

Chimie organique
(tronc commun)

Chapitre 4

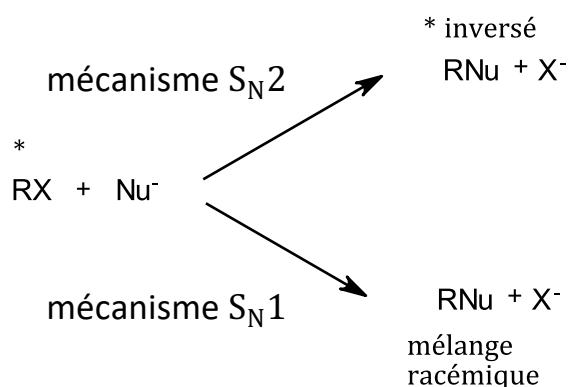
Réactions de substitution nucléophile (3^{ème} partie)

IV - Compétition entre les mécanismes S_N1 et S_N2

Les mécanismes S_N1 et S_N2 sont des mécanismes limites.

En réalité, dans la plupart des cas, la loi de vitesse est complexe et la racémisation est seulement partielle. Le mécanisme réel est alors entre les deux mécanismes limites (le nucléophile attaque alors que la liaison C-X est seulement partiellement dissociée et que le carbocation n'est pas complètement formé...).

Tout se passe comme si les deux mécanismes se déroulaient simultanément (réactions parallèles) :



Sous **contrôle cinétique** (réactions non renversables), la composition énantiomérique est gouvernée par les vitesses relatives des deux mécanismes (voir exercice-type 24).

On va récapituler dans ce paragraphe les facteurs qui influencent la vitesse de ces deux mécanismes.

IV.1 Facteur principal : la classe du substrat

- Le mécanisme S_N1 ne peut se produire avec une vitesse satisfaisante que si le carbocation est suffisamment stable. Ainsi, **ce mécanisme est exclu** si le carbocation est CH_3^+ ou **si le carbocation est primaire** (sauf si stabilisation par mésomérie !).
Le mécanisme S_N1 est relativement rapide lorsque le carbocation est tertiaire et/ou stabilisé par mésomérie.
- Au contraire, le mécanisme S_N2 est très sensible à l'encombrement stérique. En particulier, **il ne peut pas se produire avec les substrats tertiaires**. Il est généralement **très rapide avec les substrats primaires** ou méthylés (CH_3I).

Conclusion : c'est pour les substrats secondaires que les deux mécanismes sont généralement le plus en concurrence.

IV.2 La nature du nucléophile

- Elle a peu d'effet sur la vitesse du mécanisme S_N1 , l'ecd étant la formation du carbocation. Lorsqu'on veut favoriser le mécanisme S_N1 , il ne faut donc pas utiliser de bon nucléophile, car cela ne l'accélérerait pas mais accélérerait les mécanismes concurrents !
Les réactions par mécanisme S_N1 sont souvent des solvolyses, où le nucléophile est le solvant (eau, alcool, nucléophiles faibles).
- La nucléophilie est essentielle pour le mécanisme S_N2 .**

La nucléophilie correspond à la valeur plus ou moins grande de la constante k_{Nu} dans la loi de vitesse de l'acte élémentaire S_N2 : $v = k_{Nu} \cdot [RX] \cdot [Nu^-]$ (la constante k_{Nu} dépendant également du solvant choisi.).

Ce qu'il faut savoir quant au « classement des nucléophiles » :

⇒ Placer les halogénures en solvant protique. *Expliquer le rôle de la polarisabilité pour se dégager du solvant.*

⇒ Placer les molécules neutres :
oxygénées (eau, alcool, acide acétique)
et azotées (ammoniac, amines) plus haut, au niveau du chlorure.
Expliquer que le doublet de l'azote est plus polarisable que celui de l'oxygène car l'azote est plus gros...

⇒ Placer les anions correspondants aux molécules précédentes, obtenus par déprotonation (**activation nucléophile**)

⇒ Connaître quelques exceptions :
l'encombrement diminue la nucléophilie (tBuOK, LDA)

k_{Nu}



Remarque sur le rôle du contre cation : Quand le solvant n'est pas assez dissociant, un ROK est un peu plus nucléophile qu'un RONa car la paire d'ions RO^- , Na^+ est plus fortement liée que la paire d'ions RO^- , K^+ .

