

# Les Substitutions Nucléophiles

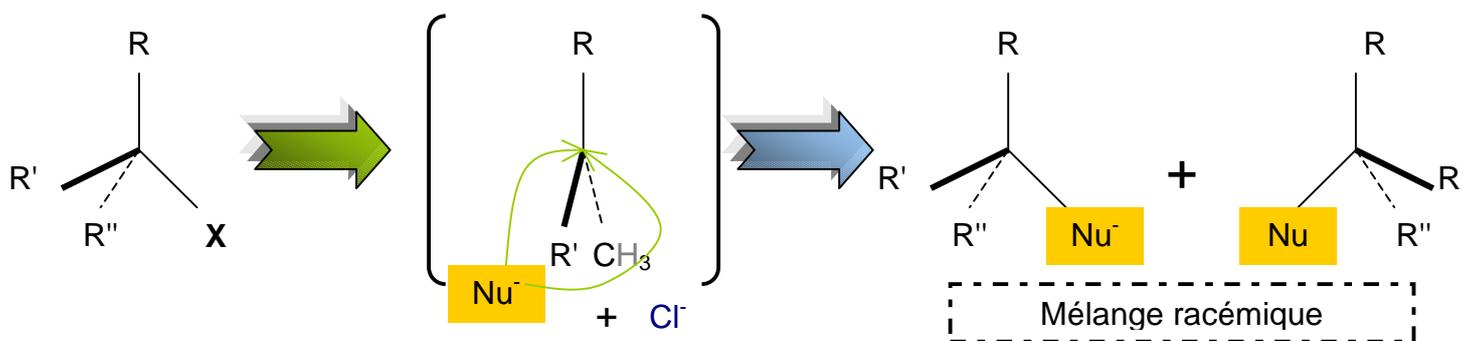
## Sur les carbones saturés

### I\_ Généralités

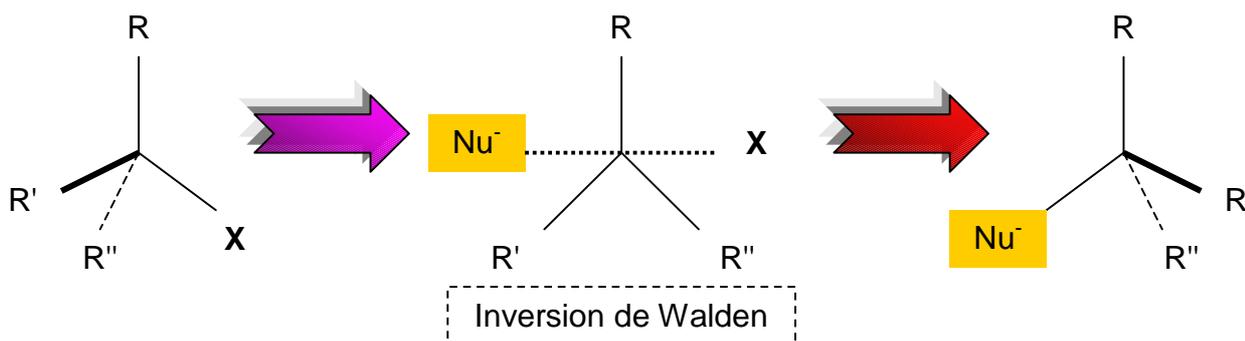
#### A. Introduction

La substitution nucléophile consiste à remplacer un **groupe partant** par un nucléophile. Il existe deux manières différentes de procéder :

– Le *groupe partant se sépare* de la molécule, qui forme alors un **carbocation**. Celui-ci se fait ensuite *attaquer par le nucléophile*. On obtient un **mélange racémique**. Cette réaction est une **SN<sub>1</sub>**.

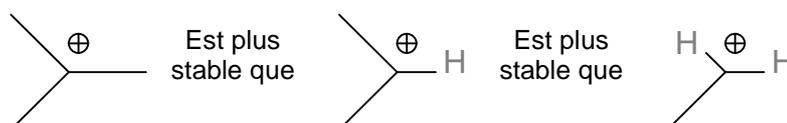


– Le *nucléophile se lie* à la molécule en *chassant le groupe partant*, en une seule étape. On obtient **l'énantiomère inverse**. Cette réaction est une **SN<sub>2</sub>**.



#### B. Stabilité du carbocation

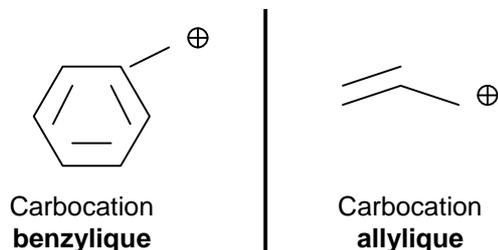
Un carbocation est un **intermédiaire**, où un carbone a une case électronique vide. *Plus un carbocation est substitué, plus il est stable.*



Cette accroissement de stabilité est du à des **effets d'hyperconjugaison**. Lorsqu'un groupement CH<sub>3</sub> (entre autres) est lié au carbocation, les orbitales de

chaque hydrogène se recouvrent plus ou moins avec l'orbitale vide du carbocation, stabilisant ainsi sa charge positive.

Certains carbocations peu substitués peuvent tout de même être formés. Ils sont alors stabilisés par mésomérie.



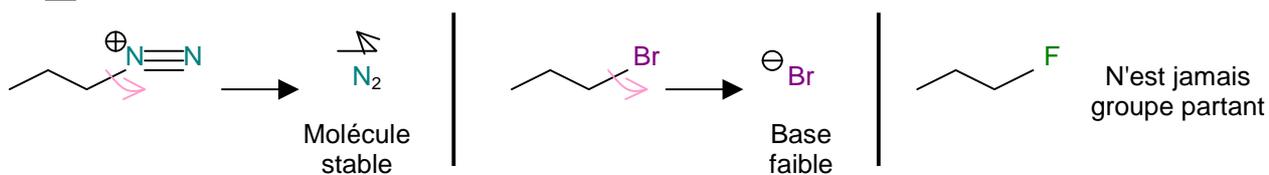
### C. Notion de groupe partant

Pour qu'un groupement soit considéré un bon **groupe partant**, il doit satisfaire certaines conditions :

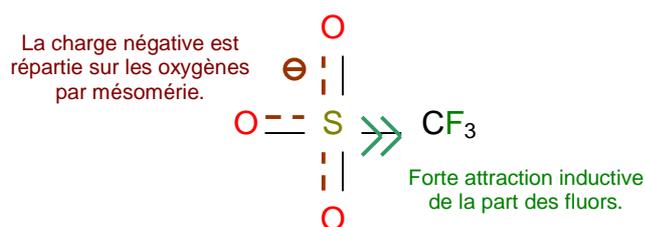
→ L'anion formé est une base faible, il est donc faiblement lié au carbone d'origine

→ La molécule formée est stable

Ex :

