

Substitutions nucléophiles et β - éliminations

1) Données structurales

En chimie organique, deux éléments jouent un rôle primordial : le carbone et l'hydrogène. Les atomes des autres éléments sont appelés hétéroatomes.

1) Les liaisons interatomiques en chimie organique

Les liaisons carbone-carbone

Il existe de nombreuses possibilités de connectivité entre deux atomes de carbone. Cette diversité est due à la possibilité de liaisons multiples entre atomes de carbone. Les alcanes sont les molécules organiques ne contenant que des liaisons simples carbone-carbone, les alcènes une liaison double carbone-carbone et les alcynes une liaison triple carbone-carbone.

Ces liaisons sont solides, elles sont d'énergie très supérieure à l'énergie qui peut s'échanger entre deux molécules lors d'un choc (en phase liquide ou en phase gazeuse) dont l'ordre de grandeur est donné par RT ($= 2,5\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ à $T = 298\text{ K}$). Les liaisons carbone-carbone et carbone-hydrogène sont peu polarisées, peu polarisables et ne réagissent que dans des conditions opératoires assez sévères, en particulier à des températures assez élevées (supérieures à $500\text{ }^\circ\text{C}$).

Les liaisons C – O

Les deux liaisons rencontrées sont la liaison simple C–O et la liaison double C=O. L'atome d'oxygène est notablement plus électronégatif que le carbone.

Liaison	$D / \text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$	distance / pm	Moment dipolaire / Debye
C–O	360	143	0,74
C=O	800	120	2,3

TABLE 9.1 – Propriétés des liaisons carbone/oxygène

Notons la stabilité particulièrement élevée de la liaison double carbone/oxygène. Ces liaisons se rencontrent dans de nombreuses fonctions. La figure 9.1 en donne quelques exemples.

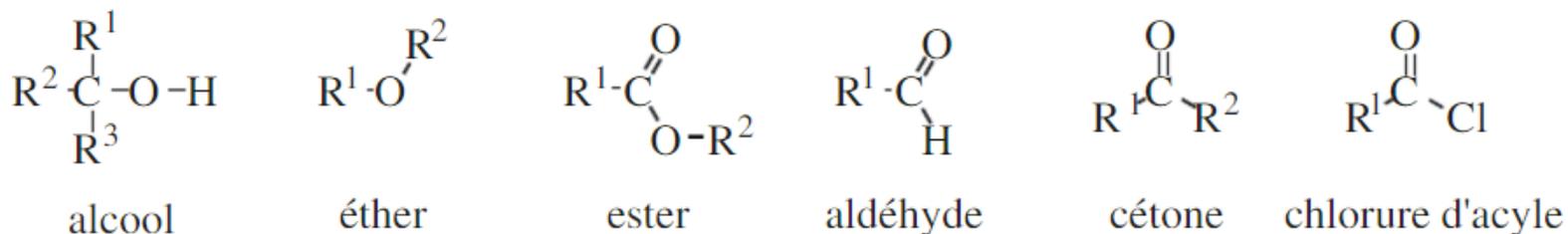


FIGURE 9.1 – Exemples de fonctions contenant une liaison carbone/oxygène

Les liaisons C – N :

Elles possèdent des propriétés comparables aux liaisons carbone/oxygène.

Liaison	$D / \text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$	distance / pm	Moment dipolaire / Debye
C–N	305	147	0,22
C=N	615	128	2,1
C≡N	887	116	3,5

TABLE 9.2 – Propriétés des liaisons carbone/azote

La figure 9.2 indique quelques fonctions organiques qui contiennent des liaisons carbone/azote, parfois associées à des liaisons carbone/oxygène.

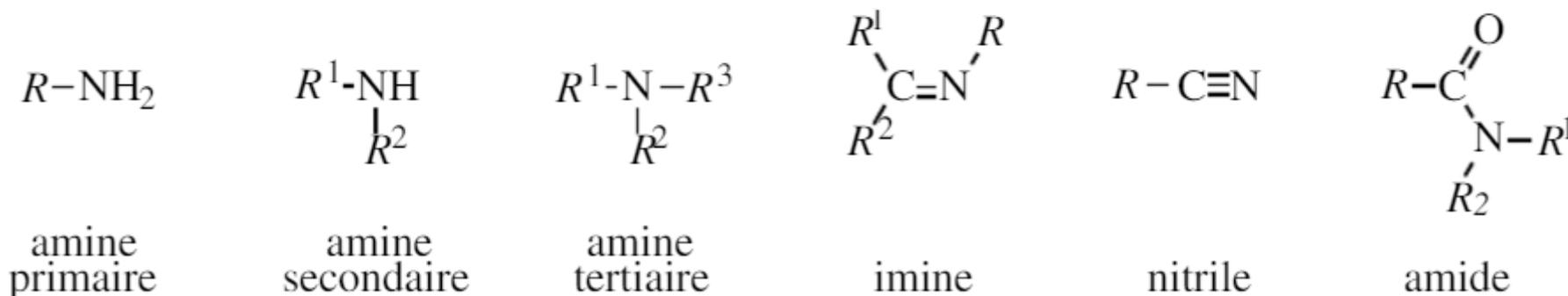


FIGURE 9.2 – Exemples de fonctions contenant une liaison carbone/azote

Les liaisons carbone – halogène :

Atome X	Électronégativité de X	Moment dipolaire de CH ₃ -X / Debye	Distance CH ₃ -X / pm
F	4,10	1,81	135
Cl	2,83	1,87	177
Br	2,74	1,80	194
I	2,21	1,64	214

TABLE 9.3 – Électronégativité des atomes d'halogène dans l'échelle d'ALLRED-ROCHOW, moment dipolaire des molécules d'halogénométhanés et longueur de liaison C-X

L'évolution du moment dipolaire de la molécule n'est pas monotone en fonction de la période de l'halogène, et reste à peu près constante. Ce résultat peut être interprété par le fait suivant : en descendant dans la classification périodique, la différence d'électronégativité entre l'atome de carbone et l'atome d'halogène diminue, mais la longueur de liaison augmente.

2) Nucléophilie et électrophilie

Ces concepts ont été introduits pour rationaliser les réactions observées, en particulier en chimie organique. L'objectif est de décrire les interactions entre deux structures (molécules ou ions), d'identifier dans ces structures les atomes qui vont réagir et de prédire ou justifier les liaisons qui vont se rompre ou se former.

Le formalisme des flèches courbes :

La formation d'une liaison entre deux atomes est décrite par la localisation d'un doublet d'électrons entre deux atomes. La rupture d'une liaison entre deux atomes est décrite par le départ du doublet d'électrons qui assure la liaison entre deux atomes.

Les centres nucléophiles :

Nucléophile = « qui aime les noyaux », ie les centres positifs

Les réactifs nucléophiles sont des réactifs porteurs d'un doublet non liant ou faiblement lié pouvant se lier à un atome d'une autre molécule en créant une liaison.

Ils peuvent être classés en trois catégories :

- Nu^- , les nucléophiles pour lesquels l'atome porteur du doublet libre utilisé est aussi porteur d'une charge formelle négative
- Nu , les nucléophiles pour lesquels l'atome porteur du doublet libre utilisé est neutre ;
- Nu-H les nucléophiles pour lesquels l'atome porteur du doublet libre utilisé est aussi porteur d'un atome d'hydrogène.

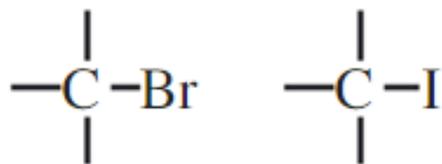
Les centres électrophiles :

Électrophile = « qui aime les électrons »

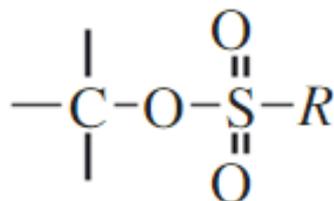
Les centres électrophiles sont des atomes déficients en électrons ou qui portent un doublet qui peut se séparer de cet atome.

Cela correspond à trois possibilités électroniques :

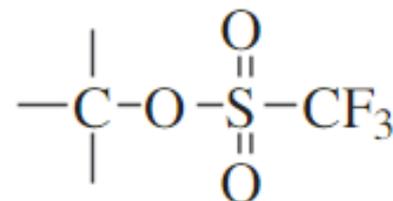
- l'atome porte une case électronique vacante, c'est-à-dire ne vérifie pas la règle de l'octet par manque d'un doublet d'électrons;
- l'atome porte une liaison multiple et un doublet de cette liaison peut se localiser sur un atome voisin plus électronégatif;
- l'atome est lié par une liaison simple à un atome ou groupe d'atomes et cette liaison peut se rompre de façon non symétrique par localisation du doublet de liaison sur l'atome ou groupe d'atomes voisin. Les électrophiles réagissent avec les nucléophiles.



halogénoalcanes



sulfonates



trifluorométhylsulfonates

FIGURE 9.3 – Exemples de molécules où le carbone représenté est électrophile

Les groupes nucléofuges ou groupements partants :

Nucléofuge = groupement qui quitte les noyaux.

Il s'agit donc d'un atome ou groupement d'atomes lié à un carbone initialement déficient en électron qui quitte l'édifice par rupture non symétrique de la liaison (qualifiée de rupture hétérolytique). Le doublet qui assure la liaison entre l'atome électrophile et le groupe partant se localise sur le groupe nucléofuge : cela décrit la rupture de la liaison, le groupe nucléofuge emportant le doublet de liaison (rupture non symétrique). De façon attendue, la liaison qui lie un atome de carbone à un atome relativement électronégatif se rompt de façon hétérolytique, l'atome électronégatif emportant avec lui de façon formelle le doublet de liaison.

Les groupes nucléofuges comportent des atomes électronégatifs.

Il existe aussi deux termes importants utilisés en chimie organique pour désigner des participants à une réaction chimique. On appelle

- substrat, la molécule ou l'ion le plus précieux, le plus coûteux, contenant le plus grand nombre d'atomes de carbone.
- réactif, un participant à la réaction qui est moins coûteux, de structure simple. Tout réactif inorganique est qualifié de réactif. La distinction réactif/substrat peut être assez arbitraire si les deux participants jouent un rôle comparable.

Les classes de substrat :

L'étude de la réactivité des carbones saturés électrophiles liés à un groupe partant montre que les mécanismes suivis dépendent de la nature des atomes (carbone ou hydrogène) auxquels le carbone est lié.

On distingue les substrats :

- primaires : l'atome de carbone est lié au plus à un atome de carbone ;
- secondaires : l'atome de carbone est lié à deux atomes de carbone ;
- tertiaires : l'atome de carbone est lié à trois atomes de carbone.

La réactivité des substrats allyliques et benzyliques est aussi suffisamment particulière pour distinguer ces structures.

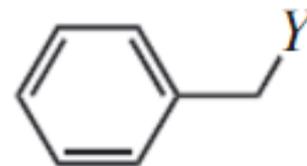
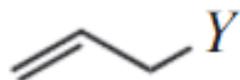


FIGURE 9.4 – Structure générique des substrats allyliques et benzyliques

3) Réactions de substitution nucléophile aliphatique

1) Equation de réaction

Lors d'une réaction de substitution, il y a remplacement d'un atome ou groupement d'atomes. En chimie organique, l'atome qui subit la réaction de substitution est un atome de carbone. Le qualificatif aliphatique recouvre un très grand nombre de structures car il désigne des structures cycliques ou acycliques, linéaires ou ramifiées, avec ou sans liaisons multiples. Il est en pratique opposé à la notion de composé aromatique. Appliqué aux réactions de substitution, le terme aliphatique limite ces réactions aux réactions sur les carbones saturés, c'est-à-dire ne possédant pas de liaison multiple.

Une réaction de substitution nucléophile aliphatique met en présence un réactif nucléophile et un substrat comprenant un carbone saturé porteur d'un groupement nucléofuge (celui-ci est donc lié à un carbone électrophile). Le réactif nucléophile se substitue au groupement nucléofuge.

Exemples :

Les réactions de substitutions nucléophiles aliphatiques ont un rôle assez modeste en synthèse organique mais leurs aspects cinétiques et stéréochimiques ont été l'objet d'un nombre considérable d'études.

