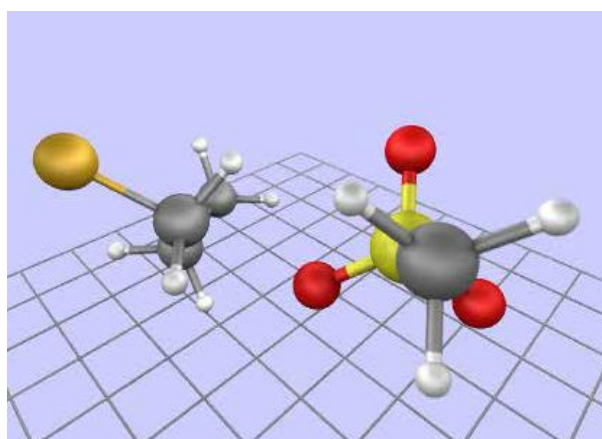
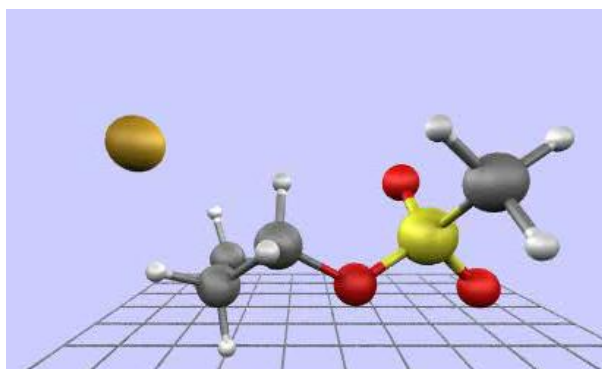


Substitution nucléophile et β -élimination

Chapitre 9 : substitution nucléophile et β -élimination

Chapitre 10 : additions nucléophiles



Cours de chimie de première période de PCSI





Chimie organique

Le Plan du cours

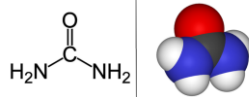
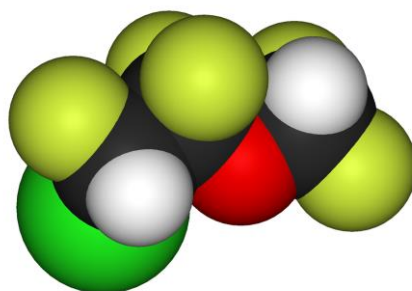
Chapitre 9

Mécanismes réactionnels en chimie organique : S_N et E sur les dérivés RX

I. ATOMES A AJOUTER, A REMPLACER, A ELIMINER...DESCRIPTIONS DES REACTIONS ETUDIEES	5
1. LES TROIS GRANDS TYPES DE REACTIONS RENCONTREES DANS CE COURS DE CHIMIE ORGANIQUE.....	5
1.1. « des atomes à ajouter »	5
1.2. « des atomes à emporter ou éliminer ».....	5
1.3. « des atomes à remplacer »	5
2. LES CHIMISTES ORGANICIENS UTILISENT DES FLECHES...COURBES.....	6
3. ELECTROPHILE ET NUCLEOPHILE	6
3.1. Nucléophile.....	6
3.2. Electrophile	7
4. LE POSTULAT DE HAMMOND.....	8
II. QUI ? OU ? COMMENT ? ...OU LA SELECTIVITE DES REACTIONS EN CHIMIE ORGANIQUE	10
1. QUI ?? QUESTION DE CHIMIOSELECTIVITE	10

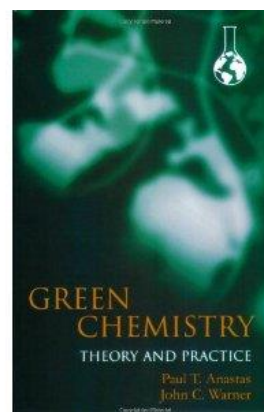
2. OU ?? QUESTION DE REGIOSELECTIVITE.....	11
3. COMMENT ?? QUESTION DE STEREOSELECTIVITE.....	11
3.1. Définition.....	11
3.2. Stéréosélectivité.....	12
3.1. Stéréospécificité.....	13
II. PRESENTATION ET REACTIVITE DES DERIVES MONOHALOGENES.....	14
1. LES DERIVES MONOHALOGENES.....	15
1.1 Formule générale.....	15
1.2. Les différentes classes de dérivés monohalogénés.....	15
1.3. Nomenclature des dérivés monohalogénés.....	16
1.4. Propriétés physiques des dérivés monohalogénés.....	17
1.5. Obtention des dérivés monohalogénés.....	17
2. RELATION STRUCTURE - REACTIVITE.....	18
2.1. Structure et effets électriques dans la molécule RX.....	18
a. Structure.....	18
b. Polarisaison de la liaison carbone-halogène.....	18
c. Polarisabilité de la liaison carbone-halogène.....	19
2.2. Réactivité des dérivés monohalogénés RX.....	20
a. Effet conjugué de la polarisation et de la polarisabilité de la liaison C-X.....	20
b. Réaction mettant en jeu les dérivés monohalogénés.....	21
III. ETUDES DES REACTIONS DE SUBSTITUTION NUCLEOPHILE.....	22
1. BILAN GENERAL.....	22
2. EXEMPLES.....	23
2.1. Le substrat est neutre et le nucléophile est neutre.....	23
2.2. Le substrat est neutre et le nucléophile est anionique.....	24
3. LA SUBSTITUTION NUCLEOPHILE BIMOLECULAIRE, S_N2	25
3.1. Mécanisme et loi de vitesse.....	25
3.2. Stéréochimie de la réaction S_N2	25
3.3. Influence de quelques facteurs sur la réaction S_N2	27
3.4. Profil énergétique de la réaction S_N2	30
4. LA SUBSTITUTION NUCLEOPHILE BIMOLECULAIRE, S_N1	32
4.1. Mécanisme et loi de vitesse.....	32
a - Le mécanisme de la réaction S_N1 comporte deux étapes :.....	32
4.2. Stéréochimie de la réaction S_N1	33
4.3. Profil énergétique de la réaction S_N1	36
4.4. Influence de quelques facteurs sur la réaction S_N1	36
5. S_N1 VERSUS S_N2	39
5.1. S_N1 ou S_N2 en fonction des structures.....	39
5.2. S_N1 versus S_N2 en fonction des variations structurales.....	39
5.3. S_N1 versus S_N2 de différentes chlorures d'alkyle lors d'une solvolysé.....	39

IV LES REACTIONS D'ELIMINATION ; ETUDE DE LA REACTION D'ELIMINATION E₂	41
1. BILAN GENERAL DES REACTIONS DE β-ELIMINATION	41
2. REGLE DE ZAITZEV : REGIOSELECTIVITE DE LA REACTION D'ELIMINATION.....	43
3. CONTRAINTES STEREOCHIMIQUES POUR LE DEROULEMENT DE LA REACTION E ₂	44
4. FACILITE DE LA REACTION E ₂	48
V COMPETITION SUBSTITUTION - ELIMINATION.....	48



Depuis ses débuts, que l'on peut situer lorsque Wöhler a synthétisé l'urée en 1828, la chimie organique a considérablement évolué ; elle était destinée à fournir des biens de consommation courante (colorants, teinture, parfums, aspirine, quinine,...). Depuis ces débuts, assez humbles, la chimie organique a déplacé ses centres d'intérêt vers les domaines de la médecine, de l'ingénierie, de l'agriculture, de la cosmétique ou encore les communications ou de l'énergie.

A l'aube des années 2000, une prise de conscience a eu lieu également : il ne s'agit plus uniquement de répondre à des demandes toujours croissantes de matière produite, mais de produire plus tout en polluant moins. Cette prise de conscience a été formalisée par le livre de Paul Anastas et John Warner, « *Green chemistry : theory and practise* », paru aux Etats-Unis en 1998. Les défis relevés par les chimistes consistent à créer de nouvelles réactions chimiques (c'est l'aspect fondamental, lié à la recherche) et à imaginer de nouveaux procédés (c'est l'aspect appliqué, lié au développement industriel) afin de respecter les douze principes de la chimie verte et de contribuer à l'essor d'une chimie durable.



I. Atomes à ajouter, à remplacer, à éliminer...descriptions des réactions étudiées

1. Les trois grands types de réactions rencontrées dans ce cours de chimie organique.

Les réactions qui sont étudiées en chimie organique peuvent être classées soit par **type de réaction**, soit par **type de mécanisme**.

Dans tout ce cours de première année, et selon les prescriptions du programme, nous nous limiterons à **trois grands types de réaction** :

1.1. « des atomes à ajouter »

Les réactions d'**addition** : électrophile/**nucléophile**/radicalaire

Les mécanismes des **réactions d'addition** peuvent être variés, mais les réactions d'addition procèdent toutes de la même façon :

Lors d'une réaction d'addition, deux réactifs sont mis en présence pour donner un produit sans perte d'atome lors de la réaction.

Exemple : addition de HCl sur le but-1-ène conduisant au 2-chlorobutane

1.2. « des atomes à emporter ou éliminer »

Les réactions d'**élimination** : principalement de type E1 ou E2

Les mécanismes des **réactions d'élimination** peuvent également être variés, mais les réactions d'élimination procèdent toutes de la même façon :

Lors d'une réaction d'élimination, un seul réactif cette fois donne deux produits.

Exemple : élimination de HCl sur le 2-chlorobutane en milieu basique conduisant au but-2-ène.

1.3. « des atomes à remplacer »

Les réactions de **substitution** : électrophile/**nucléophile**/radicalaire

Les mécanismes des **réactions de substitution** peuvent également être variés, mais les réactions de substitution procèdent toutes de la même façon :

Lors d'une réaction de substitution, un atome ou un groupe d'atomes remplace un atome ou un groupe d'atomes dans le réactif.

Exemple : substitution de Cl par HO dans le 1-chlorobutane pour conduire au butan-1-ol.

Dans ce premier chapitre, consacré aux dérivés monohalogénés ou monohalogénoalcanes, nous étudierons les réactions de substitution nucléophile et les réactions d'élimination.

2. Les chimistes organiciens utilisent des flèches...courbes

Dans toutes les réactions étudiées, la formation d'une liaison ou la rupture d'une liaison est due à **un déplacement d'un doublet d'électrons**.

Une **flèche courbe** représente toujours le *déplacement réel* d'un doublet d'électrons d'une **orbitale pleine** vers une **orbitale vide**. Il faudra veiller à respecter scrupuleusement ce point dans les mécanismes qui décrivent les réactions. La flèche représente en quelque sorte le grappin d'un grimpeur de l'endroit où il se trouve vers l'endroit qu'il veut atteindre.

Ce « langage des flèches » est universel : **la flèche part toujours de la source des électrons déplacés** (un doublet d'électrons qui occupe une orbitale atomique pleine) et la flèche indique la destination finale exacte du doublet d'électron.

Flèche « entière » à deux pointes :

mouvement de deux électrons



Demi-flèche « entière » à une pointe :

mouvement d'un seul électron



3. Electrophile et nucléophile

Utilisons le vocabulaire défini dans les termes de chimie :

3.1. Nucléophile

nucléophile, adj.

◆ **Domaine** : Chimie. ◆ **Définition** : **1.** Se dit d'un réactif qui forme avec un autre réactif, l'électrophile, une liaison en apportant le doublet d'électrons liants. **2.** Qualifie également toute transformation impliquant un processus de ce type. ◆ **Note** : **1.** Ce terme est également employé comme substantif. Exemple : l'ion OH^- peut être le nucléophile dans l'hydrolyse d'un chlorure d'alkyle. **2.** Les réactifs nucléophiles sont des bases de Lewis. ◆ **Voir aussi** : électrophile. ◆ **Équivalent étranger** : nucleophile (n.), nucleophilic.

Source : *Journal officiel* du 18 avril 2001.

Le terme « nucléophile » signifie « qui aime les noyaux », c'est à dire les centres qui sont déficitaires en électrons.

Un réactif nucléophile possède un doublet libre d'électron, ou bien un doublet faiblement lié, qu'il va partager avec un atome afin de créer une liaison. Possédant un doublet libre, le réactif nucléophile...

...peut être Nu ; exemples : H_2O , NH_3 , $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$, $\text{CH}_3\text{-SH}$,...

...peut être Nu⁻ ; exemples : Cl^- , HO^- , CH_3O^- , NC^- ,...

...peut être Nu-H ; exemples : NH_3 , H_2O , H_2S , ...

Dans tous les exemples ci-dessus, **l'atome en gras porte au moins un doublet libre.**

3.2. Electrophile

électrophile, adj.

◆ **Domaine** : Chimie. ◆ **Définition** : **1.** Se dit d'un réactif qui forme avec un autre réactif, le nucléophile, une liaison dont les deux électrons proviennent du nucléophile. **2.** Qualifie également toute transformation impliquant un tel processus. ◆ **Note** : **1.** Ce terme est également employé comme substantif. Exemple : lors de la nitration du benzène, le cation NO_2^+ est l'électrophile. **2.** Les réactifs électrophiles sont des acides de Lewis. ◆ **Voir aussi** : électrofuge, nucléophile. ◆ **Équivalent étranger** : electrophile (n.), electrophilic.

Source : *Journal officiel* du 18 avril 2001.

Le terme « électrophile » signifie « *qui aime les électrons* ». Cela s'applique à un atome dans une molécule. Cet atome est déficient en électron ou il partage un doublet d'électrons qui peut se séparer de lui.

Exemple :

Un atome de carbone qui est lié à un atome d'oxygène est électrophile.

Le cation nitronium NO_2^+ est un bon électrophile.

4. Le postulat de Hammond

C'est un postulat qui a été énoncé en 1955 par **Hammond**.

334

GEORGE S. HAMMOND

Vol. 77

[A CONTRIBUTION FROM THE CHEMICAL LABORATORY OF IOWA STATE COLLEGE]

A Correlation of Reaction Rates

BY GEORGE S. HAMMOND

RECEIVED NOVEMBER 30, 1953

While there is no completely general correlation between the rates and free energies of chemical reactions there are many instances in which the most stable products are formed at the most rapid rates from a series of similarly constituted reactants. In certain other reactions, the less stable products seem to be formed at the more rapid rates with considerable regularity. In the latter cases it appears that the transition states are formed with the minimum amount of reorganization of the reactants. By invoking a simple postulate one can decide whether the reactants or products or neither are good structural models for estimating the influence of structural variations on the free energies of transition states. Several examples of the application of the postulate are presented.

