

## Résultats expérimentaux

Deux aspects des réactions de substitution ont été particulièrement étudiés, dès les années 1920. Il s'agit des déroulements cinétique et stéréochimique des réactions. L'aspect cinétique des réactions de substitutions nucléophiles est essentiel pour comprendre les différentes réactivités observées (influence de la nature chimique des réactifs, des solvants utilisés, des conditions opératoires). Ces réactions appartiennent à la catégorie souvent rencontrée en chimie organique de réactions sous **contrôle cinétique**. Pour fixer un ordre de grandeur, plus de 90 % des réactions chimiques sont sous contrôle cinétique, mais ce n'est pas vrai des réactions biologiques. Cette notion sera reprise et détaillée en seconde année mais nous admettrons que dans les conditions opératoires retenues, le produit majoritaire correspond au produit qui se forme le plus vite. Nous nous intéresserons donc essentiellement dans la suite de ce cours aux données cinétiques qui permettent d'appréhender la formation des produits les plus rapidement formés.

L'analyse du déroulement stéréochimique de la réaction donne une information importante quant au mécanisme de la réaction. Deux comportements singuliers émergent de l'immensité des études cinétiques et stéréochimiques consacrées aux réactions de substitutions nucléophiles. Ces deux catégories associent un type de substrat, une loi de vitesse et un déroulement stéréochimique particulier. En présence d'un substrat **secondaire** où l'atome de carbone porteur du groupe nucléofuge est stéréogène, on observe dans une large mesure une **inversion de configuration** de l'atome de carbone. À ce comportement stéréochimique est associée une loi de vitesse d'**ordre global 2**, soit un ordre 1 vis-à-vis du réactif nucléophile et un ordre partiel 1 vis-à-vis du substrat. En revanche, si le substrat est **tertiaire** et que l'atome de carbone portant le groupe partant est asymétrique (et seule source de chiralité de la molécule), on assiste très largement à une **racémisation** du milieu réactionnel. La loi de vitesse observée est d'**ordre global 1** vis-à-vis du substrat.

Au moins deux mécanismes différents sont donc à envisager. Dans le cas de la racémisation, il y a perte d'information stéréochimique à au moins un stade de la réaction ; le carbone fonctionnel passe par un état symétrique. Une hypothèse proposée est le passage par un intermédiaire **carbocation localement plan** (de type  $AX_3E_0$ ), et possédant un plan de symétrie. Dans le cas de l'inversion de configuration, il est nécessaire, à chaque instant du déroulement microscopique de la réaction, que l'information stéréochimique soit conservée, ce qui exclut la formation d'un carbocation.

## 3.2 Mécanisme bimoléculaire

### Mécanisme, cinétique et profil énergétique

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

## CHAPITRE 9 – SUBSTITUTIONS NUCLÉOPHILES ET $\beta$ -ÉLIMINATIONS

pour signifier le caractère bimoléculaire du processus) présenté figures 9.6 et 9.7 pour des réactions évoquées figure 9.5.

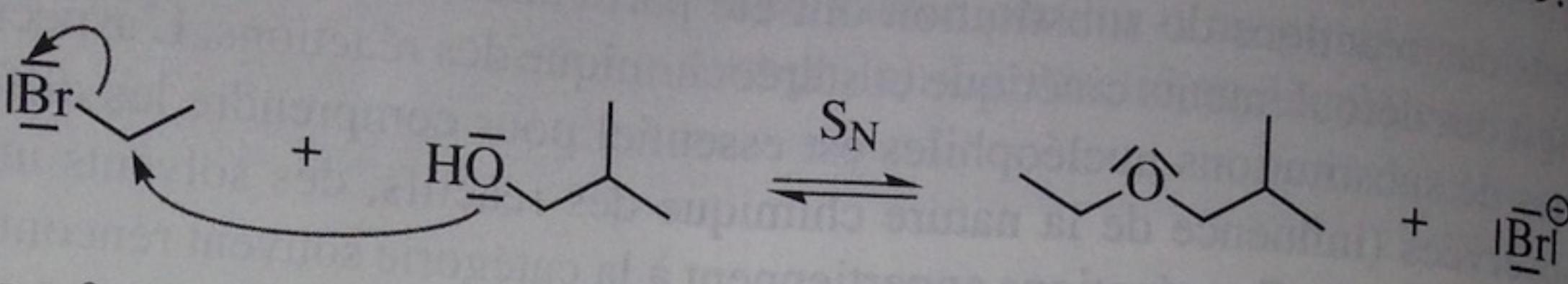


FIGURE 9.6 – Mécanisme  $S_N2$  de substitution du bromoéthane par un ion alcoolate

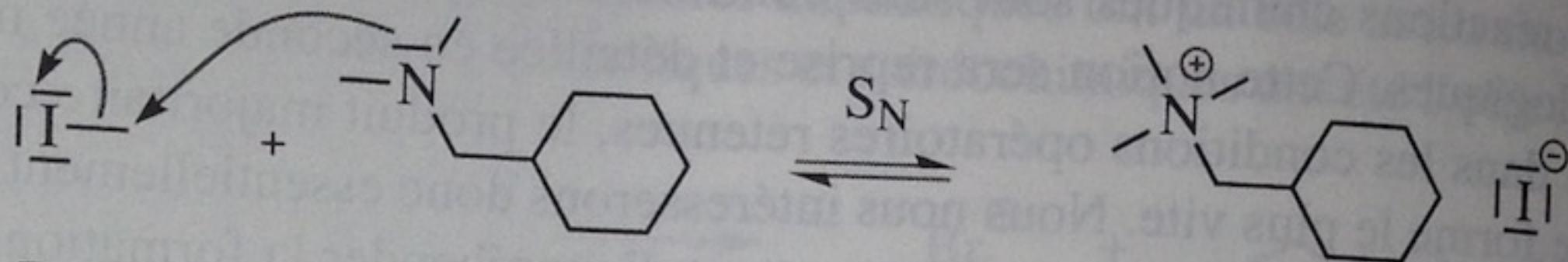


FIGURE 9.7 – Mécanisme  $S_N2$  de substitution de l'iodométhane par une amine tertiaire

Dans le cas des nucléophiles de type  $|Nu-H$ , le mécanisme se poursuit par une déprotonation rapide du produit de substitution nucléophile. Un exemple est proposé figure 9.8.

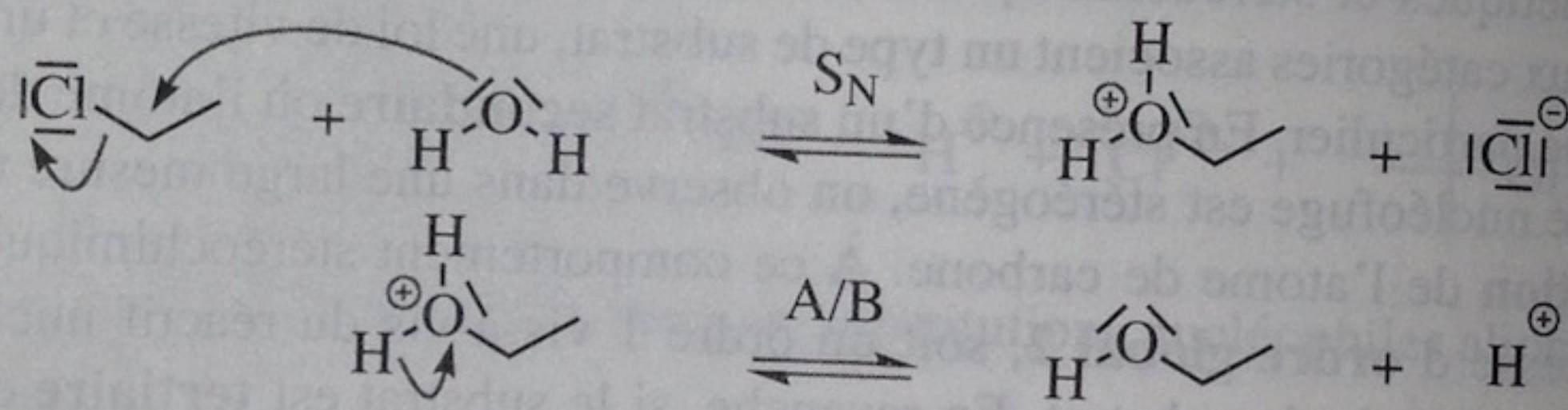


FIGURE 9.8 – Mécanisme  $S_N2$  de substitution du chloroéthane par l'eau

Le profil énergétique d'une réaction se déroulant suivant un mécanisme  $S_N2$  est schématisé figure 9.9 :

