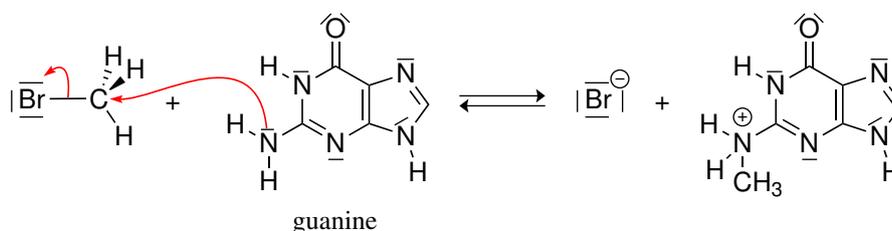


## Plan du cours

<b>Introduction</b>	<b>2</b>
<b>I. Présentation des substitutions nucléophiles aliphatiques</b>	<b>2</b>
I.1 Bilan	2
I.2 Origine de la transformation	4
I.3 Reconnaître un bon groupe partant	4
<b>II. Mécanismes limites de substitutions</b>	<b>5</b>
II.1 Substitution nucléophile bimoléculaire ( $S_N2$ )	6
II.1.a Mécanisme réactionnel	6
II.1.b Aspects cinétiques	7
II.1.c Aspects stéréochimiques	7
II.2 Substitution nucléophile monomoléculaire ( $S_N1$ )	9
II.2.a Mécanisme réactionnel	9
II.2.b Aspects cinétiques	10
II.2.c Aspects stéréochimiques	11
II.3 Compétition $S_N1$ / $S_N2$	13
<b>III. Influence de différents facteurs sur la vitesse des substitutions</b>	<b>15</b>
III.1 Influence du nucléophile	15
III.1.a Mécanisme $S_N1$	15
III.1.b Mécanisme $S_N2$	16
III.2 Influence du substrat (électrophile)	16
III.2.a Mécanisme $S_N1$	16
III.2.b Mécanisme $S_N2$	18
III.3 Influence du nucléofuge	18
III.4 Influence du solvant	18
<b>Synthèse</b>	<b>20</b>

## Introduction

Le bromométhane  $\text{CH}_3\text{Br}$  est un insecticide utilisé fréquemment en agriculture. Sa grande réactivité chimique est la raison pour laquelle il est utilisé. Cette forte réactivité est également responsable de sa haute toxicité. En effet, il réagit selon une réaction de **substitution** avec la guanine, un des constituants de l'ADN, ce qui peut provoquer des anomalies qui seraient responsables de certains cancers. Le mécanisme de cette réaction se déroule en une seule étape.



Le but de ce chapitre est d'étudier les réactions de substitution nucléophiles aliphatiques <sup>1</sup>.

## I. Présentation des substitutions nucléophiles aliphatiques

### I.1 Bilan

Dans une réaction de substitution nucléophile, il y a comme son nom l'indique remplacement d'un groupement par un autre sur une molécule.

#### Définitions

Lors d'une réaction de **substitution**, une espèce **nucléophile** ( $\text{Nu}^-$  ou  $\text{Nu}$ , chargée ou neutre) remplace un atome ou un groupe d'atome ( $\text{X}$ ) sur un atome de carbone saturé. Le bilan de la transformation est traduit par les équations suivantes :

- Pour un nucléophile chargé :



- Pour un nucléophile neutre :

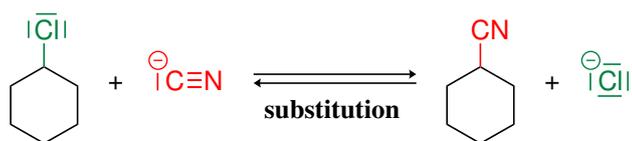


La réaction de substitution fait intervenir 2 partenaires qui ont la possibilité de réagir ensemble :

- Un **substrat électrophile** : une **espèce pauvre en électrons** qui est susceptible d'en accepter pour former une liaison covalente ;
- Un **réactif nucléophile** : une **espèce riche en électrons** qui est susceptible d'en céder pour former une liaison covalente.

