

Chapitre 7 — Substitutions nucléophiles et β -éliminations

Table des matières

| | |
|---|-----------|
| 1 Réactivité des espèces organiques | 1 |
| 1.1 Electrophilie et nucléophilie | 1 |
| 1.2 Les effets électroniques : créateurs de centres nucléophiles et électrophiles | 2 |
| 1.3 Description microscopique de l'acte chimique : mécanismes réactionnels | 4 |
| 1.4 Aspect énergétique | 5 |
| 1.5 Intermédiaires réactionnels | 6 |
| 2 Réactions de substitution nucléophile aliphatique | 7 |
| 2.1 Equation de réaction | 7 |
| 2.2 Mécanisme bi-moléculaire S_N2 | 8 |
| 2.3 Mécanisme monomoléculaire S_N1 | 14 |
| 2.4 Compétition S_N1-S_N2 | 19 |
| 3 Réactions de β-éliminations | 21 |
| 3.1 Equation de réaction et exemples | 21 |
| 3.2 Régiosélectivité des β -éliminations | 23 |
| 3.3 Mécanismes E1 et E2 | 23 |
| 3.4 Stéréosélectivité | 23 |
| 4 Compétition entre substitution et élimination | 25 |
| 4.1 Substrat | 25 |
| 4.2 Nucléophile | 26 |
| 4.3 Milieu, température | 26 |

Chapitre 7 — Substitutions nucléophiles et β -éliminations

Ce chapitre introduit une idée centrale : la réactivité d'une molécule découle de sa structure, mais aussi du contexte réactionnel (température, solvant, concentration, nature des réactifs...). Comprendre une réaction, c'est donc relier des propriétés structurelles à un scénario de transformation plausible.

Nous verrons comment modéliser cette transformation à l'échelle moléculaire à l'aide d'un schéma de réaction, en mobilisant des outils déjà rencontrés en cinétique (notamment l'équation d'Arrhenius). Les mécanismes de substitution et d'élimination, très présents en synthèse organique, serviront de fils conducteurs pour explorer ces concepts.

1 Réactivité des espèces organiques

1.1 Electrophilie et nucléophilie

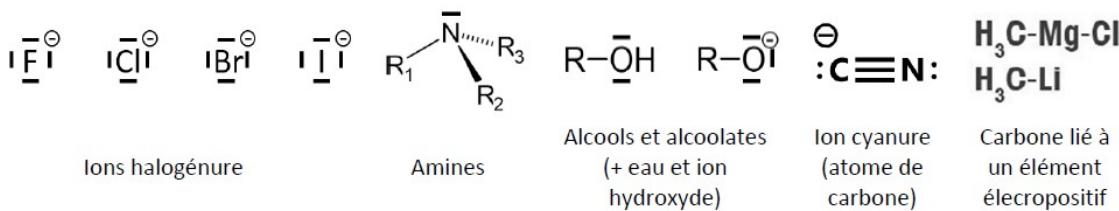
Définition

Un réactif **nucléophile** est un réactif porteur d'un doublet non liant ou faiblement lié pouvant se lier à un atome d'une autre molécule en créant une liaison. Les nucléophiles peuvent être classés en 3 catégories :

- |Nu⁻ : les nucléophiles pour lesquels l'atome porteur du doublet libre est aussi porteur d'une charge formelle négative.
- |Nu : les nucléophiles pour lesquels l'atome porteur du doublet libre est neutre.
- |Nu—H : les nucléophiles pour lesquels l'atome porteur du doublet libre est aussi porteur d'un atome d'hydrogène.

Ethymologie : *philos*, qui aime ; un nucléophile "aime les noyaux", les centres positifs.

Exemples de nucléophiles :



Définition

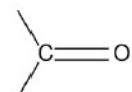
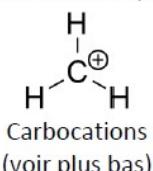
Les centres **électrophiles** sont des atomes déficients en électrons ou qui portent un doublét liant pouvant se séparer de cet atome. Il peut donc accepter un doublet d'électrons pour former une liaison covalente. Cela correspond à trois possibilités :

- L'atome porte une case électronique vacante, c'est-à-dire qu'il 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 un 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.

Ethymologie : un électrophile « aime les électrons ».

Exemples d'électrophiles :

Exemples d'électrophiles :



Groupe carbonyle dans cétones,
aldéhydes, esters, dérivés d'acides

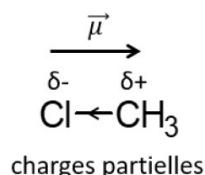
À retenir

- Les nucléophiles réagissent avec les électrophiles.
- La nucléophilie et l'électrophilie sont des notions **cinétiques**. Un nucléophile ou électrophile est d'autant meilleur qu'il réagit **rapidement**.

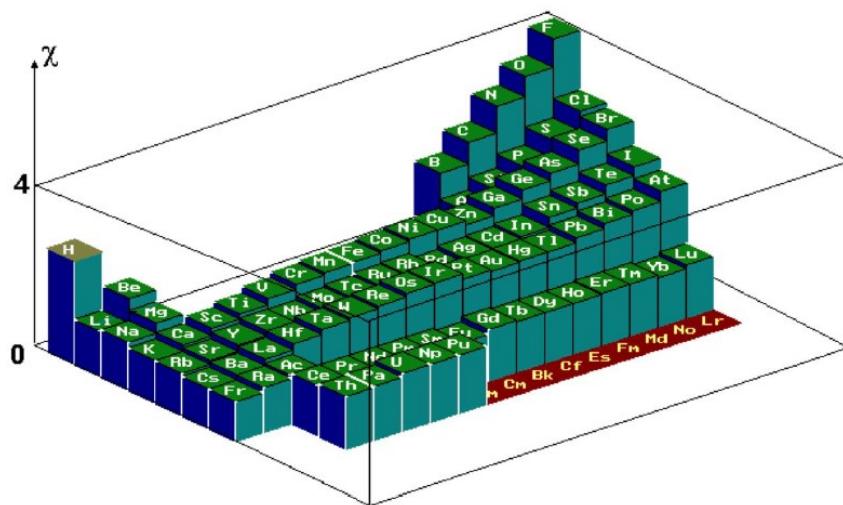
1.2 Les effets électroniques : créateurs de centres nucléophiles et électrophiles

Effet inductif

L'effet inductif est dû aux différences d'électronégativité des atomes qui créent une dissymétrie du nuage électronique et donc une polarisation de la liaison. C'est par exemple ce qui se produit dans le chlorométhane :



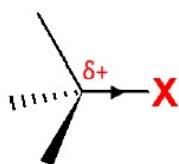
L'atome de chlore a un effet inductif attracteur sur le groupe CH_3 . On dit qu'il a un **effet -I**. L'effet -I sera d'autant plus important que l'électronégativité des atomes concernés est grande.



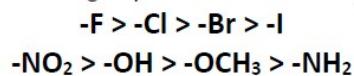
Inversement, un atome moins électronégatif que le carbone aura pour effet de l'enrichir en électrons. On dit alors qu'il a un **effet +I**. C'est le cas principalement des métaux et des groupes alkyles. Classement des effets inductifs :

⚠ À retenir

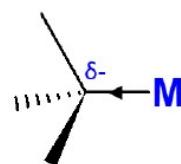
Effet -I (inductif électroattracteur)



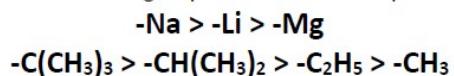
X = atome ou groupe d'atomes électronégatifs



Effet +I (inductif électrodonneur)



M = atome ou groupe d'atomes électropositifs

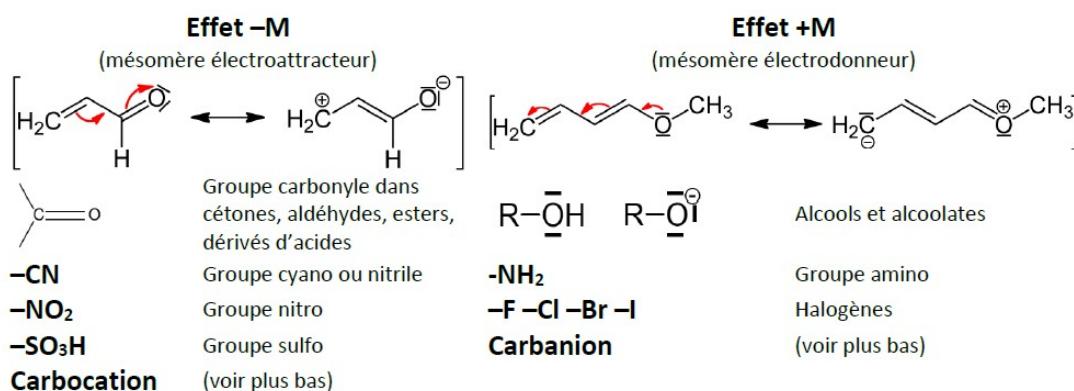


Effet mésomère

L'effet mésomère est un effet lié à la délocalisation des électrons. Il caractérise la propriété d'un substituant ou d'un groupe fonctionnel de céder ou d'accepter un doublet d'électron, permettant la délocalisation de celui-ci, et d'abaisser l'énergie du composé total avec pour effet de le stabiliser.