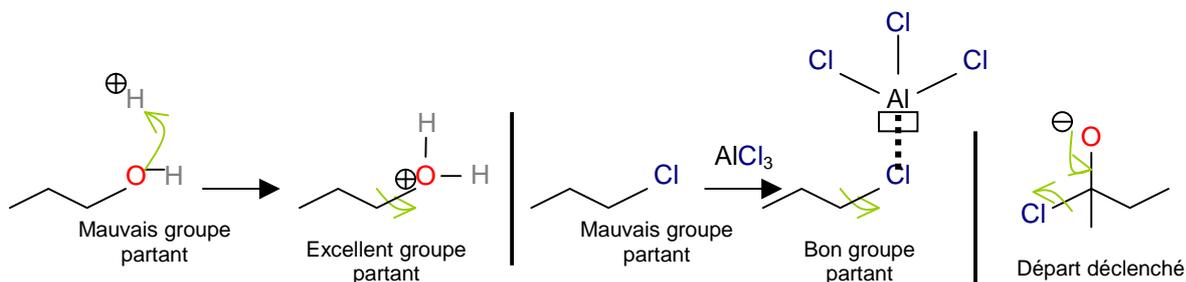


Le meilleur groupe partant est le **triflate**. C'est une base très faible (son acide conjugué est très puissant) et sa charge négative est très stabilisée par résonance et grâce aux effets inductifs forts de  $-\text{CF}_3$ . De plus les effets mésomères et les liaisons fortement covalentes (atomes très électronégatifs avec des atomes de valence élevée) maintiennent fortement la stabilité de ce groupement.



Un groupement peut être **activé** pour devenir un bon groupe partant. Pour cela un autre atome peut se lier ou son nuage électronique peut être modifié, ou bien une réaction intramoléculaire le pousse à partir.

Ex :



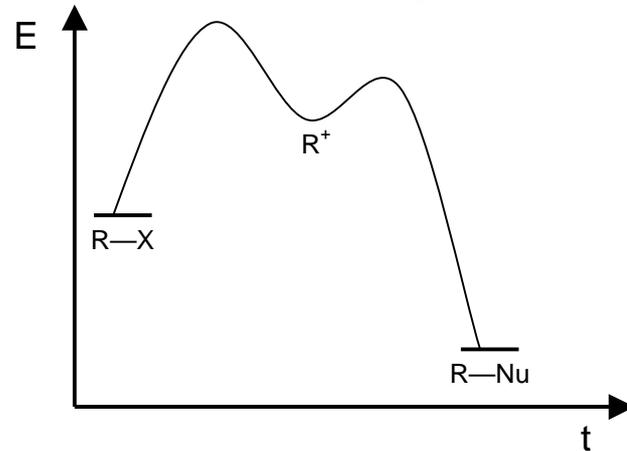
## II SN<sub>1</sub>

### A. Généralités

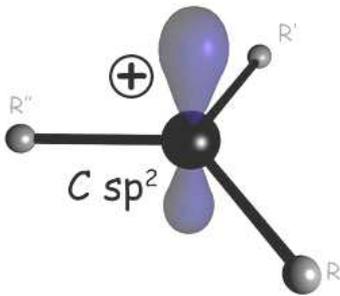
Le mécanisme de la SN<sub>1</sub> s'effectue en deux étapes successives : le départ du **groupe partant**, en formant un **carbocation**, puis l'attaque nucléophile sur la charge positive.

La première étape est la plus lente, on dit qu'elle est cinétiquement déterminante. La vitesse de la réaction est donc influencée par la facilité avec laquelle le groupe partant se sépare de la molécule, et par la stabilisation, ou solvation, du carbocation et de l'anion formé.

La vitesse de cette réaction ne dépend alors que de la concentration de la molécule de départ :  $v = k_1[RX]$ .



### B. Stéréochimie



Le carbocation formé lors de la SN<sub>1</sub> est plan, son orbitale p vide parallèle à ce plan. Le nucléophile peut donc attaquer d'un côté ou de l'autre. On forme alors deux molécules **énantiomères**.

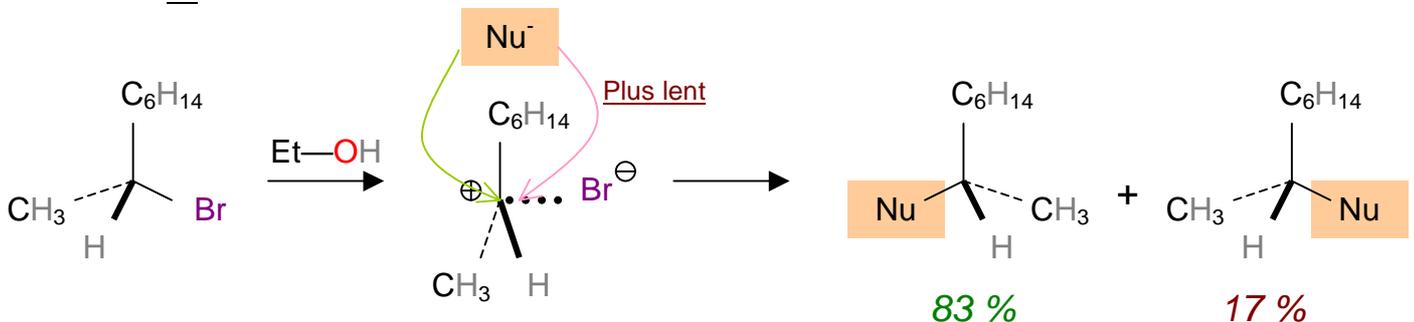
Idéalement, on forme un mélange racémique ; cependant ce cas est peu fréquent. La stéréochimie des composés dépend de plusieurs facteurs.

#### ► Influence de la dissociation du groupe partant

Lorsqu'un groupe partant n'est pas facilement dissocié du carbocation, l'attaque du nucléophile est influencée ; les énantiomères ne sont alors plus formés de manière équimolaire.

La réaction tend alors plutôt vers un mécanisme de type SN<sub>2</sub>.

Ex :



### C. Réactivité

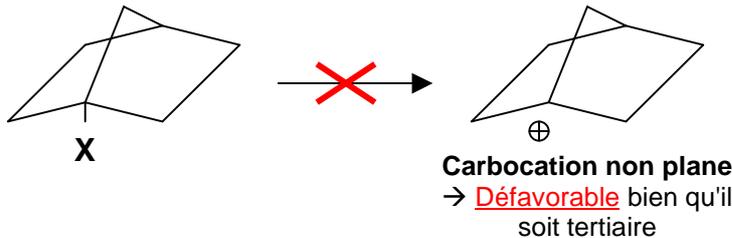
#### 1) Influence de la structure

Plus un carbocation est stable, plus il se forme facilement. Ainsi, de manière générale, une molécule conduisant à un carbocation tertiaire sera plus réactive qu'avec un carbocation secondaire ou primaire.

Cependant le reste de la structure de la molécule influence aussi sa réactivité. On trouve ainsi plusieurs exceptions à la règle.