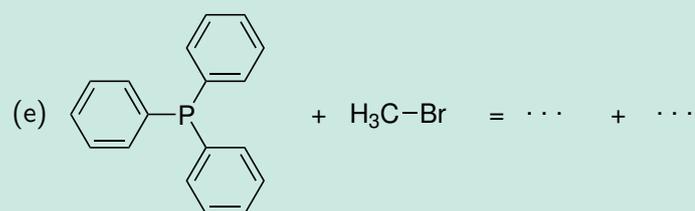
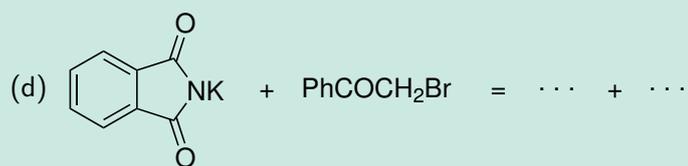
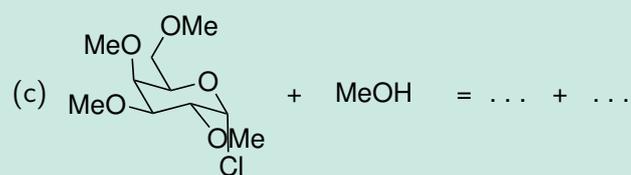
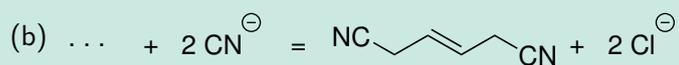
1. *Aliphatique* par opposition à *aromatique*

**Exemple :** le groupement fonctionnel nitrile ( $-\text{CN}$ ) remplace le groupement chloro ( $-\text{Cl}$ ).



### Application 1 : Bilans de substitutions

Compléter les bilans de substitution suivants :



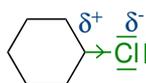
## I.2 Origine de la transformation

Reprenons l'exemple de la substitution du groupement chloro dans le chlorocyclohexane par l'ion cyanure. On avait donc un électrophile et un nucléophile. Essayons de comprendre quelle est l'origine de la transformation d'un point de vue microscopique.

Observons d'abord le nucléophile. Celui-ci est chargé, mais le raisonnement sera bien sûr similaire pour un nucléophile neutre. Le nucléophile possède un excédant d'électron. Il est capable de céder un doublet d'électron.



Le substrat électrophile possède une liaison fragile. La fragilité de cette liaison est due à sa polarité, on a (sur l'échelle de PAULING) les électronégativités suivantes :  $\chi(\text{C}) = 2,55$  et  $\chi(\text{Cl}) = 3,16$ . L'électronégativité étant plus forte pour le chlore que pour le carbone, les électrons sont davantage localisés au niveau du chlore qu'au niveau du carbone. Le chlore possède une charge partielle  $\delta^-$  et le carbone une charge partielle  $\delta^+$ .



### Important

On dit que l'atome de chlore exerce un **effet inductif attracteur** sur l'atome de carbone.

Une substitution nucléophile ne peut pas se faire avec n'importe quels groupements.

## I.3 Reconnaître un bon groupe partant

On a vu que dans le cas de la liaison C–Cl, la polarité jouait en faveur de la rupture de la liaison. La liaison carbone - halogène est également **polarisable**.

### Définition : polarisabilité

La **polarisabilité** est la capacité d'un édifice à **se déformer** sous l'effet d'un **champ électrique extérieur**  $\vec{E}_{\text{ext}}$ .

Ici, le champ électrique est la modélisation de la paire d'électron apportée par le nucléophile. Plus la liaison carbone - halogène sera polarisable, plus le doublet d'électrons du nucléophile provoquera une déformation du nuage électronique de la liaison susceptible de se briser.

On peut alors établir des relations d'ordre entre les groupes partant, appelés également **nucléo-fuges**.

### Définition : nucléofuge

Un **nucléofuge** (ou **groupe partant**) est une entité chimique qui se détache d'une molécule en emportant un doublet non liant lors de la rupture d'une liaison covalente.

Pour classer la **nucléofugacité** de différents groupements, il est d'usage de comparer plusieurs paramètres :

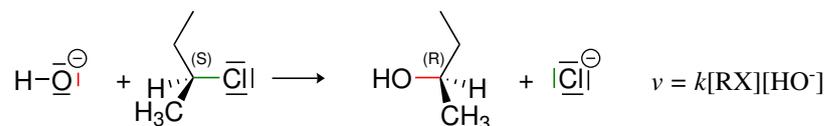
- **Polarisabilité de la liaison à rompre** : plus elle est polarisable, plus elle sera facile à briser.
- **Stabilité de l'entité chimique libérée** : l'espèce libérée est d'autant plus nucléofuge qu'elle est stable une fois libérée.

