la S_N1 pour la première partie (même E_{a1} et E_{a-1}), par contre les produits formés lors de l'élimination sont plus stables que ceux de la substitution.

Équation cinétique

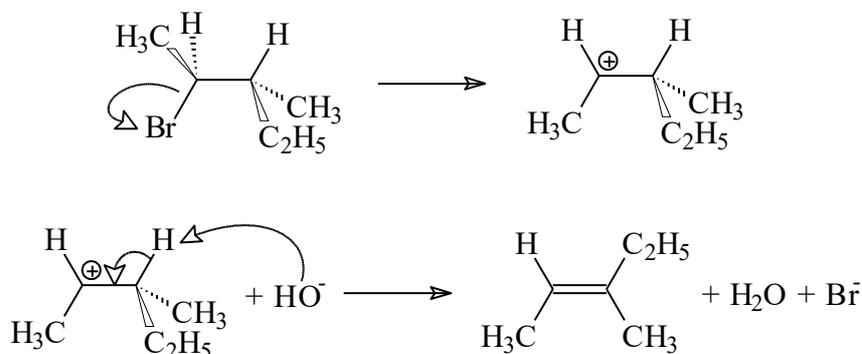
Elle est identique à celle de la S_N1. L'expression simplifiée est : $v = k_1 [\text{RX}]$.

Régiochimie

Le mécanisme E1 est régiosélectif. On respecte strictement la règle de Zaytsev en formant l'isomère le plus stable, c'est-à-dire le plus substitué.

Stéréochimie

L'existence d'une libre rotation de la liaison $C_{\beta}-C_{\alpha}$ pour l'IR carbocation permet une réaction privilégiée du conformère qui donne le produit d'élimination le plus stable, celui qui respecte la règle de Zaytsev ; on peut donc parler de stéréosélectivité mais pas de stéréospécificité.

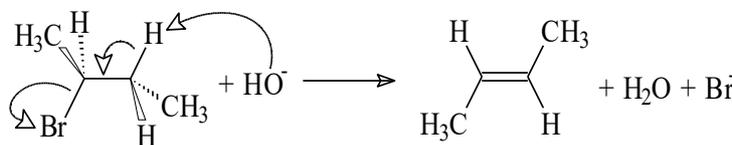


Tous les stéréoisomères du 2-bromo-3-méthylpentane donnent le même produit majoritaire (E).

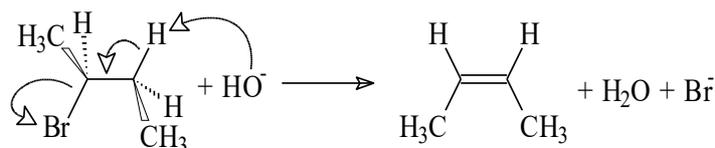
Influence du contrôle cinétique et thermodynamique sur la stéréochimie de l'élimination E2

Stéréochimie

- Normalement on suit la règle de Zaytsev (contrôle thermodynamique), c'est-à-dire que le diastéréoisomère majoritaire (le plus stable) est celui où les substituants les plus volumineux sont à l'opposé :

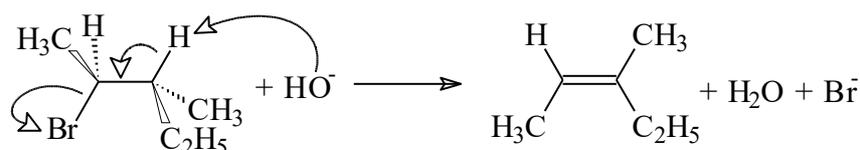


Le produit (E)-but-2-ène est majoritaire car il est plus stable et aussi, car la conformation du réactif 2-bromobutane de départ est décalée anti donc plus stable.



Le produit (Z)-but-2-ène est minoritaire car il est moins stable et aussi, car la conformation du réactif 2-bromobutane de départ est décalée gauche donc moins stable.

- Par contre si les 2 carbones α et β sont asymétriques, il faut considérer que l'anti-élimination E2 est 100 % diastéréospécifique ; on n'est plus sous contrôle thermodynamique, mais sous contrôle cinétique (« mécanistique »).



Le produit (Z)-3-méthylpent-2-ène est unique, car il est le seul dans la bonne conformation du réactif (2R,3S)-2-bromo-3-méthylpentane de départ, il n'est pourtant pas le plus stable.

Le diastéréoisomère (2R,3R) donne lui aussi un diastéréoisomère unique, cette fois c'est le (E).

Enfin, les diastéréoisomères (2S,3R) et (2S,3S) donnant respectivement les alcènes (Z) et (E).