

Substitutions nucléophiles et β -éliminations

Le présent chapitre constitue une introduction aux mécanismes réactionnels en chimie organique. La réactivité des espèces chimiques organiques dépend de leurs propriétés structurales et des conditions dans lesquelles ces espèces se trouvent placées pour entrer en réaction (présence d'un autre réactif, température, solvant, etc.). De ce fait, l'étude de la réactivité des espèces chimiques s'appuie sur les données structurales et la cinétique chimique, cette dernière étant envisagée à un niveau de description microscopique du système chimique en réaction.

Nous présentons d'abord un modèle microscopique simplifié de la réaction chimique qui permet de rendre compte au niveau moléculaire du processus par lequel les réactifs sont transformés en produits et de dégager la signification de l'équation empirique d'ARRHENIUS présentée dans le chapitre 2 (*Cinétique chimique*). Nous présenterons les principes fondamentaux de ce modèle et nous nous limiterons à une présentation qualitative car l'exposé complet de la théorie du complexe activé (1935) sort du cadre de cet ouvrage. Ensuite, après un exposé des données structurales essentielles à la compréhension des réactions sur des espèces organiques, nous examinerons quelques réactions simples (substitutions et β -éliminations) à la lumière de ce modèle. L'étude de ces réactions poursuit un double but : parvenir à une meilleure compréhension de la transformation chimique au niveau microscopique et maîtriser le processus de transformation en vue de son utilisation pour construire des édifices moléculaires complexes.

1 Théories de la réaction chimique

Avant de connaître dans la détail la nature de la liaison chimique, les physico-chimistes ont élaboré des théories pour expliquer la réaction chimique et son déroulement. À partir des études de réactions chimiques en phase gazeuse, la principale conclusion à laquelle étaient parvenu les chimistes de la fin du XIX^e siècle (VAN'T HOFF et ARRHENIUS principalement) était que la réaction chimique devait se produire au cours d'un **choc entre espèces** (ions, molécules...). Aussi les physico-chimistes ont-ils d'abord utilisé les résultats de la théorie cinétique des gaz pour comprendre la réaction chimique. Cette première théorie des collisions (1916) a été ultérieurement supplantée par la théorie du complexe activé (1935). Les recherches menées depuis cinquante ans ont permis aux chimistes de se faire une représentation de plus en plus précise du déroulement de la réaction chimique. Les appareils actuels permettent d'explorer le processus de la formation des liaisons chimiques à des temps inférieurs à la picoseconde (10^{-12} s). Ces méthodes ont donné naissance à une nouvelle branche de la chimie : la *femtochimie* (de femto = 10^{-15} seconde).

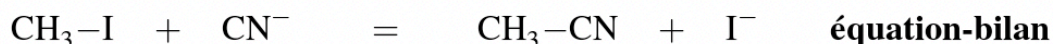
1.1 Acte élémentaire, molécularité

Préalablement à l'examen du déroulement de la réaction chimique, il est nécessaire de définir les notions d'**acte élémentaire** et de **molécularité**.

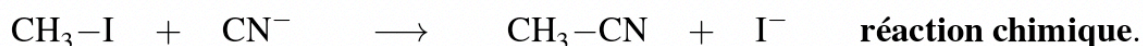
Acte élémentaire chimique

Il existe de nombreuses réactions chimiques pour lesquelles l'équation-bilan de la réaction (description macroscopique) rend également compte du bilan d'un événement microscopique conduisant des réactifs vers les produits ; c'est le cas par exemple de la réaction de substitution nucléophile du deuxième ordre (S_N2 , examinée plus loin dans ce chapitre) :

Niveau macroscopique :



Niveau microscopique :



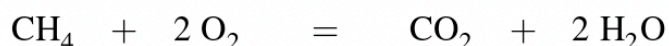
L'équation-bilan traduit l'observation (macroscopique) d'un expérimentateur : une *mole* de iodure de méthyle réagit avec une *mole* d'ions cyanure pour donner une *mole* d'acétonitrile et une *mole* d'ions iodure. Dans ce cas, microscopiquement la transformation des réactifs en produits est similaire à la transformation envisagée macroscopiquement, c'est-à-dire qu'une *molécule* d'iodure de méthyle réagit avec un *ion moléculaire* cyanure pour donner une *molécule* d'acétonitrile et un *ion* iodure.

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.

Un acte élémentaire ne fait intervenir en règle générale que très peu de molécules, atomes ou ions (trois au plus). En effet, l'acte élémentaire chimique au cours duquel les entités réagissantes évoluent vers les produits de la réaction est réalisé au cours d'un choc inélastique (au cours d'un tel choc une partie de l'énergie cinétique des particules est transformée en énergie potentielle) entre molécules, atomes ou ions. Comme la probabilité d'avoir un choc entre différentes espèces décroît très rapidement avec le nombre d'espèces entrant en collision, il est généralement admis que seuls les chocs à deux particules sont suffisamment fréquents pour rendre compte des vitesses des réactions chimiques les plus courantes. Les réactions chimiques constituées de chocs faisant intervenir trois particules sont beaucoup plus rares.

Ainsi la réaction de combustion du méthane dans le dioxygène :



ne s'effectue pas en un seul événement mais suppose une succession d'étapes élémentaires de nature très différente. Microscopiquement, une réaction chimique peut résulter d'un ou de plusieurs types d'actes élémentaires, la réaction de substitution nucléophile du premier ordre (S_N1 , examinée dans ce chapitre) est un exemple de ce type de réaction.

Définition

Toute équation-bilan d'une réaction mettant en jeu plus de trois espèces chimiques peut être considérée comme le résultat d'une succession d'étapes appelée **mécanisme réactionnel**, chaque étape étant un acte élémentaire.

Un acte élémentaire constitue une réorganisation de la structure d'un ensemble moléculaire ; au cours de son déroulement, des liaisons chimiques se forment, se rompent, ou encore ces processus de formation et de rupture de liaisons s'effectuent simultanément. La comparaison de l'énergie moyenne des liaisons chimiques formées ou rompues dans les réactions ($\langle E \rangle \approx$ quelques centaines de $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$) avec le domaine courant des énergies d'activation d'ARRHENIUS ($E_a \approx$ quelques dizaines de $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$) permet d'affirmer qu'un acte élémentaire correspond à un changement limité de structure, c'est-à-dire que peu de liaisons seront rompues ou formées : une ou deux, rarement plus.

Molécularité

Définition

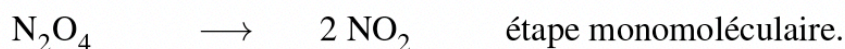
La **molécularité** d'un acte élémentaire est le nombre de particules de réactifs (molécules, ions ou radicaux) participant à ce processus. Cette notion ne s'applique qu'aux étapes élémentaires et relève d'un niveau de description microscopique du système étudié. Un acte élémentaire suit la loi de VAN'T HOFF et son ordre global est égal à sa molécularité.

La notion de molécularité s'applique globalement à l'acte élémentaire considéré ; à la différence de la notion d'ordre, il n'y a aucun sens à parler de molécularité par rapport à un réactif donné d'une étape élémentaire. Ainsi dans le cas de la réaction de décomposition du tétraoxyde d'azote en dioxyde d'azote :



La réaction est d'ordre 1 par rapport à N_2O_4 ; $r = k[\text{N}_2\text{O}_4]$.

Niveau microscopique :

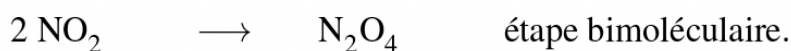


La réaction de formation du tétraoxyde d'azote par dimérisation du dioxyde d'azote est également possible :



La réaction est d'ordre 2 par rapport à NO_2 ; $r = k'[\text{NO}_2]^2$.

Niveau microscopique :



La détermination de la molécularité d'un acte élémentaire dépend du sens dans lequel il est examiné. En l'absence d'autre précision, le sens retenu est celui qui va de gauche à droite (par convention, des réactifs vers les produits). Dans le cas de réactions chimiques composées de plusieurs étapes élémentaires, chaque étape possède une molécularité propre et l'ordre de la réaction, s'il existe, n'est pas relié de façon simple à la molécularité des actes élémentaires.

1.2 Modélisation de l'acte élémentaire

L'élaboration de la mécanique quantique au début des années 1920 permet à HEITLER et LONDON en 1928 de proposer un premier modèle de la liaison covalente de la molécule de dihydrogène. La compréhension de la nature de la liaison covalente rend possible l'élaboration d'un modèle pour la réaction chimique qui s'attache à l'acte réactionnel dans son déroulement même : la formation et la rupture des liaisons chimiques. Cette théorie est élaborée au début des années 1930 par H. EYRING d'une part, et indépendamment par M.G. EVANS et M. POLANYI.

Position du problème

Considérons un système constitué de trois atomes d'hydrogène H^1 , H^2 , H^3 , assimilés à des masses ponctuelles et non alignées. Dans un repère galiléen (celui du laboratoire), chaque atome est repéré par trois variables d'espace, ce qui conduit à 9 variables pour repérer l'ensemble du système. Si nous nous intéressons au déplacement de ces atomes les uns par rapport aux autres et non par rapport au laboratoire, nous pouvons déduire de ces neuf variables d'espaces, trois variables correspondant à toutes les translations possibles de l'ensemble de ces atomes dans le repère du laboratoire et trois variables correspondant à toutes les rotations possibles de l'ensemble de ces atomes. L'énergie potentielle de ce système dépend de trois coordonnées qui repèrent la position relative des atomes (et non la position par rapport au laboratoire). De façon plus générale, pour un système de N atomes (non alignés), l'énergie potentielle du système dépend de $3N - 6$ variables géométriques. Parmi toutes ces variables, on en privilégie certaines ($d_{(H^1-H^2)}$ ou $d_{(H^2-H^3)}$ dans le cas de trois atomes d'hydrogène) car elles prennent des valeurs constantes dans les comportements asymptotiques.

Le traitement théorique de la dynamique d'une réaction chimique est un problème remarquablement difficile qui nécessite des moyens de calculs très puissants. La suite de l'exposé se limite au principe de construction des surfaces d'énergie potentielle ; l'examen d'une molécule diatomique sert de point de départ à l'étude des surfaces d'énergie potentielle et de leur emploi pour la compréhension de la dynamique de la réaction chimique.

Modèle diatomique et triatomique

On considère une molécule diatomique homonucléaire H-H. À très courte distance entre atomes, l'énergie d'interaction croît très fortement, il y a augmentation de l'énergie potentielle du système, ce qui correspond à une instabilité. L'énergie de cette interaction est bien modélisée par une relation en $1/r^{12}$ dans laquelle r est la distance entre les noyaux atomiques voisins. Dans une liaison covalente, l'interaction attractive entre atomes voisins correspond à une diminution de l'énergie potentielle du système. Ainsi la position d'équilibre des atomes d'une liaison correspond à la distance pour laquelle l'énergie potentielle est minimale. La somme de ces interactions attractives et répulsives conduit à une courbe ($E_p = f(r)$), appelée **courbe de MORSE** dont l'allure générale est donnée figure 6.1.

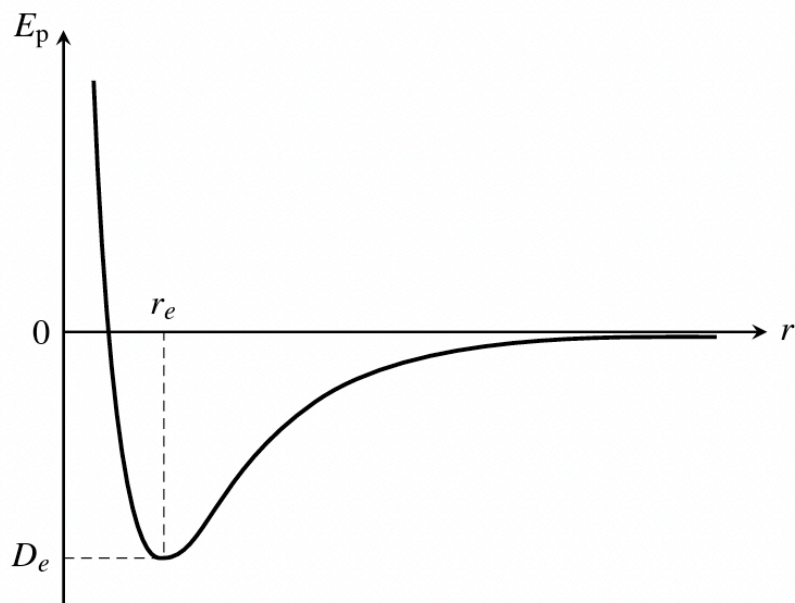


FIGURE 6.1 – Courbe $E_p = f(r)$ pour une molécule H_2

L'énergie potentielle de ce système croît très fortement aux faibles valeurs de r et présente un minimum pour une valeur r_e , distance d'équilibre correspondant à la longueur de liaison H_2 . L'énergie croît ensuite lorsque r augmente jusqu'à prendre une valeur nulle lorsque les deux atomes d'hydrogène sont très éloignés l'un de l'autre. Dans le fond de la courbe de MORSE, le comportement énergétique du système peut être assimilé à un oscillateur harmonique ; la molécule est assimilable à un ressort (la liaison) reliant des masses (les atomes).

On considère maintenant trois atomes d'hydrogène : H^1 , H^2 et H^3 ; il existe alors trois courbes de MORSE représentant les trois interactions possibles entre atomes : H^1/H^2 , H^1/H^3 et H^2/H^3 . La représentation du diagramme d'énergie potentielle d'un tel système nécessite trois coordonnées d'espace (soit trois distances $d_{(H^1-H^2)}$, $d_{(H^1-H^3)}$ et $d_{(H^2-H^3)}$, soit deux distances $d_{(H^1-H^2)}$ et $d_{(H^2-H^3)}$ et un angle $\widehat{H^1-H^2-H^3}$, voir figure 6.2) et une coordonnée d'énergie.

Ces trois coordonnées d'espace auxquelles s'ajoute l'énergie potentielle du système constituent l'hypersurface du système $H^1/H^2/H^3$, laquelle est une généralisation de la courbe d'énergie potentielle d'une molécule diatomique dans laquelle une seule variable, la distance internucléaire, est nécessaire pour fixer la position relative des deux noyaux. Ce type de diagramme d'énergie potentielle repose sur l'**approximation de BORN-OPPENHEIMER** dans laquelle on considère que la masse des électrons étant petite devant celle des noyaux, leur mouvement est rapide devant celui des noyaux ; les électrons, très mobiles, suivent les mouvements des noyaux.

Surface d'énergie potentielle d'une réaction chimique

Au moyen de l'hypersurface dont le principe de construction est précédemment décrit, il est possible de comprendre la réaction chimique. Soit la réaction chimique modèle :



Cette réaction s'effectue lorsque l'atome d'hydrogène H^1 entre en collision avec la molécule H^2-H^3 . Du point de vue géométrique, comme la description de l'ensemble des chocs possibles entre l'atome H_1 et la molécule H^2-H^3 pour conduire aux produits H^1-H^2 et H^3 nécessite trois coordonnées d'espaces et une coordonnée d'énergie, l'hypersurface qui correspond à ce système est malaisément représentable sur une surface plane. Une simplification est obtenue en fixant un des paramètres (par exemple la valeur de l'angle $\widehat{\text{H}^1-\text{H}^2-\text{H}^3}$) afin de ramener la représentation du système dans un espace de dimension trois.

Dans ce cas, pour un angle $\widehat{\text{H}^1-\text{H}^2-\text{H}^3}$ de valeur fixée et quelconque, on obtiendra une surface du type présenté figure 6.3.

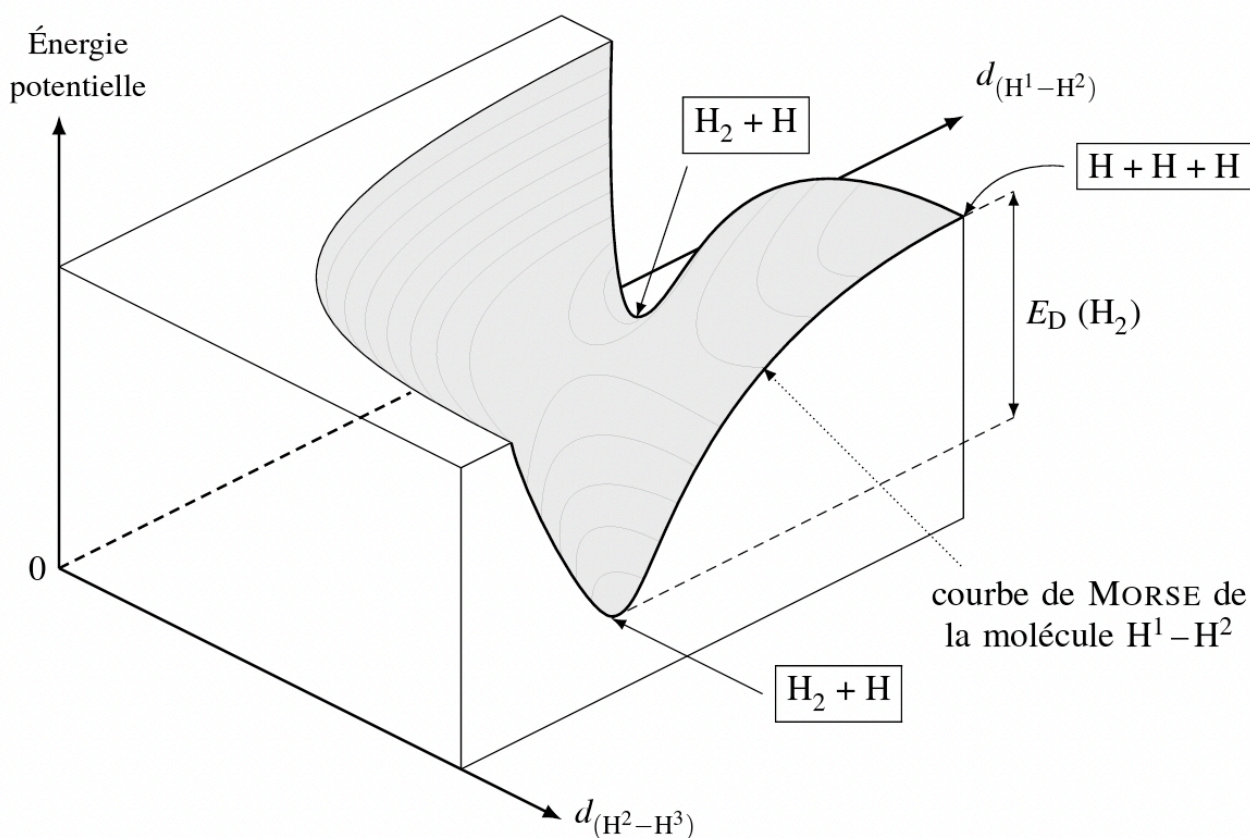


FIGURE 6.3 – Représentation en trois dimensions d'une surface d'énergie potentielle

La visualisation de ces diagrammes est encore améliorée au moyen d'une projection des surfaces sur le plan Oxy (avec x correspondant à $d_{(\text{H}^2-\text{H}^3)}$, y correspondant à $d_{(\text{H}^1-\text{H}^2)}$) en indiquant les courbes isoénergétiques. Le diagramme en trois dimensions précédent devient alors une carte de courbes isoénergétiques (voir figure 6.4) :

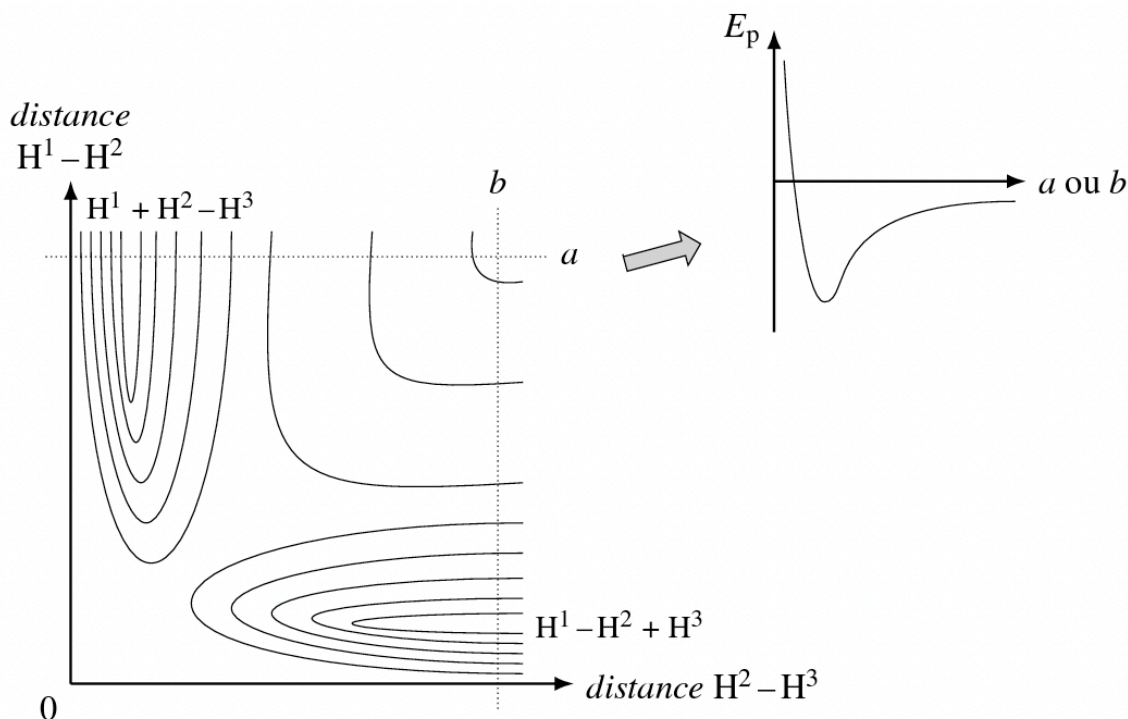


FIGURE 6.4 – Carte de courbes isoénergétiques par projection de la surface sur le plan Oxy

Une coupe du diagramme d'énergie potentielle selon deux droites a et b permet de retrouver les courbes de MORSE de la molécule H_2 présentée figure 6.1.

