

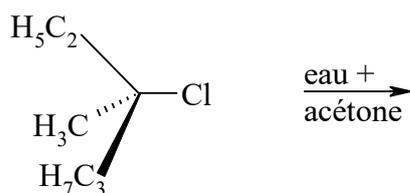
Chimie organique
(tronc commun)

Chapitre 5

Réactions de substitution nucléophile (2^{ème} partie)

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_N. 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 : $v = k \cdot [\text{RCl}]$** , 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 pas de loi simple reliant k et la concentration [H₂O].

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_N 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 !

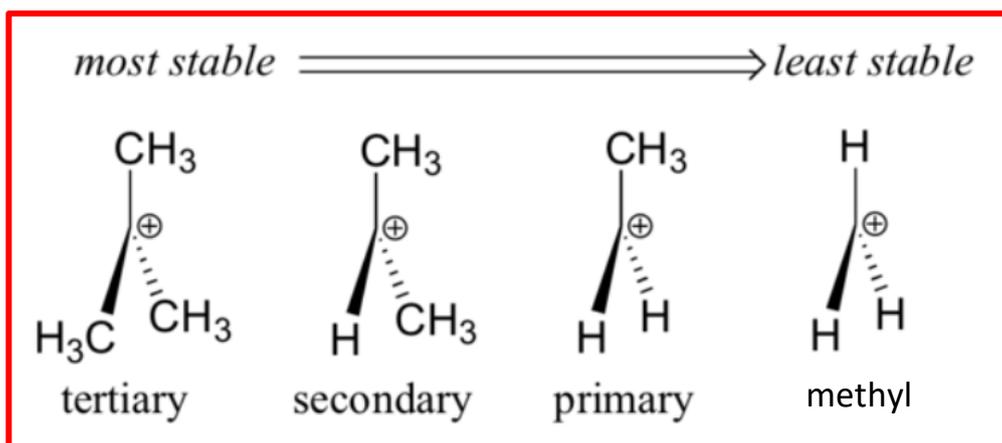
c) Profil énergétique, stabilité des carbocations, postulat de Hammond

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.

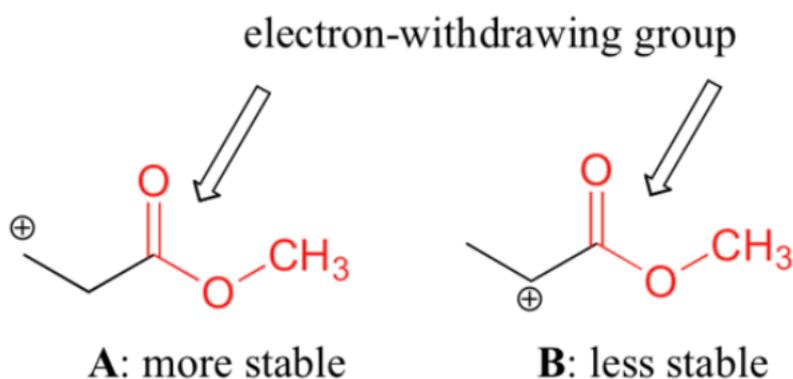
Les carbocations secondaires ont moins d'effets stabilisants, les primaires encore moins... et le méthyle pas du tout. Les carbocations primaires ou CH_3^+ sont trop instables pour se former.

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

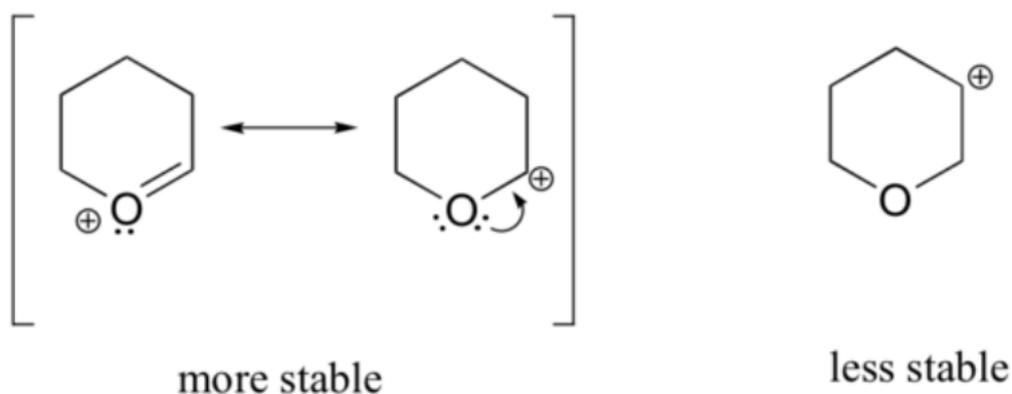
S'il y a des hétéroatomes, des liaisons pi conjuguées... alors tous les effets électroniques que nous avons déjà vus (effets inductifs et mésomères) peuvent jouer un rôle stabilisant ou déstabilisant sur le carbocation.

