

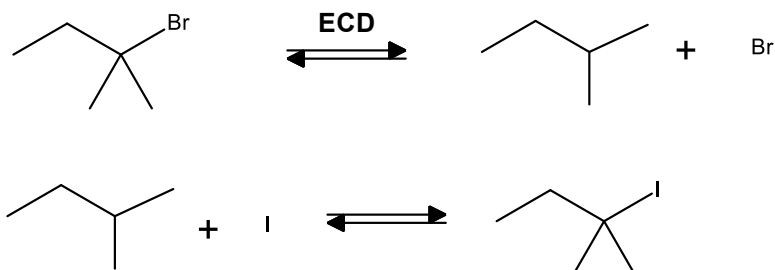
Chapitre 1 : Activation de l'aptitude nucléofuge

I. Pourquoi activer l'aptitude nucléofuge d'un groupement ?

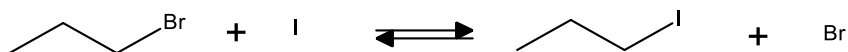
1. Substitutions nucléophile aliphatique : un rappel des mécanismes limites

➡ Compléter (doublets non liants, lacunes, charges et flèches courbes) les mécanismes limites S_N1 et S_N2 :

• S_N1



• S_N2



2. Quels sont les critères d'un bon nucléofuge (ou groupe partant) ?

Halogénure (X^-)	Force de la liaison C-X (kJ/mol)	Polarisabilité de la liaison C-X (cm^3)	pK_a (HX/X^-) (à 25°C)	Constante de vitesse de la réaction (en $L.mol^{-1}.s^{-1}$)
F^-	484	1,7	+3	9×10^{-6}
Cl^-	338	6,5	-7	1,0
Br^-	276	9,6	-9	14
I^-	238	14,6	-10	91

➡ Quels sont les critères(s) retenu(s) pour caractériser le caractère nucléofuge d'un groupement :

➡ Cas des S_N sur les alcools : que dire du caractère nucléofuge de l'anion hydroxyde HO^- ?

Données :

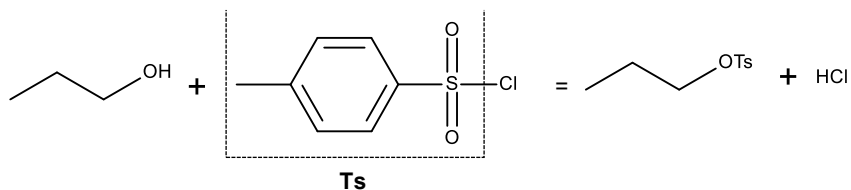
- Force de la liaison C-OH : 360 kJ/mol
- pK_a (H_2O/HO^-)=14

Conclusion :

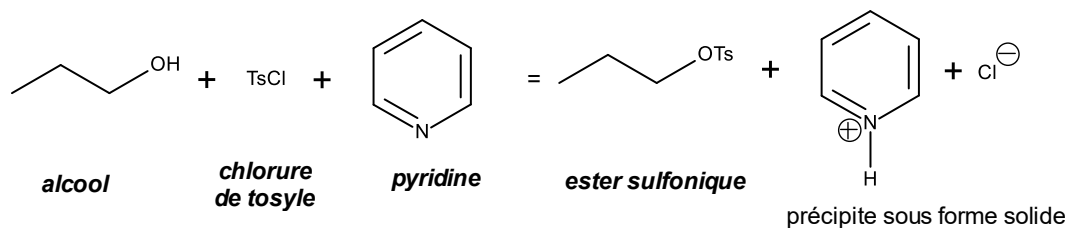
3. Activation de l'aptitude nucléofuge du groupe hydroxyle

- Activation par conversion des alcools en ester sulfonique

Bilan en présence de chlorure de tosylo (TsCl) :



Pour éviter la formation d' $\text{HCl}_{(\text{g})}$ toxique et éviter les réactions parasites, on réalise cette réaction en présence de pyridine, une base faible ($\text{pK}_a(\text{PyrH}^+/\text{Pyr}) = 5,2$) très peu nucléophile, qui joue aussi le rôle de solvant. Le bilan devient :