1.3 Chemin d'énergie minimale et coordonnée réactionnelle

Lors d'un choc entre l'atome H et la molécule H_2 , il y a conservation de l'énergie totale du système. Cependant, il se produit au cours du choc une conversion des formes d'énergie (cinétique et potentielle) de chaque espèce de sorte que l'énergie potentielle du système se trouve modifiée. Le système (la position relative des trois atomes) évolue durant le choc et les positions successives des trois atomes sont représentées par une courbe sur la surface d'énergie potentielle. Cette trajectoire est profondément liée aux conditions initiales du choc, aussi toutes les trajectoires envisageables sur la surface d'énergie potentielle sont *a priori* possibles.

Le chimiste s'intéresse à une trajectoire particulière sur le diagramme d'énergie potentielle décrivant le système $H_2 + H \rightarrow H + H_2$: il s'agit de la série de configurations géométriques successives du système permettant de passer des réactifs aux produits de telle sorte que la variation d'énergie soit la plus faible possible tout au long du processus. Ce chemin, appelé **chemin d'énergie minimale** (voir figure 6.5) définit une abscisse curviligne à partir de laquelle la transformation des réactifs en produits peut être représentée sur un diagramme à deux dimensions (voir figure 6.6).

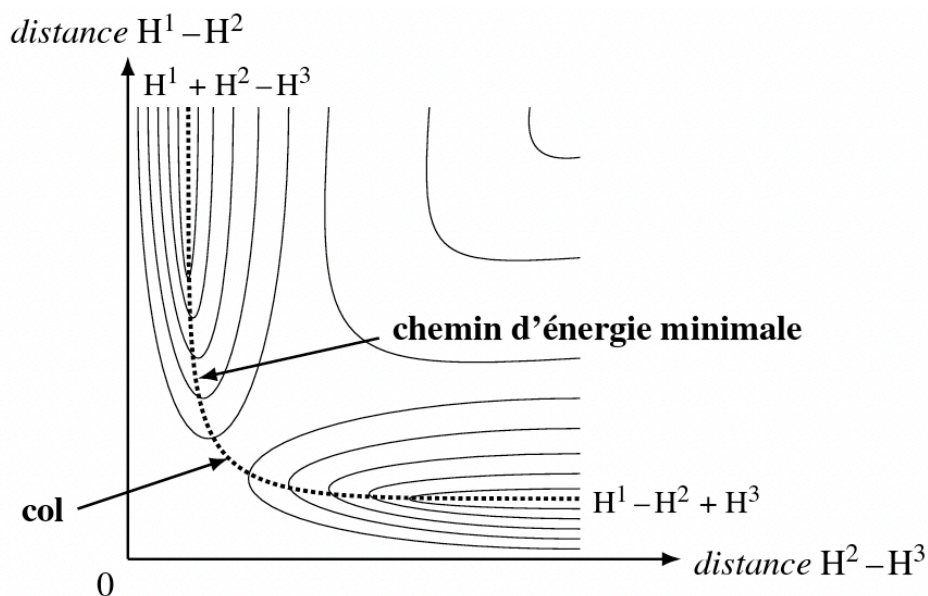


FIGURE 6.5 – Chemin d'énergie minimale

Les premiers calculs effectués dans les années 30 ont montré que cette succession de configurations correspond à deux « vallées » qui se rencontrent en un « col ».

Si l'ordonnée du diagramme figure 6.6 est toujours l'énergie potentielle du système, son abscisse, appelée **coordonnée de réaction (CR)** ne correspond pas à une variable spatiale simple mais à une variable spatiale composée, puisqu'au cours de l'évolution le long de l'abscisse curviligne passant de la vallée des réactifs vers la vallée des produits les distances H^1H^2 et H^2H^3 varient *simultanément*. D'autre part, la coordonnée de réaction ne doit pas être confondue avec l'avancement de la réaction, notion macroscopique qui indique la quantité de matière de réactif transformée en produit.

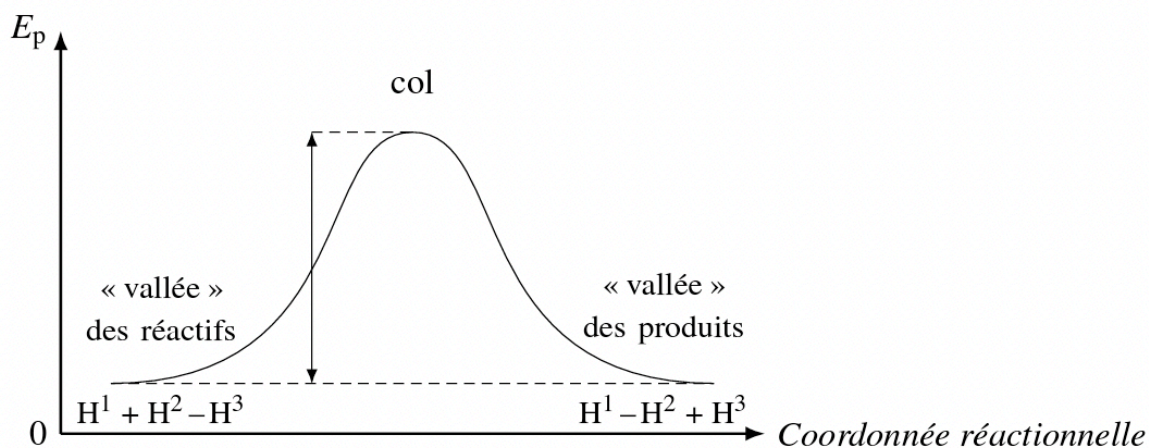


FIGURE 6.6 – « Vallées » et « col » dans le diagramme d'énergie selon la coordonnée réactionnelle

Le système examiné ici d'un point de vue microscopique correspond à la réalisation d'un acte élémentaire. Le diagramme d'énergie potentielle montre que, lors de la transformation $H_2 + H \rightarrow H + H_2$, l'énergie potentielle augmente, il y a passage par un maximum puis diminution. Ce diagramme correspond au chemin énergétiquement **le plus favorable** pour l'étape élémentaire considérée, c'est-à-dire correspond à l'**augmentation minimale** de l'énergie potentielle du système lors du passage de la « vallée » des réactifs vers la « vallée » des produits, mais ne prétend pas représenter l'**ensemble** des chemins possibles pour passer de l'état initial à l'état final.

Bien que trois paramètres géométriques soient nécessaires pour analyser l'évolution du système $H_2 + H$, la difficulté d'emploi des hypersurfaces amène à se demander s'il est possible de décrire, avec une bonne approximation, l'évolution du système au moyen de deux paramètres géométriques seulement. Dans le cas présent, une simplification du diagramme d'énergie potentielle présenté ci-dessus consiste à fixer un paramètre et à observer la forme de la surface obtenue en faisant varier les deux autres : dans la suite du texte, l'angle $\widehat{H^1-H^2-H^3}$ sera considéré comme égal à 180° . Cette simplification s'appuie sur les calculs des surfaces d'énergie potentielle qui montrent que le mode le plus efficace (« col » le plus bas possible énergétiquement) pour effectuer la réaction chimique $H_2 + H \rightarrow$ est l'approche de l'atome d'hydrogène dans l'axe de la liaison H-H. Les énergies potentielles calculées pour le « col » de cette réaction avec différentes valeurs $\widehat{H^1-H^2-H^3}$ sont données table 6.1 :

Angle $\widehat{H^1-H^2-H^3}$	180°	150°	120°	90°
E_p du « col » / eV*	0,425	0,497	0,725	1,29

* Unité d'énergie employée pour les systèmes microscopiques

TABLE 6.1 – Énergies potentielles du « col » pour différents angles d'approche

(les résultats présentés sont issus de calculs effectués en 1978. Le modèle quantique de description du système $H_2 + H \rightarrow$ est beaucoup plus complexe que celui choisi en 1935 par EYRING. Les résultats obtenus en 1978 ont cependant été retenus car ils permettent une comparaison plus précise entre le modèle et l'expérience que ne le permettent les calculs effectués 40 ans plus tôt).

L'énergie d'activation de cette réaction a pu être mesurée et est égale à 0,394 eV, valeur très proche de la valeur calculée (0,425 eV) pour l'angle $\widehat{H^1-H^2-H^3} = 180^\circ$. Ainsi, la différence notable d'énergie d'activation entre les géométries d'approche $\widehat{H^1-H^2-H^3} = 180^\circ$ et $\widehat{H^1-H^2-H^3} = 90^\circ$ d'une part, la faible différence entre la valeur calculée et la valeur mesurée pour l'énergie d'activation dans le cas où $\widehat{H^1-H^2-H^3} = 180^\circ$ d'autre part, valident le choix de ne retenir comme diagramme d'énergie potentielle représentatif de l'acte élémentaire que celui pour lequel $\widehat{H^1-H^2-H^3} = 180^\circ$.

État de transition

Le diagramme d'énergie potentielle présenté figure 6.6 comporte un point singulier appelé **état de transition**, situé au niveau du « col » de la réaction chimique $H_2 + H \rightarrow$. Dans le cas du diagramme d'énergie potentielle du système $H^1/H^2/H^3$, l'état de transition est défini à partir de deux axes perpendiculaires :

- un axe x perpendiculaire au chemin d'énergie minimale ;
- un axe y tangent au chemin d'énergie minimale.

L'état de transition est le point sur la surface d'énergie potentielle (voir figure 6.7) qui vérifie les deux relations suivantes :

$$\frac{\partial E_p}{\partial x} = 0 \quad \text{et} \quad \frac{\partial^2 E_p}{\partial x^2} > 0 \qquad \frac{\partial E_p}{\partial y} = 0 \quad \text{et} \quad \frac{\partial^2 E_p}{\partial y^2} < 0.$$

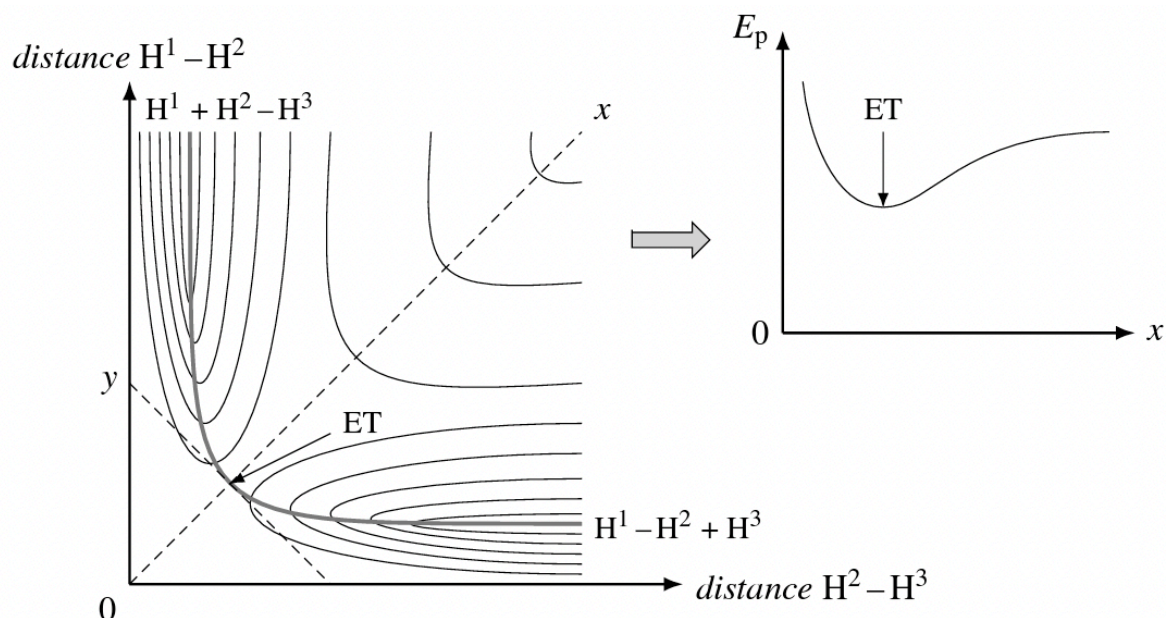


FIGURE 6.7 – État de transition sur le chemin d'énergie minimale



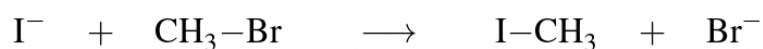
L'état de transition est un extremum énergétique particulier au sein de l'ensemble des configurations géométriques permettant le passage le long du chemin d'énergie minimale de la « vallée » énergétique des réactifs vers la « vallée » énergétique des produits.

En ce point de coordonnées $(E_p, d_{(H_2-H_3)}, d_{(H^1-H^2)})$, E_p correspond à un minimum d'énergie potentielle dans toutes les directions sauf le long du chemin d'énergie minimale de l'acte élémentaire $H_2 + H \rightarrow H + H_2$ pour lequel E_p correspond à un maximum. La différence d'énergie entre l'état de transition et l'état initial du système est appelée **énergie d'activation**, elle est notée $E^\ddagger$.

L'état de transition est défini mathématiquement comme un point sur une surface d'énergie potentielle. Du point de vue de l'acte élémentaire, la configuration spatiale réelle des molécules lors du franchissement du « col » est appelée **complexe activé**. Bien que ces deux notions soient distinctes, elles sont fréquemment prises l'une pour l'autre ; dans la mesure où cette identification ne nuit pas à la compréhension du cadre conceptuel du modèle, ces deux termes peuvent être considérés ici comme équivalents.

1.4 Cas des systèmes complexes

Au cours d'un acte élémentaire entre deux espèces chimiques composées (ions ou molécules plus ou moins complexes), l'évolution de l'énergie potentielle du système lors du passage de la « vallée » des réactifs vers la « vallée » des produits dépend de l'ensemble des particules et de leurs liaisons qui constituent le système chimique examiné. Ainsi dans la réaction :



le système comporte six atomes et quatre liaisons dans l'état initial, six atomes et quatre liaisons dans l'état final, avec une modification entre les deux systèmes. On doit théoriquement prendre en compte l'ensemble des variables indépendantes nécessaires à une description énergétique complète du système. Dans un système (non linéaire) constitué de N noyaux, l'énergie potentielle est représentée par une hypersurface dans un espace à $3N - 5$ dimensions ; $3N - 6$ variables indépendantes sont nécessaires pour spécifier complètement la position relative des N noyaux auxquelles s'ajoute la variable énergie potentielle. Dans la réaction considérée, 12 variables d'espace indépendantes sont théoriquement nécessaires :

- longueurs des liaisons C–Br et C–I (2 variables) ;
- angle d'approche de l'ion I^- par rapport à l'axe de la liaison C–Br (1 variable) ;
- angles $\widehat{HCH}$ et $\widehat{HCB}$ (6 variables) ;
- longueurs des liaisons C–H (3 variables).

Plus encore que dans le cas de la réaction $H_2 + H \rightarrow H + H_2$, l'utilisation des diagrammes d'énergie potentielle pour représenter le déroulement de l'acte chimique élémentaire dans un cas complexe suppose de réduire le nombre de variables du système. Deux approximations sont utilisées :

- seule la configuration géométrique la plus favorable est considérée (même approximation que dans le cas de la réaction $H_2 + H \rightarrow H + H_2$) ;
- seules sont prises en compte dans la construction du diagramme d'énergie potentielle les longueurs des liaisons C–Br et C–I. En réalité, au cours de cet acte élémentaire, d'autres paramètres géométriques sont transitoirement modifiés (comme les longueurs des liaisons C–H ou les angles $\widehat{HCH}$), mais ils sont considérés comme moins représentatifs de la transformation puisque l'énergie nécessaire au système pour passer le « col » énergétique qu'est l'état de transition est principalement liée aux phénomènes de rupture et de formation des liaisons chimiques. Les phénomènes de déformation d'angles ou de liaisons non directement rompues ou formées durant le processus réactionnel sont énergétiquement moins importants (d'un ordre de grandeur environ) que les précédents.



En règle générale, lors du tracé d'un graphe $E_p = f(CR)$, l'analyse se limite aux liaisons chimiques rompues ou formées au cours de l'acte élémentaire considéré.

1.5 Aspect dynamique de l'acte élémentaire

Les surfaces d'énergie potentielle permettent au chimiste de prévoir le chemin d'énergie minimale pour effectuer une réaction chimique ; cependant, ces surfaces ne donnent qu'une représentation partielle de l'acte chimique élémentaire. En effet durant l'approche des deux réactifs, les molécules ne cessent pas d'être animées de mouvements (vibration et rotation notamment), aussi la trajectoire réellement suivie pour effectuer la transformation ne suit jamais le chemin d'énergie minimale. Le diagramme présenté figure 6.8 montre l'évolution calculée de la géométrie du système $H_2 + H$ au cours de l'acte élémentaire :

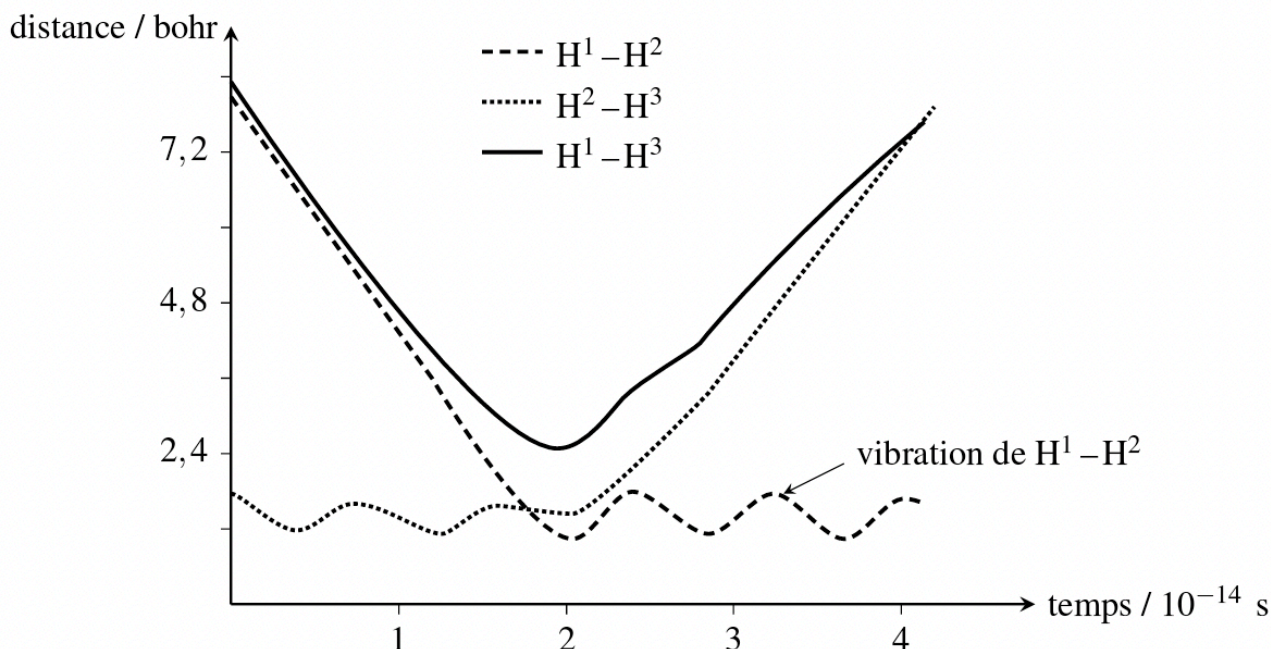


FIGURE 6.8 – Calcul de l'évolution en fonction du temps de la géométrie du système H^1 , H^2 , H^3 au cours d'un acte élémentaire (choc avec un angle de 0°)

Ce diagramme indique que la molécule de dihydrogène de départ (H^2-H^3) est animée d'un mouvement de vibration durant l'approche de l'atome H^1 (modification de la longueur de liaison H^2-H^3). L'atome H^1 forme avec H^2-H^3 le complexe activé suivi du départ de l'atome H^3 et de la molécule de dihydrogène d'arrivée (H^1-H^2), animée elle aussi d'un mouvement de vibration.

