

MC 58 Titre : Réaction de Substitution Nucléophile

Présenté par : Julien Malletroit

Correcteurs : Hakim Lakmini & Jean-François Olivieri

Date : 13/04/2021

## Compte-rendu montage correcteur

### Rappels de définitions, concepts à aborder lors du montage :

#### Introduction des concepts lors de ce montage:

Ce montage porte sur une séquence mécanistique : la substitution nucléophile. Avant toute chose, il est avisé de se limiter aux réactions de substitution vu en première/seconde année (on ne traite pas les aromatiques), afin de rester le plus cohérent possible dans le discours. L'illustration des principales caractéristiques de ces séquences mécanistiques constitue l'unique approche possible en établissant :

- le lien entre cinétique chimique et mécanisme,
- la nature des réactifs : encombrement du centre électrophile et nucléophile, état de charge du nucléophile, ...
- les effets du milieu : effet du solvant, température, ...
- les sélectivités éventuelles en synthèse : stéréosélectivité.

L'objectif de votre séquence est d'**apporter des arguments** en faveur de l'existence de deux mécanismes limites. Ces mécanismes peuvent être introduits par une analyse élémentaire des degrés de libertés pertinents de votre système : la **distance entre le nucléophile et le carbone électrophile** (Fig.1, axe **N-R**) et la **distance entre le groupe partant et le carbone électrophile** (Fig.1, axe **R-X**) .

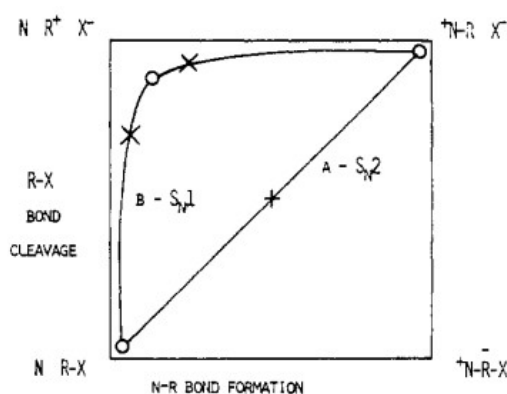


Figure 1: Diagramme de More O'Ferrall / Jencks dans le cas des substitution

[tiré de Prediction of  $S_N2$  Transition State Variation by Use of More O'Ferrall Plots J. M. Harris & al., **J. Am. Chemistry**, 1979, doi :[10.1021/ja00506a026](https://doi.org/10.1021/ja00506a026)]

Le carbone ne pouvant être pentavalent, le demi-espace en dessous de la diagonale est inaccessible. Seuls deux mécanismes limites sont possibles : celui passant par la diagonale qui est parfaitement concerté, celui passant par les axes qui est parfaitement séquentiel (rupture **R-X**, puis formation **N-R**). **Il faut mettre l'accent sur le fait qu'il y a une infinité de possibilité entre ceux deux situations.**

Il est essentiel de présenter des **exemples concrets de mécanismes** (les substituants **-R** sont à bannir) dès les premières minutes de votre exposé, si possible tiré de la littérature :

- $S_N2$  : un mécanisme où le départ du nucléofuge et l'attaque du nucléophile sont concertés, conduisant à **un acte élémentaire cinétiquement déterminant (ECD) d'ordre 2**.

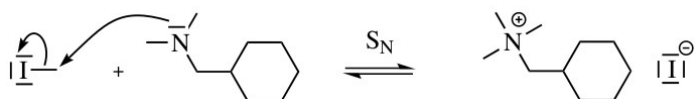


Figure 2: Substitution de l'iodométhane par une amine tertiaire [tiré du TTU, B. Fosset & al., Dunod].

- $S_N1$  : un mécanisme en deux actes élémentaires où le départ du nucléofuge (ECD) est précurseur à l'attaque du nucléophile, conduisant à une **loi de vitesse d'ordre 1**.