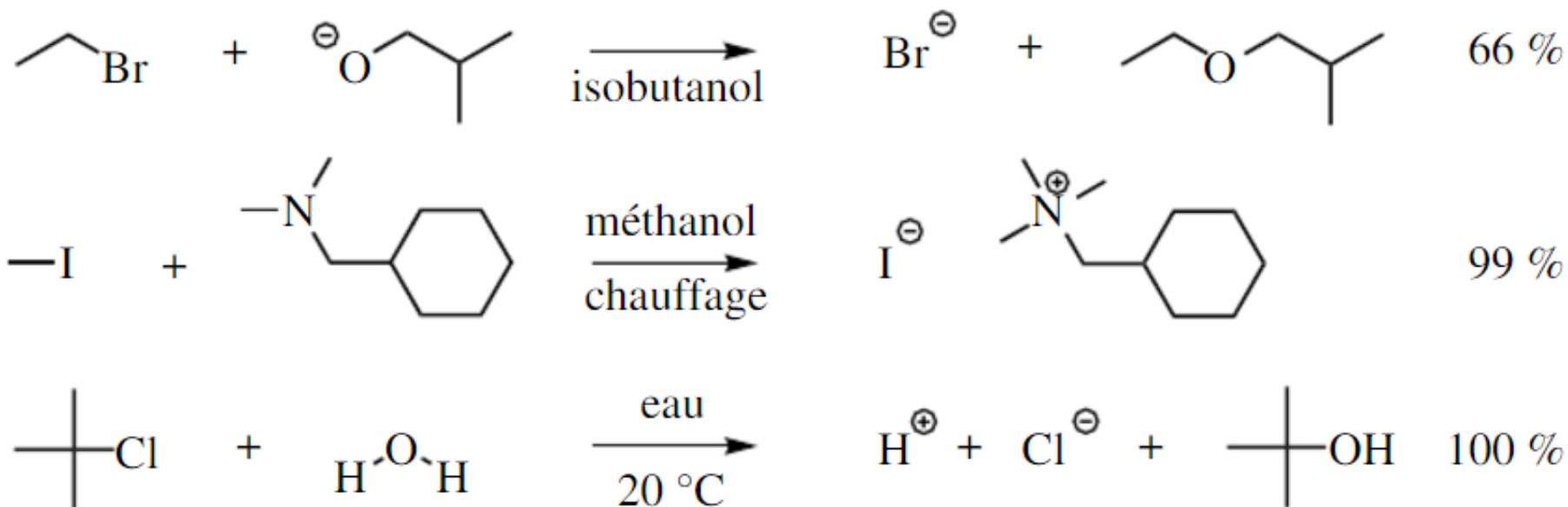


FIGURE 9.5 – Exemples de réactions de substitutions nucléophiles aliphatiques

Nous admettrons que dans les conditions opératoires retenues, le produit majoritaire correspond au produit qui se forme le plus vite.

2) Mécanisme bimoléculaire

Dans le cas de réactions utilisant un substrat primaire, les études expérimentales mettent en évidence une cinétique d'ordre global égal à deux et d'ordres partiels égaux à un par rapport au substrat et un par rapport au nucléophile. La loi de vitesse est de la forme :

$$r = k_2[R - Y][Nu^-]$$

où Y désigne un groupe partant quelconque. Ce résultat est compatible avec une réaction en un acte élémentaire bimoléculaire. C'est le cas du mécanisme S_N2 (l'indice 2 est utilisé pour signifier le caractère bimoléculaire du processus) :

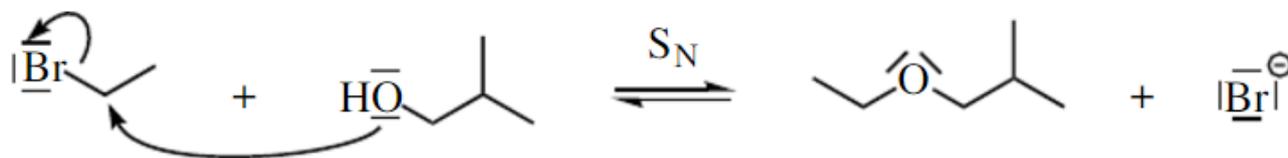


FIGURE 9.6 – Mécanisme S_N2 de substitution du bromoéthane par un ion alcoolate

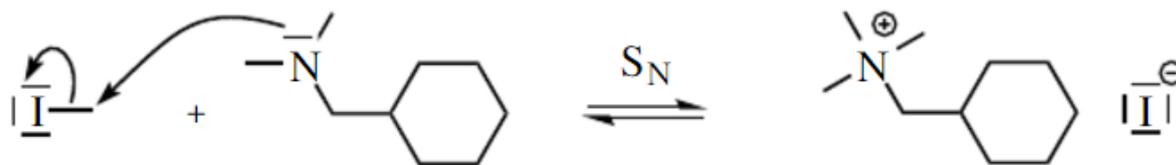


FIGURE 9.7 – Mécanisme S_N2 de substitution de l'iodométhane par une amine tertiaire

Dans le cas des nucléophiles de type $[\text{Nu-H}]$, le mécanisme se poursuit par une déprotonation rapide du produit de substitution nucléophile :

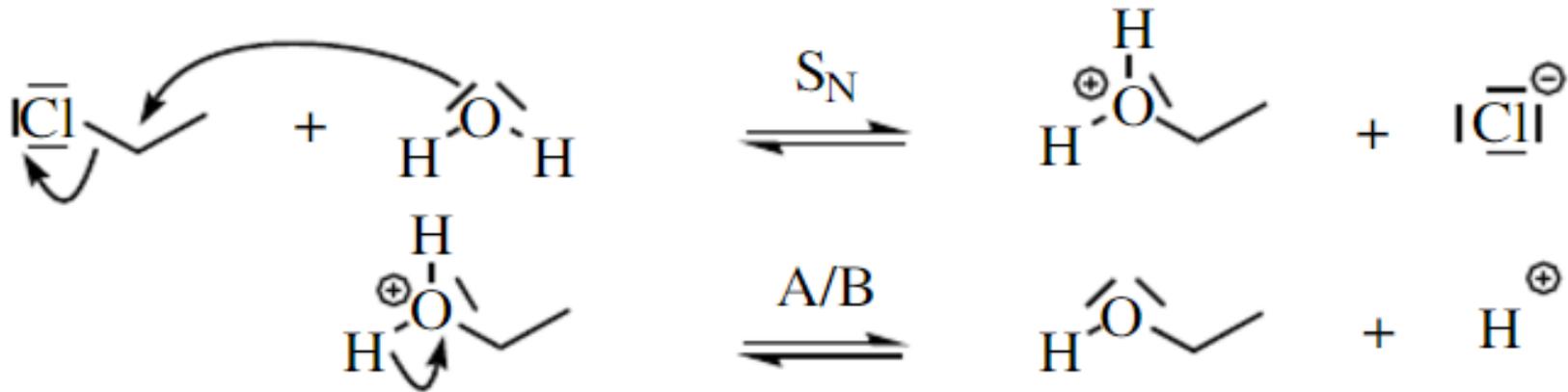
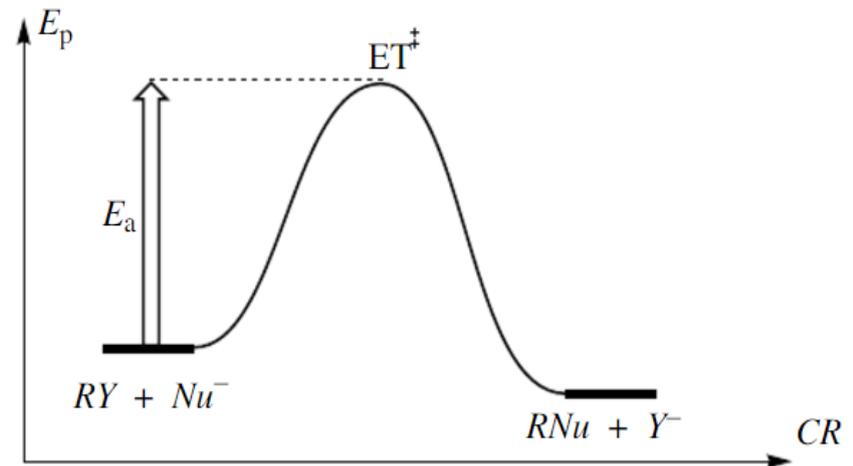


FIGURE 9.8 – Mécanisme $\text{S}_\text{N}2$ de substitution du chloroéthane par l'eau

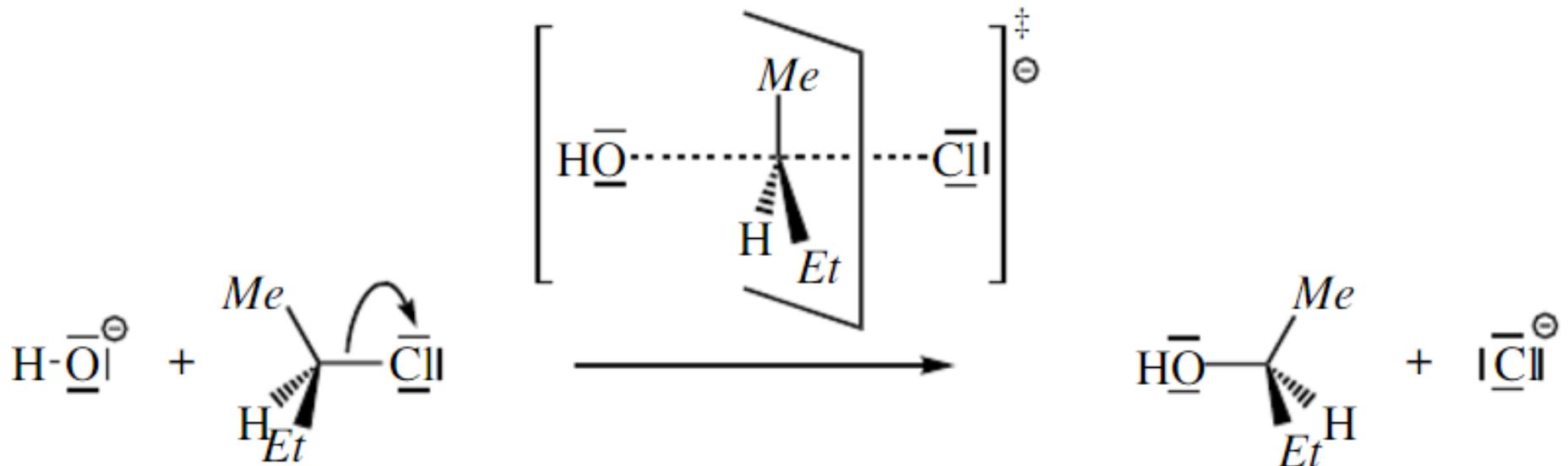
Le profil énergétique d'une réaction se déroulant suivant un mécanisme $\text{S}_\text{N}2$ est schématisé ci-contre :

La coordonnée en abscisse notée CR est appelée coordonnée de réaction et traduit l'évolution de la géométrie du système microscopique au cours de la transformation élémentaire : diminution de la longueur de liaison C-Nu et augmentation de la longueur de la liaison C-Y.



État de transition et conséquences stéréochimiques :

L'acte élémentaire de la réaction de type S_N2 étant unique, la rupture de la liaison C-Y et la formation de la liaison Nu-C ont lieu lors du même acte élémentaire : le processus est dit **concerté**. Dans ce processus, l'état de transition est à peu près symétrique : la réaction est alors dite **synchrone**. Pour des raisons géométriques, le processus ne peut se réaliser que dans une configuration précise du système : le nucléophile ne peut former la liaison Nu-C que s'il arrive en position anti par rapport à la liaison C-Y. L'état de transition de ce processus est constitué du groupe alkyle devenu localement plan et des groupes nucléophile et nucléofuge en cours d'arrivée et de départ :



Lors du processus, si l'atome de carbone fonctionnel est stéréogène, sa configuration est inversée, phénomène appelé **inversion de WALDEN**. Si les ordres de priorité définis par les règles de CAHN, INGOLD et PRELOG ne sont pas modifiés (ce qui est le plus souvent le cas), il y a aussi changement de descripteur stéréochimique R/S.

Une réaction de substitution nucléophile qui suit le mécanisme S_N2 possède donc la propriété stéréochimique suivante : le choix du stéréoisomère substrat fixe la stéréochimie du produit d'arrivée. Une réaction qui vérifie cette propriété est qualifiée de **réaction stéréospécifique**.

Les réactions se déroulant suivant un mécanisme S_N2 appartiennent à la catégorie des réactions stéréospécifiques.

Dans l'exemple précédent, le stéréoisomère de descripteur stéréochimique R du 2-chlorobutane conduit au stéréoisomère S du butan-2-ol. Le stéréoisomère de descripteur stéréochimique S du 2-chlorobutane conduit au stéréoisomère R du butan-2-ol.

Réactions stéréosélectives et réactions stéréospécifiques :

Ces deux termes décrivent les conséquences du déroulement stéréochimique d'une réaction.