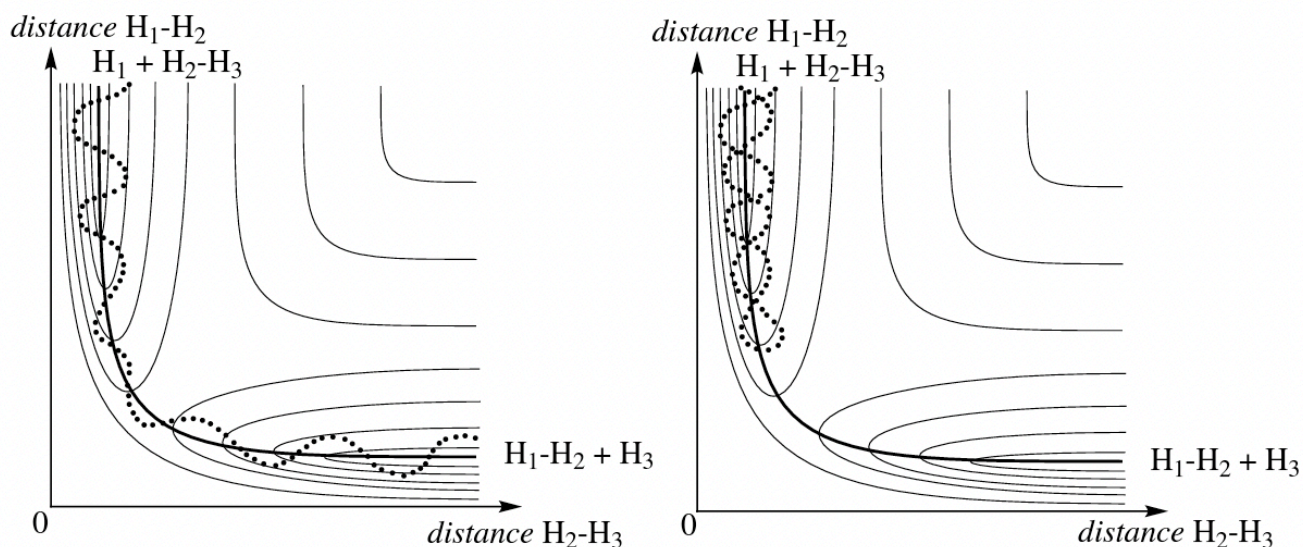


FIGURE 6.9 – Différentes évolutions du système $H_2 + H$

Ce diagramme renseigne également sur l'ordre de grandeur du temps caractéristique d'un acte élémentaire, ici 10^{-14} s. Sur un diagramme d'énergie potentielle $E_p = f(d_{(H^1-H^2)}, d_{(H^2-H^3)})$, ceci a pour conséquence que la trajectoire suivie par le système sur l'hypersurface ne correspond pas à l'abscisse curviligne d'énergie minimale (voir figure 6.9 partie gauche).

Un autre point important est que tous les chocs entre deux espèces, même lorsque la géométrie est favorable, ne conduisent pas nécessairement à la formation des produits de l'acte élémentaire. Si l'énergie totale du système réagissant est inférieure à l'énergie potentielle de l'état de transition, les espèces chimiques, après une phase d'approche, s'éloignent l'une de l'autre sans réagir (voir figure 6.9, partie droite).

Enfin, les espèces peuvent également ne pas conduire aux produits de l'acte élémentaire, malgré une énergie totale du système supérieure à l'énergie de l'état de transition si la trajectoire conduit le système à évoluer loin du « col ».

1.6 Signification de l'équation d'ARRHENIUS

Le temps caractéristique d'un acte élémentaire est extrêmement bref ($10^{-13} - 10^{-14}$ s environ), alors que les réactions chimiques possèdent des vitesses qui peuvent être très variables. L'examen de la forme des lois de vitesse et de l'équation d'ARRHENIUS permet d'appréhender intuitivement le lien entre le niveau de description microscopique (« moléculaire ») et le niveau de description macroscopique (« molaire ») de la réaction chimique. La réaction chimique observée macroscopiquement est le résultat d'un très grand nombre d'événements discrets (les actes élémentaires) dont une partie seulement est efficace.

Considérons une réaction chimique entre les espèces X et Y réalisée en une seule étape élémentaire bimoléculaire. La concentration des espèces chimiques X et Y et la constante de vitesse k interviennent dans l'expression d'une loi de vitesse du deuxième ordre. Les termes de concentration (rapport d'une quantité de matière sur un volume) dans l'expression de la loi de vitesse renvoient à la probabilité pour une espèce chimique X ou Y de se trouver dans un volume donné et par là, à la probabilité de rencontre (choc) des espèces chimiques X et Y pour conduire à la réaction chimique.

L'expression de la constante de vitesse k contient une variable, la température T et deux grandeurs qui dépendent de la réaction : l'énergie d'activation E_a et le facteur préexponentiel A . La forme de la loi d'ARRHENIUS montre que l'augmentation de la température se traduit par une augmentation de la constante de vitesse d'une réaction dans le cas général. Dans le cadre du modèle microscopique, une augmentation de la température correspond à une augmentation de l'énergie moyenne des réactifs ainsi qu'à une augmentation du nombre de chocs par unité de volume et de temps. Ainsi l'élévation de la température du système augmente la probabilité de trouver au sein d'un ensemble d'espèces chimiques X et Y , un système réactionnel possédant une énergie totale suffisante pour permettre le franchissement du « col ».

- La différence d'énergie entre les réactifs et l'état de transition est de l'ordre de grandeur de l'énergie nécessaire pour rompre et former les liaisons au cours du processus élémentaire : elle peut être assimilée à l'énergie d'activation de l'équation d'ARRHENIUS.
- Le facteur préexponentiel représente la probabilité d'obtenir une rencontre favorable pour conduire des réactifs vers les produits. Lorsque A est très élevé, cela indique qu'une importante fraction des chocs entre espèces X et Y est efficace et conduit des réactifs vers les produits ; lorsque A est faible, cela indique qu'une faible fraction des chocs est efficace en termes de réaction chimique. Ce facteur A représente les contraintes, notamment géométriques, qu'il est nécessaire d'imposer au système des réactifs afin qu'ils s'approchent selon une configuration favorable au cours du choc. Les valeurs les plus élevées que peut prendre A sont de l'ordre de $10^{13} - 10^{14} \text{ s}^{-1}$ pour une réaction du premier ordre, une valeur voisine de l'inverse du temps caractéristique d'un acte élémentaire.

Ainsi une réaction chimique est d'autant plus rapide que les actes élémentaires sont :

- plus fréquents (influence de la concentration et de la température);
- plus efficaces en termes d'énergie des liaisons (influence de la hauteur du « col »);
- plus efficaces en termes de géométrie (influence du facteur préexponentiel).

1.7 Postulat de HAMMOND

La compréhension du déroulement des réactions chimiques suppose l'accès à deux types d'information sur les espèces formées transitoirement : une information sur leur énergie potentielle et une information sur leur structure. Si la théorie du complexe activé examinée précédemment permet d'obtenir, à partir de la constante de vitesse d'une étape élémentaire, des informations de nature **énergétique** sur le complexe activé (différence d'énergie potentielle entre le complexe activé et l'état initial), les informations relatives à la **structure** du complexe activé sont moins aisées à obtenir. Les observations réalisées à des temps très courts (10^{-15} s) restent rares et limitées à des réactions simples. Dans la plupart des cas, les informations sur la géométrie du complexe activé ne pourront être obtenues que de manière indirecte. Ainsi dans le cas d'une réaction entre l'iodométhane et l'ion iodure (réaction de substitution analysée plus loin dans ce chapitre dans laquelle les réactifs et les produits sont identiques), il est raisonnable de supposer que le complexe activé de la réaction doit être symétrique (voir figure 6.10).

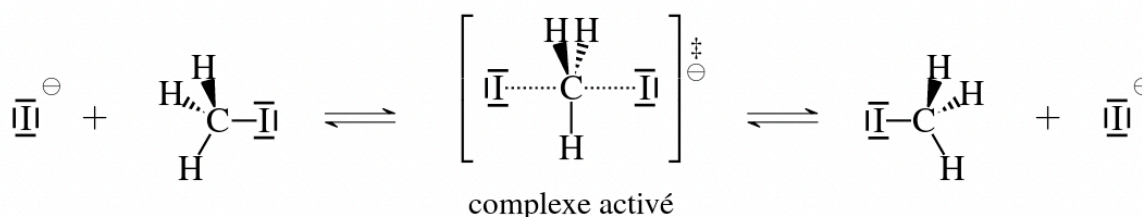


FIGURE 6.10 – Complexe activé symétrique dans le cas de la réaction entre l'iodométhane et l'ion iodure

Dans la plupart des réactions cependant, la différence de structure entre les réactifs et les produits ne permet pas de prévoir aussi aisément la structure probable du complexe activé. Or cette information est essentielle pour le chimiste afin de rationaliser le changement des constantes de vitesse dans une série de réactifs de structures similaires et ainsi le comportement des espèces chimiques lors d'une réaction. G. S. HAMMOND a énoncé en 1955 un postulat permettant de proposer des structures raisonnables pour les complexes activés.

Définition

Postulat de HAMMOND Si deux états apparaissent successivement au cours d'un processus réactionnel et possèdent à peu près la même énergie, leur interconversion ne requiert qu'une faible réorganisation de la structure moléculaire.

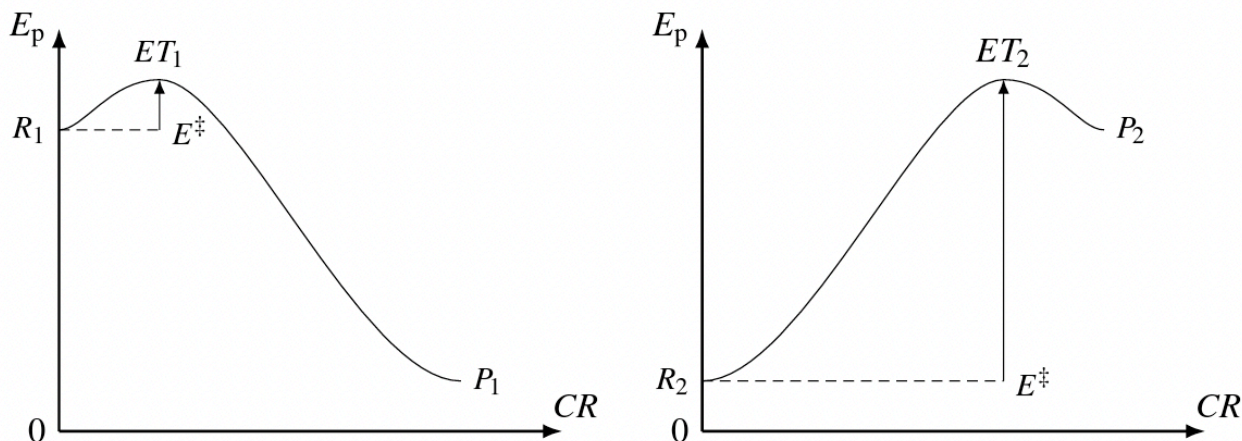


FIGURE 6.11 – Situations limites d'application du postulat de HAMMOND

- Le premier cas (à gauche sur la figure 6.11) représente une étape élémentaire possédant une faible énergie d'activation. D'après le postulat de HAMMOND, l'état de transition (noté ET_1 sur la figure 6.11) est structuellement voisin du (ou des) réactif(s) (noté R_1), puisqu'il en est énergétiquement le plus proche, la modification de structure est plus réduite lors de l'étape élémentaire $R_1 \rightleftharpoons (ET_1)$ que lors de l'étape élémentaire $(ET_1) \rightarrow P_1$.
- Le deuxième cas (à droite sur la figure 6.11) représente une étape élémentaire possédant une forte énergie d'activation. Comme précédemment, il peut s'agir de l'une des étapes élémentaires d'une réaction complexe (passage d'un intermédiaire réactionnel vers le produit) ou d'une réaction s'effectuant en un seul acte élémentaire (passage du réactif au produit *via* un état de transition). D'après le postulat de HAMMOND, l'état de transition (noté ET_2 sur la figure 6.11) est structuellement voisin du (ou des) produit(s) (noté P_2), puisqu'il en est énergétiquement le plus proche, la modification de structure est plus réduite lors de l'étape élémentaire $(ET_2) \rightleftharpoons P_2$ que lors de l'étape élémentaire $R_2 \rightarrow (ET_2)$.

Ainsi, sans connaître la structure de l'état de transition, le chimiste en possède une représentation raisonnable au moyen de ce postulat qui relie une donnée cinétique et une information de nature structurale. La structure des réactifs et des produits étant connue (la structure des intermédiaires réactionnels peut être partiellement connue grâce à des techniques spectroscopiques ou des données indirectes), celle de l'état de transition s'en déduit par application du postulat de HAMMOND. Le chimiste utilise ce postulat de deux manières.

- Pour analyser l'effet de modifications structurales ou de milieu (solvant) sur la vitesse des réactions chimiques. Toute modification de la constante de vitesse de l'étape élémentaire considérée est corrélée à une modification structurale : une diminution de la constante de vitesse (c'est-à-dire une augmentation de la différence d'énergie entre l'état initial et l'état de transition) traduit une modification qui diminue la stabilité de l'état de transition (c'est-à-dire qui augmente son énergie potentielle) ; à l'inverse, une augmentation de la constante de vitesse (c'est-à-dire une diminution de la différence d'énergie entre l'état initial et l'état de transition) traduit une modification qui augmente la stabilité de l'état de transition (c'est-à-dire qui diminue son énergie potentielle).
- Pour prévoir l'effet de modifications structurales ou de milieu (solvant) sur la vitesse des réactions chimiques. En ce cas, le postulat de HAMMOND est appliqué sous forme d'un corollaire.

Définition

Corollaire du postulat de HAMMOND Pour deux chemins réactionnels structurellement proches, les niveaux d'énergie des états de transition sont proches des niveaux des intermédiaires réactionnels auxquels ils conduisent.

Le postulat de HAMMOND pose que si une inégalité existe entre deux énergies potentielles d'état de transition, la même inégalité sera vérifiée entre les énergies d'activation pour le processus macroscopique. Ceci permet d'établir :

$$E_{p,a}^I > E_{p,a}^{II}$$

ce qui se traduit, pour les énergies d'activation :

$$E_a^I > E_a^{II}.$$

Selon la loi d'ARRHENIUS :

$$k = A \exp \left(-\frac{E_a}{RT} \right)$$

la constante de vitesse de la réaction dépend de l'énergie d'activation de la réaction. Les deux actes élémentaires ayant lieu sur des structures très semblables, les termes préexponentiels A de la loi d'ARRHENIUS sont voisins. On en déduit :

$$k^I < k^{II}.$$

Sur un diagramme d'énergie potentielle en fonction de la coordonnée réactionnelle (figure 6.12), ceci se traduit par l'évolution suivante : tout effet (structural ou de milieu) qui tend à stabiliser le produit P , tend à diminuer l'énergie potentielle de l'état de transition, et par conséquent, à augmenter la constante de vitesse de formation de ce produit P .

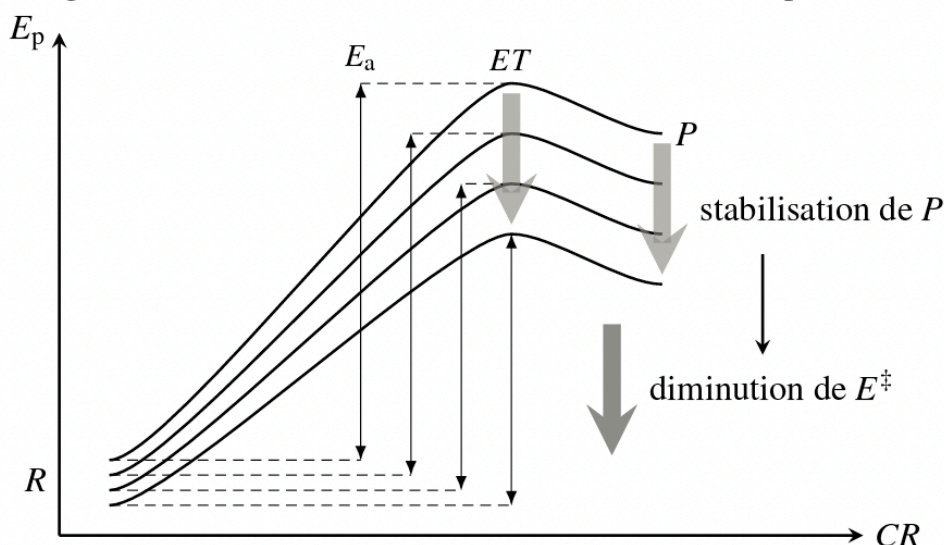


FIGURE 6.12 – Utilisation du postulat de HAMMOND

Le postulat de HAMMOND sera illustré plus loin, lors de l'analyse du mécanisme de substitution nucléophile monomoléculaire.



Le postulat de HAMMOND sera justifié plus en détail en seconde année. Il est essentiel de savoir utiliser ce postulat dans les deux situations décrites : a) justification d'un ordre de réactivité observé expérimentalement en relation avec un changement structural, b) prévision d'un ordre de réactivité (vitesse ou sélectivité) d'une série de réactifs sur la base de modifications structurales indiquées.

2 Données structurales

En chimie organique dont nous commençons l'étude dans ce chapitre, deux éléments jouent un rôle primordial : le carbone et l'hydrogène. Les atomes des autres éléments sont appelés **hétéroatomes**. En pratique, un petit nombre d'éléments jouent un rôle réellement important en chimie organique : l'oxygène, l'azote, les halogènes, le soufre, le phosphore et quelques éléments métalliques (magnésium, lithium, bore, zinc).

2.1 L'atome de carbone, la brique élémentaire de la chimie organique

Le rôle central de cet élément est dû à certaines propriétés de l'atome :

- il possède 4 électrons de valence ;
- il donne de nombreuses possibilités de liaisons (4 liaisons simples mais aussi des liaisons multiples double ou triple) ;
- il forme des liaisons solides avec de nombreux atomes, mais également avec lui-même, propriété tout à fait singulière au sein des éléments de la classification périodique ;
- son électronégativité est intermédiaire et les liaisons avec les atomes autres que le carbone et l'hydrogène sont polarisées.

2.2 Les liaisons interatomiques en chimie organique

Les liaisons carbone-carbone

Il existe de nombreuses possibilités de connectivité entre deux atomes de carbone. Cette diversité est due à la possibilité de liaisons multiples entre atomes de carbone. Les alcanes sont les molécules organiques ne contenant que des liaisons simples carbone-carbone, les alcènes une liaison double carbone-carbone et les alcynes une liaison triple carbone-carbone. La table 6.2 indique les longueurs et les énergies (valeurs moyennes) des liaisons carbone-carbone rencontrées en chimie organique.

Liaison	$D / \text{kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$	distance / pm
C–C	346	154
C=C	602	134
C≡C	835	120

TABLE 6.2 – Propriétés des liaisons carbone-carbone

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

Les liaisons carbone-oxygène

Les deux liaisons rencontrées sont la liaison simple C–O et la liaison double C=O. L'atome d'**oxygène** est notablement **plus électronégatif** que le carbone ($\chi_{\text{O}}^{\text{A.R.}} = 3,50 > \chi_{\text{C}}^{\text{A.R.}} = 2,50$ électronégativités de ALLRED-ROCHOW).



