

# Réactions de substitution nucléophile (2<sup>ème</sup> partie)

## II - (suite)

---

### Applications de la réaction de Williamson

Obtenir une fonction éther peut être un objectif en soi lors d'une synthèse.

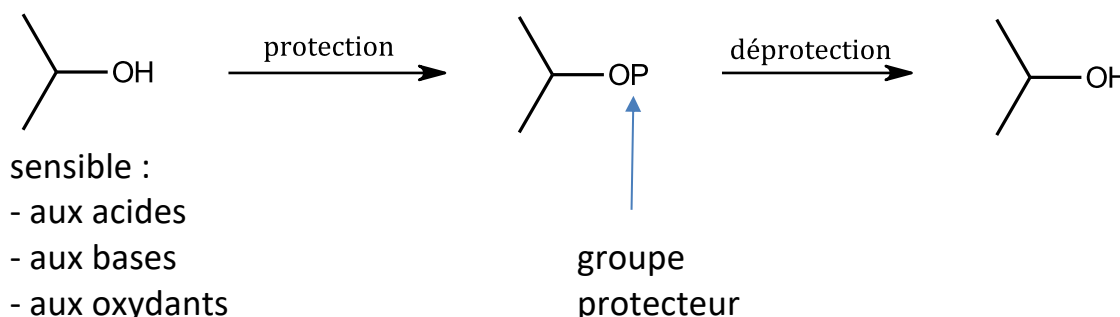
Mais la fonction éther est également utilisée en tant que groupe protecteur, car c'est une fonction extrêmement stable. C'est ce qu'on va voir dans le paragraphe suivant :

#### a) Protection des groupes hydroxyle en éthers benzyliques

##### - Généralités/problématique :

Les alcools sont des fonctions relativement réactives. Le groupe hydroxyle peut réagir avec les acides forts et les bases fortes (voir chapitre 1), il peut être facilement déshydraté (chapitre 5), il peut être oxydé en carbonyle ou acide carboxylique (chapitre 6)...

Afin d'éviter des réactions non souhaitées, il est donc indispensable de pouvoir le **protéger** :



sensible :

- aux acides
- aux bases
- aux oxydants
- aux réducteurs
- ...

Un groupe protecteur doit non seulement être inerte vis-à-vis du réactif contre lequel on a protégé le groupe OH, mais il doit aussi être facile de l'obtenir (étape de protection), puis de le retirer (étape de déprotection).

Il existe de très nombreux groupes protecteurs possibles pour le groupe OH :

- acétals ;
- éther-oxydes carbonés ;
- éther-oxydes silylés ;
- et bien d'autres, répertoriés dans des tables...

Une seule de ces méthodes de protection, l'une des plus simples et les plus utilisées, est à connaître et exigée par le programme : **la protection en éther benzylique**.

D'autres méthodes seront étudiées en *approche documentaire*.

- Protection d'un OH en éther-oxyde, cas général

La fonction éther-oxyde est une fonction très stable (tout comme la fonction acétal, qui est un « double » éther).

Elle est inerte vis-à-vis des bases, des oxydants, des réducteurs, des nucléophiles, des électrophiles...

La séquence :  $R - OH \rightarrow R - OR' \rightarrow R - OH$  peut donc être mise à profit pour protéger un groupe OH.

La réaction de protection (passage de ROH à ROR') ne pose pas de difficulté a priori. On dispose maintenant d'une réaction permettant de faire cela :

la réaction de ...

Mais l'éther ainsi formé est tellement stable, que la déprotection est difficile !

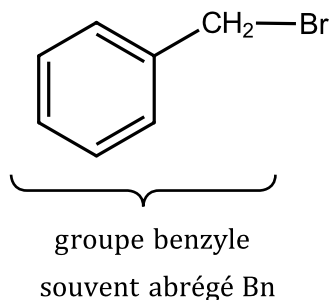
En général, une hydrolyse en milieu acide fort concentré permet le passage  $ROR' \rightarrow ROH$ , par exemple une solution de HI (réaction de Zeisel).