**Exemple :**

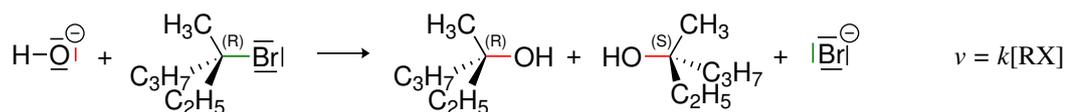
## II. Mécanismes limites de substitutions

Observons les résultats expérimentaux pour les deux transformations suivantes :

- La réaction entre l'ion hydroxyde et le 2-chlorobutane donne un unique produit de configuration S et la loi de vitesse est d'ordre global 2.



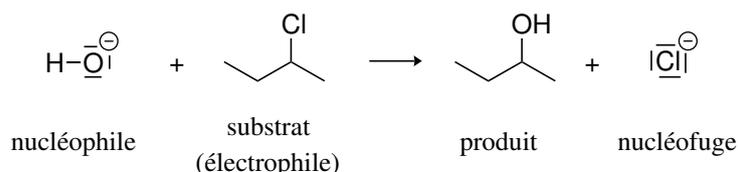
- La réaction entre l'ion hydroxyde et le (3R)-3-bromooctane donne un mélange contenant autant de produit R que de produit S, avec une loi de vitesse d'ordre global 1.



C'est l'étude du **mécanisme réactionnel** qui va nous permettre d'expliquer ces observations.

## II.1 Substitution nucléophile bimoléculaire (S<sub>N</sub>2)

On reprend donc le premier exemple. Dans cette transformation, le groupement hydroxyde vient remplacer l'atome de chlore.



### II.1.a Mécanisme réactionnel

Le mécanisme réactionnel d'une S<sub>N</sub>2 se réalise en **un seul** acte élémentaire. L'approche du nucléophile et le départ du nucléofuge se déroulent au cours de la même étape. On parle alors de **mécanisme concerté**.

Le nucléophile étant chargé en électron, il approche du côté opposé du groupement partant afin de minimiser les interactions électrostatiques. On dit qu'il s'agit d'une **attaque dorsale**.

On peut représenter le complexe activé (il s'agit de la géométrie de l'édifice moléculaire correspondant au niveau d'énergie de l'état de transition, cf. cours de cinétique) dans lequel la liaison C–O se forme, et la liaison C–Cl se brise.

### II.1.b Aspects cinétiques

La loi de vitesse de cette réaction s'écrit en fonction des concentrations des deux réactifs :

$$\nu = k[\text{HO}^-] \cdot [\text{RCl}]$$

Ce résultat est bien sûr généralisable à tous les exemples qui suivent un mécanisme de S<sub>N</sub>2.

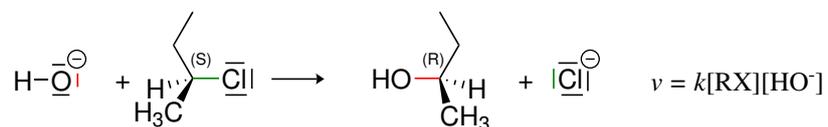
Le **profil énergétique** de cette réaction est représenté ci-dessous. Puisqu'il n'y a qu'une seule étape, nous ne trouvons qu'un seul maximum d'énergie sur cette représentation.

### II.1.c Aspects stéréochimiques

Cela a été évoqué précédemment, le nucléophile approche du côté opposé au nucléofuge. Nous avons un « retournement » de chaque liaison ce qui inverse l'environnement du carbone qui subit la substitution. On appelle ce phénomène l'**inversion de WALDEN**. On peut faire le parallèle avec le retournement d'un parapluie par temps de vent :



On reprend le même exemple pour la  $S_N2$ . Il existe deux énantiomères du produit de substitution, mais il n'y a qu'un seul des deux qui est formé. Cette réaction est donc stéréosélective.



#### Définition : réaction stéréosélective

Une réaction est dite **stéréosélective** si, pouvant donner plusieurs stéréoisomères d'un même produit, elle en donne majoritairement un.

#### Conséquence : stéréosélectivité de la $S_N2$ ?

La réaction de  $S_N2$  sur un substrat chiral est une réaction **stéréosélective**.

#### 📝 Application 2 : stéréospécificité

La réaction de l'exemple précédent est-elle stéréospécifique ?

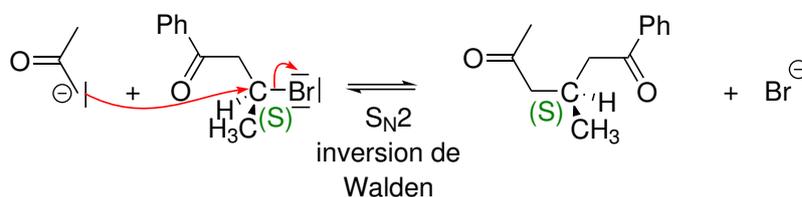
### Définition : réaction stéréospécifique

Une réaction est dite **stéréospécifique** si la configuration du réactif induit la configuration du produit.

