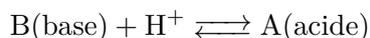


 χ 16 : Substitutions nucléophiles		Chimie organique réactionnelle
 Plan		 Documents
I	Réactivité en chimie organique 2 Basicité • Nucléophilie • Électrophilie • Groupes nucléofuges	TD-χ16
II	Effets électroniques 3 L'effet inductif • L'effet mésomère • Stabilité d'un intermédiaire réactionnel privilégié : le carbocation	 Exercices
III	Les liaisons C-Y 4 Caractéristiques des liaisons C-X • Réactivités comparées des liaisons C-Y	
IV	Les réactions de substitutions nucléophiles sur les halo-génoalcanes 4 Observations expérimentales • Substitution nucléophile d'ordre 2 (bimoléculaire) S _N 2 B.1 Bilan 5 B.2 Mécanisme 6 B.3 Stéréochimie 6 Substitution nucléophile d'ordre 1 (monomoléculaire) S _N 1 C.1 Bilan 7 C.2 Mécanisme 7 C.3 Stéréochimie 8 Constatations expérimentales : influence de différents paramètres D.1 Influence du substrat 8 D.2 Influence du nucléophile 8 D.3 Influence du solvant 9	
V	Les réactions de substitutions nucléophiles par activation du nucléofuge : réactivité de la liaison C-OH 9 Constat expérimental • Activation en milieu acide • Activation par formation d'un tosylate	
 Capacités exigibles		
<p>Expliciter la réactivité des liaisons C-X et C-OH.</p> <p>Identifier les sites électrophiles et/ou nucléophiles d'une espèce chimique.</p> <p>Reconnaître des nucléophiles usuels : ion cyanure, ion alcoolate, amine, ion hydroxyde, eau.</p> <p>Discuter du mécanisme à partir de données cinétiques.</p> <p>Déterminer les stéréoisomères obtenus à l'issue d'une S_N.</p> <p>Discuter de la compétition entre les deux mécanismes en fonction de la structure du carbocation.</p> <p>Représenter les profils réactionnels associés à chaque mécanisme.</p> <p>Écrire l'équation-bilan de l'action du chlorure de tosylate sur un alcool.</p> <p>Interpréter la stéréochimie de la dihydroxylation d'un alcène.</p> <p>Comparer les diols obtenus à partir d'un alcène via l'époxydation ou par action du permanganate.</p>		

I Réactivité en chimie organique

A) Basicité

Il s'agit d'un concept **thermodynamique**, la basicité d'un ion ou d'une molécule traduit sa capacité à capter un proton.



À cet équilibre est associé une constante de réaction $K_a = \frac{[B][H^+]}{[A]}$

B) Nucléophilie

Définition 1 : Nucléophile

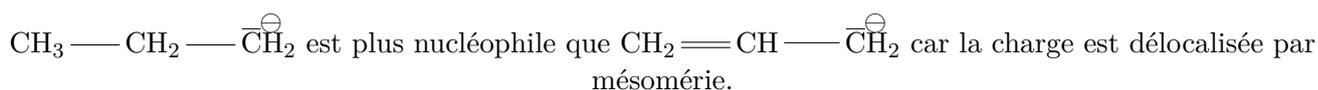
Un réactif **nucléophile** est une espèce chargée (\ominus) ou neutre **ayant au moins une paire électronique libre** (doublet non-liant ou liaison π d'une double-liaison) associée à une charge négative partielle ou formelle. Ce réactif se dirige vers les zones de faibles densités électroniques d'un substrat (C^+ ou $C^{\delta+}$). La nucléophilie est un **concept cinétique**. Pour comparer la nucléophilie relative de plusieurs nucléophiles, on les oppose au même substrat, dans le même solvant et à la même température et on détermine les constantes de vitesses k des différentes réactions. Un réactif est alors d'autant plus nucléophile que k est élevée.

