

Chapitre 7 — Substitutions nucléophiles et β -éliminations

Table des matières

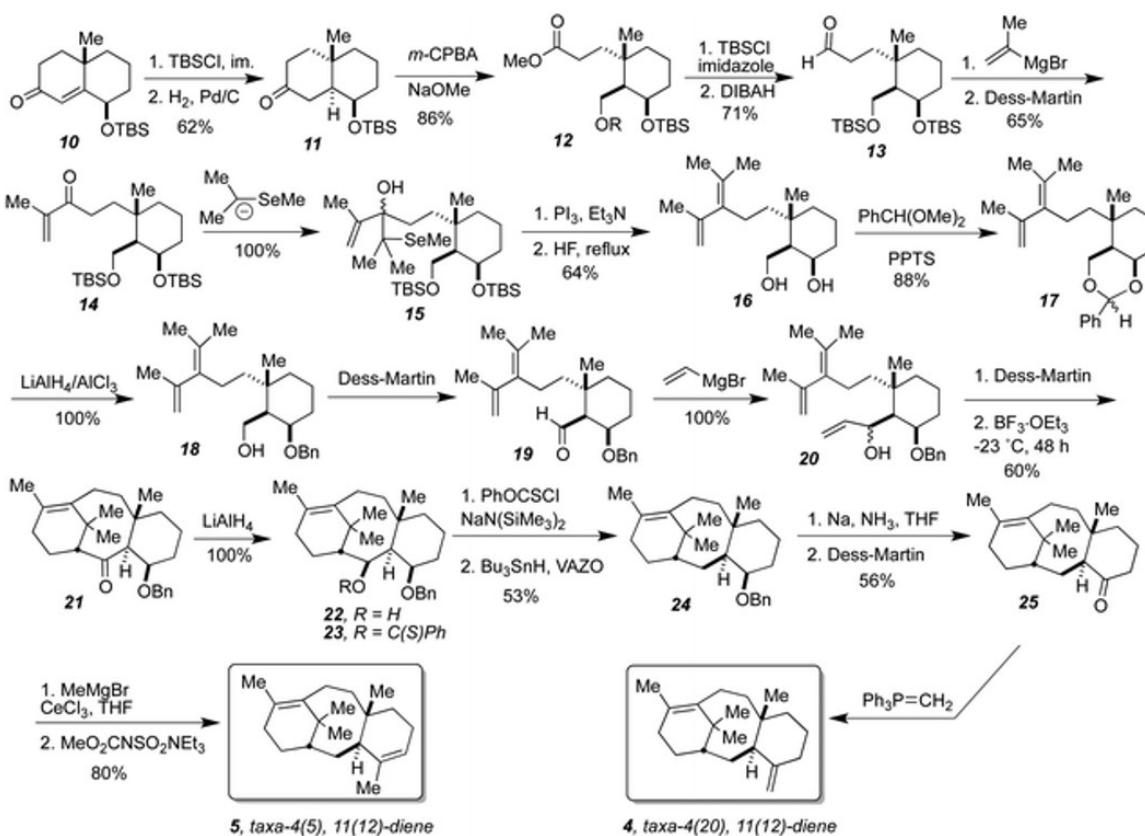
1 Réactivité des espèces organiques	2
1.1 Electrophilie et nucléophilie	2
1.2 Les effets électroniques : créateurs de centres nucléophiles et électrophiles	3
1.3 Description microscopique de l'acte chimique : mécanismes réactionnels	6
1.4 Aspect énergétique	9
1.5 Intermédiaires réactionnels	10
2 Réactions de substitution nucléophile aliphatique	11
2.1 Equation de réaction	11
2.2 Mécanisme bi-moléculaire S_N2	13
2.3 Mécanisme monomoléculaire S_N1	18
2.4 Compétition S_N1-S_N2	24
3 Réactions de β-éliminations	26
3.1 Equation de réaction et exemples	26
3.2 Régiosélectivité des β -éliminations	27
3.3 Mécanismes E1 et E2	28
3.4 Stéréosélectivité	28
4 Compétition entre substitution et élimination	30
4.1 Substrat	30
4.2 Nucléophile	31
4.3 Milieu, température	31

Chapitre 7 — Substitutions nucléophiles et β -éliminations

« Je ne reconnaissais aucune différence entre les machines que font les artisans et les divers corps que la nature seule compose. »

René Descartes

Comment planifier la fabrication d'une molécule complexe, comme un médicament ou un matériau fonctionnel ? La synthèse totale du taxol, un anticancéreux à structure polycyclique, a nécessité plus de 30 étapes réactionnelles finement enchaînées. Derrière chacune d'elles : un mécanisme, un choix de conditions, une compréhension fine de la réactivité.



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.

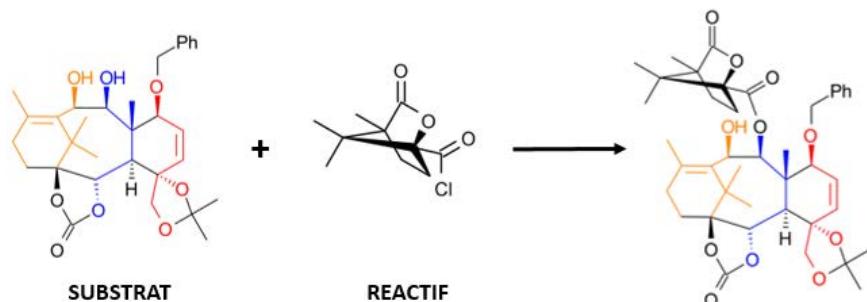
Objectifs :

- Identifier les sites réactifs (électrophiles, nucléophiles) d'une molécule organique.
- Représenter un mécanisme réactionnel à l'aide de déplacements d'électrons.
- Mobiliser les concepts de cinétique pour interpréter une transformation.
- Distinguer substitution et élimination, et analyser leur régio- et stéréosélectivité.

1 Réactivité des espèces organiques

1.1 Electrophilie et nucléophilie

Au cours d'une transformation, un **substrat** (la molécule organique d'intérêt, que l'on veut transformer) réagit avec un **réactif** (l'agent de la transformation; il peut être un composé minéral ou un composé organique de structure simple). Voici par exemple une étape de la synthèse du taxol par l'équipe de Costas Nicolaou à l'université de San Diego (Californie) :



Lors de la formation des liaisons, l'un jouera le rôle de **donneur d'électrons**, et l'autre d'**accepteur**.