Lorsque les doublets d'électrons sont attirés par un groupement à cause de la mésomérie, on parle d'**effet mésomère attracteur, noté -M**. Inversement, les groupes cédant des doublets seront responsables d'un **effet mésomère donneur +M**. Classement des effets mésomères :

À retenir



Attention

Dans la majorité des cas l'**effet mésomère, plus puissant, l'emporte sur l'effet inductif**. Exceptions : délocalisation des doublets impossible, et halogènes très électro-attracteurs (F, Cl).

1.3 Description microscopique de l'acte chimique : mécanismes réactionnels

Définition

Un **acte élémentaire** est un événement microscopique simple qui rend compte de la transformation de la matière, durant cet événement, les réactifs sont directement transformés en produits. Macroscopiquement, une réaction chimique est le résultat d'un ensemble d'actes élémentaires microscopiques.

Une réaction peut se décomposer en plusieurs actes élémentaires successifs, formant un **mécanisme réactionnel**.

Définition

La **molécularité** d'un acte élémentaire est le nombre de particules de réactifs (molécules, ions ou radicaux) participant à ce processus.

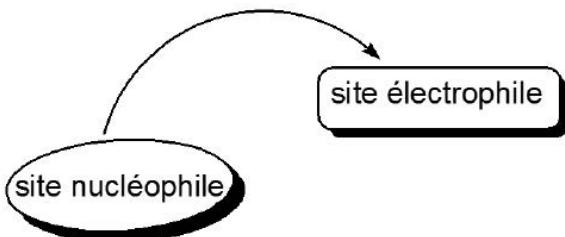
D'un point de vue cinétique, l'ordre global d'un acte élémentaire est égal à sa molécularité.

Attention

Cette notion ne s'applique qu'aux étapes élémentaires et relève d'un niveau de description microscopique du système étudié.

⚠️ Attention

Pour écrire un mécanisme réactionnel on représente par une flèche courbe, **qui part toujours d'un doublet d'électrons pour aller vers un site électrophile**. Cette flèche modélise le déplacement du doublet d'électrons.



1.4 Aspect énergétique

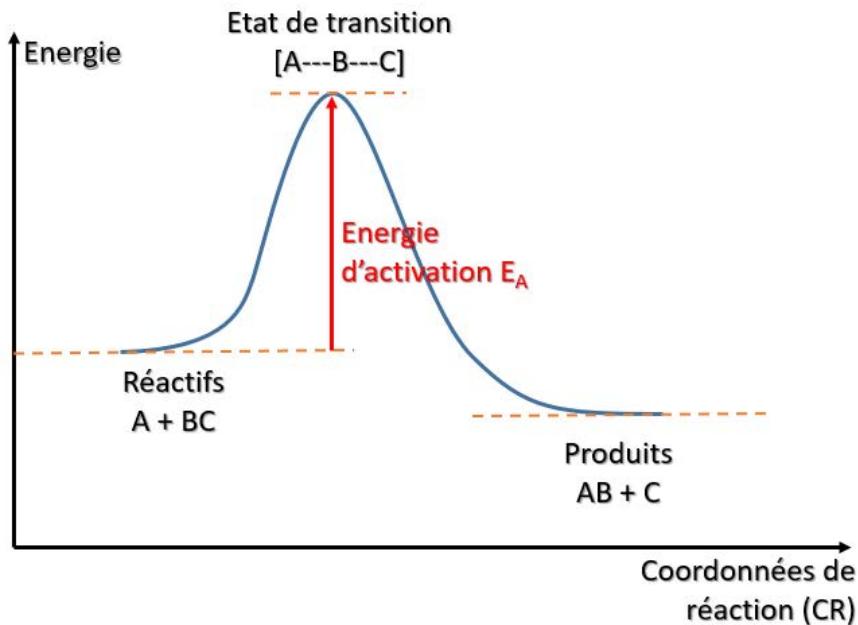


FIGURE 1 – Profil énergétique pour un acte élémentaire

▣ Définition

L'**état de transition** est un maximum énergétique permettant le passage de la « vallée » énergétique des réactifs vers la « vallée » énergétique des produits.

L'entité correspondant à cet état est appelée **complexe activé** (sur le graphique il s'agit de $[A---B---C]$). Il s'agit d'une entité instable, **dont la durée de vie est nulle**.

La barrière d'énergie pour passer des réactifs au complexe activé est appelée **énergie d'activation**. Plus cette barrière est élevée, plus la réaction est lente.

1.5 Intermédiaires réactionnels

Lorsqu'un mécanisme réactionnel se fait en plusieurs étapes, il est un peu plus complexe car il fait intervenir un ou plusieurs **intermédiaires réactionnels**. Il est alors possible de faire apparaître ces différentes étapes sur le profil réactionnel :

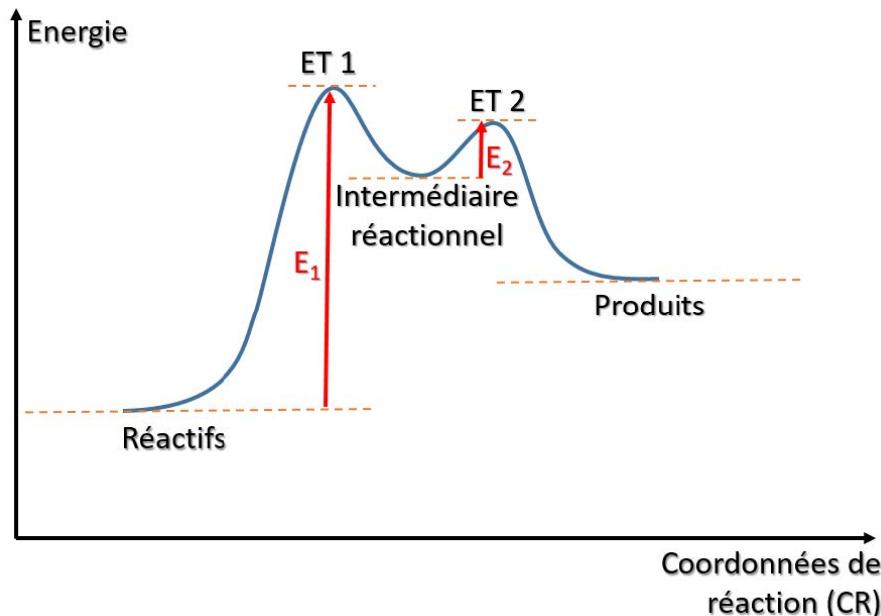


FIGURE 2 – Profil énergétique pour une réaction en deux étapes. Dans cet exemple l'étape cinétiquement déterminante (ECD) est la première étape car $E_1 > E_2$.

Définition

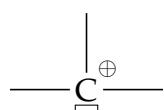
Un intermédiaire réactionnel est une espèce qui ne figure ni parmi les réactifs ni parmi les produits de la réaction mais qui est formée et intervient lors de son déroulement à l'échelle microscopique.

Les intermédiaires réactionnels sont en général des espèces instables, très réactives : leur temps de vie est très court.

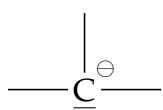
Attention

Les intermédiaires réactionnels ne doivent pas être confondus avec les complexes activés : ils correspondent à des minima d'énergie et peuvent être isolés en mettant en œuvre des conditions particulières, alors qu'un complexe activé n'est pas isolable.