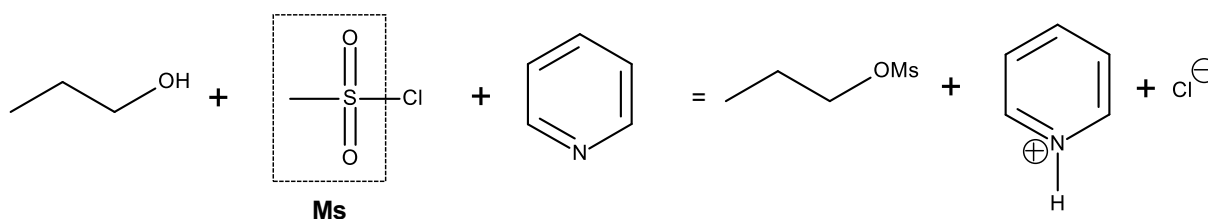


➡ Quel est le nucléofuge visé ?

➡ Pourquoi est-ce un bon nucléofuge ?

➡ Comment le justifier ?

Le chlorure de mésyle (MsCl) permet de former un autre ester sulfonique :

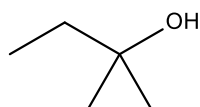


Nucléofuge visé :

- Activation *in-situ* par protonation : passage aux ions alkyloxoniums

activation électrophile

in-situ : l'espèce activée n'est pas isolée et est mise à réagir aussitôt



➡ Quel est le nucléofuge visé ?

➡ Pourquoi est-ce un bon nucléofuge ?

$pK_a(\text{ROH}/\text{ROH}_2^+) = -2 \longrightarrow$ **préparation de l'ion alkyloxonium en présence d'un acide fort**

Acides usuels :

Acides inorganiques :

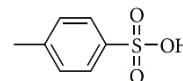
avec base conjuguée nucléophile : HCl, HBr

passage aux halogénoalcane

avec base conjuguée non nucléophile : H_2SO_4 , H_3PO_4 ($pK_a(\text{H}_3\text{PO}_4/\text{H}_2\text{PO}_4^-) = 2$) $\rightarrow$

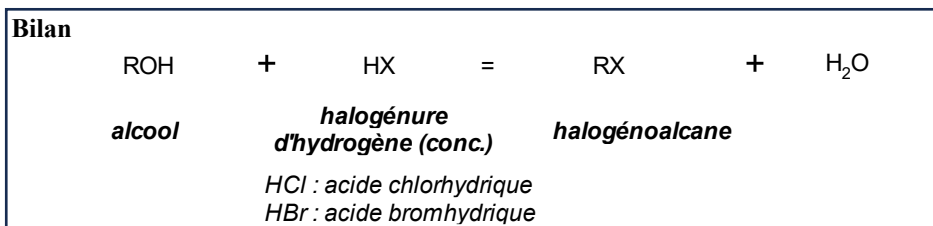
déshydratation

Acides organiques avec base conjuguée non nucléophile) : **APTS** (solide à T_{amb} , soluble dans la plupart des solvants organiques)

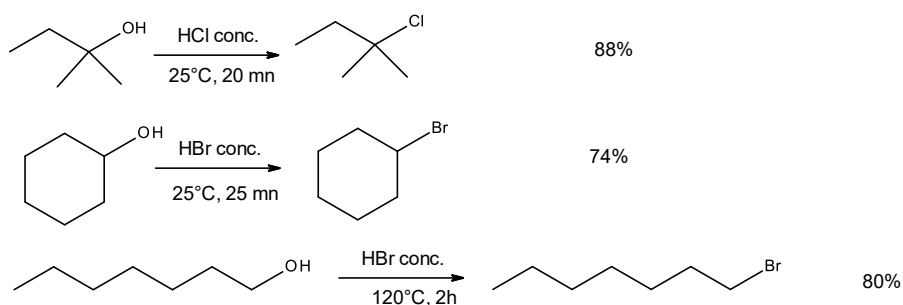


II. Substitution nucléophile aliphatique

1. Sur un ion alkyloxonium : conversion d'un alcool en halogénoalcane

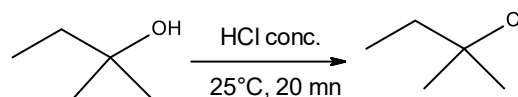


Exemples :



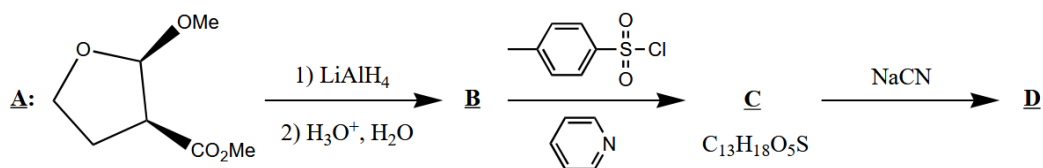
→ Que conclure de ces expériences ?