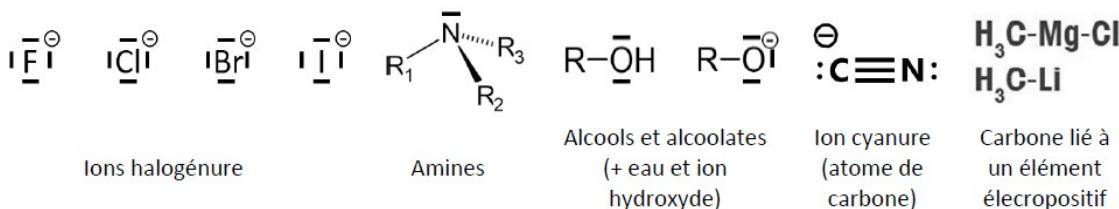
Définition

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

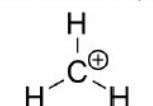
Les centres **électrophiles** sont des atomes déficients en électrons ou qui portent un doublét liant pouvant se séparer de cet atome. Il peut donc accepter un doublet d'électrons pour former une liaison covalente. Cela correspond à trois possibilités :

- 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 :



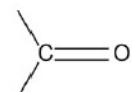
Carbocations
(voir plus bas)



Trichlorure d'aluminium



Trifluorure de bore



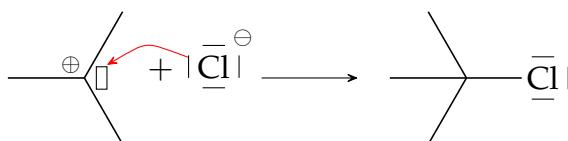
Groupe carbonyle dans cétones,
aldéhydes, esters, dérivés d'acides

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**.

Illustration

Attaque d'un électrophile (carbocation) par un nucléophile (halogénure) :



1.2 Les effets électroniques : créateurs de centres nucléophiles et électrophiles

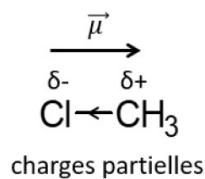
On a déjà rencontré la polarisation des liaisons dues aux différences d'électronégativité des atomes liés ; on a déjà vu le phénomène de mésomérie. Nous allons montrer comment ces

deux concepts permettent d'expliquer la création de centres nucléophiles ou électrophiles. Nous parlerons ici d'**effets électroniques**, et nous distinguerons :

- L'effet inductif
- L'effet mésomère

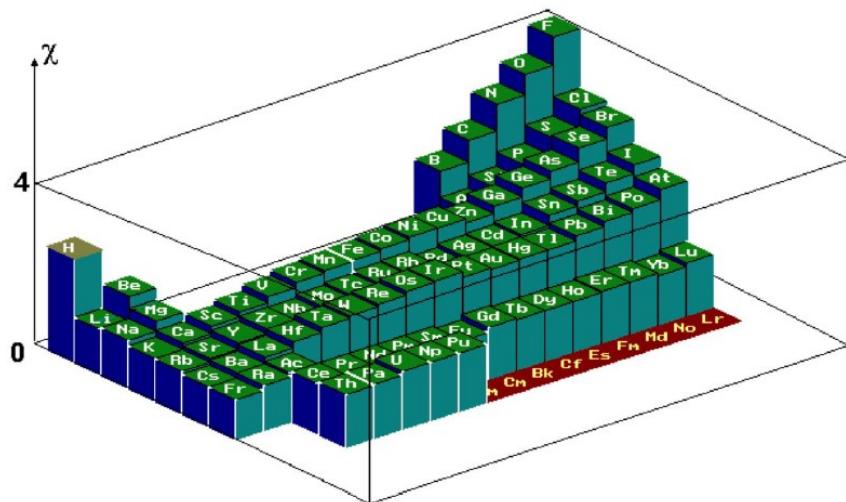
Effet inductif

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 :



Dans l'exemple ci-dessus, l'atome de chlore, plus électronégatif que l'atome de carbone, attire les électrons de la liaison covalente et acquiert un excédent de charge négative, ce qui se traduit par une charge partielle δ^- ; le carbone se trouve de ce fait avec le déficit électronique correspondant et acquiert une charge partielle δ^+ .

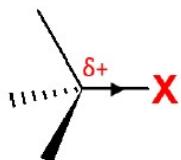
L'atome de chlore a donc un effet inductif attracteur sur le groupe CH_3 . On dit qu'il a **un effet -I**. L'effet -I sera d'autant plus important que l'électronégativité des atomes concernés est grande.



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 :

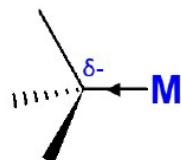
⚠ À retenir

Effet -I
(inductif électroattracteur)



X = atome ou groupe d'atomes électronégatifs
 $-\text{F} > -\text{Cl} > -\text{Br} > -\text{I}$
 $-\text{NO}_2 > -\text{OH} > -\text{OCH}_3 > -\text{NH}_2$

Effet +I
(inductif électrodonneur)



M = atome ou groupe d'atomes électropositifs
 $-\text{Na} > -\text{Li} > -\text{Mg}$
 $-\text{C}(\text{CH}_3)_3 > -\text{CH}(\text{CH}_3)_2 > -\text{C}_2\text{H}_5 > -\text{CH}_3$

Effet mésomère

L'existence de formes mésomères, donc de **systèmes conjugués**, dans certaines molécules provoque aussi l'apparition de charges et donc de centres nucléophiles et électrophiles.

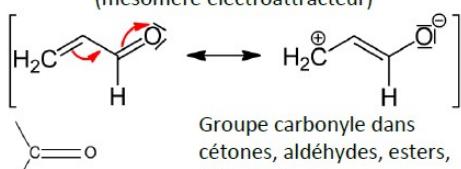
L'effet mésomère est donc un effet lié à la délocalisation des électrons. Il caractérise la propriété d'un substituant ou d'un groupe fonctionnel de céder ou d'accepter un doublet d'électron, permettant la délocalisation de celui-ci, et d'abaisser l'énergie du composé total avec pour effet de le stabiliser.

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

Effet -M

(mésomère électroattracteur)



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

$-\text{CN}$

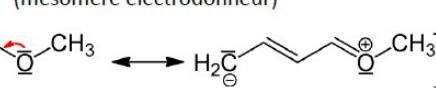
$-\text{NO}_2$

$-\text{SO}_3\text{H}$

Carbocation

Effet +M

(mésomère électrodonneur)



Alcools et alcoolates

$\text{R}-\bar{\text{O}}\text{H}$

$\text{R}-\bar{\text{O}}^+$

$-\text{NH}_2$

$-\text{F} - \text{Cl} - \text{Br} - \text{I}$

Carbanion

Groupe amino

Halogènes

(voir plus bas)

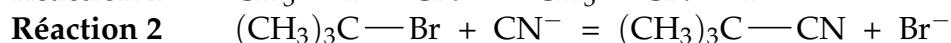
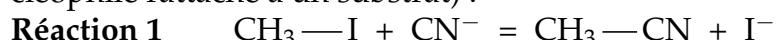
⚠ Attention

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

Illustration

Voici les équations de réaction de deux **substitutions nucléophiles** (on modifie le nucléophile rattaché à un substrat) :



D'un point de vue macroscopique, les deux transformations sont très similaires. Mais nous savons que l'équation de réaction ne donne pas d'information sur la réalité microscopique de la transformation. Dans le chapitre de cinétique, nous avons introduit la notion de mécanisme réactionnel comme succession d'actes élémentaires moléculaires.