De plus, un RMgX dans l'éther est un nucléophile assez médiocre car le doublet entre C et Mg a un fort caractère covalent ; il ne réagit bien qu'avec les carbonyles ou dérivés d'acide par assistance électrophile.

IV.3 La nature du solvant

a) Mécanisme $\text{S}_{\text{N}}1$

En général, la première étape est la formation d'un carbocation et d'un anion à partir d'une molécule neutre.

On sait que dans ce cas, le postulat de Hammond est applicable, donc que le complexe activé a une structure très proche du C^+ .

Conséquence : tout ce qui stabilise le carbocation accélère le mécanisme $\text{S}_{\text{N}}1$.

Ce mécanisme est notablement accéléré dans les solvants polaires, dissociants, et dans les solvants protiques (qui stabilisent par liaison hydrogène l'anion formé en même temps que le carbocation).

b) Mécanisme $\text{S}_{\text{N}}2$

Dans ce cas, les solvants protiques sont plutôt défavorables (notamment avec les nucléophiles peu polarisables comme Cl^-).

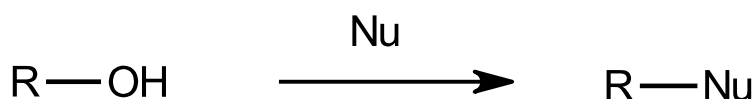
On préfère les **solvants aprotiques**, qui **exaltent la nucléophilie** (renforcent la valeur de k_{Nu} par rapport à un solvant protique) : acétone, DMSO, DMF...

On verra d'autres effets de solvant en exercices.

V - Substitutions d'un groupe hydroxyle par un halogène

Dans les paragraphes précédents, on a considéré les cas où le substrat possédait un bon nucléofuge (groupe partant) : RX , où $\text{X} = \text{Cl}, \text{Br}$ ou I .

On va chercher dans ce paragraphe à substituer le groupe hydroxyle :



Comment s'y prendre pour réaliser cela ?

Problématique :

Le groupe OH est un très mauvais nucléofuge.

Pour le substituer, il faut auparavant le transformer en un bon nucléofuge.

Il existe pour cela deux méthodes au programme :

1) transformer le groupe -OH en un groupe qui soit bon nucléofuge (mésylate -OMs ou tosylate -OTs) **lors d'une première étape de synthèse, puis** utiliser ce produit transformé comme substrat.

2) utiliser un acide fort : lors du mécanisme, la protonation se chargera d'activer le caractère nucléofuge de OH.

V.1 La méthode au mésylate ou au tosylate**a) La transformation ROH → ROMs ou ROH → ROTs**

- Les réactifs à utiliser (à apprendre...) :

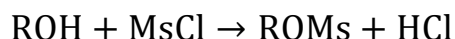
Le chlorure de mésyle : $\text{CH}_3 - \text{SO}_2\text{Cl} = \text{MsCl}$

ou

Le chlorure de tosylo : $\text{CH}_3 - \text{C}_6\text{H}_4 - \text{SO}_2\text{Cl} = \text{TsCl}$

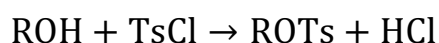
- La réaction de transformation de ROH :

Avec le chlorure de mésyle, l'équation simplifiée est :



Cette réaction est menée dans la triéthylamine comme solvant (Et_3N).
Ce solvant étant basique, l'acide chlorhydrique noté formellement HCl dans l'équation se retrouve en fait sous forme de chlorure de triéthylammonium $\text{Et}_3\text{NH}^+, \text{Cl}^-$.

Avec le chlorure de tosylo, l'équation simplifiée est :



Cette réaction est menée dans la pyridine comme solvant (C_6H_5N).

Ce solvant étant basique, l'acide chlorhydrique noté formellement HCl dans l'équation se retrouve en fait sous forme de chlorure de pyridinium $C_6H_5NH^+$, Cl^- .

Les mécanismes de ces deux réactions, qui font intervenir le solvant (d'où ces solvants spécifiques...) ne sont pas au programme.