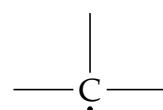
Les intermédiaires que nous rencontrerons le plus souvent sont :



Carbocation



Carbanion



Radical libre

— Carbocation

- Espèce portant une charge positive sur un atome de carbone et par conséquent une lacune électronique (la plupart du temps, on ne la représente pas).
- Se forme par *hétérolyse* d'une liaison d'une liaison C–X (X électronégatif) : la paire d'électrons du lien C–X est récupérée entièrement par l'atome le plus électronégatif (X).
- Espèce instable : sa formation est lente, cette formation est souvent une ECD dans un mécanisme. Très réactif, intervient dans de nombreux mécanismes (substitution, élimination).

— Carbanion

- Espèce portant une charge négative sur un atome de carbone et par conséquent un doublet non liant : fort pouvoir nucléophile.
- Issu d'une hétérolyse d'une liaison C–H ou C–M (M électropositif). Le carbone conserve la paire d'électrons de la liaison rompue.

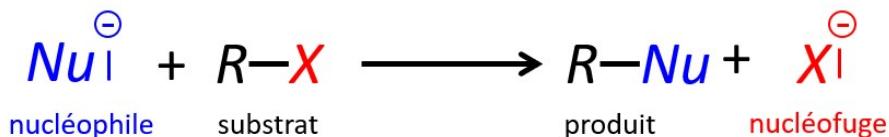
— Radical libre

- Espèce possédant un électron non apparié (célibataire).
- Se forme par *homolyse* d'une liaison : chaque fragment conserve un électron du doublet liant.
- Très réactif, intervient notamment dans les réactions photochimiques ou radicales.

2 Réactions de substitution nucléophile aliphatique

2.1 Equation de réaction

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.



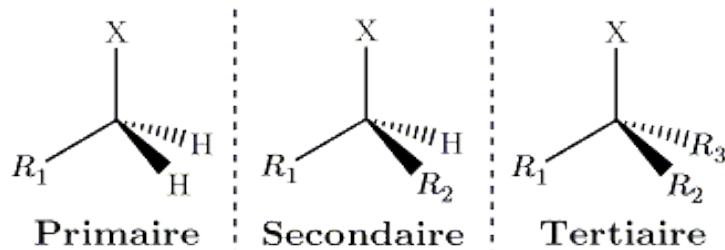
Les charges ne sont qu'indicatives. Un nucléophile peut être chargé positivement ou neutre.

L'atome de carbone du substrat, lié au groupe partant, constitue le **site électrophile**. Sa réactivité, et le type de mécanisme suivi (S_N1 ou S_N2) de la nature des atomes (carbone ou hydrogène) auxquels le carbone est lié.

Définition

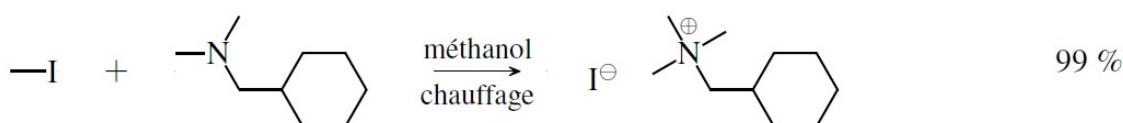
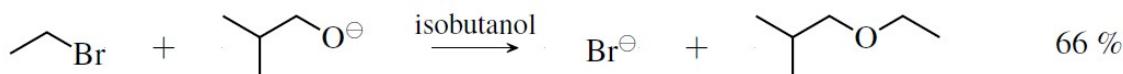
On distingue les substrats :

- **primaires** : l'atome de carbone est lié au plus à un atome de carbone ($\text{CH}_3\text{---Br}$, $\text{CH}_3\text{---CH}_2\text{---Br}$);
- **secondaires** : l'atome de carbone est lié à deux atomes de carbone ($(\text{CH}_3)_2\text{CH---Br}$);
- **tertiaires** : l'atome de carbone est lié à trois atomes de carbone ($(\text{CH}_3)_3\text{C---Br}$).



Illustration

Quelques exemples de ces réactions sont donnés ci-dessous, les rendements sont indiqués sous forme de pourcentage.



2.2 Mécanisme bi-moléculaire S_N2

Observations expérimentales

Les substitutions nucléophiles appartiennent à la catégorie des **réactions sous contrôle cinétique** : nous admettrons que dans les conditions opératoires retenues, **le produit majoritaire correspond au produit qui se forme le plus vite**.

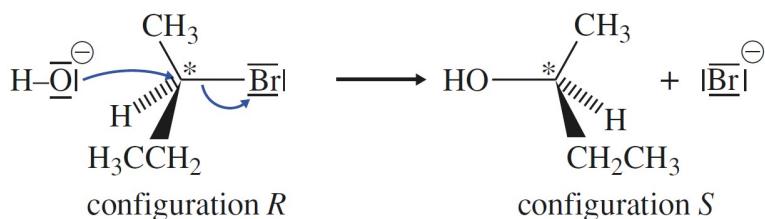
Observation

De manière générale, on constate les comportements suivants

- Lorsque le substrat est primaire on constate systématiquement 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 :

$$v = k \cdot [R - Y] \cdot [Nu^-]$$

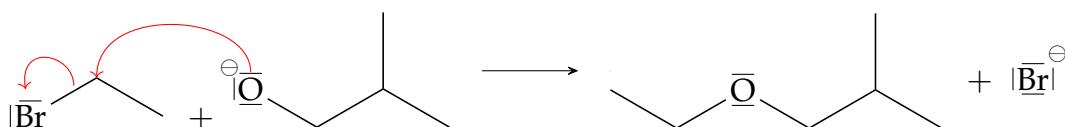
- Cette cinétique est également fréquemment observée avec les substrats secondaires. Dans ce cas, si l'atome de carbone porteur du groupe nucléofuge est stéréogène, on observe dans une large mesure **une inversion de configuration** de l'atome de carbone (inversion de Walden).



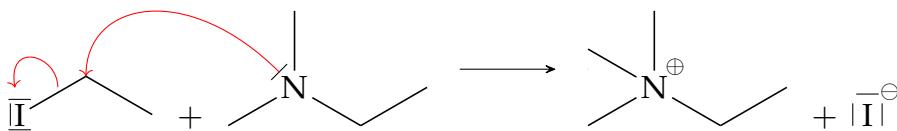
Mécanisme

Le mécanisme de la réaction S_N2 a déjà été vu plus haut, nous rappelons que, conformément aux observations expérimentales, il implique un acte bimoléculaire unique :

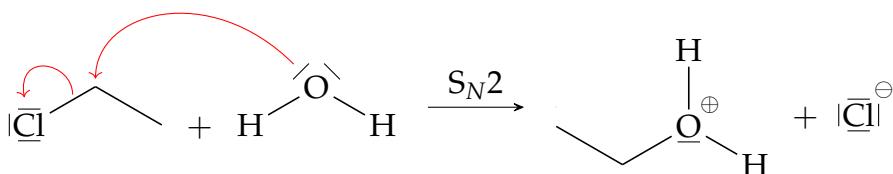
- Substitution du bromoéthane par un ion alcoolate :



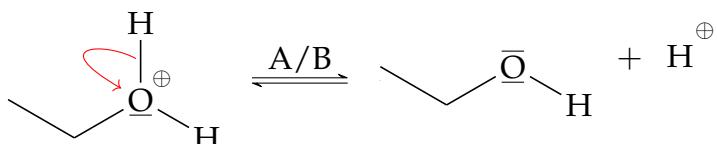
- Substitution de l'iodométhane par une amine tertiaire



Dans le cas des nucléophiles de type $|Nu - H$, le mécanisme se poursuit par une déprotonation rapide du produit de substitution nucléophile :



Puis :