The postulate can be stated in the following way.
If two states, as for example, a transition state and an unstable intermediate, occur consecutively during a reaction process and have nearly the same energy content, their interconversion will involve only a small re-organization of the molecular structures.

Supposons une réaction où le réactif **R** est transformé en produit **P**, en passant par un intermédiaire réactionnel **I**. La connaissance des niveaux énergétiques des intermédiaires réactionnels, réactifs et produits ne pose pas de problème, parce qu'il est possible de connaître les énergies qui s'y rapportent, ceci est étudié en thermodynamique.

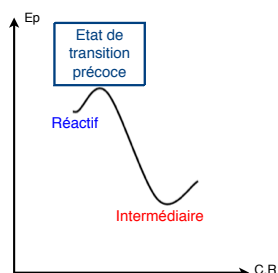
Toutefois, **la connaissance du niveau énergétique de l'état de transition est indispensable pour connaître la cinétique de la réaction** (pour connaître l'énergie d'activation en fait).

Or, un état de transition ne pouvant pas être isolé, on ne peut définir leur structure et donc classer leur stabilité. Alors, en 1955, Hammond a postulé **que la structure de l'état de transition se rapprochera de celle de la molécule isolable la plus proche en énergie.**

Illustrons tout ceci avec une situation courante en chimie organique : dans le cas de la présence de carbocations la structure des états de transition se rapprochera donc de celle du carbocation qui est le plus haut en énergie.

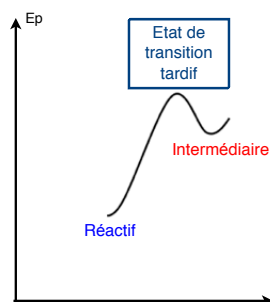
Le postulat de Hammond s'énonce ainsi :

« Lorsque deux états consécutifs -ex : un état de transition et un intermédiaire réactionnel- apparaissent consécutivement lors d'une réaction et ont une énergie voisine, leur interconversion s'effectue avec un minimum de réorganisation ».



On dit, lorsqu'une réaction a un tel profil, que **l'état de transition est précoce**.

Dans ce cas, l'état de transition a une structure proche de celle du réactif.



On dit, lorsqu'une réaction a un tel profil, que **l'état de transition est tardif**.

Dans ce cas, l'état de transition a une structure proche de celle de l'intermédiaire réactionnel.

S'il n'existe pas d'intermédiaires réactionnels dans la réaction, la structure se rapprochera des réactifs pour une réaction exothermique et des produits pour une réaction endothermique.

Ce postulat de Hammond sera d'une grande importance dans l'analyse de la sélectivité des réactions les plus variées : régiosélectivité ou stéréosélectivité par exemple.

II. Qui ? Où ? Comment ? ...ou la sélectivité des réactions en chimie organique

La **sélectivité** est l'enjeu majeur dans la recherche en méthodologie de synthèse organique.

« sélectivité » ? Cela signifie obligatoirement qu'il faut répondre à 3 interrogations :

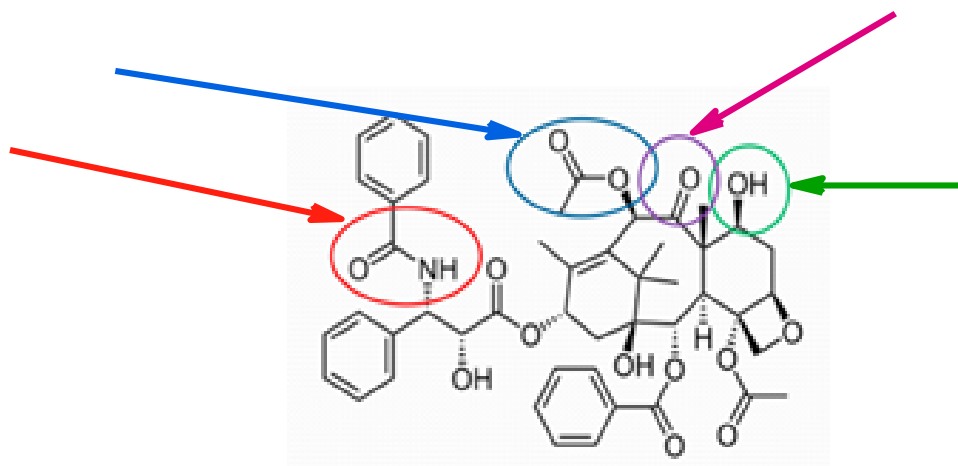


1. Qui ?? Question de chimiosélectivité

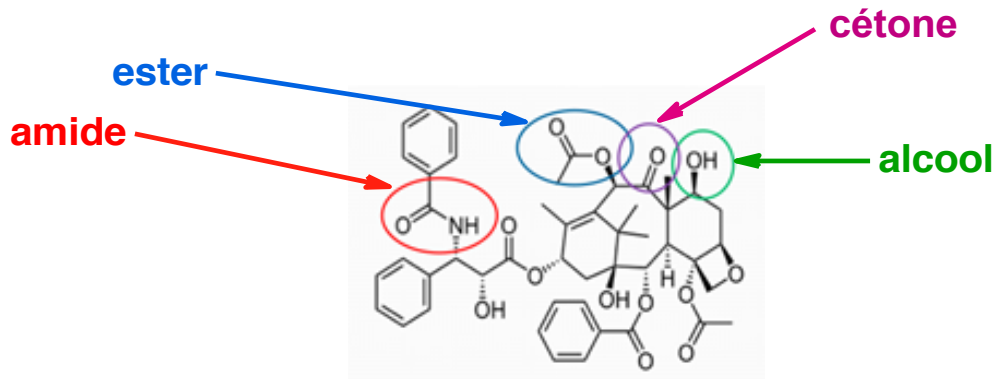


La **chimiosélectivité** va être la capacité d'un système réactionnel à réagir sélectivement sur un groupement fonctionnel d'un substrat qui possède plusieurs groupements fonctionnels réactifs.

Exemple : quel groupement fonctionnel veut-on modifier ? Les nommer.



Réponse :



2. Où ?? Question de régiosélectivité

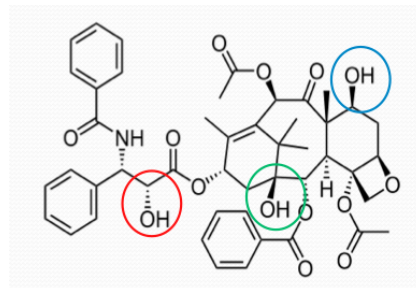


La **régiosélectivité** va traduire la capacité à toucher sélectivement un atome au sein d'une fonction réactive (par exemple, quel atome de carbone C de la double liaison CC ?)



Régiosélective

Exemple : quel groupe hydroxyle veut-on transformer ?



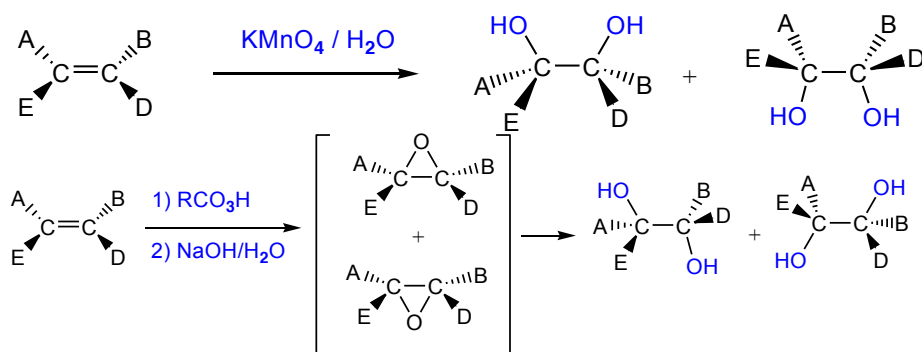
3. Comment ?? Question de stéréosélectivité

3.1. Définition



La **stéréosélectivité** va, elle, se baser sur la capacité à former un produit ayant une structure tridimensionnelle définie ; il s'agira donc de contrôler la façon dont les substituants vont se positionner dans l'espace par rapport à certains éléments de symétrie de la molécule.

Exemple : quel diol vicinal va-t-on obtenir dans chaque cas ?



Les deux réactions sont stéréospécifiques.

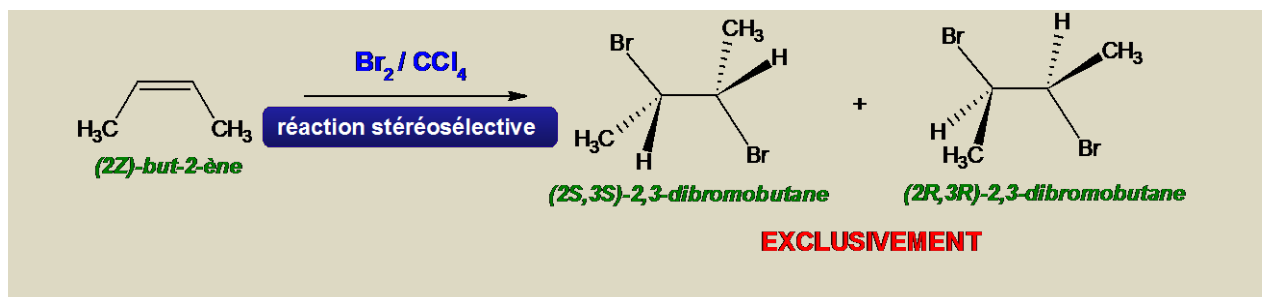
3.2. Stéréosélectivité

■ Réaction stéréosélective

Soit une réaction au cours de laquelle un substrat A conduit à plusieurs produits stéréoisomères : A_1, A_2, \dots, A_n . Cette réaction est qualifiée de **stéréosélective** si elle conduit de façon préférentielle, voire exclusive, à seulement certains ceux qui sont possibles.

- une réaction **diastéréosélective** est une réaction au cours de laquelle un ou plusieurs éléments stéréogènes nouveaux sont introduits dans une molécule de manière telle que des diastéréoisomères sont produits en quantités inégales.
Exemple :

Exemple :



- une réaction *énantiosélective* est une réaction au cours de laquelle sont obtenus deux énantiomères d'un produit chiral en quantités inégales.

3.1. Stéréospécificité

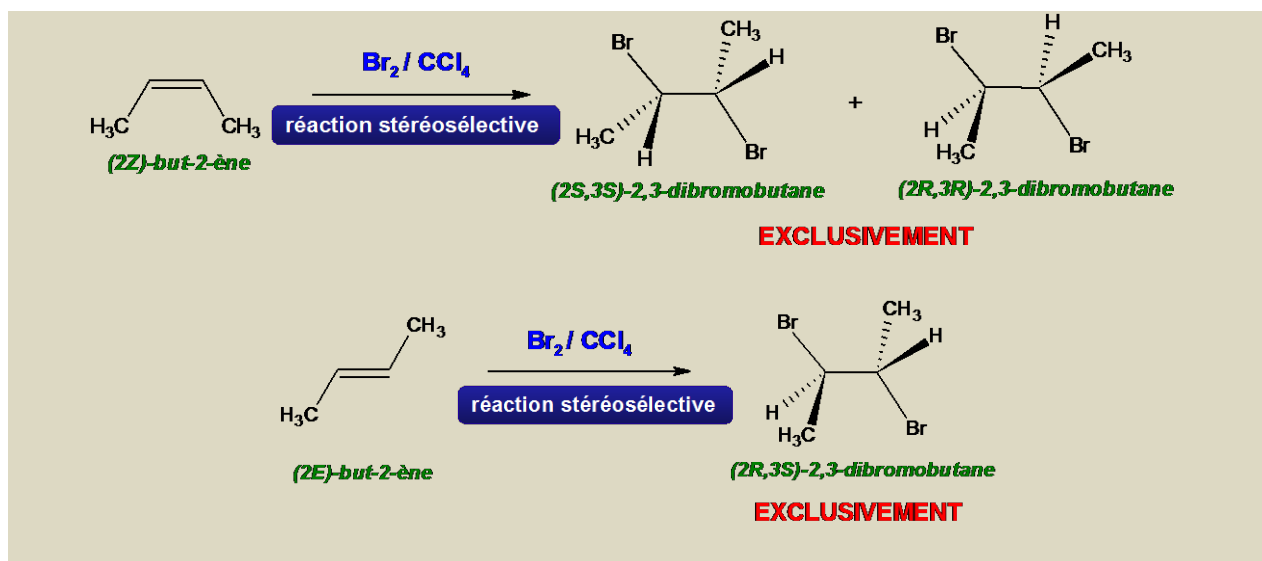
Définition

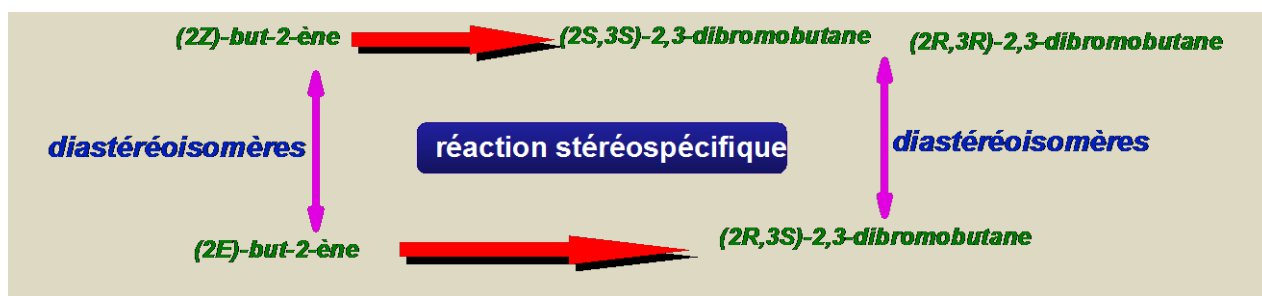
■ Réaction stéréospécifique

Considérons une réaction de grande stéréosélectivité permettant la transformation d'un substrat A en produits A_1, A_2 majoritaires ou exclusifs *parmi plusieurs stéréoisomères*.

