

Les dérivés halogénés, -composés à liaison carbone-halogène C-X (X: F, Cl, Br ou I), sont des intermédiaires très importants en synthèse organique. Les réactions d'halogénéation sont fondamentales en chimie organique, compte-tenu des applications des produits formés dans divers domaines, tels que les organométalliques, les réactions de couplage modernes (réaction de Heck, de Sonogashira, de Suzuki, etc,...).

La nature de l'halogène introduit (F, Cl, Br ou I) dans une molécule, influera directement ses propriétés chimiques et/ou biologiques, ce qui est particulièrement important en synthèse et pour les molécules bioactives. En conséquence, à côté des réactifs classiques (X_2 , HX, PX_3 , PCl_5 , NBS,..) de nouveaux réactifs d'halogénéation sont développés pour des applications spécifiques ou moins nocives pour l'environnement.

Les dérivés bromés et chlorés sont largement utilisés, comparativement aux dérivés iodés, mais surtout aux fluorés dont l'accès est plus difficile étant donné les propriétés du fluor.

Rappelons quelques particularités des dérivés halogénés.

- C-X est une liaison polarisée



- plus on descend dans la classification périodique, plus l'atome d'halogène X est volumineux et plus la liaison carbone-halogène C-X est faible, donc facile à rompre.

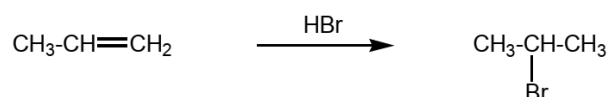
Dans ce chapitre, les principales méthodes d'halogénéation les plus utilisées sont décrites avec, dans certains cas, leurs mécanismes d'action.

I - Halogénéation par réaction d'addition aux liaisons CC multiples

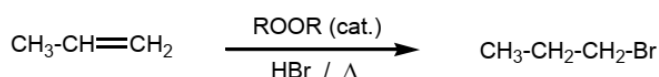
I-1- Hydrohalogénéation de liaisons CC multiples: addition de HX

Pour l'addition d'un acide halohydrique HX sur un alcène, selon les conditions utilisées, on peut avoir deux types d'addition :

- une addition ionique classique (type Markovnikov)



- une addition radicalaire (anti-Markovnikov).

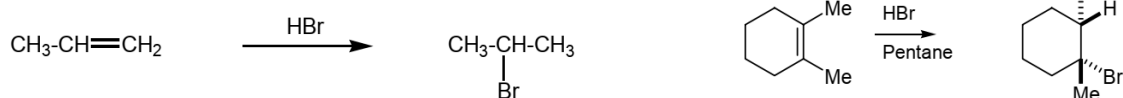


Ces réactions d'addition de HX aux alcènes sont donc régiosélectives.

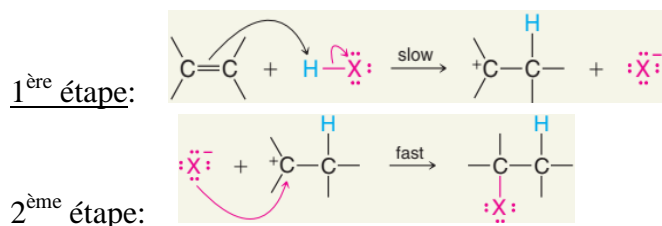
I-1-1- Addition électrophile de HX

-Alcènes :

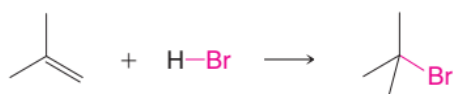
Exp. :



L'addition classique de HX à des alcènes se déroule en deux étapes avec formation d'un carbocation (étape lente) puis attaque (rapide) du nucléophile.



Dans le cas des alcènes dissymétriques, la régiosélectivité observée s'explique par la formation privilégiée du carbocation le plus stable lors de la protonation, suivie de l'attaque du nucléophile Br⁻ sur ce carbocation. (règle de Markovnikov)



Il faut signaler que la formation d'un C⁺, dans la première étape de l'addition, implique des possibilités de réarrangement du carbocation sous une forme plus stable.