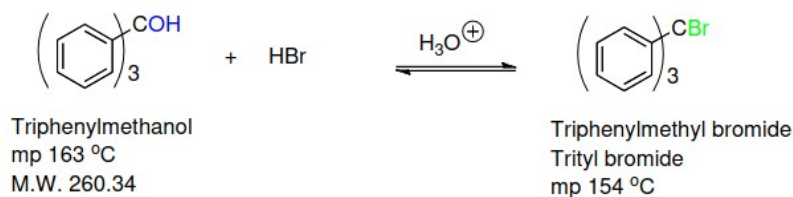


Figure 3: Mécanisme à dominante  $S_{N1}$  : Triphénylméthanol en présence d'un acide halohydrique.

Ce dernier exemple peut être immédiatement illustré en montrant la possibilité de mettre en évidence **l'intermédiaire réactionnel** en milieu acide (ex : dans l'acide sulfurique). Dans les études mécanistiques, **isoler des intermédiaires réactionnels stables** reste l'unique manière de valider l'éventualité d'un mécanisme ! Dès les premiers instants, votre discours repose sur des bases stables.

Votre exposé doit mettre l'accent sur la notion de **mécanisme limite**, lesquels sont formalisés dans le cas des substitutions par E. D. Hughes & C. K. Ingold (30') dans une série d'article intitulé *Mechanism of Substitution at a Saturated Carbon Atom*.

**55. Mechanism of Substitution at a Saturated Carbon Atom. Part IV. A Discussion of Constitutional and Solvent Effects on the Mechanism, Kinetics, Velocity, and Orientation of Substitution.**

By EDWARD D. HUGHES and CHRISTOPHER K. INGOLD.

THE theories by which it has been attempted to interpret the mechanism of substitution reactions may be divided into two groups: (1) those which assume **primary dissociation into ions or radicals** and (2) those which postulate **addition as an essential condition for the extrusion of the group replaced**.

Figure 4: Premières lignes d'un des articles de E. D. Hughes & C. K. Ingold.

[rouge :  $S_{N1}$ , vert :  $S_{N2}$ , tiré de *Mechanism of Constitutional and Solvent Effects on the Mechanism*, C. K. Ingold & co, **J. Chem. Soc.**, 1935, 244-255, doi :[10.1039/JR9350000244](https://doi.org/10.1039/JR9350000244)].

Les données expérimentales permettent d'appuyer ce discours, L'estimation des déviations angulaires par **polarimétrie** permet de déterminer, sur des réactifs énantiomériquement pur, la fraction des réactions qui ont été soumises à une inversion de Walden. En condition de solvolysé (= solvant joue le rôle de réactif), les pourcentages obtenus sont donnés à la Fig. 4.

Reactant <sup>a</sup>	Conditions	Product	Stereochemistry
1 <sup>b</sup> CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CHDOBs	HCO <sub>2</sub> H 99°C	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CHDO <sub>2</sub> CH	99 ± 6% inv.
2 <sup>c</sup> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CHDOTs	CH <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H 25°C	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CHDO <sub>2</sub> CCH <sub>3</sub>	82 ± 1% inv.
3 <sup>c</sup> CH <sub>3</sub> CH(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> CH <sub>3</sub>   OTs	Et <sub>4</sub> N <sup>+</sup> -O <sub>2</sub> CCH <sub>3</sub> acetone, 56°C	CH <sub>3</sub> CH(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> CH <sub>3</sub>   O <sub>2</sub> CCH <sub>3</sub>	100% inv.
4 <sup>d</sup> CH <sub>3</sub> CH(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> CH <sub>3</sub>   OTs	75% aq. dioxane 65°C	CH <sub>3</sub> CH(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> CH <sub>3</sub>   OH	77% inv.
	75% aq. dioxane 0.06 M NaN <sub>3</sub> , 65°C	CH <sub>3</sub> CH(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> CH <sub>3</sub>   OH	100% inv.
		CH <sub>3</sub> CH(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> CH <sub>3</sub>   N <sub>3</sub>	22% 78%

Figure 5: Différentes conditions de substitution nucléophiles dans des conditions de solvolysé [tiré de Carey Sundberg, Tome 1, Substitutions Nucléophiles, Fig. 4.2].