Alors la réaction est dite *stéréospécifique* si un stéréoisomère B de A (A et B sont énantiomères ou diastéréoisomères) donne, dans les mêmes conditions, des produits B_1, B_2 majoritaires ou exclusifs, *stéréoisomères de A_1 et A_2* . Autrement dit, dans une réaction stéréospécifique, la stéréochimie des produits est déterminée par celle du substrat.

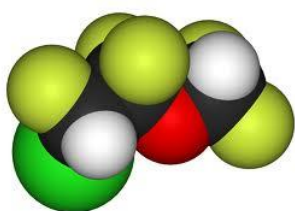
Exemple :





- * Une réaction **diastéréospécifique** fournit des produits diastéréoisomères lorsqu'elle est réalisée à partir de deux substrats qui ne diffèrent que par leur configuration relative.

II. Présentation et réactivité des dérivés monohalogénés



Dans cette partie, nous présentons rapidement les dérivés monohalogénés, ou monohalogénoalcane. Ce sont des composés organiques substitués par des halogènes qui sont très répandus dans la nature et ont un vaste domaine d'utilisation dans les procédés industriels modernes. Par exemple, des milliers de composés halogénés ont été trouvés dans les algues et autres dérivés marins.

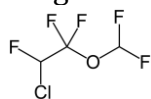
Le chlorométhane est ainsi produit en grande quantité dans les océans : il est libéré également par les feux de forêts et les volcans. Chaque année, ce sont ainsi environ 5 millions de tonnes par an qui sont libérées dans l'atmosphère, et c'est à comparer aux 30 000 tonnes émises industriellement.

Industriellement, les dérivés halogénés servent de solvants, d'anesthésiques en médecine, de fluides réfrigérants ou encore de pesticides. L'industrie électronique utilise par exemple beaucoup de trichloroéthylène pour nettoyer les semi-conducteurs et les autres composants. Enfin, le PVC est un matériau plastique commun ; c'est un polymère obtenu à partir de la molécule de chlorure de vinyle $\text{CH}_2=\text{CH-Cl}$.

Enfin le solvant du célèbre Tippex est le 1,1,1-trichloroéthane, aujourd'hui remplacé par des solvants non chlorés comme le méthylcyclohexane et le cyclopentane.



Par inhalation, les anesthésiques halogénés tels que l'enflurane (représentée au début du paragraphe et dont l'écriture topologique est ci-dessous) entrent dans le système sanguin à travers les poumons.



1. Les dérivés monohalogénés

1.1 Formule générale

Aussi appelés **halogénoalcanes** (selon l'I.U.P.A.C) ou encore couramment **halogénures d'alkyles**, ces composés résultent du remplacement d'un atome d'hydrogène par un ou plusieurs atomes d'halogène, principalement **Cl**, **Br**, **I**, et, un peu plus rarement dans les réactions que nous étudierons, **F**.

Formule moléculaire d'un **dérivé monohalogéné R-X** :

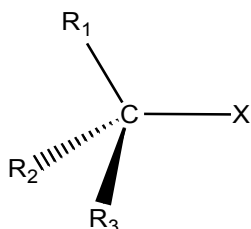


▀ *R désigne un groupe **alkyle**, donc dérivant d'un alcane ; ce ne sera pas un groupe aryle, comme le groupe phényle.*

▀ *Pas d'insaturation dans ces composés (à moins qu'il y en ait dans le groupe noté « R »).*

1.2. Les différentes classes de dérivés monohalogénés

Les dérivés monohalogénés que nous envisageons sont des dérivés dans lesquels l'atome X est lié à un **atome de carbone tétraédrique** :



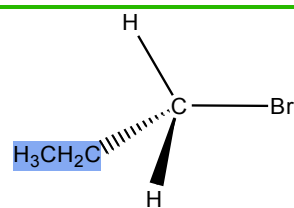
carbone tétraédrique (C_{sp3}) –

angles voisins de 109°28'

Suivant la nature des groupes alkyles ou aryles (le groupe phényle par exemple) liés au carbone engagé dans la liaison C-X, on distingue trois classes de dérivés monohalogénés :

● Dérivés primaires :

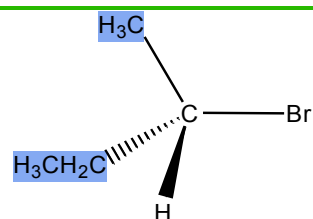
il n'y a qu'un seul groupe alkyle R lié à C



1-bromopropane

● Dérivés secondaires :

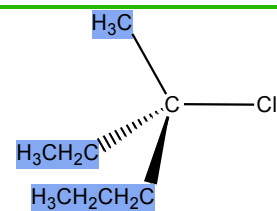
il y a deux groupes alkyles R liés à C



(2S)-2-bromobutane

● Dérivés tertiaires :

il y a trois groupes alkyles R liés à C

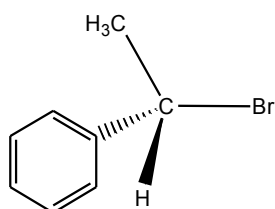


(3S)-3-chloro-3-méthylhexane

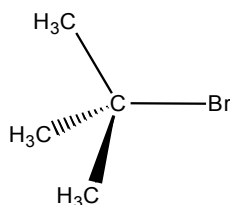
1.3. Nomenclature des dérivés monohalogénés

Les dérivés monohalogénés sont, suivant les règles de nomenclature systématique de l'I.U.P.A.C, des *halogénoalcanes*. On les appelle parfois *halogénures* d'alkyles.

Voir exemples ci-dessus et ci-dessous :

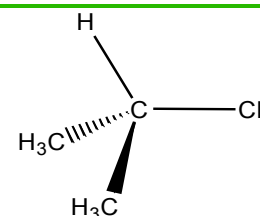


(1S)-1-bromo-1-phényléthane



2-bromo-2-méthylpropane

Bromure de tertio-butyle



2-chloropropane

Chlorure d'isopropyle

1.4. Propriétés physiques des dérivés monohalogénés

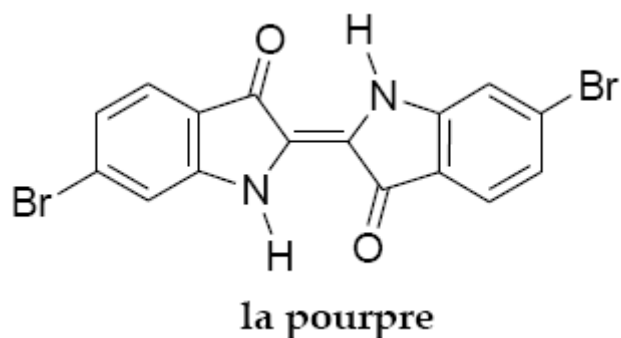
Les dérivés halogénés possèdent des points d'ébullition plus élevés que ceux des hydrocarbures correspondants. La plupart des dérivés monohalogénés sont liquides dans les conditions normales de température et de pression; seuls les premiers dérivés monohalogénés sont gazeux.

	T _{éb} (°C/P°)	Densité (20°C/Eau4°C)
CH ₃ Cl	-24.2	0.916
CH ₃ Br	3.6	1.676
CH ₃ I	42.4	2.279
CH ₃ CH ₂ Cl	12.3	0.898
CH ₃ CH ₂ Br	38.4	1.460
CH ₃ CH ₂ I	72.3	1.936
CH ₂ Cl ₂	40	1.326
CHCl ₃	61.7	1.483
CCl ₄	76.5	1.594

Les dérivés monohalogénés, insolubles dans l'eau, sont eux-mêmes des bons solvants pour de nombreux composés organiques. Nous serons amenés à utiliser le **dichlorométhane, CH₂Cl₂** lors de travaux pratiques en chimie organique. Notons que le tétrachlorure de carbone CCl₄ a disparu pratiquement des laboratoires en raison de sa très grande toxicité.

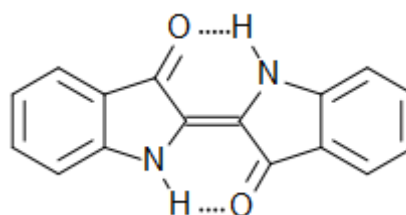
1.5. Obtention des dérivés monohalogénés

Certains sont présents naturellement, comme CH₃Br, CH₃I ou CH₃Cl, qui sont "biogénérés" par des microorganismes marins, mais la plupart des dérivés monohalogénés sont de purs produits de synthèse, obtenus à partir des alcanes correspondants (*chloration radicalaire par exemple*).



la pourpre (schéma ci-dessus à droite), molécule dérivée de l'indigo, que les phéniciens et les romains extrayaient de mollusques gastéropodes, les *murex*, pour l'utiliser comme teinture.

Pour info : molécule d'indigo

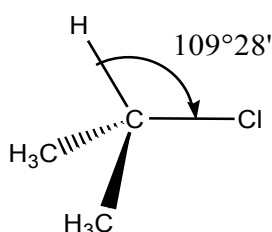


2. Relation structure - réactivité

2.1. Structure et effets électriques dans la molécule RX

a. Structure

D'après la méthode VSEPR, l'environnement de l'atome de carbone "fonctionnel" est tétraédrique car on reconnaît une structure de type AX₄E₀.

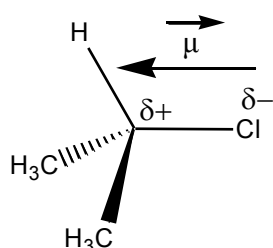
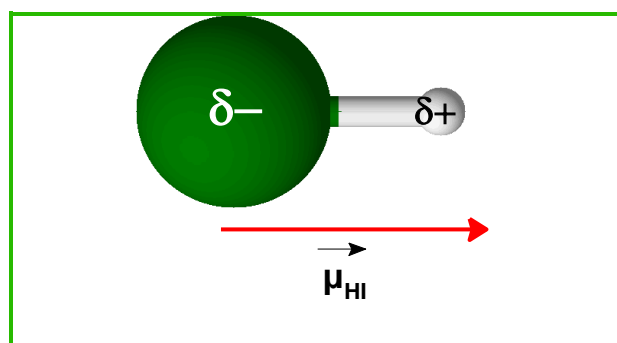
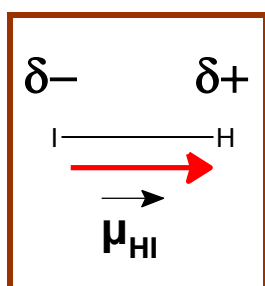


Géométrie tétraédrique autour de l'atome de carbone "fonctionnel", atome de carbone lié à l'atome X

b. Polarisation de la liaison carbone-halogène

En accord avec les différences d'électronégativité des atomes C d'une part et X d'autre part, l'atome d'halogène attire à lui les deux électrons de la liaison parce qu'il est plus **électronégatif** que l'atome de carbone. La liaison C-X n'est pas purement covalente, elle a un certain caractère ionique : l'atome d'halogène est porteur d'une charge partielle δ^- , l'atome de carbone porte une charge partielle δ^+ .

La liaison C-X se comporte donc comme un petit dipôle électrique : **elle est polarisée**, et la molécule RX possède un **moment dipolaire permanent**. Le moment dipolaire est une grandeur vectorielle :



Parce que l'électronégativité - échelle de Pauling - notée χ , augmente de l'iode au chlore (elle augmente quand on remonte une colonne de la classification périodique), il en résulte que :

La liaison C-X est polarisée et la liaison la plus polarisée est la liaison C-Cl, plus polarisée que la liaison C-Br, la liaison C-I est la moins polarisée.

c. Polarisabilité de la liaison carbone-halogène

La liaison C—X est polarisée et les dérivés halogénés possèdent un moment dipolaire non nul (à moins que la géométrie annule les vecteurs, comme dans la molécule CCl₄). C'est un effet électronique permanent, "statique".

Un autre effet est très important, il s'agit de la **polarisabilité** de la liaison C-X. Dans un atome, les électrons éloignés du noyau sont responsables de l'établissement des liaisons chimiques, ce sont les électrons de valence. Ces électrons sont moins liés au noyau atomique quand l'atome est volumineux. Ces électrons seront très sensibles à l'approche d'un champ électrique créé par un réactif approchant. Il en résultera une nouvelle distribution de la densité électronique entre les atomes C et X. **Ce phénomène porte le nom de polarisabilité. C'est une mesure de la capacité des électrons de la couche de valence à suivre l'influence d'un champ électrique externe.** Ceci est un effet électronique "dynamique".

$$\overline{\mu}_{\text{ind}} = \alpha \cdot \epsilon_0 \cdot \overline{E}_1$$

$\overline{\mu}_{\text{ind}}$ moment dipolaire induit

\overline{E}_1 champ électrique local

L'atome I étant plus volumineux que l'atome de brome, plus volumineux que l'atome de chlore, il en résulte que **la liaison la plus polarisable est la liaison C-I.**

Cette polarisabilité de la liaison augmente aussi quand la longueur de la liaison augmente (électrons plus éloignés des noyaux). Or, d'après les données qui suivent, c'est la liaison C-I qui est la plus longue.

En conclusion :

La liaison C-X est polarisable et la liaison la plus polarisable est la liaison C - I, puis C - Br, la liaison C - Cl est la moins polarisable.

Liaison C-Y	Longueur (pm)	Electronégativité χ de Y	Moment dipolaire (debye)	Volume de polarisabilité α ($10^{30} \alpha$ en m^3)
C-C	154	2.5	0	0.52
C-N	148	3.0	0.7	0.60
C-O	143	3.5	0.8	0.58
C-F	135	4.0	1.51	0.62
C-Cl	177	3.2	1.57	2.56
C-Br	194	3.0	1.48	3.63
C-I	214	2.7	1.29	5.65
C-H	109	2.2	0.4	0.67

2.2. Réactivité des dérivés monohalogénés RX

a. Effet conjugué de la polarisation et de la polarisabilité de la liaison C-X

Les dérivés monohalogénés les plus réactifs sont les dérivés iodés, plus réactifs que les dérivés bromés, eux-mêmes plus réactifs que les dérivés chlorés, les moins réactifs.