Remarque

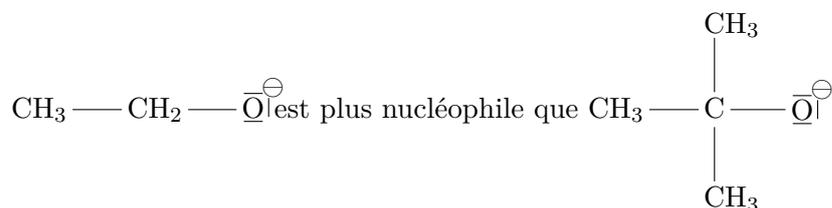
De nombreux nucléophiles sont aussi des bases au sens de Brønsted.

Plus le site est nucléophile, plus il donne rapidement un doublet d'électrons. Toutes choses étant égales par ailleurs, vis-à-vis d'un atome de carbone électrophile, la nucléophilie :

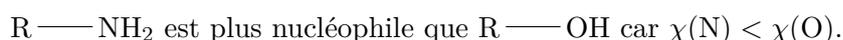
- Augmente avec la **charge** :



- Diminue avec l'**encombrement** :



- Diminue quand l'électronégativité de l'atome nucléophile augmente :

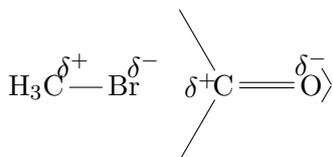


C) Électrophilie

Définition 2 : Électrophile

Un réactif ou un site est **électrophile** lorsqu'il est capable d'accepter un doublet d'électrons. On y trouve une charge partielle positive $\delta+$ ou une charge formelle \oplus et/ou une lacune électronique.

✓ Exemple



D) Groupes nucléofuges

Définition 3 : Nucléofuge

Un groupe **nucléofuge** ou **groupe partant** est un atome ou groupe d'atomes qui quitte la molécule en emportant le doublet de la liaison.

Plus le départ du groupe est rapide, plus il est nucléofuge. Un groupe partant stabilisé par mésomérie est un bon nucléofuge. Un ion très polarisable (donc volumineux), sur lequel la charge est diffuse, est un bon nucléofuge.

III Effets électroniques

A) L'effet inductif ⚡

Dans une liaison A–B polarisée telle que $\chi(A) > \chi(B)$:

- A est ici électroattracteur, on dit qu'il a un **effet inductif attracteur** noté -I.
- B a un **effet inductif donneur** noté +I.

Les propriétés dont il faut se souvenir :

- Plus la différence d'électronégativité augmente entre les deux atomes et plus les effets -I et +I sont importants.
- L'effet inductif augmente avec le nombre de substituants.
- L'effet inductif diminue avec la distance.
- On admet qu'un groupement alkyl R a un effet inductif donneur (+I) vis-à-vis d'un atome de carbone trigonal (carbocation ou carbanion)



B) L'effet mésomère ⚡

Pour rappel, l'effet mésomère correspond au déplacement des électrons du système π :



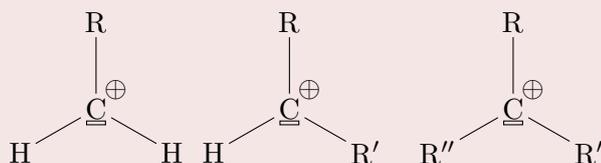
C) Stabilité d'un intermédiaire réactionnel privilégié : le carbocation

Les carbocations sont des espèces carbonées de géométrie AX_3 qui est porteur d'une charge positive. Les trois liaisons de l'atome de carbone sont **coplanaires**.

Propriété 1 : Stabilité des carbocations

Les carbocations et carboradicaud sont stabilisés par des groupements inductifs ou mésomères donneurs :

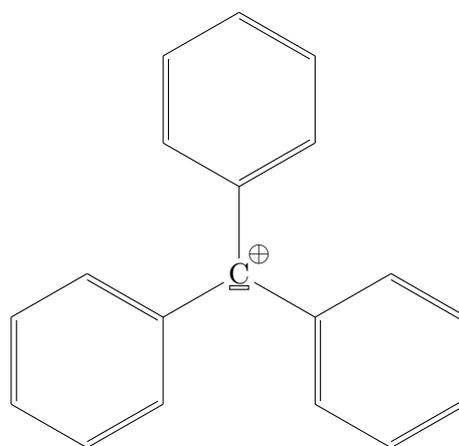
- Effet inductif :