En conséquence, ces liaisons carbone-oxygène sont polarisées, les électrons qui assurent la liaison entre les atomes sont plutôt localisés sur l'atome d'oxygène.

La table 6.3 indique quelques propriétés des liaisons carbone-oxygène.

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

TABLE 6.3 – Propriétés des liaisons carbone-oxygène

Notons la stabilité particulièrement élevée de la liaison double carbone-oxygène. Ces liaisons se rencontrent dans de nombreuses fonctions. La figure 6.13 en donne quelques exemples.

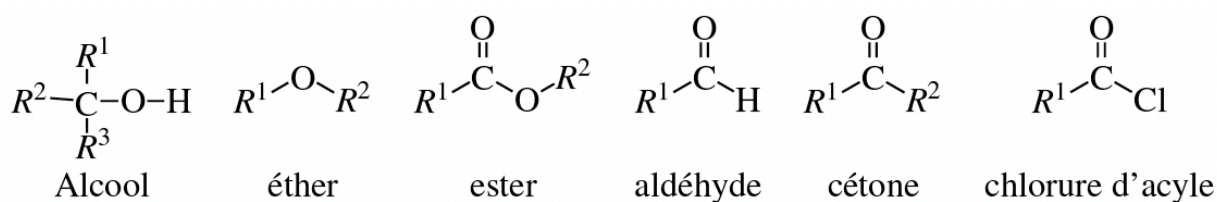


FIGURE 6.13 – Exemples de fonctions contenant une liaison carbone-oxygène

R^i désigne un fragment ne contenant que des atomes de carbone et d'hydrogène, sans liaison multiple. La liste ci-dessus n'est pas limitative mais se limite aux fonctions les plus fréquemment rencontrées.

Les liaisons carbone-azote

Ces liaisons possèdent des propriétés comparables aux liaisons carbone-oxygène. Celles-ci sont résumées table 6.4.

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

TABLE 6.4 – Propriétés des liaisons carbone-azote

La comparaison des tables 6.3 et 6.4 montre que les liaisons carbone-azote sont, à nombre de liaisons carbone-hétéroatome égales, moins énergétiques, plus courtes et moins polaires que les liaisons carbone-oxygène.

La figure 6.14 indique quelques fonctions organiques qui contiennent des liaisons carbone-azote, parfois associées à des liaisons carbone-oxygène.

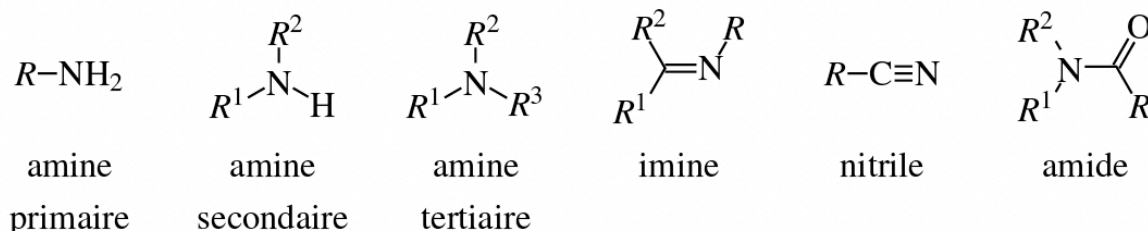


FIGURE 6.14 – Exemples de fonctions contenant une liaison carbone-azote

Comme pour les liaisons carbone-oxygène, les fonctions présentées sont les plus fréquemment rencontrées au début de l'étude de la chimie organique. Les fonctions amides sont présentes dans les protéines, constituants des enzymes, catalyseurs des réactions biochimiques.

Les liaisons carbone-halogène

La table 6.5 indique les principales propriétés des liaisons carbone-halogène.

Atome X	Électronégativité de X	Moment dipolaire de $\text{CH}_3\text{--X}$ / Debye	Distance $\text{CH}_3\text{--X}$ / pm
F	4,10	1,81	135
Cl	2,83	1,87	177
Br	2,74	1,80	194
I	2,21	1,64	214

TABLE 6.5 – Électronégativité des atomes d'halogène dans l'échelle d'ALLRED-ROCHOW, moment dipolaire des molécules d'halogénométhanés et longueur de liaison C–X

L'évolution du moment dipolaire de la molécule n'est pas monotone en fonction de la période de l'halogène, et reste à peu près constante. Ce résultat peut être interprété par le fait suivant : en descendant dans la classification périodique, la différence d'électronégativité entre l'atome de carbone et l'atome d'halogène diminue, mais la longueur de liaison augmente (rappelons que la norme du moment dipolaire d'un dipôle électrostatique est $\|\vec{p}\| = |q|d$).

2.3 Nucléophilie et électrophilie

Ces concepts ont été introduits pour rationaliser les réactions observées, en particulier en chimie organique. L'objectif est de décrire les interactions entre deux structures (molécules ou ions), d'identifier dans ces structures les atomes susceptibles de réagir et de prédire ou justifier les liaisons qui vont se rompre ou se former. La mécanique quantique fournit le niveau de description le plus précis sur le mécanisme de la réaction chimique mais suppose des calculs longs et complexes. En seconde année, nous utiliserons, à un niveau élémentaire, cette approche. Comme la plupart des chimistes organiciens, nous utiliserons, pour rendre compte des formations et ruptures de liaisons, un formalisme assez simple, développé à partir des années 1950 qui utilise les formules de LEWIS.

Le formalisme des flèches courbes

Ce formalisme a été présenté au chapitre 3 (*Modèle de Lewis des molécules et des ions*). Jusqu'à présent (au cours du chapitre 3.), le mouvement formel d'électrons a été utilisé pour expliquer le passage d'une écriture mésomère à une autre écriture mésomère. Nous généralisons cette approche au **mouvement formel d'électrons** entre deux molécules (ou ions).

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

Les centres nucléophiles

Le terme **nucléophile** est issu du grec *philo*, « qui aime », signifiant « qui aime les noyaux », c'est-à-dire les centres positifs.

Les réactifs nucléophiles sont des réactifs porteurs d'un **doublet non liant** ou **faiblement lié** pouvant se lier à un atome d'une autre molécule en créant une liaison. Ils peuvent être classés en trois catégories :

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

Les molécules ou ions suivants sont des nucléophiles :

- les ions halogénure (ils relèvent de la première catégorie évoquée ci-dessus) ;
- les amines (voir figure 6.14) et leurs équivalents phosphorés, les phosphines (qui relèvent de la deuxième catégorie si elles sont tertiaires, de la troisième catégorie si elles sont primaire ou secondaires) ;
- les alcools $R-OH$ et leurs bases conjuguées, les alcoolates RO^- ;
- les thiols $R-SH$ et leurs bases conjuguées, les thiolates RS^- ;
- l'atome de carbone dans l'ion cyanure CN^- ;
- l'atome de carbone lorsqu'il est lié à un atome notablement moins électronégatif que lui (par exemple lié au lithium ou au magnésium).

La liste précédente n'est pas exhaustive.

Les centres électrophiles

Le terme **électrophile** signifie « qui aime les électrons ». Ce qualificatif s'applique à un atome dans une molécule. En chimie organique, il s'agit souvent d'un atome de carbone.

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

Cela correspond à trois possibilités électroniques :

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

Les électrophiles réagissent avec les nucléophiles.



Un atome porteur d'une charge formelle positive en représentation de LEWIS n'est pas obligatoirement un atome électrophile. L'atome d'azote d'un ion ammonium, donc porteur d'une charge positive, n'est pas qualifié d'électrophile car il ne peut pas former une liaison avec un atome nucléophile.

Les molécules et ions suivants sont des électrophiles rencontrés en chimie organique :

- les carbocations et les ions où la charge positive est portée par un carbone ;
- le trifluorure de bore (BF_3) et le trichlorure d'aluminium ($AlCl_3$), les atomes de bore et d'aluminium comptent 6 électrons de valence dans ces structures ;
- les atomes de carbone des fonctions aldéhyde, cétone, ester, nitrile, chlorure d'acyle (cette propriété est liée à la présence d'une double liaison carbone-oxygène de forte polarité, voir table 6.3, page 338) ;
- les atomes de carbone porteurs de substituants qui donnent des anions stables, très peu basiques (voir figure 6.15). Ces groupes d'atomes sont qualifiés de nucléofuges (*vide infra*) ;
- les molécules de dihalogène, en particulier Br_2 .

La liste précédente n'est pas exhaustive et nous rencontrerons d'autres exemples. La figure 6.15 donne quelques exemples de molécules où il existe un carbone électrophile.

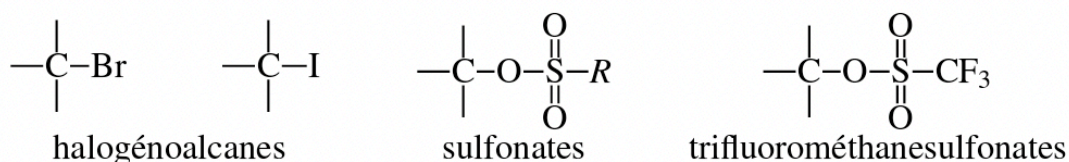


FIGURE 6.15 – Exemples de molécules où l'atome de carbone représenté est électrophile

Les groupes nucléofuges

Les termes groupes **nucléofuges**, groupements nucléofuges, groupes ou groupements partants sont utilisés indifféremment. Le terme nucléofuge contient le suffixe « -fuge » qui provient du latin *fugo* qui signifie « fuir ». Il qualifie un groupement qui quitte les noyaux, donc des centres positifs.



Noter la différence d'orthographe entre les termes nucléo**ph**ile et nucléo**f**uge

Un groupe nucléofuge est ainsi un atome ou groupement d'atomes lié à un carbone initialement déficient en électron qui quitte l'édifice par rupture non symétrique de la liaison (qualifiée de **rupture hétérolytique**). Le doublet qui assure la liaison entre l'atome électrophile et le groupe partant se localise sur le groupe nucléofuge : cela décrit la rupture de la liaison, le groupe nucléofuge emportant le doublet de liaison (rupture non symétrique).

De façon attendue, lorsque la liaison entre un atome de carbone et un atome plus électronégatif que le carbone se rompt de façon hétérolytique, l'atome le plus électronégatif **emporte** avec lui de façon formelle **le doublet de liaison**.

Les groupes nucléofuges comportent des atomes électronégatifs. La liste ci-dessous, non exhaustive, en donne quelques exemples :

- les anions halogénure, surtout les bromure et iodure ;
- les alkylsulfonates $R-\text{SO}_2\text{O}^-$ ou arylsulfonates $Ar-\text{SO}_2\text{O}^-$ (Ar désigne un noyau aromatique) ;
- l'ion triflate (raccourci pour trifluorométhylsulfonate) $\text{CF}_3-\text{SO}_3^-$;
- les alkylsulfates $R-\text{O}-\text{SO}_2\text{O}^-$ ou arylsulfates $Ar-\text{O}-\text{SO}_2\text{O}^-$.

Il existe d'autres groupes partant qui sont obtenus par activation d'une molécule par protonation ou complexation par un acide de LEWIS. Un alcoolate $R-\text{O}^-$ n'est pas un bon groupe partant mais lorsque l'atome d'oxygène est protoné, le groupe partant devient l'alcool ROH qui est bien meilleur groupe partant. Cet aspect sera analysé ultérieurement.

Les classes de substrat

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

- substrat, la molécule ou l'ion le plus précieux, le plus coûteux, contenant le plus grand nombre d'atomes de carbone.
- réactif, un participant à la réaction qui est moins coûteux, de structure simple. En chimie organique, tout réactif inorganique est qualifié de réactif.

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

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

La réactivité des substrats allyliques et benzyliques est aussi suffisamment particulière pour distinguer ces structures précisées à la figure 6.16.



FIGURE 6.16 – Structure générique des substrats allyliques et benzyliques

3 Réactions de substitution nucléophile aliphatique

3.1 Équation de réaction et exemples

Vocabulaire

Comme son étymologie l'indique, lors d'une réaction de substitution, il y a remplacement d'un atome ou groupement d'atomes. En chimie organique, l'atome qui subit la réaction de substitution est un atome de carbone. Le qualificatif aliphatique recouvre un très grand nombre de structures car il désigne des structures cycliques ou acycliques, linéaires ou ramifiées, avec ou sans liaisons multiples. Il est en pratique opposé à la notion de composé aromatique, dont le benzène C_6H_6 est le représentant emblématique. Appliqué aux réactions de substitution, le terme aliphatique limite ces réactions aux réactions sur les carbones saturés, c'est-à-dire ne possédant pas de liaison multiple.

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

Exemples

Les réactions de substitutions nucléophiles aliphatiques ont un rôle assez modeste en synthèse organique mais leurs aspects cinétiques et stéréochimiques ont été l'objet d'un nombre considérable d'études. Quelques exemples de ces réactions sont donnés figure 6.17, les rendements sont indiqués sous forme de pourcentage.

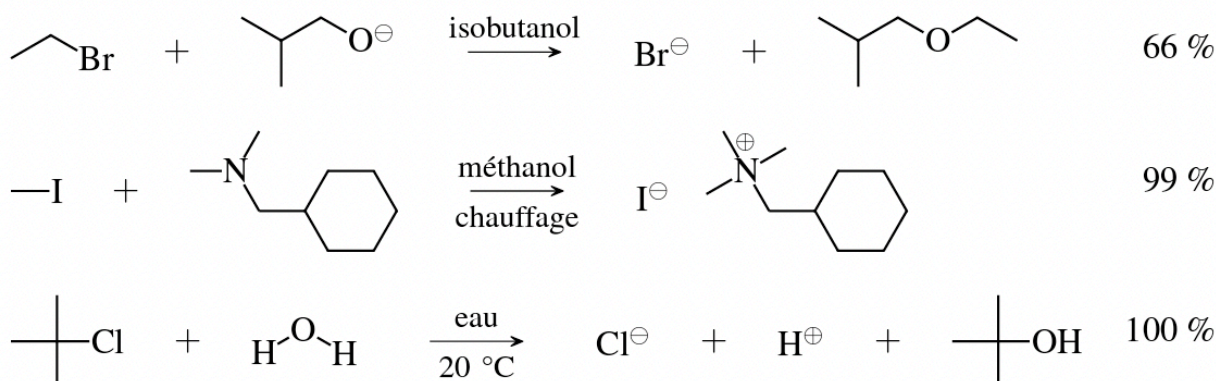
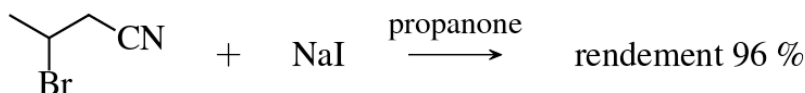
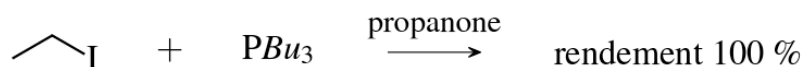


FIGURE 6.17 – Exemples de réactions de substitutions nucléophiles aliphatiques

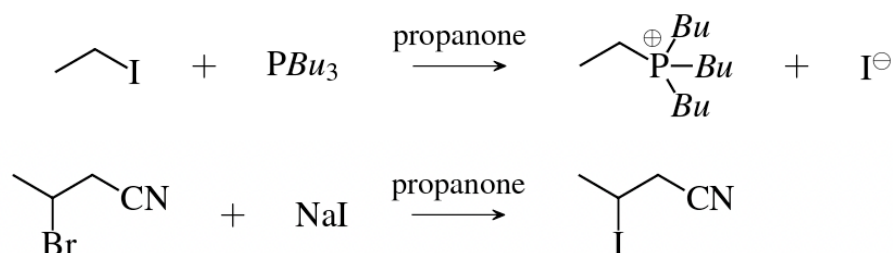
Exercice résolu

Substitutions nucléophiles

Donner la formule de LEWIS des composés obtenus lors des substitutions nucléophiles proposées ci-dessous.



Réponse :



Résultats expérimentaux

Deux aspects des réactions de substitution ont été particulièrement étudiés, dès les années 1920. Il s'agit des déroulements cinétique et stéréochimique des réactions. L'aspect cinétique des réactions de substitutions nucléophiles est essentiel pour comprendre les différentes réactivités observées (influence de la nature chimique des réactifs, des solvants utilisés, des conditions opératoires). Ces réactions appartiennent à la catégorie souvent rencontrée en chimie organique de réactions sous **contrôle cinétique**.

Pour fixer un ordre de grandeur, plus de 90 % des réactions chimiques sont sous contrôle cinétique, mais ceci n'est pas vrai des réactions biologiques. Cette notion de contrôle cinétique sera reprise et détaillée en seconde période (chapitre 8, *Cinétique des réactions complexes*) mais nous admettrons que dans les conditions opératoires retenues, le produit majoritaire correspond au produit qui se forme le plus vite. Nous nous intéresserons donc essentiellement dans la suite de ce cours aux données cinétiques qui permettent d'appréhender la formation des produits les plus rapidement formés.

L'analyse du déroulement stéréochimique de la réaction donne une information importante quant au mécanisme de la réaction. Deux comportements singuliers émergent de l'immensité des études cinétiques et stéréochimiques consacrées aux réactions de substitutions nucléophiles. Ces deux catégories associent un type de substrat, une loi de vitesse et un déroulement stéréochimique particulier.

- En présence d'un substrat **secondaire** où l'atome de carbone porteur du groupe nucléofuge est stéréogène, on observe dans une large mesure une **inversion de configuration** de l'atome de carbone. À ce comportement stéréochimique est associée une loi de vitesse d'**ordre global 2**, soit un ordre 1 vis-à-vis du réactif nucléophile et un ordre partiel 1 vis-à-vis du substrat.
- En revanche, si le substrat est **tertiaire** et que l'atome de carbone portant le groupe partant est asymétrique (et seule source de chiralité de la molécule), on assiste très largement à une **racémisation** du milieu réactionnel. La loi de vitesse observée est d'**ordre global 1** vis-à-vis du substrat.

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

3.2 Mécanisme bimoléculaire

Mécanisme, cinétique et profil énergétique

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

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

où Y désigne un groupe partant quelconque. Ce résultat est compatible avec une réaction en un **acte élémentaire bimoléculaire**. C'est le cas du mécanisme S_N2 (l'indice 2 est utilisé pour signifier le caractère bimoléculaire du processus) présenté figures 6.18 et 6.19 pour des réactions présentées figure 6.17.

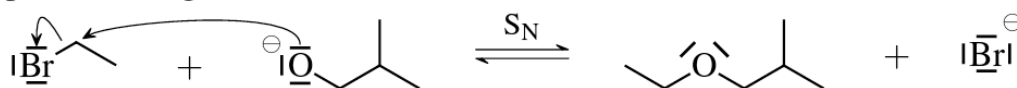


FIGURE 6.18 – Mécanisme S_N2 de substitution du bromoéthane par un ion alcoolate

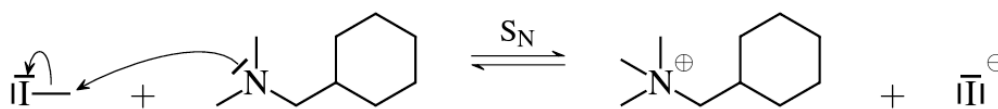


FIGURE 6.19 – Mécanisme S_N2 de substitution de l'iodométhane par une amine tertiaire

Dans le cas des nucléophiles de type $1Nu-H$, le mécanisme se poursuit par une déprotonation rapide du produit de substitution nucléophile. Un exemple est proposé figure 6.20.