Une réaction est qualifiée de stéréosélective si, pouvant a priori conduire à plusieurs composés stéréoisomères, elle conduit préférentiellement ou exclusivement à l'un d'entre eux (éventuellement à un nombre restreint d'entre eux).

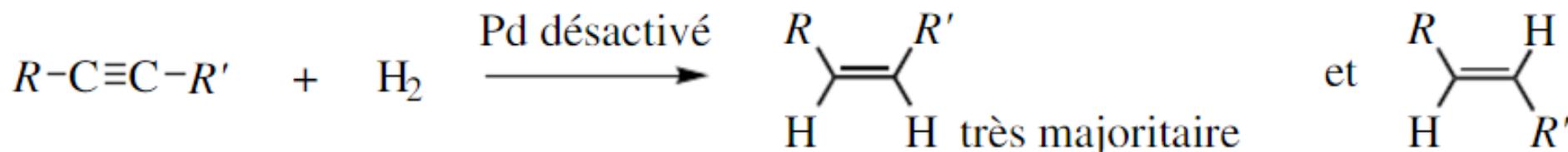
Suivant la relation d'énantiomérisie ou de diastéréomérisie liant les produits, la réaction sera qualifiée d'énantiosélective ou de diastéréosélective. La stéréosélectivité est quantifiable, une réaction peut être plus ou moins stéréosélective selon qu'elle conduit de façon plus ou moins exclusive à un (ou quelques) stéréoisomère(s) particulier(s).

Une réaction est qualifiée de stéréospécifique si elle est stéréosélective et si la configuration des produits obtenus dépend de la configuration des réactifs.

La stéréospécificité est une notion logique et n'est pas quantifiable : une réaction présente ou non une stéréospécificité, laquelle est intimement liée à son mécanisme. Établir la stéréospécificité d'une réaction nécessite d'analyser la stéréochimie du processus sur un composé, puis sur un stéréoisomère de configuration de celui-ci.

Exemple de réaction stéréosélective : hydrogénation limitée des alcynes disubstitués :

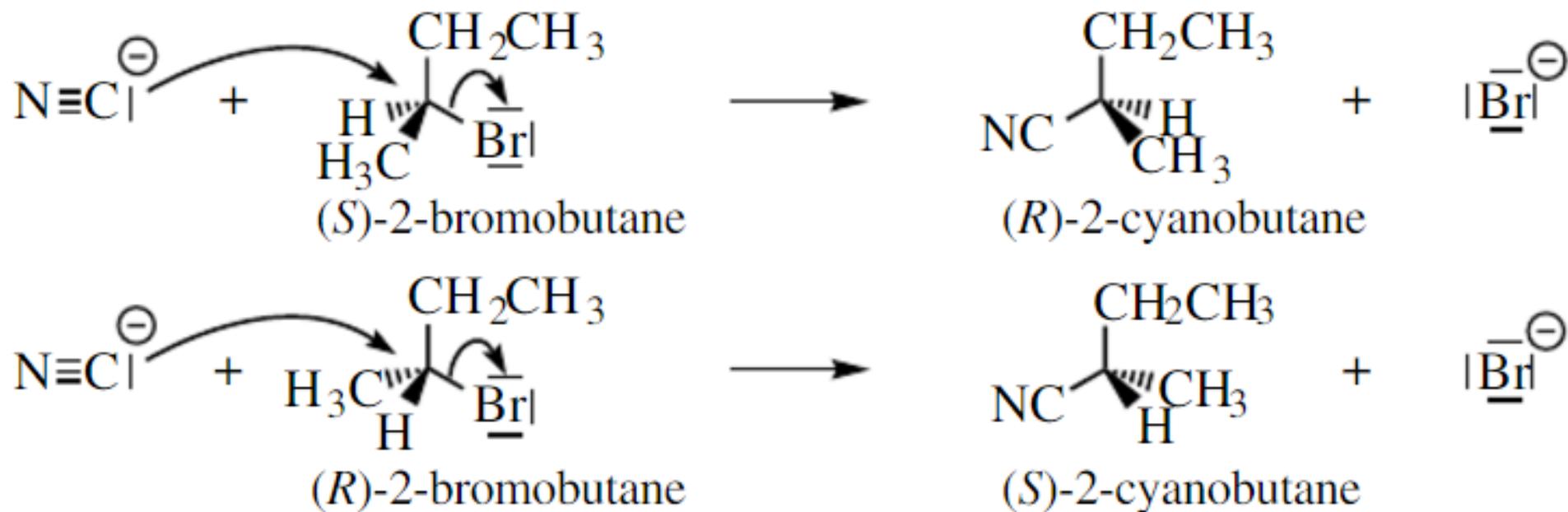
L'addition de dihydrogène sur les triples liaisons carbone/carbone réalisée en présence d'un catalyseur solide (palladium désactivé) conduit aux alcènes correspondants :



La formation de l'un des stéréoisomères possibles montre que cette réaction est stéréosélective. Le fait qu'il soit très majoritaire permet de dire qu'elle est très stéréosélective. En revanche, elle n'est pas stéréospécifique car il n'est pas possible de choisir un stéréoisomère réactif.

Exemple de réaction stéréospécifique : substitution nucléophile de mécanisme S_N2 :

Substrat secondaire (2-bromobutane), bon nucléophile : l'ion cyanure, solvant aprotique polaire. Le choix du stéréoisomère substrat fixe le stéréoisomère obtenu :



Une réaction de substitution nucléophile qui suit le mécanisme S_N2 est une réaction stéréospécifique.

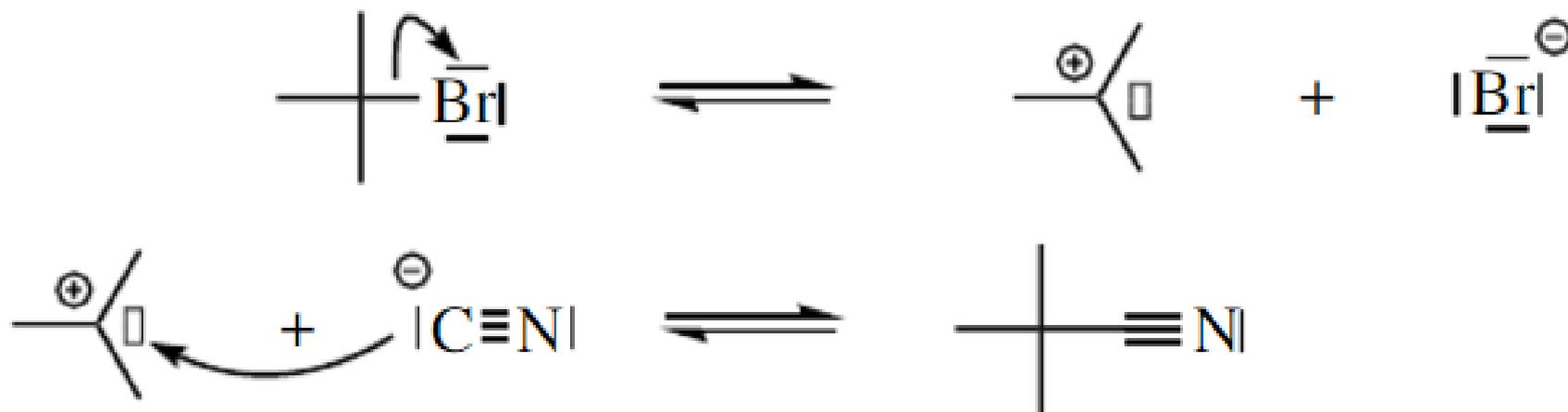
3) Mécanisme monomoléculaire

Mécanisme, cinétique et profil énergétique :

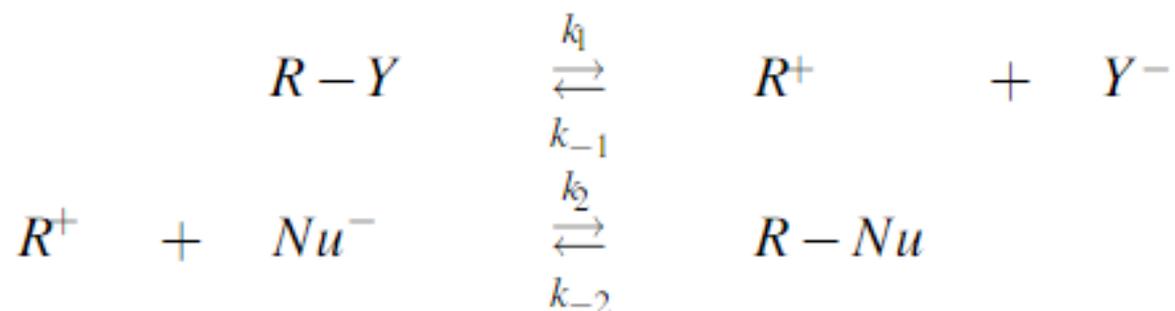
Dans les réactions utilisant un substrat tertiaire, les études expérimentales mettent en évidence une cinétique d'ordre global égal à un, et d'ordres partiels égaux à un par rapport au substrat et à zéro par rapport au nucléophile. La loi de vitesse est de la forme :

$$r = k_1[R - Y]$$

Ce résultat est compatible avec un mécanisme en deux actes élémentaires dont l'étape cinétiquement déterminante est monomoléculaire. Le mécanisme est présenté ci-dessous dans le cas de la substitution du 2-bromo-2-méthylpropane par les ions cyanure :



Le mécanisme fait apparaître un intermédiaire réactionnel où un atome de carbone porte à la fois une case vacante et une charge formelle positive. Il s'agit donc d'un électrophile fort qui réagit facilement et rapidement avec les nucléophiles. On réserve usuellement le nom de carbocation aux espèces où la charge positive est portée par un atome de carbone lié à trois autres atomes de carbone ou atomes d'hydrogène. Notons à nouveau que dans le cas d'un nucléophile de type $|\text{Nu}-\text{H}$, le mécanisme se poursuit par une déprotonation rapide du produit de substitution nucléophile. L'analyse cinétique détaillée du mécanisme permet de comprendre la loi cinétique d'ordre 1. Les constantes de vitesse de chaque acte élémentaire sont :



La vitesse d'apparition du composé de substitution est notée r et vaut par définition :

$$r \stackrel{\text{déf}}{=} \frac{d[\text{RNU}]}{dt}$$

En appliquant la loi de VAN'T HOFF aux actes élémentaires, on établit :

$$\frac{d[RNu]}{dt} = k_2[R^+][Nu^-] - k_{-2}[RNu].$$

Le carbocation est un intermédiaire réactionnel. En lui appliquant le principe de BODENSTEIN (Approximation de l'État Quasi-Stationnaire) :

$$\frac{d[R^+]}{dt} = k_1[RY] - k_{-1}[R^+][Y^-] - k_2[R^+][Nu^-] + k_{-2}[RNu] \approx 0$$

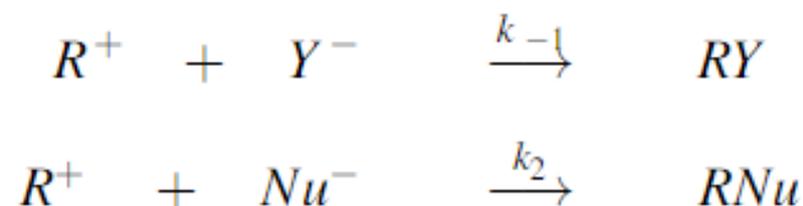
il est possible d'extraire :

$$[R^+] = \frac{k_1[RY] + k_{-2}[RNu]}{k_{-1}[Y^-] + k_2[Nu^-]}$$

et en reportant cette valeur dans l'expression de r :

$$r = k_2[Nu^-] \frac{k_1[RY] + k_{-2}[RNu]}{k_{-1}[Y^-] + k_2[Nu^-]} - k_{-2}[RNu].$$

Analysons maintenant les actes élémentaires -1 et 2 :



Le **nucléofuge** Y^- est par nature un nucléophile. Par conséquent, comparer ces deux actes revient à comparer la nucléophilie de Y^- par rapport à celle de Nu^- . Le but étant de synthétiser le produit de substitution RNu , deux solutions sont possibles : choisir un nucléophile Nu^- meilleur que Y^- (on aura alors $k_2 \gg k_{-1}$) et/ou introduire le nucléophile en grand excès (on aura alors $[Nu^-] \gg [Y^-]$). Cette deuxième solution est la plus souvent utilisée, les nucléophiles étant la plupart du temps peu coûteux et faciles d'accès. Dans ces conditions, $k_2 [Nu^-] \gg k_{-1} [Y^-]$ et l'expression de r se simplifie alors en :

$$r = k_1 [RY].$$

On retrouve l'expression expérimentale de la vitesse de réaction d'un processus monomoléculaire, dont l'étape cinétiquement déterminante est la formation du carbocation.