- Effet mésomère :

✓ Exemple

Le carbocation triphényle est particulièrement stabilisé par des effets électroniques (surtout mésomères) et stériques (carbone central très encombré) :



III Les liaisons C-Y

A) Caractéristiques des liaisons C-X

Expérimentalement on observe les caractéristiques suivantes :

liaison	longueur/pm	Électronégativité (Pauling)	moment dipolaire/D	% ionique	Enthalpie standard de rupture/kJ mol ⁻¹		polarisabilité
					radicalaire	ionique	
C-C	154	2,5	0	0	346	2636	0,52
C-N	148	3,0	0,7	7	305	2218	0,60
C-O	143	3,5	0,8	22	360	2176	0,58
C-F	135	4,0	1,51	43	485	1883	0,62
C-Cl	177	3,2	1,57	7	327	1318	2,56
C-Br	194	3,0	1,48		285	1214	3,63
C-I	214	2,7	1,29		214	1067	5,65

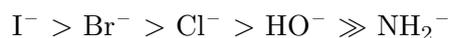
Table 1 – Données relatives à quelques liaisons simples C-Y

Quelles conclusions peut-on tirer à la lecture du tableau 1 ?

- La liaison C-Y est polaire.
- La liaison C-Y est polarisable.
- L'atome de carbone porte une charge partielle positive, il est donc **électrophile**.

B) Réactivités comparées des liaisons C-Y

On observe que la vitesse de la réaction S_N2 diminue dans l'ordre suivant des nucléofuges :



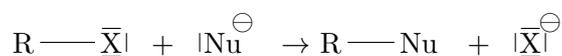
I^- est donc le meilleur nucléofuge ce que l'on explique en remarquant que la liaison C-I est la plus polarisable : la rupture de la liaison est donc facilitée par la grande déformation possible du nuage électronique de I qui est l'atome le plus gros de la série.

IV Les réactions de substitutions nucléophiles sur les halogénoalcanes

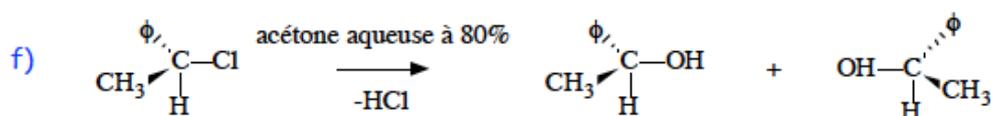
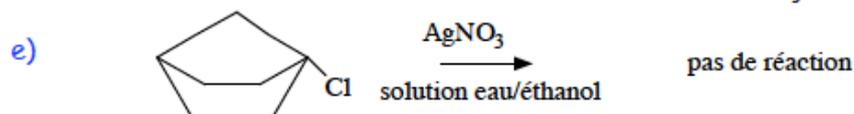
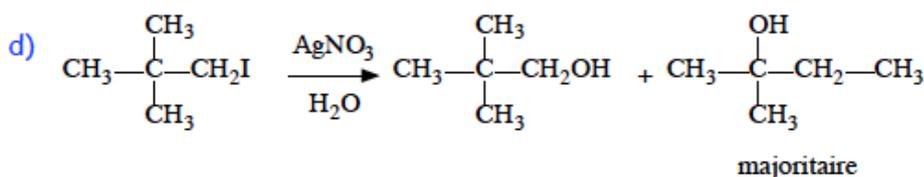
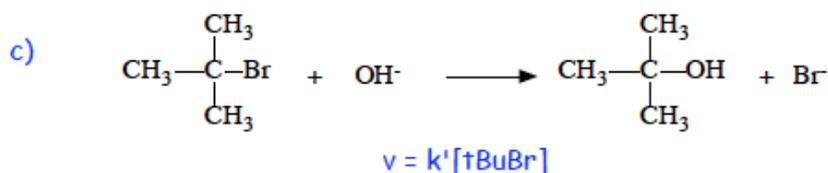
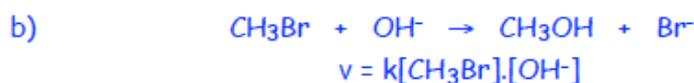
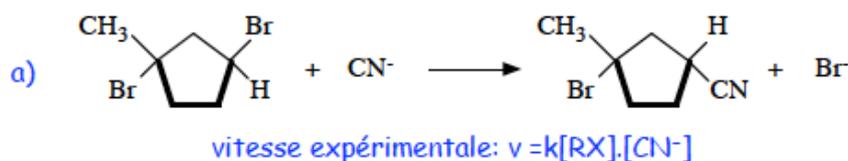
Dans cette partie nous limiterons notre étude à $X = \text{halogène}$.