Etat de transition et interprétation des données expérimentales

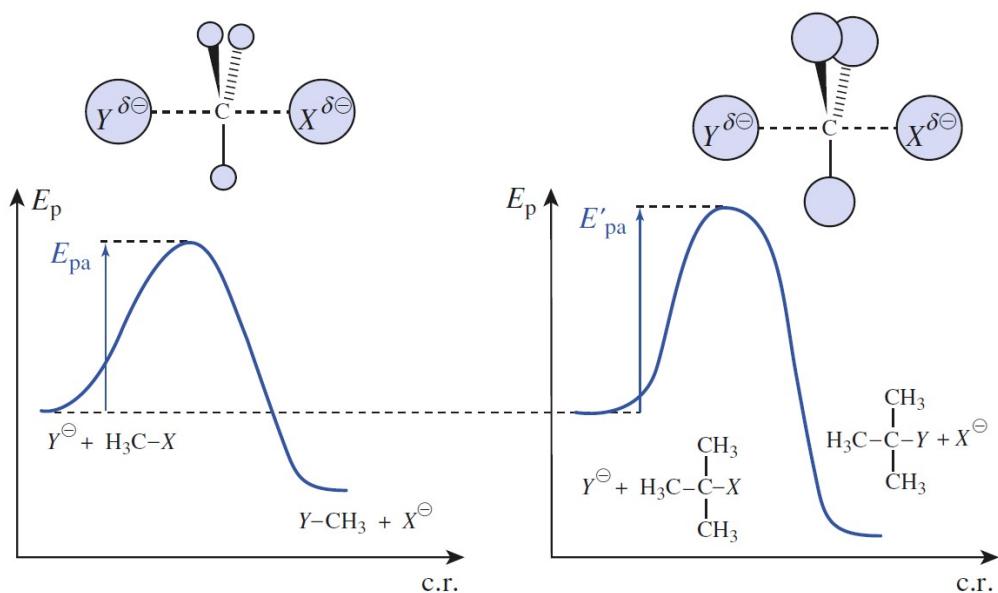


FIGURE 3 – Substitution $\text{SN}2$ sur un substrat primaire et sur un substrat tertiaire

Le profil énergétique représenté figure 3 montre que l'état de transition est à peu près symétrique : le nucléophile ne forme la liaison $\text{Nu} - \text{C}$ ($\text{Y} - \text{C}$ avec les notations du graphique) que s'il arrive en position anti par rapport à la liaison $\text{C} - \text{Y}$ ($\text{C} - \text{X}$ sur le graphique). L'état de transition de cet acte élémentaire est constitué du groupe alkyle devenu localement plan et des groupes nucléophiles et nucléofuges en cours d'arrivée et de départ.

Un grand nombre de faits expérimentaux se trouve ainsi justifié par le mécanisme, son profil énergétique et son état de transition :

- **Conséquence 1 :** La $\text{S}_{\text{N}}2$ se fait sur des substrats **peu substitués** et surtout **peu encombrés** (primaires, secondaires peu encombrés).

Exemple de la réactivité relative des dérivés bromés en $\text{S}_{\text{N}}2$:

| Dérivé bromé R-Br | Structure | $k_{\text{rel}} = \frac{k_{R-\text{Br}}}{k_{\text{CH}_3\text{CH}_2\text{Br}}}$ |
|-------------------------|---|--|
| Bromométhane | CH_3-Br | 145 |
| Bromoéthane (référence) | $\text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{Br}$ | 1 |
| Bromopropane | $\text{CH}_3-\text{CH}_2-\underset{\text{CH}_3}{\text{CH}_2}-\text{Br}$ | 0,8 |
| 1-bromo-2-méthylpropane | $\text{CH}_3-\underset{\text{CH}_3}{\text{CH}}-\text{CH}_2-\text{Br}$ | 0,036 |
| 2-bromopropane | $\text{CH}_3-\underset{\text{CH}_3}{\text{CH}}-\text{Br}$ | 0,0078 |
| 2-bromo-2méthylpropane | $\text{CH}_3-\underset{\text{CH}_3}{\text{C}}-\text{Br}$ | négligeable |

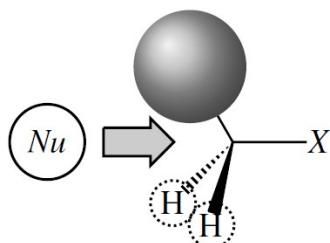
FIGURE 4 – Réactivité relative des dérivés bromés en S_N2 .

FIGURE 5 – Gène stérique lors de l'arrivée d'un nucléophile sur un halogénoalcane encombré

La géométrie de l'état de transition est en effet très contrainte, où le carbone réactif adopte une configuration pentacoordonnée transitoire. Pour que l'attaque puisse se produire efficacement, le nucléophile doit pouvoir accéder sans encombre à l'arrière du carbone électrophile, selon une trajectoire linéaire. Ainsi, plus ce carbone est encombré par des groupes volumineux (comme dans un substrat tertiaire), plus l'accès au site réactionnel est difficile : la barrière énergétique à franchir est ainsi beaucoup plus grande (figure 3) ce qui ralentit voire empêche complètement la réaction.

Définition

L'effet stérique désigne l'influence de la taille et de la disposition spatiale des groupes d'atomes autour d'un site réactionnel sur la réactivité chimique. Lorsque des groupes volumineux gênent l'accès d'un réactif à ce site, ils créent une répulsion spatiale défavorable à l'approche de l'espèce réactive. Cet effet est purement géométrique, lié à la répulsion des nuages électroniques (répulsion de Pauli entre orbitales pleines).

— Conséquence 2 : l'inversion stéréochimique (inversion de Walden)

C'est également une conséquence directe de l'attaque nucléophile en anti du nucléofuge. On peut se représenter le mécanisme S_N2 comme un parapluie qui s'inverse un jour de grand vent!

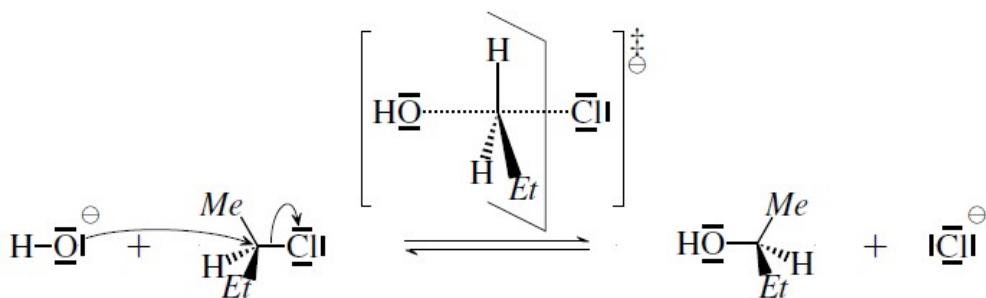


FIGURE 6 – Inversion de Walden

À retenir

Lors d'un mécanisme S_N2 , si l'atome de carbone fonctionnel est stéréogène, sa configuration relative est inversée. Si les ordres de priorité définis par les règles CIP ne sont pas modifiés (ce qui est le plus souvent le cas), il y a aussi changement de descripteur stéréochimique R/S.

Cette inversion de la configuration relative est appelée **inversion de Walden**.

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**.

Dans l'exemple choisi (figure 6), le stéréoisomère de descripteur stéréochimique R du 2-chlorobutane conduit au stéréoisomère S du butan-2-ol.

— Conséquence 3 : Importance du groupe nucléophile

Une substitution par mécanisme S_N2 est sensible au nucléophile : plus la nucléophilie augmente, plus la réaction est rapide. Dans le tableau 1 on compare différents nucléophiles en mesurant la constante de

vitesse k de la réaction par rapport à une référence k_{MeOH} correspondant à la réaction réalisée avec le méthanol comme nucléophile :

| Nucléophile | $\frac{k_{\text{nucléophile}}}{k_{\text{MeOH}}}$ |
|--|--|
| $\text{I}^\ominus, \text{HS}^\ominus$ | $> 10^5$ |
| $\text{Br}^\ominus, \text{HO}^\ominus, \text{RO}^\ominus, \text{CN}^\ominus$ | 10^4 |
| $\text{Cl}^\ominus, \text{NH}_3$ | 10^3 |
| $\text{F}^\ominus, \text{RCO}_2^\ominus$ | 10^2 à 10 |
| HOH, ROH | 1 |
| RCOOH | 10^{-2} |

TABLE 1 – Comparaison de pouvoirs nucléophiles

💡 Pour mieux comprendre

Qu'est-ce qu'un bon nucléophile ?

Le tableau précédent montre des variations de plus de **sept ordres de grandeur** selon la nature du nucléophile, ce qui montre la grande influence cette propriété.