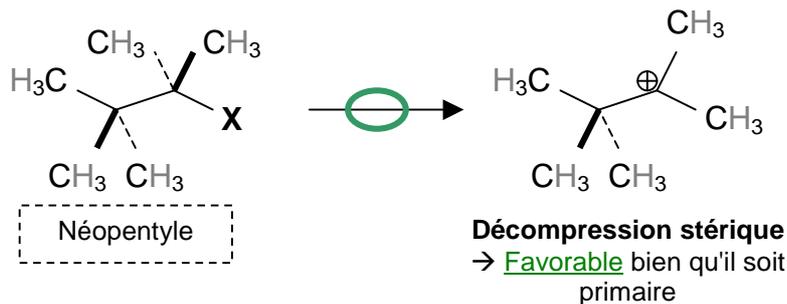
### ► Carbocation non plane

Lorsque le carbocation formé ne peut pas adopter une géométrie plane, à cause des contraintes de la structure de la molécule, celui-ci ne se forme pas (ou peu), car il n'est plus stabilisé par les effets d'hyperconjugaison.



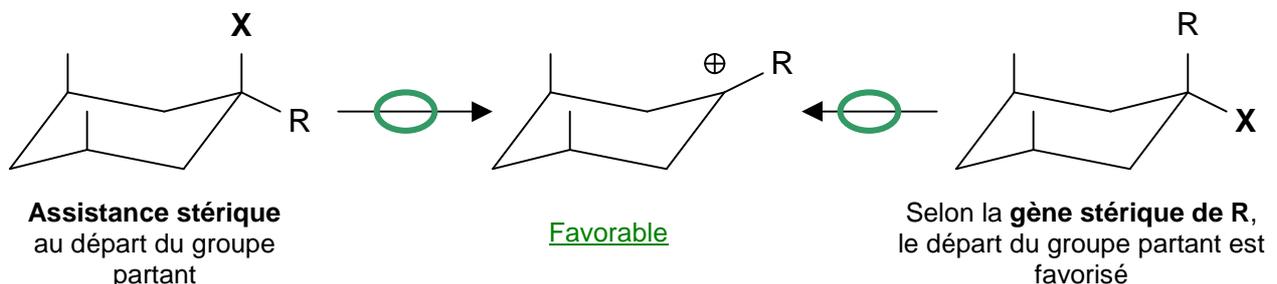
### ► Décompression stérique

Dans une molécule encombrée, si le fait de former le carbocation diminue grandement l'encombrement stérique, le départ du groupe partant est favorisé.



### ► Cas des cycles

Dans un cycle à six carbones, on observe un encombrement stérique dû aux interactions 1,3-diaxiales. Si le départ du groupe partant diminue cet encombrement, la formation du carbocation sera favorable.

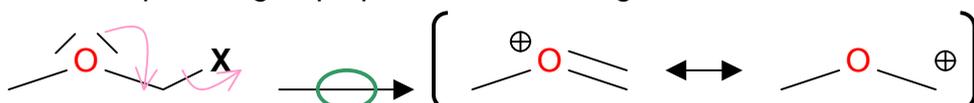


## 2) Influence de la mésomérie

Le départ d'un groupe partant peut être déclenché grâce à un effet mésomère. Le carbocation formé se forme alors plus facilement, il est stabilisé par résonance.

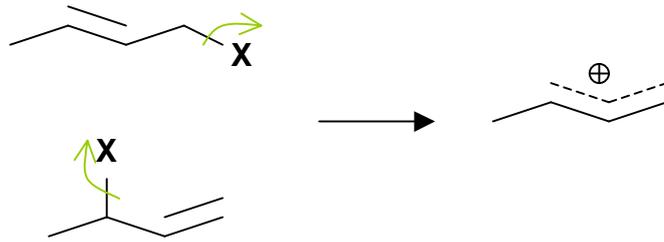
### ► Hétéroatome avec un doublet non-liant

Le départ du groupe partant est activé grâce à un doublet non-liant.



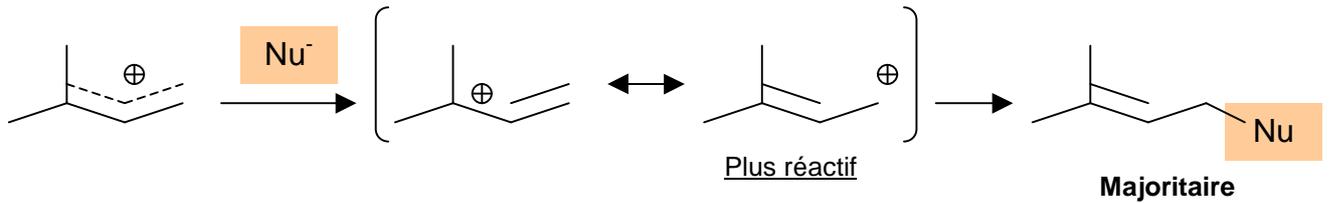
► **Stabilisation par mésomérie**

Le départ du groupe partant forme un carbocation stabilisé par mésomérie. Cette réaction est favorable.



👉 Le carbocation le moins substitué est le plus réactif.

Ex :



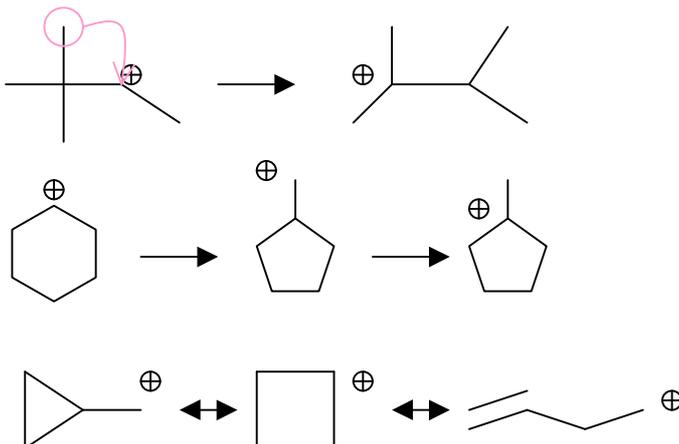
**3) Exemples de vitesse de réaction de SN<sub>1</sub>**

Molécule							
Vitesse	0,07	0,12	2100	1	91	7700	130 000
Carbocation	 Primaire	 Secondaire	 Tertiaire	 Primaire ↔ Primaire	 Primaire ↔ Secondaire	 Primaire ↔ Secondaire ↔ Délocalisé	 Primaire ↔ Tertiaire

**D. Réarrangements**

On observe un réarrangement lorsque celui-ci permet de former un carbocation plus stable. Le réarrangement peut être une liaison entre deux Carbone ou un déplacement d'un Hydrogène.