Application : Addition de HX à $(\text{H}_3\text{C})_3\text{C-CH=CH}_2$

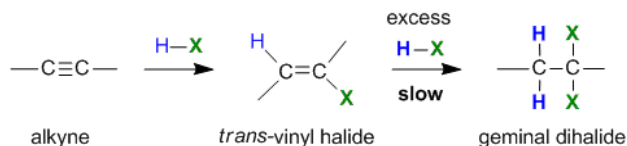
Les différents acides halohydriques HX (X= Cl, Br, I) s'additionnent aux alcènes selon l'ordre de réactivité suivant: $\text{HI} > \text{HBr} > \text{HCl}$

HF étant difficile à manipuler, l'hydrofluoration des alcènes s'effectue avec des réactifs spéciaux, tels que le complexe d'hydrofluorure de pyridinium -équivalent de HF.

-Alcynes :

Les ac. halohydriques HX s'additionnent également aux alcynes par un mécanisme similaire à celui des alcènes. Il y a addition de deux équivalents de HX sur la triple liaison, avec une régiosélectivité identique (règle de Markovnikov) et formation d'un produit dihalogéné géminé. Il est cependant possible d'arrêter les réactions après ajout d'un équivalent HX, dans des conditions expérimentales appropriées.

Exp. :



I-1-2- Addition radicalaire de HX

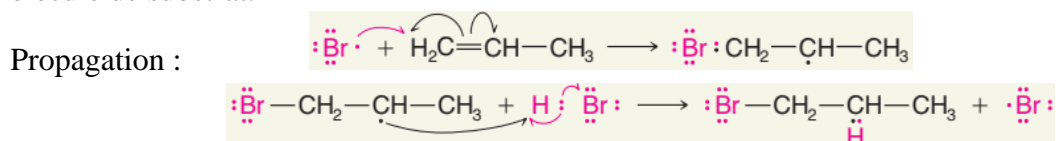
En présence d'une petite quantité de peroxyde (initiateur de radicaux), l'addition de HBr aux alcènes se déroule par un mécanisme radicalaire. C'est l'effet Karash (réaction anti-Markovnikov).

La première étape du mécanisme -initiation-, consiste en une rupture homolytique de la liaison H-Br sous l'effet de la lumière et de peroxydes (initiateurs).

Initiation :



Le radical brome formé, s'additionne à l'alcène dans la deuxième étape -propagation-, pour conduire au radical carbone le plus stable. Celui-ci arrache un hydrogène à HBr, conduisant au produit bromé final et au radical brome qui continue la réaction en chaîne en s'additionnant sur une molécule de substrat.



Terminaison : Réaction entre deux radicaux.

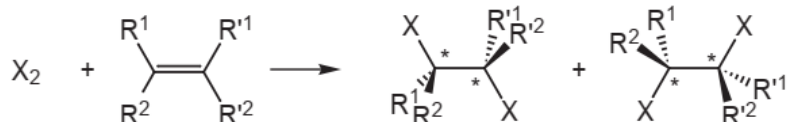
Avec les alcynes, il peut y avoir des additions radicalaires de HBr dans les mêmes conditions que pour les alcènes, -mais plus difficilement-, pour donner des bromures éthyléniques.

Dans les additions radicalaires de HX aux liaisons multiples, il faut signaler que seul HBr peut être utilisé. Les additions radicalaires ne s'effectuent pas avec HF, HCl et HI.

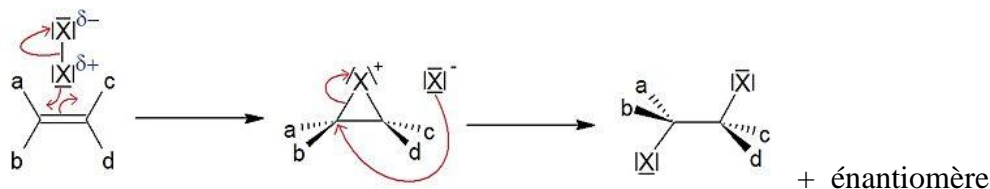
I-2- Halogénéation de liaisons CC multiples: addition de X₂

Les doubles (et triples) liaisons CC sont facilement halogénées en dihalogénures vicinaux par Br₂ et un peu moins par Cl₂.