A) Observations expérimentales

Le bilan d'une S_N est le suivant :



Les nucléophiles utilisés sont souvent : X^- , CN^- , HO^- , RO^- ou H_2O , ROH ou NH_3 . On observe alors les faits suivants :



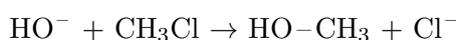
Conclusions

- (a) ordre 2 (SN2) régiosélectivité (un seul des 2 Br substitué); stéréosélectivité;
- (b) ordre 2 (SN2);
- (c) ordre 1 (SN1) donc 2 mécanismes possibles;
- (d) réarrangement carbocation donc un mécanisme avec intermédiaire carbocation (SN1);
- (e) pas d'attaque possible en *anti*; pas de formation d'un carbocation qui ne pourrait être plan;
- (f) pas de stéréosélectivité (SN1);
- (f) stéréosélectivité (attaque du nucléophile en *anti* du nucléofuge) donc un des mécanismes est stéréosélectif et l'autre non (passage probable par un carbocation);
- régiosélectivité possible;

B) Substitution nucléophile d'ordre 2 (bimoléculaire) S_N2

B.1 Bilan

Soit le bilan :



Expérimentalement, on montre que la vitesse s'écrit :

$$v = k[\text{HO}^-][\text{CH}_3\text{Cl}] \quad (1)$$

💡 Remarque

Attention, si le nucléophile est le solvant (comme H₂O) alors nous sommes dans le cas de la dégénérescence de l'ordre et $v = k_{\text{app}}[\text{RCl}]$ avec $k_{\text{app}} = k[\text{H}_2\text{O}]$.

B.2 Mécanisme

Le mécanisme est simple, se déroule en une seule étape qui est donc un processus élémentaire :

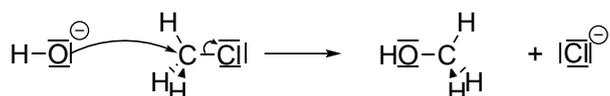
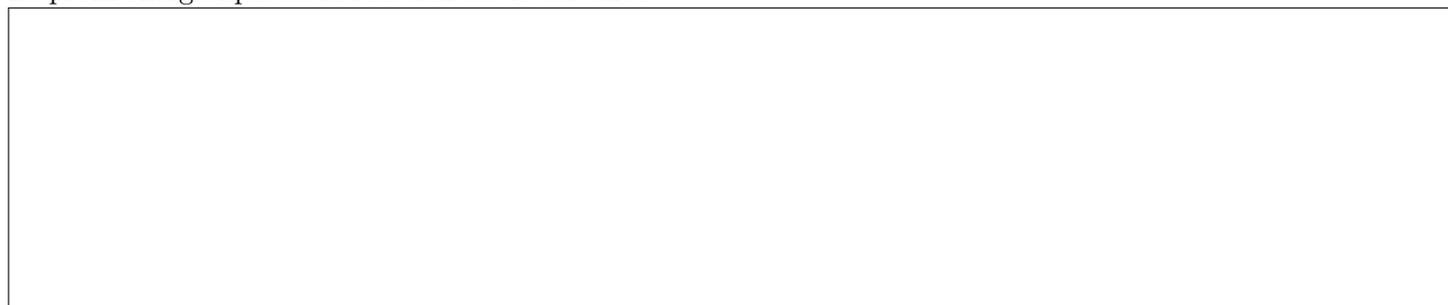