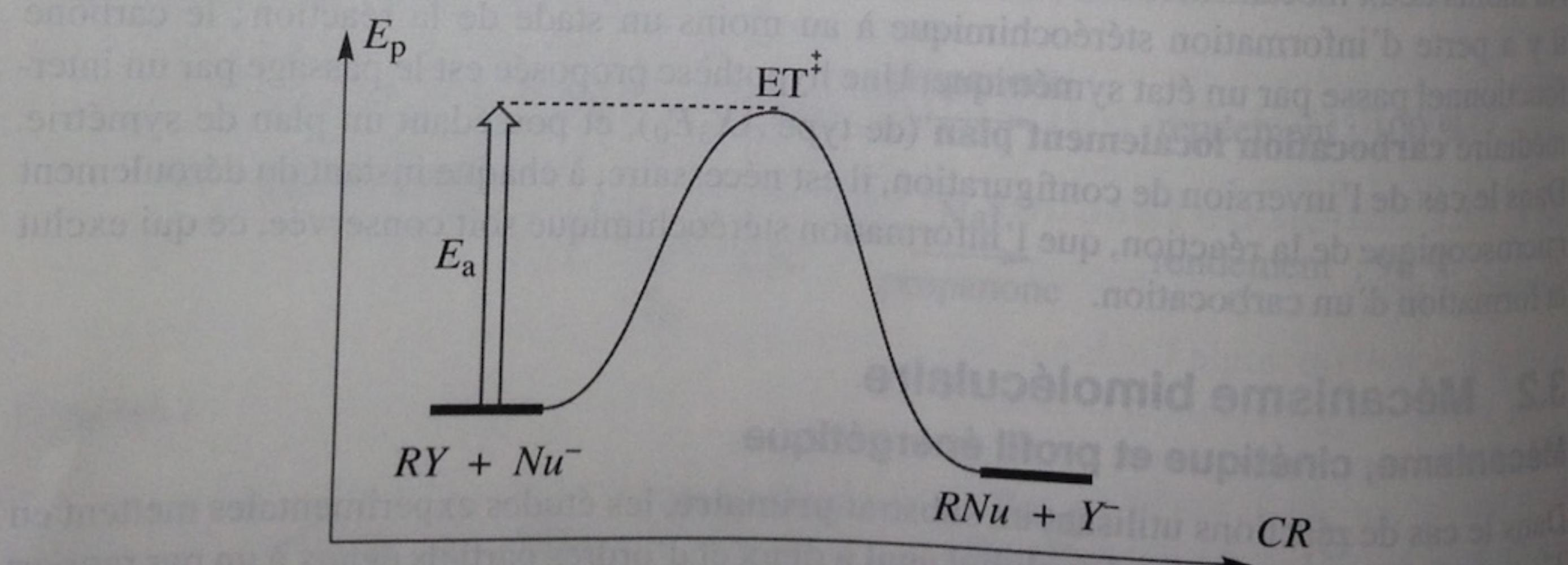


FIGURE 9.9 – Profil énergétique d'une réaction se déroulant suivant un mécanisme  $S_N2$

Dans le diagramme représenté à la figure 9.9, 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  $C-Y$ .

### Etat 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  $C-Y$ , comme cela est décrit figure 9.10. 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.

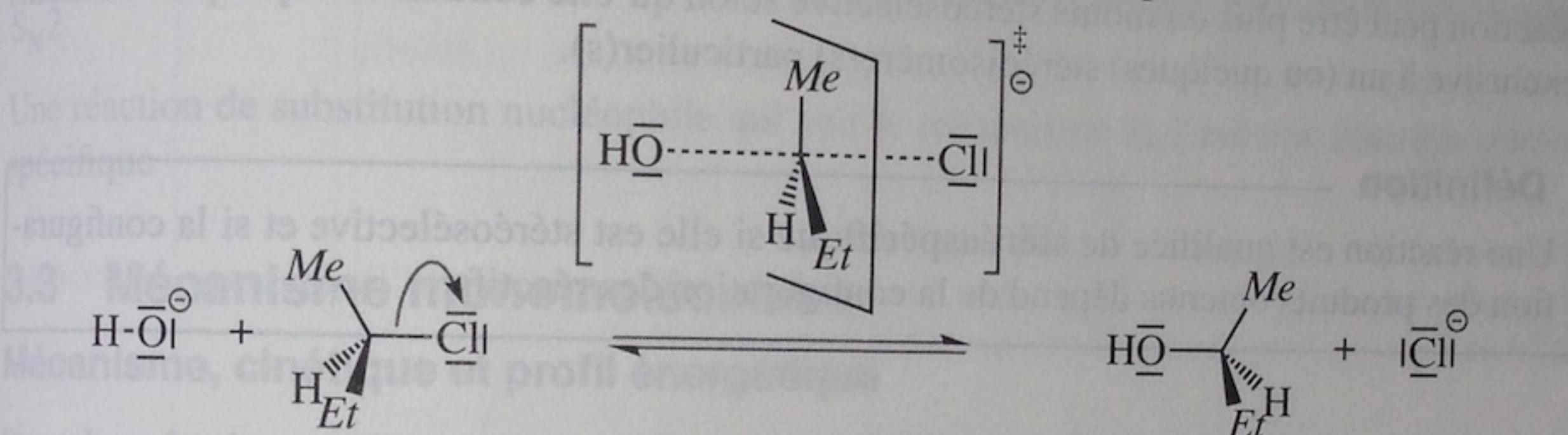


FIGURE 9.10 – Aspect stéréochimique et état de transition d'une réaction de type  $S_N2$

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 choisi (figure 9.10), 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.

**!** L'important ici est que le changement de descripteur stéréochimique du réactif se traduise par le changement de descripteur stéréochimique du produit.

### Réactions stéréosélectives et réactions stéréospécifiques

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

### Définition

Une réaction est qualifiée de **stéreosélective** 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'énanthiomérie ou de diastéréomérie liant les produits, la réaction sera qualifiée d'énanthiosélective ou de diastératosélective. La stéreosélectivité est quantifiable, une réaction peut être plus ou moins stéreosélective selon qu'elle conduit de façon plus ou moins exclusive à un (ou quelques) stéréoisomère(s) particulier(s).

### Définition

Une réaction est qualifiée de **stéréospécifique** si elle est stéreosélective 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. La distinction entre ces deux notions sera clarifiée par la présentation de deux exemples.

### Exemple de réaction stéreosélective

L'addition de dihydrogène sur les triples liaisons carbone/carbone réalisée en présence d'un catalyseur solide (palladium désactivé) conduit aux alcènes correspondants. Les alcynes disubstitués de formule générale  $R-C\equiv C-R'$  conduisent aux alcènes  $R-CH=CH-R'$  qui existent sous deux stéréoisomères (voir figure 9.11)

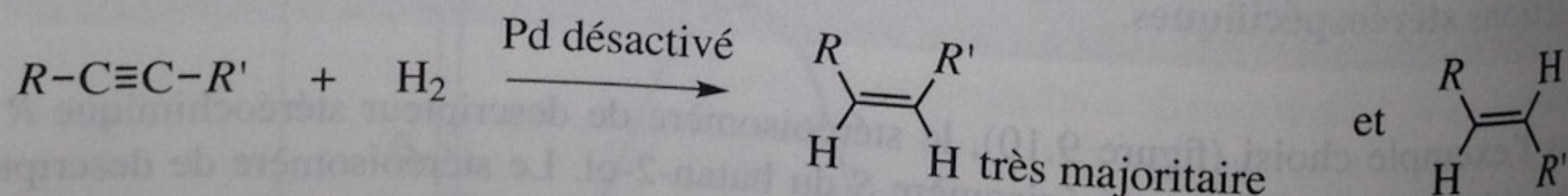


FIGURE 9.11 – Exemple de réaction stéreosélective : hydrogénéation limitée des alcynes di-substitués

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

### Exemple de réaction stéréospécifique

Considérons le cas d'une réaction de substitution nucléophile qui suit un mécanisme  $S_N2$  : substrat secondaire (2-bromobutane), bon nucléophile : l'ion cyanure, solvant aprotique polaire. Le choix du stéréoisomère substrat fixe le stéréoisomère obtenu (voir figure 9.12).

