

## LA LIAISON CARBONE-HALOGENE

Les halogénoalcanes (RX) sont des intermédiaires de synthèse en chimie organique.

- La liaison carbone/halogène est polarisée :  $C^{\delta+} \rightarrow X^{\delta-}$ .
- En outre, cette liaison est polarisable, ce qui permet la rupture plus facile de  $C-X$  dans le sens  $F \ll Cl < Br < I$ .
- Le carbone fonctionnel est un site électrophile qui permet des substitutions nucléophiles (SN) et l'existence d'un hydrogène sur le carbone en bêta de l'halogène permet des éliminations (E).

• SN1 et SN2 : le bilan est du type  $\text{Nu}^{\ominus} + \text{R}-\text{X} \rightarrow \text{Nu}-\text{R} + \text{X}^{\ominus}$

• la SN2 se déroule en une seule étape bimoléculaire :

$$\text{Nu}^{\ominus} + \text{R}-\text{X} \rightarrow [\text{Nu} \cdots \text{R} \cdots \text{X}]^{\ddagger} \rightarrow \text{Nu}-\text{R} + \text{X}^{\ominus}$$

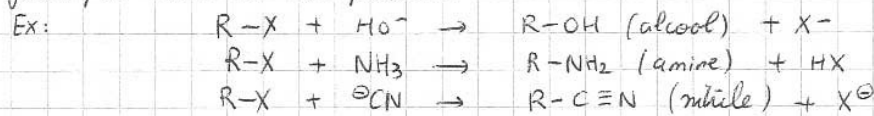
Pour un carbone C\*, il se produit une inversion de configuration relative (dite de Walden). La SN2 est énantiospécifique. Elle est favorisée par un RX peu encombré (primaire ou secondaire), un nucléophile puissant (chargé, polarisable, peu encombré) et un solvant peu polaire aprotique (de type propanone).

• la SN1 se déroule en deux étapes dont la première monomoléculaire est l'ét. cinét. détermin. :

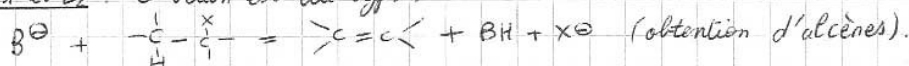
$$\text{R}-\text{X} \rightleftharpoons \text{R}^{\oplus} + \text{X}^{\ominus} \quad \text{Nu}^{\ominus} + \text{R}^{\oplus} \rightarrow \text{Nu}-\text{R}$$

Pour C\* il se produit une racémisation (absence de stéréosélectivité).

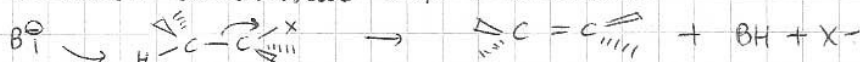
La SN1 est favorisée par un R<sup>+</sup> stable (tertiaire, voire secondaire), et un solvant polaire protique (type éthanol). Elle ne dépend pas du nucléophile, mais il est préférable d'utiliser un nucléophile faible pour éviter la SN2 parasite.



Élimination E1 et E2 : le bilan est du type :



• La E2 se déroule en une seule étape bimoléculaire :



Les liaisons C<sub>α</sub>-X et C<sub>β</sub>-X doivent être en position antiparallèle ce qui rend la E2 diastéréospécifique. La E2 est favorisée par une base puissante (forte et concentrée) et c'est le facteur primordial (VRX ou le solvant).

• La E1 qui est essentiellement une réaction parasite de la SN1 se déroule en deux étapes dont la première monomoléculaire est l'EC1 :

$$\text{R}-\text{X} \rightleftharpoons \text{R}^{\oplus} + \text{X}^{\ominus} \text{ (commune SN1)}$$


Le passage par C<sup>+</sup> et libre rotation provoque la non spécificité. La E1 est favorisée par une base faible et diluée, un R<sup>+</sup> stable (R-X tertiaire) et un solvant polaire protique.