→ Ecrire le mécanisme limite de la réaction :



2. Sur un ester sulfonique

Exemple :

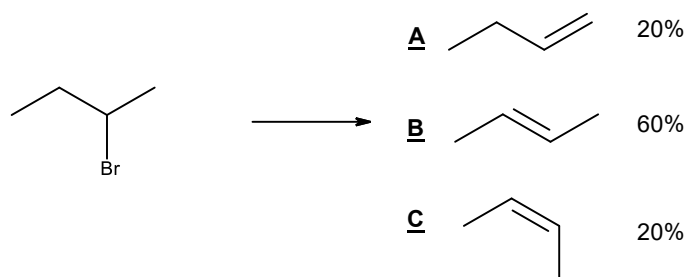


➡ Donner les structures des molécules B, C et D

➡ Proposer un mécanisme pour l'étape C → D :

III. β -élimination : passage aux dérivés éthyléniques

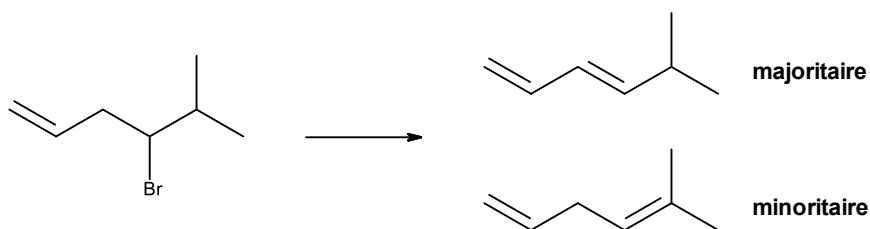
1. β -élimination et règle de Zaitsev



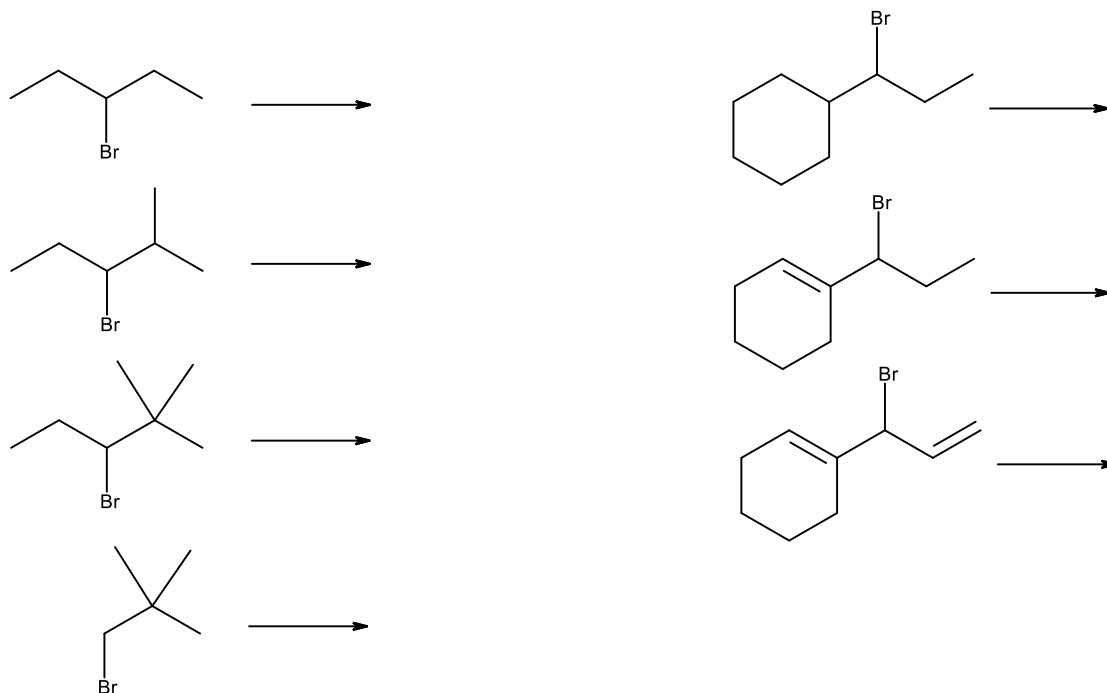
	A et B / C	B et C
Relation d'isomérisie		
Sélectivité de la transformation		