Figure 1 – Mécanisme de la substitution nucléophile d'ordre 2

Le processus est concerté donc les deux modifications électroniques se déroulent simultanément :

- formation de C–O
- rupture de C–Cl

Le profil énergétique de la réaction est le suivant :



et l'état de transition s'écrit :

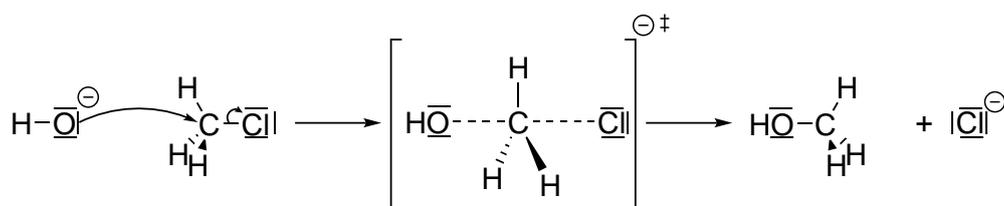


Figure 2 – État de transition lors d'une substitution nucléophile d'ordre 2

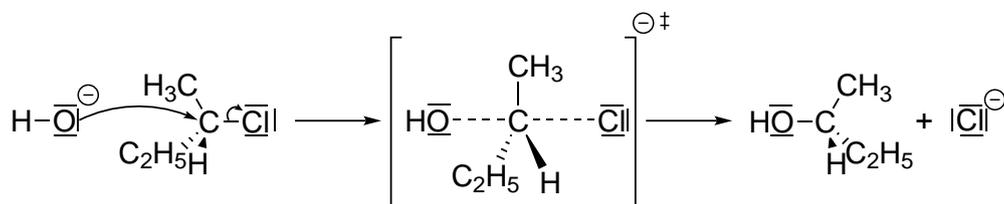


Figure 3 – Étude de l'inversion de WALDEN

B.3 Stéréochimie

Prenons une molécule chirale comme substrat de départ :

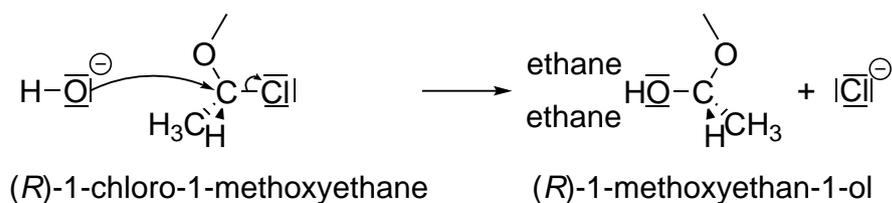
Le nucléophile, ici HO^- , s'approche du côté opposé au groupe partant, il y a alors inversion de configuration relative nommée : **inversion de Walden**.

Propriété 2 : Stéréochimie de la réaction

La réaction de $\text{S}_{\text{N}}2$ est **stéréosélective** à 100% et stéréospécifique (la stéréochimie du produit dépend de celle du réactif).

💡 Remarque

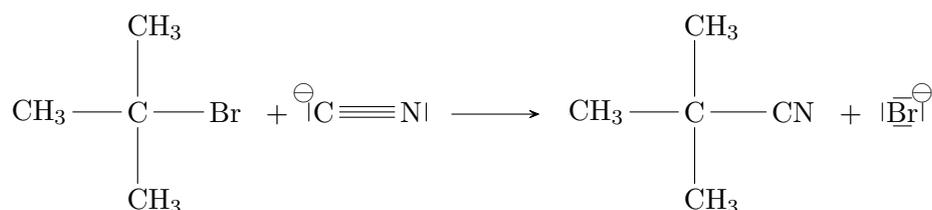
Le plus souvent $\text{R} \rightarrow \text{S}$ et $\text{S} \rightarrow \text{R}$ mais ce n'est pas forcément le cas si le nucléophile et le nucléofuge n'ont pas la même priorité C.I.P :



C) Substitution nucléophile d'ordre 1 (monomoléculaire) $\text{S}_{\text{N}}1$

C.1 Bilan

Soit le bilan :



Expérimentalement, on montre que la vitesse s'écrit :

$$v = k[(\text{CH}_3)_3\text{CBr}] \quad (2)$$

Seul $(\text{CH}_3)_3\text{CBr}$ intervient dans l'ECD, le mécanisme a donc lieu en deux étapes.