La coordonnée réactionnelle C.R. est différente pour les deux étapes : pour simplifier, nous pourrions considérer que l'augmentation de C.R. traduit l'augmentation de la longueur de la liaison C-Y, notée $d(C-Y)$, à $d(C-Nu)$ constante lors de la première étape et la diminution de $d(C-Nu)$ à $d(C-Y)$ constante lors de la deuxième étape.

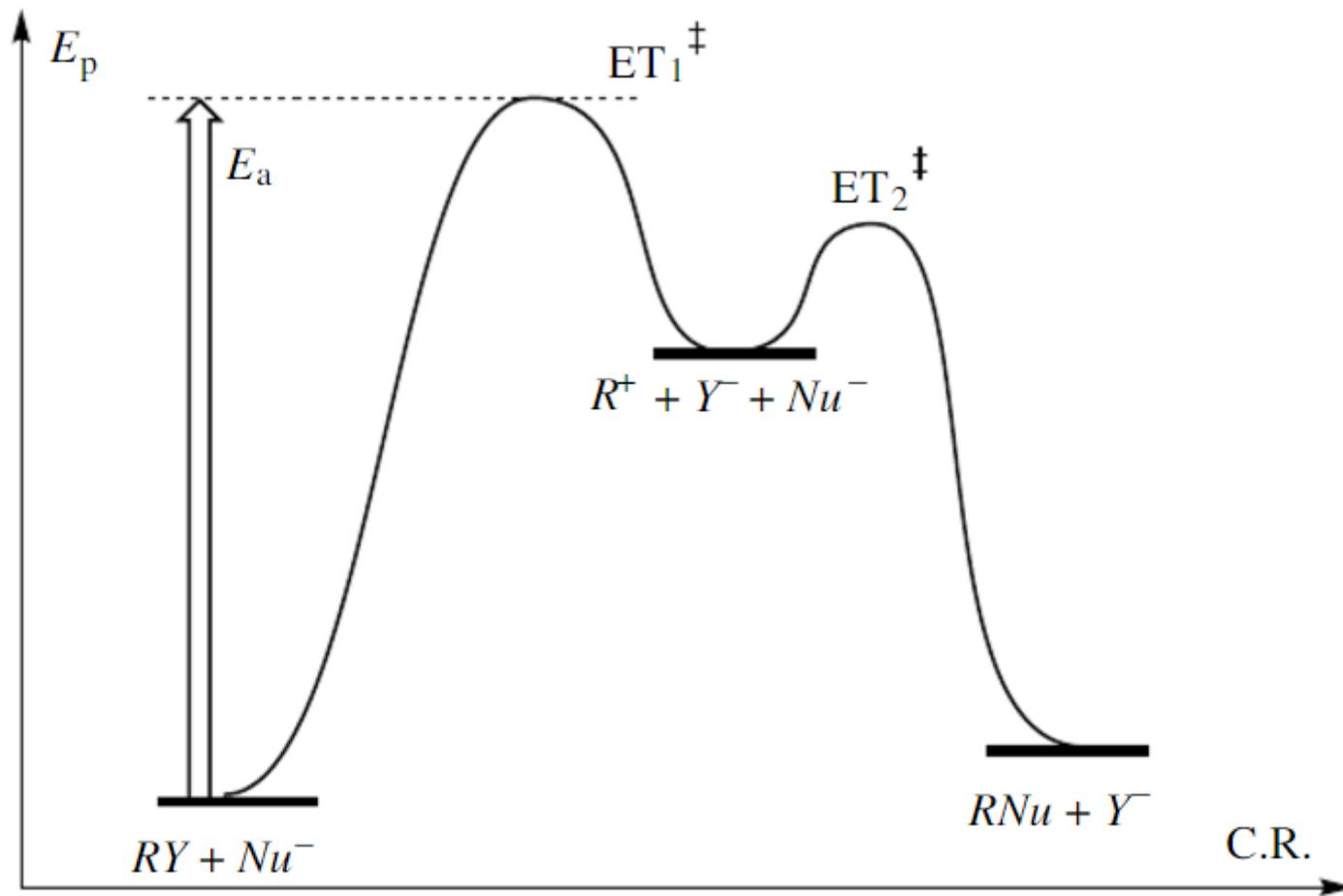


FIGURE 9.15 – Profil énergétique d'une réaction se déroulant suivant un mécanisme S_N1

Stabilité relative des carbocations et structure :

L'étude de la stabilité des espèces ioniques est une pierre angulaire des justifications d'orientation ou de réactivité en chimie organique.

En effet, la formation d'un intermédiaire réactif sur le chemin de réaction suivi nécessite une importante énergie d'activation. Ce chemin sera envisageable s'il existe des facteurs qui ont tendance à stabiliser cet intermédiaire. Il faut donc acquérir des connaissances et recueillir des éléments d'appréciation qui nous permettent d'analyser la stabilité relative des intermédiaires formés. Deux facteurs essentiels sont à analyser :

- les facteurs structuraux, intrinsèques à l'espèce (effets électroniques, stériques, de substituants...);
- les effets de milieu, principalement le solvant.

Les effets de milieu résultent essentiellement de l'interaction électrostatique entre le solvant dans son ensemble et l'espèce dont on étudie la stabilité au sein du solvant. La stabilisation des espèces ioniques en raison des effets structuraux repose sur un principe très général de délocalisation de la charge (les espèces chargées sont beaucoup plus sensibles aux effets structuraux d'origine électronique que les espèces neutres). Cette délocalisation peut résulter :

- d'une déformation globale du nuage électronique, d'autant plus facile que les électrons sont nombreux (effets inductifs);
- de l'existence de plusieurs formes mésomères de l'ion, la charge formelle pouvant être portée par différents atomes (effets mésomères).

Dans le cas particulier des carbocations, l'expérience montre que le nombre d'atomes de carbones liés à l'atome porteur de la charge formelle positive est un élément important. Pour faciliter la discussion, les carbocations sont classés suivant le nombre d'atomes de carbone directement liés à l'atome de carbone porteur de la charge positive.

Carbocation primaire		carbocation secondaire	carbocation tertiaire
R_I^+		R_{II}^+	R_{III}^+
$\begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{H}-\text{C}^{\oplus} \\ \\ \text{H} \end{array}$	et	$\begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{C}-\text{C}^{\oplus} \\ \\ \text{H} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{C} \\ \\ \text{C}-\text{C}^{\oplus} \\ \\ \text{C} \end{array}$

R^+	$E / \text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$
CH_3^+	346
$\text{CH}_3-\text{CH}_2^+$	188
$(\text{CH}_3)_2\text{CH}^+$	73
$(\text{CH}_3)_3\text{C}^+$	0
$\text{H}_2\text{C}=\text{CH}_2-\text{CH}_2^+$	100
$\text{Ph}-\text{CH}_2^+$	26
$\text{H}_2\text{C}=\text{CH}-\text{C}^+(\text{CH}_3)_2$	-30
$\text{H}_2\text{C}=\text{CH}-\text{CH}^+-\text{CH}_3$	21

Le tableau ci-contre montre l'énergie relative des carbocations en phase gazeuse. Les quatre premiers éléments de la série montrent que la stabilité du carbocation augmente avec sa classe.

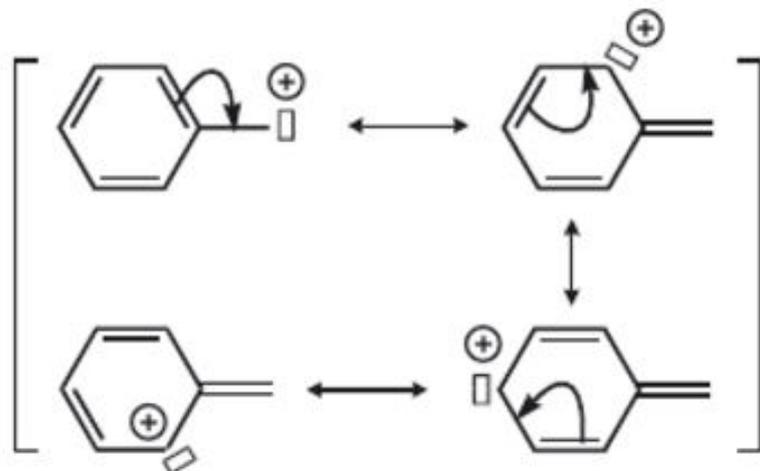
Il existe d'autres éléments électroniques qui stabilisent les carbocations : il s'agit de la présence

de liaisons doubles ou de noyaux aromatiques liés à l'atome de carbone portant la charge positive. Dans le cas des carbocations allyliques et benzyliques, l'écriture de formes mésomères permet d'expliquer les éléments stabilisants apportés par la présence de la double liaison C=C ou du noyau aromatique.

Les derniers exemples sont ceux de carbocations primaires, secondaires ou tertiaires, mais présentant une possibilité de mésomérie :



carbocation allylique



carbocation benzylique

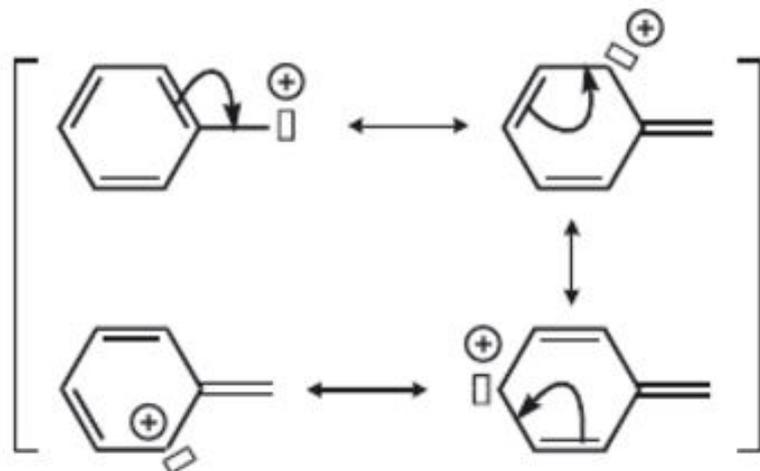
Les carbocations présentant plusieurs formes mésomères représentatives sont plus stables que les carbocations de même classe ne présentant pas de forme mésomère. Ces carbocations sont dits stabilisés par délocalisation, traduite par l'écriture de formules mésomères.

On parle aussi de stabilisation par mésomérie. On dit qu'une double liaison ou un noyau aromatique (ou cycle aromatique) sont mésomères donneurs.

Les derniers exemples sont ceux de carbocations primaires, secondaires ou tertiaires, mais présentant une possibilité de mésomérie :



carbocation allylique



carbocation benzylique

Les carbocations présentant plusieurs formes mésomères représentatives sont plus stables que les carbocations de même classe ne présentant pas de forme mésomère. Ces carbocations sont dits stabilisés par délocalisation, traduite par l'écriture de formules mésomères.

On parle aussi de stabilisation par mésomérie. On dit qu'une double liaison ou un noyau aromatique (ou cycle aromatique) sont mésomères donneurs.