Dans le cas 3 ou 4b., 4c., l'inversion est totale mettant en évidence la présence d'un mécanisme de substitution réalisé par  $S_{N2}$ . Dans les autres cas, l'inversion n'est pas totale ce qui suggère le passage par un mécanisme  $S_{N2}$  et  $S_{N1}$  simultanément. **Le rôle du chimiste est alors avant tout de favoriser l'un des mécanismes par rapport à l'autre en jouant sur les conditions opératoires.**

**Possibilités de fil rouge :**

Une fois, le discours confortablement positionné. Il est possible de construire un plan logique permettant d'illustrer les propriétés de ces mécanismes.

- détermination des ordres de réaction : montrer comment la cinétique chimique permet de remonter aux ordres partiels de réactions (attention à bien formuler les hypothèses réalisées dans les cinétiques),
- contrôle de la réactivité : interpréter une réactivité en synthèse afin d'illustrer les concepts de nucléophile / électrophile.

Ce choix a été fait par l'agrégatif. Cependant, les choix d'expériences et le discours tenus sont discutables et ne permettent pas d'aboutir à une démonstration expérimentale des séquences réactives.

**Liste des concepts pouvant être introduits :**

Il s'agit uniquement d'introduire au mieux les caractéristiques des mécanismes limites  $S_{N2}$  /  $S_{N1}$ , lesquels peuvent être mis en vis-à-vis au sein d'un tableau :

Caractéristiques	$S_{N2}$	$S_{N1}$
Mécanismes	concerté – 1 acte	séquentiel - 2 actes
I <sub>R</sub>	aucun	carbocation

Loi de vitesse [sous l'approx ECD]	second ordre	premier ordre
énantiosélectif	inversion de configuration	aucune
nucléophilie	bon	mauvais
groupe partant	bon	bon
substitution (« > » plus rapide avec)	nullaire > I <sup>a</sup> > II <sup>a</sup> >> III <sup>a</sup>	III <sup>a</sup> > II <sup>a</sup> >> I <sup>a</sup> >> nullaire
solvant	-	Polaire, protique, dissociant

Figure 6: Comparaison des caractéristiques de la  $SN_2$  /  $SN_1$  [inspiré de 400 manipulations commentées de chimie organique : de l'expérience de concept, J.-P. Bayle].

### Autres définitions qui peuvent être abordées :

Aucune

### Avis sur le plan proposé, choix des expériences :

Le plan proposé était :

#### I – Approche cinétique

Hydrolyse de  $Cl$ - $t$ Bu

#### II – En synthèse

Réaction de substitution nucléophile aromatique ( $S_NAr$ )

#### PI : Ouverture sur les $S_EAr$

Le grand I doit mettre en avant un aspect de la substitution nucléophile. La discussion menée sur  $SN_2$  versus  $SN_1$  était inappropriée au vu de l'expérience choisie (cf Exp. 1) et le titre ne cherche pas à illustrer un aspect. Le grand II est à revoir puisque hors-sujet. En l'état, ce MC n'est pas exploitable.

Une possibilité serait par exemple un plan de ce type là :

Intro : Voir l'intro du rapport sur les deux exemples de mécanismes limite.

#### I/ Effet du solvant sur la vitesse de réaction

*Etude de la solvolysse de chlorure de tertibutyle dans un mélange eau:acétone de composition variable.*

Tr : Etude montre l'effet de la polarité, de la proticité et de la dispersité du solvant sur la vitesse de la réaction. On aurait pu facilement envisager l'étude d'autres effets comme la comparaison de différents groupes partants :

$$v(^tBu - I) > v(^tBu - Br) > v(^tBu - Cl)$$

Les effets du milieu étant circonscrits, on peut envisager leur application en stratégie de synthèse et discuter des conditions opératoires d'élaboration d'un ester.