Proposer un mécanisme réactionnel pour expliquer cette réaction :

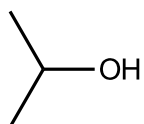
Cette méthode de déprotection nécessite une solution d'acide fort concentré (HI), souvent un chauffage (HBr ou HCl)... de telles conditions sont très agressives, c'est-à-dire que de nombreuses fonctions, ailleurs dans la molécule, risquent d'être détruites suite à ce traitement ! (acétals, alcènes, esters...)

- Protection d'un OH en éther benzyle

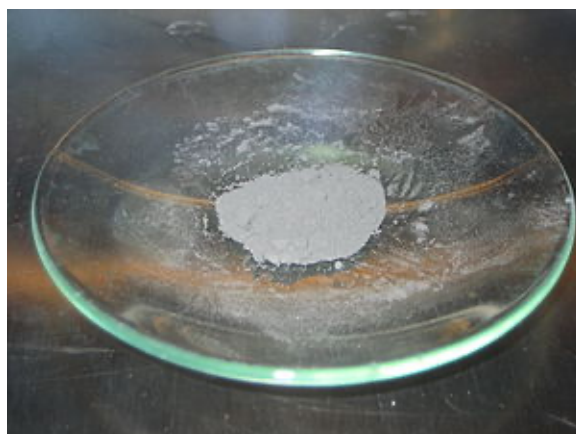
Le réactif utilisé pour synthétiser l'éther est le bromure de benzyle :



Écrire la séquence de **protection** :



Le gros avantage de cet éther, c'est qu'il existe une réaction spécifique de déprotection : la réduction par le dihydrogène, catalysée par certains métaux finement divisés, comme le nickel de Raney (alliage nickel/aluminium en poudre très fine, cf. photo)

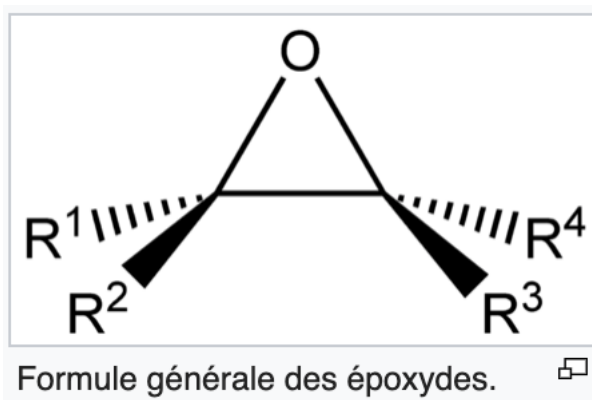


coupelle contenant du nickel de Raney

Écrire l'équation de la réaction de déprotection

### b) Formation d'un époxyde

Parfois, on peut rechercher la fabrication d'un éther-oxyde non pas pour son inertie, mais pour sa grande réactivité. C'est le cas avec des éthers particuliers : les **époxydes**.



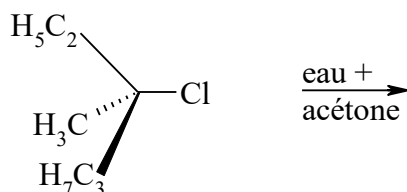
Ces éthers possèdent une grande tension de cycle (cycle à trois chaîons) et ont donc tendance à « s'ouvrir » sous l'attaque d'un nucléophile (par exemple un organomagnésien...). C'est également ce type d'ouverture qui est à l'origine de la formation des « résines époxy ». Ces réactions d'ouverture des époxydes seront vues l'an prochain, mais dès maintenant, on va voir **une** des méthodes possibles pour **synthétiser** un époxyde, qui est une variante de la réaction de Williamson.

Exemple : on traite le (*R*)-2-chlorobutan-1-ol par une solution de carbonate de sodium.

Écrire le mécanisme et le produit obtenu...

## III - Le mécanisme unimoléculaire $S_N1$

### III.1 Présentation sur le cas de l'hydrolyse du (*R*)-3-chloro-3-méthylhexane



On dissout l'halogénoalcane dans un mélange d'eau et d'acétone.

Compléter l'équation ci-dessus, sachant que l'eau réalise une  $S_N1$ . Écrire les produits possibles.

a) Qu'obtient-on expérimentalement quand on réalise cette réaction ?