Ex :

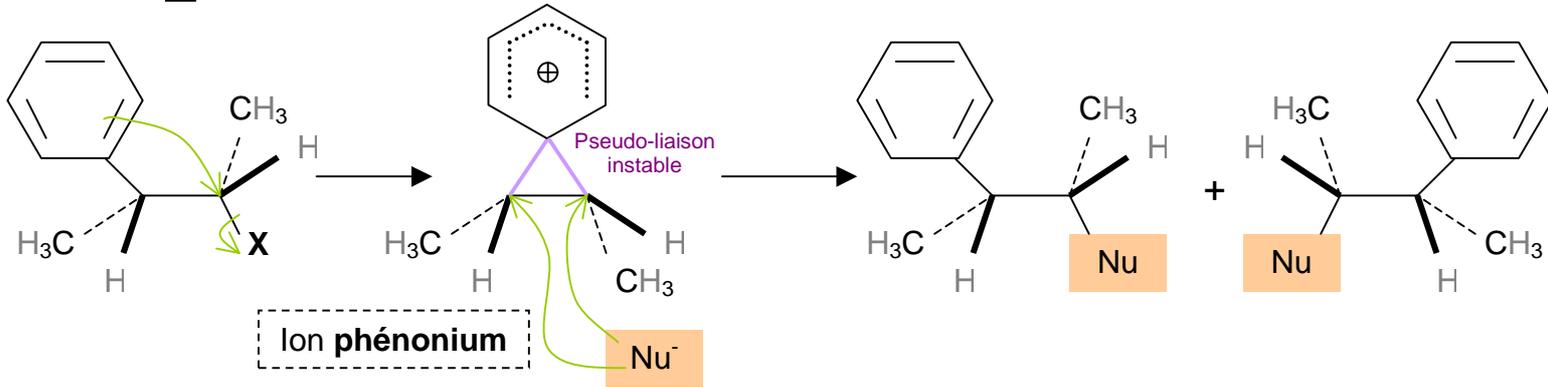


## E. Assistance anchimérique

Un groupe voisin peut provoquer le départ du groupe partant en formant une liaison, on dit qu'il y a **assistance anchimérique**. La vitesse de réaction s'en trouve alors modifiée ; elle peut être accélérée ou ralentie.

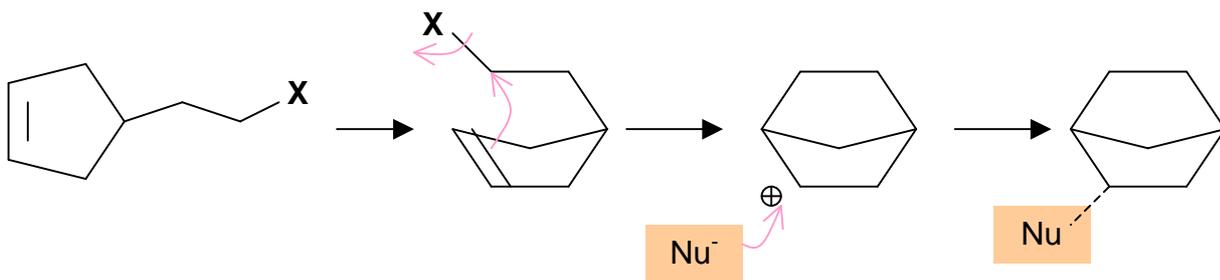
L'encombrement stérique du cation formé modifie les possibilités d'attaque du nucléophile. Il y a souvent une modification de la racémisation. *Lorsqu'on observe un maintien de la stéréochimie, il y a presque toujours assistance anchimérique.*

Ex :



Il faut souvent recourir à la représentation de la molécule dans l'espace afin de visualiser l'assistance possible.

Ex :



## III SN<sub>2</sub>

### A. Généralités

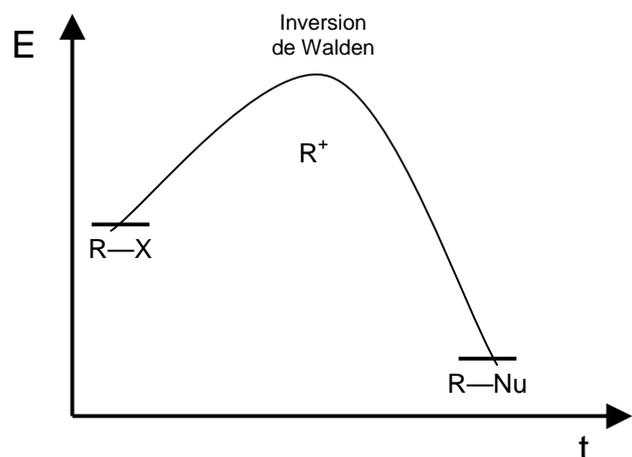
Le mécanisme de la SN<sub>2</sub> s'effectue en une seule étape: l'attaque nucléophile et le départ simultané du **groupe partant**.

L'état de transition présente une gêne stérique importante. La vitesse de la réaction est donc influencée par la gêne stérique de la molécule, et par la force du nucléophile, qui ne doit pas être trop basique.

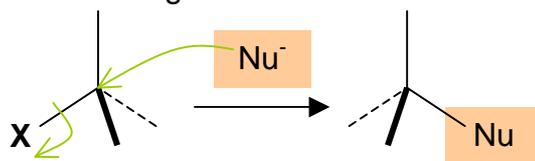
La vitesse de cette réaction dépend à la fois de la concentration de la molécule de départ et du nucléophile :  $v = k_1[RX][Nu]$ .

### B. Caractéristiques

#### 1) Inversion de la configuration



Le nucléophile attaque du côté opposé au groupe partant. De ce fait, on observe une inversion de configuration.



## 2) Carbocations instables

Même si un groupement est un bon groupe partant, le carbocation ne se formera pas si celui-ci est instable. On observera plutôt une  $SN_2$ .

## 3) Forte dépendance du nucléophile

La force du nucléophile influence est très importante pour déterminer s'il s'agit plutôt d'une  $SN_1$  ou d'une  $SN_2$ . La  $SN_2$  requiert un nucléophile fort, mais pas trop basique.

## 4) Influence importante de l'encombrement stérique

L'encombrement stérique limite grandement la  $SN_2$ . Ainsi l'attaque nucléophile s'effectuera beaucoup mieux sur un carbone primaire, moins bien sur un carbone secondaire et pratiquement jamais sur un carbone tertiaire.

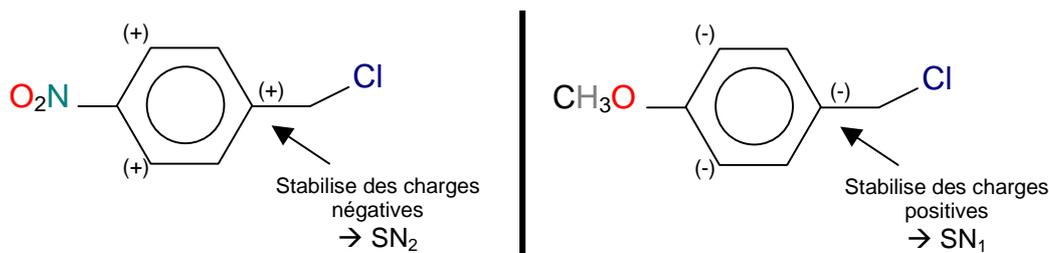
## 5) Faible influence du groupe partant

Le groupe partant n'a pas beaucoup d'influence sur la  $SN_2$ . C'est surtout la force du nucléophile qui déterminera son départ.

## 6) État de transition riche en électrons

L'état de transition implique un rapprochement du nucléophile et du groupe partant, généralement riches en électrons. Si le site est déjà riche en électrons la réaction sera défavorable, et inversement.