On attribue cet ordre de réactivité à la polarisabilité croissante à la polarisabilité croissante des liaisons de C- Cl à C-I.

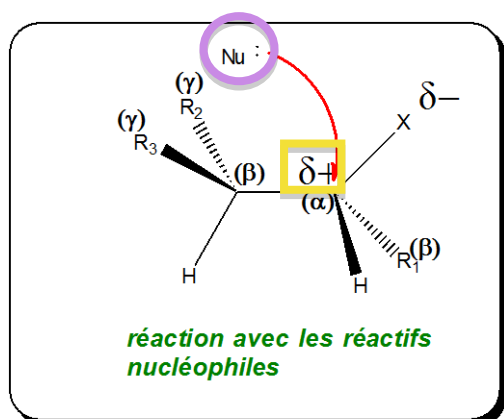
Rem : "plus réactif" signifie ici "réagit plus vite que".

Rem : les dérivés iodés sont plus difficiles à obtenir, on utilise davantage les dérivés bromés et chlorés au laboratoire.

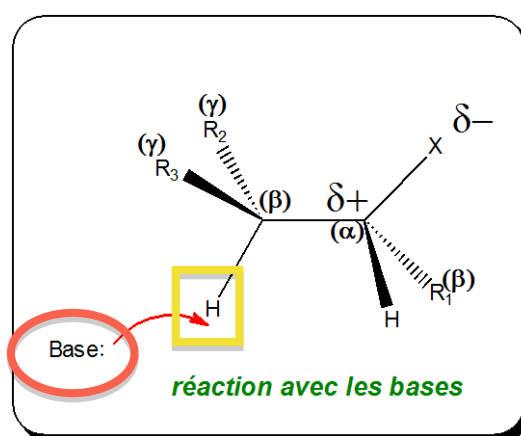
b. Réaction mettant en jeu les dérivés monohalogénés

Tout ce qui précède montre que la réactivité des dérivés R-X est essentiellement due aux perturbations causées par la forte électronégativité de l'halogène X. **Le carbone se trouve porteur d'une charge partielle positive, il est électrophile et il devient donc la cible de l'attaque des réactifs nucléophiles.**

Plus précisément, les dérivés halogénés se prêtent à deux types de réaction: **substitution** et **élimination**. Ce sont ces réactions que l'on se propose d'étudier dans la suite de ce chapitre. Elles justifient toute l'importance et toute l'utilité des dérivés monohalogénés en synthèse organique.



réactions de substitution nucléophile S_N



réactions d'élimination E

La nucléophilie est une notion cinétique : la réaction est caractérisée par une **constante de vitesse k**

La basicité est une notion thermodynamique : la réaction est caractérisée par une **constante d'équilibre K°**

III. Etudes des réactions de substitution nucléophile

Déploiement de missiles

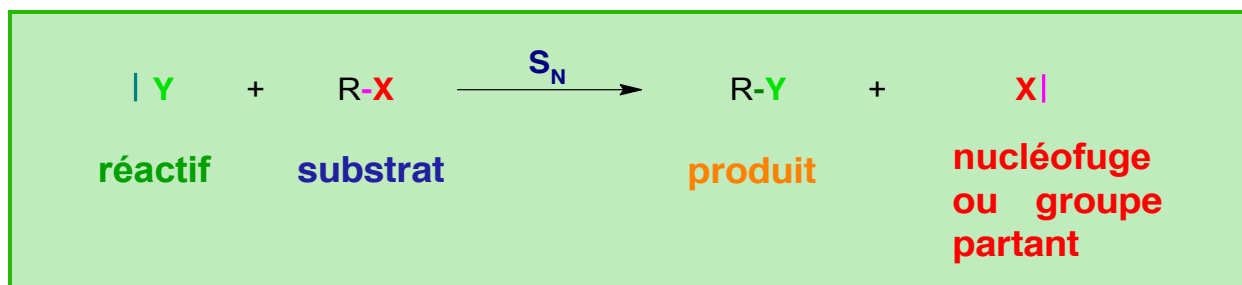
LA SUBSTITUTION NUCLÉOPHILE

En chimie, on peut dire qu'un « nucléophile » (un amoureux des noyaux) est l'équivalent d'un missile thermoguidé. Dans le cas présent, le « missile » est une variété particulière de molécule qui flaire non pas la chaleur mais plutôt une charge électrique positive, en l'occurrence la charge d'un noyau atomique miroitant au travers de trouées dans le nuage électronique d'une molécule ciblée. Un ion porteur d'une charge négative est le candidat le plus adéquat pour jouer le rôle d'un tel missile, car celui-ci peut être attiré par la charge positive partielle affichée par le noyau atomique d'une cible.

extrait de « *Au cœur des réactions chimiques : la vie privée des atomes* » de Peter Atkins / Ed. de Boeck

1. Bilan général

Le bilan général d'une réaction de substitution nucléophile est le suivant :



Pourquoi qualifier la réaction de substitution nucléophile ? Nous l'avons dit dans les généralités :

■ **Substitution** : Parce que les dérivés monohalogénés sont des composés organiques saturés : on ne peut qu'effectuer une substitution en remplaçant X par Y.

■ **Nucléophile** : Parce que le réactif Y est un réactif nucléophile.

Suivant la nature du dérivé RX, on observe un parmi deux mécanismes limites pour ces réactions de substitutions nucléophiles : mécanisme S_N1 et mécanisme S_N2.

Dans tous les cas, qu'il soit neutre ou bien anionique, le réactif nucléophile porte un doublet libre.

Rem : nombreuses études de Hughes et Prelog dans les années 1930.



Ingold,
chimiste anglais
1893 – 1970

Introduction

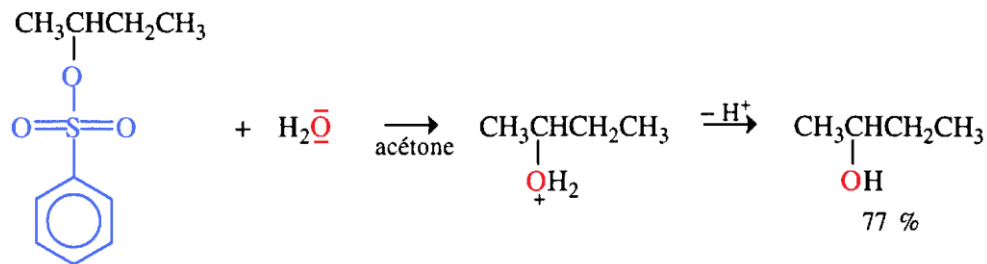
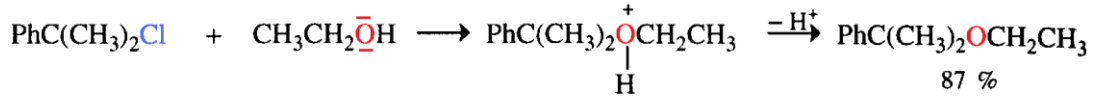
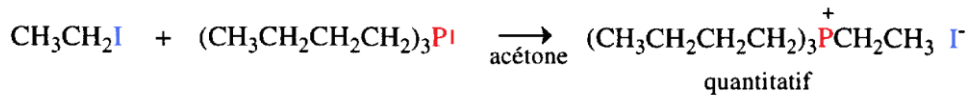
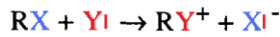
Nucleophilic substitution at carbon is of broad synthetic utility and has received exceptionally detailed mechanistic study by organic chemists. The goal of developing a coherent mechanistic interpretation was first undertaken by C. K. Ingold and E. D. Hughes in England in the 1930s. Their studies laid the basis for current understanding.¹ Since those initial investigations, organic chemists have continued to study substitution reactions, and much detailed information about this type of reaction is available. From these accumulated data, a broad conceptual interpretation of nucleophilic substitution has developed. We can provide only a small selection of these details to illustrate the general concepts. The area of nucleophilic substitution also illustrates the fact that while a broad conceptual framework can outline the general features to be expected for a given system, precise details will reveal aspects that are characteristic of specific systems. As the chapter unfolds, the reader should come to appreciate both the breadth of the general concepts and the depth of knowledge about special characteristics of some of the individual systems.

Nucleophilic substitution reactions may involve several different combinations of charged and uncharged species as reactants. The equations in Scheme 5.1 illustrate the four most common charge types. These reactions illustrate the relationship of reactants and products in nucleophilic substitution reactions but say nothing about mechanism. In order to approach an understanding of the mechanisms of such reactions, let us begin with a review of the limiting cases as defined by Hughes and Ingold. These limiting cases are the *ionization mechanism* (S_N1, substitution–nucleophilic–unimolecular) and the *direct displacement mechanism* (S_N2, substitution–nucleophilic–bimolecular).

1. C. K. Ingold, *Structure and Mechanism in Organic Chemistry*, 2nd ed., Cornell University Press, Ithaca, New York, 1969.

2. Exemples

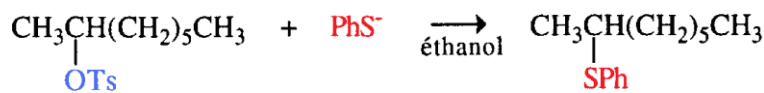
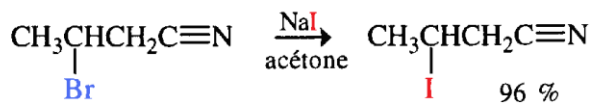
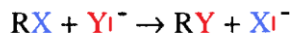
2.1. Le substrat est neutre et le nucléophile est neutre



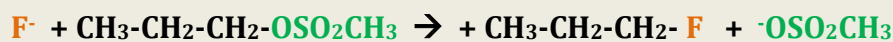
(Le groupe *p*-toluènesulfonate est couramment désigné par l'appellation *tosylate*. et par l'abréviation -OT

Tosylate = -OTs

2.2. Le substrat est neutre et le nucléophile est anionique



En première page de ce chapitre, séquence de la réaction de substitution :



pourquoi est-ce un bon nucléofuge????

3. La substitution nucléophile bimoléculaire, S_N2

3.1. Mécanisme et loi de vitesse

Le mécanisme S_N2 ne comporte qu'une seule étape : c'est un mécanisme concerté ne fait intervenir AUCUN intermédiaire réactionnel (passage seul par un état de transition).

Selon ce mécanisme, le réactif est attaqué par un nucléophile à partir du côté opposé au groupe sortant et l'établissement d'une liaison s'effectue en même temps que la rupture de la liaison entre l'atome de carbone et le groupe sortant.

Cette unique étape du mécanisme S_N2 est bimoléculaire : il s'agit d'une S_N2.

La loi de vitesse est de la forme : $v = k.[RX][Nu]$.

On notera que la vitesse de la réaction dépend à la fois de la concentration en réactif RX et de la concentration en réactif nucléophile.

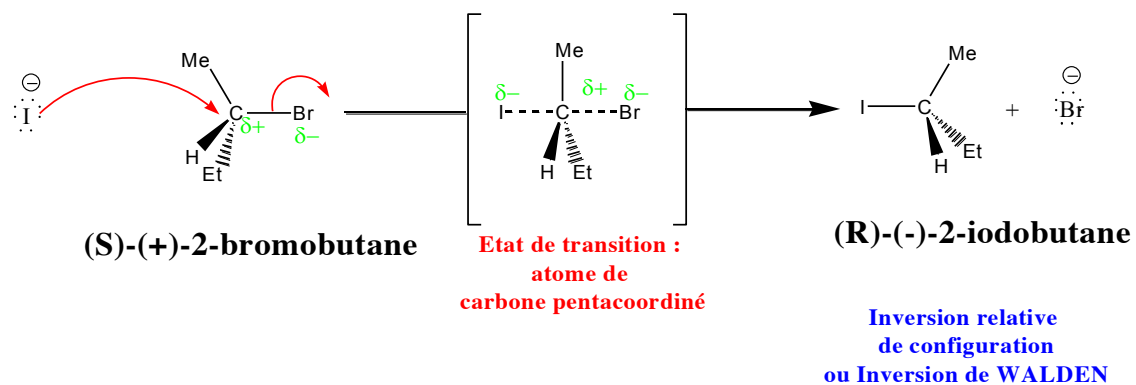
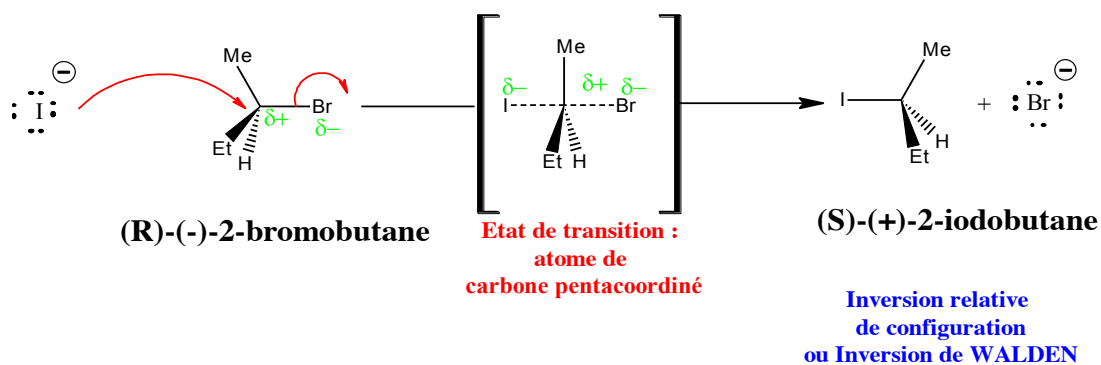
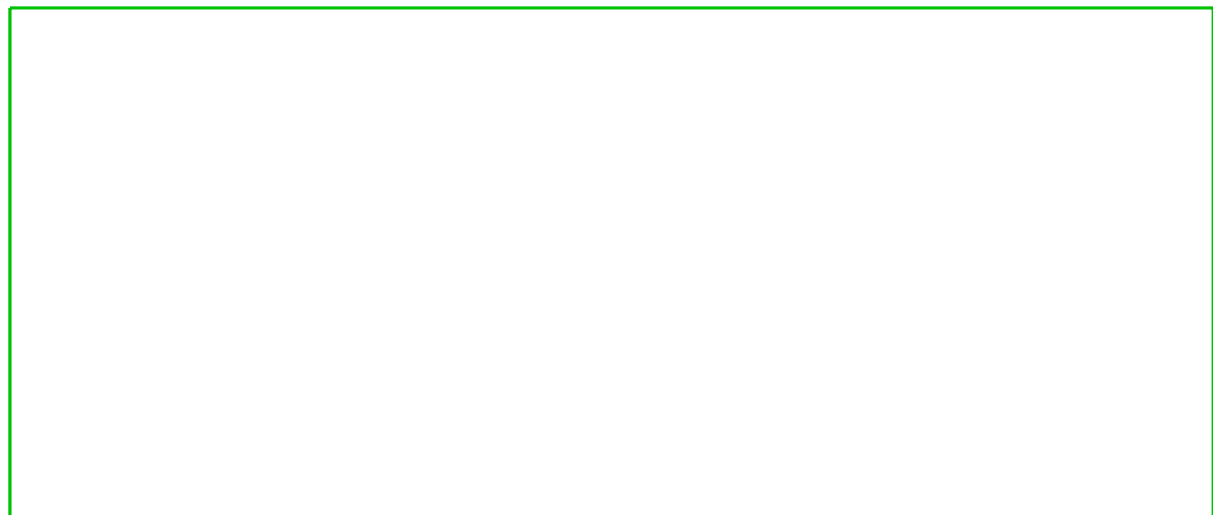
Les groupes volumineux gênent l'approche de l'atome de carbone lorsqu'ils sont volumineux : pour cette raison, la réaction S_N2 est observée lorsque que l'atome de carbone fonctionnel porte des substituants peu volumineux : c'est le cas des dérivés primaires.

