

Chapitre O-7- Substitution Nucléophile (S.N.)

***** Comment remplacer une fonction par une autre *****

A- Le substrat électrophile, groupe partant nucléofuge

Halogénoalcane : définition, réactivité, propriétés physiques

Alcool : réactivité, nécessité d'une activation pour rompre C-O, propriétés acidobasiques, propriétés physiques

B- Substitution nucléophile sur halogénoalcane

Bilan, conditions opératoires, observations cinétiques

Mécanismes SN1 et SN2

Cas d'un nucléophile neutre : étape finale acide/base

Facteurs influençant le mécanisme : classe du substrat, stabilité des carbocations, cas des carbocations stabilisés par mésomérie, rôle du nucléophile, encombrement

C- Substitution nucléophile sur alcool

Activation d'un alcool par acide, comparaison des nucléofuges HO⁻, H₂O,

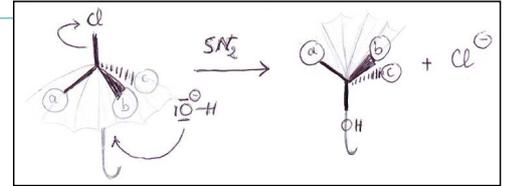
Passage de ROH à RX par action directe de HX (alcool II ou III)

Déshydratation intermoléculaire de deux alcools

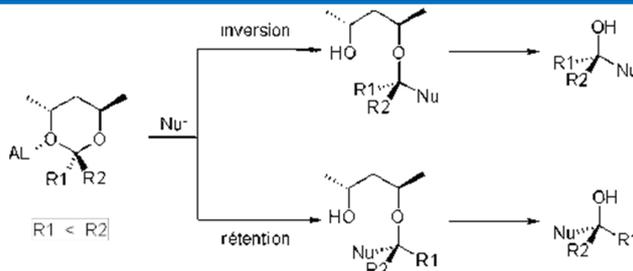
D- Exemples d'applications

Obtention d'étheroxyde, synthèse de Williamson

Ouverture d'un époxyde en milieu basique, stéréochimie



What part of



don't you understand?

1

A- Substrat électrophile, groupe partant nucléofuge

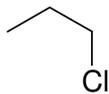
1-Halogénoalcane

a) Définition

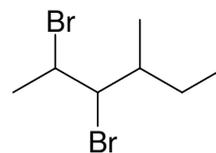
Un **halogénoalcane** ou **dérivé halogéné d'alcane** ou **halogénure d'alkyle** contient un (ou plusieurs) halogène noté **X**, avec **X = Cl, Br, I**. Les fluoroalcanes ont une réactivité particulière à cause de la très forte électronégativité du fluor, on ne les étudie pas ici.

Nomenclature : l'halogène est repéré par le préfixe **chloro, bromo ou iodo**.

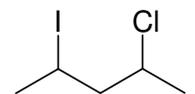
Exemples :



1-chloropropane (ou chlorure de propyle)



2,3-dibromo-4-méthylhexane



4-chloro-2-iodopentane

b) Structure et réactivité

○ Le carbone fonctionnel est tétraédrique, de type **AX₄**.

○ Électronégativités : $\chi_C \approx \chi_H$ et $\chi_{Cl} > \chi_{Br} > \chi_I > \chi_C$

○ La liaison carbone-halogène est donc polarisée (dessin à faire):

○ Le carbone a une charge partielle positive, c'est un **site électrophile**

○ L'halogène a un **effet inductif attracteur**, noté **-I**

○ En cas de rupture de la liaison **C-X**, on aura le départ de l'halogène sous forme de l'anion halogénure **X⁻**, on l'appelle **nucléofuge** (= groupe partant ici)

2

En notant X l'halogène et R le groupe alkyle, on a :

R-Cl	R-Br	R-I
		
<i>De moins en moins</i> <i>De plus en plus</i>		- polarisé - polarisable , donc réactif - toxique... - cher...

