

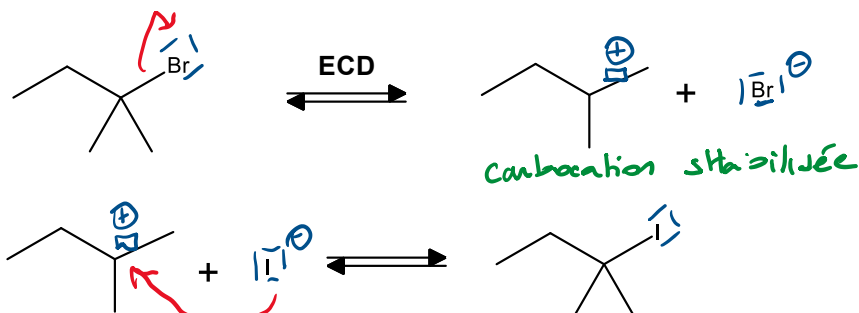
Chapitre 1 : Activation de l'aptitude nucléofuge

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

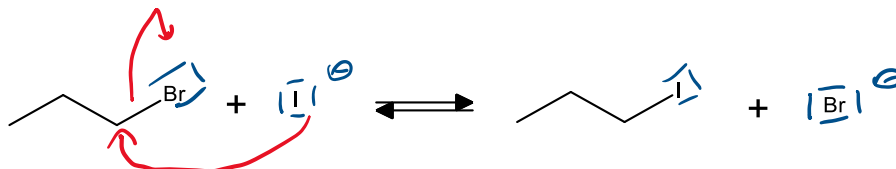
1. Substitutions nucléophile aliphatique : un rappel des mécanismes limites

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

• S_N1



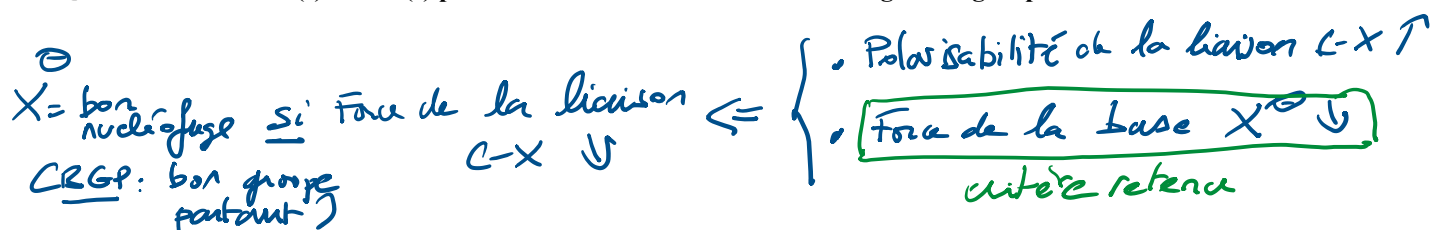
• S_N2



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 $\text{L.mol}^{-1}.\text{s}^{-1}$)
				$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{X} + \text{HO}^- \longrightarrow \text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH} + \text{X}^-$
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 retenus 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 *liaison forte*
- $\text{pK}_a (\text{H}_2\text{O}/\text{HO}^-) = 14$ *HO^- = base forte*

HO^- : mauvais nucléofuge (MGP)

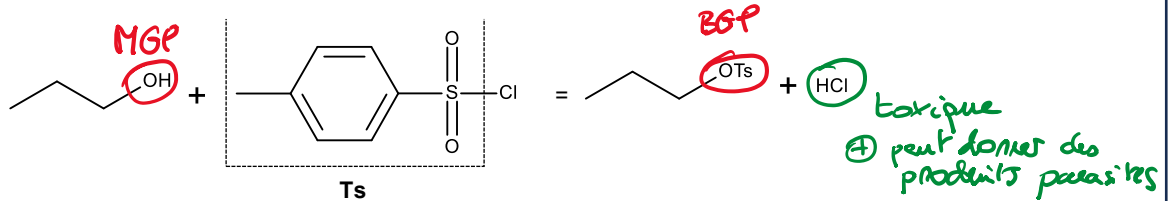
Conclusion : *SN sur OH MGP*

il est nécessaire d'activer le groupe -OH pour obtenir un bon groupe partant.

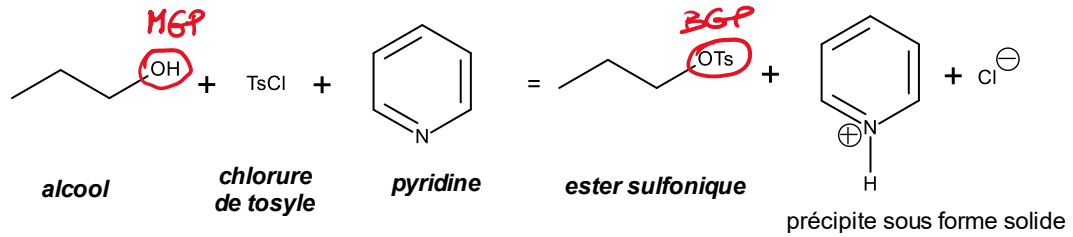
3. Activation de l'aptitude nucléofuge du groupe hydroxyle