C.2 Mécanisme

Le mécanisme se déroule en deux étapes qui sont la rupture de la liaison C-X puis l'attaque du nucléophile :

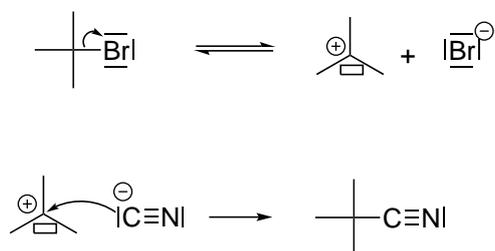
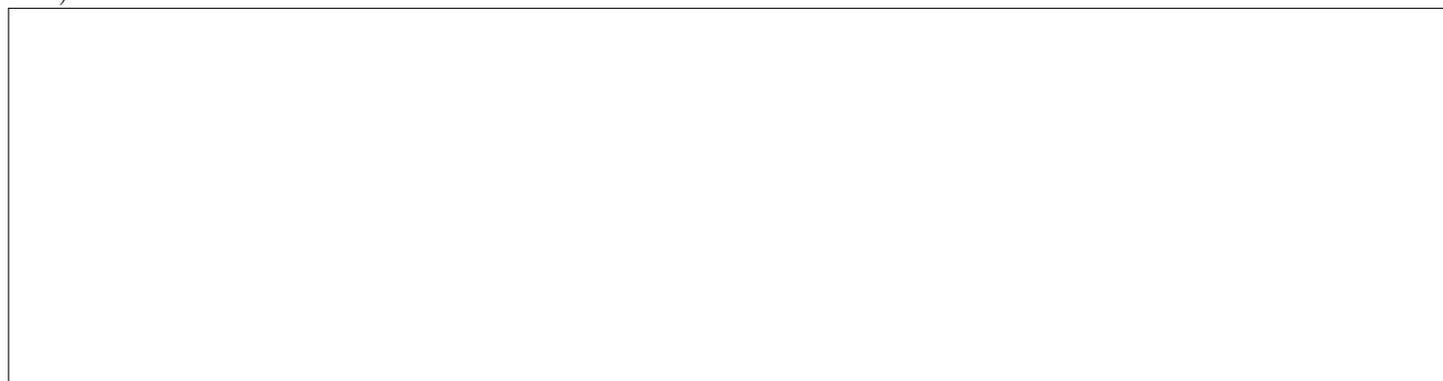


Figure 4 – Mécanisme de la substitution nucléophile d'ordre 1

Le profil énergétique de la réaction présente deux états de transition et un intermédiaire réactionnel (le carbocation) :



C.3 Stéréochimie

Lors du mécanisme, il y a passage par un carbocation plan il n'y a donc, *a priori*, pas de stéréosélectivité car il y a équiprobabilité des attaques du nucléophile.

D) Constatations expérimentales : influence de différents paramètres

D.1 Influence du substrat

Constantes de vitesses relatives pour des réactions $\text{S}_{\text{N}}2$ selon la nature de R :

R	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	-C(CH ₃) ₂ -H	-CH ₂ -C(CH ₃) ₂ -H	-CH ₂ -C(CH ₃) ₃
k_{rel}	30	1	0,4	0,025	0,03	10^{-5}

RBr	CH ₃ CH ₂ Br	CH ₃ -CHBr-CH ₃	CH ₃ -C(CH ₃)Br-CH ₃
$10^5 \cdot k_{\text{rel}}$	170	4,7	0

En conséquence plus le radical alkyle est petit et plus le mécanisme $\text{S}_{\text{N}}2$ est favorisé. Par ailleurs l'encombrement stérique joue un rôle important en empêchant le nucléophile de venir attaquer le carbone fonctionnel.