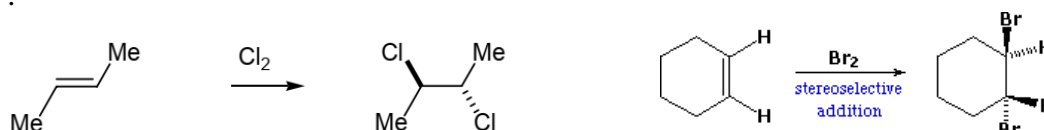
Avec F₂, difficile à manipuler, la réaction est hautement exothermique (réaction trop violente), alors qu'avec I₂, la réaction est trop lente (thermodynamiquement impossible). Cette addition électrophile est stéréospécifique et se déroule selon le mode anti.



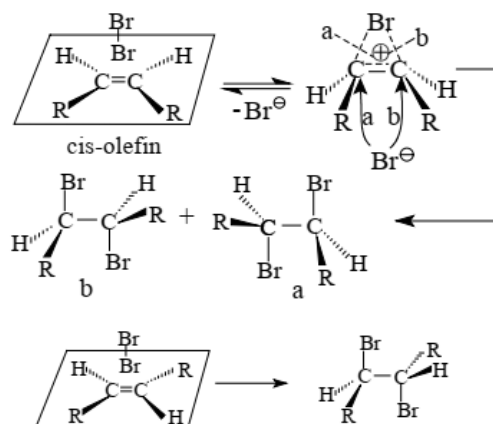
Le mécanisme passe par la formation d'un ion halonium ponté, puis par l'attaque de l'ion bromure (deux possibilités d'attaque sur les carbones) conduisant au vic-dibromure (deux isomères possibles).



Exp. :

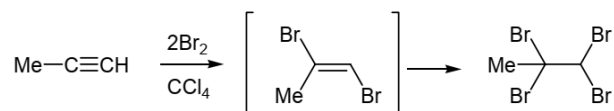


Application: Addition de Br₂ aux alcènes de stéréochimie (Z) et (E)



Il faut rappeler que l'addition d'iode aux alcènes est à la base de la méthode analytique appelée indice d'iode, qui mesure du degré d'insaturation des graisses.

Les alcynes peuvent être bromés à l'aide de Br₂, donnant accès aux produits tétrabromés.



L'addition partielle (un seul équivalent) de X₂ aux alcynes est possible, mais plus difficile.

I-3- Autres réactions d'halogénéation de liaisons CC multiples

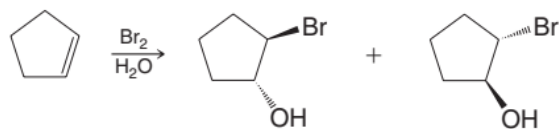
Les liaisons C-X peuvent être formées à/p de réactions de C=C avec d'autres réactifs tels que HOCl (ac. hypochloreux), HOBr (ac. hypobromeux), ICl (chlorure d'iode), ...

La polarité de ces réactifs dissymétriques est déterminée par leurs positions relatives dans le tableau périodique: $\text{HO}^{\delta-}\text{X}^{\delta+}$, $\text{I}^{\delta+}\text{Cl}^{\delta-}$, $\text{Br}^{\delta+}\text{Cl}^{\delta-}$, etc...

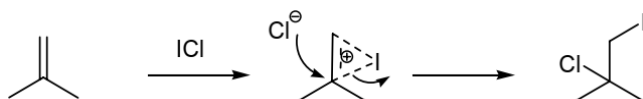
Le groupement le plus électro-négatif sert de nucléophile et l'autre d'électrophile.

Exp : ClOH donne Cl^+ et HO^- ; I-Cl et Br-Cl sont des sources de I^+ et Br^+ et de Cl^- .

Les réactions d'addition avec HO-X (formé in-situ par réaction de H_2O avec X_2), produisent des halohydrines.



Le mécanisme de ces réactions correspond à une addition anti, identique à la réaction avec X_2 , c'ad: addition électrophile de l'halogène avec formation de cation halonium, dans la 1^{ère} étape suivie de l'attaque de l'anion sur le C le plus substitué (ou le plus positivement polarisé) selon la règle de Markovnikov.



Lorsque les carbones ne sont pas assez différenciés, il y a formation de mélanges de produits halogénés.