Règle de Zaitsev : Le dérivé éthylénique majoritairement obtenu par β -élimination est le plus stable, généralement celui pour lequel la double liaison C=C est la plus substituée. Ces réactions sont donc régiosélectives.

Remarque : la conjugaison l'emporte sur la substitution de la double liaison

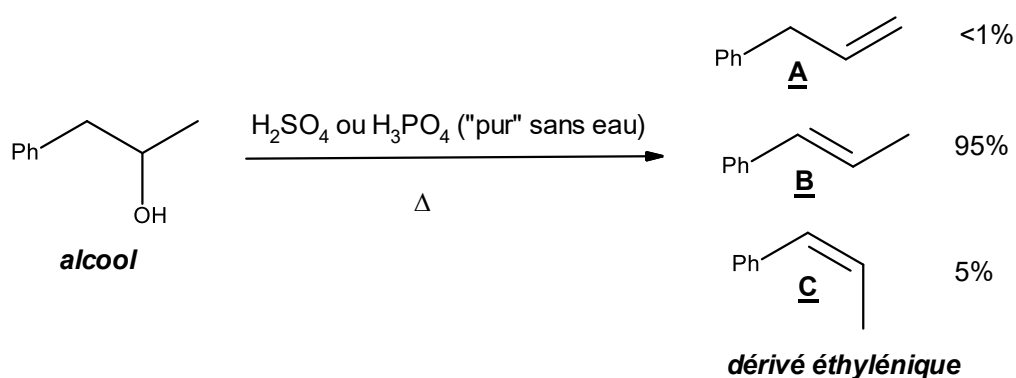


➡ Donner la structure du produit majoritaire obtenu par β -élimination



2. Sur un ion alkyloxonium : déshydratation acido-catalysée d'un alcool – mécanisme limite E1

Expérience 1 :



- Sélectivité de la transformation :

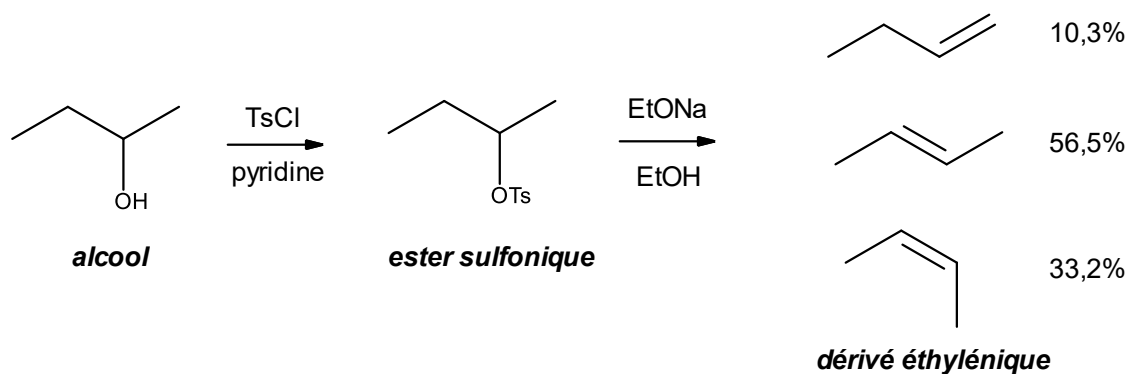
- Description microscopique → mécanisme limite E1 :

- Remarques / limites :