Un **bon nucléophile** est une espèce capable de *former rapidement une nouvelle liaison* avec un centre électrophile, typiquement un carbone partiellement chargé positivement. Cette capacité dépend de plusieurs paramètres :

- **Charge** : les anions sont presque toujours plus nucléophiles que les espèces neutres analogues. Ainsi, HO^\ominus est nettement plus réactif que H_2O , car sa densité électronique disponible est plus élevée.
- **Polarisabilité** : les anions lourds comme I^\ominus ou HS^\ominus , dont les nuages électroniques sont facilement déformables, interagissent plus efficacement avec le centre électrophile du substrat.
- **Encombrement stérique** : les nucléophiles encombrés, comme certains alcools tertiaires ou les acides carboxyliques, réagissent plus lentement, car l'accès au site électrophile est limité (effet stérique).

Ainsi, un bon nucléophile combine généralement une **charge négative**, une **grande polarisabilité**, et un **faible encombrement stérique faible affinité pour le solvant**. Ces critères expliquent pourquoi I^\ominus ou HS^\ominus se révèlent bien meilleurs nucléophiles que l'eau ou les acides carboxyliques.

— Conséquence 4 : Importance du groupe nucléofuge

On peut parler ici de **pouvoir nucléofuge**. Pour les halogénures organiques, l'ordre de réactivité observé en S_N2 est :



Cette hiérarchie s'explique principalement par deux facteurs interdépendants : la nature du groupement partant et l'encombrement stérique autour du carbone électrophile.

- **La polarisabilité du groupe partant :** pour qu'une substitution soit efficace, le départ du groupe partant doit être favorable. Les halogénures lourds comme I^- sont de bons groupes partants en raison de leur polarisabilité élevée : la déformation du nuage électronique à l'approche du nucléophile est plus importante et par suite la rupture de la liaison C–I
- **La force de la liaison C–X et l'électronégativité du groupe partant :** la liaison C–I est plus longue et plus faible que la liaison C–F en raison de sa faible électronégativité. Il est donc plus facile de rompre une liaison C–I lors du processus concerté de la S_N2 , ce qui favorise la réaction.

2.3 Mécanisme monomoléculaire S_N1

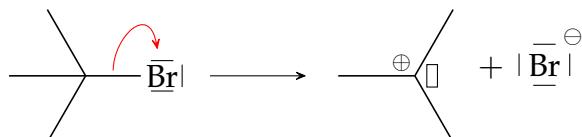
Observations expérimentales

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 :

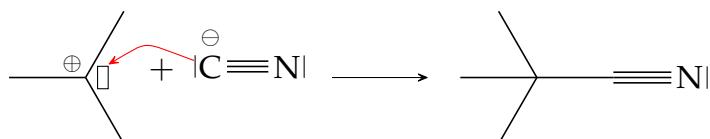
$$v = k \cdot [R - Y]$$

Ce résultat est compatible avec un mécanisme en deux actes élémentaires dont l'étape cinétiquement déterminante (notée ECD, l'étape la plus lente qui impose la vitesse globale du processus) est monomoléculaire. Voici par exemple le cas de la substitution du 2-bromo-2-méthylpropane par les ions cyanure :

Etape 1 : Départ lent du nucléofuge et formation d'un carbocation (ECD)



Etape 2 : Attaque rapide du carbocation par le nucléophile



Postulat de Hammond : comment déterminer la structure d'un état de transition

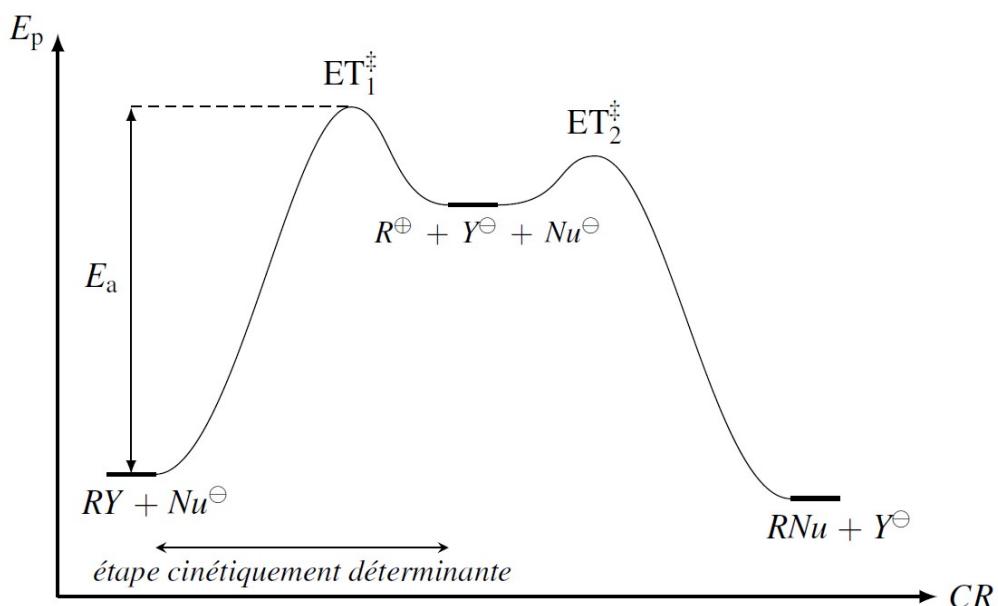


FIGURE 7 – Substitution $SN1$, profil en deux étapes avec intermédiaire réactionnel

Le mécanisme fait apparaître un intermédiaire réactionnel : un **carbocation**, espèce instable en raison de son déficit électronique, ce qui explique sa formation lente puis son attaque rapide. Il s'agit donc d'un électrophile fort qui réagit facilement et rapidement avec les nucléophiles.

Le profil énergétique réunissant les deux étapes (figure 7) fait ainsi apparaître deux états de transition et une espèce placée entre ces deux états de transition, notre intermédiaire réactionnel.

Problème

Pour étudier la cinétique et rendre compte des faits d'expérience il faut connaître la structure des états de transition. Quelle est-elle ?

Dans la plupart des réactions, la différence de structure entre les réactifs et les produits ne permet pas de prévoir aisément la structure probable du complexe activé. Hammond a énoncé en 1955 un postulat permettant de proposer des structures raisonnables pour les complexes activés.

À retenir

Postulat de Hammond

Deux états consécutifs proches en énergie sont proches en structure.

Par conséquent, tout ce qui stabilise un intermédiaire réactionnel stabilise de façon semblable l'état de transition qui lui donne naissance lorsque ces états sont proches énergétiquement.

Lorsqu'un intermédiaire réactionnel existe (profil énergétique précédent), et qu'il n'est pas trop loin en énergie des états de transition (ici il est proche des états ET1 et ET2) alors on peut supposer que la structure de ces états de transition ressemble à celle de l'intermédiaire réactionnel. On raisonnera donc souvent sur la structure de l'intermédiaire réactionnel : en quelque sorte, on assimilera l'état de transition à l'intermédiaire réactionnel. C'est précisément ce que le postulat de Hammond suggère de faire.

⚠ À retenir

Dans le cas d'un mécanisme S_N1 , on peut supposer que l'état de transition ET1 (de l'étape cinétiquement déterminante) est proche du carbocation.

On raisonne donc sur la stabilité du carbocation pour prévoir la cinétique d'une substitution S_N1 .

Stabilité des carbocations

La formation d'un intermédiaire instable sur le chemin de réaction nécessite une importante énergie d'activation. Ce chemin sera facilité s'il est possible de stabiliser cet intermédiaire. Deux facteurs essentiels sont à prendre en compte :

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

⚠ À retenir

Tout effet électrodonneur (+I ou +M) aura tendance à diminuer la charge (+) donc l'électrophilie du carbocation ; il se trouve ainsi stabilisé.

Tout effet électroattracteur aura tendance à accroître le déficit en électrons du carbone, donc à augmenter la charge (+) : le carbocation sera moins stable.