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*.

Pour mieux comprendre

Analogie culinaire (catalyseur = couteau)

Bilan	en chimie : équation de la réaction	étapes de la préparation	en chimie : actes élémentaires (constituent le mécanisme)
		couper le beignet en deux couper les fraises, laisser compoter tartiner une des faces du beignet avec la compotée refermer le beignet	

Analogie bricolage (catalyseur = tournevis)

Bilan	en chimie : équation de la réaction	Mécanisme : indique toutes les étapes de la construction	en chimie : actes élémentaires

Reprendons les deux exemples de notre illustration. Pour des raisons que nous expliquerons

plus bas, les mécanismes de ces deux transformations sont fondamentalement différents. Voici comment on les représente :

Réaction 1 : mécanisme en une étape impliquant tous les réactifs (on parle de mécanisme concerté)



Réaction 2 : mécanisme en deux étapes, avec d'abord la formation d'un carbocation, puis l'attaque du carbocation par le nucléophile

1. Formation du carbocation à partir du dérivé halogéné :



2. Attaque du carbocation par le nucléophile :



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.

Les deux mécanismes de substitution nucléophile vus plus haut sont donc très différents :

— **Réaction 1** (mécanisme en une étape) : deux entités sont impliquées dans l'acte élémentaire. La molécularité de cet acte vaut donc 2, et l'ordre global est de 2.

⇒ **On parle de mécanisme S_N2**

— **Réaction 2** (mécanisme en deux étapes) :

- Etape 1 : molécularité 1, ordre global 1
- Etape 2 : molécularité 2, ordre global 2

Cependant, on verra plus bas que l'**étape 1 impose sa vitesse**. La réaction 2 est donc une réaction d'ordre global 1.

⇒ **On parle de mécanisme S_N1**

⚠ À retenir

Mécanisme S_N2 (ordre 2)

Étape unique : le doublet de Nu attaque le carbone de R-Y pendant que la liaison C-Y se rompt.



Mécanisme S_N1 (ordre 1)

1. **Ionisation (étape cinétiquement déterminante, ECD) :** Rupture lente de la liaison C-Y → formation de R⁺ et Y⁻

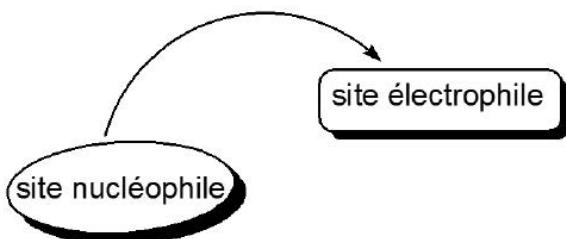


2. **Attaque du nucléophile sur le carbocation :** Attaque rapide du nucléophile Nu⁻ sur le carbocation.



⚠ 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.



? Foire aux erreurs

Une erreur très fréquente : associer le numéro de mécanisme au nombre d'étapes ! On se retrouve à tout inverser ...

Le numéro ne fait pas référence au nombre d'étapes mais à la molécularité (nombre de molécules impliquées dans l'étape cinétiquement déterminante).

1.4 Aspect énergétique

Nous avons déjà vu la notion de profil réactionnel dans le chapitre de cinétique : il s'agit un graphique qui permet de suivre la réaction à l'échelle microscopique ; il représente la variation d'énergie potentielle (grandeur microscopique) E_p du système en fonction de la coordonnée de réaction (grandeur qui prend en compte les longueurs des liaisons, les angles entre les liaisons etc ... qui évoluent au cours de la réaction).

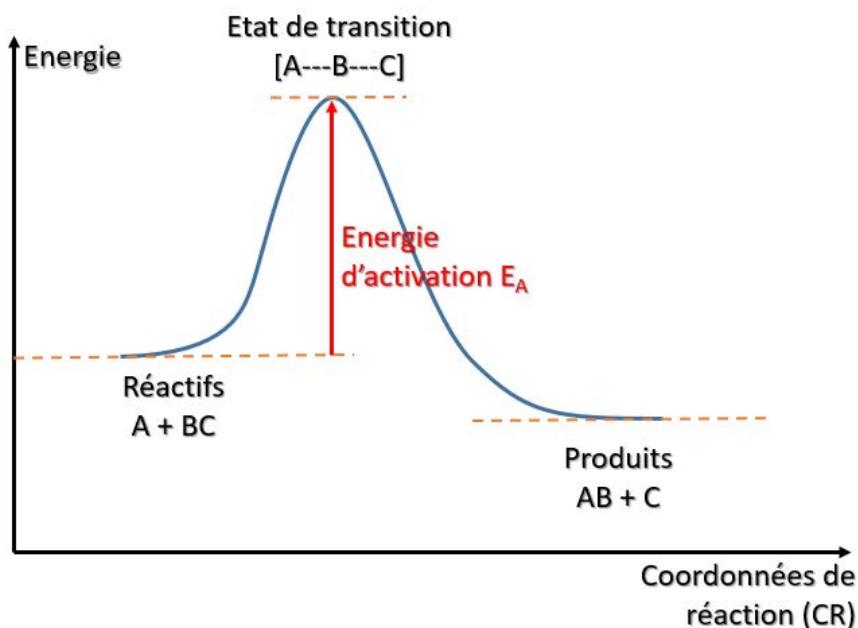


FIGURE 1 – Profil énergétique pour un acte élémentaire

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**.

Les notions de complexe activé et état de transition sont bien distinctes mais elles sont souvent prises l'une pour l'autre ; on admettra que ces deux termes peuvent être considérés ici comme équivalents.

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

Le profil énergétique précédent correspond à un acte élémentaire unique. Lorsqu'un mécanisme réactionnel se fait en plusieurs étapes, il est un peu plus complexe car il fait intervenir un ou plusieurs **intermédiaires réactionnels**. C'est le cas par exemple du mécanisme S_N1 vu précédemment : l'intermédiaire réactionnel est alors le carbocation R^+ . Il est alors possible de faire apparaître ces différentes étapes sur le profil réactionnel :