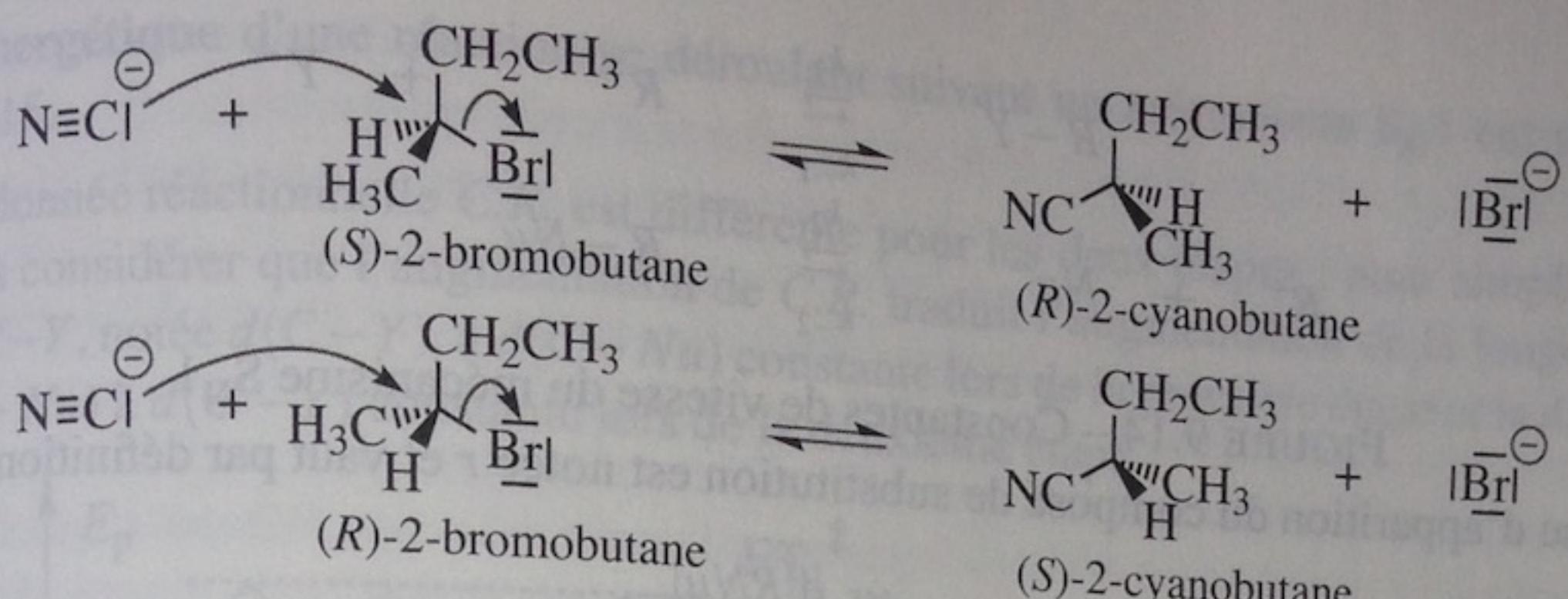


FIGURE 9.12 – Exemple de réaction stéréospécifique : substitution nucléophile de mécanisme  $S_N2$

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

### 3.3 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 figure 9.13 dans le cas de la substitution du 2-bromo-2-méthylpropane par les ions cyanure.

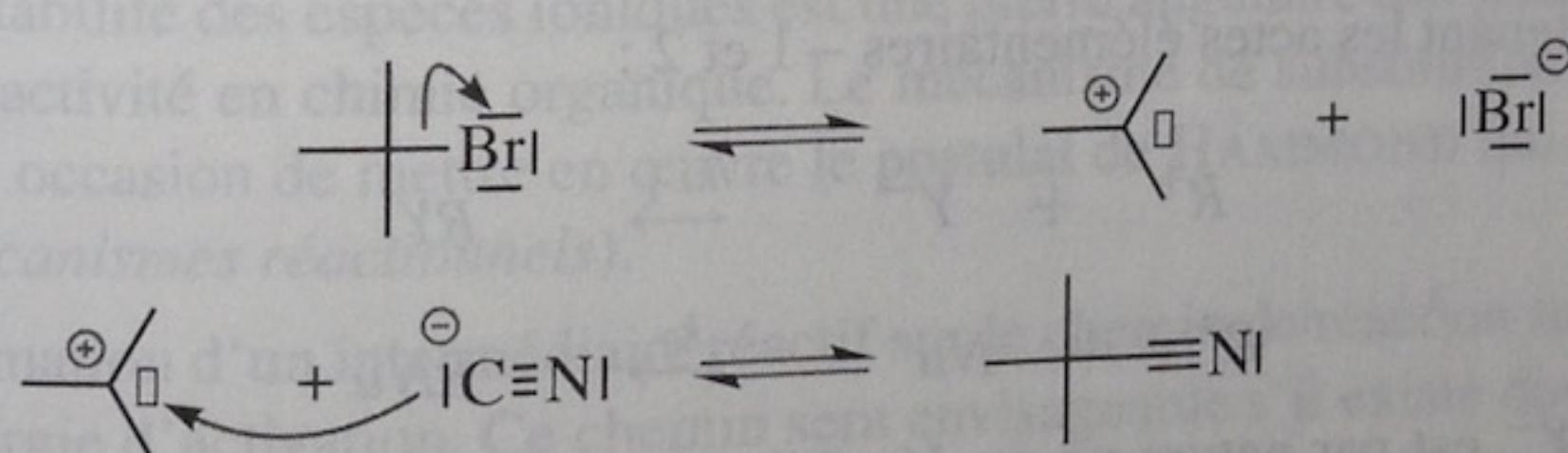


FIGURE 9.13 – Mécanisme  $S_N1$  de substitution du 2-bromo-2-méthylpropane

Ce 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  $|Nu-H$ , le mécanisme se poursuit par une déprotonation rapide du produit de substitution nucléophile, à l'image de ce qui a été présenté pour le mécanisme  $S_N2$ . L'analyse cinétique détaillée du mécanisme permet de comprendre la loi cinétique d'ordre 1. Les constantes de vitesse de chaque acte élémentaire sont notées figure 9.14.

## CHAPITRE 9 – SUBSTITUTIONS NUCLÉOPHILES ET $\beta$ -ÉLIMINATIONS

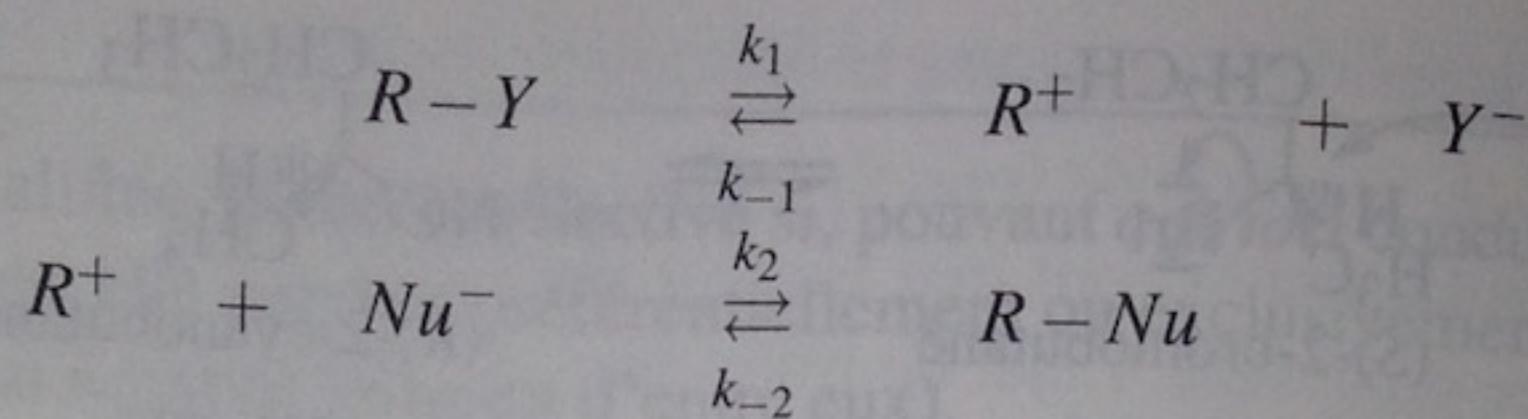


FIGURE 9.14 – Constantes de vitesse du mécanisme S<sub>N</sub>1

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

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

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) :