Attention : la **réactivité d'une liaison** (= son aptitude à se casser) est bien **liée à sa polarisabilité** (et pas à sa polarisation). Plus la liaison est polarisable, plus elle est sensible au milieu environnant et donc plus elle est réactive

Les dérivés iodés sont ainsi les plus réactifs, le meilleur nucléofuge est l'iodure. Toutefois, ces trois types de composés sont utilisés dans les synthèses, on évite les composés iodés si l'équivalent bromé ou chloré suffit.

c) Propriétés physiques, précautions

- Les températures de fusion et d'ébullition de RX sont plus élevées que celles de l'alcane correspondant RH (**méthane, butane** : gazeux mais **dichlorométhane CH_2Cl_2** : liquide à 20°C, 1 bar).
- RX est insoluble dans l'eau, il faut un solvant organique pour le dissoudre.
- Les composés halogénés sont souvent nocifs et polluants : consulter les fiches de sécurité avant usage, les stocker dans un bidon spécifique après usage.
- Certains dérivés chlorés sont aussi des solvants courants (ex : **CH_2Cl_2 , $CHCl_3$**)

3

2- Alcool

a) Structure et réactivité

- Le carbone fonctionnel est tétraédrique, de type AX_4 . L'oxygène est AX_2E_2
- Electronégativités : $\chi_C \approx \chi_H$ et $\chi_O > \chi_C$
- Les liaisons carbone-oxygène et oxygène-hydrogène sont donc polarisées (dessin) :
- Le carbone a une charge partielle positive, c'est un **site électrophile**
- L'oxygène porte deux doublets libres, c'est un **site nucléophile**
- En cas de rupture de la liaison **C-O**, l'oxygène part en emportant le doublet
- La liaison **C-O** est peu polarisable donc peu réactive

Un alcool est beaucoup moins réactif qu'un halogénoalcane
HO⁻ est un très mauvais nucléofuge. On n'aura **JAMAIS** :



Conséquence : pour casser la liaison **C-O**, il faut d'abord l'activer

b) Rappel sur les propriétés physiques

- T_{fusion} et $T_{\text{ébullition}}$ de ROH : bien plus élevées que celles de l'alcane RH (**CH_4 , CH_3-CH_3** gazeux mais **CH_3OH** liquide à l'ambiante). C'est dû aux **liaisons H** de type « **O-H**.....**O** »
- Certains alcools sont utilisés comme solvants, polaires et protiques (**méthanol, éthanol**)

c) Propriétés acido-basiques

Rappel : un alcool est un amphotère qui intervient dans deux couples acidobasiques

□ Couple (1) $\text{ROH}_2^+/\text{ROH}$, de pK_{a1} négatif

Equilibre :

ROH_2^+ est l'acide conjugué de l'alcool. C'est une **forme activée de l'alcool** ROH . En effet la liaison **C-O** est alors fragilisée et on peut envisager :

Justification :

Obtention pratique de ROH_2^+ :

□ Couple (2) ROH/RO^- , de $\text{pK}_{a2} > 14$

Equilibre :

Un **alcoolate** RO^- est la base conjuguée d'un alcool. On peut l'obtenir par action d'une base forte ou d'un métal réducteur (Na) sur l'alcool. Un alcoolate est aussi un bon nucléophile.

Ex : CH_3O^- , Na^+ = méthanolate de sodium
 EtO^- , K^+ = éthanolate de potassium

5

B- Réaction de Substitution Nucléophile (SN) sur un halogénoalcane

1- Bilan et conditions opératoires

On peut noter schématiquement $\text{R}-\text{X}$ le substrat ($\text{X} = \text{Cl}, \text{Br}$ ou I ; R = groupe alkyle)

• Réaction bilan avec un nucléophile négatif Y^- : $\text{R}-\text{X} + \text{Y}^- \rightarrow \text{R}-\text{Y} + \text{X}^-$
Exemples $\text{Y}^- = \text{Cl}^- ; \text{HO}^- ; \text{NH}_2^- ; \text{Br}^- ; \text{I}^- ; \text{CH}_3\text{O}^- ; \text{CN}^- \dots$

• Réaction bilan avec un nucléophile neutre $\text{H}-\text{Y}$: $\text{R}-\text{X} + \text{H}-\text{Y} \rightarrow \text{R}-\text{Y} + \text{X}^- + \text{H}^+$
Exemple $\text{H}-\text{Y} = \text{H}_2\text{O} ; \text{NH}_3 ; \text{CH}_3\text{OH} ; \text{CH}_3\text{NH}_2 \dots$

Schéma réactionnel de la S.N. :



