

Chapitre III
Substitution nucléophile sur
l'acide benzoïque

III.1 Introduction

Les réactions de substitution nucléophile aromatique de dérivés d'acides benzoïques ont été très étudiées dans la littérature et sont un outil important pour la création de liaisons C-C mais aussi C-N ou C-O. Afin de limiter l'addition du nucléophile sur le carbonyle, la fonction CO₂H peut être protégée notamment sous la forme oxazoline, ester, amide. Ces groupements permettent la substitution d'un groupe ortho-alcoxy ou ortho-fluoro par un fluoro par les réactifs organométalliques selon un mécanisme d'addition-élimination.

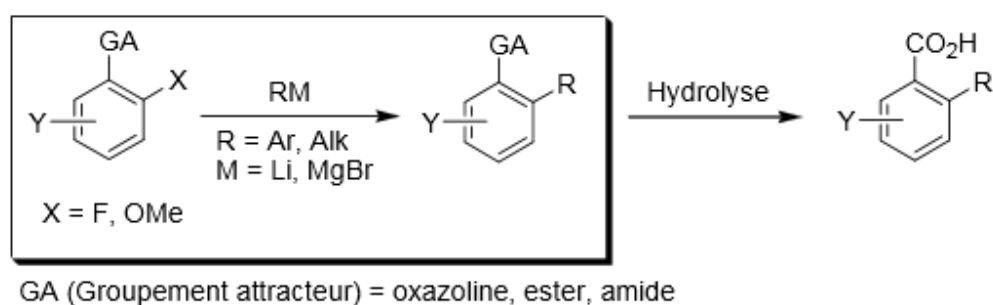


Figure III.1 un mécanisme d'addition-élimination

La partie bibliographique qui suit décrit les réactions S_NAr utilisant des dérivés d'acides benzoïques et est limitée à l'utilisation de nucléophiles carbonés. Une revue complète des réactions S_NAr assistées par les esters est présentée. Les principales caractéristiques des S_NAr activées par les oxazolines et les amides sont ensuite décrites.

III.2 Réaction de substitution

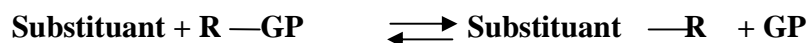
une réaction de substitution est une réaction organique dans laquelle un atome ou groupe d'atomes (groupe fonctionnel) d'un composé chimique est remplacé par un autre atome ou groupe d'atomes (le substituant)^{1,2}.

Ce texte se concentre sur les réactions de substitution en chimie organique. On peut cependant étendre ce concept:

- à l'échange de ligands sur l'atome central dans un complexe;
- aux réactions de titrage par substitution
- à l'échange d'un noyau atomique par un noyau de même nombre atomique, mais de masse différente.

III.2.1 Mécanisme général

Les réactions de substitution mettent en jeu initialement deux espèces : le substituant, et la molécule qui va subir la substitution, constituée d'une partie qui ne va pas être directement affectée par la réaction (si ce n'est, dans certains cas, par un changement de configuration relative), et un groupe partant (GP) qui va être détaché du reste de la molécule.



Au niveau réactionnel, il existe deux mécanismes limite permettant d'effectuer une substitution:

- un mécanisme en deux étapes. La première est le départ du groupe partant, réaction monomoléculaire et étape cinétiquement limitant, la seconde étant l'attaque du substituant sur le reste de la molécule. Ce type de substitution sera qualifiée de « monomoléculaire », comme la substitution nucléophile monomoléculaire, notée en abrégé S_N1 ;
- un mécanisme à une étape, dans laquelle l'attaque du substituant est simultanée avec le départ du groupe partant. Cette unique étape implique deux molécules, elle est donc biomoléculaire, et les substitutions fonctionnant sur ce mécanisme seront appelées « bimoléculaire », comme la substitution nucléophile bimoléculaire, notée en abrégé S_N2 ¹.

¹ Aissaoui Regadia J. Org. Chem. **2012**, 77, 718-724

III.2.2 Nature de la substitution²

Les réactions de substitution se classent d'abord selon la nature du substituant qui attaque le produit initial, et sont qualifiées en fonction de cette nature:

- dans les substitutions électrophiles, le substituant est un électrophile, c'est-à-dire pauvre en électron, et attiré par des composé riches en électrons (composés comportant des doublets libres, des liaisons multiples, comme les alcènes, alcynes, composés aromatiques, anions...).
- dans les substitutions nucléophiles, le substituant est un nucléophile, c'est-à-dire riche en électron, et attiré par des composés en déficit d'électrons (alcane ou composé aromatique substitué ou le carbone est lié a un atome plus électronégatif comme dans les halogénoalcanes, composé carbonylé, cations...).
- dans les substitutions radicalaires, le substituant est un radical libre.