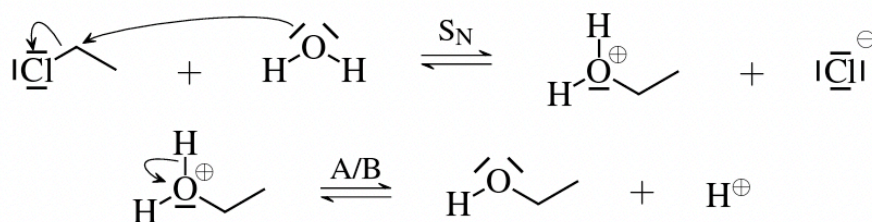


FIGURE 6.20 – Mécanisme S_N2 de substitution du chloroéthane par l'eau

Le **profil énergétique** d'une réaction se déroulant suivant un mécanisme S_N2 est schématisé figure 6.21 :

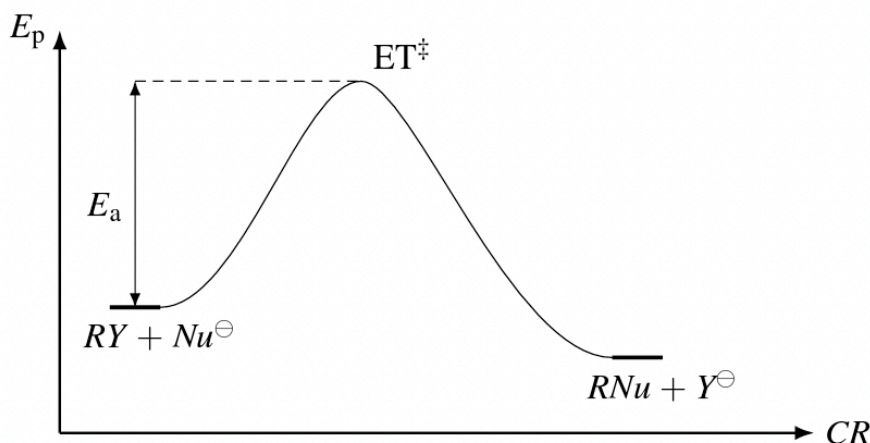


FIGURE 6.21 – Profil énergétique d'une réaction se déroulant suivant un mécanisme S_N2

Dans le diagramme représenté à la figure 6.21, la coordonnée en abscisse notée CR est appelée coordonnée de réaction et traduit l'évolution de la géométrie du système microscopique au cours de la transformation élémentaire : diminution de la longueur de liaison $C-Nu$ et augmentation de la longueur de la liaison $C-Y$.

État de transition et conséquences stéréochimiques

L'acte élémentaire de la réaction de type S_N2 étant unique, la rupture de la liaison $C-Y$ et la formation de la liaison $Nu-C$ ont lieu lors du même acte élémentaire : le processus est dit **concerté**. Dans ce processus, l'état de transition est à peu près symétrique : la réaction est alors dite **synchrone**. Pour des raisons électroniques qui seront examinées en deuxième année, le processus ne peut se réaliser que dans une configuration géométrique précise du système : le nucléophile ne forme la liaison $Nu-C$ que s'il arrive en position *anti* par rapport à la liaison $C-Y$, comme cela est décrit figure 6.22. 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.

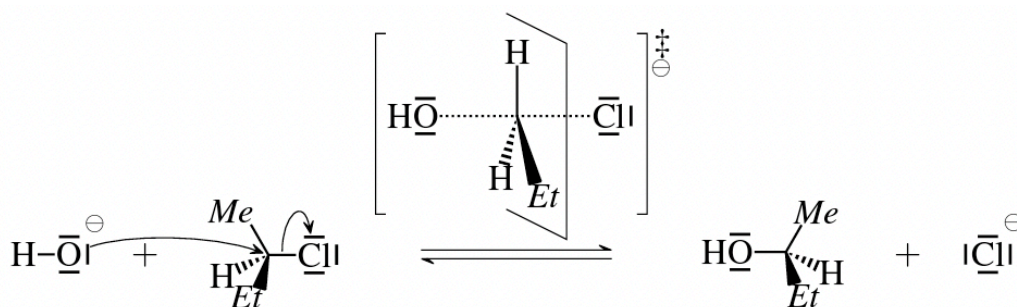


FIGURE 6.22 – Aspect stéréochimique et état de transition d’une réaction de type S_N2

Lors du processus, si l’atome de carbone fonctionnel est stéréogène, sa configuration est inversée, phénomène appelé **inversion de WALDEN** (1896). Si les ordres de priorité définis par les règles de CAHN, INGOLD et PRELOG ne sont pas modifiés (ce qui est le plus souvent le cas), il y a aussi changement de descripteur stéréochimique R/S .

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

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

Dans l’exemple choisi (figure 6.22), le stéréoisomère de descripteur stéréochimique R du 2-chlorobutane conduit au stéréoisomère S du butan-2-ol. Le stéréoisomère de descripteur stéréochimique S du 2-chlorobutane conduit au stéréoisomère R du butan-2-ol.



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

Réactions stéréosélectives et réactions stéréospécifiques

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

Définition

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

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

Définition

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

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

Exemple de réaction stéréosélective

L'addition de dihydrogène sur les triples liaisons carbone/carbone réalisée en présence d'un catalyseur solide (palladium désactivé) conduit aux alcènes correspondants. Les alcynes disubstitués de formule générale $R-C\equiv C-R'$ conduisent aux alcènes $R-CH=CH-R'$ qui existent sous deux stéréoisomères (voir figure 6.23)

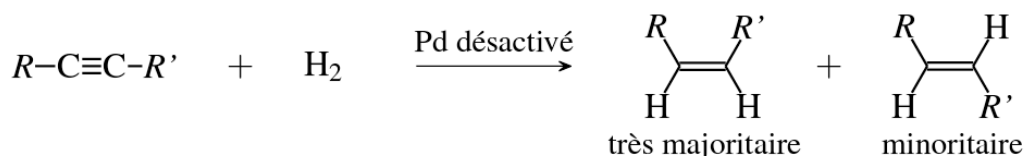


FIGURE 6.23 – Réaction stéréosélective : hydrogénation limitée des alcynes disubstitués

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

Exemple de réaction stéréospécifique

Considérons le cas d'une réaction de substitution nucléophile qui suit un mécanisme S_N2 : substrat secondaire (2-bromobutane), bon nucléophile : l'ion cyanure, solvant aprotique polaire. Le choix du stéréoisomère substrat fixe le stéréoisomère obtenu (voir figure 6.24).

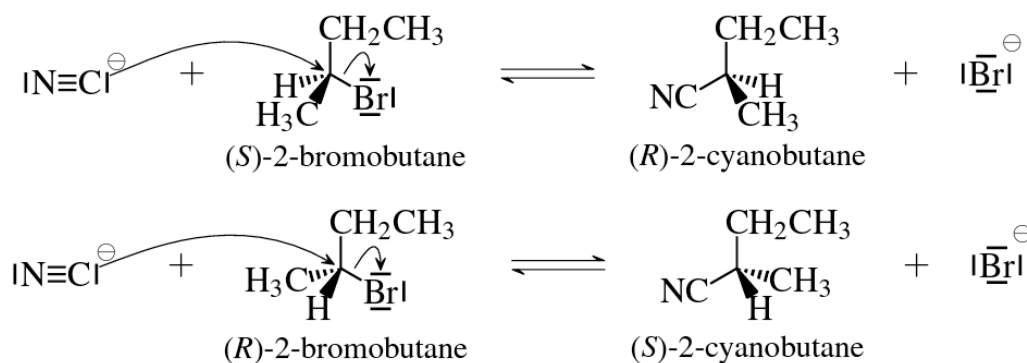


FIGURE 6.24 – Exemple de mécanisme stéréospécifique : substitution S_N2

On voit sur cet exemple que la stéréospécificité d'un mécanisme (ici le mécanisme S_N2) implique qu'un couple de stéréoisomères (ici des énantiomères), par le même mécanisme, conduit à un couple de stéréoisomères (ici des énantiomères).

3.3 Mécanisme monomoléculaire

Mécanisme, cinétique et profil énergétique

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

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

Ce résultat est compatible avec un mécanisme en **deux actes élémentaires** dont l'étape cinétiquement déterminante (cette notion sera abordée plus en détail en deuxième période, il suffit d'indiquer ici que l'étape cinétiquement déterminante, notée ECD dans la figure 6.25, est celle qui impose la vitesse globale du processus) est monomoléculaire. Le mécanisme est présenté figure 6.25 dans le cas de la substitution du 2-bromo-2-méthylpropane par les ions cyanure.

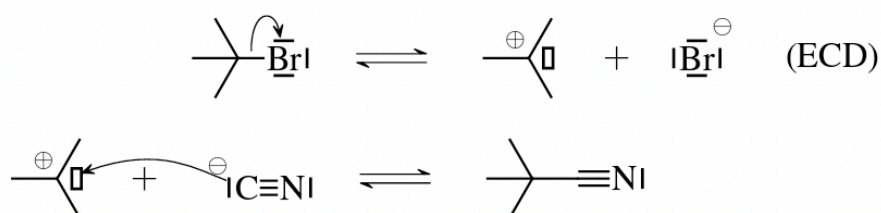


FIGURE 6.25 – Mécanisme S_N1 de substitution du 2-bromo-2-méthylpropane

Ce mécanisme fait apparaître un intermédiaire réactionnel où un atome de carbone porte à la fois une lacune électronique (case vacante) et une charge formelle positive. Il s'agit donc d'un électrophile fort qui réagit facilement et rapidement avec les nucléophiles. On réserve usuellement le nom de carbocation aux espèces où la charge positive est portée par un atome de carbone lié à trois autres atomes de carbone ou atomes d'hydrogène. Notons à nouveau que dans le cas d'un nucléophile de type Nu-H , le mécanisme se poursuit par une déprotonation rapide du produit de substitution nucléophile, à l'image de ce qui a été présenté pour le mécanisme S_N2 (voir figure 6.20).

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

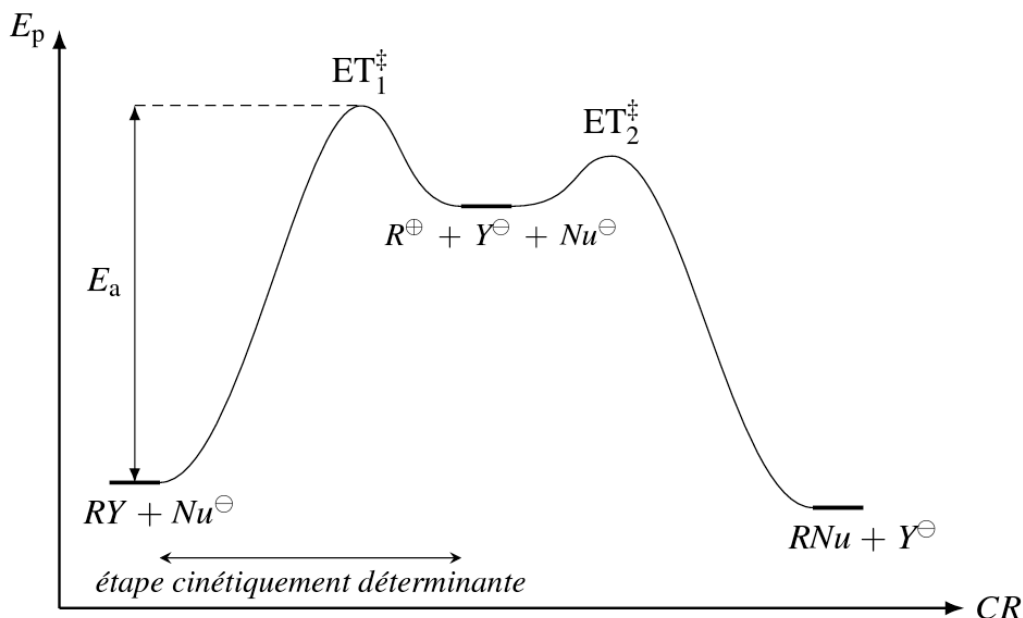


FIGURE 6.26 – Profil énergétique d’une réaction se déroulant suivant un mécanisme S_N1 . On observe sur la figure 6.26 qu’il existe deux états de transition et une espèce placée entre ces deux états de transition, appelée **intermédiaire réactionnel**.



Caractéristique générale des mécanismes réactionnels (et des graphes $E_p = f(CR)$ correspondants) : les intermédiaires réactionnels sont toujours placés entre deux états de transition.

Stabilité relative des carbocations et structure

L’étude de la stabilité des espèces ioniques est une pierre angulaire des justifications d’orientation ou de réactivité en chimie organique. Le mécanisme de substitution nucléophile S_N1 est la première occasion de mettre en œuvre le postulat de HAMMOND présenté précédemment. La formation d’un intermédiaire réactif sur le chemin de réaction suivi nécessite une importante énergie d’activation, ce chemin sera facilité s’il existe des facteurs qui ont tendance à stabiliser cet intermédiaire. Il faut donc acquérir des connaissances et recueillir des informations qui permettront d’analyser la stabilité relative des intermédiaires formés. Deux facteurs essentiels sont à prendre en compte dans cette analyse :

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

Les effets de milieu résultent essentiellement de l’interaction électrostatique entre le solvant dans son ensemble et l’espèce dont on étudie la stabilité au sein du solvant. Une étude générale de ces effets sort du cadre de cet ouvrage. Seules des explications ponctuelles seront présentées.

La stabilisation des espèces ioniques en raison des effets structuraux repose sur un principe très général de **délocalisation de la charge** (les espèces chargées sont beaucoup plus sensibles aux effets structuraux d'origine électronique que les espèces neutres ; le cas de celles-ci n'est donc pas abordé ici). Cette délocalisation peut résulter :

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

Dans le cas particulier des **carbocations**, l'expérience montre que le nombre d'atomes de carbone liés à l'atome porteur de la charge formelle positive est un élément important. Pour faciliter la discussion, les carbocations sont classés suivant le nombre d'atomes de carbone directement liés à l'atome de carbone porteur de la charge positive (voir table 6.6). Cette classification est identique à celle effectuée sur les substrats.

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

TABLE 6.6 – Types de carbocations

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



en phase gazeuse, les énergies relatives des carbocations sont données table 6.7 (la base des énergies a été arbitrairement choisie pour 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

TABLE 6.7 – Énergie relative des carbocations en phase gazeuse

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



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

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

Il existe d'autres éléments électroniques qui stabilisent les carbocations : il s'agit de la présence de liaisons doubles ou de noyaux aromatiques liés à l'atome de carbone portant la charge positive. Dans le cas des carbocations allyliques et benzyliques présentés figure 6.27, l'écriture de **formes mésomères** permet d'expliquer les éléments stabilisants apportés par la présence de la double liaison C=C ou du noyau aromatique. Les derniers exemples sont ceux de carbocations primaires, secondaires ou tertiaires, mais présentant une possibilité de mésomérie (figure 6.27).

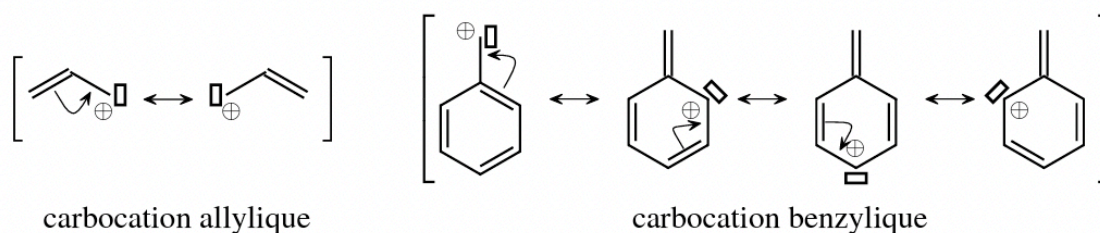


FIGURE 6.27 – Mésomérie des carbocations allylique et benzylique

On en déduit que :

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



L'**ordre de stabilité** présenté ici est celui d'ions **en phase gazeuse**. Les études en solution présentent encore des difficultés, mais les résultats expérimentaux suggèrent toutefois que dans les phases condensées, si les différences d'énergie entre les différents types de carbocations sont plus faibles en raison de la solvation, l'ordre de stabilité observé en phase gazeuse (carbocations tertiaires plus stables que les secondaires, eux mêmes plus stables que les primaires) est maintenu.

Certains auteurs utilisent le terme de terme de stabilisation par mésomérie mais cette expression est à éviter, l'origine de la stabilisation étant la délocalisation de la charge. On dit aussi qu'une double liaison ou un noyau aromatique (ou cycle aromatique) sont **mésomères donneurs**.

Géométrie du carbocation et conséquences stéréochimiques

Les analyses expérimentales autant que les modélisations de mécanique quantique confirment une structure localement plane pour le carbocation (de type AX_3E_0). En l'absence de source de chiralité (intrinsèque ou due au milieu), les deux demi-espaces définis par le plan de symétrie du carbocation sont équivalents. En conséquence, l'approche 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**. Un exemple est proposé figure 6.28.

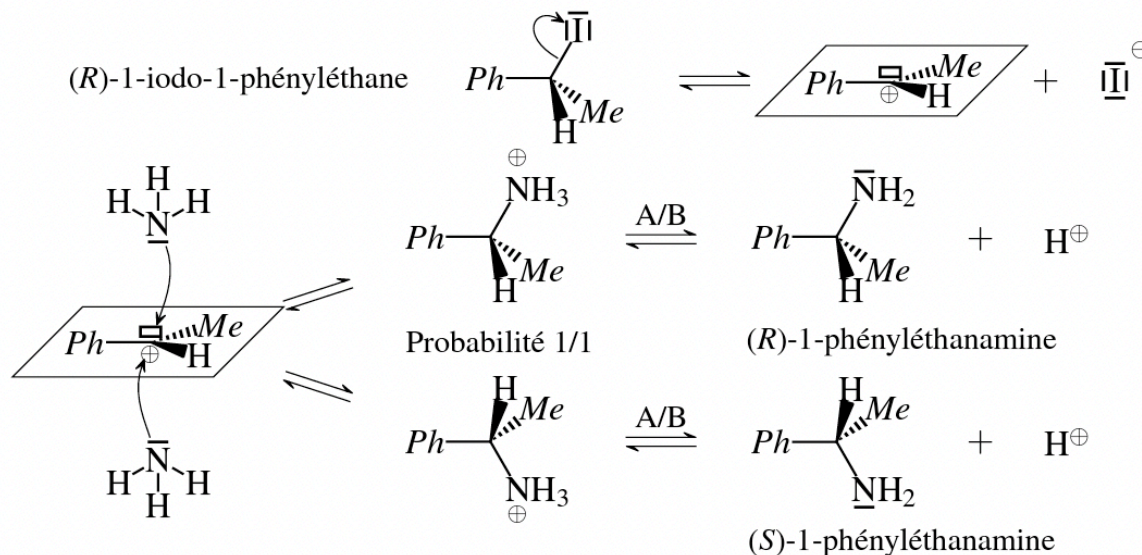


FIGURE 6.28 – Racémisation lors d'une réaction se déroulant suivant un mécanisme S_N1

Les réactions se déroulant suivant un mécanisme S_N1 ne sont donc pas stéréosélectives dans le cas d'un substrat ne présentant pas d'autre source de chiralité que le carbone fonctionnel. En présence de source stéréogène, la réaction peut être stéréosélective. On peut évoquer deux raisons principales : d'une part, la molécule possède un autre centre stéréogène que le carbone fonctionnel, auquel cas le carbocation reste chiral, et les deux demi-espaces définis plus haut ne sont plus équivalents. D'autre part, le carbocation peut, pour des raisons cinétiques, être dissymétriquement solvaté. Par exemple, lors de l'hydrolyse du (*R*)-(-)-2-bromooctane en l'absence de base, on observe une cinétique d'ordre global 1 avec néanmoins une persistance du pouvoir rotatoire du milieu : il y a un excès énantiomérique de 66 % pour le produit correspondant à l'inversion de configuration (figure 6.29).

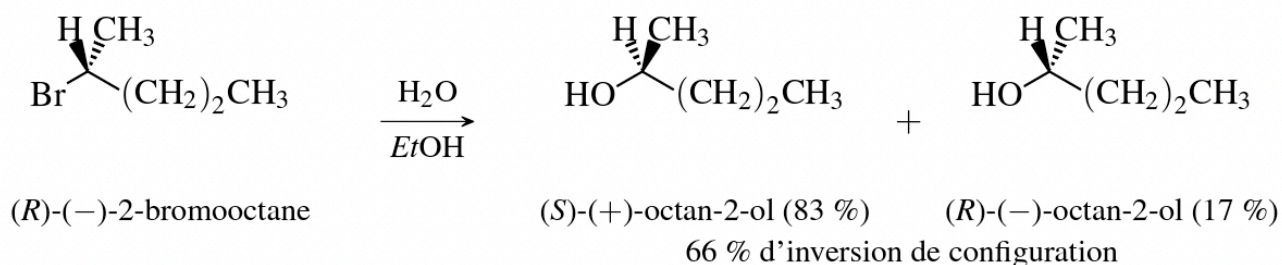


FIGURE 6.29 – Hydrolyse du (*R*)-(-)-2-bromooctane en l'absence de base

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

3.4 Compétition entre les mécanismes mono- et bimoléculaires

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

Influence de la classe du substrat

La **classe** du substrat est le **principal facteur** d'influence sur la vitesse des réactions de substitution nucléophile. Dans le cas du mécanisme S_N2 , l'étude de la réaction présentée figure 6.30 sert de base à la discussion.