- Résultats cinétiques

À la suite de suivis cinétiques (par exemple par conductimétrie) et en traitant les données, on établit que **la loi de vitesse suivie par cette réaction est :  $v = k \cdot [RCl]$** , mais ceci n'est vrai qu'en début de réaction, tant que la solution ne contient pas ou peu d'ions  $Cl^-$ .

(quand la concentration des ions  $Cl^-$  augmente, la loi cinétique devient plus complexe, voir résolution plus loin).

Par ailleurs, en changeant la composition du solvant (teneur en eau du solvant), on constate que  $k$  est modifiée.

Plus le solvant est riche en eau, plus  $k$  est élevée, mais on n'observe aucune loi simple reliant  $k$  et la concentration  $[H_2O]$ .

Que peut-on en déduire quant au mécanisme réactionnel ? Est-il possible qu'il se déroule en un seul acte élémentaire ?

Pour quelle(s) raison(s) peut-on exclure que cette  $S_N1$  se déroule suivant le mécanisme  $S_N2$  ?

- Résultat stéréochimique

Sur l'équation ci-dessus, écrire les deux produits a priori possibles si on applique le schéma général d'une substitution nucléophile.

L'analyse des produits formé montre un résultat très important :

**On obtient un mélange racémique des deux produits énantiomères !**

Ceci est un argument supplémentaire pour rejeter le mécanisme  $S_N2$ , car sinon on obtiendrait :

Dans ce cas, la réaction n'est pas **stéréosélective**.

Autre question : qu'aurait-donné la même substitution menée sur le (*S*)-3-chloro-3-méthylhexane à la place du (*R*) ?

Cette réaction a un inconvénient majeur en synthèse : elle entraîne une **perte d'information stéréochimique** (transformation d'un énantiomère unique en un mélange racémique).

## **b) Mécanisme de la réaction : mécanisme $S_N1$**

Pour interpréter ces résultats, on propose le mécanisme suivant, en trois étapes.

1. Formation renversible du carbocation avec **assistance du solvant** : c'est **l'étape cinétiquement déterminante** (ecd) :

2. Étape facile d'entrée du nucléophile, l'eau :

3. Déprotonation

Les étapes 1 et 2 constituent le mécanisme  $S_N1$  à proprement parler. Comment permettent-elles d'interpréter la racémisation ?



*Remarque :*

Attention ! S'il existe à proximité du site réactionnel un autre atome asymétrique dans la molécule, non affecté par cette substitution, alors dans ce cas les deux produits possibles sont diastéréo-isomères. On ne les obtient pas en quantité égale, car les deux faces du carbocation ne sont alors pas équivalentes !

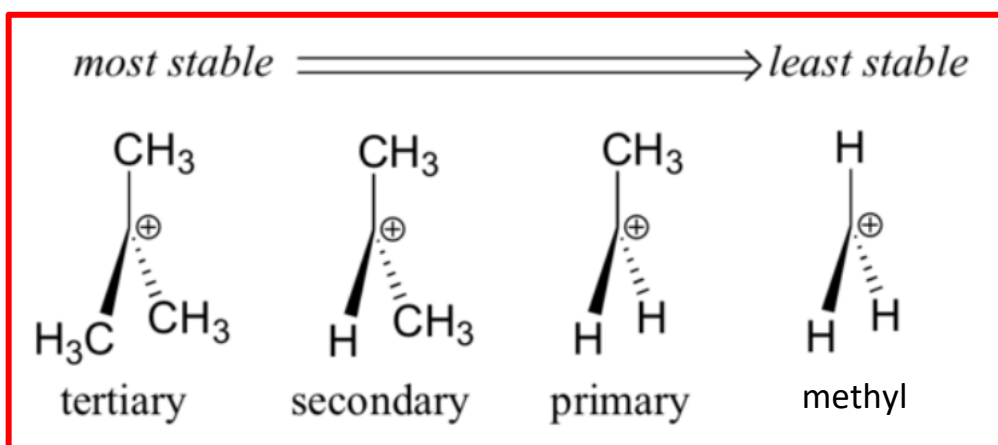
## c) Profil énergétique, stabilité des carbocations, postulat de Hammond

Profil énergétique :

### Stabilité des carbocations

Un carbocation est un intermédiaire réactionnel hautement réactif, puisqu'il possède un atome de carbone lacunaire et chargé positivement.