- Bien noter que les deux réactions précédentes ont d'excellents rendements dans ces solvants. Si ROH possède un atome asymétrique, il n'est pas modifié (*le mécanisme ne concerne que le groupe OH, pas le carbone*).

b) ROMs et ROTs possèdent maintenant un bon nucléofuge qui peut être substitué

Exemple : écrire le mécanisme de la réaction entre EtOTs et l'ion iodure.

L'ion tosylate (ou l'ion mésylate) est très stabilisé par mésomérie :

En résumé, la méthode au mésylate ou au tosylate est une méthode universelle pour substituer des groupe OH.

Elle a pour avantages :

- De travailler en milieu non aqueux, qui devient peu acide ; c'est une méthode douce, spécifique des fonctions alcool ;
- Elle a d'excellents rendements ;
- Elle a une excellente stéréospécificité : le C* asymétrique est conservé lors du passage au mésylate/tosylate, puis on peut faire un mécanisme S_N2 si le substrat est primaire ou secondaire.

V.2 Traitement des alcools par HX concentré : pour transformer ROH en RX en une unique réaction...

Conditions : traiter un alcool par une **solution aqueuse de HX très concentré** à température ambiante (acide chlorhydrique H^+ , Cl^- ou bromhydrique H^+ , Br^- ou iodhydrique H^+ , I^-)

Attention, cette méthode ne peut être utilisée que pour les molécules non sensibles à l'hydrolyse acide ! Ces conditions drastiques entraînerait la destruction des fonctions sensibles aux acides dans d'autres parties de la molécule (acétals, esters, alcènes...).

a) Avec les ROH tertiaires et secondaires : mécanisme S_N1

On traite le tertiobutanol par de l'acide chlorhydrique concentré : écrire l'équation de la réaction et son mécanisme.

Cette réaction fonctionne dans les cas simples (tertiobutanol), mais présente les désavantages caractéristiques du passage par un carbocation :

- Perte de l'information stéréochimique ;
- Risques de réarrangements... (changements plus ou moins contrôlés de la structure de la chaîne carbonée, *cf. cours de spé*).

Vitesse de la réaction :

Cette réaction est très rapide avec les alcools tertiaires, car un carbocation tertiaire est assez stable, surtout dans l'eau, qui est un solvant très dissociant et protique.

Elle fonctionne aussi avec les alcools secondaires, mais plus lentement, conduit souvent à des réarrangements, à une racémisation... elle est donc peu utilisée avec ces substrats.

Note : La forte concentration de HX permet que X^- soit le nucléophile privilégié pour réagir avec le carbocation, sinon l'alcool peut entrer en compétition... ce point sera revu dans le chapitre 5, dans le paragraphe consacré à la déshydratation des alcools.

b) Avec les ROH primaires : mécanisme S_N2

On traite le butan-1-ol par de l'acide chlorhydrique concentré : écrire l'équation de la réaction et son mécanisme.

Vitesse de la réaction :

On constate qu'avec l'ion chlorure, la réaction est très lente (quelques % d'avancement après une heure de reflux...) : en effet, la concentration d'alcool protonné est trop faible, et la nucléophilie de Cl^- dans l'eau est trop faible également...

Cette réaction peut être catalysée par $ZnCl_2$ (acide de Lewis).

En se liant plus durablement à l'oxygène que H^+ , le zinc permet d'activer le caractère nucléofuge plus efficacement.

Réactif de Lucas :

On appelle réactif de Lucas un réactif du laboratoire constitué d'acide chlorhydrique concentré, contenant également le catalyseur $ZnCl_2$.

Avec le réactif de Lucas, plutôt que l'acide chlorhydrique seul, la transformation du butan-1-ol en 1-chlorobutane est plus rapide, le produit commence à apparaître au bout d'une dizaine de minutes (mais cela reste une réaction lente).

c) Application du réactif de Lucas à un test de classe des alcools : le test de Lucas

Problème : on dispose d'un alcool à courte chaîne (pour être soluble dans l'eau) mais on ne connaît pas la classe de cet alcool.

Pour la déterminer, on procède au « test de Lucas ») :

- on introduit quelques millilitres de réactif de Lucas dans un tube à essais ;
- on ajoute quelques gouttes de l'alcool inconnu ;
- on observe :