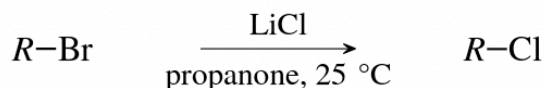


FIGURE 6.30 – Réaction de base pour l'étude de l'influence du groupe alkyle sur la substitution nucléophile

La constante de réaction k_2 d'ordre 2 pour divers bromoalcane rapportée à celle du 2-bromopropane (bromure d'*isopropyle*), est présentée table 6.8.

Bromoalcane $R - Br$	Structure	Classe	$\frac{k_2(R - Br)}{k_2((CH_3)_2CHBr)}$
bromométhane	CH_3Br	non substitué	$2,2 \times 10^5$
bromoéthane	CH_3CH_2Br	primaire	$1,4 \times 10^3$
2-bromopropane	$(CH_3)_2CHBr$	secondaire	1
2-bromo-2-méthylpropane	$(CH_3)_3Br$	tertiaire	trop faible pour être mesurée

TABLE 6.8 – Constantes de vitesse relatives pour la substitution nucléophile d'ordre 2 de bromoalcane par les ions chlorure, dans l'acétone à 25 °C

Dans le cas du mécanisme S_N1 , la réaction de solvolysé du bromoalcane dans l'acide méthanoïque sert de base à la discussion. La constante de réaction k_1 d'ordre 1 pour des bromoalcane diversement substitués (primaire, secondaire et tertiaire) rapportée à celle du bromométhane (non substitué), est présentée table 6.9.

Bromoalcane $R - Br$	Structure	Classe	$\frac{k_1(R - Br)}{k_1(CH_3Br)}$
bromométhane	CH_3Br	non substitué	1
bromoéthane	CH_3CH_2Br	primaire	2
2-bromopropane	$(CH_3)_2CHBr$	secondaire	43
2-bromo-2-méthylpropane	$(CH_3)_3Br$	tertiaire	$1,0 \times 10^8$

TABLE 6.9 – Constantes de vitesse relatives de quelques solvolyses d'ordre 1 de bromoalcane dans l'acide méthanoïque aqueux, à 25 °C

Ces tables mettent en évidence que :

- les halogénoalcane primaires et secondaires réagissent beaucoup plus vite que les tertiaires suivant un mécanisme S_N2 ;
- les halogénoalcane tertiaires réagissent beaucoup plus vite que les primaires et secondaires suivant un mécanisme S_N1 .

Des résultats similaires sont observés pour la plupart des autres groupes partants. Les constantes de vitesse k_1 et k_2 ne peuvent pas être comparées de manière directe puisque, n'étant pas des constantes de même ordre, elles n'ont pas la même dimension. Les vitesses r_1 et r_2 de chacun des chemins possibles dépendent non seulement des constantes de vitesse, mais aussi des concentrations des réactifs. L'évolution du système dépend donc des conditions de concentration utilisées. Il est donc délicat d'affirmer que tel ou tel halogénoalcane réagit en suivant un chemin réactionnel mono- ou bimoléculaire.

 Les mécanismes présentés sont des **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. L'analyse des constantes de vitesse d'ordre 1 est en accord avec la stabilité relative des carbocations en phase gazeuse, rappelée figure 6.31.

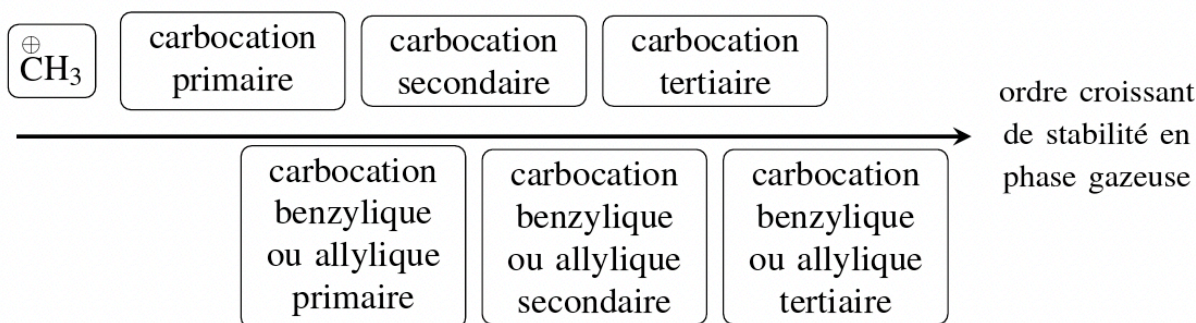


FIGURE 6.31 – Ordres de stabilité des carbocations en phase gazeuse

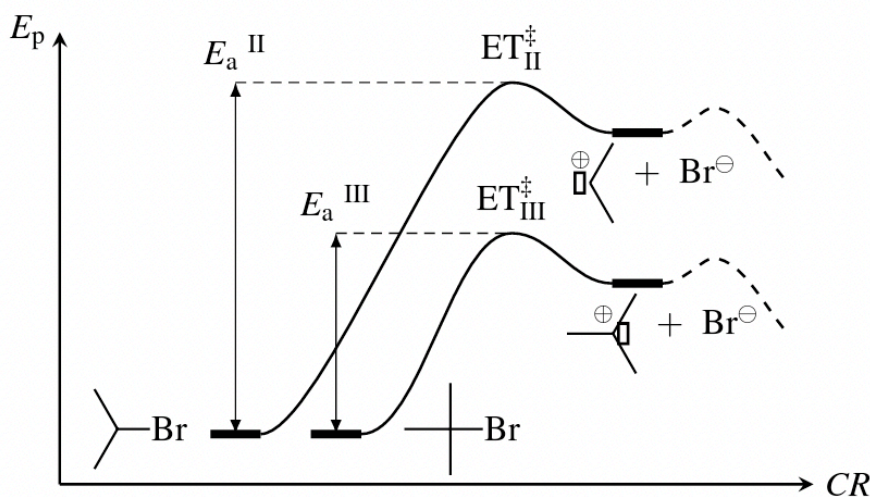
Exercice résolu

Différence de réactivité en S_N1

Montrer que l'application du postulat de HAMMOND permet d'interpréter le résultat expérimental selon lequel le 2-bromo-2-méthylpropane réagit plus vite que le 2-bromopropane avec les ions chlorure suivant un mécanisme S_N1 .

Réponse :

La réaction est sous contrôle cinétique, et l'étape de formation du carbocation contrôle la cinétique globale de la réaction. L'énergie d'activation de la réaction correspond à cette étape de rupture de la liaison carbone-halogène. L'intermédiaire carbocationique secondaire est moins stable que le tertiaire, il est donc plus haut en énergie. L'application du corollaire du postulat de HAMMOND permet de placer les états de transition respectifs avec les mêmes ordres de stabilité relatifs que les carbocations, permettant ainsi de déduire les énergies d'activation correspondantes. L'ensemble de ce raisonnement est résumé ci-dessous.



Remarque : l'énergie potentielle d'un système étant définie à une constante près, les origines des énergies potentielles des deux systèmes (secondaire ou tertiaire) ont été choisies de manière à placer au même niveau les réactifs halogénoalcanes. Ceci ne nuit en rien à la généralité de la démonstration : seules les variations d'énergie potentielle pour un système donné ont un sens. Les deux processus impliquant des réorganisations comparables, les facteurs de fréquence A sont comparables. En appliquant la formule d'ARRHENIUS :

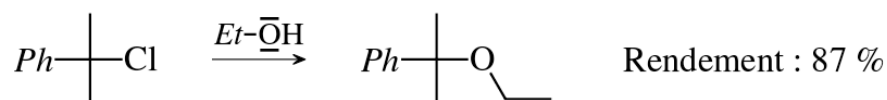
$$k = A \exp\left(-\frac{E_a}{RT}\right) \quad \text{on en déduit :} \quad E_a^{\text{III}} < E_a^{\text{II}} \Rightarrow k_1^{\text{III}} > k_1^{\text{II}}.$$

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

Exercice résolu

Stabilité d'un intermédiaire réactionnel

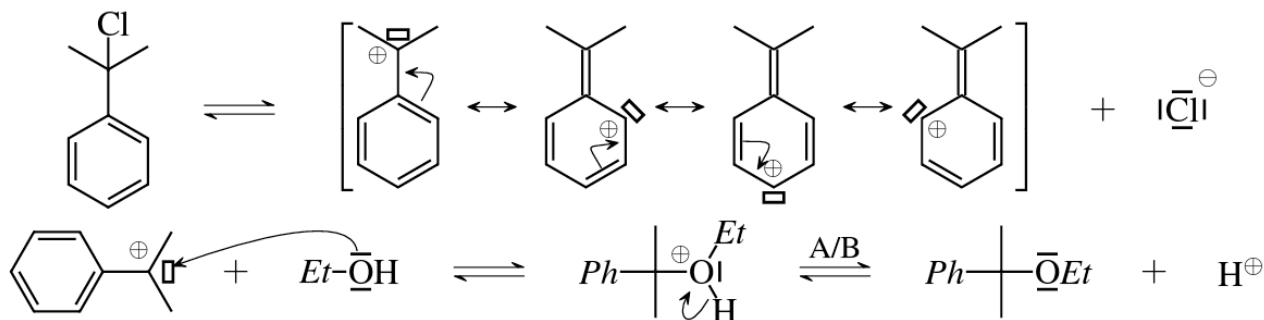
1. Écrire le mécanisme réactionnel le plus probable pour la réaction ci-dessous.



2. Dans l'éventualité où apparaîtrait un intermédiaire réactionnel, discuter, en la justifiant, de sa stabilité.

Réponse :

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



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

Influence de l'encombrement

Dans le cas du mécanisme S_N2 , l'**encombrement stérique** est un **facteur déterminant** pour la constante de vitesse, comme le montre l'étude de la réaction de divers bromoalcane **primaires** avec l'iodure de lithium dans l'acétone, à 25 °C. Les constantes de vitesses d'ordre 2, rapportées au cas du bromoéthane sont présentées table 6.10.

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

TABLE 6.10 – Constantes de vitesse relatives d'ordre 2 de quelques bromoalcane pour la substitution nucléophile par les ions iodure, dans l'acétone à 25 °C

Lors du mécanisme concerté S_N2 , le nucléophile doit pouvoir interagir avec le carbone fonctionnel. La présence de **groupe volumineux** au voisinage du carbone fonctionnel **ralentit le processus** (figure 6.32).

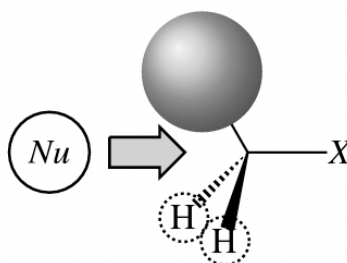


FIGURE 6.32 – Gène stérique lors de l'arrivée d'un nucléophile sur un halogénoalcane encombré

Lors du mécanisme S_N1 , l'étape cinétiquement déterminante de formation du carbocation n'est que faiblement influencée par la gêne stérique lors de la transformation du carbone fonctionnel AX_4E_0 en AX_3E_0 .

Influence de la nature du nucléophile

Le nucléophile n'intervenant pas dans la première étape du mécanisme S_N1 , la constante de vitesse d'ordre 1 n'est pas affectée par la nature du nucléophile. Ce résultat reste vrai tant que la première étape est effectivement l'étape cinétiquement déterminante mais cette situation n'est pas générale, particulièrement avec les nucléophiles de faible réactivité (cas non abordé dans le cadre de cet ouvrage). Les nucléophiles utilisés sont nombreux et sont classés en fonction de la vitesse des réactions de substitution auxquelles ils conduisent. La réactivité relative des nucléophiles, souvent appelée **nucléophilicité**, est évaluée par la comparaison des constantes de vitesse de réaction sur un substrat donné (ici l'iodométhane), dans des conditions de température et de solvant données (25 °C et dans le méthanol). La valeur est rapportée à la constante de vitesse de la réaction pour laquelle le méthanol est le nucléophile. Des valeurs approchées sont données table 6.11.

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

TABLE 6.11 – Nucléophilie des principaux nucléophiles

L'étude de quelques séries analogues permet d'interpréter ces résultats, par exemple l'ordre de nucléophilicité des ions halogénures : $I^- > Br^- > Cl^- > F^-$ (> signifiant « plus nucléophile que »). La **solvatation de l'ion** est un premier facteur à analyser et sera abordée au paragraphe suivant. La **polarisabilité** de l'ion, croissante avec la période dans la classification périodique, est un second facteur déterminant. Dans une approche qualitative, la polarisabilité de l'ion mesure l'aptitude de son nuage électronique à se déformer sous l'action du champ électrique local créé par l'halogénoalcane et le solvant. Plus ce nuage électronique est déformable, plus il sera apte à former la liaison avec l'atome de carbone. La comparaison de la nucléophilicité $R-S^- > R-O^-$ ou encore $HS^- > HO^-$ confirme cette interprétation : le soufre étant situé sous l'oxygène dans la classification périodique, il est plus polarisable et par conséquent plus nucléophile. Une autre série analogue consiste à comparer le nucléophile Nu^- basique avec son acide conjugué $Nu-H$. On observe alors la série $R-O^- > R-OH$ ou encore $HO^- > H_2O$.



Le nucléophile basique chargé est plus nucléophile que le nucléophile acide conjugué neutre.

L'analyse des interactions électrostatiques est déterminante, en particulier le rôle du solvant.

Exercice résolu

Nucléophilie comparée des amines et des phosphines

La triphénylphosphine (Ph_3P) possède une grande nucléophilicité, alors que la triphénylamine (Ph_3N) ne possède pratiquement pas de caractère nucléophile. Proposer deux raisons simples expliquant cette différence de comportement.

Réponse :

Deux raisons peuvent être avancées pour expliquer cette différence de comportement :

- l'atome de phosphore se trouve en dessous de l'atome d'azote dans la classification périodique, ce qui rend l'atome de phosphore plus polarisable que l'azote, donc plus nucléophile ;
- les liaisons carbone-phosphore sont plus longues que les liaisons carbone-azote, ce qui a pour effet d'éloigner les groupes phényle (volumineux) de l'atome de phosphore.

Ces deux raisons ne sont pas les seules qui expliquent la différence de nucléophilicité, d'autres raisons vont dans le même sens : géométrie trigonale de l'amine, tétraédrique dans le cas de la phosphine et délocalisation moins importante du doublet non liant de l'hétéroatome sur les cycles dans le cas du phosphore que dans le cas de l'azote.

Influence du solvant

L'influence du solvant est complexe et dépend de la molécularité du mécanisme. Un critère important pour estimer l'effet du solvant sur le déroulement d'une réaction est la **polarité** du solvant.

Polarité d'un solvant

Dans le cadre de cet ouvrage, le terme « polarité du solvant » ne désigne pas à proprement parler le moment dipolaire de la molécule de solvant, mais l'ensemble de ses propriétés électrostatiques microscopiques et macroscopiques. Deux paramètres sont importants : le premier, macroscopique, est la **constante diélectrique relative** ϵ_r du solvant. Il intervient dans la valeur du champ électrique local créé par le solvant. Le second terme, d'origine microscopique, est le **moment dipolaire** $\vec{\mu}$. Ces deux termes sont liés, mais ne vont pas forcément de concert (certains solvants possèdent un fort moment dipolaire mais une constante diélectrique faible). Nous accepterons, dans un souci de simplification, que le terme « polarité du solvant » désigne son aptitude à solubiliser les ions ou les molécules de fort moment dipolaire. Cette question a aussi été étudiée dans le chapitre consacré aux solvants (chapitre 4, *Forces intermoléculaires et propriétés des solvants*).

Cas des réactions S_N1

Solvant S	Constante diélectrique relative ϵ_r	Moment dipolaire / Debye	$\frac{k_1(S)}{k_1(CH_3CO_2H)}$
CH_3CO_2H	6,6	1,7	1
CH_3OH	33	1,7	4
HCO_2H	58	1,5	5×10^3
H_2O	78,5	1,8	$1,5 \times 10^5$

TABLE 6.12 – Constantes de vitesse relatives d'ordre 1 de solvolysse du 2-chloro-2-méthylpropane à 25 °C

La table 6.12 présente les valeurs des constantes de vitesse relatives d'ordre 1 pour la réaction de solvolysé (étymologiquement : coupure par le solvant, ici la molécule de solvant est le nucléophile) du 2-chloro-2-méthylpropane, à 25 °C et dans différents solvants. Cette réaction suit le mécanisme S_N1 .

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.

Considérons deux solvants S_1 et S_2 , S_2 étant plus polaire que S_1 . Rappelons qu'un solvant polaire et ayant une forte constante diélectrique relative solvate (donc stabilise) d'autant mieux une espèce qu'elle est chargée ou polaire. L'étape cinétiquement déterminante étant la formation du carbocation, l'étude ne porte que sur cette étape.

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

L'application du corollaire du postulat de HAMMOND permet de situer les énergies d'activation correspondantes sur une courbe d'énergie potentielle en fonction d'une coordonnée de réaction (figure 6.33).

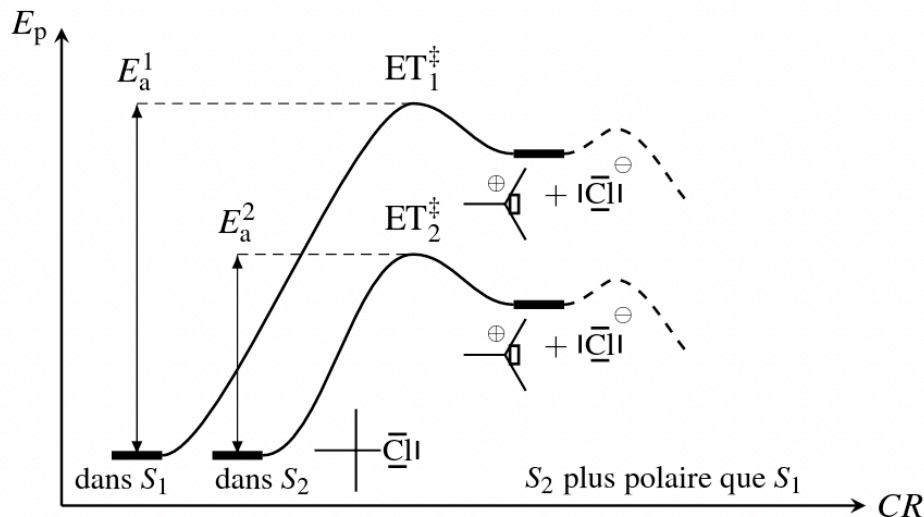


FIGURE 6.33 – Influence de la polarité du solvant sur l'étape cinétiquement déterminante du mécanisme S_N1



Pour une réaction se déroulant selon un mécanisme S_N1 , l'énergie d'activation est plus basse dans un solvant polaire, la réaction est par conséquent accélérée.

Cas des réactions S_N2

Dans le cas des réactions se déroulant suivant un mécanisme S_N2, l'absence d'intermédiaire réactionnel ne permet d'appliquer le postulat de HAMMOND. Il convient alors de raisonner directement sur la **stabilisation de l'état de transition**.

 Qualitativement, un solvant polaire solvate d'autant mieux un ion qu'il est petit et que sa charge est plus forte ou plus localisée.

Réactions S_N2 avec un nucléophile chargé

Le système possède une charge tout au long de la coordonnée réactionnelle. En début de réaction, la charge est localisée sur le nucléophile, et en fin de réaction sur le nucléofuge.

Dans l'état de transition, la charge se développe sur l'ensemble du système (figure 6.34), et constitue donc un **ensemble chargé volumineux, moins bien solvato** par un solvant polaire.