• Activation par conversion des alcools en ester sulfonique

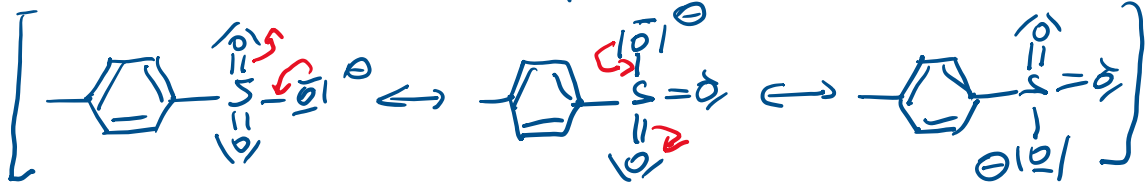
Bilan en présence de chlorure de tosylo (TsCl) :



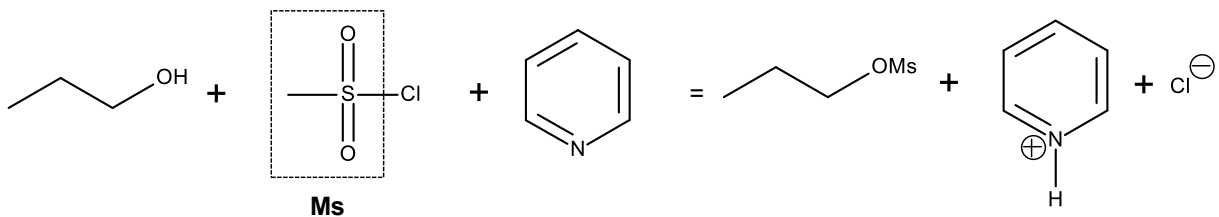
Pour éviter la formation d' $\text{HCl}_{(g)}$ toxique et éviter les réactions parasites, on réalise cette réaction en présence de pyridine, une base faible ($\text{pK}_a(\text{PyrH}^+/\text{Pyr}) = 5,2$) très peu nucléophile, qui joue aussi le rôle de solvant. Le bilan devient :



- Quel est le nucléofuge visé ? TsO^-
 → Pourquoi est-ce un bon nucléofuge ? $\text{pK}_a(\text{TsOH}/\text{TsO}^-) = -2,8 \Rightarrow \text{TsO}^- = \text{base ultra-faible}$
 → Comment le justifier ? TsO^- stabiliser par effets mésomères, $\Rightarrow$ stable



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

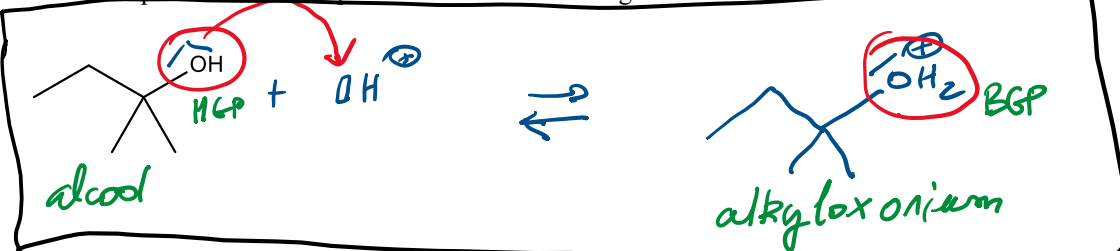


Nucléofuge visé : MsO^-

• 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 ? H_2O
 → Pourquoi est-ce un bon nucléofuge ? $\text{pK}_a(\text{H}_3\text{O}^+/\text{H}_2\text{O}) = 0 \Rightarrow \text{H}_2\text{O} = \text{base faible et stable}$

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

Acides usuels :

Acides inorganiques :

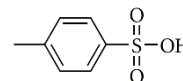
avec base conjuguée nucléophile : HCl, HBr