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

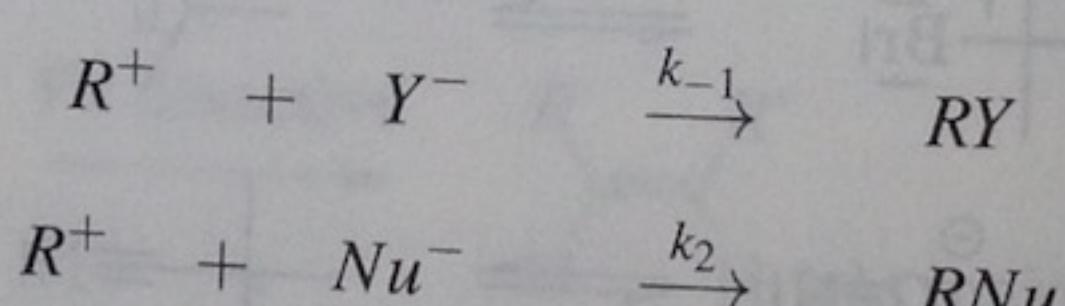
il est possible d'extraire :

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

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**. Le

profil énergétique d'une réaction se déroulant suivant un mécanisme  $S_N1$  est schématisé figure 9.15.

La coordonnée réactionnelle C.R. est différente pour les deux étapes : pour simplifier, nous pourrons 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.

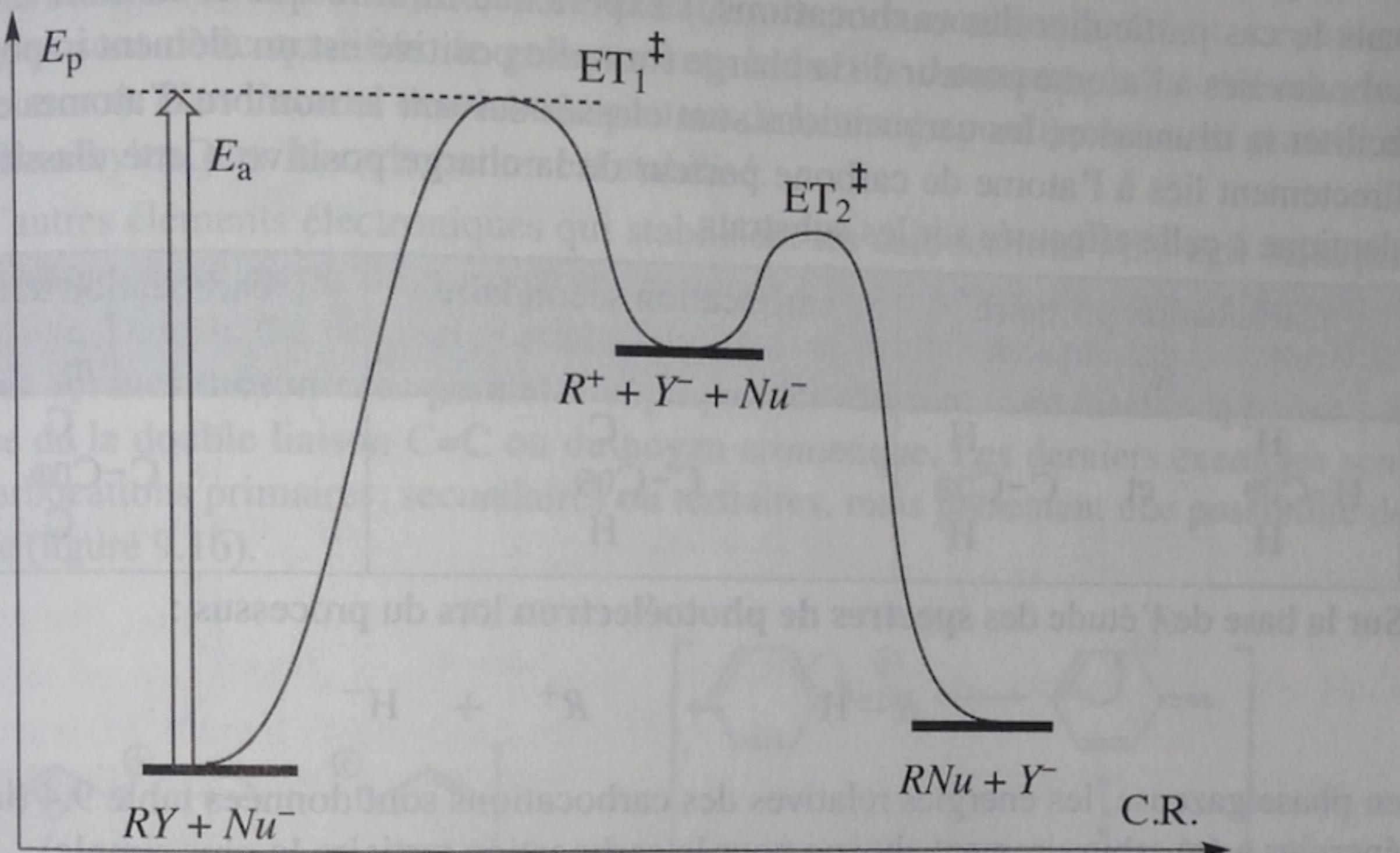


FIGURE 9.15 – Profil énergétique d'une réaction se déroulant suivant un mécanisme  $S_N1$

### 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. Le mécanisme de substitution nucléophile  $S_N2$  est la première occasion de mettre en œuvre le postulat de HAMMOND qui a été présenté au chapitre 5 (*Mécanismes réactionnels*).

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. Une étude générale de ces effets sort du cadre de cet ouvrage. Seules des explications ponctuelles seront abordées. 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

## CHAPITRE 9 – SUBSTITUTIONS NUCLÉOPHILES ET $\beta$ -ÉLIMINATIONS

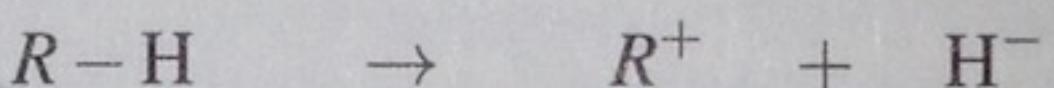
plus sensibles aux effets structuraux d'origine électronique que les espèces neutres ; le cas de celles-ci n'est donc pas abordé ici). Cette délocalisation peut résulter :

- 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. Cette classification est identique à celle effectuée sur les substrats.

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

Sur la base de l'étude des **spectres de photoélectron** lors du processus :

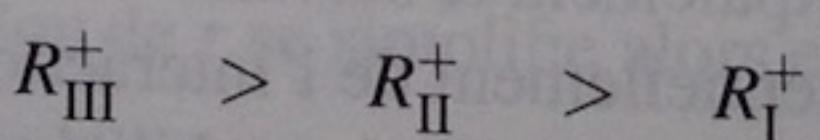


en phase gazeuse, les énergies relatives des carbocations sont données table 9.4 (la base des énergies a été arbitrairement choisie pour le carbocation tertiaire le plus simple).