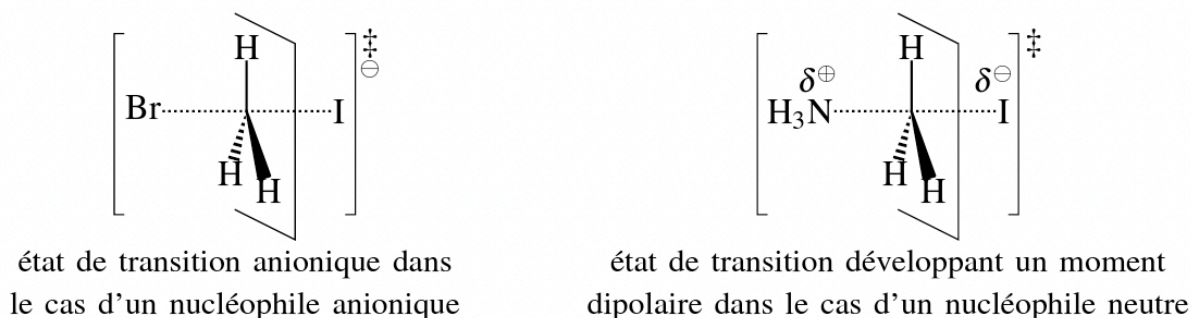
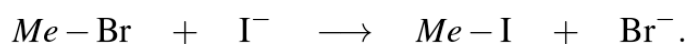


FIGURE 6.34 – États de transition lors d'un mécanisme S_N2 avec un nucléophile anionique et un nucléophile neutre

La réaction est ralentie par un solvant polaire car le réactif nucléophile sera plus stabilisé par solvation dans un solvant polaire que l'état de transition moins sensible à la solvation car plus volumineux. La table 6.13 donne des exemples de constantes de vitesse relatives d'ordre 2 dans différents solvants et à 25 °C pour la réaction :



Solvant <i>S</i>	Constante diélectrique relative ϵ_r	Moment dipolaire / D	$\frac{k_2(S)}{k_2(H_2O)}$
CH ₃ CO ₂ H	6,6	1,74	$2,69 \times 10^4$
CH ₃ COCH ₃	20,7	2,88	$1,3 \times 10^4$
C ₂ H ₅ OH	24,2	1,69	65
HOCH ₂ CH ₂ OH	37,7	2,28	21
H ₂ O	78,5	1,85	1

TABLE 6.13 – Constantes de vitesse relatives d'ordre 2 dans différents solvants et à 25 °C pour la réaction : $Me - Br + I^- \longrightarrow Me - I + Br^-$

Réactions S_N2 avec un nucléophile neutre

Les réactifs sont neutres donc peu sensibles à la solvation. L'état de transition produit une séparation de charges (figure 6.34), et provoque l'apparition d'un fort moment dipolaire. Il est par conséquent d'autant plus stabilisé que le solvant est polaire : la réaction est ainsi accélérée par les solvants polaires.

Proticité d'un solvant

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



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

De tels solvants sont nombreux, parmi lesquels le diméthylsulfoxyde (CH₃)₂S=O et le diméthylformamide H-CO-N(CH₃)₂.

Influence du nucléofuge

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

Étude d'un exemple

Prenons le cas de la réaction de l'éthanol sur différents bromoalcane ou tosylates d'alkyle (le solvant est l'éthanol aqueux à 80 %). La figure 6.35 illustre le cas du bromoéthane et du tosylate d'éthyle. La table 6.14 indique les rapports des constantes de vitesse des réactions.

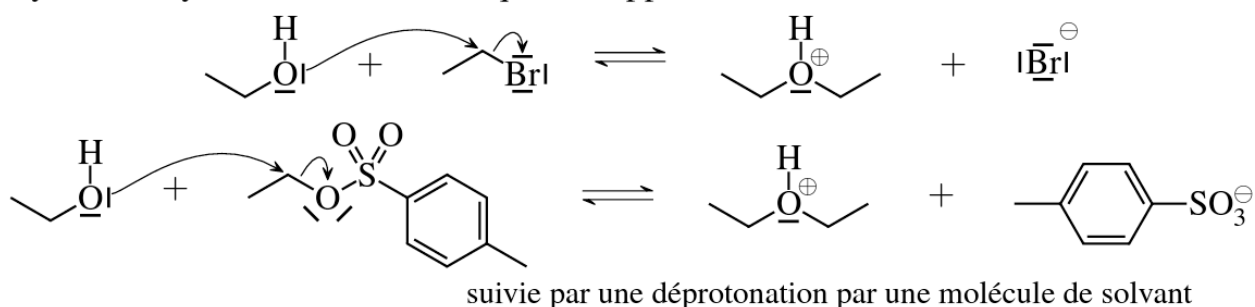


FIGURE 6.35 – Solvolyse du bromoéthane et du tosylate d'éthyle dans l'éthanol aqueux à 80 % (mécanisme S_N2)

	CH ₃ –	CH ₃ CH ₂ –	(CH ₃) ₂ CH–	(CH ₃) ₃ C–
k_{OTs}/k_{Br}	11	10	40	> 4000

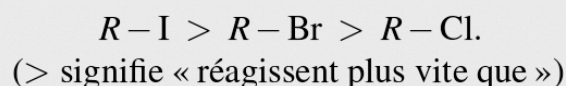
TABLE 6.14 – Rapport des constantes de vitesse de solvolysé des bromoalcane et des tosylates d'alkyle dans l'éthanol aqueux à 80 %

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

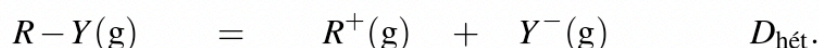
Comparaison des nucléofuges

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

Les réactions sont plus rapides dans le sens :



Les sulfonates (-SO₃⁻) sont largement utilisés dans les réactions nucléophiles. Ce sont de meilleurs groupes partants que les halogénures. Le mésylate est l'anion de l'acide méthane-sulfonique CH₃SO₃H et les mésylates d'alkyle sont utilisés comme substrats pour subir des substitutions nucléophiles (voir chapitre 15, *Activation et protection de fonctions*). Le triflate (CF₃SO₃⁻) réagit plus vite que le tosylate et est un des meilleurs groupes partants connus. À nouveau, la **polarisabilité** de la liaison C–Y est un **facteur prépondérant**. Notons ici que des considérations thermodynamiques vont dans le même sens : l'observation est en accord avec l'énergie associée (voir table 6.15) à la rupture hétérolytique en phase gazeuse :



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

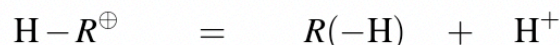
TABLE 6.15 – Énergie de rupture hétérolytique de la liaison carbone-halogène à 25 °C

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

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

3.5 Autres évolutions possibles du carbocation

Un carbocation est à la fois un acide fort (donneur de proton) et un électrophile. Nous examinons ici sa réactivité acide. Un atome d'hydrogène porté par un atome de carbone adjacent à l'atome de carbone porteur de la charge positive peut être éliminé sous forme de proton pour former un alcène selon l'équation bilan :



Un exemple est présenté figure 6.36.

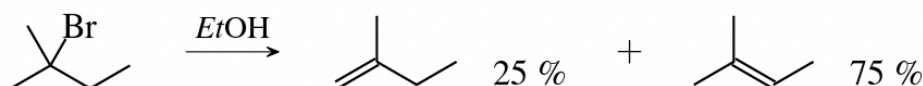


FIGURE 6.36 – Exemple de réaction en compétition avec une substitution nucléophile

Le mécanisme correspondant, une **β -élimination monomoléculaire E1**, fait apparaître la même étape cinétiquement déterminante que pour le mécanisme $\text{S}_{\text{N}}1$: la formation du carbocation (voir figure 6.37).

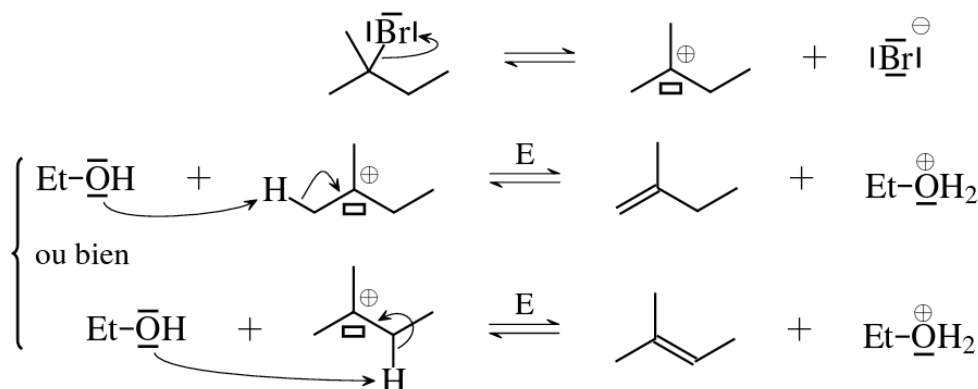
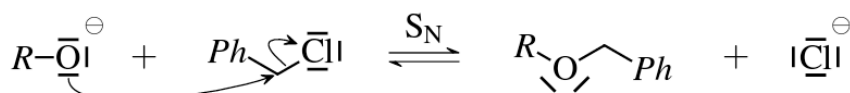
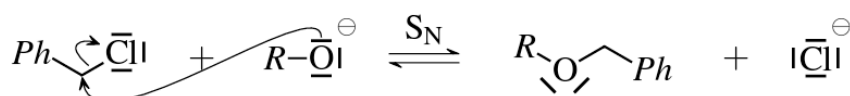


FIGURE 6.37 – Mécanisme de β -élimination monomoléculaire E1 en présence d'une base très faible, en compétition avec le mécanisme $\text{S}_{\text{N}}1$

 Lors de l'écriture des mécanismes réactionnels, il est souhaitable de rechercher la meilleure lisibilité des représentations, et cela d'autant plus si le mécanisme compte un nombre élevé d'étapes élémentaires. Le positionnement des réactifs lors de chaque étape élémentaire est laissé au choix de l'étudiant, aussi est-il préférable d'écrire le mécanisme d'une substitution nucléophile du deuxième ordre ainsi :



et d'éviter la représentation ci-dessous, également exacte, mais moins lisible :



4 Réactions de β -éliminations

4.1 Équation de réaction et exemples

L'atome de carbone fonctionnel est aussi qualifié de **carbone α** , tandis que le ou les atomes de carbone directement liés à l'atome de carbone α sont qualifiés de **carbones β** .

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

L'équation de la réaction est présentée figure 6.38 où Y représente un groupe partant. 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**.

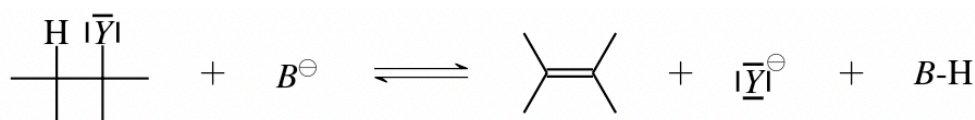


FIGURE 6.38 – Équation de la réaction de formation de double liaison C=C par β -élimination. Des exemples de déshydrohalogénations sont proposés figure 6.39.

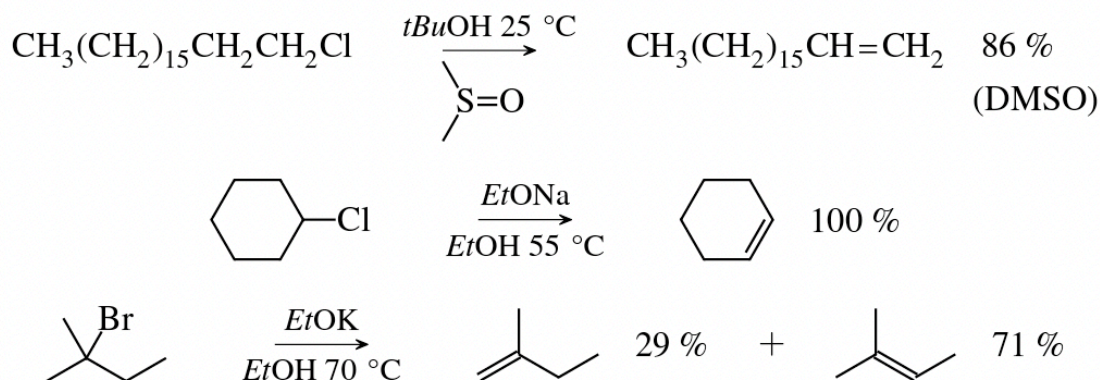


FIGURE 6.39 – Exemples de réactions de déshydrohalogénéation

Les sulfonates d'alkyle peuvent aussi subir des réactions de β -élimination (voir figure 6.40).

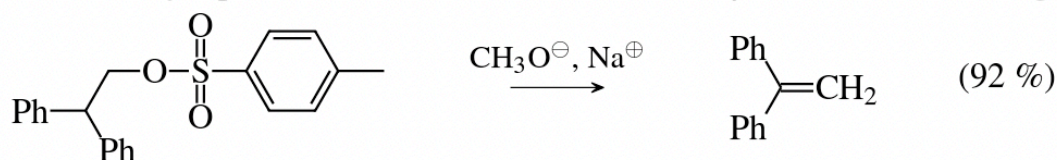


FIGURE 6.40 – β -élimination sur un sulfonate d'alkyle

Nous envisagerons dans cette partie l'utilisation d'ions ammonium quaternaire comme substrats : ils présentent une régiosélectivité intéressante dans les réactions de β -élimination, illustrée dans l'exemple présenté à la figure 6.41.

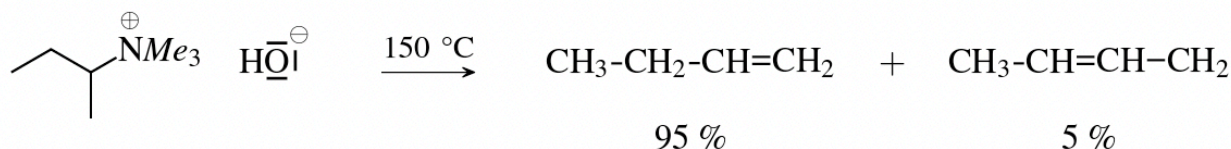


FIGURE 6.41 – β -élimination sur un ion ammonium quaternaire

Les conditions opératoires courantes sont :

- l'utilisation d'ions éthanolate $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}^-$ dans l'éthanol pour les substrats secondaires et tertiaires ;
- l'utilisation d'ion 2-méthylpropan-2-olate (*tert*-butanolate) $(\text{CH}_3)_3\text{CO}^-$ dans le DiMéthylSulfOxyde DMSO, $(\text{CH}_3)_2\text{S}=\text{O}$ pour les substrats primaires ;
- l'utilisation d'amidures, bases (très fortes) conjuguées d'amines comme le diisopropylamide de lithium (LDA).

La réaction est le plus souvent menée à température ambiante ou en chauffant le milieu réactionnel.

4.2 Régiosélectivité des réactions de 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 de la figure 6.39 : **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.

Les observations expérimentales réalisées au 19^e siècle avaient conduit à distinguer deux comportements remarquables. Dans le premier cas, le plus fréquent, la réaction de β -élimination fournit l'alcène le plus substitué comme produit majoritaire. Cette régularité de comportement a conduit ZAITSEV à énoncer la règle qui porte son nom.

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

Dans certaines conditions (liées à la nature du groupe partant et de la base), il est apparu que le produit majoritaire de la réaction de β -élimination pouvait être l'alcène le moins substitué. Ces réactions, étudiées par HOFMANN, l'ont conduit à énoncer une règle qui porte son nom.

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

Par extension, l'alcène le moins substitué produit d'une β -élimination est désigné comme produit HOFMANN de l'élimination.

Ces règles n'ont plus aujourd'hui qu'un intérêt historique, au mieux mnémotechnique car elles sont antérieures aux travaux d'élucidation des mécanismes réactionnels en chimie organique. Elles doivent être connues mais les points importants à retenir sont les éléments de justification (stabilité de l'alcène formé, acidité du proton en β).



La situation expérimentale la plus couramment rencontrée correspond à une orientation de type ZAITSEV. En conséquence, dans les exercices, en l'absence d'indications particulières ou de résultats expérimentaux, il est attendu du candidat qu'il propose une orientation de type ZAITSEV.

Exercice résolu

Régioisomérisie de la déshydrohalogénéation

On réalise la réaction de déshydrohalogénéation des 2-halogénobutanes, dans le DMSO, en présence d'ions 2-méthylpropan-2-olate (*tert*-butanolate). On observe la formation de deux produits régioisomères suivant les proportions de la table ci-dessous.

Halogénoalcane $\text{CH}_3\text{CHXCH}_2\text{CH}_3$	produit 1	produit 2
$\text{X} = \text{Cl}$	43	57
$\text{X} = \text{Br}$	33	67
$\text{X} = \text{I}$	21	79

Sachant que cette réaction suit la règle de ZAITSEV, donner la formule semi-développée des produits 1 et 2, et établir une règle empirique de validité de la règle de ZAITSEV suivant la polarisabilité du nucléofuge.

Réponse :

En appliquant la règle de ZAITSEV, on établit que le produit minoritaire 1 est le but-1-ène et le produit majoritaire 2 est le but-2-ène. On constate de manière empirique que plus l'atome d'halogène est polarisable, plus la règle de ZAITSEV est suivie avec un fort excès d'un régioisomère par rapport à l'autre (régioélectivité élevée).

4.3 Mécanisme bimoléculaire et cinétique de réaction

Nous avons signalé au paragraphe 3.5 que le mécanisme monomoléculaire (E1) ayant un carbocation comme intermédiaire réactionnel n'est réellement observé que dans le cas de réaction menée en l'absence de base forte. La réaction est alors lente. Dans le cas général, la réaction est concertée et constitue donc un acte élémentaire bimoléculaire noté E2 , qui peut être modélisé par les flèches de mouvement électronique présentées figure 6.42.

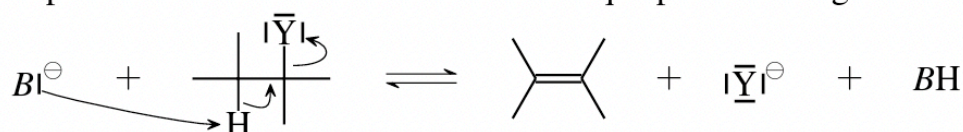


FIGURE 6.42 – Mécanisme de β -élimination bimoléculaire E2

La vitesse r de la réaction a alors l'expression :

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

Nous étudierons par la suite les propriétés des réactions de β -élimination de type E2.

4.4 Stéréosélectivité

La réaction de β -élimination présente une **stéréosélectivité élevée**. Pour déterminer la position du groupe partant et de l'atome d'hydrogène compatibles avec le déroulement stéréochimique de la réaction à une vitesse significative, des études ont été menées sur des substrats de type cyclohexane marqués isotopiquement avec du deutérium ($D = {}^2_1H$) et présentant une **conformation privilégiée**. 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*-périplanaire et *syn*-périplanaire). 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. Les résultats expérimentaux en systèmes acycliques amènent aux mêmes conclusions et permettent ainsi de suggérer la forme de l'état de transition de plus basse énergie pour le processus E2 présenté figure 6.43.

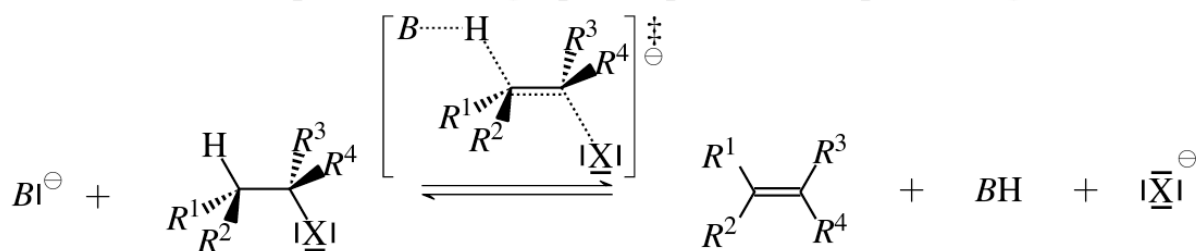


FIGURE 6.43 – État de transition du processus E2 pour lequel le nucléofuge et le proton éliminés sont en position décalée *anti* (*antipériplanaire*)

Étude d'un exemple

La déshydrohalogénéation du 2-bromobutane par les ions éthanolate dans l'éthanol est menée à 70 °C (figure 6.44).

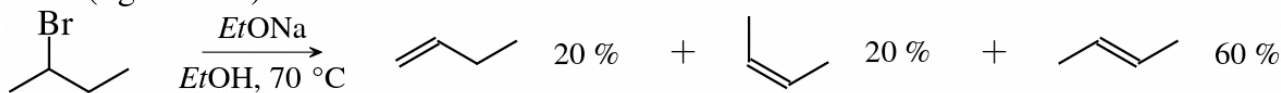


FIGURE 6.44 – Déshydrohalogénéation du 2-bromobutane

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 (figure 6.45).