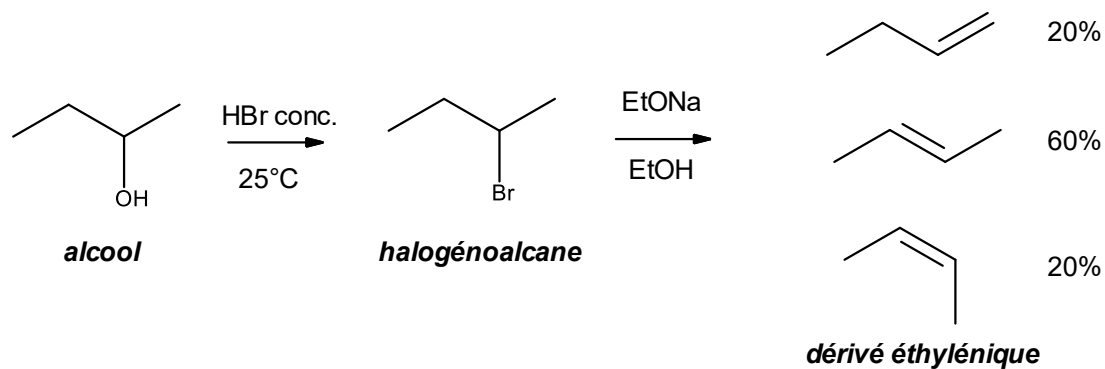
3. Sur un halogénoalcane ou sur un ester sulfonique en présence d'une base – mécanisme limite E2

Régiosélectivité et stéréosélectivité

Expérience 2 :

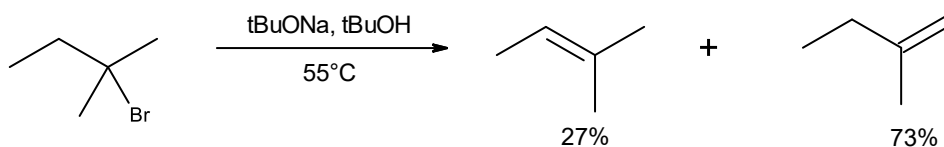


Expérience 3 :



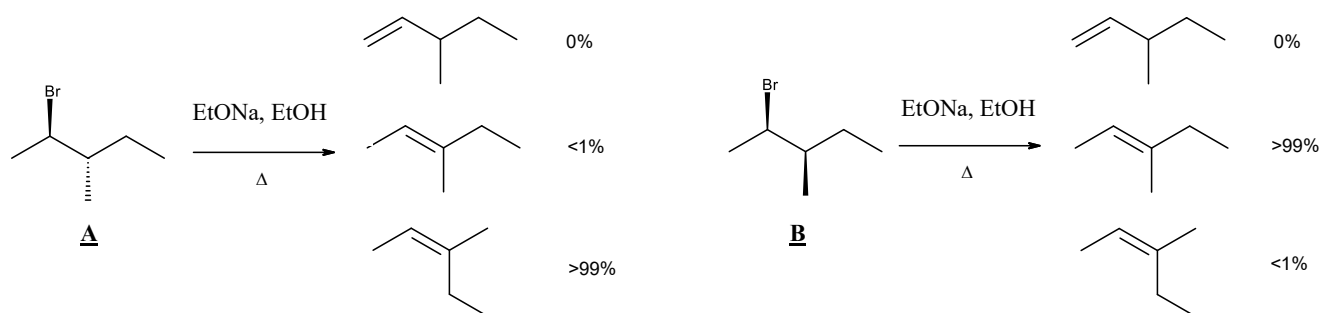
- Sélectivité de la transformation :
- Description microscopique → mécanisme limite E2 :

Encombrement de la base



Stéréospécificité

Expérience 4 :

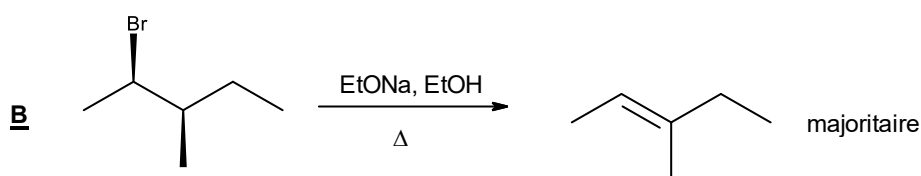


•

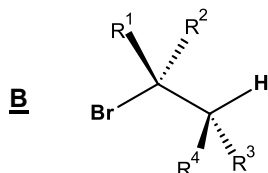
	A et B
Relation d'isomérisation	
Sélectivité de la transformation	