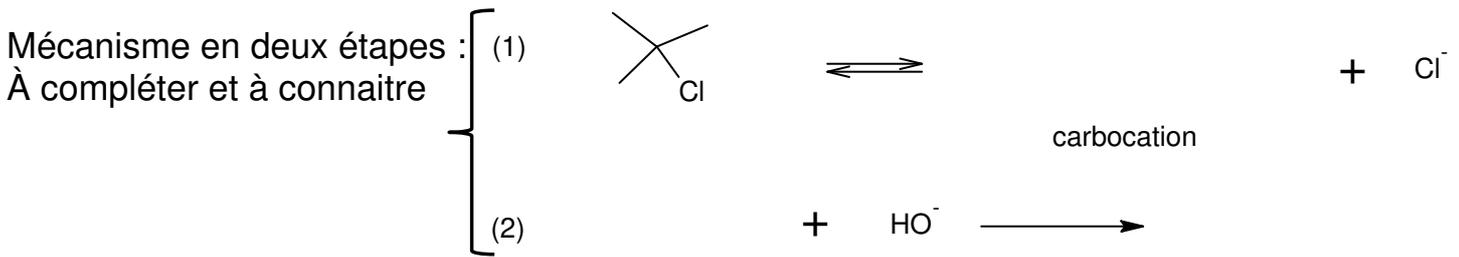
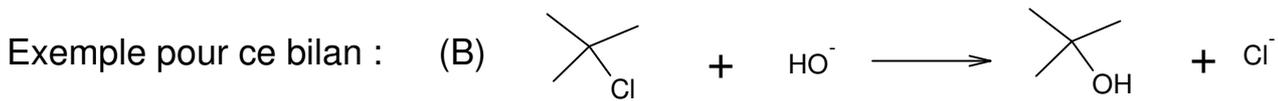
Quel nucléophile peut-on faire agir sur $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{Br}$ pour obtenir

- $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$
- $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{NH}_2$
- $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OCH}_3$
- $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{I}$

La réaction se produit dans un solvant, à température modérée. Des études cinétiques ont montré l'existence de **deux types de mécanismes**. Selon les cas, on observe en effet une réaction d'ordre 1 par rapport au substrat ou d'ordre 2 (ordre 1 par rapport au substrat et au nucléophile)

6

2- Substitution Nucléophile d'ordre 1 : mécanisme SN₁, nucléophile chargé



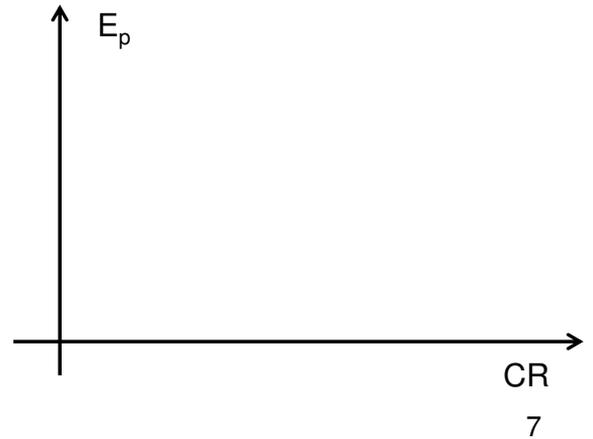
On peut faire l'hypothèse que l'étape () est limitante. *Pourquoi?*

La vitesse de la réaction bilan est donc :