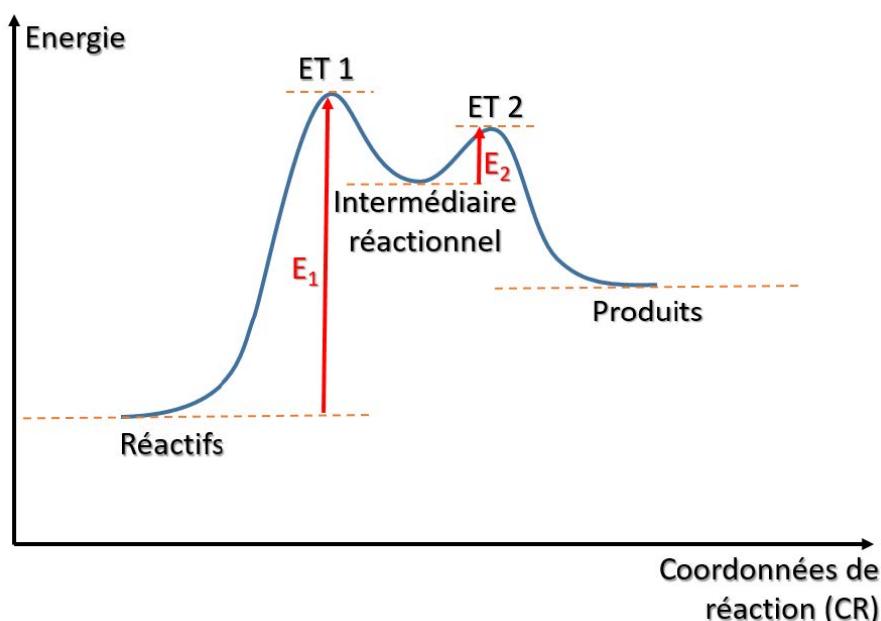


FIGURE 2 – Profil énergétique pour une réaction en deux étapes. Dans cet exemple l'étape cinétiquement déterminante (ECD) est la première étape car $E_1 > E_2$.

Définition

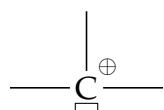
Un intermédiaire réactionnel est une espèce qui ne figure ni parmi les réactifs ni parmi les produits de la réaction mais qui est formée et intervient lors de son déroulement à l'échelle microscopique.

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

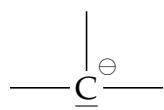
Attention

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.

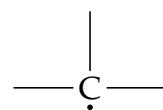
Les intermédiaires que nous rencontrerons le plus souvent sont :



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 radicaillaires.

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.

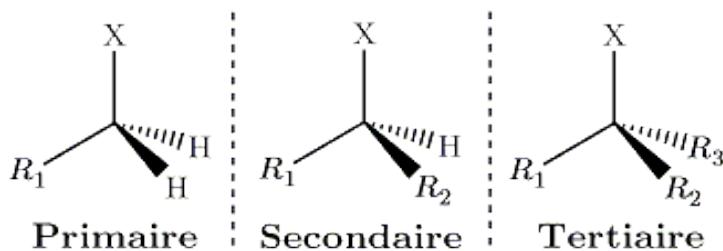


Les charges ne sont qu'indicatives. Un nucléophile peut être chargé positivement ou neutre. L'atome de carbone du substrat, lié au groupe partant, constitue le **site électrophile**. Sa réactivité, et le type de mécanisme suivi (S_N1 ou S_N2) de la nature des atomes (carbone ou hydrogène) auxquels le carbone est lié.

Définition

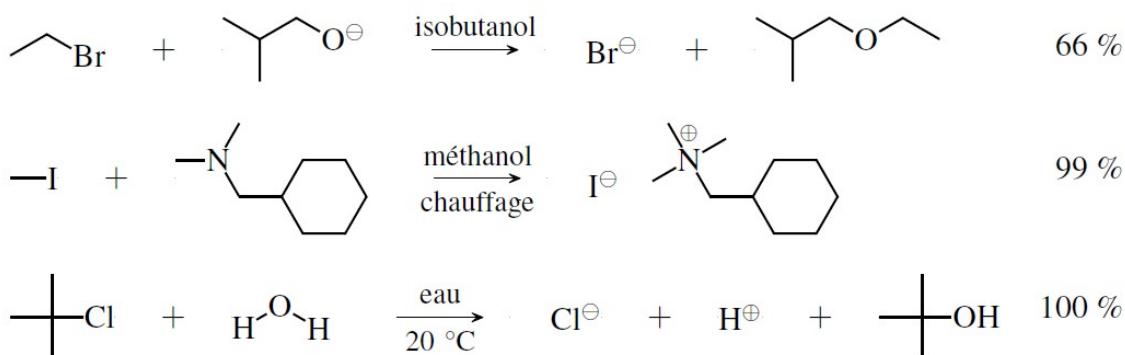
On distingue les substrats :

- **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.



À vous de jouer

Pour chacun des exemples précédents, identifier la nature du substrat (primaire, secondaire ou tertiaire).

2.2 Mécanisme bi-moléculaire S_N2

Observations expérimentales

L'étude cinétique est une source précieuse d'information sur les mécanismes réactionnels car, comme nous l'avons déjà vu, les aspects cinétiques sont directement liés aux évènements microscopiques, à l'échelle moléculaire.

Dans le cas des substitutions nucléophiles, cela est d'autant plus pertinent que ces transformations 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**.

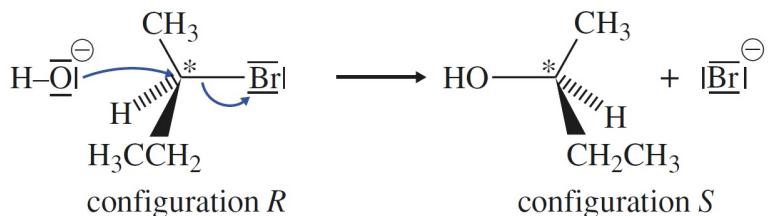
Observation

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 :

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

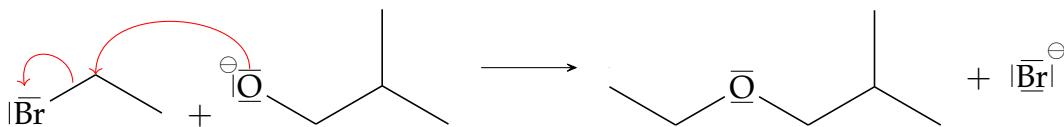
- Cette cinétique est également fréquemment observée avec les substrats secondaires. Dans ce cas, si l'atome de carbone porteur du groupe nucléofuge est stéréogène, on observe dans une large mesure **une inversion de configuration** de l'atome de carbone (inversion de Walden).