passage aux halogénoalcane

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

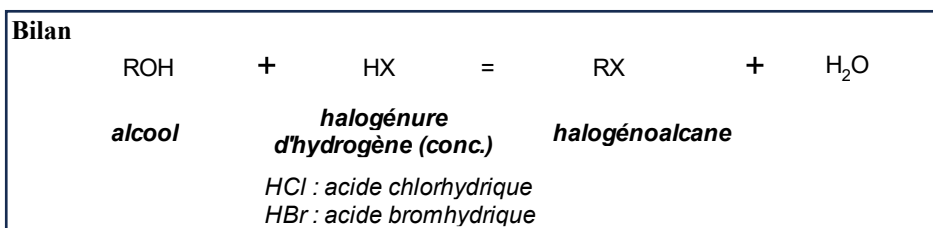
déshydratation

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

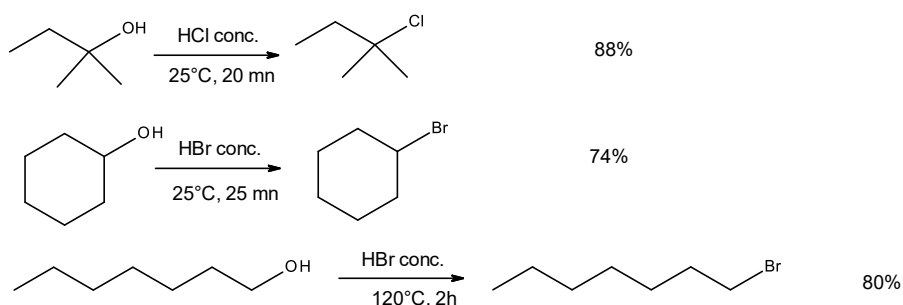


II. Substitution nucléophile aliphatique

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



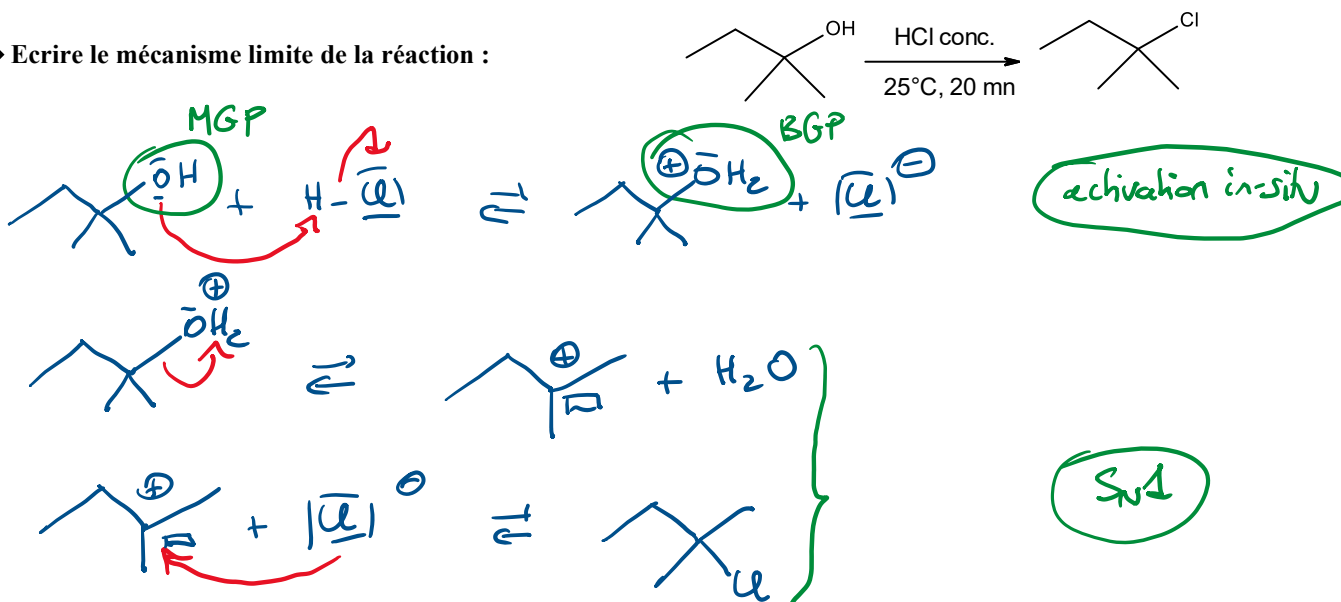
Exemples :



→ Que conclure de ces expériences ?

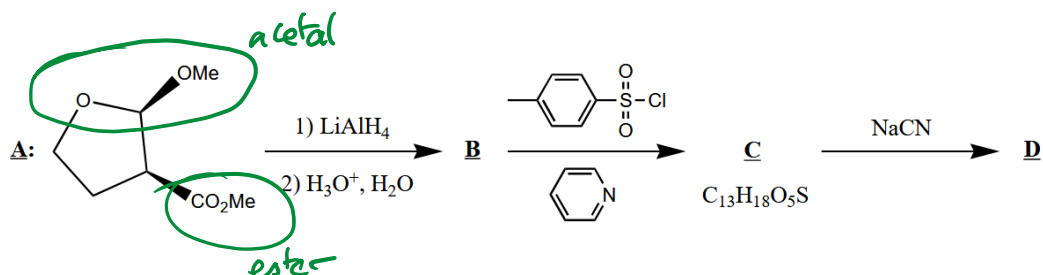
réactivité $\text{C}^{\text{III}}-\text{OH}, \text{C}^{\text{II}}-\text{OH} > \text{C}^{\text{I}}-\text{OH}$
 $\text{S}_{\text{N}}1$ plutôt $\text{S}_{\text{N}}2$ conditions + dures : Δ
 $\text{S}_{\text{N}}2$

→ Ecrire le mécanisme limite de la réaction :



2. Sur un ester sulfonique

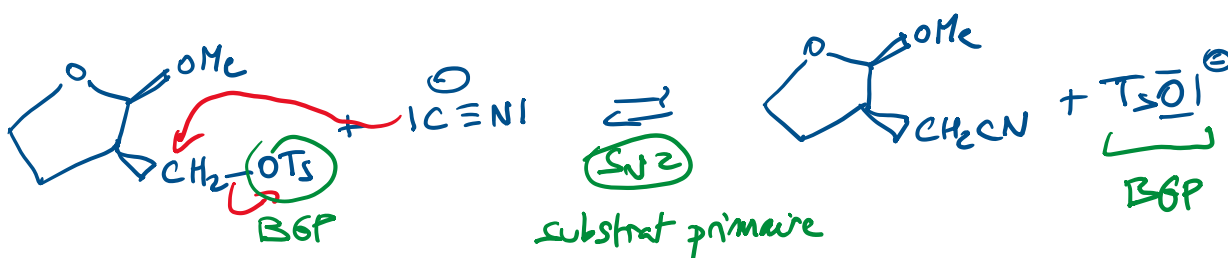
Exemple :