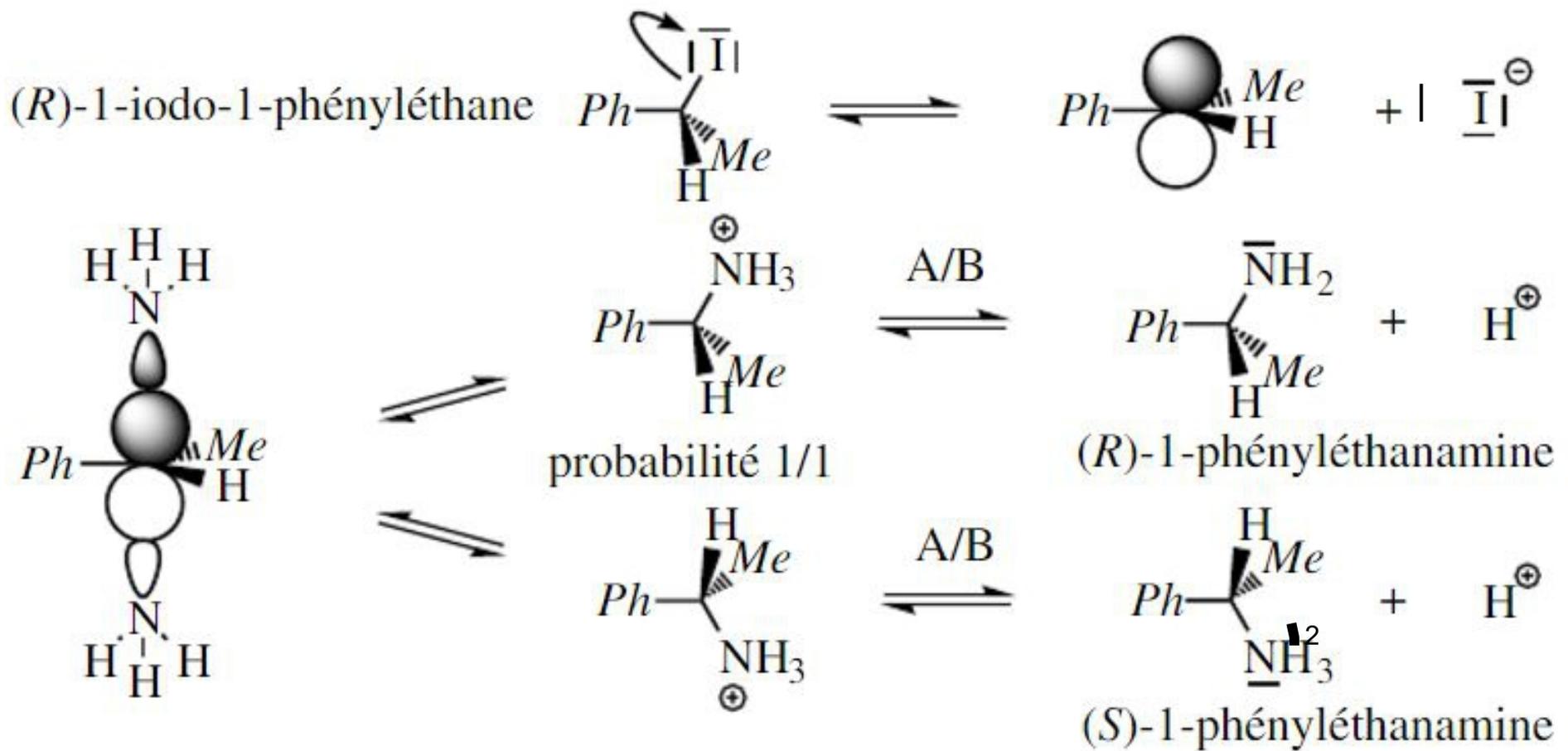


où le symbole " > " signifie « plus stable que ».

Géométrie du carbocation et conséquences stéréochimiques

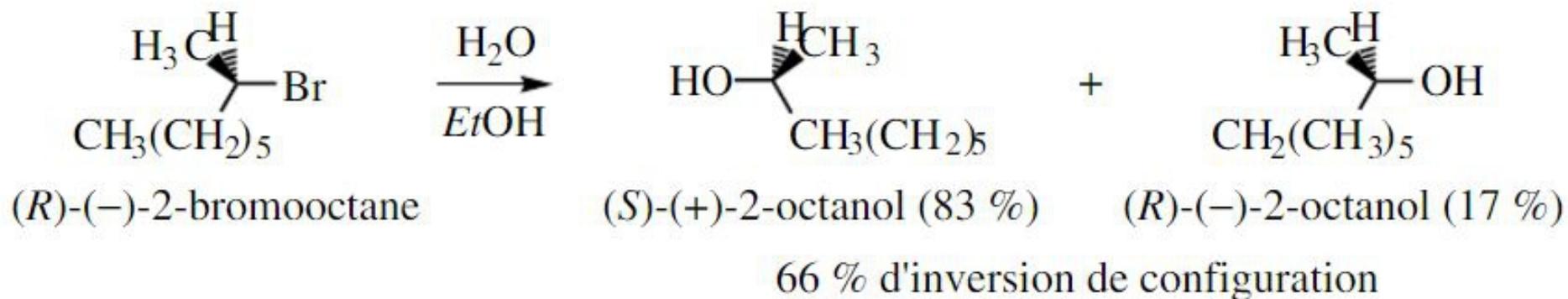
Les analyses expérimentales autant que les modélisations de mécanique quantique confirment une structure localement plane pour le carbocation (de type AX_3E_0). En l'absence de source de chiralité (intrinsèque ou due au milieu), les deux demi-espaces définis par le plan de symétrie du carbocation sont équivalents. En conséquence, l'approche du nucléophile par l'un des deux demi-espaces est équivalente : **il y a équiprobabilité de formation de la liaison sur une face ou l'autre du carbocation, conduisant à la formation d'un mélange racémique.**

Exemple de racémisation lors d'une réaction se déroulant suivant un mécanisme S_N1 (page suivante)



Les réactions se déroulant suivant un mécanisme $\text{S}_{\text{N}}1$ ne sont donc pas stéréosélectives dans le cas d'un substrat ne présentant pas d'autre source de chiralité que le carbone fonctionnel.

En présence de source stéréogène, la réaction peut être stéréosélective. On peut évoquer deux raisons principales : d'une part, la molécule possède un autre centre stéréogène que le carbone fonctionnel, auquel cas le carbocation reste chiral, et les deux demi-espaces définis plus haut ne sont plus équivalents. D'autre part, le carbocation peut, pour des raisons cinétiques, être dissymétriquement solvato. Par exemple, lors de l'hydrolyse du (R)-(-)-2-bromooctane en l'absence de base, on observe une cinétique d'ordre global 1 avec néanmoins une persistance du pouvoir rotatoire du milieu : il y a un excès énantiomérique de 66 % pour le produit correspondant à l'inversion de configuration :



Cette perte seulement partielle d'activité optique est interprétée par le fait que le carbocation n'est pas « libéré » de son contre-ion bromure. L'ionisation du substrat ne conduit pas à des ions parfaitement et symétriquement solvatés, mais à une paire d'ions formant un ensemble chiral. La racémisation de la paire d'ions est alors plus lente que l'addition du nucléophile, qui ne peut se faire géométriquement que sur la face du carbocation non occupée par l'ion bromure.

4) Compétition entre les mécanismes mono- et bimoléculaires

Les deux mécanismes de réaction de substitution nucléophile sont priori possibles pour une réaction donnée. Il faut donc analyser les facteurs intrinsèques (nature du groupe partant, du nucléophile) et les facteurs de milieu (solvant) pour déterminer le type de mécanisme mis en jeu.

Influence de la classe du substrat

La classe du substrat est le principal facteur d'influence sur la vitesse des réactions de substitution nucléophile.

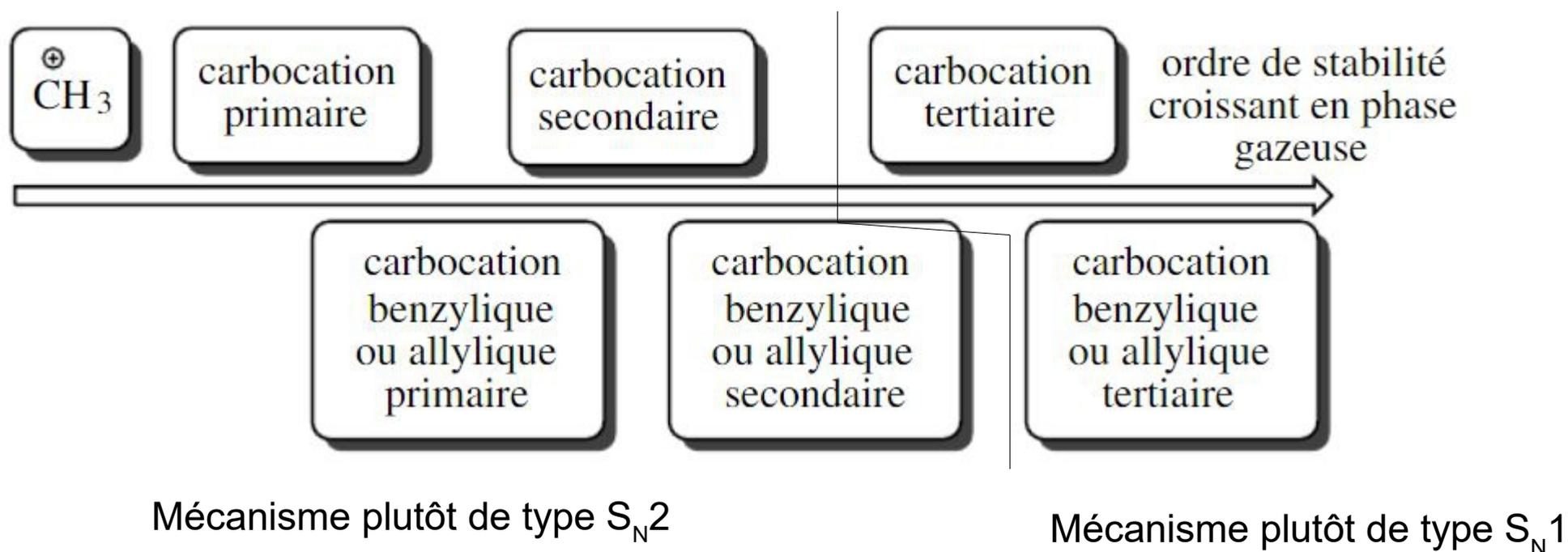
On peut montrer que :

les halogénoalcane primaires et secondaires réagissent beaucoup plus vite que les tertiaires suivant un mécanisme S_N2 ;

les halogénoalcane tertiaires réagissent beaucoup plus vite que les primaires et secondaires suivant un mécanisme S_N1 .

Des résultats similaires sont observés pour la plupart des autres groupes partants.

Ordres de stabilité relative des carbocations :

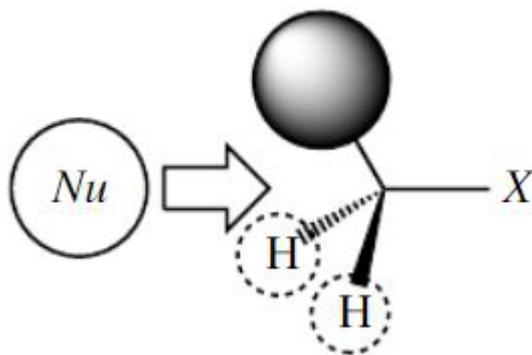


Plus le carbocation est stable et plus il y a de chance que la réaction de substitution soit une S_N1 . Mais cela ne fait pas tout, d'autres paramètres sont également à prendre en compte.

Influence de l'encombrement

Dans le cas du mécanisme S_N2 , l'encombrement stérique est un facteur déterminant pour la constante de vitesse. Car lors du mécanisme concerté S_N2 , le nucléophile doit pouvoir interagir avec le carbone fonctionnel.

Donc la présence de groupe volumineux au voisinage du carbone fonctionnel ralentit le processus :



Lors du mécanisme S_N1 , l'étape cinétiquement déterminante de formation du carbocation n'est que faiblement influencée par la gêne stérique lors de la transformation du carbone fonctionnel AX_4 en AX_3 .

Donc plus l'encombrement stérique du carbone fonctionnel est faible, et plus il est probable d'avoir une S_N2 .

Influence de la nature du nucléophile

Plus un nucléophile est réactif et plus les mécanismes en S_N2 sont favorisés. La réactivité relative des nucléophiles, souvent appelée **nucléophilicité**, est évaluée par la comparaison des constantes de

vitesse de réaction sur un substrat donné (ici l'iodométhane), dans des conditions de température et de solvant données (25°C et dans le méthanol).

Réactivité du nucléophile	Nucléophile	$\frac{k(\text{nucléophile})}{k(\text{méthanol})}$
Très bons	I^- , HS^- , RS^-	$> 10^5$
Bons	Br^- , HO^- , RO^- , NC^- , N_3^-	10^4
Assez bons	Cl^- , NH_3	10^3
Médiocres	F^- , $RCOO^-$	$10^1 - 10^2$
Faibles	H_2O , ROH	1
Très faibles	$RCOOH$	10^{-2}

TABLE 9.8 – Nucléophilie des principaux nucléophiles

Plus un ion est polarisable (ie plus son nuage électronique est déformable (l'élément est peu électronégatif)) et plus il sera apte à former une liaison avec un atome de carbone

Influence du solvant

Un critère important pour estimer l'effet du solvant sur le déroulement d'une réaction est la polarité du solvant.

Ici, le terme « polarité du solvant » désigne l'ensemble de ses propriétés électrostatiques microscopiques et macroscopiques. Deux paramètres sont importants :

- la constante diélectrique relative ϵ_r du solvant. Il intervient dans la valeur du champ électrique local créé par le solvant (niveau macro).
- le moment dipolaire μ (niveau micro).

Nous accepterons, dans un souci de simplification, que le terme « polarité du solvant » désigne son aptitude à solubiliser les ions ou les molécules de fort moment dipolaire.