De plus pour passer par un mécanisme de type $\text{S}_{\text{N}}1$, il faut que la formation de l'IR carbocation soit possible notamment par stabilisation du carbocation. Ainsi, la classe du carbocation joue un rôle essentiel : plus la classe du R-X est élevée et plus la $\text{S}_{\text{N}}1$ est favorisée.

Conclusions :

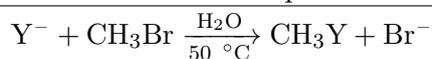
- Si le substrat est un R-X primaire, alors un mécanisme du type $\text{S}_{\text{N}}2$ est favorisé.

- Si le substrat est un R-X tertiaire, alors un mécanisme du type S_N1 est favorisé.
- Si le substrat est un R-X secondaire, alors aucun des deux mécanismes n'est privilégiée *a priori*.

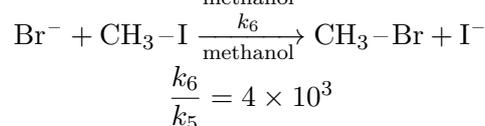
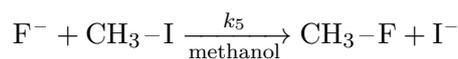
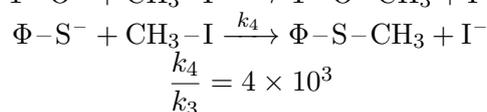
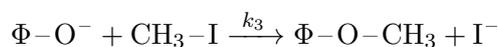
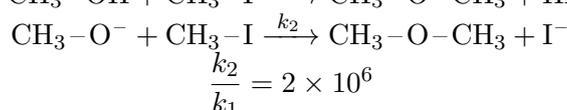
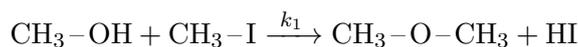
🚨 **Attention** : Si on peut former un carbocation stabilisé par mésomérie, le mécanisme de type S_N1 est possible.

D.2 Influence du nucléophile

Constantes de vitesses relatives pour la réaction S_N2 :



réactif Y ⁻	I ⁻	HO ⁻	Br ⁻	Cl ⁻	CH ₃ CO ₂ ⁻	H ₂ O
k _{rel}	1.1 × 10 ⁵	1.6 × 10 ⁴	7.8 × 10 ³	1.1 × 10 ³	5.2 × 10 ²	1



On constate que la base est plus réactive que son acide conjugué et que l'on peut classer les nucléophiles selon l'ordre suivant :

💡 Remarque

Pour que la réaction de substitution nucléophile puisse se faire avec un bon rendement, il faut que le nucléofuge soit un mauvais nucléophile.

Conclusions :

- Dans un mécanisme de type S_N1, le nucléophile n'intervient pas dans l'ECD.
- Un mécanisme de type S_N2 sera favorisé si le nucléophile est fort (chargé, peu encombré, polarisable).

D.3 Influence du solvant

Un solvant peu polaire favorise une S_N2 alors qu'un solvant protique polaire favorise la S_N1 puisque le solvant favorise la formation des ions et leur séparation.

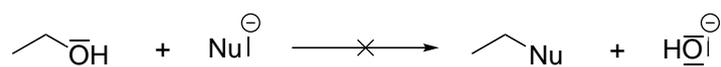
💡 Remarque

Les deux mécanismes décrits sont des mécanismes limites. Dans la réalité expérimentale, les deux mécanismes sont parfois réalisés simultanément dans des proportions dépendant du substrat utilisé.

V Les réactions de substitutions nucléophiles par activation du nucléofuge : réactivité de la liaison C-OH

A) Constat expérimental

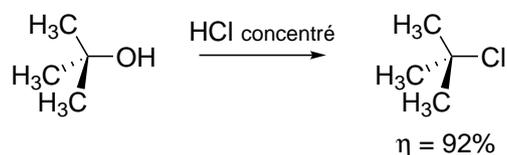
On constate que les alcools ne réagissent pas sur les nucléophiles. En effet, HO⁻ est un excellent nucléophile, ce qui en fait un très mauvais nucléofuge.