→ Donner les structures des molécules B, C et D

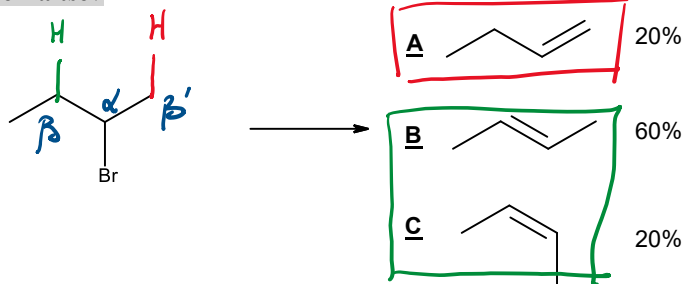


→ Proposer un mécanisme pour l'étape C → D :



III. β -élimination : passage aux dérivés éthyléniques

1. β -élimination et règle de Zaitsev

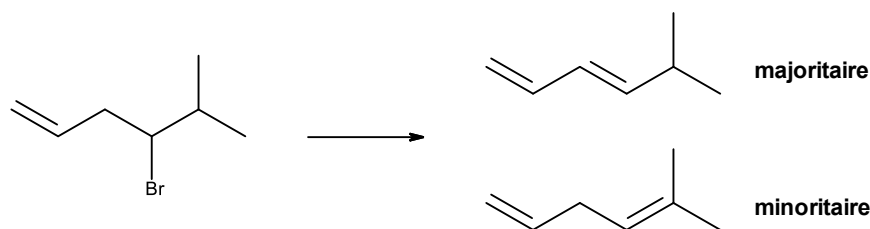


	A et B / C	B et C
Relation d'isomérisation	isomère de position	diastéréoisomère
Sélectivité de la transformation	régiosélective	diastéréosélective

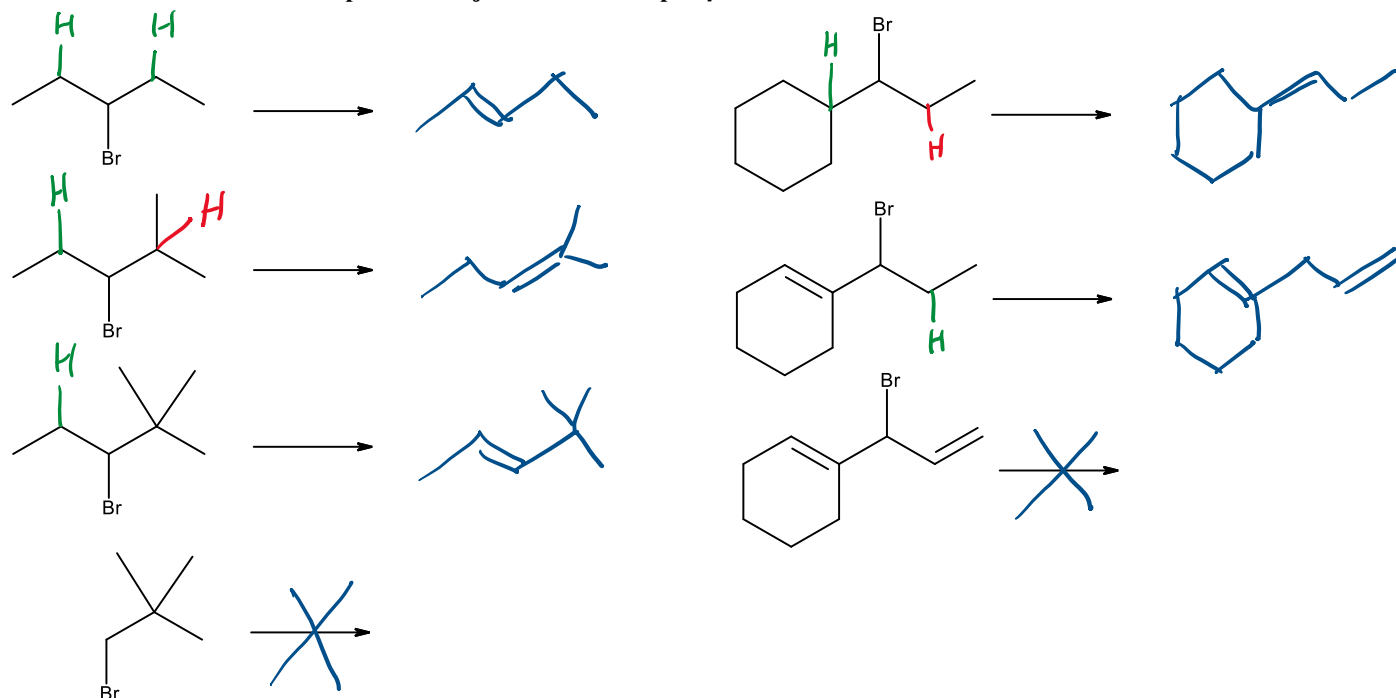
Règle de Zaitsev : Le dérivé éthylénique majoritairement obtenu par β -élimination est le plus stable, généralement celui pour lequel la double liaison C=C est la plus substituée. Ces réactions sont donc régiosélectives.