- **Conséquence 1** : l'expérience montre que le nombre d'atomes de carbone liés à l'atome porteur de la charge formelle positive est un élément important. Les carbocations sont classés comme les substrats, selon le nombre de carbone liés au porteur de charge positive :

| 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 $\begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{C}-\text{C}^{\oplus} \\ \\ \text{H} \end{array}$ | $\begin{array}{c} \text{C} \\ \\ \text{C}-\text{C}^{\oplus} \\ \\ \text{H} \end{array}$ | $\begin{array}{c} \text{C} \\ \\ \text{C}-\text{C}^{\oplus} \\ \\ \text{C} \end{array}$ |

FIGURE 8 – Les différents types de carbocations

La stabilité d'un carbocation peut être évaluée à partir de l'énergie nécessaire pour le créer (plus l'énergie est élevée plus il est instable). Ici on a pris comme référence le carbocation tertiaire le plus simple :

| 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 |

FIGURE 9 – Énergie relative des carbocations en phase gazeuse

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

$$R_{\text{III}}^+ > R_{\text{II}}^+ > R_{\text{I}}^+$$

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

Nous avons vu plus haut que les substituants alkyles sont donc qualifiés de groupements inductifs donneurs : **effet +I**. Ils permettent ainsi d'amoindrir la lacune électronique du carbocation. Plus l'atome de carbone porteur de la charge positive est aussi porteur de groupements alkyles, plus le carbocation est stabilisé.

- **Conséquence 2** : 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.

Cela est visible avec les 4 derniers éléments de la figure 9 : l'existence de conjugaisons $\pi - \sigma - \pi$ permet une forte stabilisation du carbocation par **effet +M**.

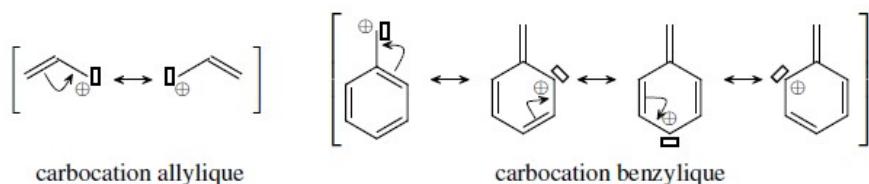


FIGURE 10 – Mésomérie des carbocations allyliques et benzyliques

Géométrie du carbocation et conséquences stéréochimiques

Les analyses expérimentales montrent que le mécanisme S_N1 conduit généralement à un mélange racémique, même en partant d'un composé énantiomériquement pur (il existe des exceptions dues au milieu ou à des effets stériques particuliers, mais nous n'en parlons pas en première analyse).

Pour expliquer cela il faut raisonner sur la géométrie du carbocation. La théorie VSEPR prévoit une structure localement plane (de type AX₃E₀). En conséquence, l'approche équiprobable du nucléophile sur l'une ou l'autre face du carbocation entraîne une équiprobabilité de formation de la liaison, conduisant à la formation d'un mélange racémique.

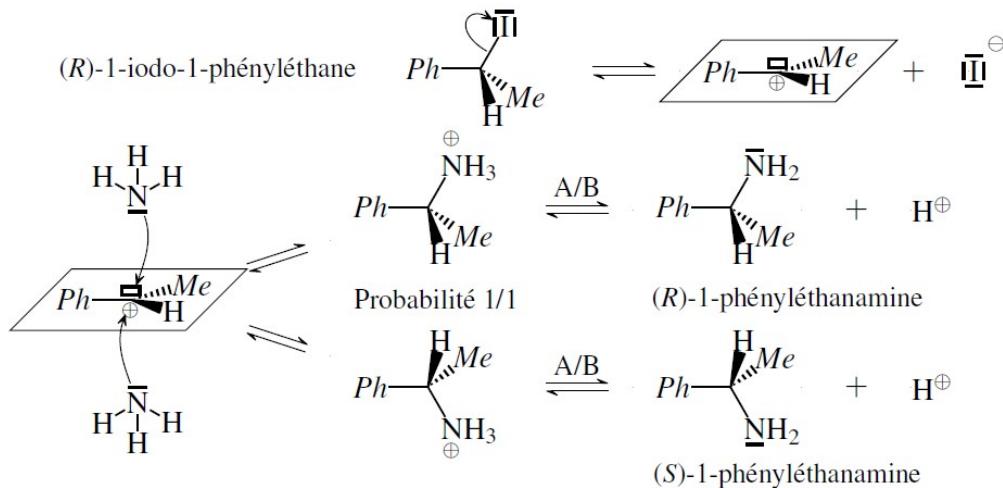


FIGURE 11 – Racémisation lors d'une réaction se déroulant suivant un mécanisme S_N1

Influence des conditions opératoires

Plusieurs facteurs expérimentaux influent sur la vitesse d'un mécanisme S_N1 :

- **Influence du substrat** : c'est le facteur le plus important. Les effets électroniques ont déjà été vus plus haut. Nous avons notamment vu que ce mécanisme est plus rapide avec des substrats tertiaires, car la stabilisation du carbocation par les effets +I des groupes alkyles baisse la barrière d'énergie de l'ECD.

Mais les effets stériques jouent également un rôle : la formation du carbocation conduit à une décompression stérique car le départ du nucléofuge diminue l'encombrement. Généralement cet effet va dans le même sens que l'effet électronique puisque pour des raisons évidentes il sera plus important pour les carbocations tertiaires.

Cependant, dans certains cas, il est possible que l'effet stérique favorise la formation d'un carbocation primaire lorsque la molécule est très encombrée, comme dans le cas suivant :

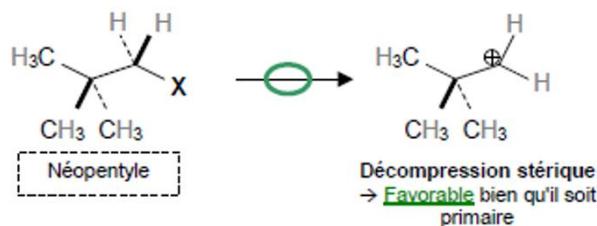


FIGURE 12 – Effet de décompression stérique favorisant la S_N1

L'effet sera d'autant plus important que le nucléofuge est volumineux (ce qui va dans le même sens que le pouvoir nucléofuge, croissant avec la polarisabilité).

- **Influence du solvant** : En raison de sa charge et de son déficit électronique, un carbocation pourra être stabilisé par solvatation avec un **solvant polaire** : H₂O, R-OH, CH₃-COOH (par exemple).

⚠ À retenir

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

- **Influence du nucléophile** : On constate expérimentalement que la nature du nucléophile Nu⁻ n'a pas d'influence sur la vitesse d'une S_N1. Cela est en accord avec le mécanisme proposé : il n'intervient qu'après l'étape cinétiquement déterminante.
- **Influence du nucléofuge** : Si on compare la série des halogénures on constate que la vitesse de réaction croît de R-F à R-I : R-I > R-Br > R-Cl > R-F

Cela a déjà été constaté dans le cadre du mécanisme S_N2 : en effet, plus le nucléofuge est volumineux plus il est polarisable.

2.4 Compétition S_N1-S_N2

Le tableau suivant résume ce qui a été vu précédemment :

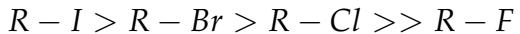
Un certain nombre de facteurs permettent de favoriser l'un des deux mécanismes, en se fondant sur le tableau précédent.

- La **classe de substrat** est le principal facteur : les substrats primaires et secondaires réagissent beaucoup plus vite que les tertiaires suivant un mécanisme S_N2 ; les substrats tertiaires réagissent beaucoup plus vite que les primaires et secondaires suivant un mécanisme S_N1.

Dans le cas des halogénoalcanes allyliques et benzyliques (conjugaison possible avec des doubles liaisons), la stabilisation par délocalisation du carbocation formé lors d'un mécanisme S_N1 accélère la réaction par rapport aux halogénoalcanes de classe correspondante.

Dans le cas du mécanisme S_N2, l'**encombrement stérique** est un facteur déterminant car il gêne l'attaque du nucléophile et rend l'état de transition plus instable. Au contraire, lors du mécanisme S_N1 sur un substrat encombré, la décompression stérique peut être un facteur favorable.