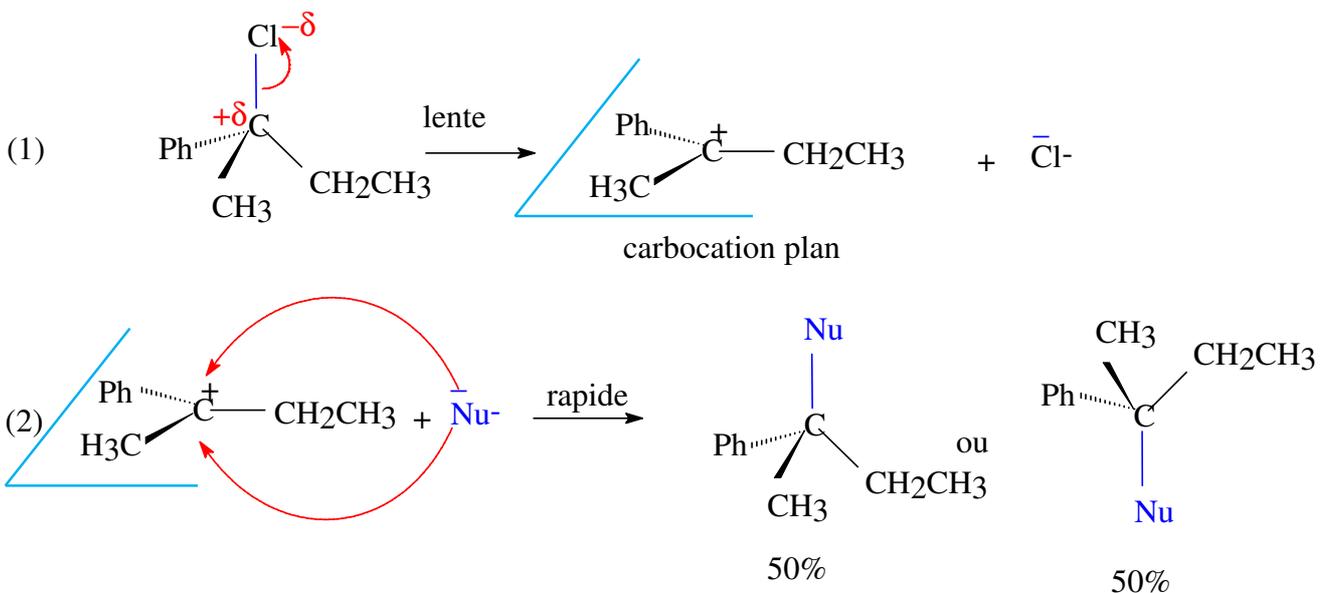
Allure du profil réactionnel :

On a donc une **réaction d'ordre 1 par rapport au substrat, de la forme $v = k \cdot [R - X]$**

- Aspect stéréochimique : le carbone fonctionnel est intermédiairement un carbocation de géométrie AX₃, plan.



Mécanisme SN₁ Exemple du 2-chloro-2-phénylbutane



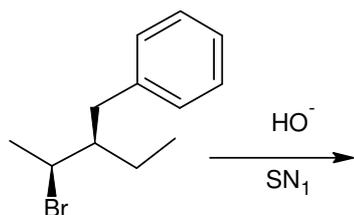
(1) : formation du carbocation, étape limitante

(2) : attaque nucléophile, d'un côté ou de l'autre du plan formé (équiprobabilité)

Conséquence : **si le carbone fonctionnel est asymétrique** (ici (R)), **il est racémisé.**

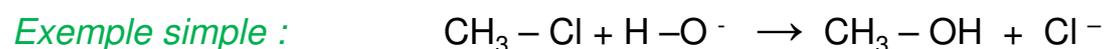
A noter : ceci peut être un inconvénient, il est toujours dommage de partir d'un composé optiquement pur et d'arriver à un racémique.

Attention, le produit final n'est pas forcément un racémique car il peut contenir d'autres C* que celui qui réagit. Ces autres C* ne sont pas concernés. *Compléter l'exemple ci-dessous et donner les relations de stéréoisométrie des produits*



3- Substitution Nucléophile d'ordre 2 : mécanisme SN₂, nucléophile chargé

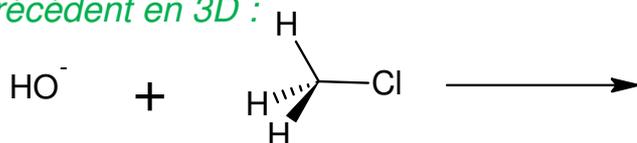
Dans ce cas, il n'y a qu'une seule étape. C'est un **mouvement concerté** de deux doublets simultanément. Le nucléophile se fixe sur le C en même temps que l'halogène s'en détache.



Indiquer les mouvements électroniques, à connaître

Stéréochimie : **le nucléophile arrive nécessairement du côté opposé au groupe partant**. Pourquoi? Le carbone « se retourne » comme un parapluie dans un coup de vent.

Exemple précédent en 3D :



9

vitesse de la réaction : $v =$

Ordre global?

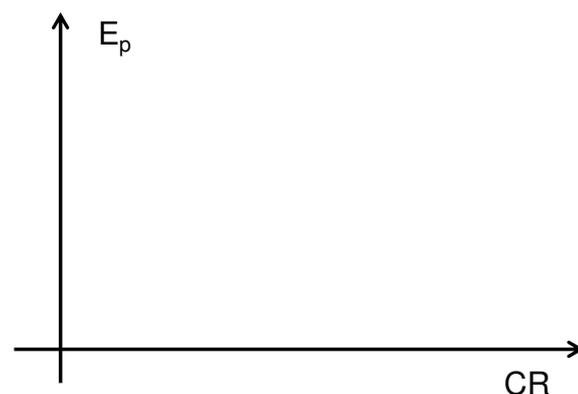
Ordres partiels?