III.3 Substitution nucléophile

Une substitution nucléophile est donc une substitution dans laquelle le substituant est un nucléophile, c'est-à-dire un atome ou une molécule riche en électrons. Ce type de substitution peut avoir lieu sur différents types de composés :

- sur un composé aliphatique insaturé, on parle alors de substitution nucléophile aliphatique, voire simplement de substitution nucléophile. Cette réaction possède deux mécanismes limites, la substitution nucléophile mono moléculaire (S_N1) et la substitution nucléophile biomoléculaire (S_N2). La première résulte en un mélange d'énantiomères, le second en un produit unique, de configuration inverse par rapport au réactif initial (inversion de Walden);³
- sur un composé aromatique, on parle alors substitution nucléophile aromatique .
- sur un dérivé d'acide carboxylique (ester, amide, halogénure d'acyle...), on parle alors de substitution nucléophile acylique.

² H. Kaufmann, A. Hädener, Grundlagen der organischen Chemie (fondamentaux de chimie organique), 10e édition, Birkhäuser Verlag, 1996, ISBN 3-7643-5232-9

³ ANSLYN, Eric et Dennis DOUGHERTY, Modern Physical Organic Chemistry, 2006, 1098 pp.

Les réactions de substitution nucléophile sont en général concurrencées par les réactions d'élimination analogues. Il suffit que les conditions de réactions soient un peu plus « rudes » (présence de base forte, chauffage) pour favoriser ces dernières.

Nous distinguerons plusieurs types de Substitutions Nucléophiles :

Sur un carbone hybridé sp^3 :

- Réactions résultantes d'une attaque et d'un départ synchrone :

1.1. SN_2 .

- Réactions dans lesquelles le départ précède l'attaque :

2.1. SN_1 .

III.3.1 SN_2

Dans cette réaction, l'Attaque Nucléophile AN et le Départ Nucléofuge DN sont synchrones.

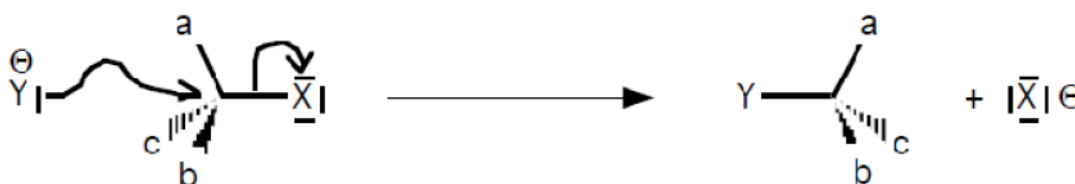


Figure III.2 : réaction D'attaque Nucléophile AN.

Thermodynamiquement, l'état de transition est représenté suivant les cas de la façon suivante (Postulat de Hammond) :⁴

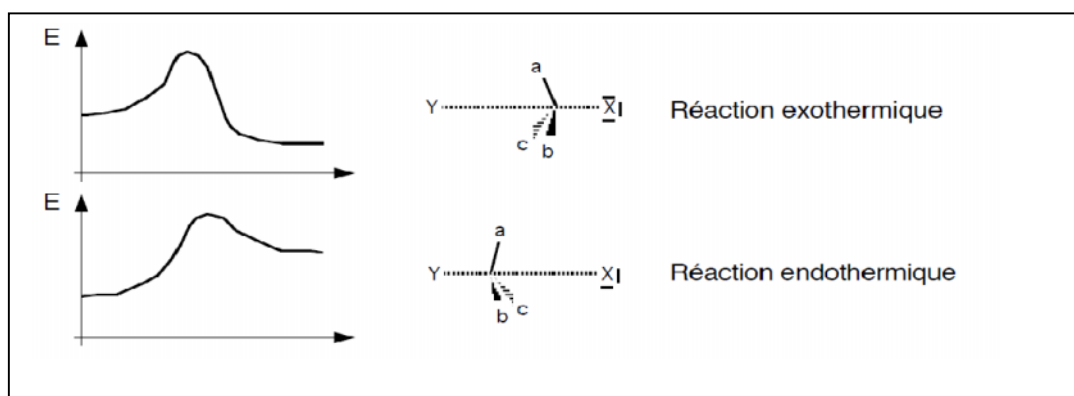


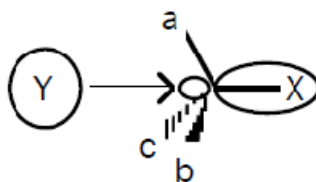
Figure III.3 : Postulat de Hammon

⁴ Hammond, G. S. A Correlation of Reaction Rates. J. Am. Chem. Soc. **1955**, 77, 334-338.