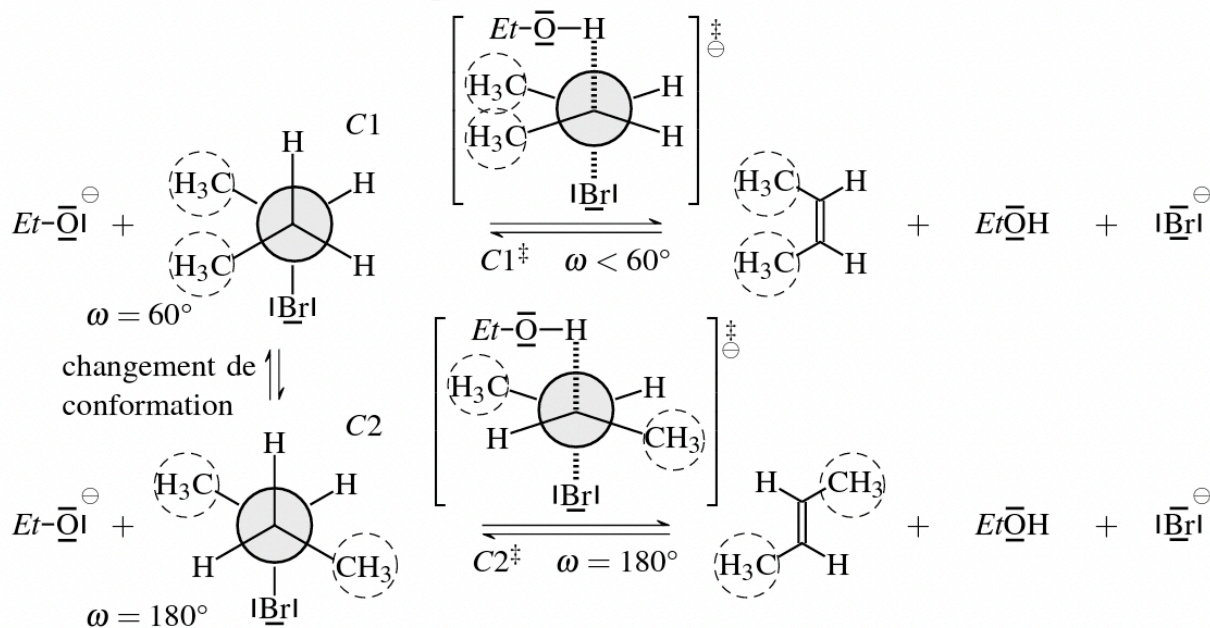


FIGURE 6.45 – Analyse de la stéréosélectivité de la déshydrohalogénéation du 2-bromobutane

Dans ces conformations des réactifs, les angles de torsion entre les groupes méthyle sont de l'ordre de 60° pour C1 (interaction butane gauche) et de 180° pour C2. Les interactions *gauches* Br/ CH_3 et Br/H sont identiques dans les deux cas.

Lors du déroulement de l'étape élémentaire d'élimination, les liaisons C-H et C-Br en *anti* s'étirent progressivement, et simultanément la géométrie des atomes de carbone entre lesquels la double liaison se forme se trouve modifiée. Initialement de géométrie tétraédrique, ces atomes de carbone évoluent durant le processus réactionnel vers une géométrie trigonale. Cette modification géométrique a des effets différents sur les deux conformères C1 et C2.

- Dans le cas de C1, l'angle dièdre entre les groupes méthyle est initialement de 60° et l'évolution vers des atomes de carbone trigonaux a pour effet de rapprocher les substituants méthyle. Dans $\text{C1}^\ddagger$, l'interaction stérique entre les groupes méthyle tend à augmenter lorsque le réactif évolue vers l'état de transition (voir figure 6.45 en haut).
- Dans le cas de C2, l'angle dièdre entre les groupes méthyle est initialement de 180° et l'évolution vers des atomes de carbone trigonaux est sans effet sur l'interaction entre les groupes méthyle. Dans $\text{C2}^\ddagger$, l'interaction stérique entre les groupes méthyle n'est pas différente de celle existant dans C2 (voir figure 6.45 en bas).

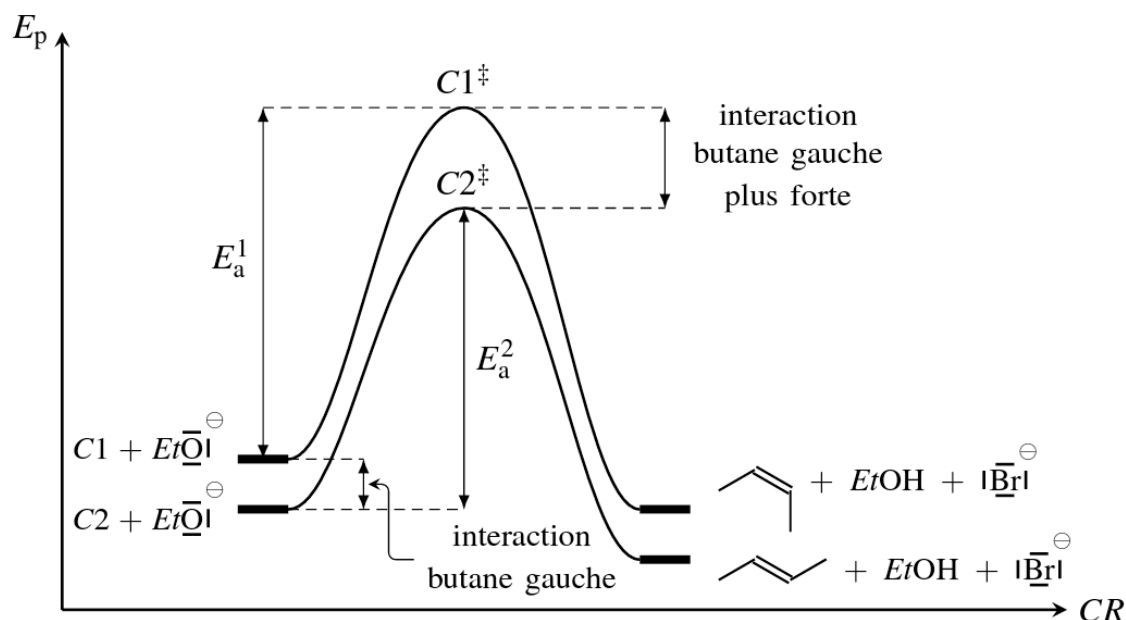


FIGURE 6.46 – Profils énergétiques de la déshydrohalogénéation du 2-bromobutane

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



Les réactions de β -élimination pour lesquelles le carbone α et le carbone β qui subit la perte de proton sont stéréogènes sont stéréospécifiques.

4.5 Influence de quelques facteurs

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

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

Les alcènes obtenus sont d'autant plus stables qu'ils sont substitués ; l'état de transition développant un caractère de double liaison C=C, il sera d'autant plus stable qu'il est porteur de plusieurs groupes alkyles. Le degré de substitution de l'alcène obtenu dépend aussi du degré de substitution de l'atome de carbone β , comme le montrent les résultats de la table 6.16. Les déshydrobromations des bromoalcanes primaires sont réalisées à 55 °C dans l'éthanol et en présence d'ions éthanolate.

Bromoalcane	Alcène	Type d'alcène	Rendement	$k_2 / \text{mol}^{-1} \cdot \text{L} \cdot \text{s}^{-1}$
$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{Br}$	$\text{CH}_2=\text{CH}_2$	non substitué	0,9 %	$1,6 \times 10^{-5}$
$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Br}$	$\text{CH}_3\text{CH}=\text{CH}_2$	monosubstitué	8,9 %	$5,3 \times 10^{-5}$
$\text{CH}_3\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{Br}$	$(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CH}_2$	disubstitué	59,5 %	$8,5 \times 10^{-5}$

TABLE 6.16 – Influence du degré de substitution du carbone β sur la constante de vitesse k_2 de la déshydrobromation suivant un mécanisme E2

Ces résultats sont analysés de la même façon que précédemment. Les rendements des deux premiers exemples sont très faibles car les produits de substitution nucléophile par les ions éthanolate sont essentiellement obtenus.

Influence du groupe partant

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

Halogénoalcanes et sulfonates

Avec des bases peu encombrées et des substrats peu encombrés, c'est la règle de ZAITSEV qui est observée : l'alcène le plus substitué (et de façon plus générale le plus stable) est préférentiellement obtenu. Dans le cas de substrats encombrés, il est possible d'observer une modification de l'orientation (voir figure 6.47, dans cette figure -OTs désigne le groupe partant tosylate)

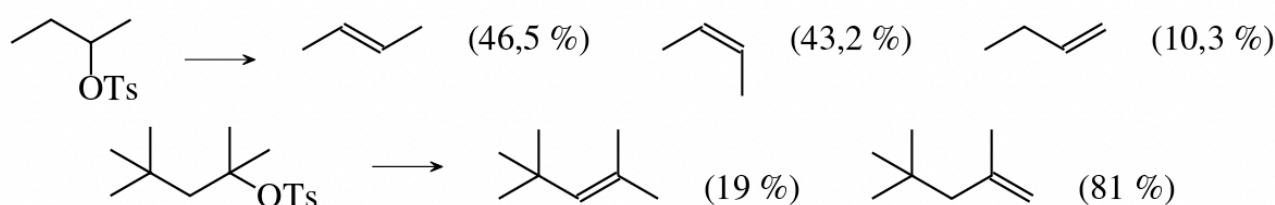


FIGURE 6.47 – Influence de l'encombrement stérique du substrat sur la régiosélectivité de la réaction de β -élimination : pourcentage d'alcènes obtenus lors de la solvolysé dans le mélange éthanol 80 % / eau 20 %

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

Ammonium quaternaire

En série acyclique, une préférence pour la formation de l'alcène le moins substitué est observée ; cette régiosélectivité de l'élimination en faveur de l'alcène le moins substitué est la **règle d'HOFMANN**. Le chauffage de l'hydroxyde du 2-hexyltriméthylammonium conduit majoritairement au hex-1-ène (figure 6.48).

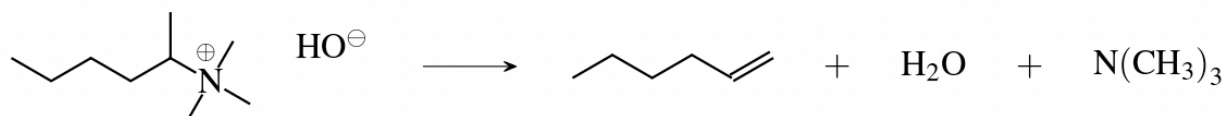


FIGURE 6.48 – Exemple d'orientation de type HOFMANN pour la formation d'alcène à partir d'ammonium quaternaire

La justification de cette règle est délicate : signalons que l'atome d'hydrogène le plus acide porté par le carbone en β réagit préférentiellement. Ce type de comportement est observé lorsque le groupe partant est chargé, par exemple dans le cas des sels de sulfonium qui contiennent un motif du type R_2S^+- .

Le protocole souvent utilisé est un traitement de l'iodure de tétraalkylammonium par l'oxyde d'argent (Ag_2O) en présence de traces d'eau, ce qui conduit au remplacement de l'anion iodure par l'anion hydroxyde et à la précipitation de l'iodure d'argent peu soluble. Le chauffage de l'hydroxyde de tétraalkylammonium produit l'alcène correspondant avec formation d'eau et d'une amine tertiaire. Cette séquence réactionnelle a été utilisée pour déterminer la structure des amines par analyse des alcènes formés. Aujourd'hui, les méthodes spectroscopiques d'analyse ont supplanté ces méthodes « chimiques ».

Influence de la base et du solvant

Le choix de la base est essentiel pour orienter la régiosélectivité de la réaction. Une base encombrée favorise l'orientation de type HOFMANN. La figure 6.49 illustre ce fait.

L'influence de la polarité du solvant peut être analysée de la même manière que pour le mécanisme S_N2 . En présence d'une base forte anionique, la **charge** est globalement la même pour les réactifs, l'état de transition et les produits. Elle est par contre **plus diffuse dans l'état de transition** que dans les autres états, et par conséquent une augmentation de polarité du solvant stabilise plus efficacement les réactifs que l'état de transition, diminuant ainsi légèrement la vitesse de la réaction.

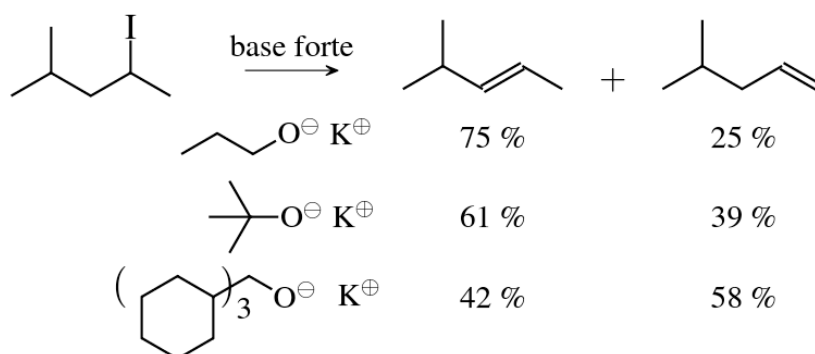


FIGURE 6.49 – Influence de l'encombrement stérique de la base forte sur la régiosélectivité de la réaction de déshydrohalogénéation



L'augmentation de polarité du solvant ralentit les réactions d'élimination de type E2.

L'influence du solvant est beaucoup plus importante pour la stéréosélectivité de la réaction, car il peut orienter vers une *syn*-élimination. L'utilisation d'un chloroalcane marqué au deutérium (figure 6.50) permet de mettre en évidence que certains solvants accélèrent le processus de *syn*-élimination par rapport à celui d'*anti*-élimination.

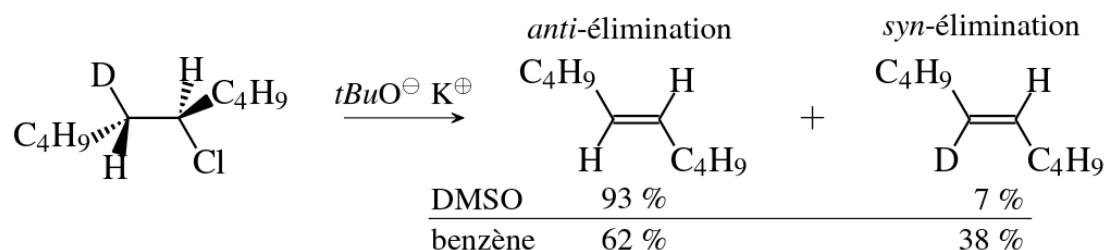


FIGURE 6.50 – Influence du solvant sur la stéréochimie de la déshydrochloration, analysée par un marquage au deutérium

Dans un solvant qui solvate bien les ions, le processus le plus rapide est celui de l'*anti*-élimination déjà étudiée. Dans un solvant tel que le benzène, les ions ne sont pas bien solvatés, et la base forte est donc présente sous forme d'une paire d'ions. Dans ces conditions, le contre-ion potassium assiste le départ de l'ion chlorure dans un état de transition cyclique à six centres (figure 6.51).

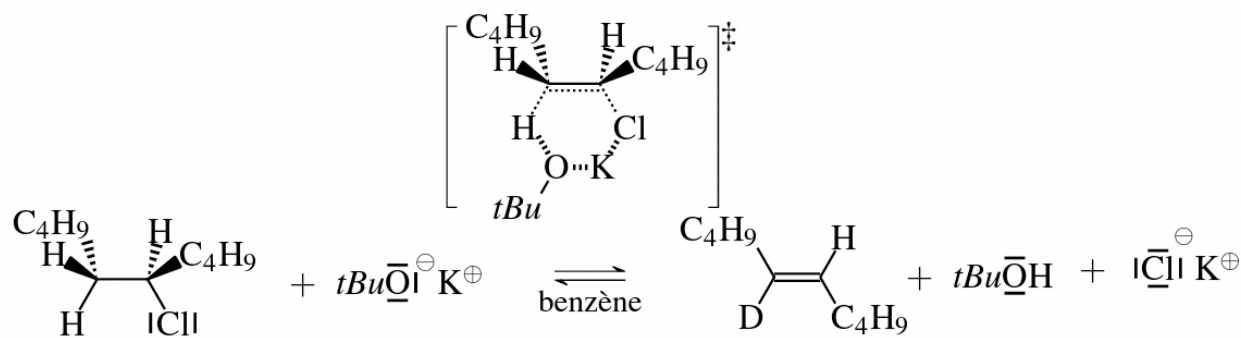


FIGURE 6.51 – État de transition à six centres lors de la déshydrochloration dans un solvant peu dissociant

5 Compétition entre substitution et β -élimination

Les notions de **nucléophilicité** (notion cinétique) et de **basicité** (notion thermodynamique) sont distinctes mais intimement liées. Citons par exemple les ions hydroxyde, base forte et bon nucléophile, ou les ions iodure, base très faible et très bon nucléophile. Il est donc difficile de déterminer *a priori* si le processus majoritaire sera la substitution nucléophile ou la β -élimination. La démarche la plus raisonnable est de réaliser l'expérience et de l'interpréter. Certains grands facteurs peuvent alors être dégagés.

5.1 Effets structuraux

Les deux facteurs orientant majoritairement la chimiosélectivité de la réaction sont **la classe du substrat** et la comparaison qualitative du **rapport nucléophilicité/basicité du réactif utilisé**. Les substrats qui ne possèdent pas de carbone β (ou sont dépourvus d'atomes d'hydrogène sur l'atome de carbone β) ne peuvent subir que des substitutions nucléophiles.

- Les substrats primaires réagissent essentiellement suivant un mécanisme S_N2 , même en présence d'une base forte comme les ions hydroxyde HO^- ou les ions alcoolate RO^- . L'augmentation du pourcentage de composé d'élimination est observée lorsque le substrat primaire est encombré en position β .
- Les substrats secondaires conduisent à des réactions pour lesquelles le mécanisme $E2$ est accéléré par rapport au mécanisme S_N2 . La proportion d'alcène augmente.
- Les substrats tertiaires réagissent essentiellement suivant le mécanisme $E2$, le mécanisme S_N1 étant trop lent pour entrer en compétition. La figure 6.52 illustre ces conclusions.

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 $(CH_3)_3CO^-$ ne conduisent à aucune substitution nucléophile contrairement aux ions méthanolate CH_3O^- . L'eau conduit presque essentiellement à des substitutions nucléophiles ($pK_A(H_3O^+/H_2O) = 0$) tandis que les ions hydroxyde ($pK_A(H_2O/HO^-) = 14$) conduisent partiellement à des β -éliminations. Les ions thiolates RS^- conduisent à moins de β -éliminations que les ions alcoolates RO^- correspondants.

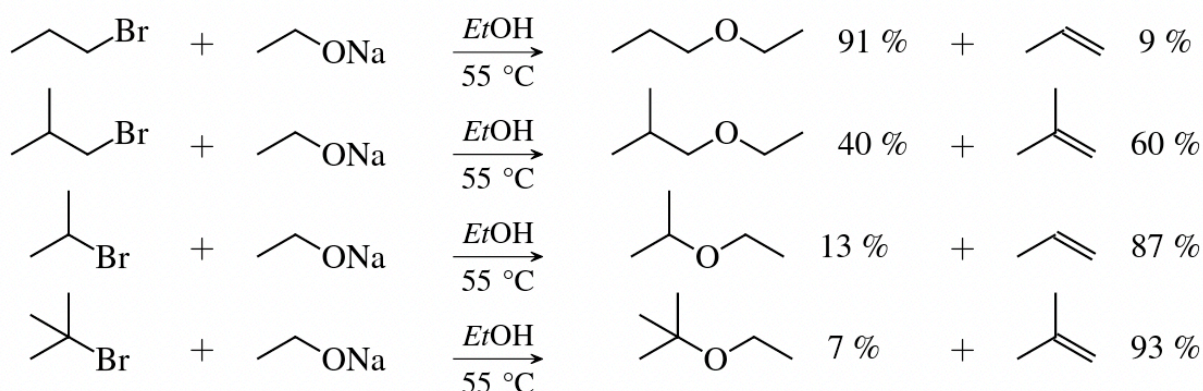


FIGURE 6.52 – Compétition entre substitution nucléophile et β -élimination lors de la réaction entre divers bromoalcane et l'éthanolate de sodium dans l'éthanol et à 55 °C

5.2 Autres paramètres : milieu, température

L'augmentation de polarité du solvant accélère plus le mécanisme S_N2 que le mécanisme E2. Par exemple, l'utilisation d'hydroxyde de potassium KOH dans l'éthanol conduit à un plus fort taux de β -élimination que l'hydroxyde de potassium dans l'eau. D'autre part, les réactions de **solvolyse** conduisent essentiellement au processus de substitution nucléophile, ce qui est mis à profit pour les substrats tertiaires.

Le choix de la température est certainement l'effet le plus facile à contrôler ; dans la plupart des cas :

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