- **Interprétation : description microscopique** → les liaisons C-H et C-X doivent être antipériplanaires (= ANTI dans le même plan)

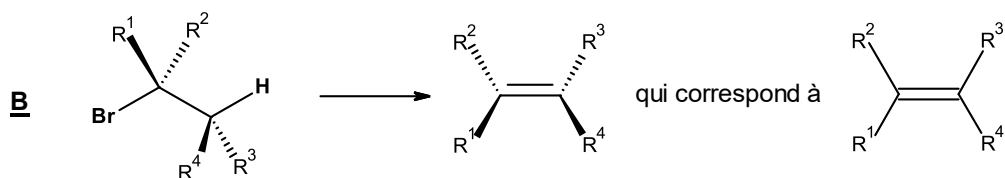
➡ **Point méthode : retrouver le produit majoritaire obtenu à partir de B**



- 1) Reconnaître une β -élimination et identifier les conditions favorisant un mécanisme limite type E2
- 2) Identifier les H en position β sur le composé B et identifier le (ou les) H qui mène au produit Zaitsev
- 3) Orienter la molécule B suivant le squelette :

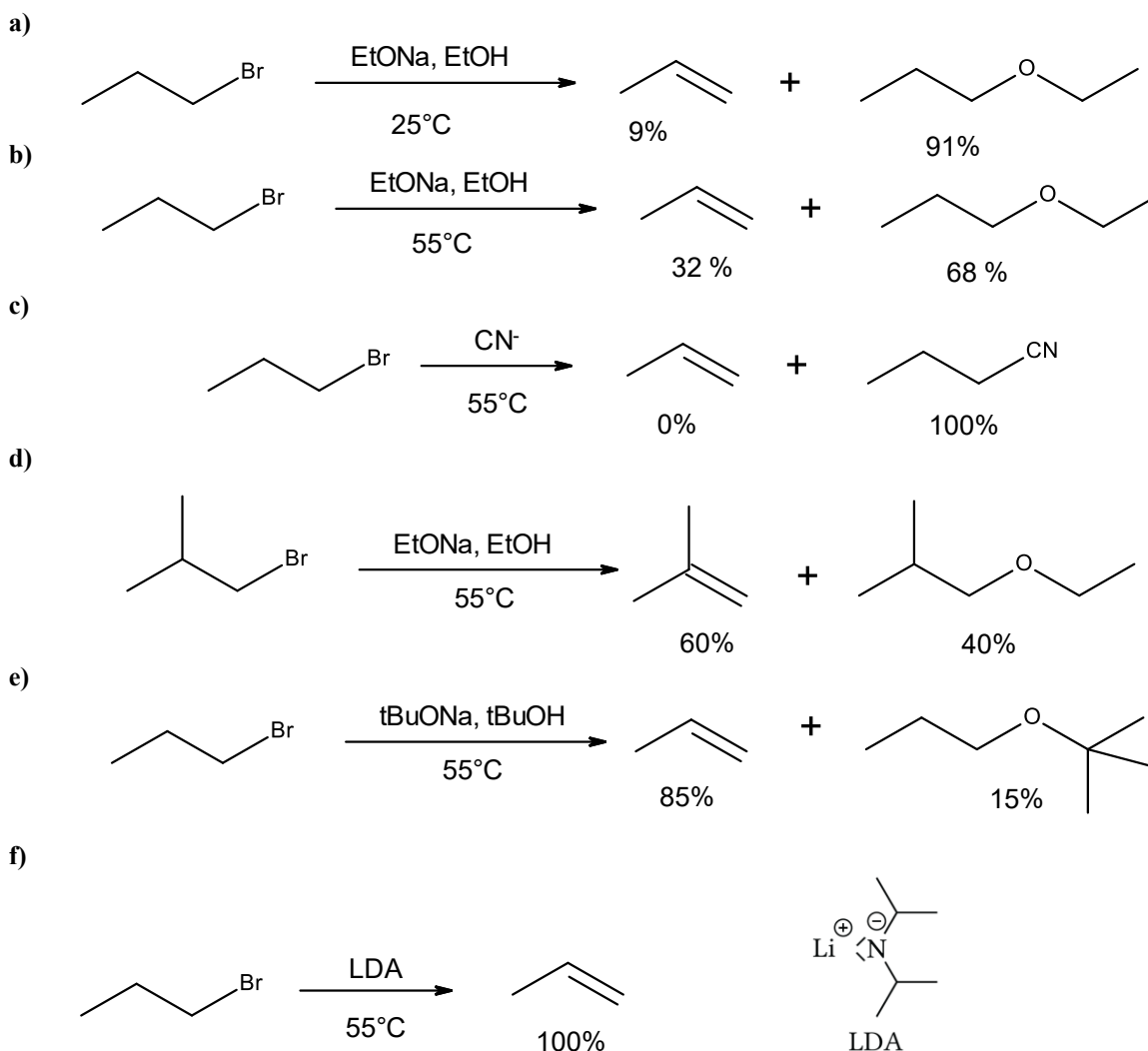


- 4) Ecrire le mécanisme limite menant à l'alcène majoritaire :



IV. Compétition substitution / élimination

Expériences 5 :



Bilan : les critères à retenir favorisant l'élimination au profit de la substitution

- Base forte, d'autant plus si elle est peu ou pas nucléophile (ex : NaH) et encombrée
si la base est très encombrée (ex : tBuO^- , LDA), risque obtention du produit anti-Zaitsev
- Température élevée
- Classe du substrat : $\text{C}^{\text{III}} > \text{C}^{\text{II}} > \text{C}^{\text{I}}$ surtout si le nucléophile basique est encombré

Attention :

- 1) pour pouvoir réaliser une β – élimination, il faut que le nucléophile soit basique et il faut un H en β
- 2) si les conditions sont celles d'un mécanisme E₂, alors il faut vérifier si le caractère anti-périplanaire de C β -H et C α -X est vérifié

➡ Indiquer les produits obtenus majoritairement (ainsi que le mécanisme de la réaction) lorsqu'on soumet le (2R)-2-bromobutane à l'action de :

- 1) LDA dans le THF
- 2) MeONa dans le méthanol à haute T
- 3) CH₃SNa dans l'acétone (pKa (CH₃SH/CH₃S)=13)
- 4) CH₃OH

On complètera le tableau suivant pour répondre à la question

Réactif	Pouvoir basique	Pouvoir nucléophile	Autre	Mécanisme privilégié	Structure du produit majoritaire
LDA					
MeONa					
CH ₃ SNa					