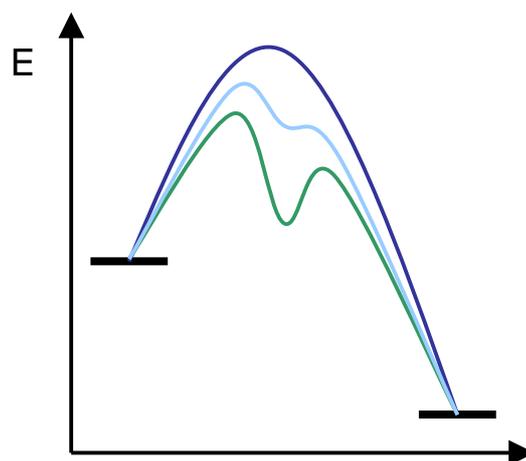
Ex :



## C. Concept des paires d'ions

Les réactions de  $SN_1$  et de  $SN_2$  sont des cas idéaux ; généralement les réactions sont intermédiaires. On observe deux paires d'ions : le groupe partant et le carbocation ; le nucléophile et le carbocation.

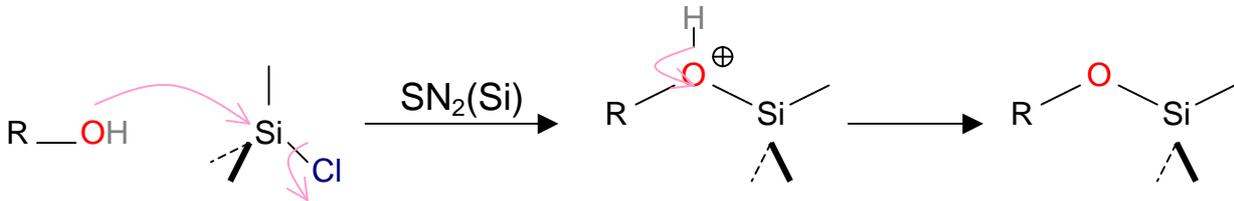
Pour la  $SN_1$ , le départ du groupe partant et l'attaque nucléophile sont indépendantes, tandis que pour la  $SN_2$  les deux se font simultanément. Selon l'indépendance de ces deux mécanismes, une réaction sera plutôt  $SN_1$  ou plutôt  $SN_2$ . On observe ces orientations sur le diagramme énergétique.



## D. Autres réactions de $SN_2$

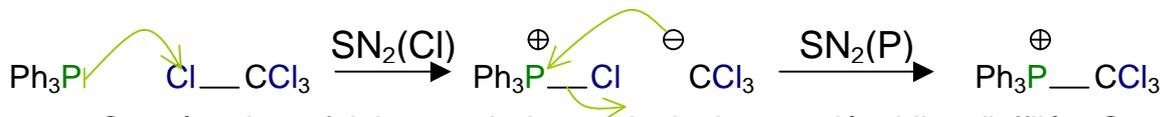
La  $SN_2$  peut survenir sur des atomes différents du Carbone.

### 1) Sur le Silicium



Cette réaction permet de protéger les alcools. La déprotection se fait facilement en milieu acide.

### 2) Sur le Phosphore



Ce mécanisme fait intervenir deux substitutions nucléophiles d'affilée. On obtient donc une rétenction de configuration.

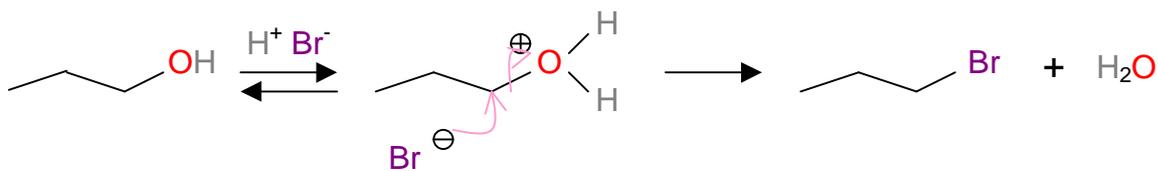
## E. $SN_2$ des alcools

Un nucléophile ne peut pas attaquer directement un alcool, à cause du groupement  $-OH$  qui est un très mauvais groupe partant. De plus, le nucléophile a la possibilité de faire une réaction acide/base, il ne doit donc pas être trop basique.

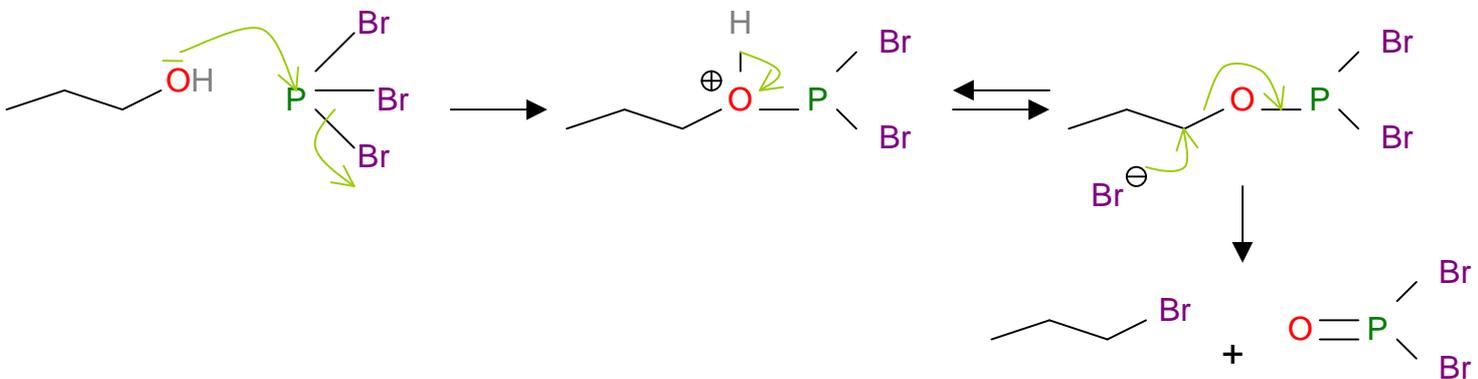
### 1) Activation du groupement alcool

Il faut alors activer le groupement alcool pour le rendre bon groupe partant. On peut utiliser un acide ou un acide de Lewis. On peut aussi ajouter du chlorure de tosylo pour faire un très bon groupe partant.