$R^+$	$E / \text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$
$\text{CH}_3^+$	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

TABLE 9.4 – Énergie relative des carbocations en phase gazeuse

Les quatre premiers éléments de la série montrent que la stabilité du carbocation augmente avec sa classe :



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

Le modèle le plus adapté pour interpréter l'évolution de la stabilisation des carbocations avec leur classe est le modèle des orbitales moléculaires. Celui-ci n'étant pas au programme des

classes de première année, nous nous contenterons d'une justification par la polarisabilité électronique des édifices. En effet, lorsqu'il existe une charge positive, les nuages électroniques se déforment plus ou moins pour tenter de combler le défaut d'électrons (ceci est un facteur stabilisant). Dans les carbocations ne possédant pas de caractéristiques structurales particulières (*vide infra*), le facteur essentiel est le nombre d'atomes de carbone au(x)quel(s) est lié l'atome de carbone porteur de la charge positive. Plus ce nombre est élevé, plus il y a de liaisons C-C ou C-H susceptibles de se déformer pour combler le déficit. Les substituants alkyles sont donc qualifiés de groupements **inductifs donneurs** (sous-entendu donneurs d'électrons). Plus l'atome de carbone porteur de la charge positive est aussi porteur de groupements alkyles, plus le carbocation est stabilisé.

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 présentés figure 9.16, 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 (figure 9.16).

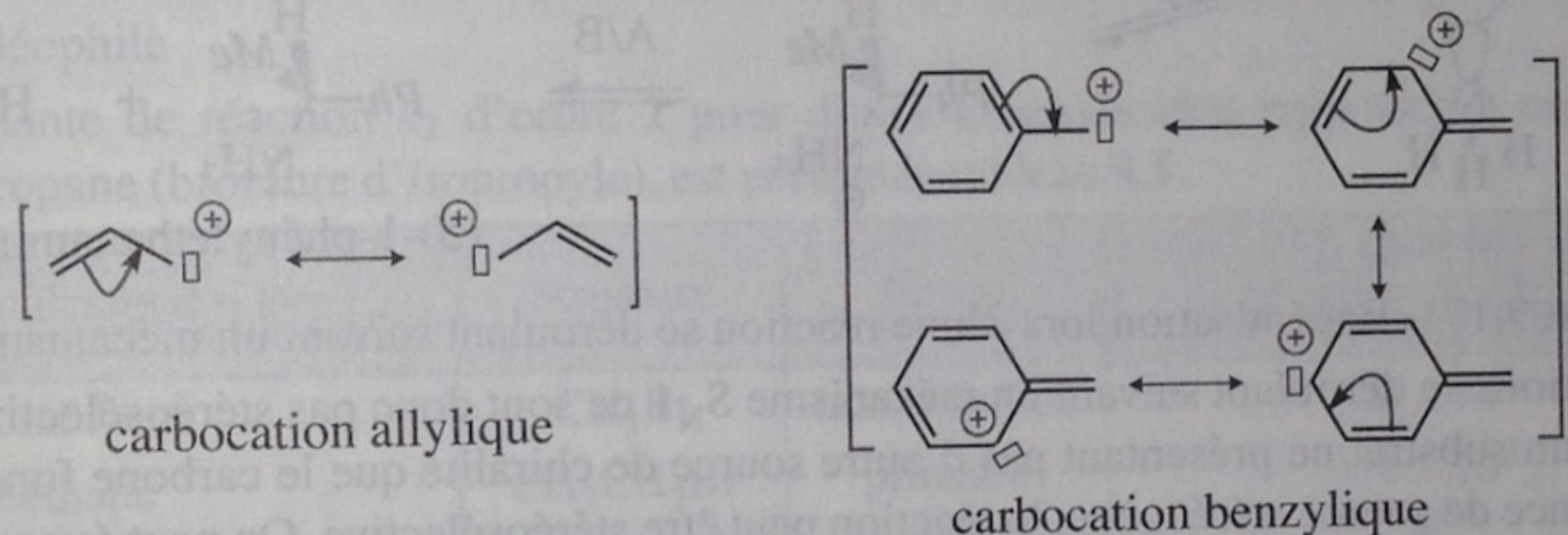


FIGURE 9.16 – Mésomérie des carbocations allylique et benzylique

On en déduit que :

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.

Certains auteurs utilisent le terme de terme de stabilisation par mésomérie. On dit aussi qu'une double liaison ou un noyau aromatique (ou cycle aromatique) sont **mésomères donneurs**.

L'**ordre de stabilité** présenté ici est celui d'ions **en phase gazeuse**. Les études en solution présentent encore des difficultés à ce jour mais les résultats expérimentaux suggèrent toutefois que les différences d'énergie entre carbocations sont plus faibles en raison de la solvatation mais que l'ordre de stabilité observé en phase gazeuse est maintenu.

### 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**. Un exemple est proposé figure 9.17.

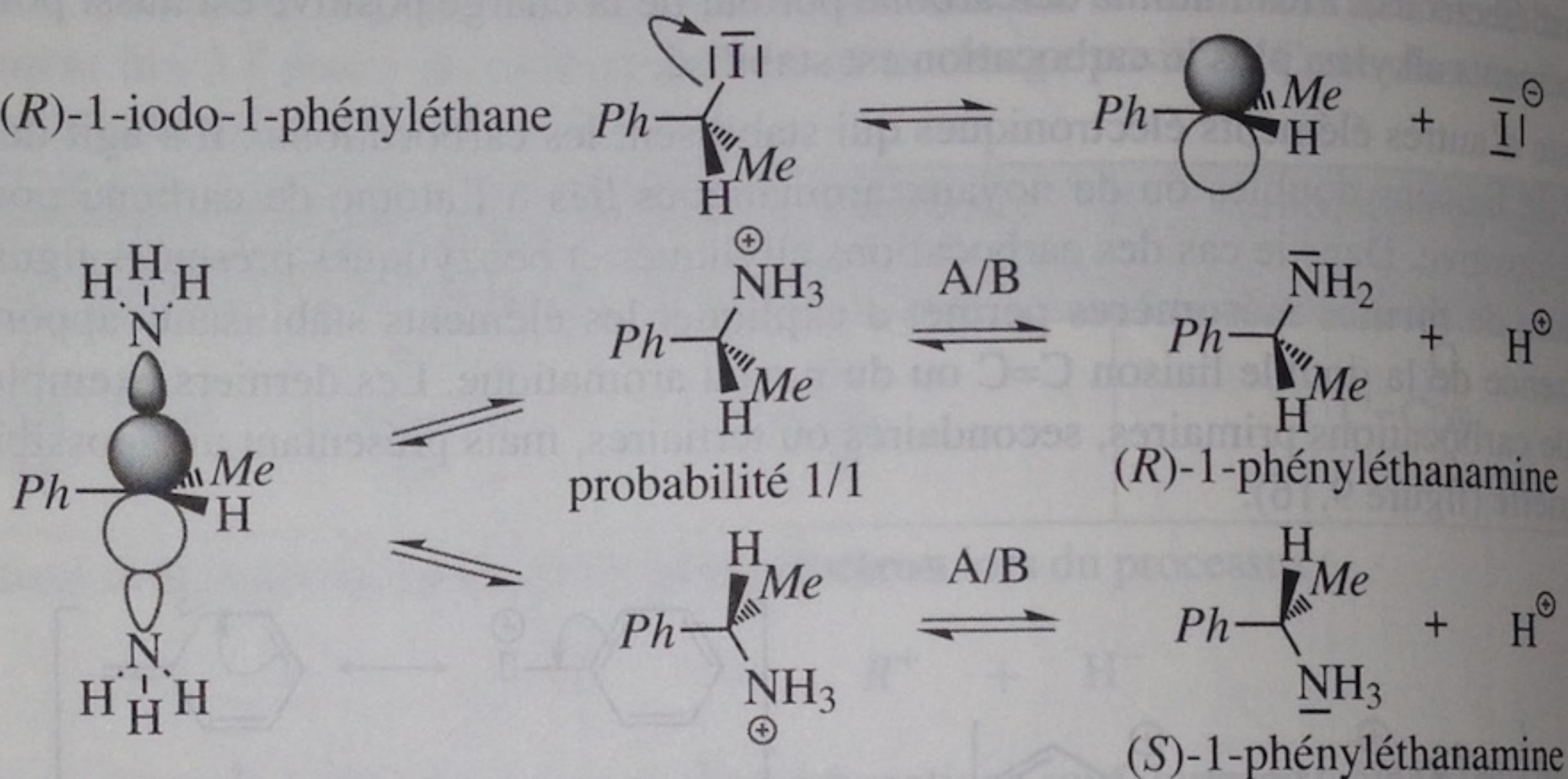


FIGURE 9.17 – Racémisation lors d'une réaction se déroulant suivant un mécanisme  $S_N1$ . Les réactions se déroulant suivant un mécanisme  $S_N1$  ne sont donc pas stéréosélectives dans le cas d'un substrat ne présentant pas d'autre source de chiralité que le carbone fonctionnel. En présence de source 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 solvaté. 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 (figure 9.18).