### Propriété : stéréospécificité de la $S_N2$ ?

La  $S_N2$  est une réaction **stéréospécifique** (anti) car l'addition en anti du nucléophile par rapport au nucléfuge provoque une relative de configuration.

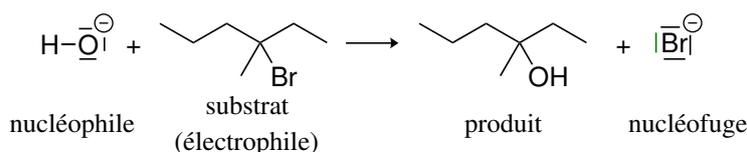
● **Remarque** : L'inversion de WALDEN n'est pas synonyme d'inversion de configuration ! En effet, dans la  $S_N2$  suivante, il y a inversion de WALDEN, mais pas inversion de configuration.



Cette situation est assez rare mais peut arriver. C'est la raison pour laquelle on parlera plutôt d'inversion **relative** de configuration.

## II.2 Substitution nucléophile monomoléculaire ( $S_N1$ )

On reprend le second exemple. Dans cette transformation, le groupement hydroxyde vient remplacer l'atome de brome.



### II.2.a Mécanisme réactionnel

Le mécanisme réactionnel d'une  $S_N1$  se déroule en **deux** actes élémentaires. La première étape est le départ du nucléofuge : il s'agit de l'**étape cinétiquement déterminante**<sup>2</sup>. La deuxième étape consiste en l'addition du nucléophile sur le carbocation.

.....  
.....

2. Rappel : l'ECD est l'étape la plus lente, c'est celle qui impose la vitesse à la réaction

.....  
.....  
.....  
.....  
Ici, il n'y a pas d'attaque dorsale, puisque la première étape donne lieu à la formation d'un carbocation plan.

### II.2.b Aspects cinétiques

Puisque l'ECD est la première étape, la vitesse de la réaction s'écrit :

$$v = v_{\text{ECD}} = k_1 [\text{RBr}]$$

en notant  $k_1$  la constante de vitesse de la première étape.

Le profil énergétique est représenté ci-après :

*Commentaires sur l'allure du profil :*

- Il y a deux maximum (locaux) d'énergie correspondant aux états de transition des deux étapes.
- Contrairement au profil de la  $S_N2$ , on remarque la présence d'un **intermédiaire réactionnel** : remarquable par un minimum local d'énergie.
- Parmi les deux étapes, la première nécessite une **énergie d'activation** plus importante que l'autre ( $\mathcal{E}_{a,1} > \mathcal{E}_{a,2}$ ). Rappelons la loi d'ARRHÉNIUS qui relie l'énergie d'activation à la constante

de vitesse de l'étape :

$$k = A \exp\left(-\frac{\mathcal{E}_a}{RT}\right)$$

donc on retrouve bien que l'étape 1 est plus lente que l'étape 2 ( $k_1 < k_2$ ).

### II.2.c Aspects stéréochimiques

La première étape (départ du nucléofuge) conduit à la formation du carbocation.

#### Application 3 : géométrie du carbocation

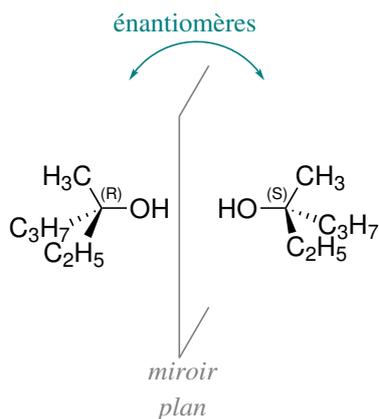
Justifier la géométrie d'un carbocation autour du carbone chargé.

#### Important

La géométrie d'un carbocation est (toujours !) **trigonale plan**.

Il est possible de rendre compte de la géométrie plane du carbocation en écrivant sa représentation de CRAM.

Dans le mécanisme, la deuxième étape consistant en l'addition du nucléophile. Cette addition peut se faire de manière équivalente d'un côté ou de l'autre du carbocation. Statistiquement, nous avons autant de produit issu d'un attaque que de l'autre. On obtient donc 50 % d'un stéréoisomère et 50 % de l'autre.



Si l'on change la configuration du substrat, cela n'a aucun effet sur la configuration des produits, puisque le passage par le carbocation plan « efface » toute stéréochimie du centre subissant l'attaque du nucléophile.