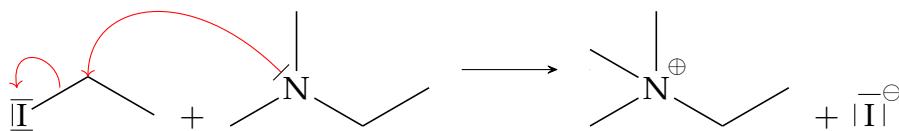
Mécanisme

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 :

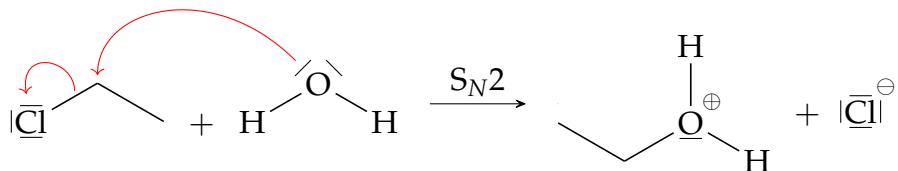
- Substitution du bromoéthane par un ion alcoolate :



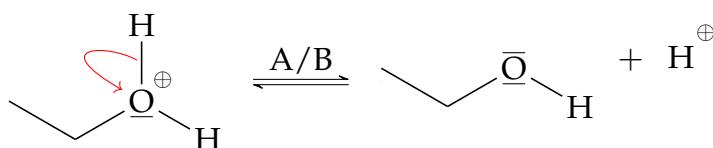
— Substitution de l'iodométhane par une amine tertiaire



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

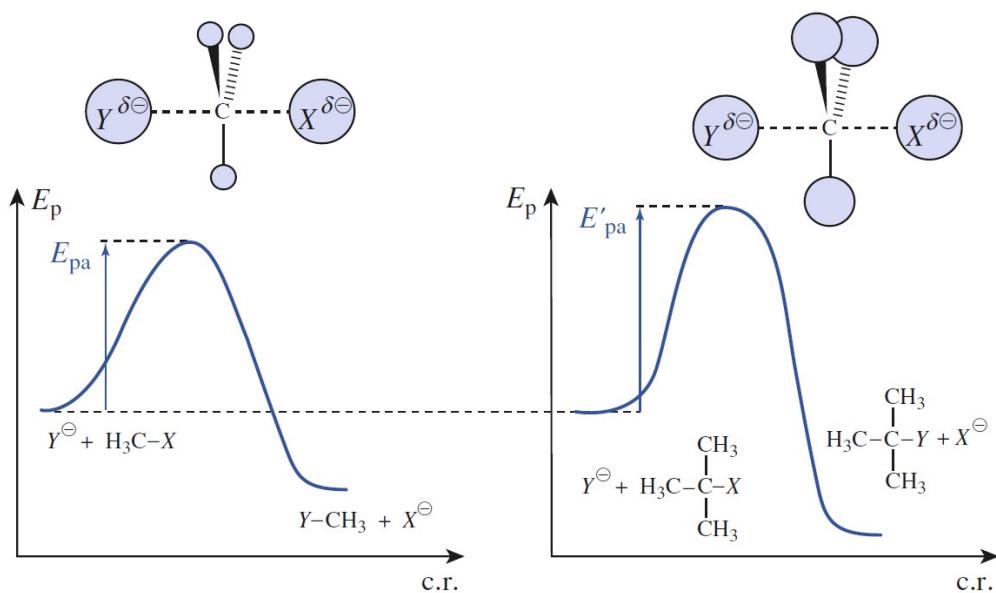


FIGURE 3 – Substituition SN₂ sur un substrat primaire et sur un substrat tertiaire

Le profil énergétique représenté figure 3 montre que l'état de transition est à peu près symétrique : le nucléophile ne forme la liaison $Nu - C$ ($Y - C$ avec les notations du graphique) que s'il arrive en position anti par rapport à la liaison $C - Y$ ($C - X$ sur le graphique). L'état

de transition de cet acte élémentaire est constitué du groupe alkyle devenu localement plan et des groupes nucléophile et nucléofuge 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 S_N2 se fait sur des substrats **peu substitués** et surtout **peu encombrés** (primaires, secondaires peu encombrés).

Exemple de la réactivité relative des dérivés bromés en S_N2 :

Dérivé bromé R-Br	Structure	$k_{\text{rel}} = \frac{k_{R-Br}}{k_{\text{CH}_3\text{CH}_2\text{Br}}}$
Bromométhane	CH ₃ —Br	145
Bromoéthane (référence)	CH ₃ —CH ₂ —Br	1
Bromopropane	CH ₃ —CH ₂ —CH ₂ —Br	0,8
	CH ₃	
1-bromo-2-méthylpropane	CH ₃ —CH(CH ₃)—CH ₂ —Br	0,036
	CH ₃	
2-bromopropane	CH ₃ —CH(CH ₃)—Br	0,0078
	CH ₃	
2-bromo-2méthylpropane	CH ₃ —C(CH ₃) ₂ —Br	négligeable
	CH ₃	

FIGURE 4 – Réactivité relative des dérivés bromés en S_N2.

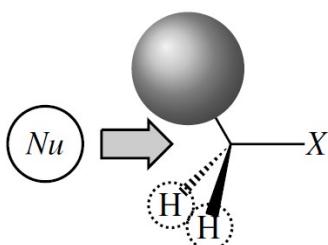


FIGURE 5 – Gène stérique lors de l'arrivée d'un nucléophile sur un halogénoalcane encombré

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!

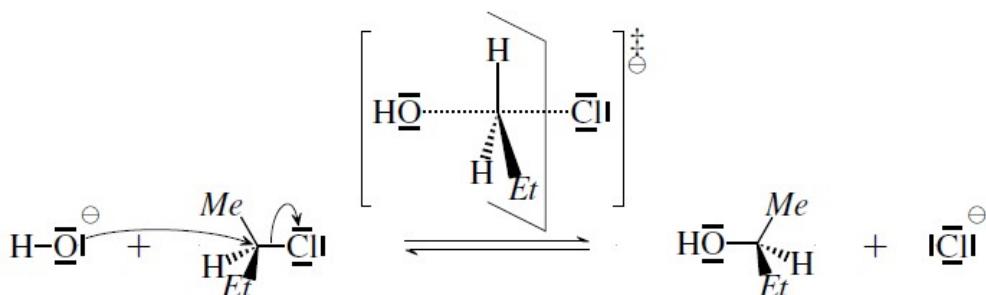


FIGURE 6 – Inversion de Walden

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 $SN2$ 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	$\frac{k_{\text{nucléophile}}}{k_{\text{MeOH}}}$
I [⊖] , HS [⊖]	> 10 ⁵
Br [⊖] , HO [⊖] , RO [⊖] , CN [⊖]	10 ⁴
Cl [⊖] , NH ₃	10 ³
F [⊖] , RCO ₂ [⊖]	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.

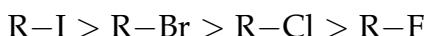
Un **bon nucléophile** est une espèce capable de *former rapidement une nouvelle liaison* avec un centre électrophile, typiquement un carbone partiellement chargé positivement. Cette capacité dépend de plusieurs paramètres :

- **Charge :** les anions sont presque toujours plus nucléophiles que les espèces neutres analogues. Ainsi, HO[⊖] est nettement plus réactif que H₂O, car sa densité électronique disponible est plus élevée.
- **Polarisabilité :** les anions lourds comme I[⊖] ou HS[⊖], 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[⊖] ou HS[⊖] 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^\ominus 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.

 **Problème**

Les halogènes ne savent pas ce qu'ils veulent !