• Régiosélectivité Saytzev : si plusieurs H existent sur divers C<sub>β</sub>, on obtient majoritairement l'alcène thermodynamiquement le plus stable (souvent le plus substitué).

• Si E2 : compatible avec l'élimination anti.

• Si E1 : il apparaît une diastéréosélectivité car E plus stable que Z.

Compétition SN/E : on peut jouer sur la basicité et la nucléophilie du réactif. Mais le paramètre primordial est la température : une température élevée oriente vers l'élimination.

## LA LIAISON CARBONE-AZOTE

La liaison simple carbone-azote se rencontre dans les amines primaires  $R-NH_2$  ou secondaires et tertiaires ( $N$ -substituées). C'est une liaison polarisée  $\delta^+ - \delta^-$  mais la réactivité des amines est due essentiellement au doublet libre de l'azote : propriétés basiques (Brønsted, Lewis) et nucléophiles. L'existence d'une liaison  $\overset{\ominus}{N} \leftarrow \overset{\oplus}{H}$  engendre aussi des propriétés acides. Signalons aussi l'existence d'amines aromatiques ( $Ph-NH_2$  : l'aniline).

### Propriétés acido-basiques des amines

• Bases dans l'eau :  $pK_A (RNH_3^+ / RNH_2) \approx 10$

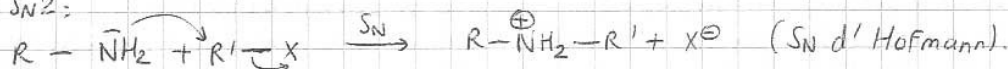
On obtient les sels d'ammonium par action des acides de type  $HX$  ; ils ont des propriétés amphiphiles (tensioactifs, catalyseurs de transfert de phase). L'aniline est nettement moins basique de par la délocalisation électronique. ( $pK_A (PhNH_3^+ / PhNH_2) \approx 4,6$ )

• Acides extrêmement faibles :  $pK_A (RNH_2 / RNH^-) \approx 35$ . Les amidures sont par contre des bases très fortes, utiles en milieu aprotique pour arracher des protons difficiles ou favoriser des  $E_2$ . Citons LDA :



### Propriétés nucléophiles des amines

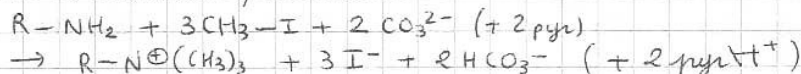
Les amines sont des réactifs nucléophiles qui donnent lieu selon la nature de  $R'-X$  à des  $S_N1$  ou  $S_N2$  :



• dans le cas d'une amine III, ammonium IV stable.

• dans le cas des amines I et II, le milieu basique provoque la déprotonation et la réaction reconnue conduisant à des mélanges ( $R-NH-R'$ ,  $R-N(R')_2$ ,  $R-N^+(R')_3$ ) ce qui rend la méthode peu intéressante. Seul  $NH_3$  en excès permet de se limiter à monoalkylation.

• Perméthylation d'Hofmann : emploi de  $CH_3I$  en excès, et d'un agent basique ( $CO_3^{2-}$  ou pyr) pour atteindre l'ammonium quaternaire.



La quantité de  $CH_3I$  consommée détermine la classe de l'amine.

## LA LIAISON CARBONE-OXYGENE

La liaison simple Carbone-Oxygène se trouve chez les alcools  $R-OH$ , les phénols  $Ph-OH$  et les étheroxydes  $R-O-R'$ . C'est une liaison polarisée  $C^{\delta+} - O^{\delta-}$  et de réactivité plus importante chez les alcools. Mais les propriétés essentielles se situent au niveau de  $-O-H$  (acidobasicité et nucléophilie).