Allure du profil réactionnel :

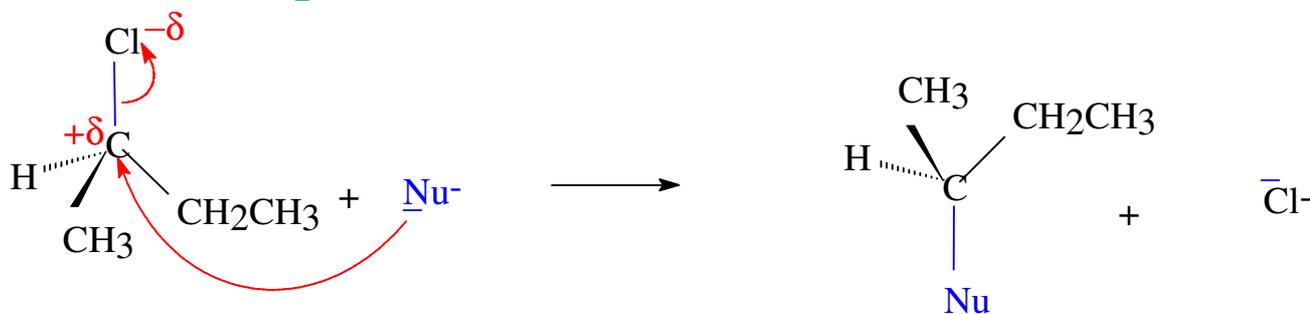
Structure du complexe de transition T :

T est-il un I.R.?

Peut-on isoler T pour observer sa structure?



Mécanisme SN₂ : exemple du 2-chlorobutane



Une seule étape, **mécanisme concerté**, attaque directe du nucléophile, du **côté opposé au groupe partant** = **inversion de Walden** (= effet « parapluie »)

Conséquence : si le carbone attaqué est asymétrique (ici **(R)**), une seule configuration est obtenue (soit **(R)** soit **(S)** selon le rang du substituant fixé). La réaction est **stéréospécifique**.

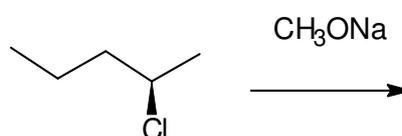
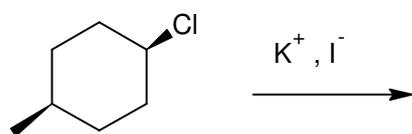
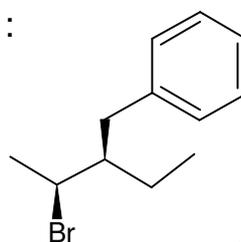
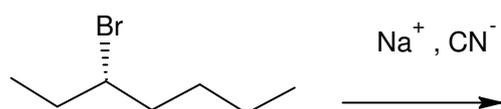
Point vocabulaire (pour les connaisseurs) . Une réaction est dite :

- **Stéréosélective** si parmi les **produits** stéréoisomères possibles, certains sont majoritaires.
- **Stéréospécifique** si tel stéréoisomère produit ne peut provenir que d'un (ou de certains) stéréoisomère **réactif**.

En pratique, les définitions sont différentes mais une réaction stéréospécifique est toujours stéréosélective. La SN₂ est même stéréosélective à 100% (un seul stéréoisomère obtenu). Les produits envisageables sont ici des énantiomères, la réaction est **énantiospécifique**.
En revanche, une réaction stéréosélective n'est pas forcément stéréospécifique.