Prenons I^\ominus par exemple. Comment peut-il être à la fois un excellent nucléophile (donc apte à attaquer un carbone électrophile) et en même temps un excellent groupe partant ? N'y a-t-il pas là une contradiction ? En réalité, ces deux propriétés ne s'opposent pas : elles s'expriment dans des **contextes différents**.

Ainsi, l'ion iodure est « mobile » dans les deux sens : il se lie et se délie facilement. C'est un anion **cinétiquement réactif** (capable de réagir vite) et **thermodynamiquement stable** (une fois libéré). Ces deux caractéristiques ne s'excluent donc pas, elles résultent toutes deux de la grande polarisabilité de l'élément iode et de la faiblesse de la liaison C—I.

En résumé, si l'on dit que I^\ominus « veut partir » ou « veut attaquer », c'est simplement parce qu'il lui est *facile de changer de partenaire*. L'iode, lourd et diffus, a un nuage électronique souple qui réagit vite et se stabilise aisément : c'est ce qui fait de lui un acteur privilégié des réactions de substitution.

2.3 Mécanisme monomoléculaire S_N1

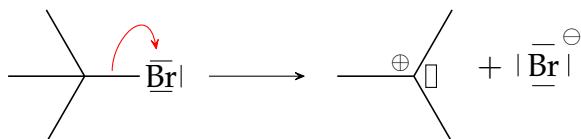
Observations expérimentales

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 :

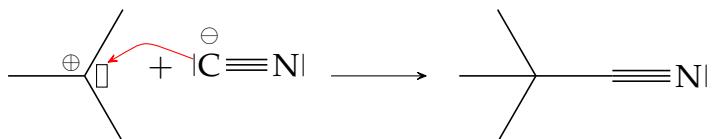
$$v = k \cdot [\text{R} - \text{Y}]$$

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

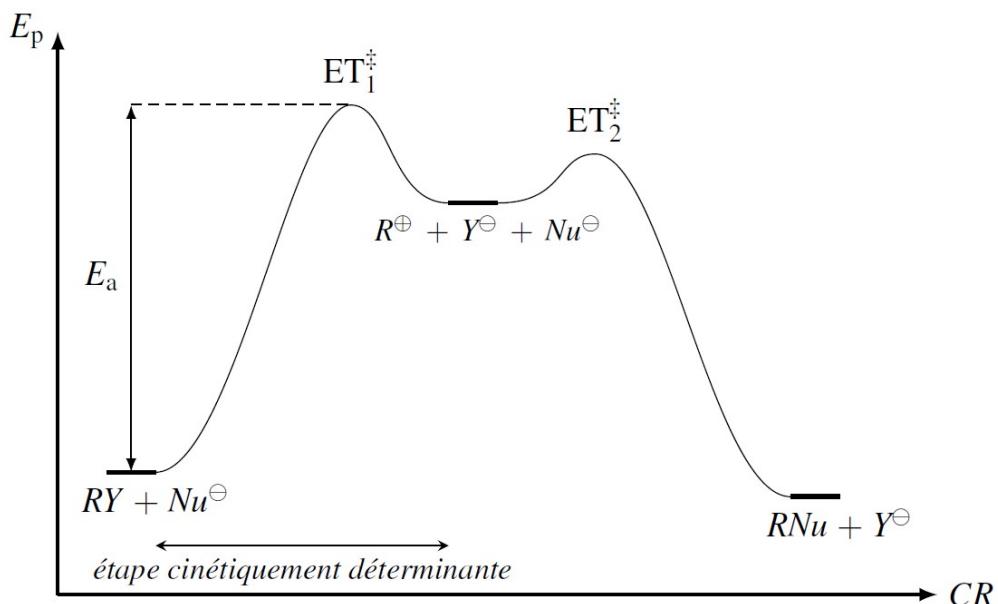


FIGURE 7 – Substitution SN1, profil en deux étapes avec intermédiaire réactionnel

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.

Nous reviendrons plus bas sur l'effet de solvant. Le premier type de facteur est important à bien comprendre. C'est ici que les effets inductifs ($+I$, $-I$) et mésomères ($+M$, $-M$) deviennent cruciaux. Appliquons les raisonnement à notre intermédiaire, le carbocation.

⚠ 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 :

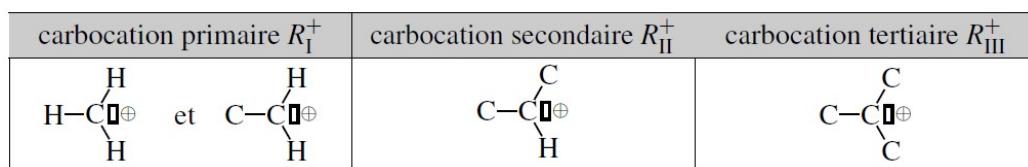


FIGURE 8 – Les différents types de carbocations

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 :



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 électro-

nique 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.

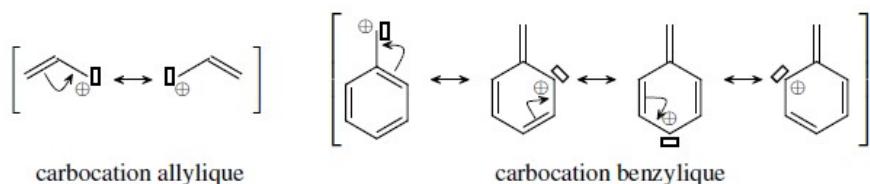


FIGURE 10 – Mésomérie des carbocations allyliques et benzyliques

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.

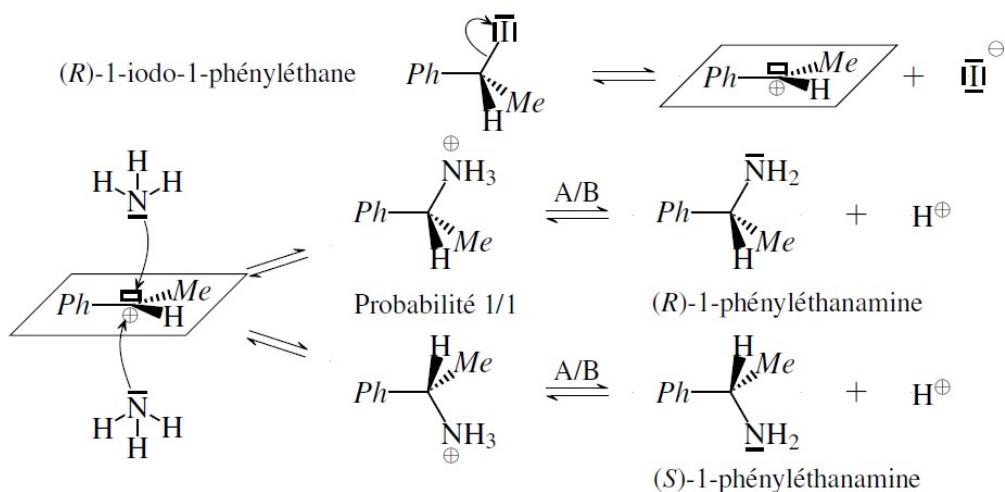


FIGURE 11 – Racémisation lors d'une réaction se déroulant suivant un mécanisme S_N1