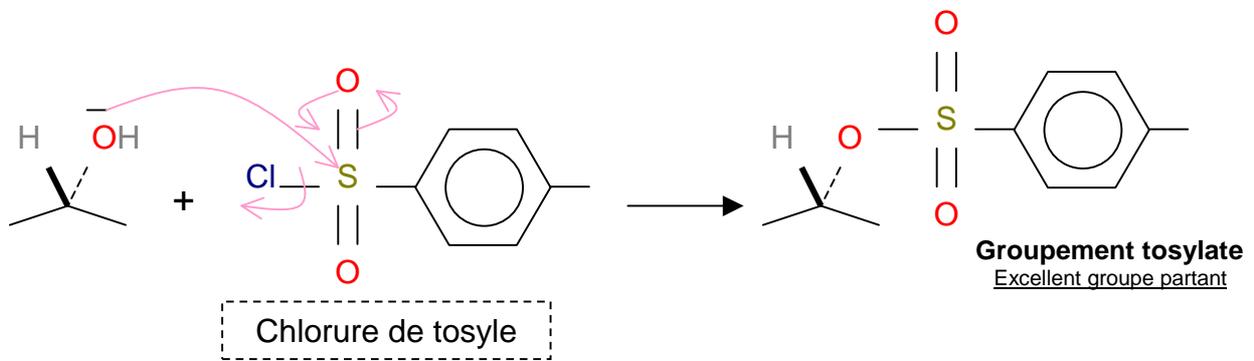
Ex :



Ex :



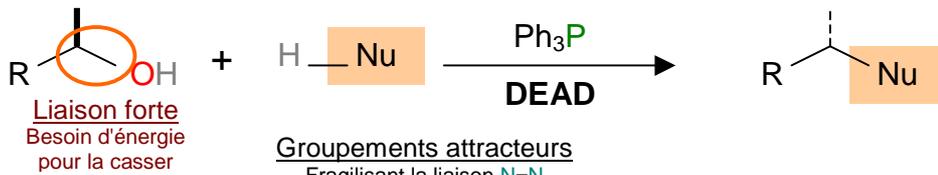
Ex :



## 2) Réaction de Mitsunobu

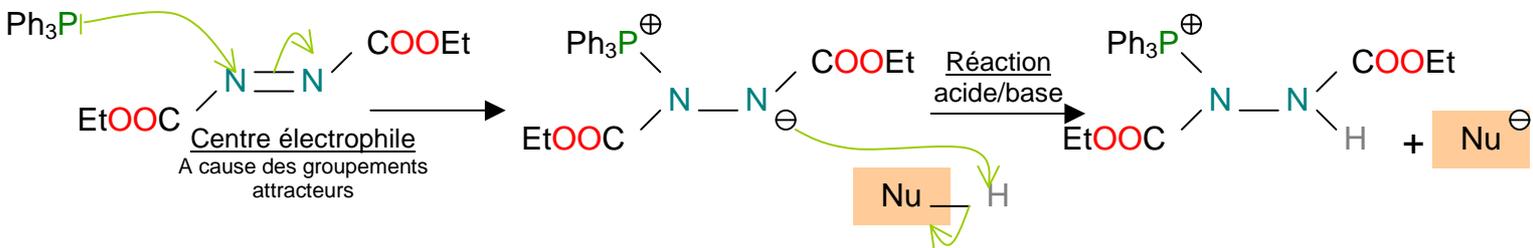
À la place du chlorure de tosylate, on emploie plutôt la **réaction de Mitsunobu**. Cette réaction est très efficace, moins coûteuse, fonctionne dans des conditions plus douces et permet de substituer le groupement alcool par n'importe quel nucléophile.

### ► Réaction globale :

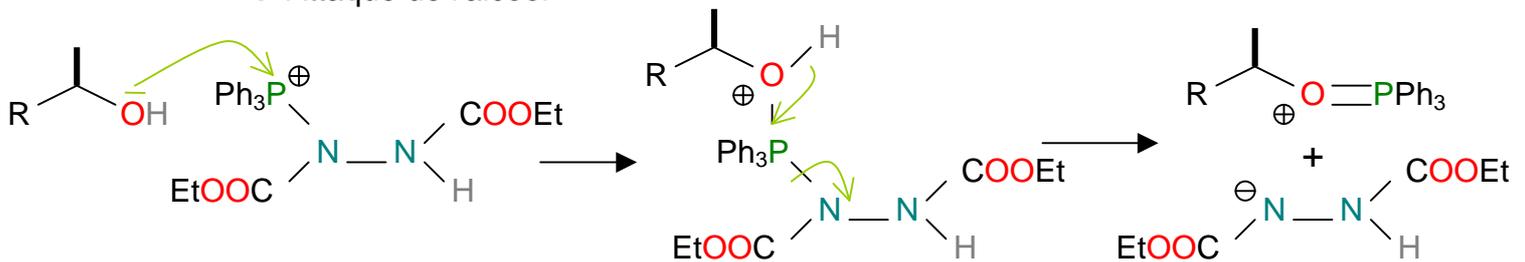


### ► Mécanisme :

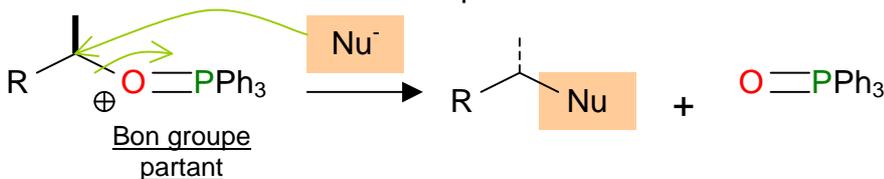
→ Activation de DEAD par  $\text{Ph}_3\text{P}$



→ Attaque de l'alcool



→ Substitution nucléophile



## IV\_ Les autres substitutions nucléophiles

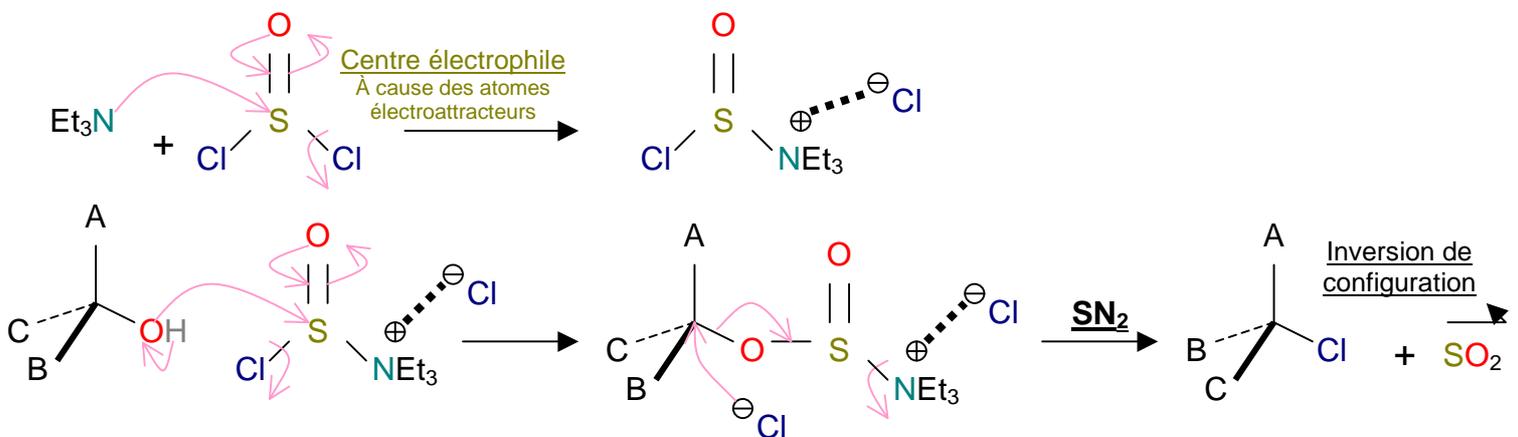
### A. La $SN_i$ (intramoléculaire)

C'est une substitution nucléophile qui a lieu entre différents constituants d'une même molécule. On verra le cas particulier du **chlorure de thionyle** sur un alcool.