Il y a donc nécessité d'activer les alcools pour qu'ils puissent subir une substitution nucléophile.

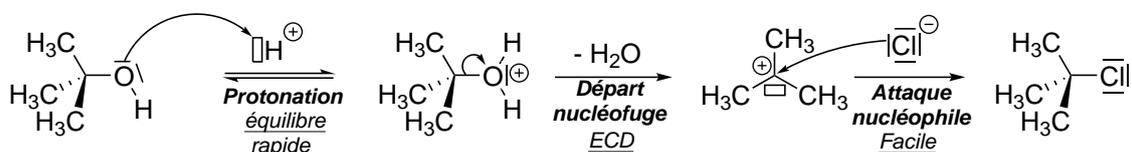
B) Activation en milieu acide

Soit par une activation en milieu acide :



Mécanisme

Il y a alors formation d'un intermédiaire carbocation car H_2O est un très bon groupe partant :

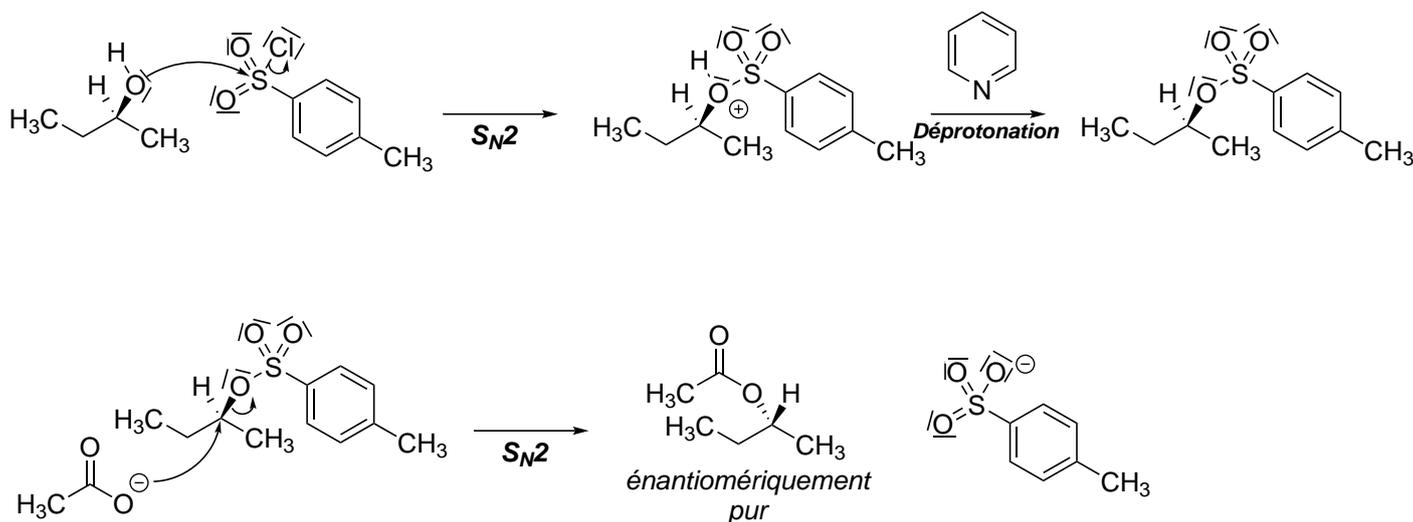


Le mécanisme est alors analogue à celui d'une réaction de type $\text{S}_{\text{N}}1$.

C) Activation par formation d'un tosylate

Soit par formation d'un tosylate (ester inorganique) par réaction du chlorure de tosyloxy sur un alcool, sur lequel l'attaque en *anti* est toujours possible.

Mécanisme



Le groupement tosylate est un bon groupe partant car il est stabilisé par mésomérie.