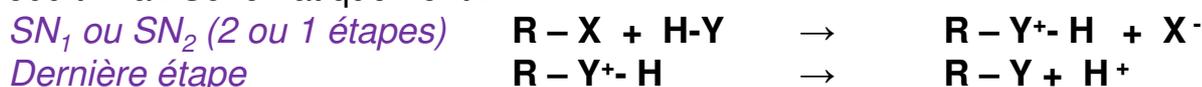
11

Donner le produit de SN₂ sur les exemples suivants :



4- SN avec un nucléophile neutre

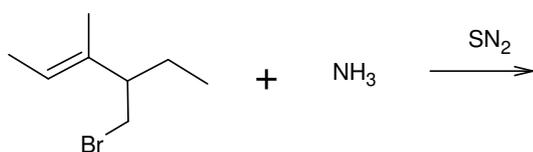
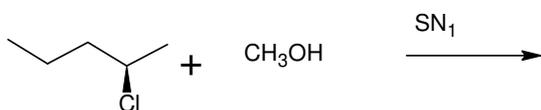
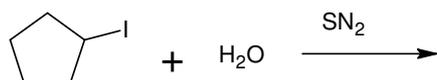
Un nucléophile neutre « H – Y » peut donner une SN₁ ou une SN₂ . Les étapes décrites dans les § précédents conduisent à la fixation en entier du nucléophile. Le produit obtenu est un cation. Une dernière étape acidobasique éjecte H⁺ pour donner le produit final. Schématiquement :



La dernière étape a-t-elle une influence sur la cinétique?

12

Donner le bilan et détailler le mécanisme des exemples suivants



13

5- Comment savoir si le mécanisme est $\text{S}_{\text{N}}1$ ou $\text{S}_{\text{N}}2$?

➤ **Avec des données cinétiques**, expérimentales : il suffit de regarder l'ordre de la réaction. C'est le critère absolu. C'est même ce qui donne le nom du mécanisme !

Problème : souvent l'énoncé ne fournit pas de telles données...

➤ **Sans données cinétiques** : on peut examiner l'ensemble des « ingrédients » de la synthèse et voir ce qui favorise un des mécanismes.

a) **Influence du substrat « R »**, à examiner en priorité. On prévoit que :

- **La $\text{S}_{\text{N}}1$ est favorisée si le carbocation R^+ est stabilisé.** *Pourquoi?*
- **La $\text{S}_{\text{N}}2$ est favorisée si le carbone fonctionnel est peu encombré** (critère stérique). *Pourquoi?*

La classe du carbone fonctionnel est donc un critère important. A retenir:

Classe de R	Stabilité de R^+	Encombrement	Mécanisme probable
Primaire (I)			
Tertiaire (III)			
Secondaire (II)			

Attention, la seule classe ne suffit pas toujours. Un carbocation primaire peut en effet être stabilisé par mésomérie.

Ex : substrat $\text{Ph} - \text{CH}_2 - \text{Cl}$

14

b) Influence du nucléophile (à examiner seulement si le substrat ne suffit pas à conclure)

Pour la SN_1 : le nucléophile n'intervient pas dans l'étape limitante, pas d'influence particulière.

Pour la SN_2 : favorisée si le nucléophile est « agressif », si c'est un « bon » nucléophile. Ceci dépend de sa taille, de sa charge et de la disponibilité du doublet. Ne pas chercher à comparer deux nucléophiles quelconques mais on peut quand même énoncer des critères.

- Un petit nucléophile est meilleur qu'un nucléophile encombré : $H_2O > CH_3CH_2OH$
- Un nucléophile chargé est meilleur qu'un neutre : $HO^- > H_2O$
 $CH_3CH_2O^- > CH_3CH_2OH$
- Cas particulier des halogénures : $I^- > Br^- > Cl^- > F^-$. Là, ce n'est pas la taille qui joue mais l'électronégativité. *Justifier.*

c) Autres paramètres

Le solvant peut favoriser un mécanisme :