Exemples :

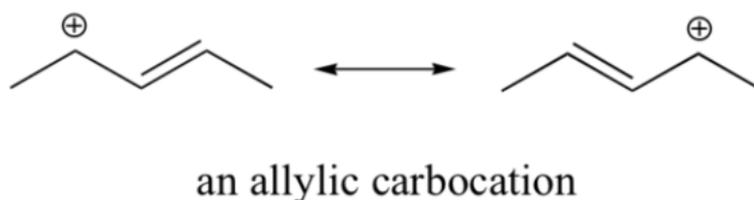
- effet inductif déstabilisant d'un groupe ester :



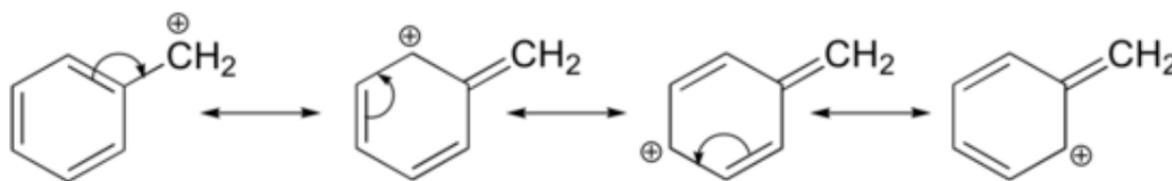
- effet mésomère stabilisant par conjugaison avec un doublet non liant voisin :



- 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 :

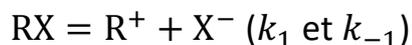
Conclusion :

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**.

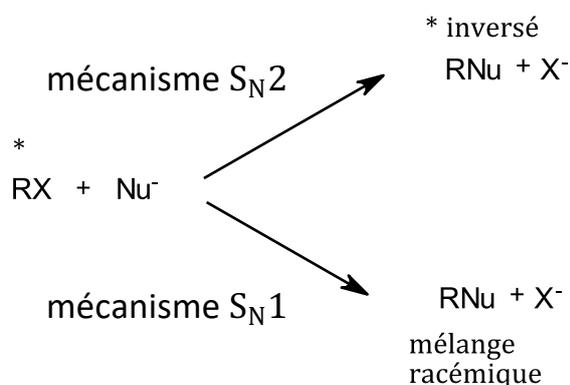
Écrire les produits de la réaction qui se produit lorsqu'on dissout du chlorure de tertibutyle dans du méthanol et écrire le mécanisme réactionnel :

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 gouverné par les vitesses relatives des deux mécanismes (voir exercice-type 25).

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 et, bien sûr, du substrat).

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}



IV.3 La nature du solvant

a) Mécanisme S_N1

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 S_N1 . 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 S_N2

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

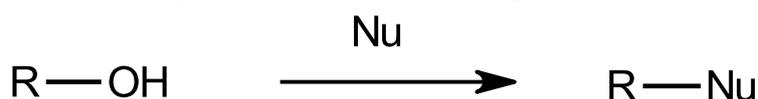
On préfère les **solvants aprotiques**, qui **exaltent la nucléophilie** (renforcent la valeur de k_{Nu} par rapport à un solvant protique) : acétone, DMSO, DMF...

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 $X = Cl, Br$ 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 (esters sulfoniques)

a) La transformation ROH → ROMs ou ROH → ROTs

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

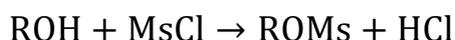
Le chlorure de mésyle : $\text{CH}_3 - \text{SO}_2\text{Cl} = \text{MsCl}$

ou

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

- La réaction de transformation de ROH :

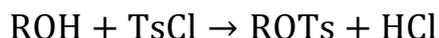
Avec le chlorure de mésyle, l'équation simplifiée est :



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 Et_3NH^+ , Cl^- .

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



Cette réaction est menée dans la pyridine comme solvant ($\text{C}_5\text{H}_5\text{N}$).

Ce solvant étant basique, l'acide chlorhydrique noté formellement HCl dans l'équation se retrouve en fait sous forme de chlorure de pyridinium $\text{C}_5\text{H}_5\text{NH}^+$, 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 groupes 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⁻). Voir en TP le dispositif pour neutraliser les vapeurs acides.

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

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).

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 6, 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 (cf. TP) :

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 ZnCl₂ (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 ZnCl₂.

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 (<https://youtu.be/ZuAKxcxdDF8>) :