Cependant, en l'absence d'hétéroatome ou de délocalisation possible de la charge par mésomérie, **la stabilité des carbocations est dépendante de leur classe :**



Ainsi, un carbocation tertiaire « reçoit » un peu de densité électronique en provenance de toutes les liaisons C-H qui l'entourent (phénomène complexe appelé hyperconjugaison) et est donc « relativement » stable.

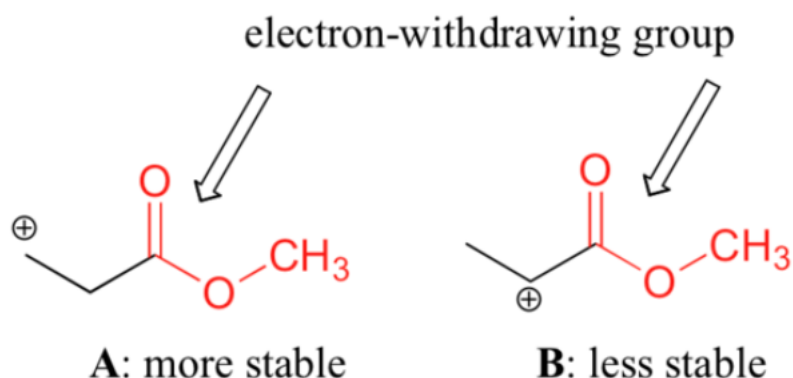
Les carbocations secondaires ont moins d'effets stabilisants, les primaires encore moins... et le méthyle pas du tout. Les carbocations primaires ou  $\text{CH}_3^+$  sont trop instables pour se former.

Mais attention, la classe n'est pas le seul aspect à prendre en compte.

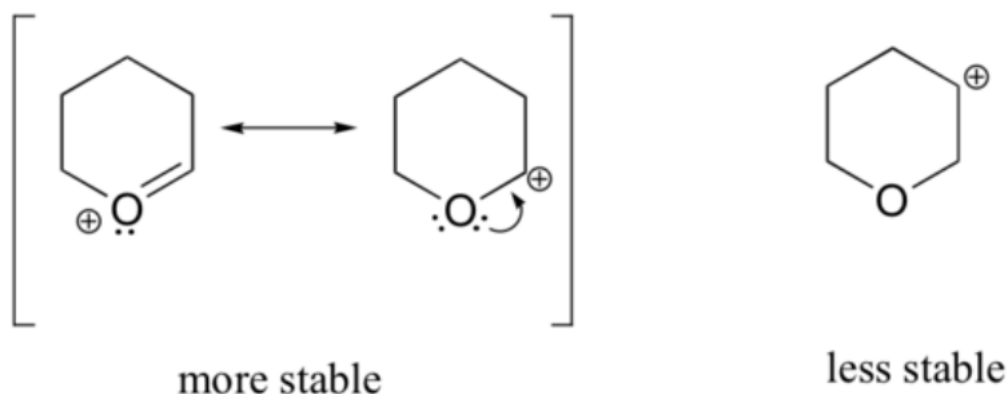
S'il y a des hétéroatomes, des liaisons pi conjuguées... alors tous les effets électroniques que nous avons déjà vus (effets inductifs et mésomères) peuvent jouer un rôle stabilisant ou déstabilisant sur le carbocation.

Exemples :

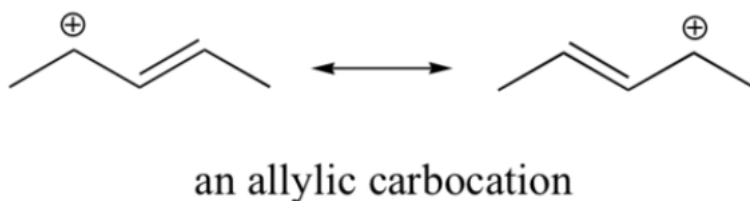
- effet inductif déstabilisant d'un groupe ester :