CH ₃ OH					

Les questions à se poser à l'issue de ce chapitre

Acide – Base en chimie organique

- Est-ce que je peux citer des acides forts couramment utilisés en chimie organique ?
- Est-ce que je peux citer des bases fortes couramment utilisés en chimie organique et donner un ordre de grandeur des pKa des couples associés ?

Nucléofugacité

- Est-ce que je peux citer le(les) critère(s) permettant de reconnaître un bon nucléofuge ?

Activation du caractère nucléofuge du groupe hydroxyle

- Quels sont les deux moyens d'activer le caractère nucléofuge du groupe hydroxyle ?
- Quel est le bilan des deux réactions associées et le nom donné aux entités formées ?

Sélectivité d'une réaction chimique

- Est-ce que je sais reconnaître / définir la chimiosélectivité / régiosélectivité / stéréosélectivité / stéréospécificité d'une réaction ? (BCPST1)

Mécanismes

- Est-ce que je sais écrire sur des exemples bien choisis les mécanismes limites illustrant une substitution nucléophile, SN1 et SN2 ? Est-ce que je connais les caractéristiques de ces mécanismes ? Est-ce que je sais donner les critères en faveur de l'un ou l'autre de ces mécanismes ? (BCPST1)
- Est-ce que je sais écrire (sans considération stéréochimique dans un premier temps) sur des exemples bien choisis les deux mécanismes limites illustrant une β -élimination : E1 et E2 ? Pourquoi appelle-t-on cette transformation une β -élimination ?

Sélectivité de la β -élimination

- Est-ce que je sais à quoi correspond la règle de Zaitsev ? Quel type de sélectivité cette règle illustre-t-elle ?
- Est-ce que je sais expliquer la stéréospécificité de la β -élimination en détaillant le caractère antipériplanaire des liaisons C-X et C-H ?

Compétition substitution – élimination

- Est-ce que je peux citer le (ou les) critère (s) favorisant une élimination plutôt qu'une substitution ?