- **Influence du groupe partant** : le tableau précédent montre que la tendance est la même pour les deux mécanismes, tous deux favorisés par de bons groupes partants. Les réactions sont plus rapides dans le sens :



On peut considérer qu'un très bon groupe partant sera plutôt de nature à former un carbocation avant l'attaque du nucléophile donc à favoriser le mécanisme S_N1.

| Mécanisme | S_N1 | S_N2 |
|------------------------------|---|---|
| Etapes | 2 étapes : | 1 étape : |
| | <p style="text-align: center;">état de transition T</p> | <p>1 étape :</p> <p style="text-align: center;">monomoléculaire</p> <p style="text-align: center;">cinétiquement limitante :</p> <p style="text-align: center;">$R^1-C^+(R^2)(R^3)-X \xrightarrow{k_1} -X^-$</p> <p style="text-align: center;">intermédiaire carbocation plan</p> |
| Vitesse | $v = k \cdot [RX]$, ordre 1 | $v = k \cdot [RX][Nu^-]$, ordre 2 |
| Stéréochimie | Racémisation (absence de stéréospécificité) | Inversion de de Walden réaction stéréospécifique |
| Profil d'énergie potentielle | | |
| Influence de X nucléofuge | $R-I > R-Br > R-Cl >> R-F$ (polarisabilité décroissante) | $R-I > R-Br > R-Cl >> R-F$ Même tendance |
| Influence du substrat | $R^I-X < R^{II}-X \ll R^{III}-X$ (stabilisation du carbocation intermédiaire) | $R^I-X > R^{II}-X \ll R^{III}-X$ (déstabilisation de l'état de transition par encombrement stérique) |
| Influence du nucléophile | Vitesse insensible à sa nature, sa concentration ou son encombrement | Vitesse augmente avec : • la concentration • la nucléophilie |
| Influence du solvant | Vitesse augmente avec la polarité Ex : solvants polaires protiques : H_2O , ROH , HCO_2H | Vitesse peu sensible (variable) à la polarité du solvant. |
| Réaction en compétition | Élimination E1 | Élimination E2 |

TABLE 2 – Caractéristiques comparées des mécanismes S_N1 et S_N2 et influence des facteurs agissant sur ces réactions.

— **Influence du nucléophile** : comme indiqué dans le tableau 2, le nucléophile a peu d'incidence sur un mécanisme S_N1 puisqu'il n'intervient pas dans la première étape, cinétiquement déterminante.

Cependant, on voit également qu'un très bon nucléophile pourra être de nature à favoriser la S_N2 : une forte réactivité le poussera à réagir rapidement, avant que le carbocation

se forme.

- **Influence du solvant** : L'influence des solvants est constatée sur les réactions qui suivent le mécanisme S_N1 . Lors d'une réaction de substitution nucléophile, une augmentation de polarité du solvant accélère les réactions se déroulant suivant un mécanisme S_N1 lorsque l'électrophile n'est pas chargé. Si le nucléophile est chargée, sa solvatation le rend moins réactif, ce qui contrecarre l'effet précédent.

Pour les réactions suivant le mécanisme S_N2 le solvant est a priori moins important, mais il faut tout de même considérer les effets de solvatation des espèces chargées (éventuellement nucléophile ou groupe partant). La réaction est ralentie par un solvant polaire car le réactif nucléophile sera stabilisé par solvatation dans un solvant polaire.

Si les réactifs sont neutres donc peu sensibles à la solvatation, 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.

La **proticité** du solvant (sa capacité à céder des liaisons hydrogène) est également un facteur important si le nucléophile est accepteur de liaison hydrogène. 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 substitutions nucléophiles de type S_N2 mettant en oeuvre des nucléophiles anioniques d'utiliser un solvant **aprotique**, idéalement polaire : diméthylsulfoxyde $(CH_3)_2S = O$ ou diméthylformamide $H - CO - N(CH_3)_2$.

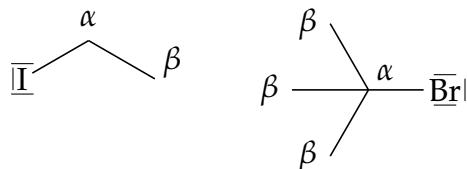
3 Réactions de β -éliminations

3.1 Equation de réaction et exemples

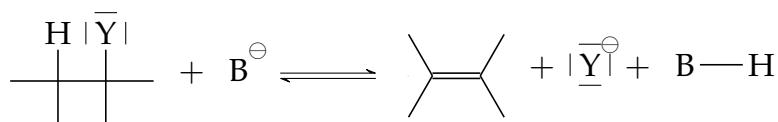
Le tableau 2 de la section précédente mentionne qu'un autre type de réaction peut entrer en compétition avec la substitution nucléophile : il s'agit de la β -élimination.

⚠ À retenir

L'atome de carbone qui porte l'halogène, dans les halogénoalcanes, et plus généralement l'atome de carbone fonctionnel est appelé **carbone α** . Les autres atomes de carbone directement liés à l'atome de carbone α sont qualifiés de **carbone β** .

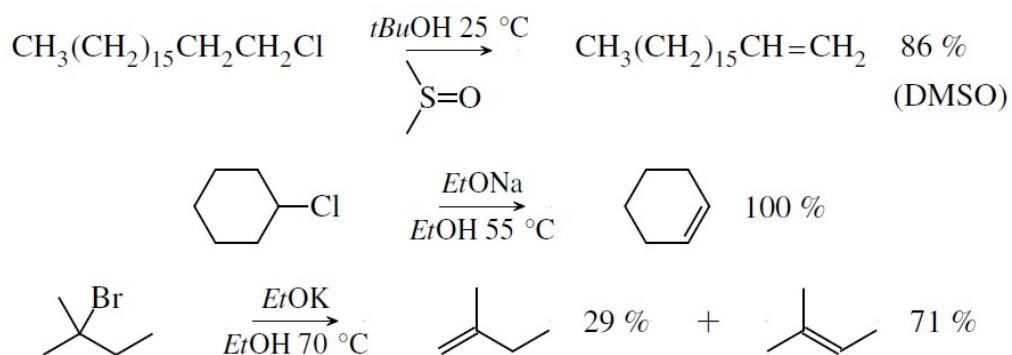


Placé en présence d'une base forte, un substrat qui porte un groupe partant sur le carbone en α fonctionnel et un atome d'hydrogène sur l'atome de carbone en β peut subir une réaction d'élimination par perte du groupe partant et d'un proton porté. **Le composé formé est un alcène** et cette réaction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

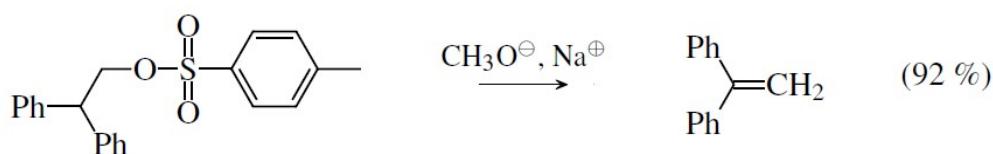


Les conditions opératoires sont un milieu basique et une température plus élevée que celle utilisée pour les réactions de substitutions nucléophiles. Lorsque le substrat est un halogénoalcane, la réaction est appelée déshydrohalogénéation.

Des exemples de déshydrohalogénations :



Les sulfonates d'alkyle peuvent aussi subir des réactions de β -élimination



3.2 Régiosélectivité des β -éliminations

Lorsque les substrats susceptibles de subir des réactions de β -élimination comportent des atomes d'hydrogène sur des atomes de carbone 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 statistiques, comme cela est illustré sur le dernier exemple précédent : la réaction est **régiosélective**.

Définition

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

À retenir

Règle de Zaitsev

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).

3.3 Mécanismes E1 et E2

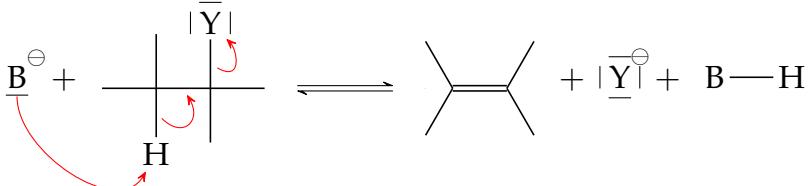
Comme pour les substitutions nucléophiles, il existe deux mécanismes limites permettant de rendre compte d'une β -élimination :

- Mécanisme monomoléculaire E1 avec formation de carbocation intermédiaire.
- Mécanisme bimoléculaire E2 concerté.

Seul le mécanisme E2 est à connaître ! Le mécanisme E1 est hors programme nous le donnons uniquement à titre indicatif.