Dans le premier cas, X est prêt à se détacher de l'atome de carbone, alors qu'Y est encore loin. Dans l'autre cas, c'est l'inverse : Y doit être très proche avant que X ne s'en aille. Cet état de transition est influencé par le pouvoir nucléophile de Y et l'aptitude Nucléofuge de X. Cinétiquement, la vitesse de réaction dépend de la concentration de l'agent nucléophile et de l'agent nucléofuge.

$$V = -d[RX] / dt = k_2 \cdot [RX]^1 \cdot [Y^\ominus]^1 \quad (\text{ordre } 2)$$

Stériquement, l'attaque de Y commence par la fusion de l'orbitale occupée de Y avec l'orbitale antiliante vacante de la liaison C—X.



C'est donc une attaque arrière, entraînant une inversion dite inversion de Walden.

Exemple :



Figure III.4 : inversion de Walden

Cette SN2 est d'autant plus facile que le nucléophile Y est plus fort et que le nucléofuge est plus faible et plus stable sous forme libre.

Exemple : les halogènes sont d'excellents nucléofuges et d'autant meilleurs que leur taille est grande.



À l'inverse, les groupes oxygénés (—OR) sont de mauvais partants. Leur substitution n'est possible que par des nucléophiles forts (carbanions). Pour faire partir —OH, par exemple, il faudra un milieu acide fort. D'autre part, l'approche de Y par l'arrière du carbone est gênée stériquement par la taille des substituants a, b et c. Plus ces groupements sont gros, plus

l'approche sera difficile. SN2 sera donc plus rapide si le carbone réactionnel est primaire plutôt que secondaire ou tertiaire. Réactivités relatives d'un dérivé R-Br selon SN2 vis-à-vis de I⁻ dans l'acétone⁵.

Lorsque la géométrie de la molécule autorise ou impose le voisinage dans l'espace des groupes possédant des doublets μ ou π (ou très exceptionnellement σ C-H) à la face arrière d'un carbone porteur d'un groupe nucléofuge, ces doublets sont capables de participer aux réactions de SN par effet de proximité. C'est-à-dire qu'ils aident au départ du groupe nucléofuge.

Les conséquences de cette participation sont les suivantes :

- Accélération considérable de la réaction.
- Rétention de la configuration initiale résultant de deux inversions successives ou racémisation lorsque l'intermédiaire est achiral.
- Réaction "anormale" où le nucléophile peut s'introduire dans une position différente de celle qu'occupait le nucléofuge.

Exemples : - Participation d'un doublet π à la réaction. Cette participation entraîne ici la formation d'un dérivé intermédiaire symétrique⁶ :

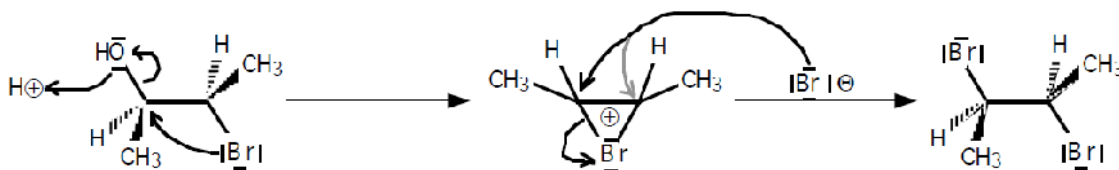


Figure III.5 : Participation d'un doublet π à la réaction et Formation d'un dérivé intermédiaire symétrique.

⁵ Solomons, T.W. Graham & Fryhle, Craig B. (2004). Organic Chemistry (8th ed.). John Wiley & Sons, Inc. ISBN 0-471-41799-8.