Conclusion : la réaction S_N2 est favorisée avec les dérivés primaires.

3.2. Stéréochimie de la réaction S_N2

Exemple de réaction S_N2 : Action des ions I⁻ sur le (S)-2-bromobutane

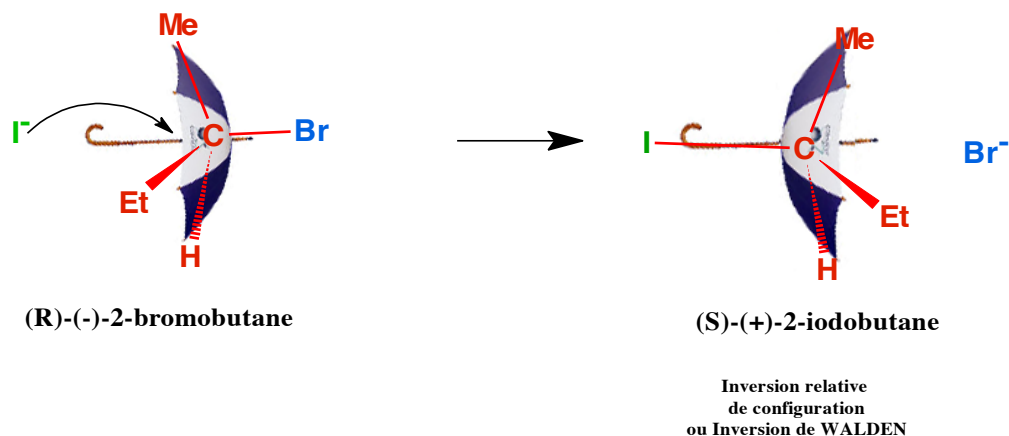
bonne présentation du mécanisme, selon un axe horizontal



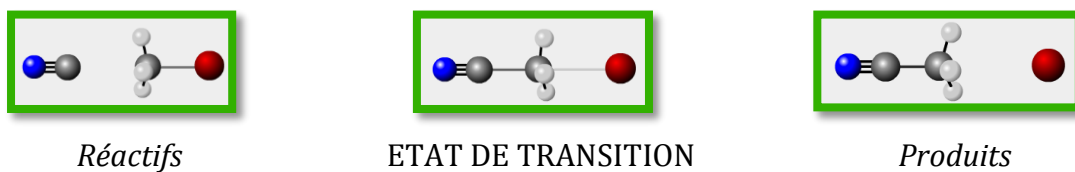
La réaction S_N2 est stéréospécifique.

Il y a donc une inversion de configuration (relative) ou **inversion de Walden** au niveau de l'atome de « carbone fonctionnel ».

Analogie : Il y a « retournement » comme un bon coup de vent retourne le parapluie !

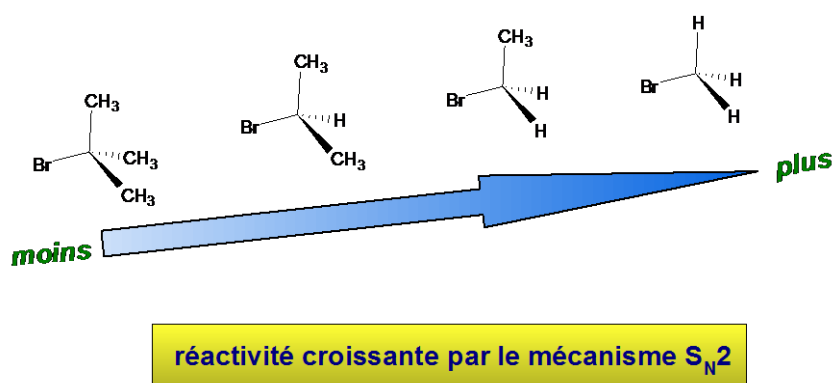


Déroulement de la réaction S_N2 :



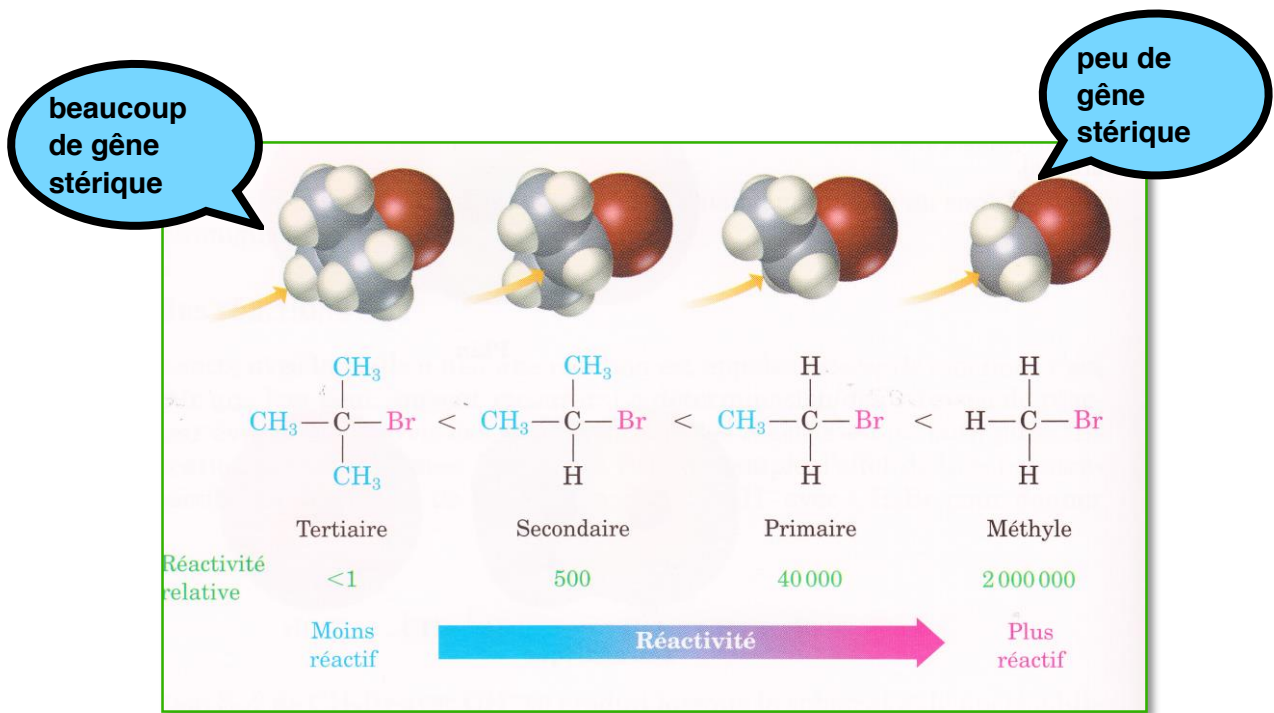
3.3. Influence de quelques facteurs sur la réaction S_N2

■ Influence du groupe alkyle R

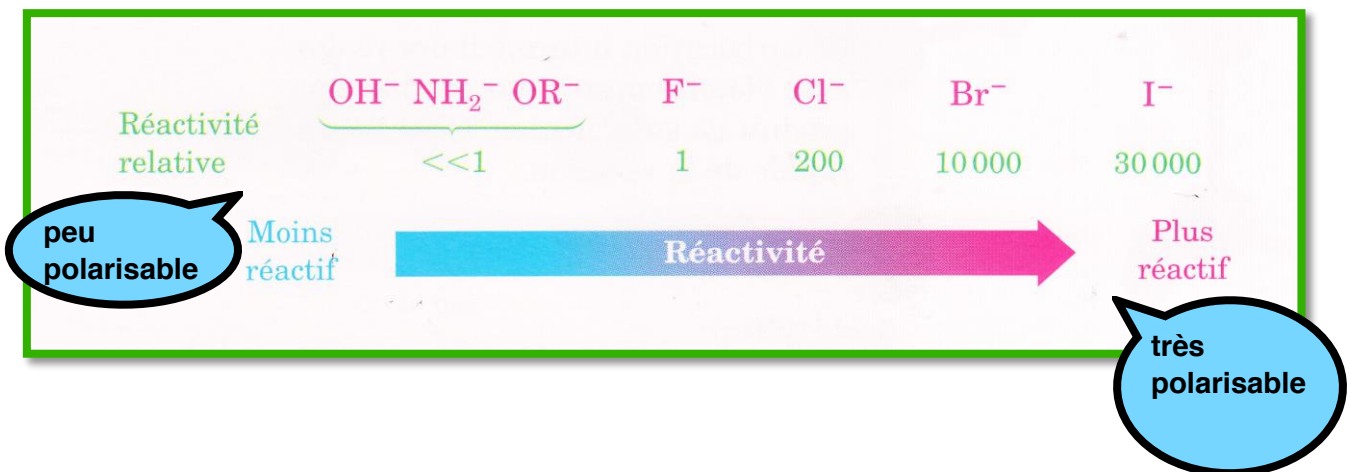
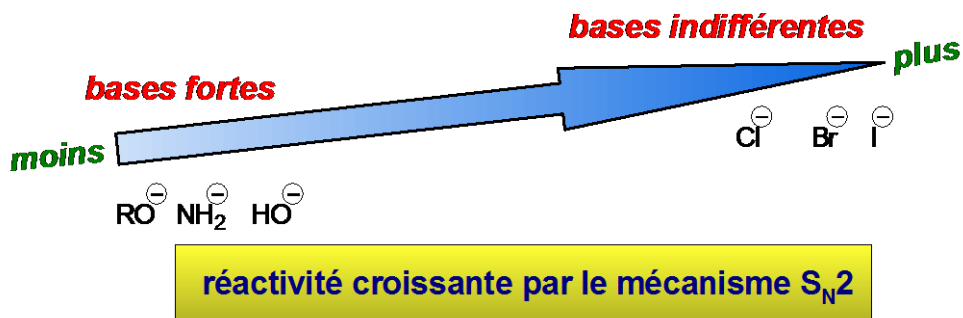


Les dérivés monohalogénés primaires sont les moins encombrés : le site électrophile est facilement accessible. Ce sont, pour cette raison, les dérivés les plus réactifs.

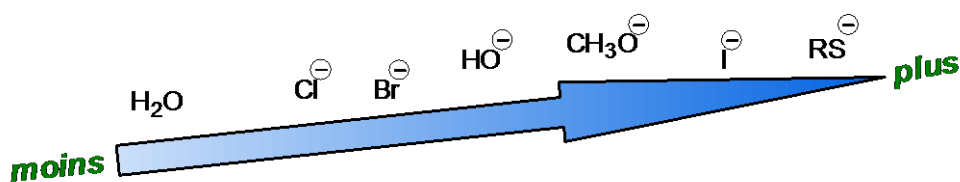
Les dérivés RX primaires réagissent préférentiellement selon le mécanisme S_N2 .



Influence du nucléofuge



Influence du nucléophile



réactivité croissante par le mécanisme S_N2

Illustration de cette influence du nucléophile :

Constante de vitesse relative de la réaction : $X^- + CH_3-I = CH_3-X + I^-$

Nucléophile X	CH ₃ OH	F ⁻	Cl ⁻	NH ₃	Br ⁻	CH ₃ O ⁻	CN ⁻	I ⁻	HS ⁻
k_{rel}	1	500	23 500	316 000	617 000	1 950 000	5 010 000	26 300 000	100 000 000

■ Un nucléophile chargé favorise la réaction S_N2 .

Ex : OH⁻ meilleur nucléophile que H₂O
 CH₃O⁻ meilleur nucléophile que CH₃OH

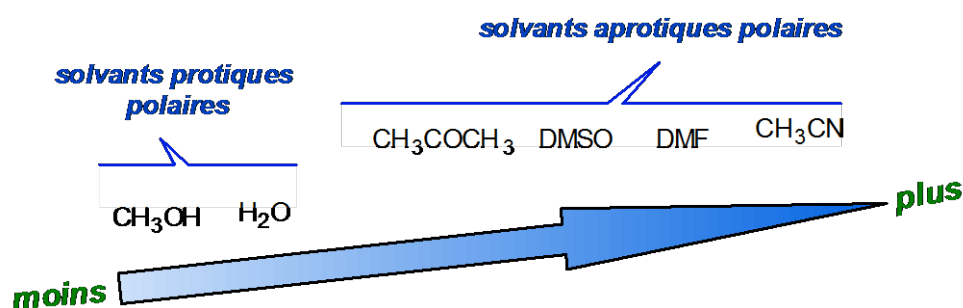
■ Un nucléophile dont l'atome qui porte le doublet est polarisable est un bon nucléophile.