Mécanisme E2 (à connaître)

Vitesse de réaction :



3.4 Stéréosélectivité

Lors d'une β -élimination, plusieurs produits peuvent généralement être obtenus selon l'hydrogène en β partant et la position de la double liaison dans le produit. Nous avons déjà

vu que la réaction peut "choisir" un emplacement plutôt qu'un autre pour la double liaison (régiosélectivité). Mais une configuration stéréochimique (alcène Z ou E par exemple) peut également être favorisée. On parle alors de **stéréospécificité**.

⚠️ Attention

A ne pas confondre : stéréospécificité et stéréo sélectivité

Une réaction **stéréospécifique** a déjà été rencontrée dans le cas de la S_N2 : elle ne donne pas le même stéréoisomère selon le substrat de départ (inversion de Walden). En quelque sorte, le mécanisme « reconnaît » la configuration du substrat.

Stéréosélective signifie que **plusieurs produits sont possibles**, mais **l'un est favorisé**. Le mécanisme « choisit » un produit préféré.

Pour retenir

- **Spécifique** ⇒ un **substrat** particulier mène à un **produit** particulier.
- **Sélective** ⇒ un **produit** est favorisé parmi plusieurs.

Les produits de réaction observés indiquent que les atomes éliminés (hydrogène et halogène) peuvent être en position anti ou syn (abréviations utilisées pour désigner respectivement les positions anti-périplanaires et syn-périplanaires). 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 cinq cents fois plus rapide que la syn-élimination.

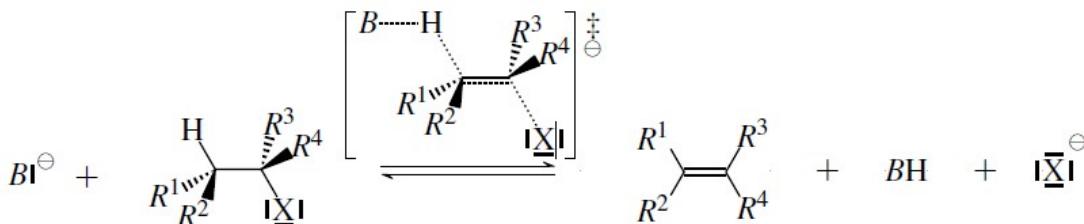
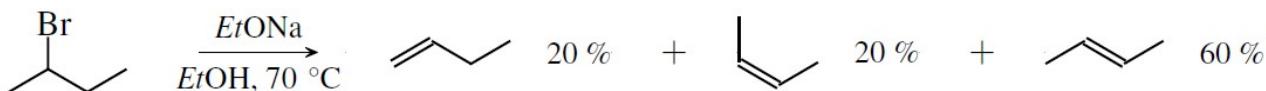
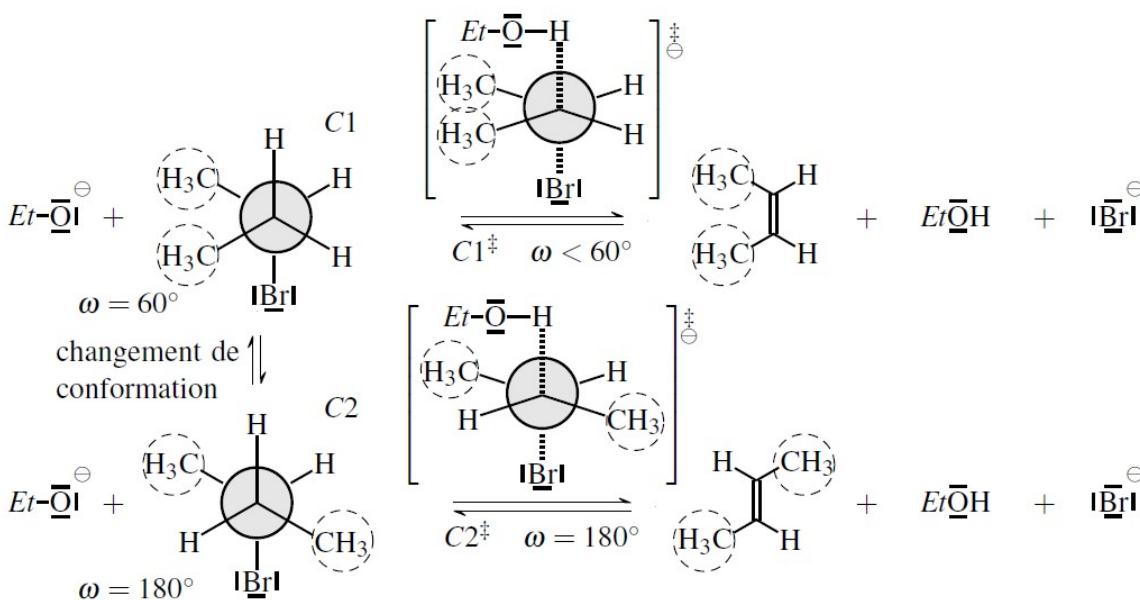


FIGURE 13 – L'anti-élimination est favorisée par rapport à la syn-élimination

Par exemple, la déshydrohalogénéation du 2-bromobutane par les ions éthanolate dans l'éthanol, menée à 70 °C, peut conduire à plusieurs possibles mais l'un d'entre eux est nettement favorisé, "sélectionné" :



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 s'interprète sur le (R)-2-bromobutane 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 :



4 Compétition entre substitution et élimination

Les réactions de substitution et de β -élimination sont souvent en compétition. En effet, un nucléophile peut très bien être également une substance basique.

⚠️ Attention

La nucléophilie est une notion cinétique alors que la basicité est une notion thermodynamique : il ne faut pas les confondre !

Néanmoins, ces notions peuvent parfois être liées : par exemple les ions hydroxyde, base forte sont des bons nucléophiles.

Certains grands facteurs influent sur la transformation qui prédomine.

4.1 Substrat

Les substrats qui ne possèdent pas de carbone β (ou sont dépourvus d'atomes d'hydrogène sur l'atome 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.

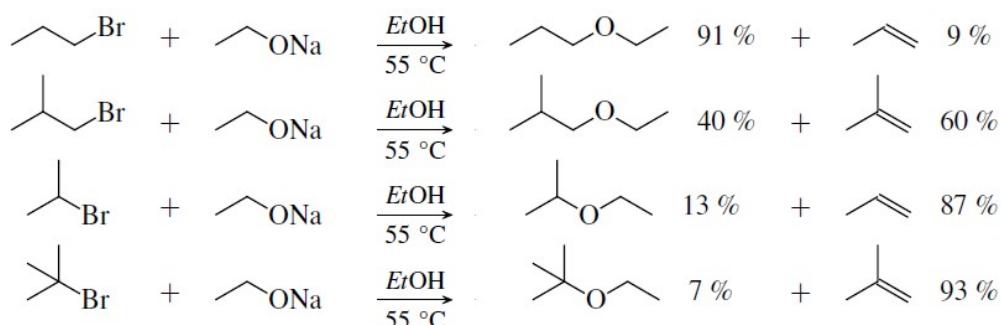


FIGURE 14 – Compétition entre substitution nucléophile et β -élimination lors de la réaction entre divers bromoalcanes et l'éthanolate de sodium dans l'éthanol et à 55 °C

4.2 Nucléophile

Les nucléophiles **de petite taille, très polarisables et peu basiques** favorisent les réactions de substitutions nucléophiles face aux réactions de β -élimination. Ainsi, les ions 2-méthylpropan-2-olate ($\text{CH}_3)_3\text{CO}^-$ ne conduisent à aucune substitution nucléophile contrairement aux ions méthanolate CH_3O^- . L'eau conduit presque essentiellement à des substitutions nucléophiles ($pK_A(\text{H}_3\text{O}^+/\text{H}_2\text{O}) = 0$) tandis que les ions hydroxyde ($pK_A(\text{H}_2\text{O}/\text{HO}^-) = 14$) conduisent partiellement à des β -éliminations. Les ions thiolates RS^- conduisent à moins de β -éliminations que les ions alcoolates RO^- correspondants.

4.3 Milieu, température

- Effet de solvant : L'augmentation de polarité du solvant accélère plus le mécanisme SN2 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 solvolysé conduisent essentiellement au processus de substitution nucléophile, ce qui est mis à profit pour les substrats tertiaires.
- Température : Dans la plupart des cas une augmentation de température favorise le processus de β -élimination par rapport au processus de substitution nucléophile.