⁶ Yarnell, Amanda. Hammond Postulate: 1955 paper used transition-state theory to explain structure-reactivity relationships. Chemical & Engineering News May 19, 2003, 81(20), 42

Le doublet n du brome sur le C2 "assiste" ou "aide" au départ de HO⁻.

- Rétention de configuration par deux inversions successives :

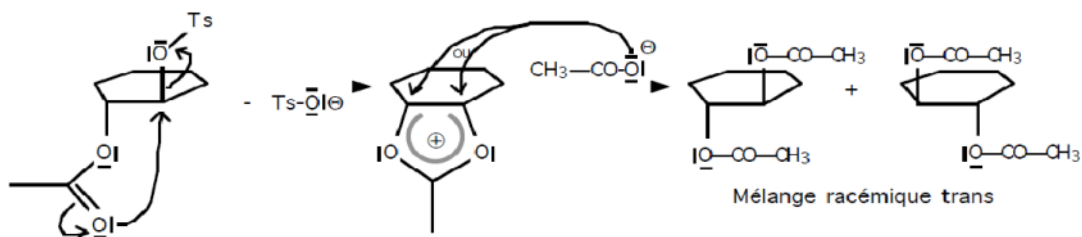


Figure III.6 : Rétention de configuration.

- Participation d'un doublet μ :

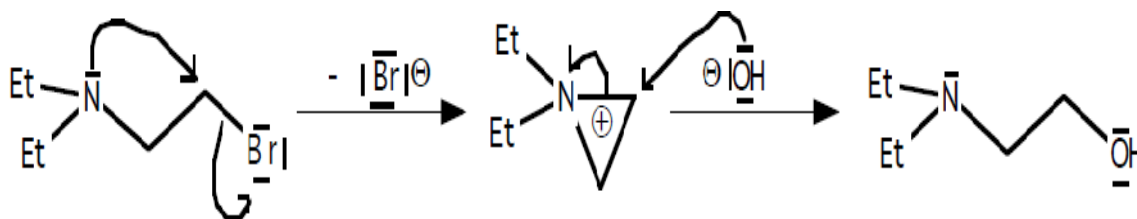


Figure III.7 : Participation d'un doublet n.

- Participation à plus grandes distances :

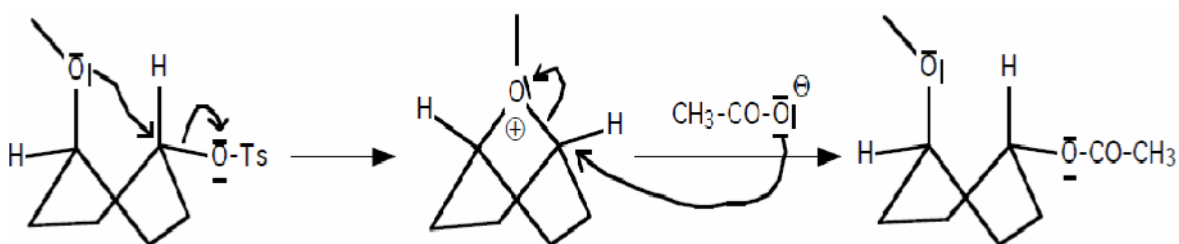


Figure III.8 : Participation à plus grandes distances.

On emploie le nom d'assistance anchimérique pour désigner ce phénomène. Cette Participation peut aussi être le fait d'un doublet π . Il y a alors création d'ion "nonclassique" où la charge est délocalisée sur une partie de la molécule.

Exemple : Participation d'un doublet π , par formation d'ion "non-classique". Il y a rétention de configuration :

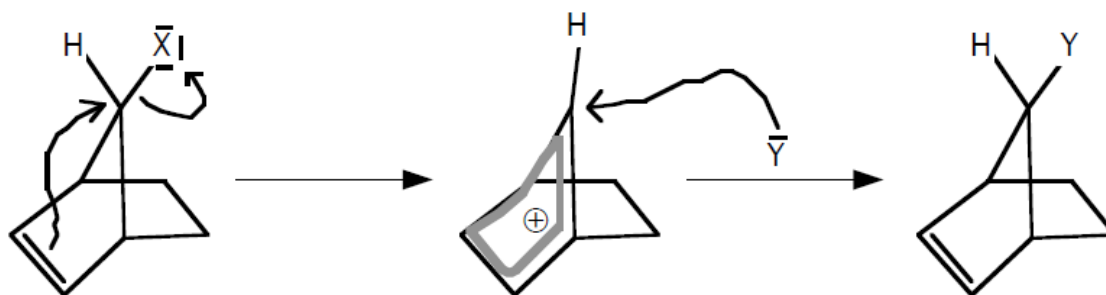


Figure III.9 : Participation d'un doublet p

III.3.2 SN1

Un mécanisme dans lequel le départ nucléofuge DN précède l'attaque nucléophile AN et dont le stade limitant la vitesse de la réaction est l'ionisation du groupe nucléofuge est appelé SN1 (La distinction entre SN1 et SN2 n'est pas toujours facile, car une même.