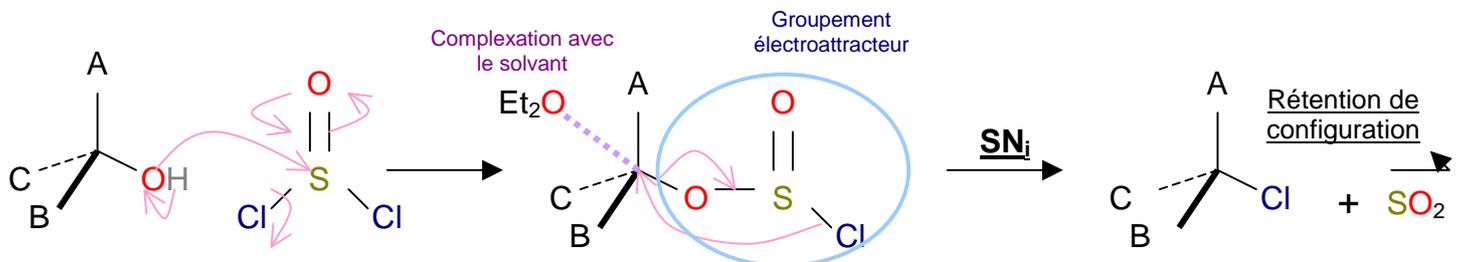
Cette molécule permet de substituer la fonction alcool par un atome de chlore. Cependant on observe une stéréochimie différente en fonction du solvant utilisé, qui s'explique facilement par le mécanisme :

- \_ Dans  $CCl_4$  et  $NEt_3$  (base faible)  $\rightarrow$  Inversion de configuration, on a une  $SN_2$ .
- \_ Dans  $Et_2O$   $\rightarrow$  Rétention de configuration, on a une  $SN_i$ .

#### ► Dans $CCl_4$ et $NEt_3$ :



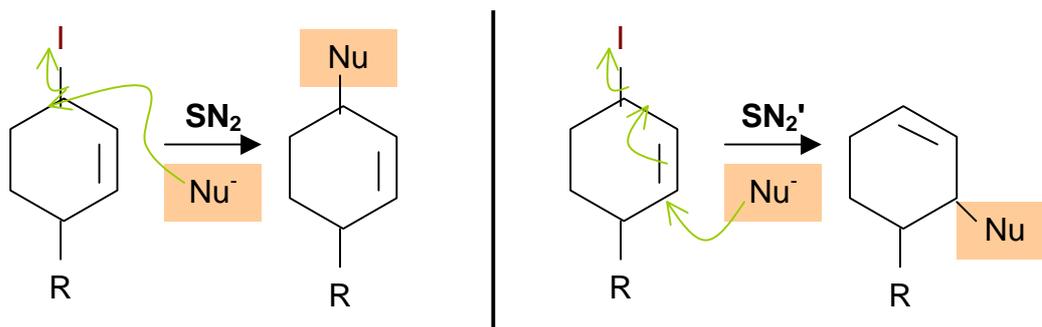
#### ► Dans $Et_2O$ :



### B. Substitution nucléophile allylique $SN_2'$

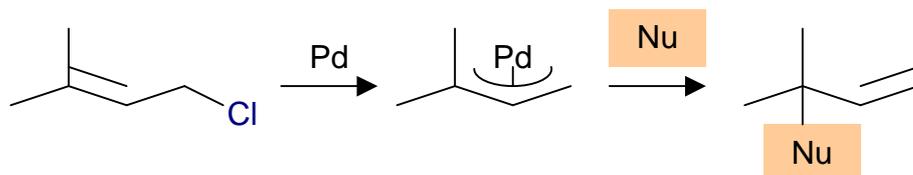
La  $SN_2'$  est une  $SN_2$  qui s'effectue de manière à provoquer le départ du groupe partant par effet mésomère. Cette réaction est plus rapide que la  $SN_2$  car il n'y a de problèmes de densité électronique importante et de gêne stérique entre le nucléophile et le groupe partant.

Ex :



**Remarque** : Il est possible de "forcer" un mécanisme  $SN_2'$ , en utilisant un métal (de transition ou lourd)

Ex :



## V Substitutions Nucléophiles Aromatiques $SN_{Ar}$

### A. Introduction

Sur une molécule aromatique, une substitution nucléophile classique n'est pas possible.

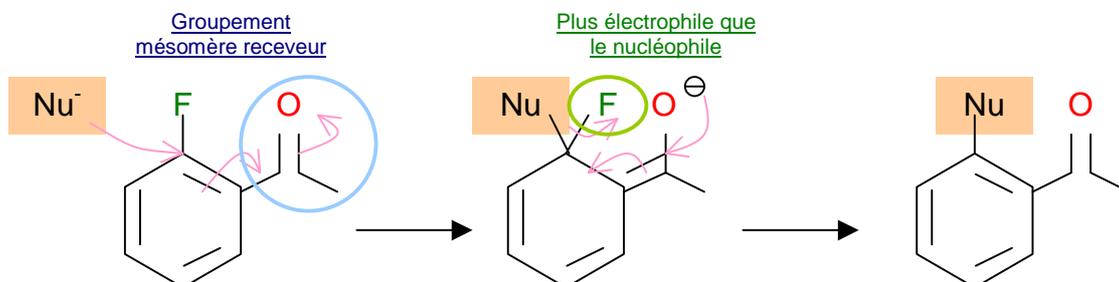
Une  $SN_1$  demanderait trop d'énergie (on passe d'un aromatique très stable à un carbocation peu stable) et la géométrie l'en empêcherait (les orbitales du carbocation ne formeraient pas un plan)

Une  $SN_2$  n'offrirait pas le site nécessaire à l'attaque nucléophile (densité électronique importante et gêne stérique).

### B. Addition - élimination

Avec un groupement mésomère receveur en ortho ou en para du groupe partant, il est possible d'effectuer une  $SN_{Ar}$ .

Ex :



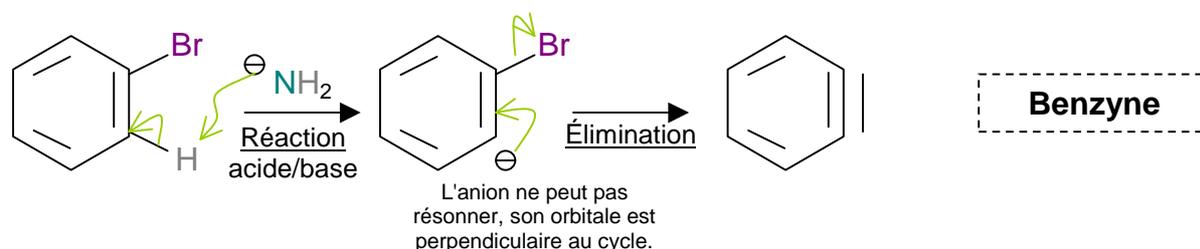
Le groupe partant doit être, contrairement aux substitutions nucléophiles classiques, le plus électrophile possible. Par exemple, du meilleur au moins bon groupe partant :  $F \gg Cl \approx Br > I$

Plus il y a de groupements mésomères receveurs, plus la réaction est rapide.