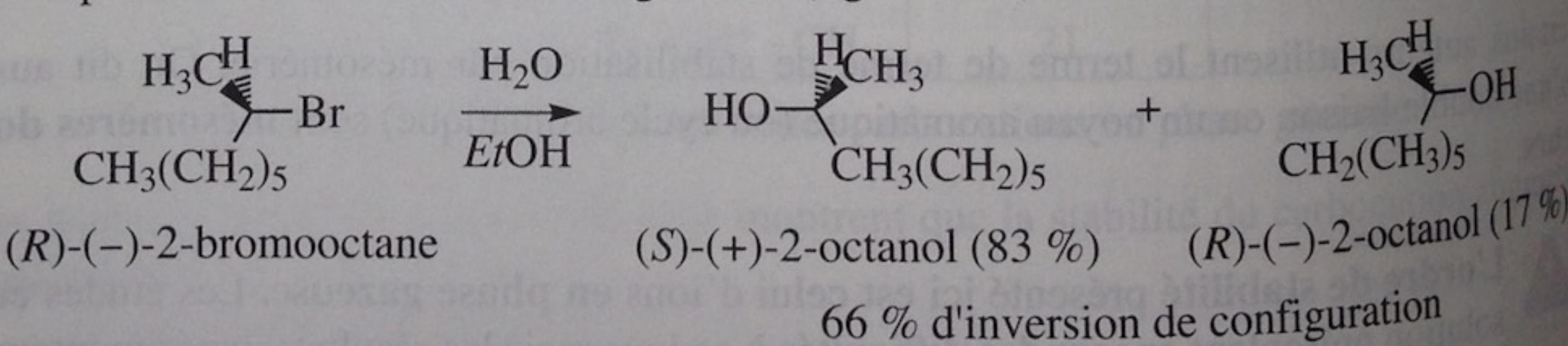


FIGURE 9.18 – Hydrolyse du (R)-(-)-2-bromooctane en l'absence de base. Cette perte seulement partielle d'activité optique est interprétée par le fait que le carbocation n'est pas « libéré » de son contre-ion bromure. L'ionisation du substrat ne conduit pas à des ions parfaitement et symétriquement solvatés, 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.

### 3.4 Compétition entre les mécanismes mono- et bimoléculaires

Les deux mécanismes de réaction de substitution nucléophile sont *a priori* possibles pour une réaction donnée. Les facteurs intrinsèques (nature du groupe partant, du nucléophile) et les facteurs de milieu (solvant) sont analysés par la suite.

#### Influence de la classe du substrat

La **classe du substrat** est le **principal facteur** d'influence sur la vitesse des réactions de substitution nucléophile. Dans le cas du mécanisme S<sub>N</sub>2, l'étude de la réaction présentée à la figure 9.19 sert de base à la discussion.

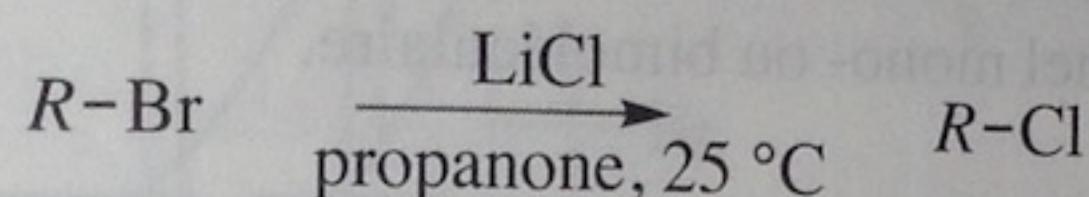


FIGURE 9.19 – Réaction de base pour l'étude de l'influence du groupe alkyle sur la substitution nucléophile

La constante de réaction  $k_2$  d'ordre 2 pour divers bromoalcanes rapportée à celle du 2-bromopropane (bromure d'*isopropyle*), est présentée tableau 9.5.

Bromoalcane $R - \text{Br}$	Structure	Classe	$\frac{k_2(R - \text{Br})}{k_2((\text{CH}_3)_2\text{CHBr})}$
bromométhane	$\text{CH}_3\text{Br}$	non substitué	$2,2 \times 10^5$
bromoéthane	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{Br}$	primaire	$1,4 \times 10^3$
2-bromopropane	$(\text{CH}_3)_2\text{CHBr}$	secondaire	1
2-bromo-2-méthylpropane	$(\text{CH}_3)_3\text{Br}$	tertiaire	trop faible pour être mesurée

TABLE 9.5 – Constantes de vitesse relatives pour la substitution nucléophile d'ordre 2 de bromoalcanes par les ions chlorure, dans l'acétone à 25 °C

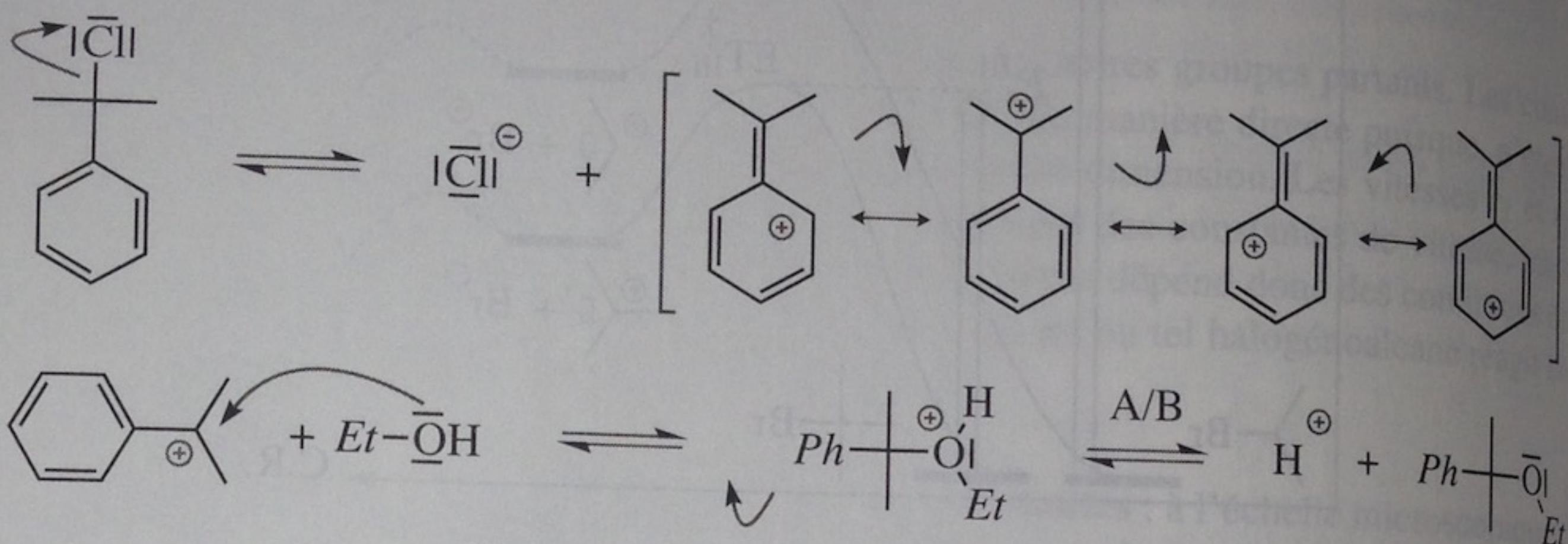
Dans le cas du mécanisme S<sub>N</sub>1, la réaction de solvolysé du bromoalcane dans l'acide méthanoïque sert de base à la discussion. La constante de réaction  $k_1$  d'ordre 1 pour divers bromoalcanes rapportée à celle du bromométhane, est présentée tableau 9.6.