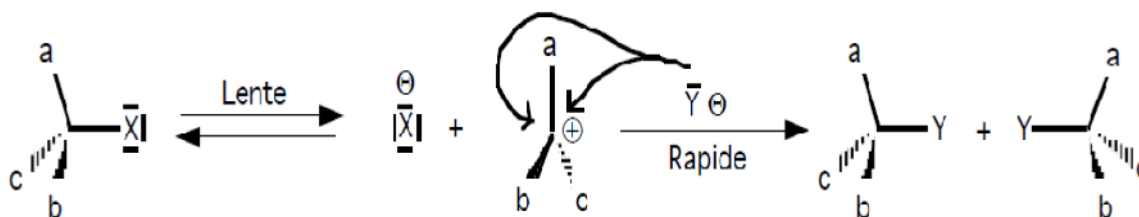


Figure III.10 : mécanisme d'une réaction SN1.

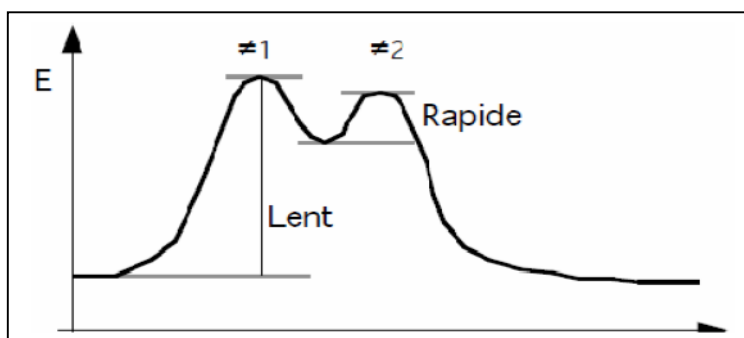


Figure III.11 : réaction de deux mécanismes SN2 et SN1.

La première étape est lente et c'est d'elle seule que dépend la vitesse de l'ensemble de la Substitution. La deuxième est rapide.⁷

$$V = -d[RX] / dt = k_1 [RX]^1$$

Stéréochimie de cette réaction : Le carbone central passe par une hybridation sp² (plan) et donc susceptible d'être attaqué des deux côtés. Par conséquent, à partir d'un composé optiquement actif pur, on obtient un mélange d'énantiomères. En général, les deux produits ne sont pas obtenus strictement en quantités égales. Le produit majoritaire est le produit d'inversion, ce qui s'explique par le fait que le groupe partant empêche, par sa taille, une approche du nucléophile. La réaction SN1 est facilitée par tout ce qui favorise la première étape :

Les solvants dissociant (polaires protiques). D'une façon générale, le solvant intervient de deux façons :

- Par son constant diélectrique (ϵ) qui mesure l'aptitude du solvant à séparer les charges de signes opposés.
- Par son moment dipolaire (μ) qui lui permet de solvater les molécules chargées ou les ions.

N'est envisageable que si le carbocation susceptible de se former possède une certaine stabilité. Il faut donc des carbocations tertiaires avec des substituants donateurs d'électrons qui neutralisent très partiellement la charge positive.

- Les facteurs stériques : Des substituants a,b,c volumineux facilitent la configuration plane du carbocation et augmentent sa stabilité par décompression stérique.
- L'accroissement du caractère nucléofuge de —X (exemple : protonation de HO—, ou bien catalyse par un acide de Lewis AlCl₃).