Cas des réactions S_N1 :

Solvant S	Constante diélectrique relative ϵ_r	Moment dipolaire / Debye	$\frac{k_1(S)}{k_1(\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H})}$
$\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}$	6,6	1,7	1
CH_3OH	33	1,7	4
HCO_2H	58	1,5	5×10^3
H_2O	78,5	1,8	$1,5 \times 10^5$

TABLE 9.9 – Constantes de vitesse relatives d'ordre 1 de solvolysse du 2-chloro-2-méthylpropane à 25 °C

Lors d'une réaction de substitution nucléophile, une augmentation de polarité du solvant accélère les réactions se déroulant suivant un mécanisme S_N1 .

Rappelons qu'un solvant polaire et ayant une forte constante diélectrique relative solvate (donc stabilise) d'autant mieux une espèce qu'elle est chargée ou polaire. L'étape cinétiquement déterminante étant la formation du carbocation, l'étude ne porte que sur cette étape.

- dans le cas d'un substrat neutre, la nature du solvant n'a que peu d'influence sur sa solvataion ;
- les produits de l'étape cinétiquement déterminante sont ioniques, ils sont d'autant mieux stabilisés que le solvant est polaire.

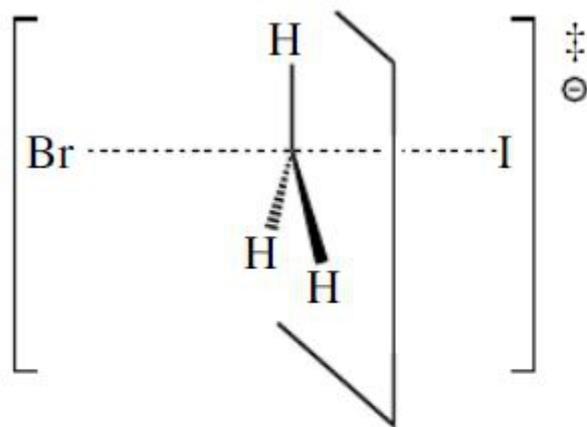
Donc, les solvants polaires favorisent les S_N1 en facilitant la coupure hétérolytique de la liaison polaire C-X et en stabilisant l'intermédiaire, donc augmentant la vitesse.

Cas des réactions S_N2 :

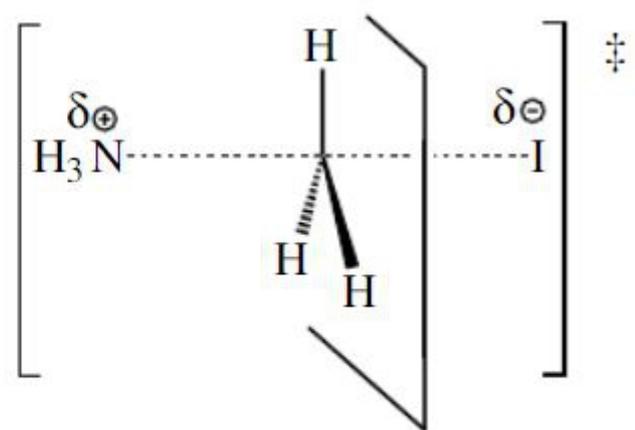
Dans ce cas, l'étape cinétiquement déterminante ne conduisant pas à la formation d'intermédiaires de réaction, il est nécessaire de raisonner directement sur la stabilisation de l'état de transition.

Réactions S_N2 avec un nucléophile chargé :

Le système possède une charge tout au long de la coordonnée réactionnelle. En début de réaction, la charge est localisée sur le nucléophile, et en fin de réaction sur le nucléofuge. Dans l'état de transition, la charge se développe sur l'ensemble du système, et constitue donc un ensemble chargé volumineux, moins bien solvato par un solvant polaire.



État de transition anionique dans le cas d'un nucléophile anionique



État de transition développant un moment dipolaire dans le cas d'un nucléophile neutre

La réaction est ralentie par un solvant polaire car le réactif nucléophile sera plus stabilisé par solvato dans un solvant polaire que l'état de transition moins sensible à la solvato car plus volumineux.

Réactions S_N2 avec un nucléophile neutre :

Les réactifs sont neutres donc peu sensibles à la solvataion. L'état de transition produit une séparation de charges, et provoque l'apparition d'un fort moment dipolaire. Il est par conséquent d'autant plus stabilisé que le solvant est polaire : la réaction est ainsi accélérée par les solvants polaires.

Proticité d'un solvant :

Un dernier facteur est important : la proticité du solvant. La proticité d'un solvant est son aptitude à établir des liaisons hydrogène avec d'autres molécules. Le rôle du solvant est de solubiliser les réactifs afin qu'ils puissent se rencontrer sans pour autant produire une solvataion trop efficace. En effet, si le solvant solvate bien le nucléophile, son niveau d'énergie est abaissé, augmentant d'autant l'énergie d'activation de la réaction, en particulier lors du processus S_N2 pour lequel le nucléophile intervient dans l'étape cinétiquement déterminante. Les nucléophiles chargés négativement sont susceptibles de se lier par liaison hydrogène aux solvants protiques, ce qui les rend peu réactifs. Il est donc intéressant pour accélérer les réactions nucléophiles de type S_N2 mettant en œuvre des nucléophiles anioniques de travailler **dans des solvants aprotiques**. Il faut cependant que le solvant soit suffisamment dissociant (donc polaire) pour solvater les ions et pour séparer le nucléophile anionique de son contre-ion cationique.

Influence du nucléofuge

Les réactions sont d'autant plus accélérées que la rupture hétérolytique de la liaison carbone-halogène est facilitée. Il faut donc un bon groupe partant comme $I^- > Br^- > Cl^- > F^-$ mais les sulfonates $R - SO_3^-$ sont encore meilleurs que les halogénures. À nouveau, la polarisabilité de la liaison C-Y est un facteur prépondérant.

4) Réactions de β -éliminations

Le carbone fonctionnel est aussi qualifié de carbone α , tandis que les atomes de carbone directement liés au carbone α sont qualifiés de carbones β .

Placé en présence d'une base forte, un substrat qui porte un groupe partant sur le carbone fonctionnel et un atome d'hydrogène sur le carbone en β peut subir une réaction d'élimination par perte du groupe partant et d'un proton porté par un atome de carbone β . Le composé formé est un alcène et cette réaction fait partie de la catégorie des β -éliminations

Les conditions opératoires sont : un milieu basique et une température

1) Régiosélectivité des réactions de β -éliminations

Lorsque les substrats susceptibles de subir des réactions de β -élimination comportent des atomes d'hydrogène sur des carbones β différents, la réaction peut a priori conduire à la formation de plusieurs alcènes régioisomères (isomères de constitution qui diffèrent par la position de la fonction). La plupart du temps, les régioisomères ne sont pas formés dans les proportions égales : la réaction est régiosélective.

Une réaction est régiosélective si, pouvant a priori conduire à plusieurs composés régioisomères, elle conduit préférentiellement ou exclusivement à l'un d'eux.

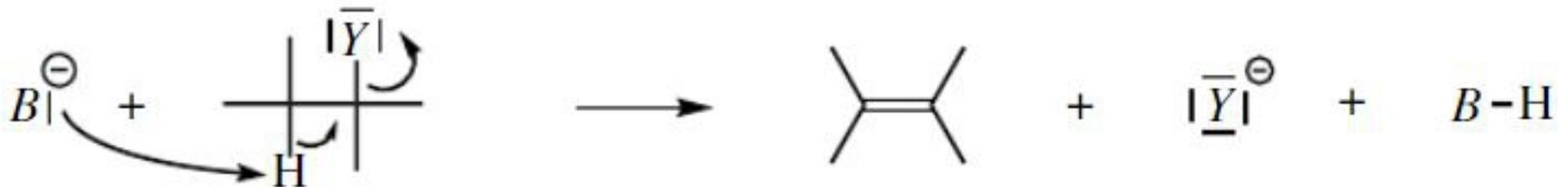
Lorsque le régioisomère formé majoritairement est l'alcène le plus substitué, ou plus généralement l'alcène le plus stable si d'autres facteurs de stabilisation entrent en jeu (stabilisation par délocalisation par exemple), la réaction suit la règle de ZAITSEV (la + courante).

Si le régioisomère formé majoritairement est l'alcène le moins substitué, la réaction suit la règle de HOFMANN.

Ces règles n'ont plus aujourd'hui qu'un intérêt historique. Elles doivent être connues mais les points importants à retenir sont les éléments de justification.

2) Mécanisme bimoléculaire et cinétique de réaction

Le mécanisme monomoléculaire (E1) ayant un carbocation comme intermédiaire réactionnel n'est réellement observé que dans le cas de réaction menée en l'absence de base forte. La réaction est alors lente. Dans le cas général, la réaction est concertée et constitue donc un acte élémentaire bimoléculaire noté E2, qui peut être modélisé par les flèches de mouvement électronique présentées ci dessous :

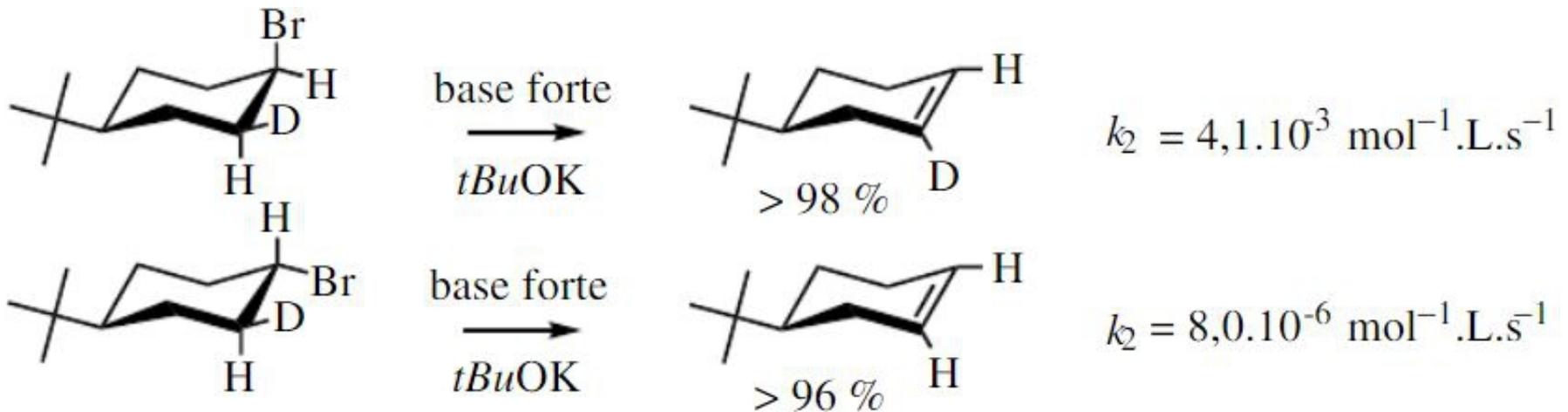


La vitesse r de la réaction a donc pour expression :

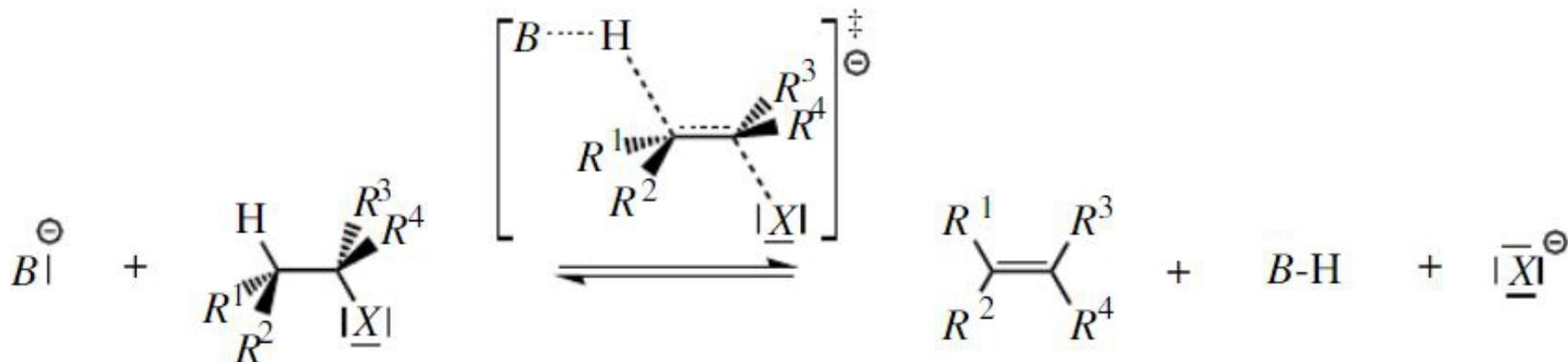
$$r = k_2[RY][B^-]$$

3) Stéréosélectivité

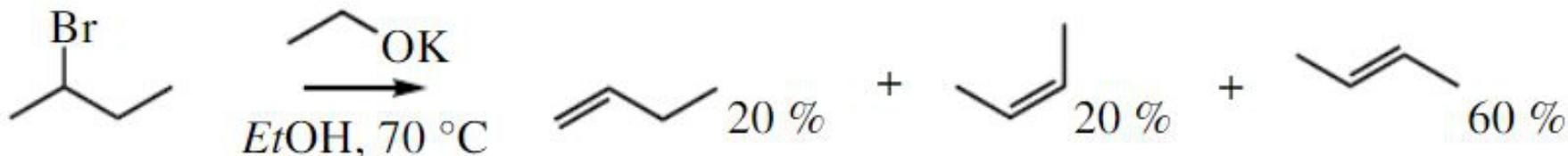
La réaction de β -élimination présente une stéréosélectivité élevée. Pour déterminer la position du groupe partant et de l'atome d'hydrogène compatibles avec le déroulement stéréochimique de la réaction à une vitesse significative, l'étude est menée sur un système marqué isotopiquement avec du deutérium et présentant une conformation privilégiée. Le cyclohexane substitué avec un groupe tert-butyle ($(\text{CH}_3)_3\text{C}-$) est présent très majoritairement (à plus de 99%) en conformation chaise avec le substituant tert-butyle en position équatoriale. Les produits de réaction observés dans les deux cas montrent que les atomes éliminés sont en position décalée anti (premier cas) ou décalée syn (second cas). On parle respectivement d'anti-élimination et de syn-élimination.