Bromoalcane $R - \text{Br}$	Structure	Classe	$\frac{k_1(R - \text{Br})}{k_1(\text{CH}_3\text{Br})}$
bromométhane	$\text{CH}_3\text{Br}$	non substitué	1
bromoéthane	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{Br}$	primaire	2
2-bromopropane	$(\text{CH}_3)_2\text{CHBr}$	secondaire	43
2-bromo-2-méthylpropane	$(\text{CH}_3)_3\text{Br}$	tertiaire	$1,0 \times 10^8$

TABLE 9.6 – Constantes de vitesse relatives de quelques solvolyses d'ordre 1 de bromoalcanes dans l'acide méthanoïque aqueux, à 25 °C

**Réponse :**

L’halogénoalcane est benzylique tertiaire. Le processus  $S_N1$  est par conséquent le plus probable. L’intermédiaire formé est un carbocation benzylique tertiaire, stabilisé par délocalisation (possibilité d’écrire plusieurs formules mésomères, voir ci-dessous).



Dans le mécanisme ci-dessus, le symbole A/B signifie réaction acide/base.

### Influence de l’encombrement

Dans le cas du mécanisme  $S_N2$ , l'**encombrement stérique** est un **facteur déterminant** pour la constante de vitesse, comme le montre l’étude de la réaction de divers bromoalcanes **primaires** avec l’iodure de lithium dans l’acétone, à 25 °C. Les constantes de vitesses d’ordre 2, rapportées au cas du bromoéthane sont présentées tableau 9.7.

Bromoalcane R – Br	structure	$\frac{k_2(R - Br)}{k_2(CH_3CH_2Br)}$
bromoéthane	$CH_3CH_2Br$	1
bromopropane	$CH_3CH_2CH_2Br$	0,8
1-bromo-2-méthylpropane	$(CH_3)_2CHCH_2Br$	0,036
1-bromo-2,2-diméthylpropane	$(CH_3)_3CCH_2Br$	0,00002

TABLE 9.7 – Constantes de vitesse relatives d’ordre 2 de quelques bromoalcanes pour la substitution nucléophile par les ions iodure, dans l’acétone à 25 °C

Lors du mécanisme concerté  $S_N2$ , le nucléophile doit pouvoir interagir avec le carbone fonctionnel. La présence de **groupe volumineux** au voisinage du carbone fonctionnel ralentit le processus (figure 9.21).

FIGURE  
combré  
Lors du  
n'est q  
fonctio

Influe

Le nuclé  
 $S_N1$ , la  
résultat i  
minante  
faible réa  
nombreu  
ils condu  
évaluée p  
l’iodomé  
méthano  
méthano

L'étude d  
de nuclé  
phile qu  
paragrap  
tion péri

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 solvation 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. Par conséquent :



Le cadre idéal pour accélérer les réactions se déroulant suivant un processus  $S_N2$  avec un nucléophile anionique est le solvant **aprotique polaire**.

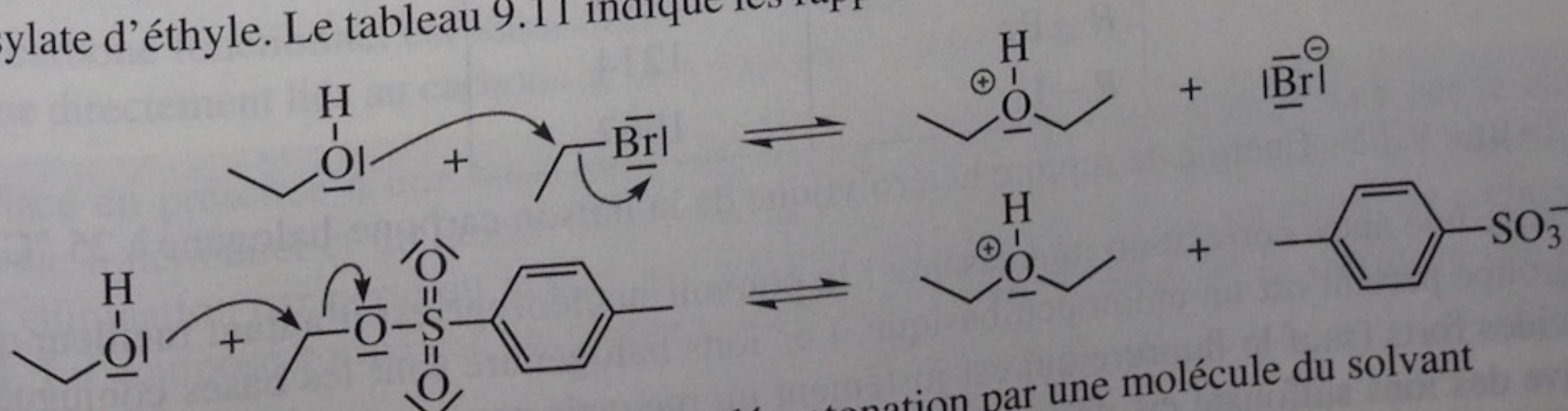
De tels solvants sont nombreux, parmi lesquels le diméthylsulfoxyde  $(CH_3)_2S=O$  et le diméthylformamide  $H-CO-N(CH_3)_2$ .

### Influence du nucléofuge

Que le mécanisme soit mono- ou bimoléculaire, il y a rupture hétérolytique de la liaison carbone-halogène dans l'étape cinétiquement déterminante. Les réactions sont d'autant plus accélérées que cette rupture est facilitée. La comparaison des groupes partants s'effectue sur des critères cinétiques en mesurant les constantes de vitesse de réaction de substitution nucléophile à nucléophile constant et conditions opératoires identiques.

### Étude d'un exemple

Prenons le cas de la réaction de l'éthanol sur différents bromoalcanes ou tosylates d'alkyle (le solvant est l'éthanol aqueux à 80 %). La figure 9.24 illustre le cas du bromoéthane et du tosylate d'éthyle. Le tableau 9.11 indique les rapports des constantes de vitesse des réactions.



suivie par une déprotonation par une molécule du solvant

FIGURE 9.24 – Solvolysse du bromoéthane et du tosylate d'éthyle dans l'éthanol aqueux à 80 % (mécanisme  $S_N2$ )

	$\text{CH}_3^-$	$\text{CH}_3\text{CH}_2^-$	$(\text{CH}_3)_2\text{CH}^-$	$(\text{CH}_3)_3\text{C}^-$
$k_{\text{OTs}}/k_{\text{Br}}$	11	10	40	> 4000

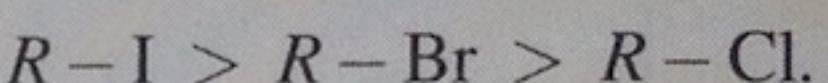
TABLE 9.11 – Rapport des constantes de vitesse de solvolysé des bromoalcanes et des tosylates d'alkyle dans l'éthanol aqueux à 80 %

Pour tous les substrats comparés, la constante de vitesse est plus élevée pour le nucléofuge tosylate que pour le nucléofuge bromure. Le tosylate est un meilleur groupe partant ; d'autre part, le substrat tertiaire qui donne des réactions de mécanisme  $S_N1$  semble plus sensible à l'effet du groupe partant que les substrats primaires donnant des mécanismes  $S_N2$ .