Rq : les β -élimination peuvent aussi être diastéréosélectives et même diastéréospécifiques

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

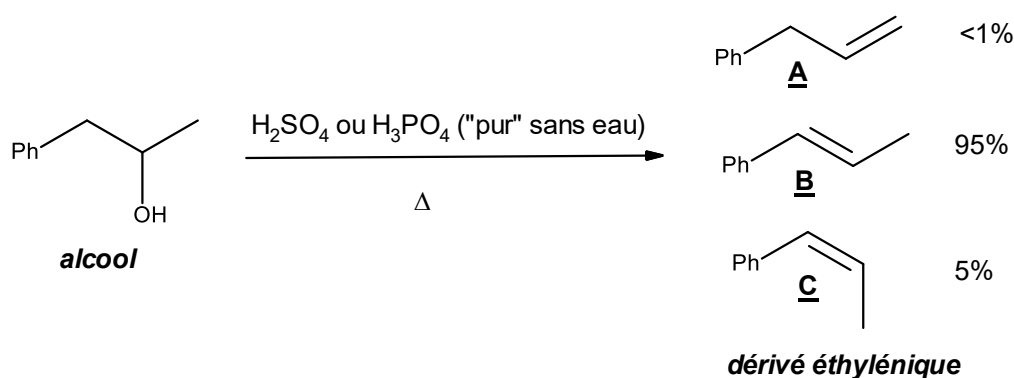


➔ Donner la structure du produit majoritaire obtenu par β -élimination



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

Expérience 1 :

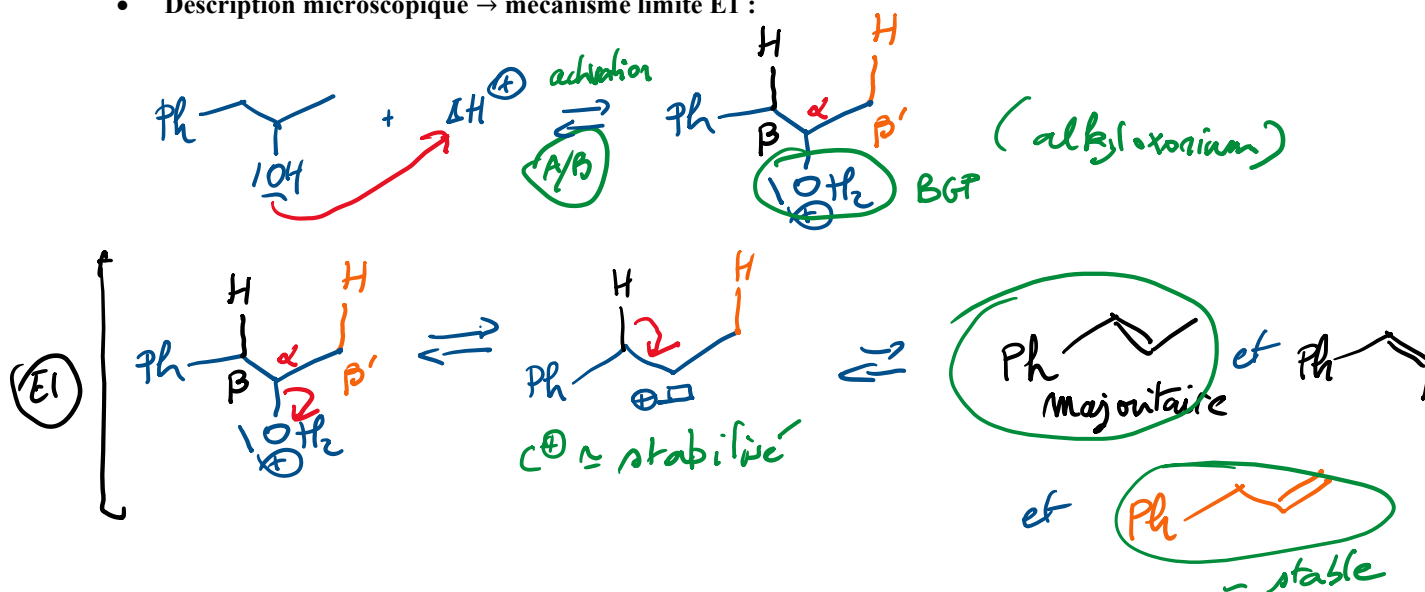


- Sélectivité de la transformation :

régiosélective (B/C majoritaire devant A)

diastéréosélective (B majoritaire devant C)

- Description microscopique → mécanisme limite E1 :