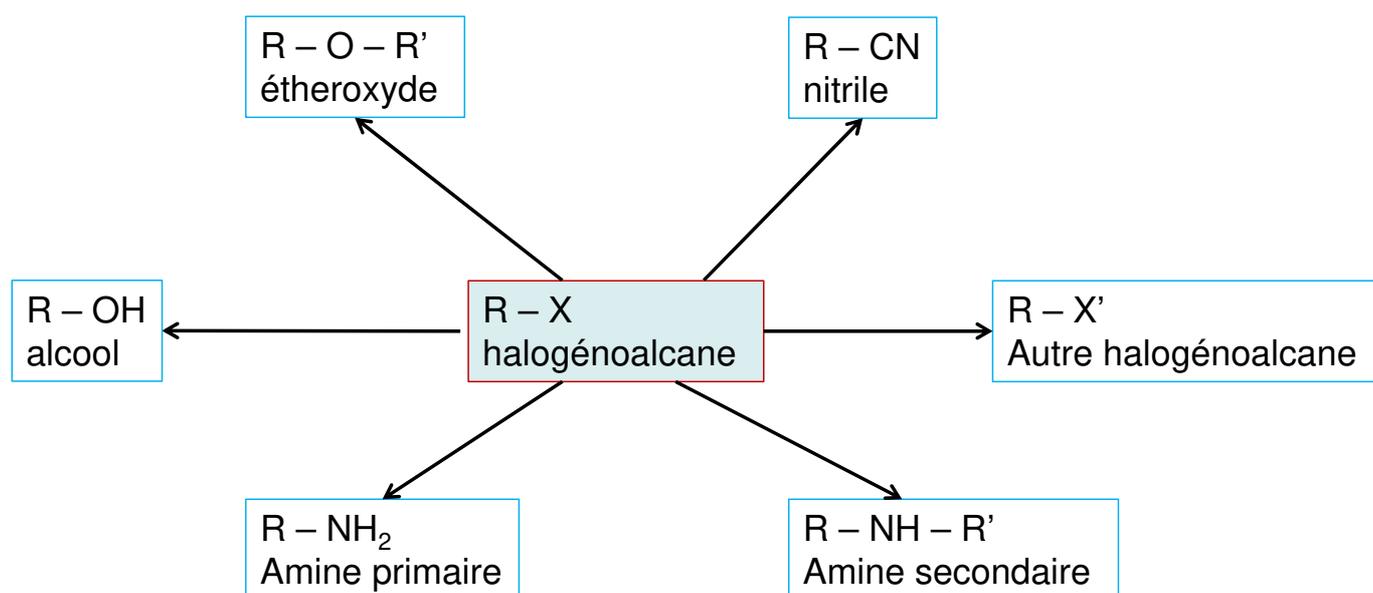
- Pour la SN_1 mieux vaut un solvant qui stabilise l'I.R. carbocation donc solvant polaire.
- Pour la SN_2 il faut un solvant aprotique pour éviter de neutraliser le nucléophile

Le groupe partant (= nucléofuge) influence aussi la cinétique mais pas un ordre en particulier. La réaction est toujours plus facile pour un substrat iodé, que bromé ou chloré

Parfois, les deux mécanismes peuvent coexister, notamment avec un substrat secondaire. Une partie du substrat réagit selon une SN_1 et l'autre selon une SN_2 , au hasard des chocs microscopiques.

6- Intérêt stratégique de la SN

Une SN permet de **changer facilement de fonction sur un carbone** déjà fonctionnel au départ. *Indiquer le(s) nucléophile(s) à utiliser.*



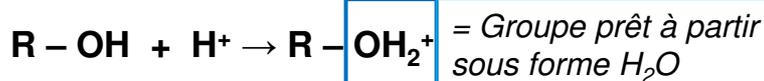
C- Réaction de Substitution Nucléophile (SN) sur un alcool

1- Préalable indispensable : activation de la liaison C – O

Contrairement à la liaison C – X , on ne peut pas casser directement une liaison C – O . Il faut d'abord l'activer c'est-à-dire transformer l'alcool en substance plus réactive.

a) Activation par un acide concentré

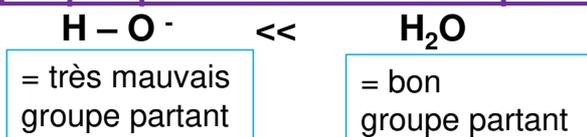
En milieu fortement acide, on a



L'acide conjugué $\text{R} - \text{OH}_2^+$ de l'alcool est aussi appelé « forme activée de l'alcool »

b) Comparaison des groupes partants en cas de rupture de liaison C – O

Retenir la séquence :



A noter : les alcools sont globalement des substrats moins réactifs que les halogénoalcane correspondants. On peut toutefois envisager des SN sur des alcools.

17

2- Passage d'un alcool à un halogénoalcane (R – OH → R – X)

Par action directe de H – X (H – Cl, H – Br ou H – I)

$\text{H} - \text{X}$ se décompose en H^+ (= acide, pour activer) + X^- (= nucléophile)

Réaction bilan : $\text{R} - \text{OH} + \text{H} - \text{X} \rightarrow \text{R} - \text{X} + \text{H}_2\text{O}$

Ou $\text{R} - \text{OH} + \text{H}^+ + \text{X}^- \rightarrow \text{R} - \text{X} + \text{H}_2\text{O}$

On est en pratique dans des conditions expérimentales favorables à une SN_1 (milieu protique). Mécanisme à compléter et à connaître :

- (1) $\text{R} - \text{OH} + \text{H}^+ \rightarrow$ *Réaction acide/base, activation, rapide*
- (2) *Formation de carbocation, lente*
- (3) $+ \text{X}^- \rightarrow \text{R} - \text{X}$ *Attaque nucléophile, rapide*

Cette réaction fonctionne en général bien avec les alcools (III), moyen avec les alcools (II) mais fonctionne mal avec les alcools (I), sauf si le carbocation est stabilisé.