Ex : HS⁻ meilleur nucléophile que HO⁻

■ Un nucléophile qui est peu encombré est un bon nucléophile pour la réaction S_N2 .

Ex : CH₃O⁻ meilleur nucléophile que (CH₃)₃O⁻

■ Influence du solvant

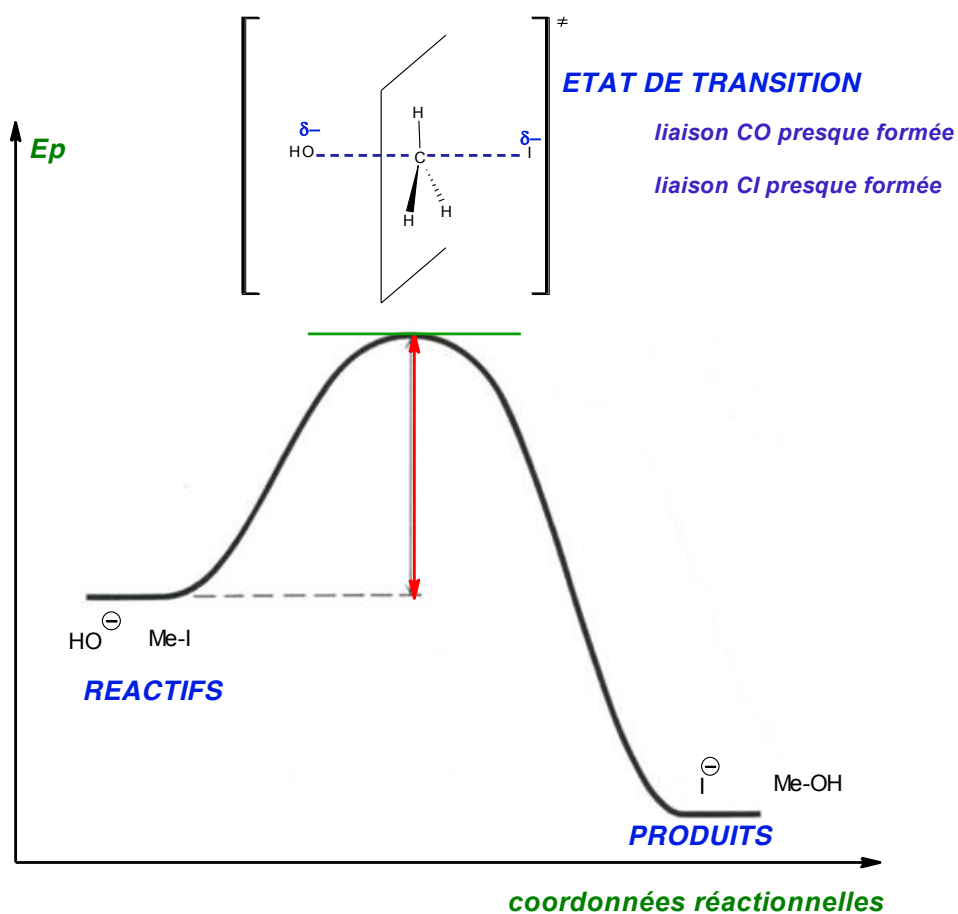


réactivité croissante par le mécanisme S_N2

Solvants de choix : DMSO Propanone (acétone)

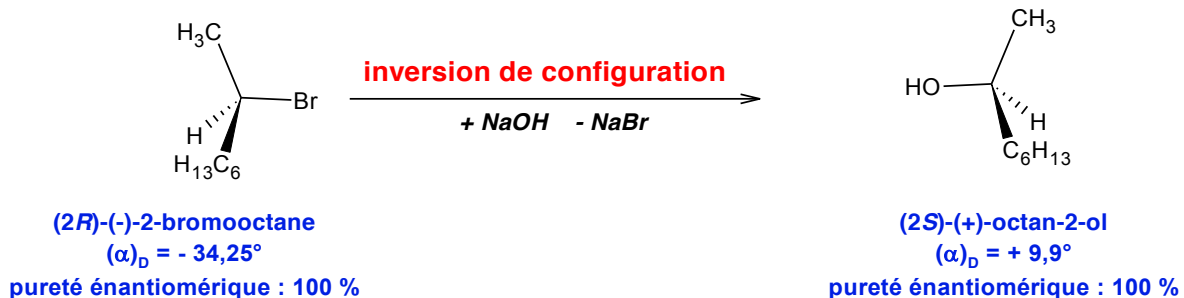
La réaction S_N2 est favorisée par un solvant qui est **aprotique** et **polaire**.

3.4. Profil énergétique de la réaction S_N2



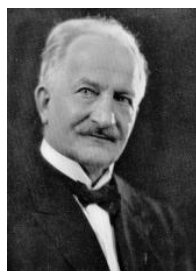
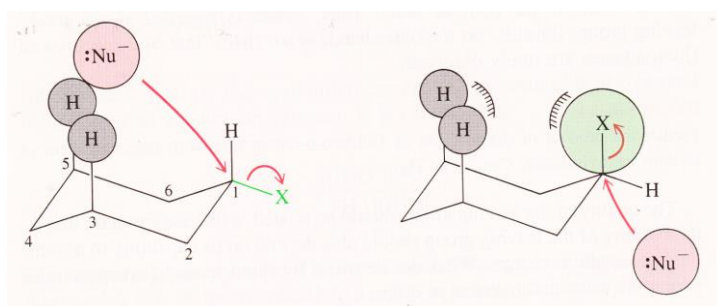
■ Déroulement stéréochimique de la réaction S_N2

Déjà discuté précédemment



Remarque importante :

Lors d'une réaction $\text{S}_{\text{N}}2$ sur un dérivé monohalogéné cyclique, l'atome X partant est toujours en position axiale car c'est dans cette conformation que l'approche du réactif nucléophile est la plus facile : il y a moins de gêne stérique.



■ L'inversion de configuration est aussi appelée *Inversion de Walden*.

■ Il faut bien noter que c'est une **inversion relative**, car la configuration R et S est relative au classement des différents substituants : tout dépend de la position du groupe partant dans le substrat et de la position du nucléophile dans le produit.

PAUL WALDEN NÉ EN LETTONIE - 14 JUILLET 1863 - 22 JANVIER 1957

Exemple :



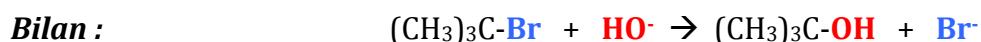
l'inversion n'est que relative car tout dépend du classement du nucléofuge et du nucléophile d'après la règle de Cahn, Ingold et Prelog.

4. La substitution nucléophile bimoléculaire, S_N1

4.1. Mécanisme et loi de vitesse

a - Le mécanisme de la réaction S_N1 comporte deux étapes :

Etudions par exemple le mécanisme de l'action des ions HO⁻ sur le bromure de tertibutyle.



Les deux étapes du mécanisme :

■ Une dissociation hétérolytique du produit initial –**étape cinétiquement limitante**– donnant un **carbocation** tricoordiné et le groupe sortant.

■ Combinaison rapide du carbocation avec un nucléophile présent dans le milieu.

La première étape cinétiquement limitante est **monomoléculaire** : il s'agit d'une **S_N1**.

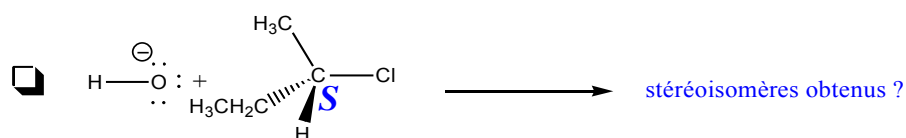
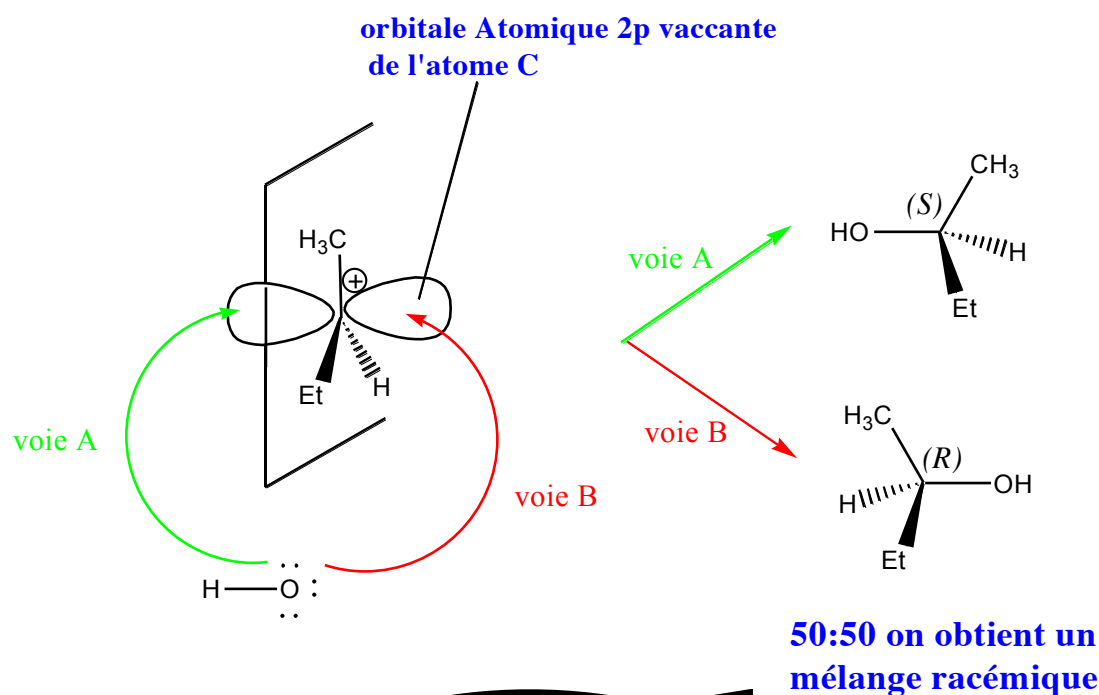
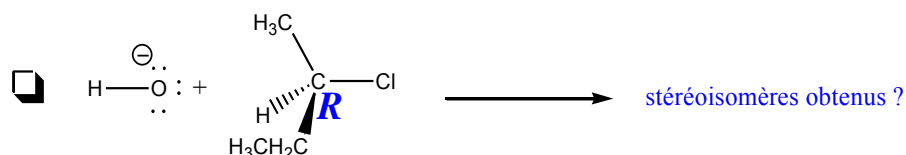
La loi de vitesse est donc de la forme : $v = k.[\text{RX}]$

On notera que la vitesse de la réaction est indépendante de la concentration en réactif nucléophile.

4.2. Stéréochimie de la réaction S_N1

Examinons désormais la stéréochimie de la réaction S_N1 : étant donné la structure plane du carbocation, l'attaque de l'atome de carbone « fonctionnel » est équiprobable des deux côtés et l'on attend logiquement une **racémisation** au niveau de cet atome de carbone.

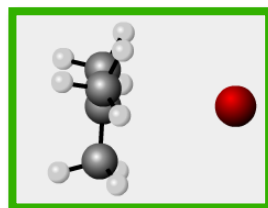
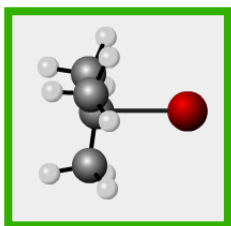
Prenons un exemple :



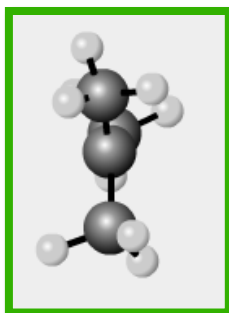
Même carbocation donc mêmes produits = même mélange racémique.

Déroulement de la réaction S_N1 :

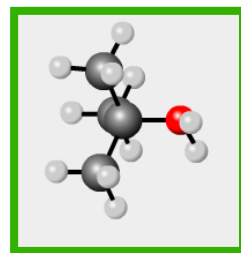
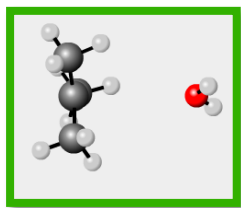
- Première étape : rupture hétérolytique de la liaison C-X.



Le carbocation plan est formé :



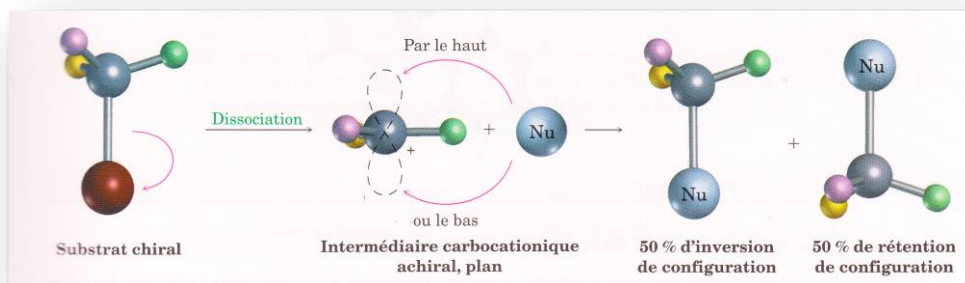
- Seconde étape : fixation du nucléophile



On retiendra :

La réaction S_N1 n'est pas stéréosélective (cela est dû ~~par le~~ ^{au} passage par un carbocation).