⁷ GUILLAUME BÉLANGER ; La Chimie du Carbonyle et des Substitutions ; Université de Sherbrooke 2008

III.3.3 Synthétique des réactions S_N1 et S_N2

Type de Réaction	S _N 1	S _N 2
Mécanisme	<ul style="list-style-type: none"> • 2 étapes • une première étape monomoléculaire, cinétiquement limitante (départ du nucléofuge), • une seconde étape bimoléculaire, plus rapide (attaque du nucléophile sur l'intermédiaire réactionnel).⁸ 	<ul style="list-style-type: none"> • 1 étape bimoléculaire : attaque du nucléophile synchrone avec le départ du nucléofuge (groupe partant).
Intermédiaire	cation, en général carbocation.	pas d'intermédiaire (mécanisme à une étape, on peut juste tenter de décrire un "état de transition")
Stéréochimie	Mélange racémique, absence de stéréosélectivité.	Inversion de configuration relative ("inversion de Walden"), réaction énantiospécifique
Vitesse de réaction	$v = k \cdot [R-GP]$ (ordre 1)	$v = k \cdot [R-GP][NU:]$ (ordre 2)
Influence du radical	$R^{III}-GP \gg R^{II}-GP > R^I-GP$ (stabilisation de l'intermédiaire (par effets inductifs...))	$R^I-GP > R^{II}-GP \gg R^{III}-GP$ (déstabilisation de l'état de transition par encombrement stérique)
Influence du	La vitesse n'est pas influencée par le	La vitesse augmente avec l'augmentation de : <ul style="list-style-type: none"> • sa concentration

⁸ Clayden, Greeves, Warren and Wothers, "Organic Chemistry", 2000, 1536 pp page 439

nucléophile	nucléophile.	<ul style="list-style-type: none"> sa nucléophilie et diminue quand il est trop volumineux.
Influence de la polarité du solvant	les solvants protiques (eau, méthanol...) favorisent le processus S_N1 en facilitant la formation de carbocation par l'établissement de liaisons hydrogène	les solvants polaires aprotiques (acétone, DMSO...) favorisent le processus S_N2 en solvatant le cation associé au nucléophile
Influence du nucléofuge	Plus la liaison est polarisable, plus sa rupture est facile, plus la réaction est rapide. Dans le cas des halogénoalcanes, la vitesse croit de R-F à R-I: $R-I > R-Br > R-Cl \gg R-F$	

Tableau III.1 : Caractères comparés des réactions S_N1 et S_N2 .

III.4 Substitution nucléophile aromatique

Les cycles aromatiques subissent généralement des substitutions électrophiles. Or, il est possible d'effectuer également des substitutions aromatiques nucléophiles, bien que celles-ci soient plus difficiles. Trois conditions sont nécessaires :⁹

- bon nucléophile,
- bon groupe partant (en général, un halogène ou un sulfonate)
- un ou des groupements fortement électro attracteurs (par exemple, le groupement nitro) en position ortho et/ou para du groupement partant.

La première étape de la réaction est une attaque du nucléophile sur le carbone portant le groupement partant. Plusieurs formes limites de résonance stabilisent le carbanion ainsi formé. La présence de forts groupements électro attracteurs est requise, dans un premier temps, pour diminuer la densité électronique sur le cycle aromatique, ce qui favorise l'attaque du nucléophile,

⁹ Capon, Brian Perkins, M. J. Rees, Charles W. Organic reaction mechanisms 1967 : an annual survey covering the literature dated December 1966 through November 1967 0471134771 John Wiley & Sons.

et, dans un deuxième temps, pour accroître la stabilité de l'intermédiaire réactionnel. C'est ainsi, par exemple, que la charge négative est délocalisée dans la fonction nitro située en position ortho ou para. La dernière étape est l'expulsion du groupe partant, ce qui mène au produit obtenu à la suite d'une substitution aromatique nucléophile et régénère l'aromaticité (voir la figure 8.a). Ainsi, une substitution nucléophile aromatique s'effectue selon un mécanisme d'addition suivie d'une élimination.