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 :

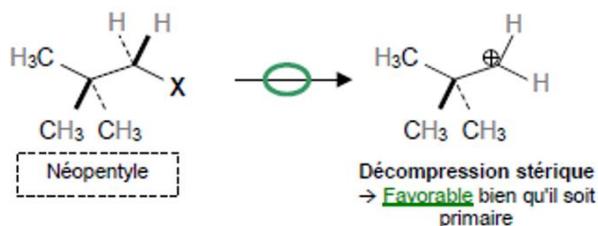


FIGURE 12 – Effet de décompression stérique favorisant la S_N1

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 :

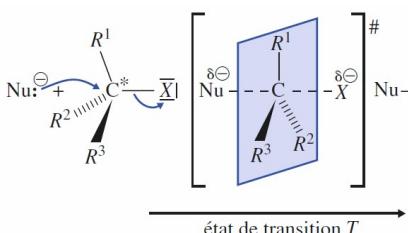
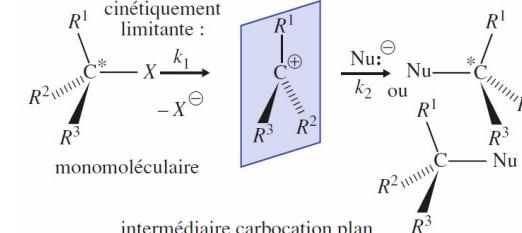
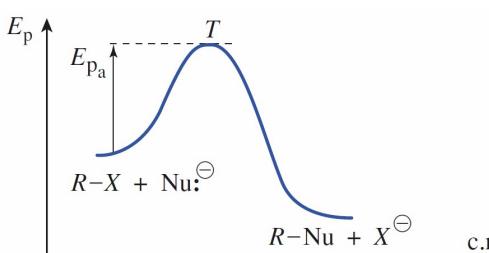
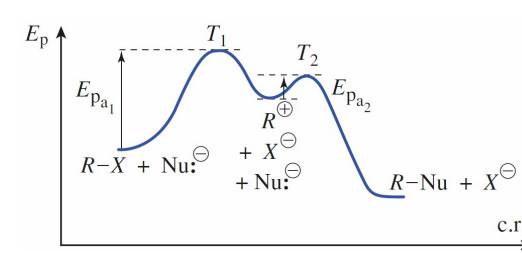
Mécanisme	S_N1	S_N2
Etapes	2 étapes :  état de transition T	1 étape :  cinétiquement limitante : monomoléculaire intermédiaire carbocation plan
Vitesse	$v = k \cdot [RX]$, ordre 1	$v = k \cdot [RX][Nu^-]$, ordre 2
Stéréochimie	Racémisation (absence de stéréospécificité)	Inversion de de Walden réaction 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.

Les deux mécanismes de réaction de substitution nucléophile sont a priori possibles pour une réaction donnée. En réalité, ils sont même **mécanismes limites** : à l'échelle microscopique un système donné empruntera un chemin réactionnel plus ou moins proche de l'un des deux

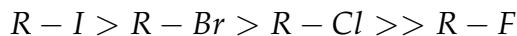
chemins réactionnels limites, c'est-à-dire que le chemin réel peut être intermédiaire entre ces deux chemins. Mais un certain nombre de facteurs permettent de favoriser l'un des deux mécanismes, en se fondant sur le tableau précédent.

- 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 .

- **Influence du nucléophile** : comme indiqué dans le tableau 2, le nucléophile a peu d'influence 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 $H - CO - N(CH_3)_2$.

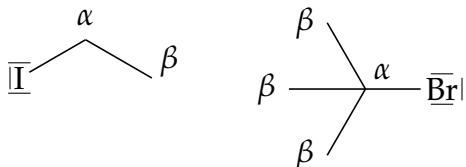
3 Réactions de β -éliminations

3.1 Equation de réaction et exemples

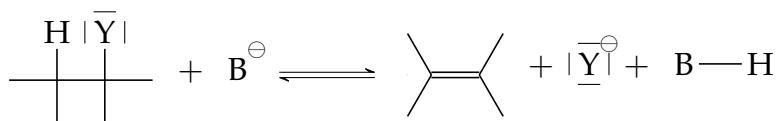
Le tableau 2 de la section précédente mentionne qu'un autre type de réaction peut entrer en compétition avec la substitution nucléophile : il s'agit de la β -élimination.

⚠ 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** .

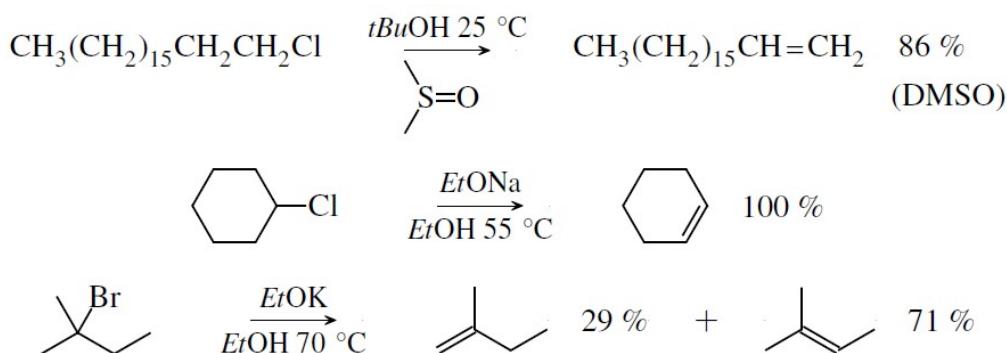


Placé en présence d'une base forte, un substrat qui porte un groupe partant sur le carbone en α fonctionnel et un atome d'hydrogène sur l'atome de carbone en β peut subir une réaction d'élimination par perte du groupe partant et d'un proton porté. **Le composé formé est un alcène** et cette réaction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

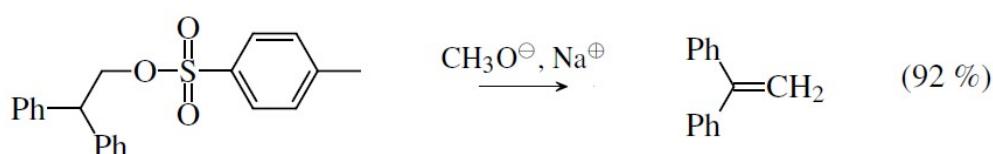


Les conditions opératoires sont un milieu basique et une température plus élevée que celle utilisée pour les réactions de substitutions nucléophiles. Lorsque le substrat est un halogénoalcane, la réaction est appelée déshydrohalogénéation.

Des exemples de déshydrohalogénéations :



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.