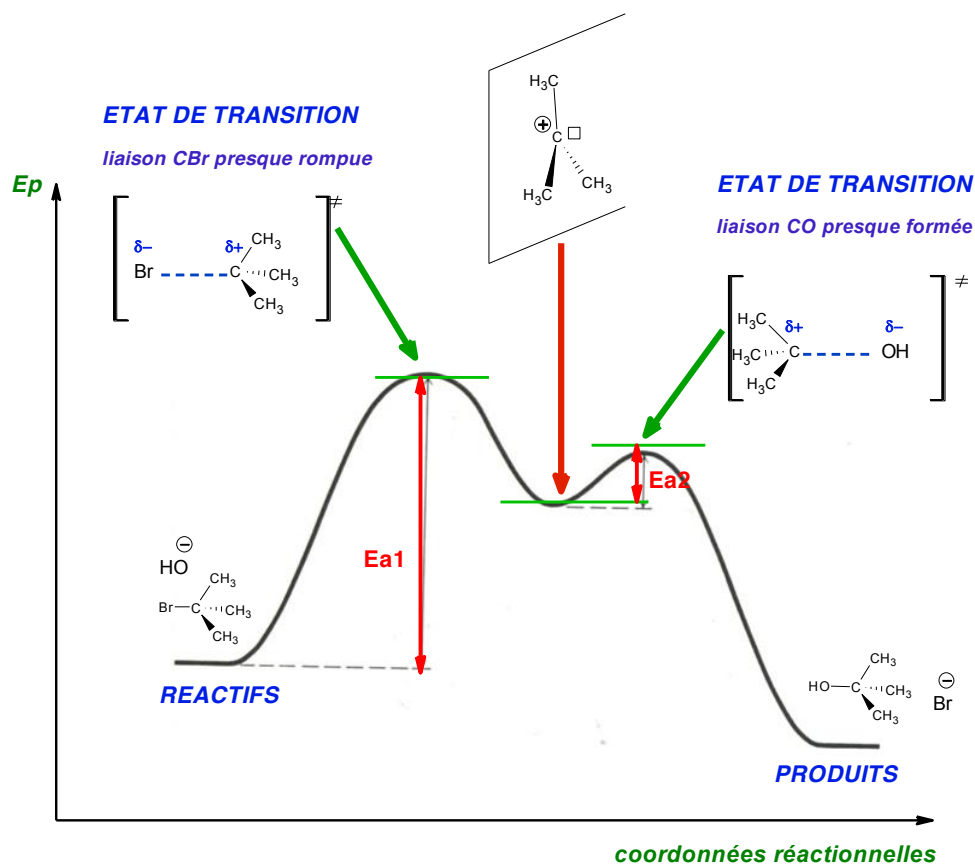
Il y a donc **racémisation** au niveau de l'atome de « carbone fonctionnel » : on obtient un mélange racémique **S'IL N'Y A PAS D'AUTRES ATOMES DE CARBONE ASYMETRIQUES DANS LE PRODUIT**



Lorsqu'il y a inversion -relative- de configuration, on dit qu'il y a...**inversion de configuration**.

Lorsqu'il n'y a pas inversion -relative- de configuration, on dit qu'il y a **rétention de configuration**

4.3. Profil énergétique de la réaction S_N1



4.4. Influence de quelques facteurs sur la réaction S_N1

■ Influence du groupe alkyle R

Constante de vitesse de réactions d'hydrolyse S_N1 en solvant éthanol(80%) + eau (20%) à 55°C :

RBr	CH ₃ CH ₂ Br	CH ₃ -CHBr-CH ₃	CH ₃ -C(CH ₃)Br-CH ₃
Classe	primaire	secondaire	tertiaire
10 ⁵ *k / s ⁻¹	0,14	0,24	1010

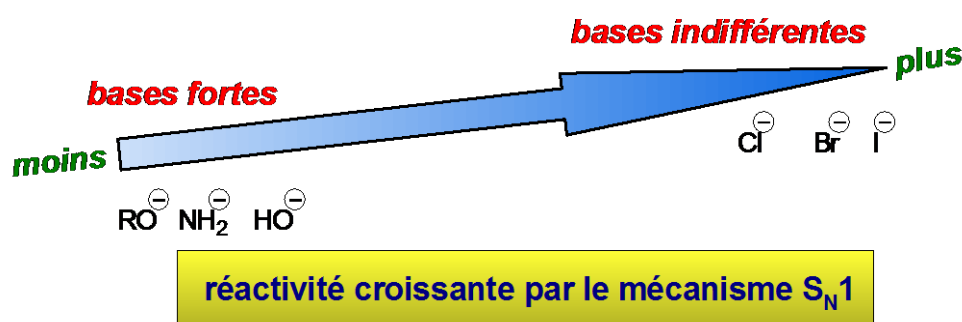
Conclusion : la réaction S_N1 est favorisée avec les dérivés tertiaires.

Ce sont les dérivés tertiaires qui réagissent le plus vite selon le mécanisme de la réaction S_N1 .

La réaction S_N1 est favorisée pour les dérivés tertiaires et avec tous les autres dérivés qui conduisent à des carbocations stables.

Les dérivés primaires ne réagissent pas selon le mécanisme S_N1 **sauf** ceux fournissant un carbocation stabilisé.

■ Influence du nucléofuge



■ Influence du nucléophile

■ Influence du solvant

Influence de la polarité du solvant sur la vitesse de réaction d'hydrolyse du chlorure de tertio-butyle - mesure des constantes de vitesse relatives de l'étape cinétiquement limitante :

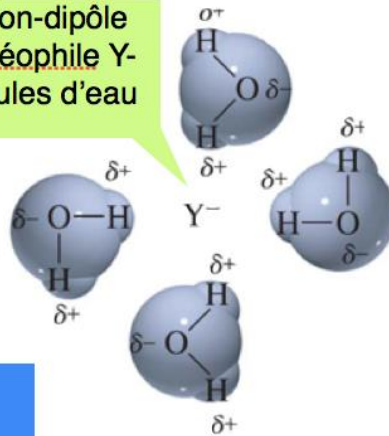


Solvant	Ethanol	Méthanol	Méthanamide	Acide méthanoïque	Eau
k_1^{rel}	1	9	430	12 200	335 000
ϵ_r	24,5	32,7	37	58	78

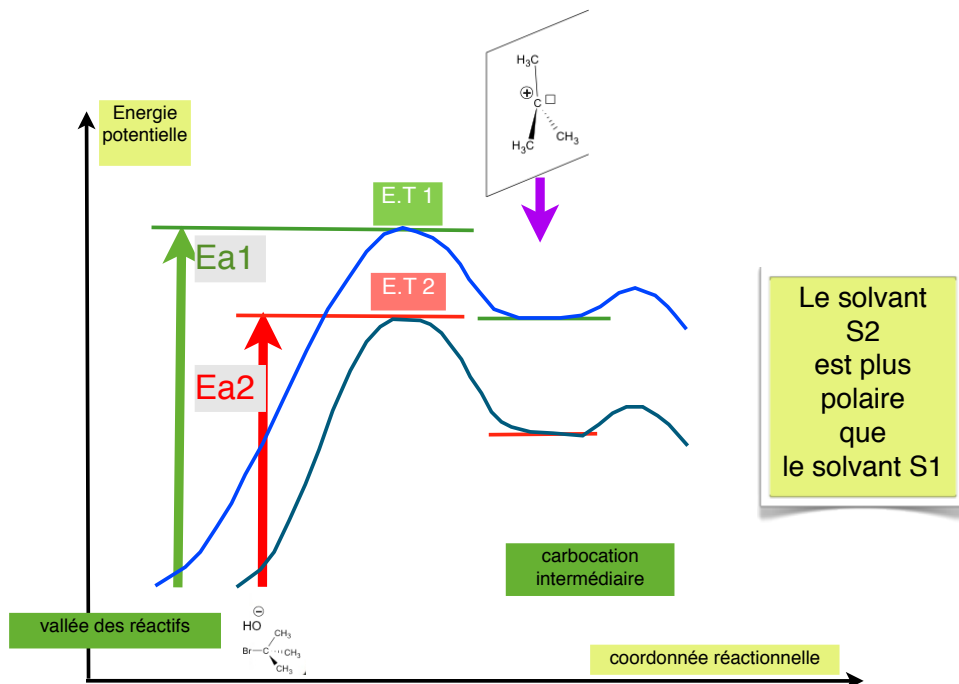
Conclusion :

La réaction S_N1 est favorisée par un solvant qui est **protique** et **polaire**.

Interaction ion-dipôle entre le nucléophile Y^- et les molécules d'eau



Stabilisation du nucléophile par un solvant protique tel que l'eau



5. S_N1 versus S_N2

5.1. S_N1 ou S_N2 en fonction des structures



Structure	Me-X	R-CH ₂ -X	R ₂ CH-X	R ₃ C-X
Type	méthyle	primaire	secondaire	tertiaire
Réaction S _N 1 ?	non	non	oui	très favorable
Réaction S _N 2 ?	très favorable	très favorable	oui	non

5.2. S_N1 versus S_N2 en fonction des variations structurales



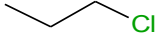
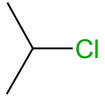
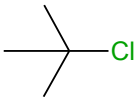
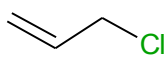
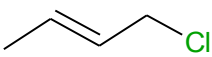
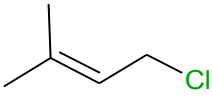
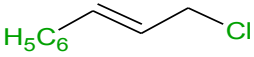
S_N1 ou S_N2 en fonction des variations structurales

Type d'atome de carbone électrophile		S _N 1	S _N 2
Méthyle	CH ₃ -X	Non	Très bonne
Alkyle primaire	RCH ₂ -X	Non	Bonne
Alkyle secondaire	R ₂ CH-X	Oui	Oui
Alkyle tertiaire	R ₃ C-X	Très bonne	Non
Allylique	CH ₂ =CH-CH ₂ -X	Oui	Bonne
Benzylique	Ph-CH ₂ -X	Oui	Bonne
α-carbonyle	R-CO-CH ₂ -X	Non	Excellente
α-alkoxy	RO-CH ₂ -X	Excellente	Bonne
α-amino	R ₂ N-CH ₂ -X	Excellente	Bonne

5.3. S_N1 versus S_N2 de différents chlorures d'alkyle lors d'une solvolysse.



Vitesse de solvolysse des chlorures d'alkyle dans l'éthanol aqueux à 50% à 44,6°C

Composé	Vitesse relative	Commentaire
	0,07	Chlorure primaire : probablement seulement S _N 2
	0,12	Chlorure secondaire : peut réagir par S _N 1 mais pas très bien
	2 100	Chlorure tertiaire : très bon pour S _N 1
	1,0	Primaire mais allylique : correct pour S _N 1
	91	Cation allylique secondaire à une extrémité
	130 000	Cation allylique tertiaire à une extrémité, à comparer avec 2100 pour un tertiaire simple
	7 700	Primaire, mais allylique et benzylique

IV Les réactions d'élimination ; étude de la réaction d'élimination E2

Des atomes à emporter

LES RÉACTIONS D'ÉLIMINATION

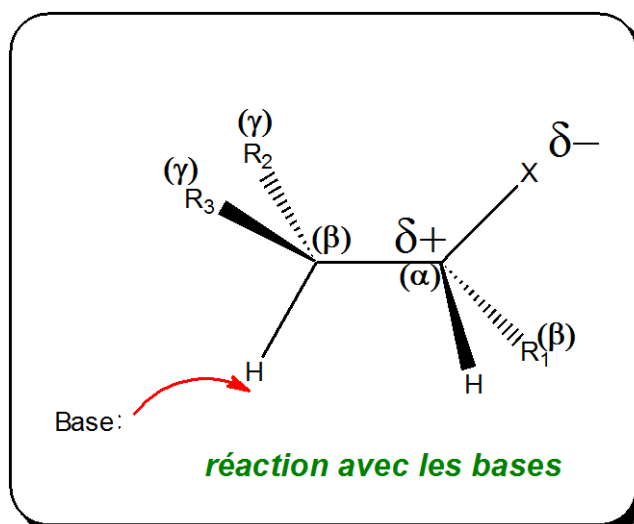
Les points chauds des molécules que j'ai identifiés comme étant les doubles liaisons (deux paires d'électrons mis en commun se trouvant entre deux mêmes atomes de carbone) et leurs cousines, à savoir les triples liaisons, sont souvent des entités fort prisées en chimie organique. Ces particularités fonctionnelles sont recherchées, soit comme telles, soit parce qu'elles peuvent servir lors de la synthèse d'une molécule plus sophistiquée. Ainsi, par exemple, une double liaison peut rendre la molécule plus rigide, parce que ce type de liaison résiste à toute torsion. Dans le chapitre 28, vous verrez qu'un produit naturel particulier, la quinine, doit posséder une double liaison à un endroit bien déterminé pour pouvoir agir efficacement – la Nature est très maniaque quant à la configuration des molécules qu'elle fait intervenir – et ceux qui avaient pour objectif de synthétiser ce médicament ont dû trouver un moyen de la faire apparaître là où il sied. Mais comment, cependant, pourrait-on introduire une liaison double dans une molécule qui, au départ, ne présente que des liaisons simples ?

Une approche consiste à réaliser une « élimination », c'est-à-dire que l'on

extrait de « *Au cœur des réactions chimiques : la vie privée des atomes* » de Peter Atkins / Ed. de Boeck

1. Bilan général des réactions de β -élimination

L'atome d'halogène exerce un **effet inductif attracteur** qui se transmet de liaison en liaison, en s'atténuant cependant. Il en résulte que les atomes d'hydrogène liés au(x) atome(s) de carbone(s) en position β de l'halogène, ont un caractère acide, et qu'ils pourront être arrachés sous l'action d'une base forte.



réactions d'élimination E

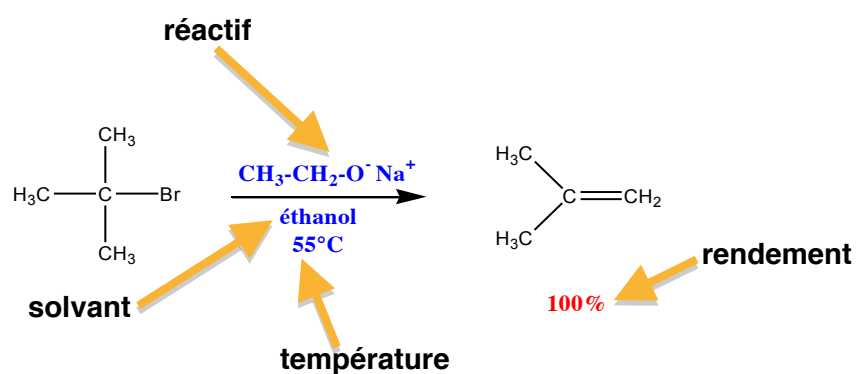
Le bilan de la réaction d'élimination sera le passage du dérivé monohalogéné à l'alcène :

Base forte ? EtO⁻, Na⁺/EtOH

K⁺, HO⁻/EtOH

(iPr)₂N⁻, Li⁺ / THF

Exemple :



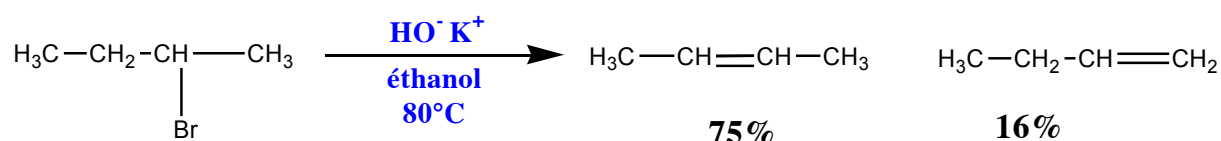
Rem : il y a globalement élimination d'une molécule HX, mais cette élimination s'effectuant sous l'action d'une base, on retrouve ici la base conjuguée X⁻.