Les constantes de vitesse du second ordre observées montrent que l'anti-élimination est environ 500 fois plus rapide que la syn-élimination. Les résultats expérimentaux en systèmes acycliques amènent aux mêmes conclusions et permettent ainsi de suggérer la l'état de transition de plus basse énergie pour le processus E2 :

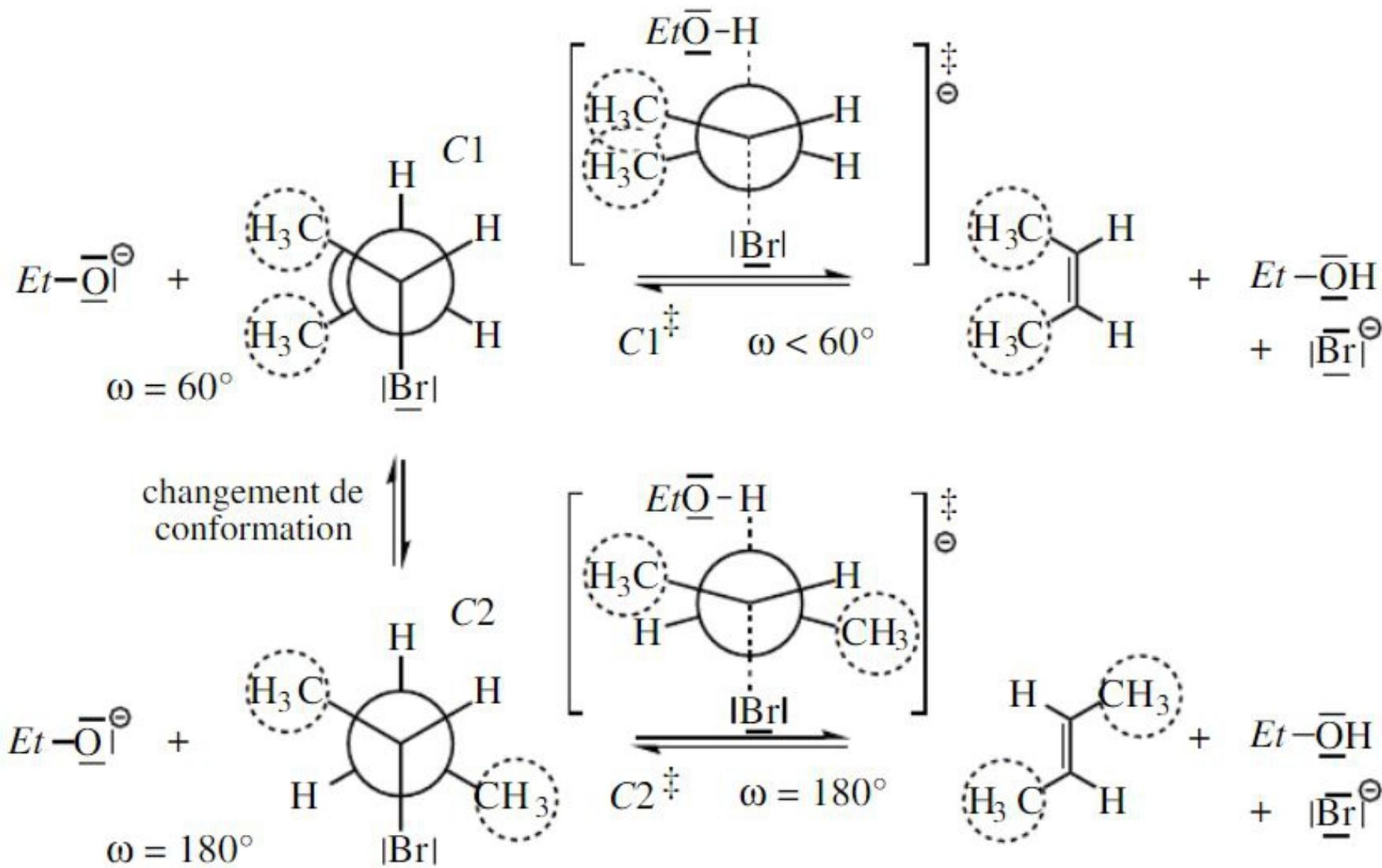


Étude d'un exemple : la déshydrohalogénéation du 2-bromobutane par les ions éthanolate dans l'éthanol est menée à 70 °C :



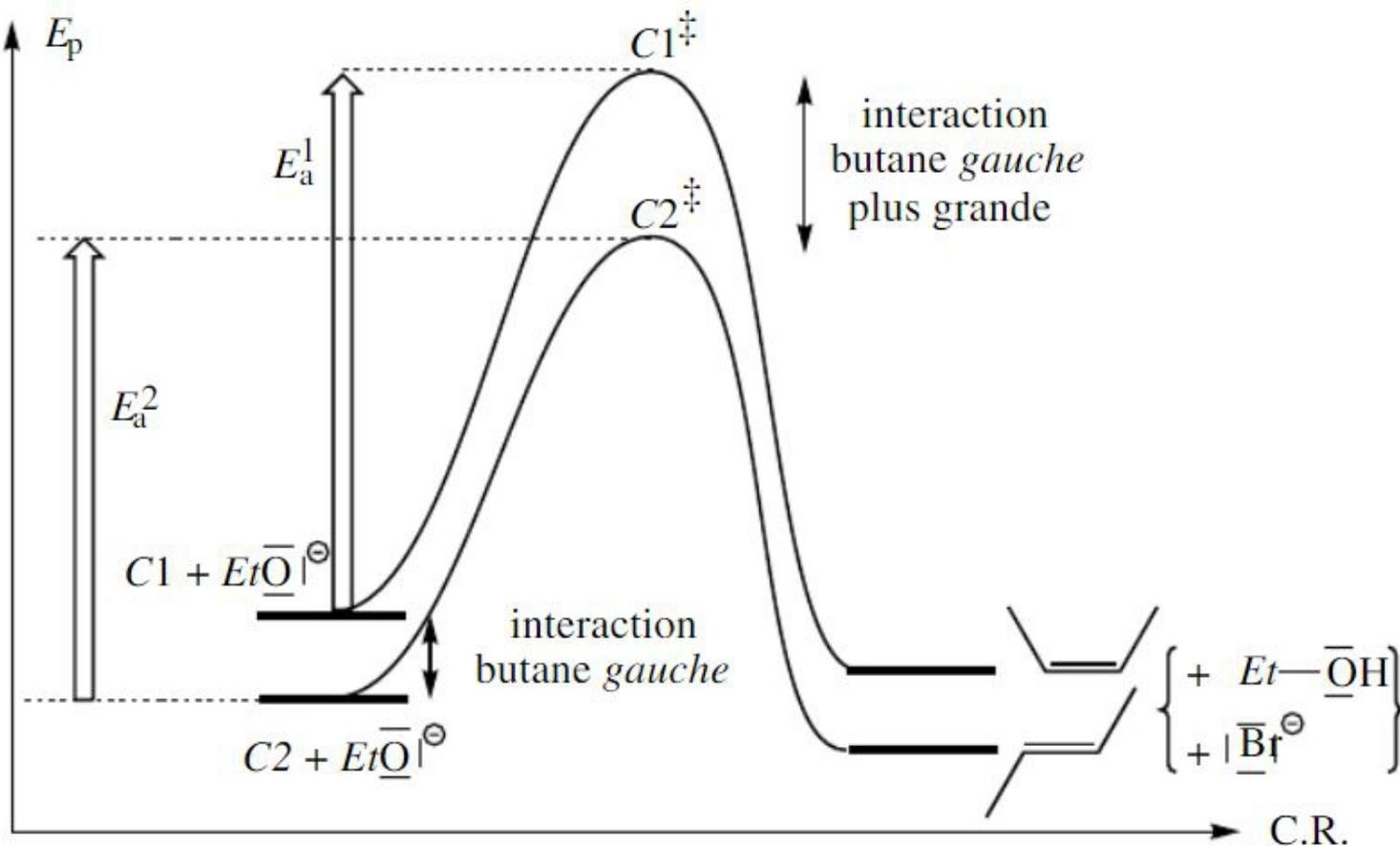
Le but-1-ène est minoritaire, conformément à la règle de ZAITSEV, puisqu'il est moins substitué que le but-2-ène.

La stéréosélectivité de la réaction peut s'interpréter en partant du (R)-2-bromobutane et en considérant que la réaction a lieu sous contrôle cinétique. Deux conformations C1 et C2 placent un atome d'hydrogène en position décalée anti de l'atome de brome :



Dans ces conformations, les angles de torsion entre les groupes méthyle sont de l'ordre de 60° pour C1 (interaction butane gauche) et de 180° pour C2.

L'état de transition commence à ressembler aux alcènes produits, et par conséquent, l'angle de torsion diminue dans le cas de $C1^\ddagger$, tandis qu'il reste de 180° dans le cas de $C2^\ddagger$: l'état de transition $C1^\ddagger$ est plus déstabilisé par l'interaction butane gauche que le réactif C1 correspondant. Par conséquent, l'énergie d'activation E_a^1 du processus partant de C1 est plus élevée que l'énergie d'activation E_a^2 du processus partant de C2 :



Le (E)-but-2-ène est ainsi obtenu plus rapidement que le (Z)-but-2-ène. Le résultat expérimental proposé montre que la réaction est stéréosélective puisque les deux alcènes stéréoisomères sont obtenus dans des proportions différentes. Elle n'est pas stéréospécifique puisque le raisonnement proposé aurait conduit au même résultat en partant du (S)-2-bromobutane.

4) Influence de quelques facteurs

Influence de la classe et du degré de substitution du carbone β :

Les réactions de β -élimination sont d'autant plus rapides que la classe du substrat est élevée.

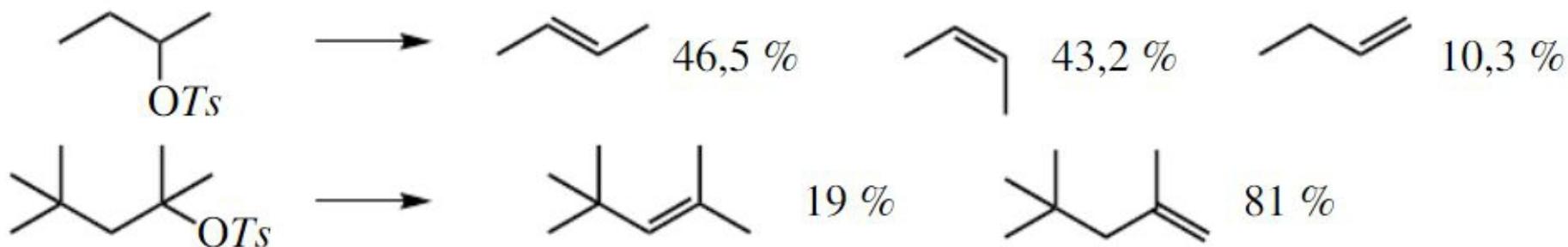
En effet, les alcènes obtenus sont d'autant plus stables qu'ils sont substitués ; l'état de transition développant un caractère de double liaison C=C, il sera d'autant plus stable qu'il est porteur de plusieurs groupes alkyles. Le degré de substitution de l'alcène obtenu dépend aussi du degré de substitution du carbone β .