On peut parfois avoir un mécanisme de SN_2 . Qu'est-ce que ça change dans le mécanisme?

Pour les alcools primaires, on doit toutefois souvent envisager une autre méthode

18

3- Déshydratation intermoléculaire (entre deux alcools)



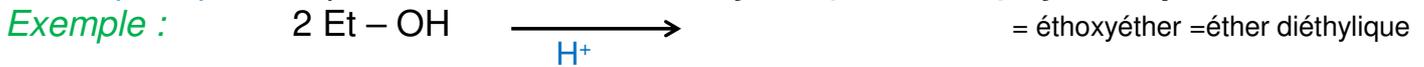
Conditions opératoires : il faut un milieu acide et un chauffage modéré.

Acide à utiliser : acide sulfurique H_2SO_4 ou acide phosphorique H_3PO_4 . Pourquoi ne pas utiliser l'acide chlorhydrique HCl ?

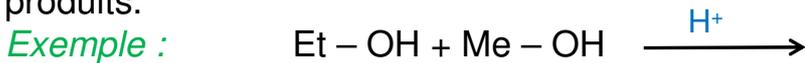
L'un des deux alcool joue le rôle de nucléophile et l'autre est l'électrophile.

Mécanisme à connaître :

Intérêt pratique : on peut former des étheroxydes (ou éthers) symétriques



Attention, si on prend deux alcools différents, on aura en pratique un mélange de trois produits.



19

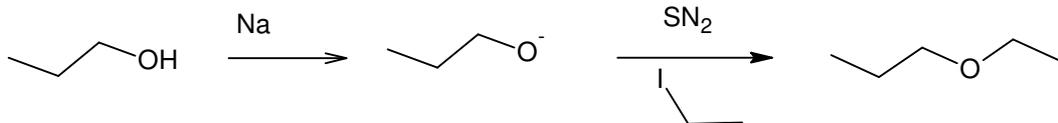
Dans ce cas, la réaction n'a aucun intérêt ...

D- Conclusion : exemples d'application

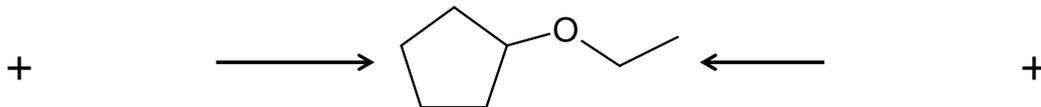
1- Synthèse de Williamson : obtention d'étheroxyde non symétrique

C'est une S.N. entre un alcoolate ($R' - O^-$ = nucléophile) et un halogénoalcane ($R - X$ = électrophile).

Exemple 1 :



Exemple 2, rétrosynthèse : proposer deux voies de synthèse de Williamson (alcoolate + halogénoalcane) de l'étheroxyde central :



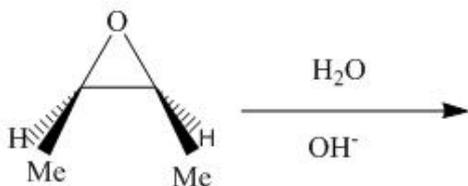
Exemple 3 : compléter en donnant l'alcoolate puis l'éther cyclique formé.



20

2- Ouverture d'un époxyde par un nucléophile

- On rappelle qu'un époxyde est un cycle à trois atomes, un O et deux C. C'est un cycle instable, très réactif. **En milieu basique, le cycle s'ouvre pour former un diol.** Identifier les sites électrophiles de l'époxyde ci-dessous et indiquer le(s) produit(s) de S_N2 avec HO^- .



Proposer un alcène et des conditions opératoires pour obtenir cet époxyde.

- D'autres nucléophiles peuvent ouvrir un époxyde suivant une S_N2 . *Compléter avec les mouvements électroniques et discuter de la régiosélectivité et de la stéréosélectivité :*