### Comparaison des nucléofuges

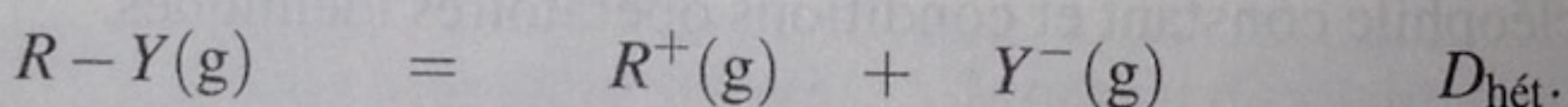
Nous analyserons ici les bons groupes partants. Nous envisagerons ultérieurement, dans un autre chapitre, les situations où les mauvais groupes partants sont activés par des catalyseurs, essentiellement par protonation. Pour les halogénures, l'ordre suivant est observé :

Les réactions sont plus rapides dans le sens :



(> signifie « réagissent plus vite que »)

Les sulfonates ( $-\text{SO}_3^-$ ) sont largement utilisés dans les réactions nucléophiles. Ce sont de meilleurs groupes partants que les halogénures. Le mésylate est l'anion de l'acide méthanesulfonique  $\text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}$  et les mésylates d'alkyle sont utilisés comme substrats pour subir des substitutions nucléophiles (voir chapitre 17, *Activation et protection de groupes caractéristiques*). Le triflate ( $\text{CF}_3\text{SO}_3^-$ ) réagit plus vite que le tosylate et est un des meilleurs groupes partants connus. À nouveau, la **polarisabilité** de la liaison C – Y est un **facteur prépondérant**. Notons ici que des considérations thermodynamiques vont dans le même sens : l'observation est en accord avec l'énergie associée (voir table 9.12) à la rupture hétérolytique en phase gazeuse :



Halogénoalcane	$D_{\text{hét.}} / \text{kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$
$R - \text{Cl}$	1318
$R - \text{Br}$	1214
$R - \text{I}$	1067

TABLE 9.12 – Énergie de rupture hétérolytique de la liaison carbone-halogène à 25 °C

Il existe une autre corrélation intéressante : le pouvoir nucléofuge est d'autant meilleur que le groupe partant est un anion peu basique. Les ions halogénure sont les bases conjuguées d'acides forts (sauf le fluorure qui est justement un mauvais groupe partant). La charge négative des ions sulfonate est délocalisée sur trois atomes d'oxygène : cela explique la forte acidité des acides sulfoniques. De même, l'ion trifluoroacétate est bien meilleur groupe partant que l'ion acétate

L'effet électrostatique du solvant est à nouveau important ici puisque la rupture hétérolytique de la liaison carbone-halogène est assistée par le champ électrique local qu'il crée.

### 3.5 Autres évolutions possibles du carbocation

Un carbocation est à la fois un acide fort et un électrophile. Nous examinerons ici sa réactivité acide. Un atome d'hydrogène porté par un atome de carbone adjacent au carbone porteur de la charge positive peut être éliminé sous forme de proton pour former un alcène. Un exemple est présenté figure 9.25.

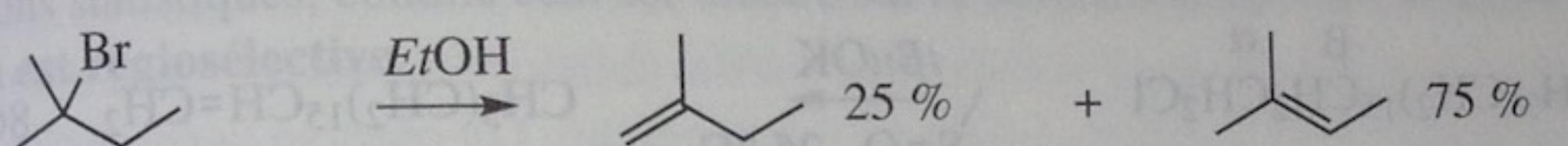


FIGURE 9.25 – Exemple de réaction en compétition avec une substitution nucléophile

Le mécanisme correspondant, une  $\beta$ -élimination monomoléculaire E1 fait apparaître la même étape cinétiquement déterminante que pour le mécanisme  $S_N1$  (figure 9.26).

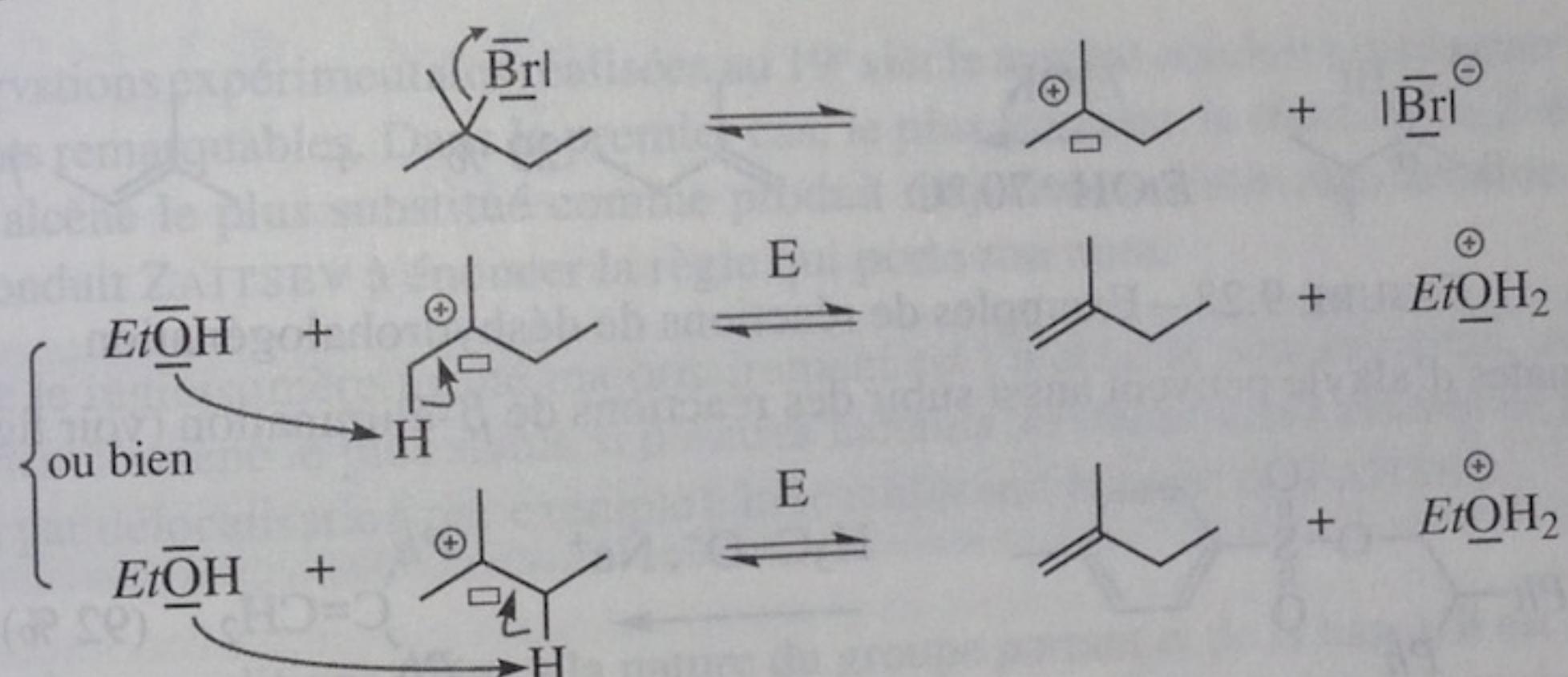


FIGURE 9.26 – Mécanisme de  $\beta$ -élimination monomoléculaire E1 en présence d'une base très faible, en compétition avec le mécanisme  $S_N1$

## 4 Réactions de $\beta$ -éliminations

### 4.1 Équation de réaction et exemples

Le carbone fonctionnel est aussi qualifié de **carbone  $\alpha$** , tandis que les atomes de carbone directement liés au carbone  $\alpha$  sont qualifiés de **carbones  $\beta$** .

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  $\beta$  peut subir une réaction d'élimination par perte du groupe partant et d'un proton porté par un atome de carbone  $\beta$ . Le composé formé est un alcène et cette réaction fait partie de la catégorie des  $\beta$ -éliminations.

L'équation de la réaction est présentée figure 9.27 où  $Y$  représente un groupe partant. Les conditions opératoires sont néanmoins différentes : un milieu basique et une température