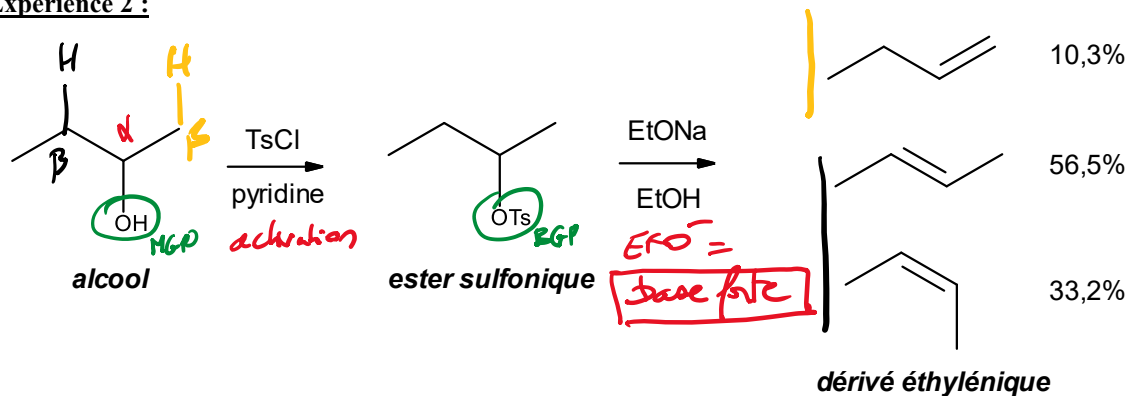
- Remarques / limites :

- on parle de contrôle thermodynamique = obtention majoritaire du produit le + stable
- * $C^{III}-OH$ = OK et selon un mécanisme limite E1
- * $C^{IV}-OH$: marche bien et selon ——— E2
- * H_3PO_4 ou H_2SO_4 : ac. fort avec 1 base conjuguée non nucléophile

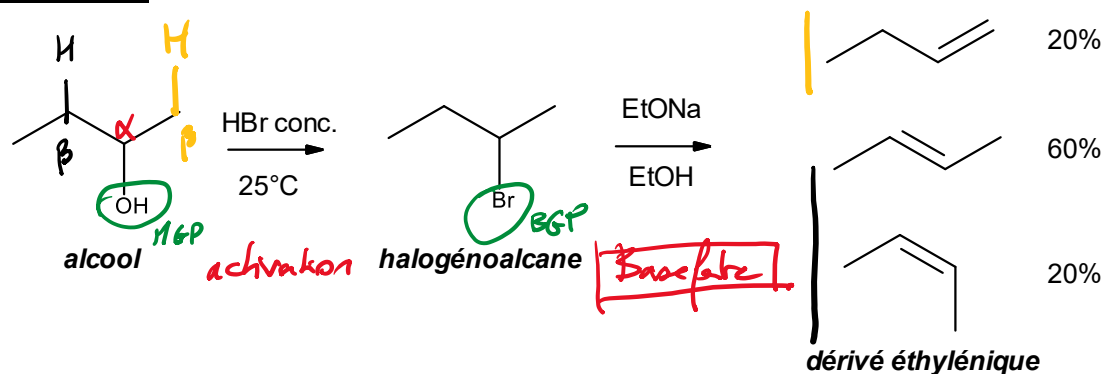
3. Sur un halogénoalcane ou sur un ester sulfonique en présence d'une base – mécanisme limite E2

Régiosélectivité et stéréosélectivité

Expérience 2 :



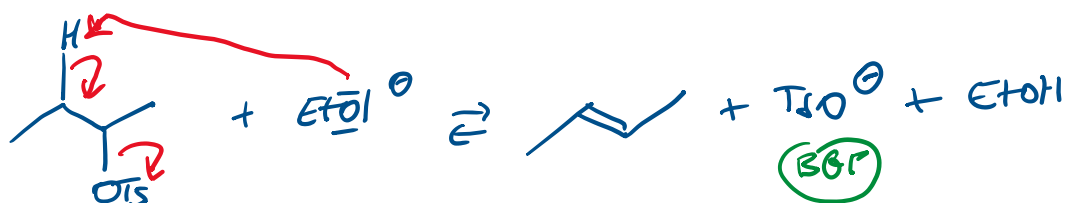
Expérience 3 :



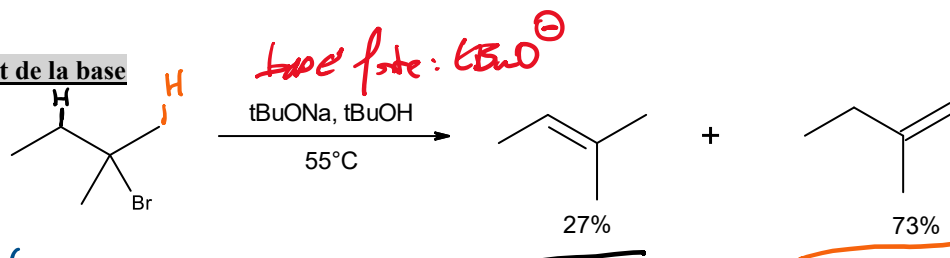
- Sélectivité de la transformation :

régiosélective
diastéréosélective

- Description microscopique → mécanisme limite E2 :