L'origine de cette régiosélectivité vient généralement d'une différence de stabilité thermodynamique entre les produits possibles. Et généralement les **alcènes les plus stables sont les alcènes les plus substitués**. Cela est connu sous le nom de règle de Zaitsev et explique la régiosélectivité dans de nombreux cas.

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 :

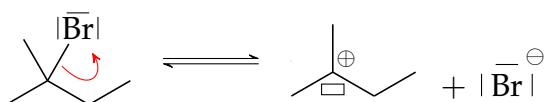
- Mécanisme monomoléculaire E1 avec formation de carbocation intermédiaire.
- Mécanisme bimoléculaire E2 concerté.

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

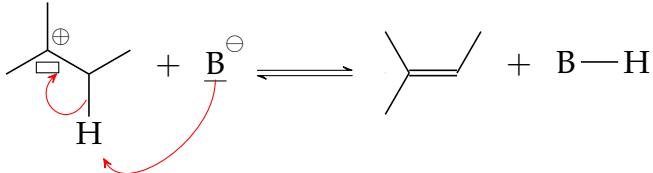
Mécanisme E1 (non exigible)

Vitesse de réaction :

- Etape 1 : formation du carbocation

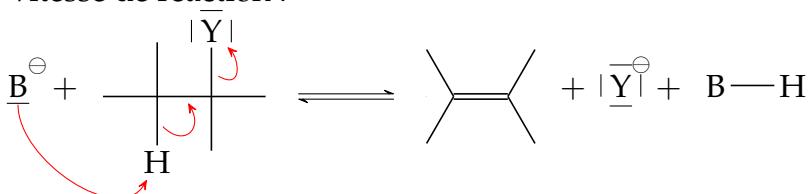


- Etape 2 : départ de H^+ , capté par la base, et formation de la liaison π



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 **stéréospécifité**.

⚠️ 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.

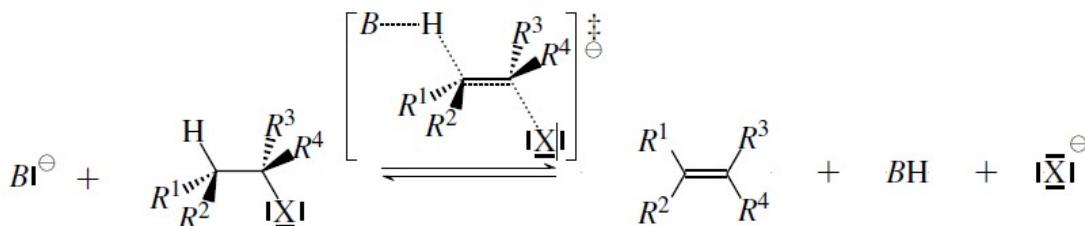
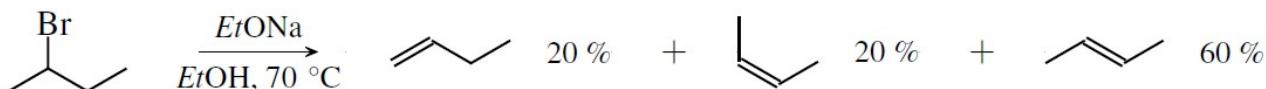
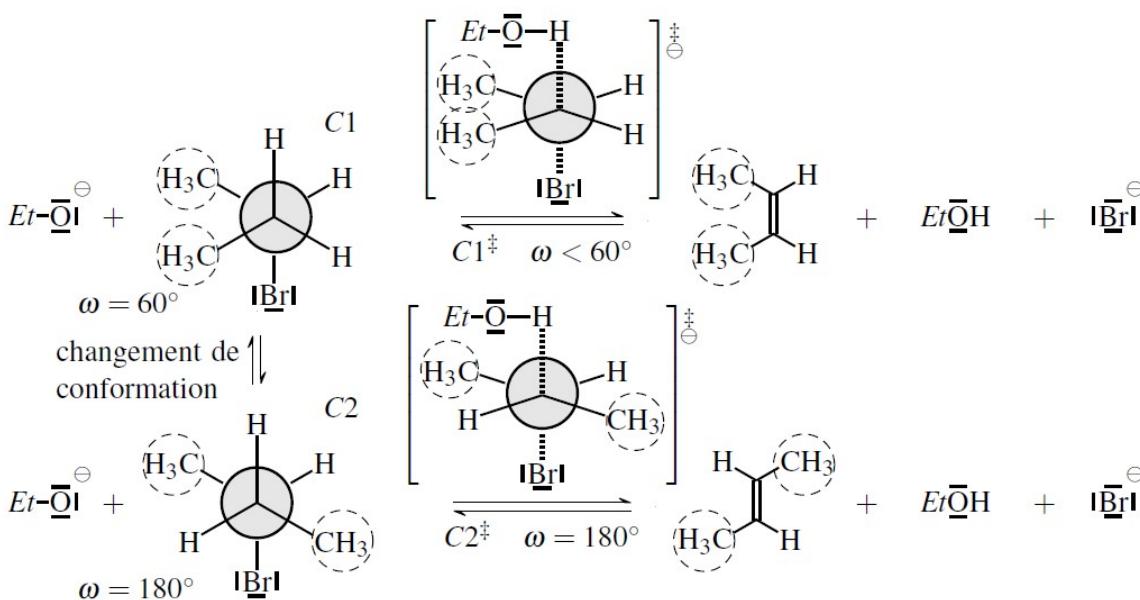


FIGURE 13 – L'anti-élimination est favorisée par rapport à la syn-élimination

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 S_N2 est accéléré par rapport au mécanisme $E2$. 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.

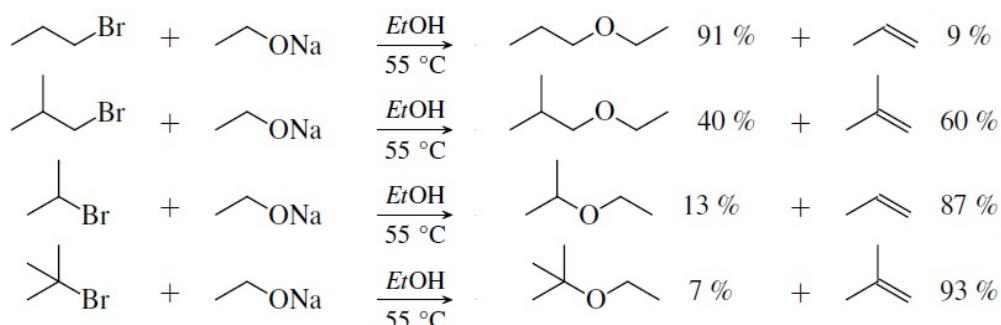


FIGURE 14 – Compétition entre substitution nucléophile et β -élimination lors de la réaction entre divers bromoalcanes et l'éthanolate de sodium dans l'éthanol et à 55 °C

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.