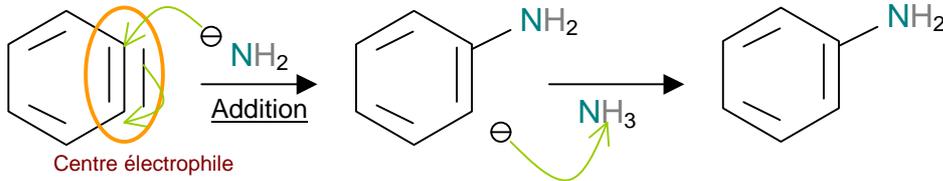
La première étape est la plus lente, elle demande beaucoup d'énergie, car la molécule perd son aromaticité. Ces réactions s'effectuent parfois dans des conditions très dures ( soude fondue ! ), elles ne conviennent pas à toute les molécules.

### C. Élimination - addition

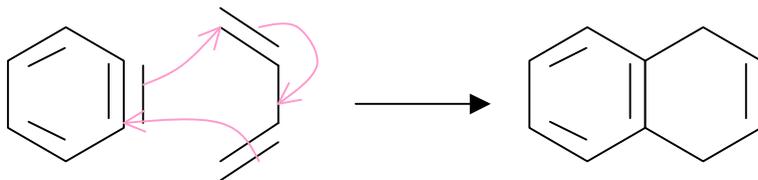
Ce type de réaction requiert l'utilisation d'une base puissante, telle que  $NaNH_2$ . Cette base se présente sous forme de cristaux hautement explosifs. Toutes les usines qui en fabriquaient ont arrêté parce qu'elles ont sauté ...



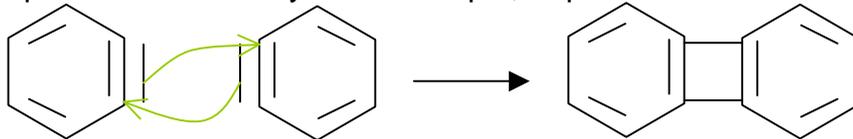
Le **benzyne** est une espèce hautement réactive. En effet sa forme ne lui permet pas d'être linéaire au niveau de la fonction alcyne. On effectue cette réaction à basse température (< 80°C) pour éviter des réactions parasites.



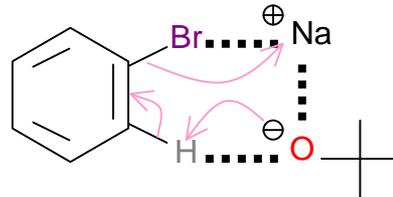
**Remarques** : On peut aussi utiliser le benzyne tel quel dans des réactions de type Diels-Alder.



Il réagit souvent avec lui-même pour donner une autre espèce réactive, mais ne portant plus la fonction alcyne aromatique, trop instable.

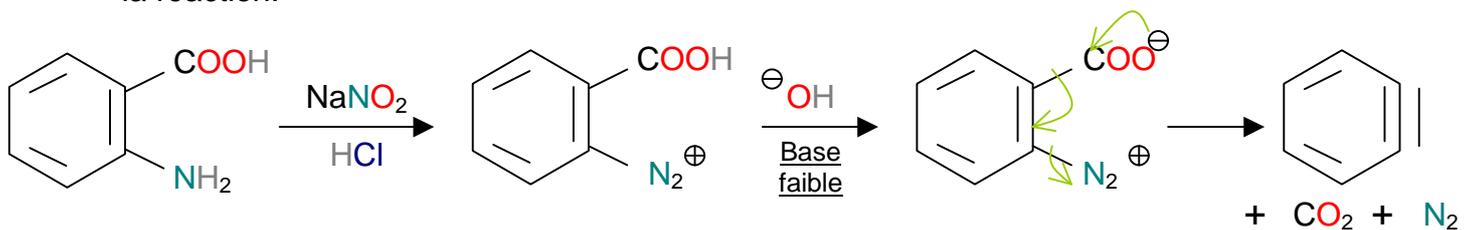


Cette réaction est toutefois possible avec le tertiobutylate de sodium. En fait une complexation a lieu, provoquant le départ du groupe partant et l'attaque acide du tertibutylate, dans un **mécanisme concerté**.



Complexe de Siche

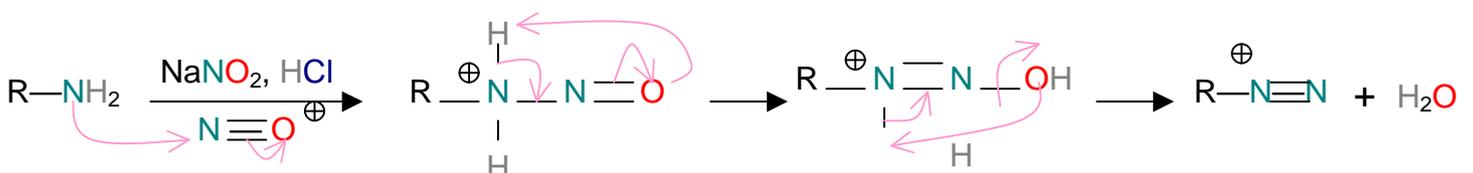
Il est aussi possible de créer une molécule de benzyne sans base forte, et à température ambiante, dans des conditions plus douces. Pour cela, on s'arrange pour obtenir une élimination qui déclenche le départ de deux gaz stables, tirant ainsi la réaction.



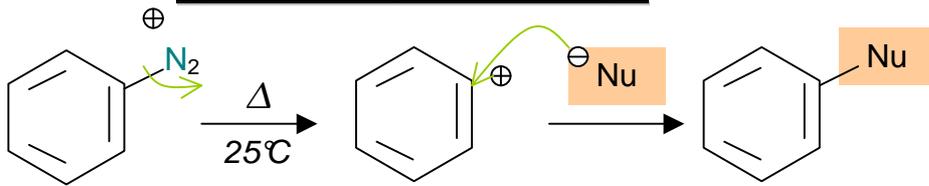
Lorsque l'on fait réagir le benzyne, il faut tenir compte de la **régiosélectivité**. La gêne stérique et les effets électroniques influencent la fixation du nucléophile.

## D. Diazoniums aromatique ( $\approx$ SN<sub>1</sub> aromatique )

### 1) Réaction de diazotation



## 2) Sur un composé aromatique



Le carbocation ne peut pas résonner, son orbitale est perpendiculaire au cycle.

## 3) Exemple de mécanisme réactionnel