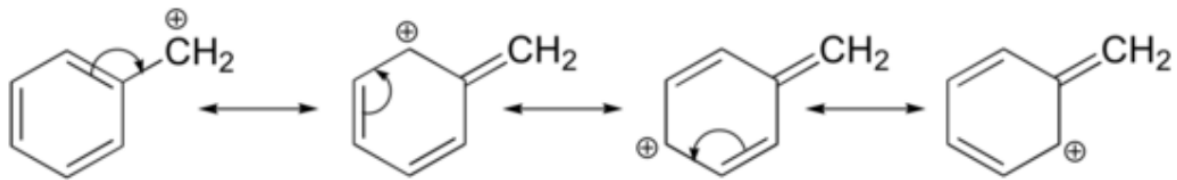
- effet mésomère stabilisant par conjugaison avec un doublet non liant voisin :



- effet mésomère très stabilisant par conjugaison avec un doublet pi, par exemple dans les carbocations dits allyliques :



... particulièrement fort au pied d'un groupe phényle (carbocation benzylique très stable... pour un carbocation !) :



Profil énergétique :

Peut-on maintenant compléter le profil énergétique ? Quel est le problème ?..

Pour résoudre ce problème, on va faire appel à un **postulat fondamental de la réactivité chimique**, le **postulat de Hammond**.

Énoncé :

Lorsque deux états consécutifs d'un profil énergétique sont proches en énergie, alors ils sont aussi proches en structure.

Or lorsque des intermédiaires très instables comme des carbocations se forment, on constate que l'énergie d'activation est très proche de l'écart énergétique (réactif/IR).

Ainsi, le complexe activé à une énergie très proche de celle du carbocation.

On en déduit :

Lors de la formation d'un carbocation à partir d'une molécule stable, l'état de transition est tardif. Le complexe activé ressemble beaucoup au carbocation.

Ainsi, tout ce qui stabilise un carbocation stabilise le complexe activé qui y mène. Les complexes activés se classent ainsi dans le même ordre de stabilité que les carbocations correspondants... et donc un carbocation plus stable se forme plus vite !

La deuxième étape est extrêmement facile... donc on peut en déduire l'allure de la suite du profil énergétique...

#### d) Rôle du solvant pour le mécanisme $S_N1$

Le rôle du solvant est crucial dans l'ecd.

Comparer le profil énergétique dans un solvant eau/acétone plus ou moins riche en eau :

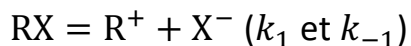
#### **Conclusion :**

Plus un solvant est polaire, dissociant et surtout protique, plus l'ecd est facilitée et le mécanisme  $S_N1$  est rapide !

Note : dans une  $S_N$  par mécanisme  $S_N1$ , le nucléophile fait en général partie du solvant : la réaction est alors appelée une *solvolyse*, ici une *hydrolyse*.

### e) Exercice, étude cinétique

Schéma de résolution :



Pour simplifier, on admet que la déprotonation est quasi instantanée et non renversible, on s'intéresse à  $v_2 = k_2[R^+][H_2O]$ .

On peut alors appliquer l'AEQS à  $R^+$  :

Réactions qui le créent :  $v_1$  et  $v_{-2}$  :  $k_1$  doit être assez proche de  $k_{-2}$  vu les profils, mais  $[ROH_2^+] \ll [RX]$ ... on néglige donc  $v_{-2}$  devant  $v_1$  sans problème.

Réaction qui détruisent le carbocation : attaque par deux nucléophiles concurrents :  $X^-$  et  $H_2O$ .

Écrire l'expression générale de  $v_{-1}$  et  $v_2$ , en déduire  $[R^+]$  et donc l'expression de  $v_2$ .

Conclusion : La loi est complexe (sans ordre) à cause de la compétition entre les deux nucléophiles.

A priori,  $k_{-1} > k_2$  car  $H_2O$  est un nucléophile faible, mais dans le cas où  $[X^-] \ll [H_2O]$  (valide car l'eau est le solvant, à moins qu'on ait ajouté du  $X^-$  dans le milieu), la relation se simplifie et on retrouve un ordre 1

### III.2 Alcoolyse d'un halogénoalcane

L'alcoolyse est une réaction similaire à celle du paragraphe précédent, mais cette fois-ci le solvant et nucléophile est un alcool. On peut alors produire de cette manière des **éther-oxydes**.

Écrire les produits de la réaction qui se produit lorsqu'on dissout du chlorure de tertibutyle dans du méthanol et écrire le mécanisme réactionnel :