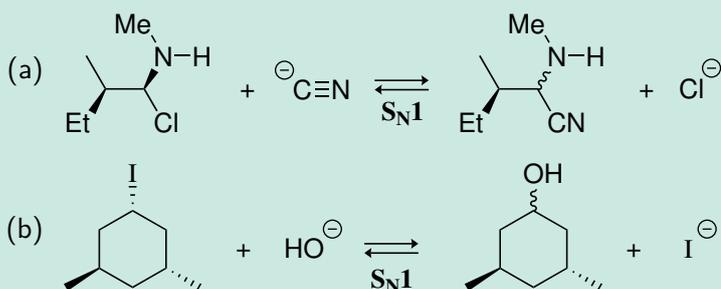
#### Conséquence : sélectivités de la $S_N1$ ?

La réaction de  $S_N1$  n'est **ni stéréosélective, ni stéréospécifique**.

☛ **Remarque** : Attention, ce ne sont pas toujours des énantiomères qui sont obtenus, cela dépend du nombre de carbones stéréogènes sur le substrat.

#### 📝 Application 4 : stéréochimie des produits d'une $S_N1$

Donner la représentation de C<sub>RAM</sub> (complète) des produits obtenus lors des  $S_N1$  suivantes. Indiquer leur relation de stéréoisomérisie.



## II.3 Compétition S<sub>N</sub>1/ S<sub>N</sub>2

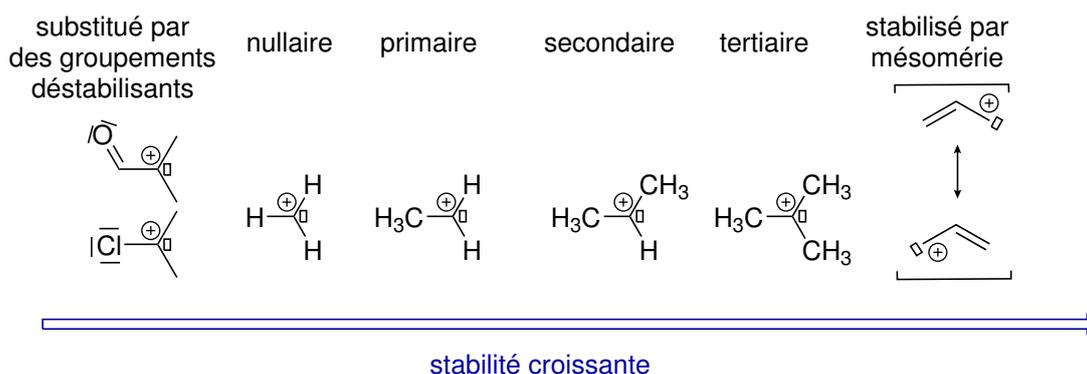
Lorsqu'un nucléophile et un électrophile réagissent par réaction de substitution nucléophile, la réaction se fait soit par un mécanisme de S<sub>N</sub>1 ou de S<sub>N</sub>2.

Le paramètre principal qui détermine si la réaction suit un mécanisme ou l'autre est la **stabilité du carbocation** : **plus le carbocation est instable, plus sa durée de vie est courte**. Ainsi, un substrat dont le carbocation formé serait **très peu stable réagira plutôt par un mécanisme de S<sub>N</sub>2** tandis qu'un substrat dont le carbocation formé serait **stable réagira plutôt par un mécanisme de S<sub>N</sub>1**.

### Propriété : stabilité d'un carbocation

Un **carbocation** est d'autant plus **stabilisé** que la **charge positive est stabilisée** par des **groupes donneurs** (par exemple des groupes alkyles qui sont inductifs donneurs +I, ou bien d'autres groupes donneurs par effet mésomère +M).

### Carbocation



### Méthode 1 : déterminer le mécanisme le plus probable d'une S<sub>N</sub>

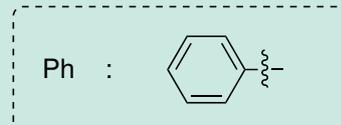
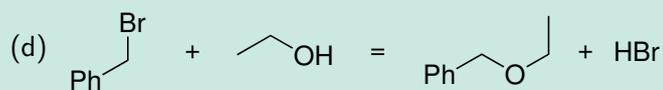
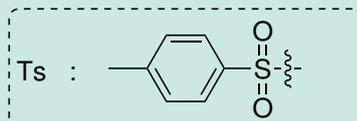
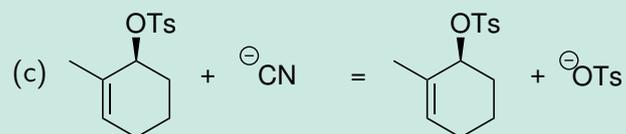
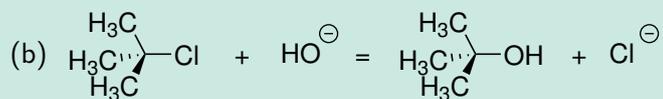
Pour déterminer si une S<sub>N</sub> se fait par un mécanisme de S<sub>N</sub>1 ou de S<sub>N</sub>2, on retiendra le critère suivant :