### Propriétés acido-basiques des alcools

• Acides indifférents dans l'eau :  $R-OH / R-O^-$  alcoolate  $pK_A \approx 16$ . L'acidité diminue quand la classe augmente. On prépare l'ion alcoolate :

• soit par A/B :  $EtOH + H^- \rightarrow EtO^- + H_2$

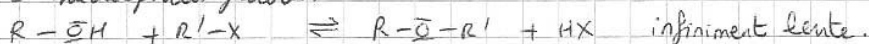
• soit par redox :  $EtOH + Na \rightarrow EtO^- + Na^+ + \frac{1}{2}H_2$ .

Remarque : le phénol a un caractère acide dans l'eau ( $pK_A \approx 10$ ) et on le prépare par ajout de  $NaOH$ .

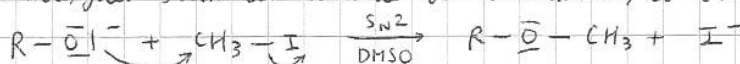
• Bases indifférentes dans l'eau :  $R-O^+H_2$  (alkyloxonium) /  $ROH$   $pK_A \approx (-3)$ . La basicité diminue quand la classe augmente. On prépare l'alkyloxonium par ajout d'un acide fort anhydre.

### Propriétés nucléophiles des alcools et alcoolates

• Alcools = nucléophiles faibles.



• Alcoolates = nucléophiles puissants : choix d'halogénoalcane primaire pour réaliser la synthèse d'étheroxydes selon la méthode de Williamson, et éviter l'élimination parasite.



Réaction utilisée aussi pour la synthèse d'esters cycliques, et pour la protection du phénol.

Propriétés de l'alcool substrat = site électrophile : Activation de l'électrophile par catalyse acide de Brønsted ( $H^+ \Rightarrow R-O^+H_2$ ) ou de Lewis ( $ZnCl_2 \Rightarrow R-OH-ZnCl$ ).

### Passage aux halogénoalcane

• Hydrogène :  $ROH + HX \rightarrow RX + H_2O$

Obs III > Obs II > Obs I du point de vue réactivité, selon  $S_N1$  (Obs III et II, avec réarrangements) et  $S_N2$  (Obs I).

• Intermédiaire sulfonate :  $ROH \xrightarrow{TsCl} ROTs \xrightarrow{I^-} RI$

On utilise le chlorure de paratoluène  $CH_3-C_6H_4-SO_2-Cl$  (nommé  $TsCl$ , chlorure de tosyl) qui active le  $C^{\delta+}$  et donne un excellent nucléofuge  $TsO^-$  (tosylate).

Méthode utile pour Obs I et II (sans réarrangement,  $S_N2$ ).

• Agents minéraux :  $ROH + PX_3 \rightarrow RX + P(OX)_3$  et  $ROH + SOCl_2 \rightarrow RCl + SO_2 + HCl$ .

### Déshydratation par chauffage, en milieu $H_2SO_4$ .

• Intramoléculaire (E)  $\begin{matrix} \text{H} \\ | \\ \text{C} \\ | \\ \text{H}' \end{matrix} - \text{C} - \text{OH}_2^+ \xrightarrow{\Delta} \begin{matrix} \text{H} \\ | \\ \text{C} \\ | \\ \text{H}' \end{matrix} = \text{C} + H_2O + H^+$

Obs III (80°C) et II (150°C) :  $E_1$  avec régiosélectivité et diastéréosélectivité Saytzev.

Obs I (180°C) :  $E_2$  avec diastéréosélectivité anti prépondérante devant régiosélectivité Saytzev.

• Intermoléculaire ( $S_N$ ) :  $R-O^+H_2 + R'-OH \xrightarrow{\Delta} R-O-R' + H_2O + H^+$

Obs I ( $S_N2$ ) et Obs II ( $S_N1$ ) vers 120°C. Trop difficile pour Obs III à cause de la gêne stérique.

• Compétition  $S_N$  (inter.) /  $E$  (intra.) : les Obs III ne donnent que des alcènes, la température plus élevée favorise l' $E$  pour Obs I et II.