Influence du groupe partant

Le nucléofuge joue un rôle essentiel sur la régiosélectivité des réactions de β -éliminations E2.

Halogénoalcanes et sulfonates

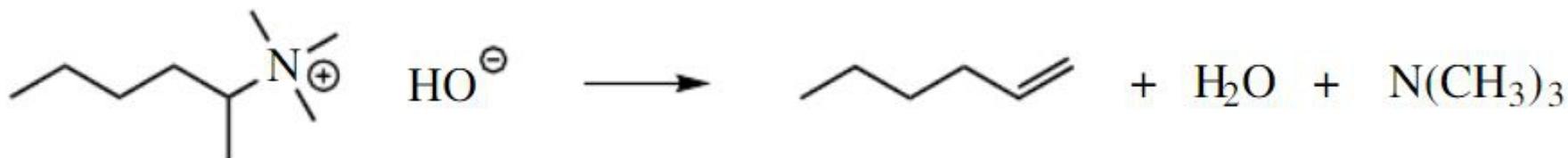
Avec des bases peu encombrées et des substrats peu encombrés, c'est la règle de ZAITSEV qui est observée : l'alcène le plus substitué (et de façon plus générale le plus stable) est préférentiellement obtenu. Dans le cas de substrat encombré, il est possible d'observer une modification de l'orientation : (exemple lors de la solvolysse dans le mélange éthanol 80 % / eau 20 %) :



L'utilisation d'une base plus encombrée favorise le produit le moins substitué (vide infra).

Ammonium quaternaire

En série acyclique, une préférence pour la formation de l'alcène le moins substitué est observée : (la règle d'HOFMANN). Le chauffage de l'hydroxyde du 2-hexyltriméthylammonium conduit majoritairement au hex-1-ène :



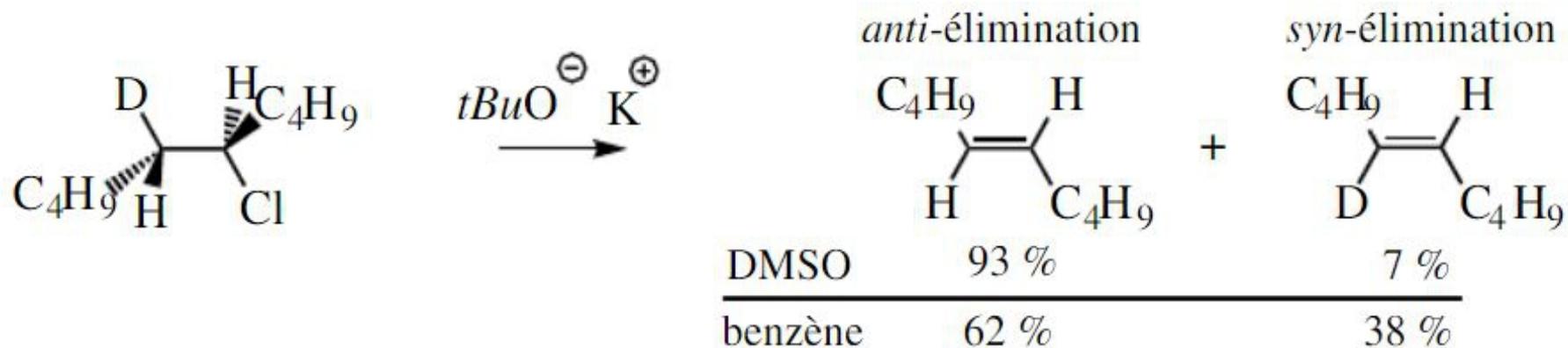
La justification de cette règle est délicate : signalons que l'atome d'hydrogène le plus acide porté par le carbone en β réagit préférentiellement. Ce type de comportement est observé lorsque le groupe partant est chargé, par exemple dans le cas des sels de sulfonium qui contiennent un motif du type R₂S^{+−}.

Influence du solvant

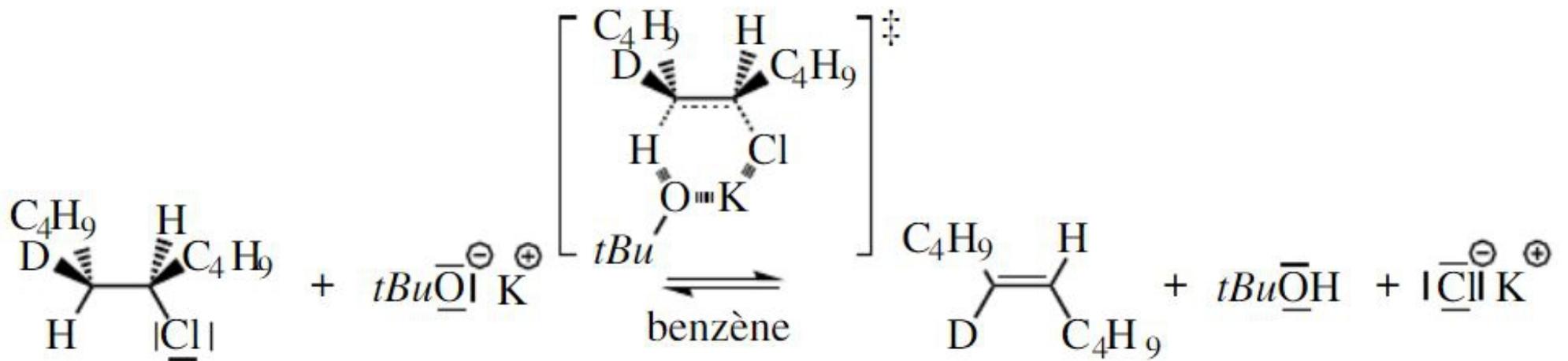
L'influence de la polarité du solvant peut être analysée de la même manière que pour le mécanisme S_N2. En présence d'une base forte anionique, la charge est globalement la même pour les réactifs, l'état de transition et les produits.

Elle est par contre plus diffuse dans l'état de transition que dans les autres états, et par conséquent une augmentation de polarité du solvant stabilise plus efficacement les réactifs que l'état de transition, diminuant ainsi légèrement la vitesse de la réaction.

L'influence du solvant est beaucoup plus importante pour la stéréosélectivité de la réaction, car il peut orienter vers une syn-élimination. L'utilisation d'un chloroalcane marqué au deutérium permet de mettre en évidence que certains solvants accélèrent le processus de syn-élimination par rapport à celui d'anti-élimination :



Dans un solvant qui solvate bien les ions, le processus le plus rapide est celui de l'anti-élimination déjà étudiée. Dans un solvant tel que le benzène, les ions ne sont pas bien solvatés, et la base forte est donc présente sous forme d'une paire d'ions. Dans ces conditions, le contre ion potassium assiste le départ de l'ion chlorure dans un état de transition cyclique à six centres :



5) Compétition entre substitution et β - élimination

Les notions de nucléophilicité (notion cinétique) et de basicité (notion thermodynamique) sont distinctes mais intimement liées. Citons par exemple les ions hydroxyde, base forte et bon nucléophile, ou les ions iodure, base très faible et très bon nucléophile. Il est donc difficile de déterminer a priori si le processus majoritaire sera la substitution nucléophile ou la β -élimination. Mais certains grands facteurs peuvent alors être dégagés à l'aide d'expérimentations.

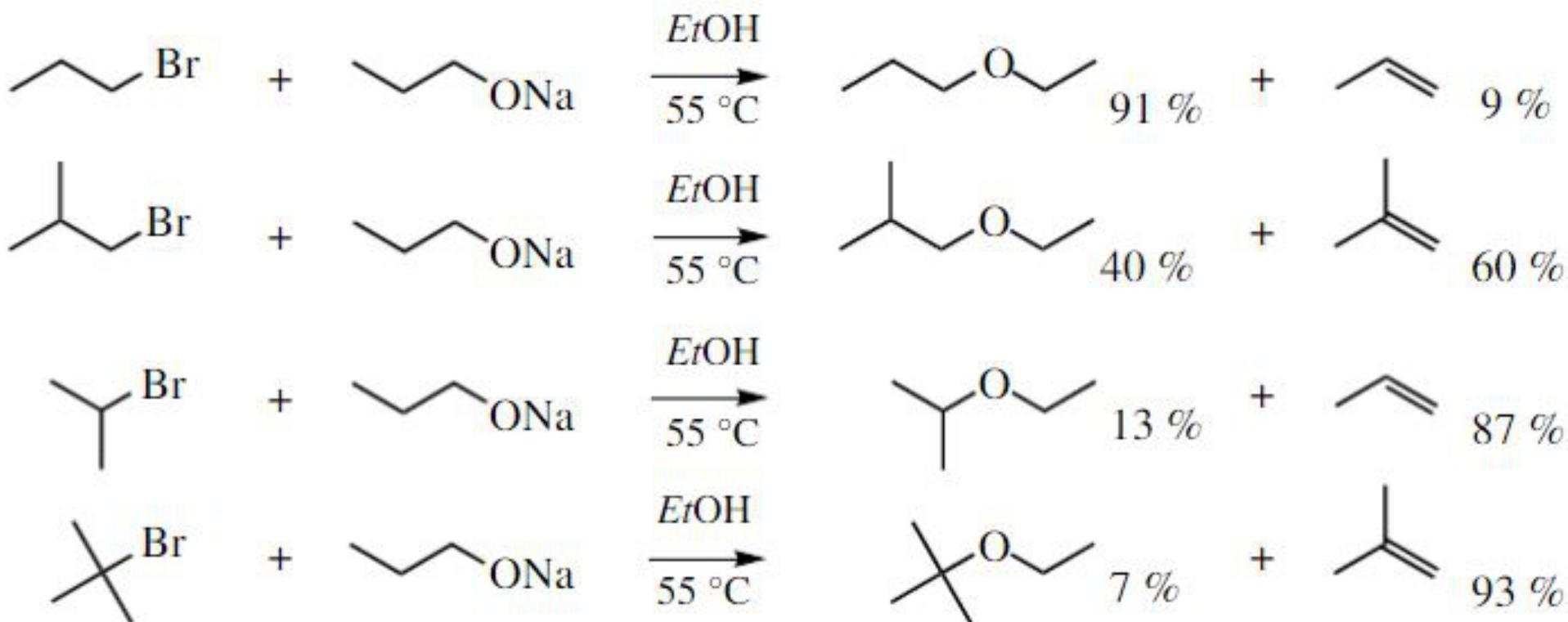
1) Effets structuraux

Les deux facteurs orientant majoritairement la chimiosélectivité de la réaction sont la classe du substrat et la comparaison qualitative du rapport nucléophilicité/basicité du réactif utilisé. Les substrats qui ne possèdent pas de carbone β ne peuvent subir que des substitutions nucléophiles.

- Les substrats primaires réagissent essentiellement suivant un mécanisme S_N2 , même en présence d'une base forte comme les ions hydroxyde HO^- ou les ions alcoolate RO^- . L'augmentation du pourcentage de composé d'élimination est observée lorsque le substrat primaire est encombré en position β .
- Les substrats secondaires conduisent à des réactions pour lesquelles le mécanisme E2 est accéléré par rapport au mécanisme S_N2 . La proportion d'alcène augmente.
- Les substrats tertiaires réagissent essentiellement suivant le mécanisme E2, le mécanisme S_N1 étant trop lent pour entrer en compétition.

Les nucléophiles de petite taille, très polarisables et peu basiques favorisent les réactions de substitutions nucléophiles face aux réactions de β -élimination.

L'eau conduit presque essentiellement à des substitutions nucléophiles ($pK_A(H_3O^+/H_2O)=0$) tandis que les ions hydroxyde ($pK_A(H_2O/HO^-)=14$) conduisent partiellement à des β -éliminations. Les ions thiolates RS^- conduisent à moins de β -éliminations que les ions alcoolates RO^- correspondants.



2) Effets de milieu

L'augmentation de polarité du solvant accélère plus le mécanisme S_N2 que le mécanisme E2. Par exemple, l'utilisation d'hydroxyde de potassium KOH dans l'éthanol conduit à un plus fort taux de β-élimination que l'hydroxyde de potassium dans l'eau. D'autre part, les réactions de solvolyses conduisent essentiellement au processus de substitution nucléophile, ce qui est mis à profit pour les substrats tertiaires. Le choix de la température est certainement l'effet de milieu le plus facile à contrôler ; dans la plupart des cas :

Une augmentation de température favorise le processus de β-élimination par rapport au processus de substitution nucléophile.