- si le carbocation est **stabilisé** par des effets inductifs ou mésomères donneurs, la réaction suit un mécanisme de S<sub>N</sub>1 ;
- si le carbocation n'est **pas stabilisé** par des effets inductifs ou mésomères donneurs, la réaction suit un mécanisme de S<sub>N</sub>2.

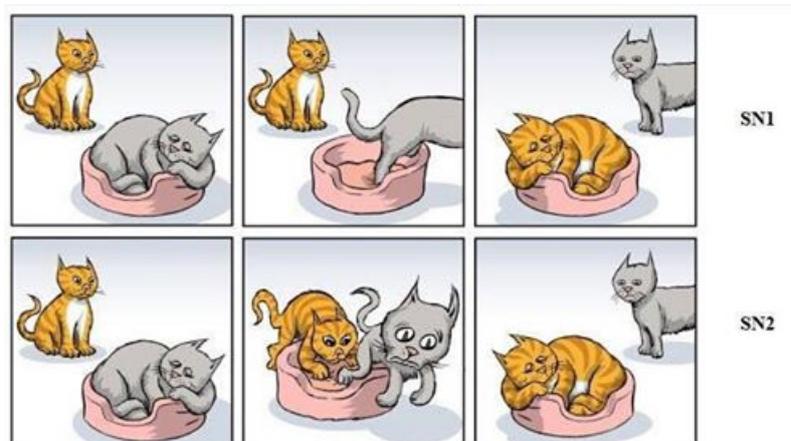
La plupart du temps, la **classe** du carbocation est une bonne indication : si il est **primaire** (ou **nullaire**) alors le mécanisme le plus probable est S<sub>N</sub>2 alors que si il est **tertiaire** le mécanisme le plus probable est S<sub>N</sub>1. Si le carbocation est **secondaire**, il n'est **pas possible de trancher**.

### Application 5 : S<sub>N</sub>1 ou S<sub>N</sub>2 ?

Dans chaque cas, quelle est le mécanisme le plus probable entre S<sub>N</sub>1 et S<sub>N</sub>2.



Pour conclure cette partie sur le choix du mécanisme, une image vaut parfois plus que de longs discours :



## 🐾 Pour aller plus loin...

### III. Influence de différents facteurs sur la vitesse des substitutions

Dans cette partie, on s'intéresse à l'influence de certains facteurs intervenant lors des réactions de substitutions sur la vitesse de la transformation : il est alors important, dans chaque cas, de discuter du mécanisme suivi par la réaction. En effet, au vu des mécanismes de nature différente, les différents paramètres ne vont pas avoir le même impact selon le déroulé de la réaction selon une  $S_N1$  ou une  $S_N2$ .

#### Important : confusion cinétique - thermodynamique

Pour des réactions dont on discute de la **cinétique** (*ie.* des réactions sous « contrôle cinétique »), il faut s'efforcer de parler de **facilité** de réaction, ce qui signifie que la réaction se fait à **vitesse** élevée.

Le concept de **réaction favorable** (ou favorisée) fait plutôt référence à la **thermodynamique**.

#### III.1 Influence du nucléophile

Ici on va discuter de l'influence du nucléophile, c'est-à-dire de sa force. On parle d'un « bon nucléophile », ou d'un « nucléophile fort », lorsqu'il peut céder facilement un doublet d'électron. Un nucléophile sera - en général - d'autant plus fort qu'il sera petit, et chargé négativement.

##### III.1.a Mécanisme $S_N1$

Lors du mécanisme de  $S_N1$ , le nucléophile **n'intervient pas dans la première étape**. Or, la première étape est l'étape cinétiquement déterminante. Le fait qu'il soit « un bon » nucléophile ou non

ainsi que sa concentration n'influencent donc pas la vitesse.

#### Conclusion

La nucléophile **n'a aucune influence** sur la réaction de  $S_N1$ .

### III.1.b Mécanisme $S_N2$

Lors du mécanisme de  $S_N2$ , le nucléophile **intervient** dans l'étape qui dicte la vitesse de la réaction (qui est d'ailleurs l'unique étape du mécanisme). Ainsi, si l'on augmente sa concentration, la vitesse  $v = k[\text{Nu}] \cdot [\text{RX}]$  augmente. Par ailleurs, plus le nucléophile sera fort, plus l'étape d'attaque sera favorisée cinétiquement (facile).