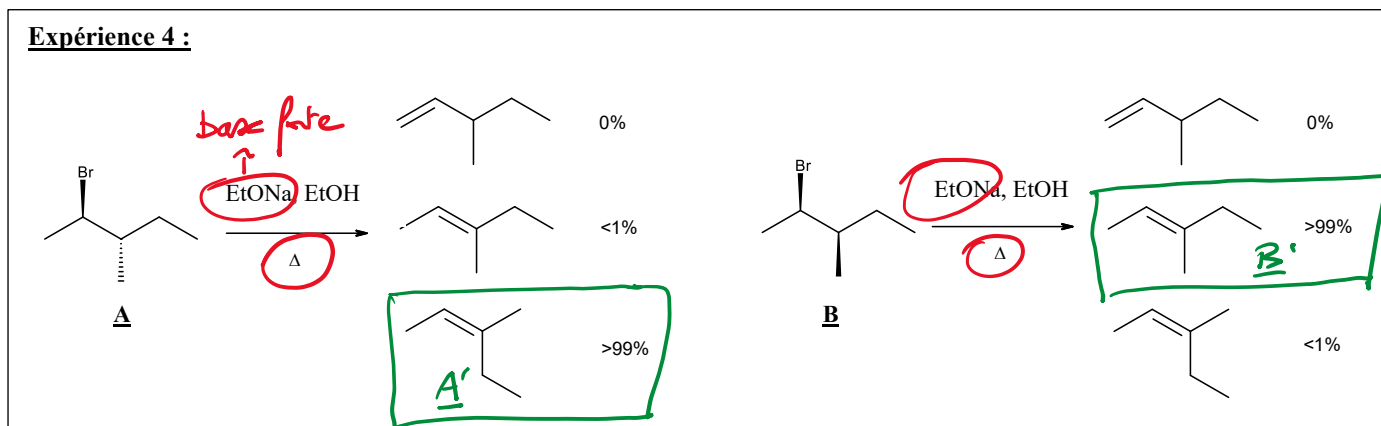
Encombrement de la base



régiosélective
mais obtention majoritaire du produit anti-Zaitsev (C=C la car la base est très encombrée: $\ominus$ solvatée)

Séréospécificité

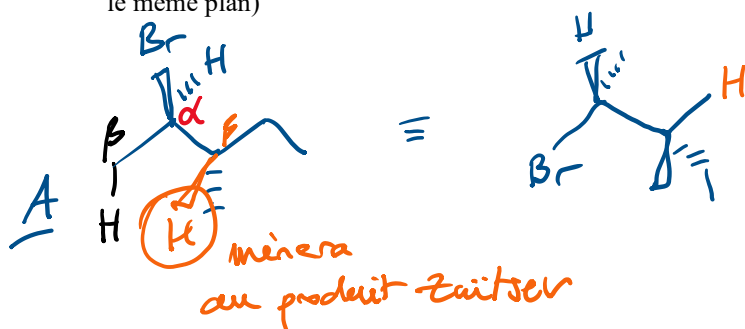
Expérience 4 :



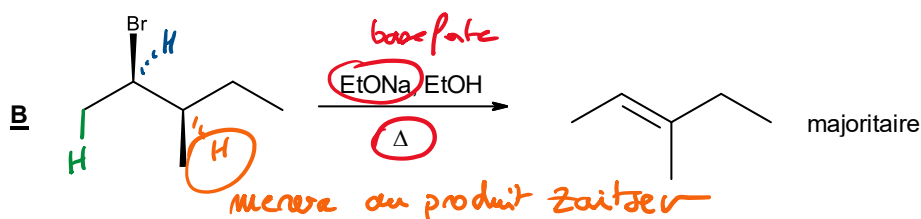
	A et B
Relation d'isomérisation	<i>diastéréoisomères</i>
Sélectivité de la transformation	$B \neq B' \Rightarrow$ <i>diastéréospécifique</i>

(aussi régiosélective et diastéréosélective)

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



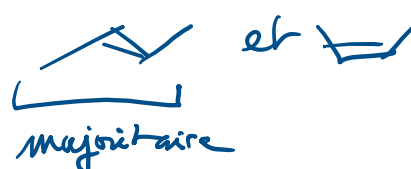
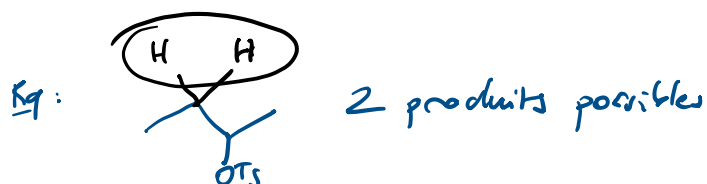
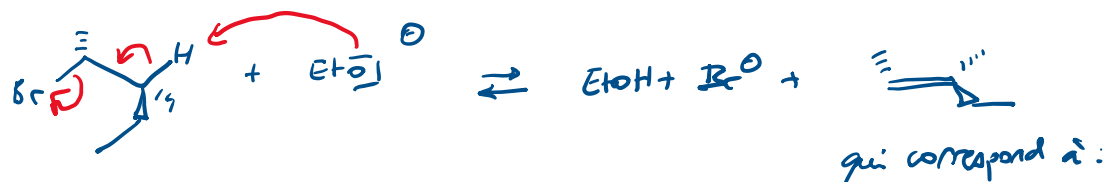
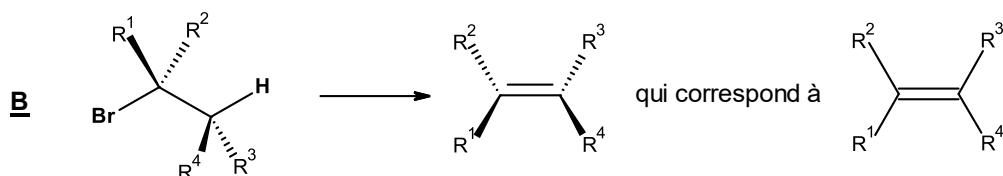
➡ Point méthode : retrouver le produit majoritaire obtenu à partir de **B**