2. Règle de Zaitzev : régiosélectivité de la réaction d'élimination

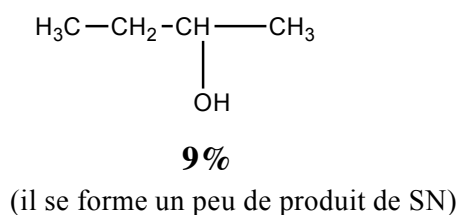
La réaction d'élimination est régiosélective : on élimine préférentiellement un atome d'hydrogène porté par l'atome de carbone en position β le plus substitué.

« Lors de la réaction de déshydrohalogénéation d'un dérivé monohalogéné, en présence **d'une base forte et par chauffage**, on obtient majoritairement **l'alcène le plus stable**. L'alcène le plus stable est **très souvent le plus substitué** ».

Illustration :



La réaction est régiosélective



Rem : la réaction est aussi stéréosélective

Deux mécanismes limites sont là aussi généralement admis : le mécanisme E1 et le mécanisme E2.

*Nous n'envisageons que le mécanisme **E2** dans la suite du cours parce que **tous** les dérivés monohalogénés réagissent essentiellement suivant ce mécanisme.*

3. Contraintes stéréochimiques pour le déroulement de la réaction E2.

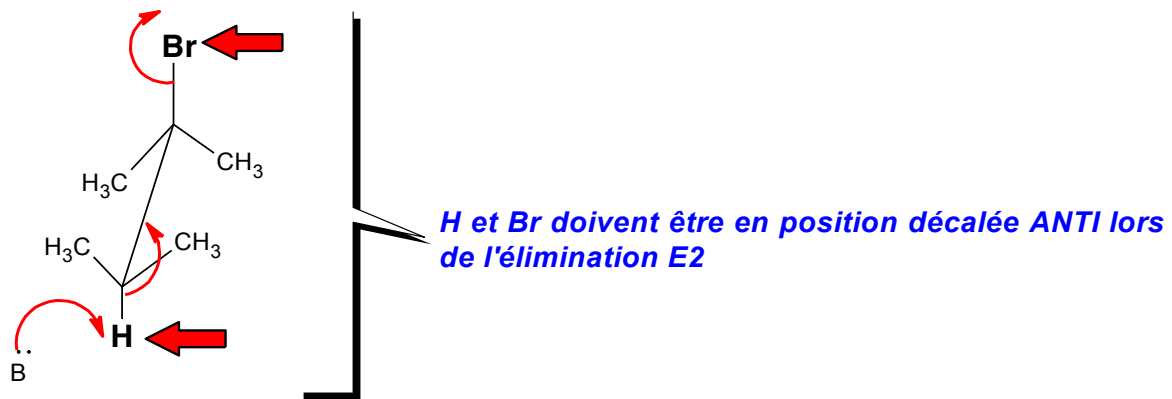
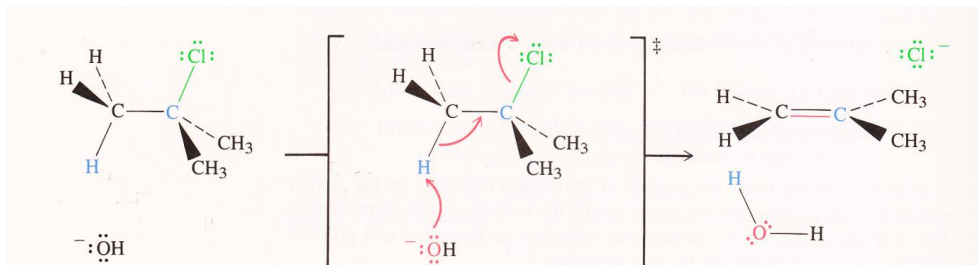
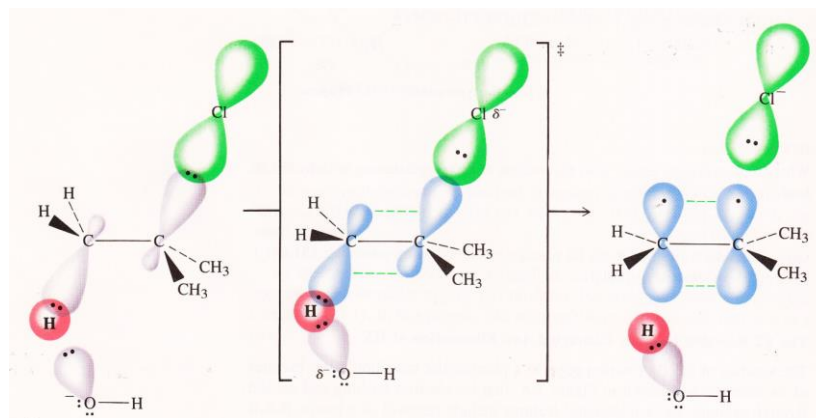


Illustration du mécanisme E2

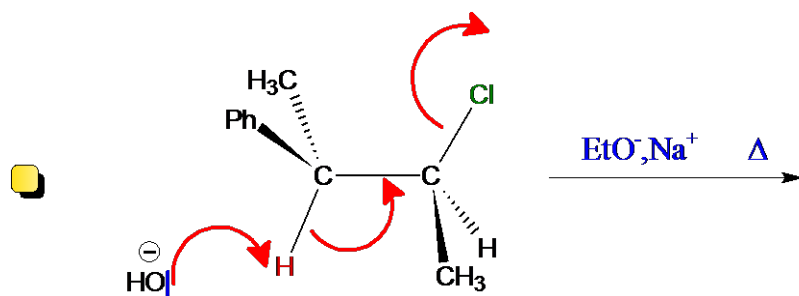
Description par déplacement d'électrons du mécanisme E2 :



Description orbitale du mécanisme E2 (hors programme) :

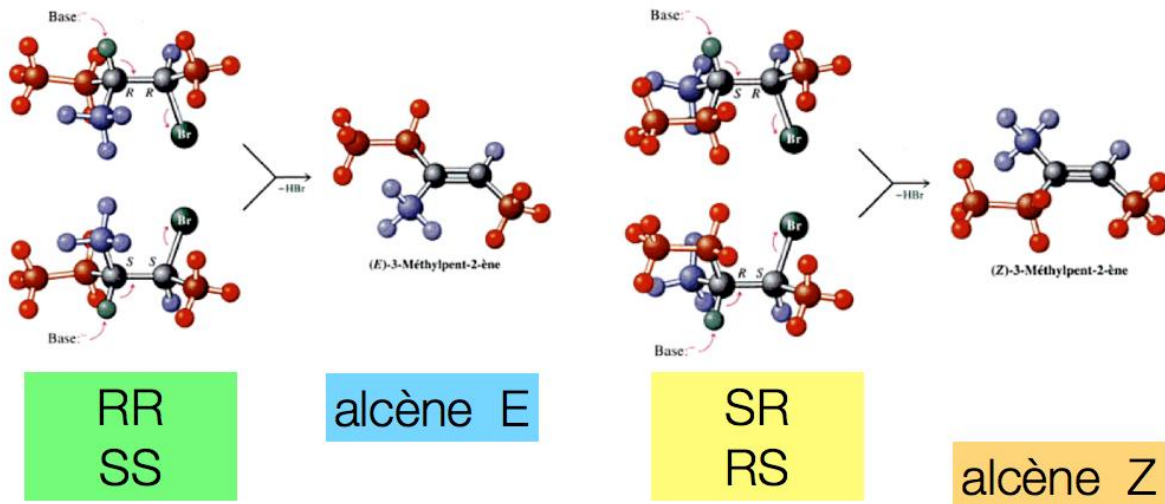


1^{er} exemple : illustration du mécanisme E₂ sur les stéréoisomères d'un dérivé monohalogéné :



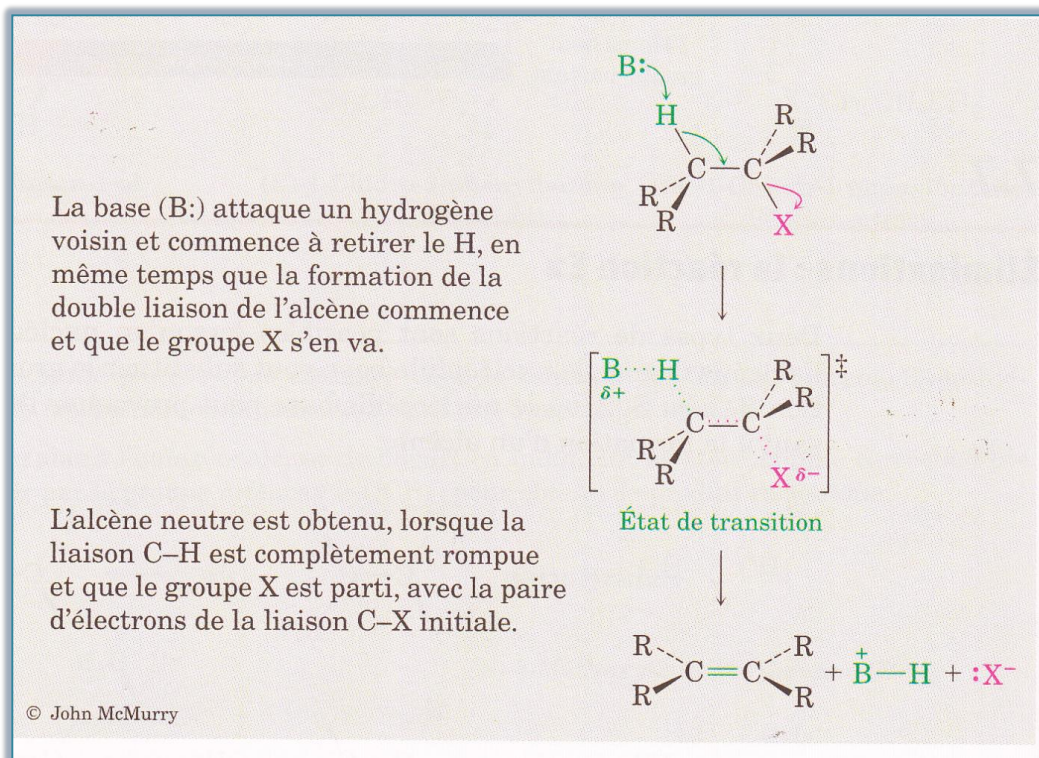
Stéréospécificité de la réaction E2

E2 avec le 2-bromo-3-méthylpentane



La réaction d'élimination **E2** est stéréospécifique **ANTI**.

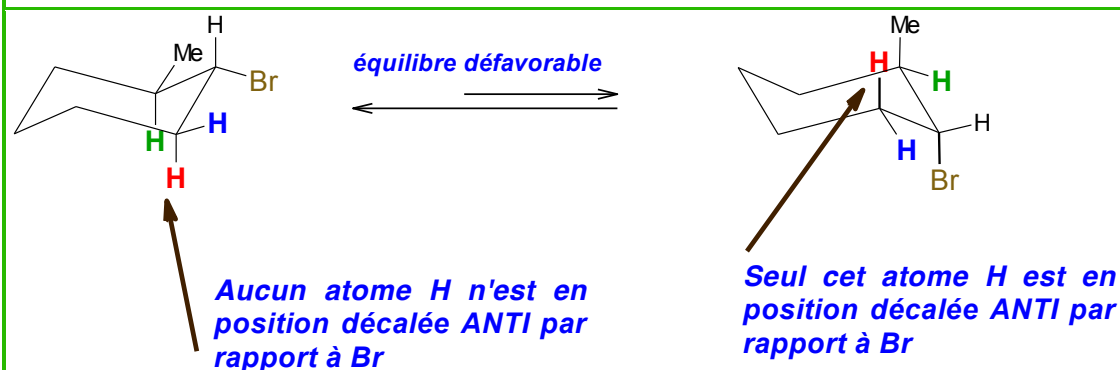
La réaction d'élimination E2 a lieu selon un mécanisme synchrone au cours duquel l'extraction de l'atome d'hydrogène et celle de l'halogène ont lieu en même temps.



Résumé du déroulement de la réaction E2 en 1 étape.

2nd exemple : illustration du mécanisme E2 sur un dérivé bromé du cyclohexane :

H et Br doivent être dans un même plan en position décalée ANTI lors de l'élimination E2.



On obtient un seul stéréoisomère, qui, comme c'est le cas dans cet exemple, n'est pas celui attendu par l'application de la règle de Zaitzev.

La nécessité d'avoir l'atome H et l'halogène en position décalée ANTI lors de la réaction d'élimination E2 l'emporte sur la régiosélectivité de la règle de Zaitzev.

La réaction d'élimination E2 est stéréospécifique ANTI.

4. Facilité de la réaction E2

La facilité de la réaction de déshydrohalogénéation augmente lorsque la classe du monohalogénoalcane augmente.

V Compétition substitution - élimination

Voir feuille jointe.

Une température élevée favorise la réaction d'élimination.

- ✚ Une base forte favorise la réaction d'élimination.
- ✚ Des réactifs nucléophiles pas ou peu basiques favorisent la substitution nucléophile.