#### Conclusion

La réaction de  $S_N2$  est d'autant plus **facile** que le nucléophile est **bon** et en **quantité importante**.

### III.2 Influence du substrat (électrophile)

#### III.2.a Mécanisme $S_N1$

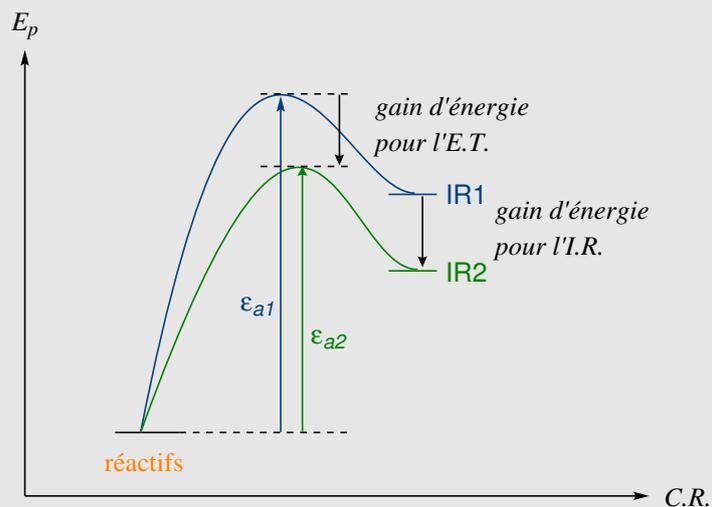
Pour le mécanisme de  $S_N1$ , c'est la classe (nullaire, primaire, secondaire ou tertiaire) du substrat qui importe : plus la classe du substrat est importante, plus celle du carbocation le sera également, ce qui le stabilisera. Le carbocation est un intermédiaire réactionnel : plus il est stable et plus il se formera facilement (vite). Cela peut s'expliquer par le postulat de HAMMOND.

#### postulat de Hammond

Sur un **profil d'énergie potentielle**, deux états successifs qui sont **énergétiquement proches** sont **structurellement proches** et inversement.

Jusque là, le lien n'est peut-être pas évident...

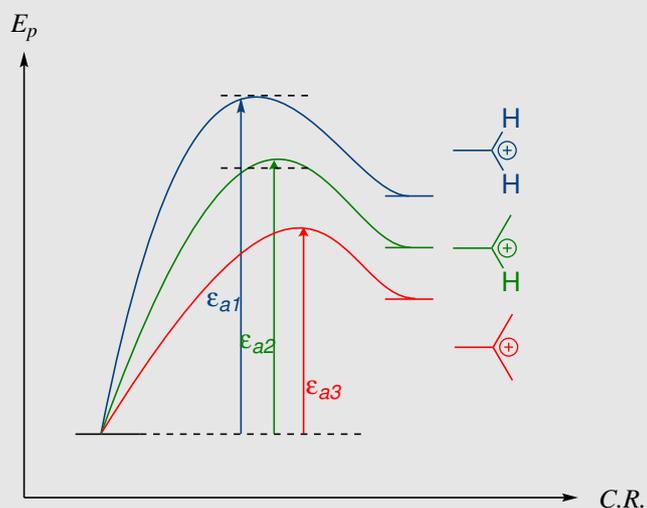
Lorsqu'une étape d'un mécanisme conduit à la formation d'un intermédiaire réactionnel relativement haut en énergie par rapport aux réactifs, la structure du complexe activé est proche de celle de l'intermédiaire réactionnel, donc l'état de transition est proche de l'intermédiaire réactionnel en terme d'énergie.



### Important

Tout ce qui stabilise l'intermédiaire réactionnel stabilise l'état de transition.

Il reste à comparer les niveaux d'énergie des carbocations entre eux : un carbocation tertiaire est plus stable qu'un secondaire lui-même plus stable qu'un primaire.



On a alors la relation d'ordre suivant :

$$\epsilon_{a,1} > \epsilon_{a,2} > \epsilon_{a,3}$$

ce qui, par loi d'ARRHÉNIUS, nous donne l'ordre suivant sur les constantes de vitesse :

$$k_1 > k_2 > k_3$$

### Conclusion

Dans le cas d'une réaction de  $S_N1$ , plus le carbocation est **stabilisé**, plus la réaction est **rapide**.