III.4.1 Mécanisme général d'une substitution nucléophile aromatique

Étape 1 : Addition

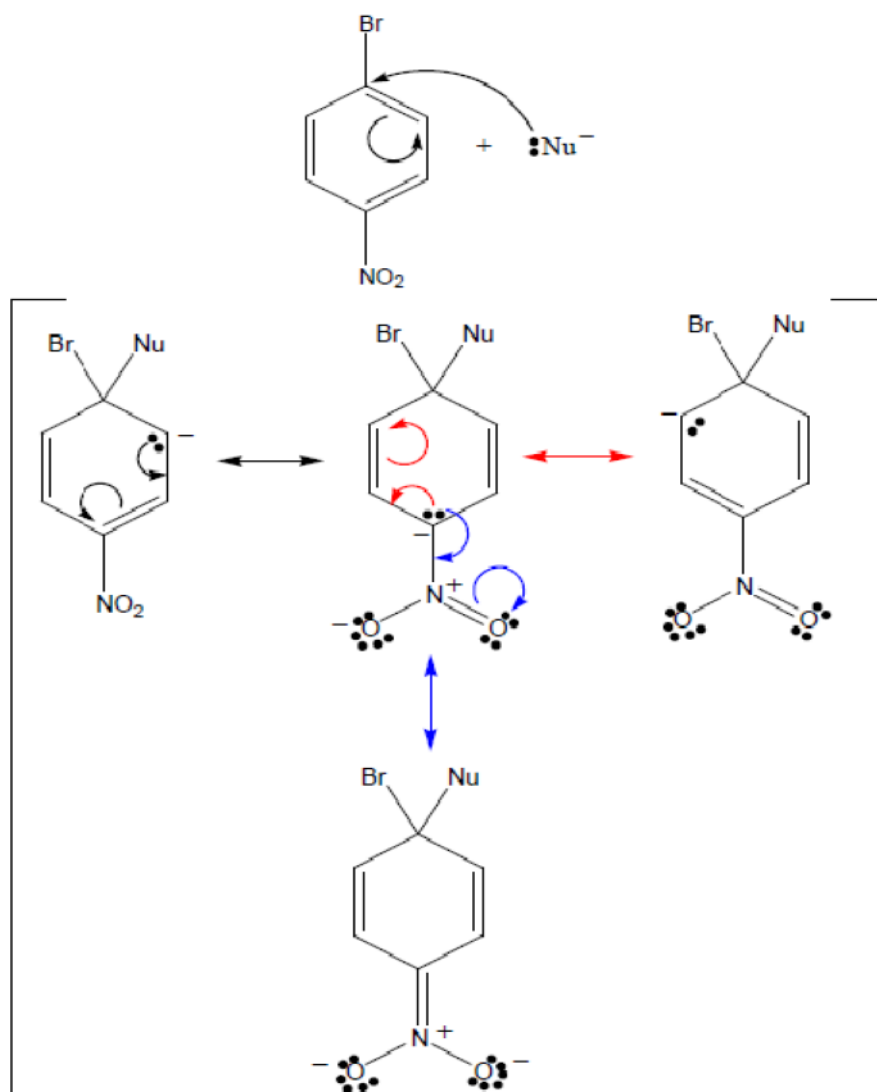


Figure III.12 : Mécanisme général d'une substitution nucléophile aromatique (addition).

Étape 2 : Élimination

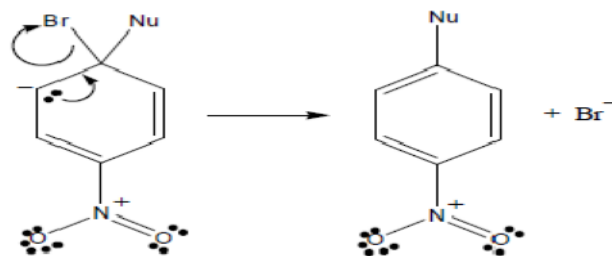
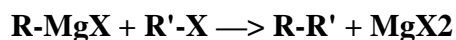


Figure III.13 : Mécanisme général d'une substitution nucléophile aromatique (Élimination).

Ces réactions de substitutions nucléophiles aromatiques sont utilisées, entre autres, pour synthétiser des phénols substitués. Par exemple, à température assez élevée, l'ion hydroxyde, qui est produit en mettant un ion carbonate (Na_2CO_3) dans l'eau, peut attaquer le 1-chloro-2,4-dinitrobenzène au niveau du carbone du cycle aromatique portant le groupe partant, ce qui génère le 2,4-dinitrophénol. Quoique toxique, ce produit est employé en industrie pour fabriquer divers colorants, des préservatifs pour le bois et des pesticides. En recherche fondamentale, il sert également à identifier des cétones sous forme de dérivés.

- Substitution nucléophile avec les dérivés halogénés

Dérivé halogéné: $\text{R}'\text{-X}$ mécanisme: $\text{S}_{\text{N}}2$



- fonctionne bien avec R-I et $\text{Ar-CH}_2\text{X}$ car ils sont stabilisés par effet inductif pour R-I et mésomère pour $\text{Ar-CH}_2\text{X}$.