#### II/ En stratégie de synthèse : interconversion fonctionnelle d'un dérivé d'acide carboxylique → ester.

*Synthèse du diphenylacétate d'éthyle à partir d'acide diphenylacétique et d'iodoéthane*

*Ccl : Bilan rapide des substitutions, ouverture possible sur les réactions biologiques qui sont des modèles de systèmes où la substitution est rare. Elle est le plus souvent dominée par des mécanismes de type :  $AdN + E$ .*

## Discussion sur les manipulations présentées au cours du montage (objectifs de l'expérience, phases de manipulations intéressantes, difficultés théoriques et techniques) :

### Expérience 1 : Hydrolyse du $Cl$ - $t$ BU

Obj : Cette réaction est extrêmement utile pour introduire les lois cinétiques des  $S_N$  :

- elle permet la détermination de l'ordre partielle par rapport au  $Cl$ - $t$ Bu. Il faut être précautionneux sur les termes employés par rapport au protocole d'origine. L'utilisation de l'eau comme réactif et solvant vous place automatiquement dans une méthode par dégerescence de l'ordre, on ne peut donc discriminer les deux mécanismes limites :

$$\begin{aligned} v &= k_{II}[H_2O][^tBu - Cl] + k_I[^tBu - Cl] \\ &= k_{app}[^tBu - Cl] \end{aligned}$$

- l'utilisation de pH-métrie semble inadéquat à cause des temps de mesure associés au pH-mètre. Le plus simple est de réaliser des mesures directement par conductimétrie.

Malgré tout, vous pouvez parvenir à montrer que la cinétique est bien meilleure en milieu polaire-protique ( $H_2O$ ) plutôt que simplement polaire (acétone), ce qui peut permettre une discussion de l'influence du solvant sur la vitesse.

Le postulat de Hammond est un outil essentiel pour une discussion des diverses influences. En supposant une cinétique d'ordre 1, le rôle du solvant protique dans la stabilisation du groupe partant  $Cl^-$  par liaison hydrogène, ainsi que le fort pouvoir dissociant/dispersant de l'eau, participe à la diminution de l'énergie d'activation de l'ECD.

Phases de manipulations :

- Acquisition d'une courbe de conductivité
- Traitement des régressions

Expérience 2 : Substitution Nucléophile Aromatique, Martinand-Lurin

Obj : Cette réaction est inappropriée puisqu'elle permet de traiter une réaction selon un mécanisme  $Ad_N + E$  sur un composé aromatique. On est *a priori* en dehors des attentes du titre du montage. Le principal intérêt de cette réaction : mettre en valeur la réactivité des aromatiques en synthèse ou estimer un rendement de fluorescence.

Phases de manipulations :

- Chromatographie sur couche mince,
- Chromatographie sur colonne,
- Température de fusion,
- UV-Visible,
- Fluorescence

**Propositions de manipulations – Bibliographie :**

Quelques manipulations utiles :

- Triphenylméthanol dans l'acide sulfurique (pas de protocole),
- *Hydrolyse du tertibutyle, Suivi cinétique*, Bayle, 400 manipulations de chimie organique ou Florilège,
- *Synthèse d'un ester par substitution nucléophile*, BUP, Vol. 92 Mai 1998,
- *Manip. 4.6 : Synthèse de la guaïafénésine*, Chimie Organique et Minérale, J.-F. Le Maréchal & co,
- *Unimolecular Nucleophilic Substitution ( $SN_1$ ): Structural Reactivity Evidenced by Colored Acid–Base Indicators*, W. D. Castro-Godoy & al., J. Chem. Educ. 2018, 95, 10, 1827–1831, doi: 10.1021/acs.jchemed.7b00903 : une manipulation rapide à mettre en oeuvre pour mettre en évidence une  $SN_1$  à l'aide d'indicateurs colorés pH-métriques.
- *Synthèse d'un éther par transfert de phase*, M. Blanchard-Desce, Collection Enseignement des Sciences, Hermann : Permet de coupler une catalyse par transfert de phase avec une réaction de  $SN$ .

On peut faire remarquer que dans *100 Manipulations de chimie organique et inorganique*, J. Mesplède, les substitutions nucléophiles ne manquent pas. On peut citer : Manip. 15, 16, 54, 55 qui semblent être relativement simple et rapide.