### III.2.b Mécanisme $S_N2$

Lors du mécanisme de  $S_N2$ , l'approche du nucléophile est facilitée si la gêne stérique est minimisée. Dans le cas des substrats tertiaires, l'encombrement est plus important que dans le cas des substrats secondaires, eux-même plus encombrés que les substrats primaires.

Plus la gêne stérique est importante, plus la répulsion est forte dans la structure du complexe activé et plus l'état de transition est haut en énergie : la réaction est alors plus lente.

### Conclusion

Dans le cas d'une réaction de  $S_N2$ , plus le substrat est **substitué**, plus la réaction est **lente**.

### III.3 Influence du nucléofuge

Qu'il s'agisse d'un mécanisme de  $S_N1$  ou d'un mécanisme de  $S_N2$ , le départ du nucléofuge constitue l'étape fixant la vitesse de la substitution. Plus la liaison entre le carbone et l'atome du groupe partant est facile à briser, plus elle facilitera la substitution.

### Conclusion

Plus le nucléofuge est bon, plus la réaction de substitution est **rapide**.

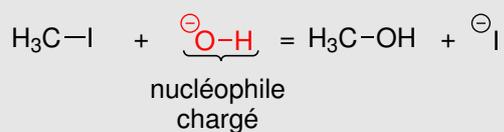
On a vu précédemment (partie I.3) l'ordre de réactivité des halogénoalcane, celle-ci est dû à la polarisabilité de la liaison carbone-halogène.

### III.4 Influence du solvant

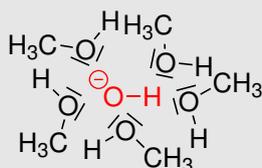
Le choix du solvant peut avoir une influence non-négligeable sur les vitesses des substitutions nucléophiles. Cette influence va dépendre de la nature des espèces en jeu.

- Pour un **mécanisme  $S_N1$** , le carbocation est chargé. Ainsi, l'utilisation d'un solvant prolaire (facilitant la séparation des charges, *ie.* « dissociant ») facilitera la réaction.
- Pour un **mécanisme  $S_N2$** , les choses se compliquent, car cela dépend de la nature du nucléophile (chargé ou non).

- \* Si le nucléophile est **chargé**, il sera davantage stabilisé dans un solvant polaire/dissociant.



**Exemple :** solubilisation favorable d'un ion dans un solvant protique et polaire tel que le méthanol.



L'état initial de la réaction est donc d'autant plus bas en énergie que le solvant est polaire/dissociant : la réaction est moins facile.

- \* Si le nucléophile est **neutre**, alors l'effet est inverse et parfois très important. Il est alors difficile de prévoir une stabilisation ou non des produits/réactifs.

# SYNTHÈSE

## Les « savoir »

- ☞ Définir et écrire le bilan d'une réaction de substitution.
  - ☞ Définir un réactif nucléophile et un réactif électrophile.
  - ☞ Définir la polarisabilité d'un édifice. Quel est le lien entre la polarisabilité et la réactivité d'un halogénoalcane ?
  - ☞ Définir un nucléofuge.
  - ☞ Comment s'écrit la loi de vitesse d'une réaction de substitution suivant un mécanisme de type  $S_N2$  ? Dessiner le profil énergétique de ce mécanisme.
  - ☞ Quelle est l'étape cinétiquement déterminante d'une réaction de substitution suivant un mécanisme de type  $S_N1$  ? Dessiner le profil énergétique de ce mécanisme.
  - ☞ Donner la définition d'une réaction stéréosélective.
  - ☞ Donner la définition d'une réaction stéréospécifique.
  - ☞ De la  $S_N1$  et la  $S_N2$ , quelle est la réaction stéréosélective ? stéréospécifique ?
  - ☞ Donner un ou plusieurs critère(s) pour trancher entre un mécanisme de  $S_N1$  et de  $S_N2$ .
- 
- ☞ Énoncer le postulat de HAMMOND.
  - ☞ Décrire l'influence de la force du nucléophile sur la vitesse d'une substitution.
  - ☞ Décrire l'influence de la stabilité et de l'encombrement du substrat sur la vitesse d'une substitution.
  - ☞ Décrire l'influence du nucléofuge sur la vitesse d'une substitutio.

## Les « savoir-faire »

- 🔗  $S_N2$  : mécanisme, profil énergétique, loi de vitesse.
  - 🔗  $S_N1$  : mécanisme, profil énergétique, loi de vitesse.
  - 🔗 Aspects stéréochimiques des réactions de substitution.
- 
- 🔗 Influences des paramètres suivants sur une réaction de substitution : force du nucléophile, nature du nucléofuge, classe du substrat, solvant.