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



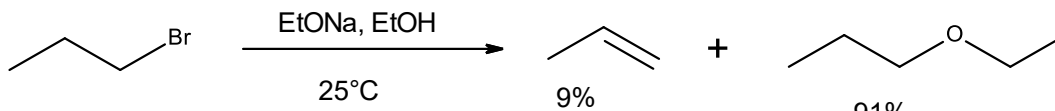
- Ecrire le mécanisme limite menant à l'alcène majoritaire :



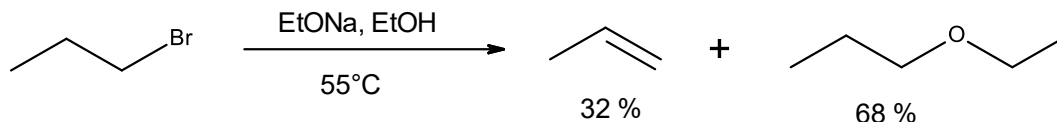
IV. Compétition substitution / élimination

Expériences 5 :

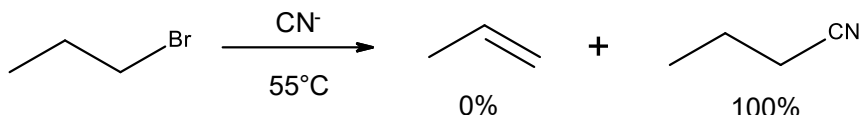
a)



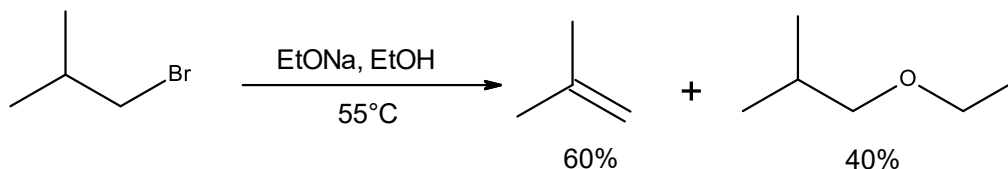
b)



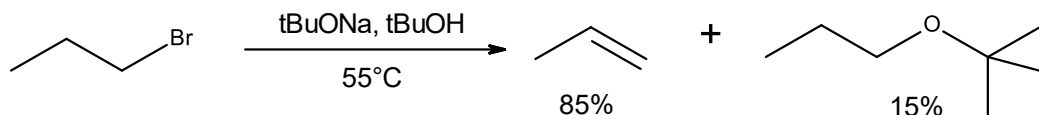
c)



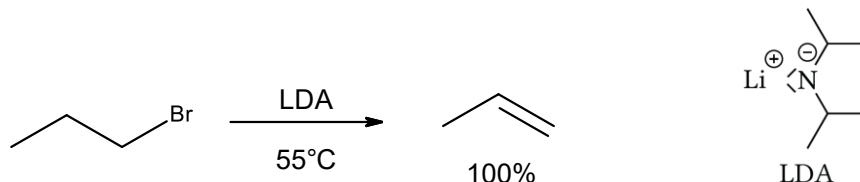
d)



e)



f)



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

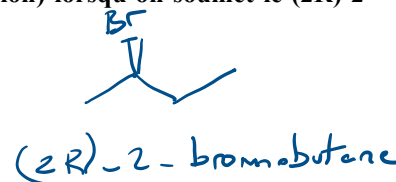
- Base forte, d'autant plus si elle est peu ou pas nucléophile (ex : NaH) et encombrée (LDA)
si la base est très encombrée (ex : tBuO⁻, LDA), risque obtention du produit anti-Zaitsev
- Température élevée
- Classe du substrat : C^{III}>C^{II}>C^I surtout si le nucléophile basique est encombré

Attention :

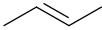
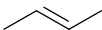
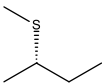
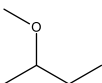
- 1) pour pouvoir réaliser une β – élimination, il faut que le nucléophile soit basique et il faut un H en β
- 2) si les conditions sont celles d'un mécanisme E₂, alors il faut vérifier si le caractère anti-périplanaire de C_β-H et C_α-X est vérifié

➡ 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 limite privilégié	Structure du produit majoritaire
LDA	Fort	Très faible (encombré)		E2	 (règle de Zaitsev)
MeONa	Fort	Fort (chargé)	Haute T	E2	 (règle de Zaitsev)
CH ₃ SNa	Faible	Fort (chargé et S polarisable)	Solvant aprotique	SN2	 (inversion de Walden)
CH ₃ OH	Très faible	Faible (non chargé et O électronégatif)	Solvant protique	SN1	 (mélange racémique)

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 ?