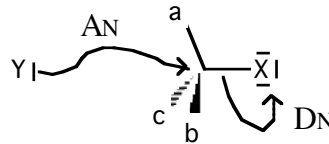


## Chapitre 3 : La Substitution Nucléophile

La Substitution Nucléophile résulte de l'Attaque Nucléophile  $A_N$  par un élément riche en électrons et du Départ Nucléofuge  $D_N$  d'un élément emportant un doublet d'électrons.



Nous distinguerons plusieurs types de Substitutions Nucléophiles :

- Sur un carbone hybridé  $sp^3$  :
  1. Réactions résultantes d'une attaque et d'un départ synchrone :
    - 1.1.  $S_N2$ .
    - 1.2.  $S_N2'$ .
    - 1.3.  $S_Ni$ .
  2. Réactions dans lesquelles le départ précède l'attaque :
    - 2.1.  $S_N1$ .
    - 2.2.  $S_N1'$ .
- Sur un carbone hybridé  $sp^2$  :
  3. Réactions résultantes d'une attaque et d'un départ successif :
    - 3.1. Sur dérivés carboxylés.
    - 3.2. Sur dérivés carbonylés.
  4. Réactions de Substitution Nucléophile Aromatique.

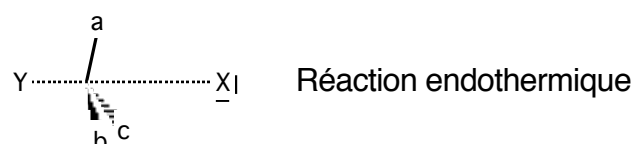
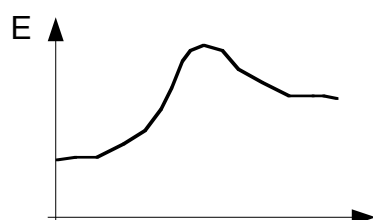
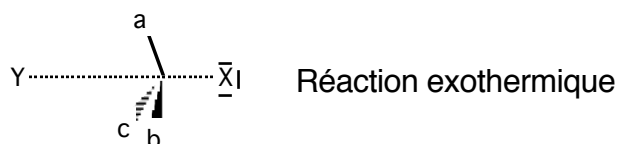
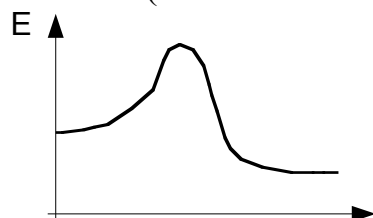
### 1. Réactions résultantes d'une attaque et d'un départ synchrone

#### 1.1 $S_N2$

Dans cette réaction, l'Attaque Nucléophile  $A_N$  et le Départ Nucléofuge  $D_N$  sont synchrones.



• *Thermodynamiquement*, l'état de transition est représenté suivant les cas de la façon suivante (Postulat de Hammond) :

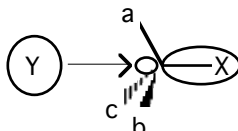


Dans le premier cas, X est prêt à se détacher de l'atome de carbone, alors que Y est encore loin. Dans l'autre cas, c'est l'inverse : Y doit être très proche avant que X ne s'en aille. Cet état de transition est influencé par le pouvoir nucléophile de Y et l'aptitude nucléofuge de X

- *Cinétiquement*, la vitesse de réaction dépend de la concentration de l'agent nucléophile et de l'agent nucléofuge.

$$V = - d[RX]/dt = k_2 \cdot [RX]^1 \cdot [Y^\ominus]^1 \quad (\text{ordre } 2)$$

- *Stériquement*, l'attaque de Y commence par la fusion de l'orbitale occupée de Y avec l'orbitale antiliante vacante de la liaison C—X.



C'est donc une attaque arrière, entraînant une inversion dite *inversion de Walden*.

Exemple :



Cette SN2 est d'autant plus facile que le nucléophile Y<sup>⊖</sup> est plus fort et que le nucléofuge est plus faible et plus stable sous forme libre.

Exemple : les halogènes sont d'excellents nucléofuges et d'autant meilleurs que leur taille est grande. F << Cl < Br < I.

À l'inverse, les groupes oxygénés (—OR) sont de mauvais partants. Leurs substitution n'est possible que par des nucléophiles forts (carbanions). Pour faire partir —OH, par exemple, il faudra un milieu acide fort. D'autre part, l'approche de Y<sup>⊖</sup> par l'arrière du carbone est gênée stériquement par la taille des substituants a, b et c. Plus ces groupements sont gros, plus l'approche sera difficile. SN2 sera donc plus rapide si le carbone réactionnel est primaire plutôt que secondaire ou tertiaire.

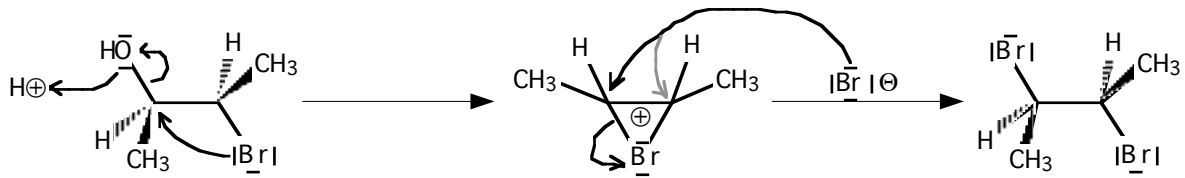
Réactivités relatives d'un dérivé R—Br selon SN2 vis-à-vis de I<sup>⊖</sup> dans l'acétone :

Groupement R—	CH <sub>3</sub> —CH <sub>2</sub> —	CH <sub>3</sub> —	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH—	(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> C—
Vitesse de réaction	1	145	0,8	0,04

Lorsque la géométrie de la molécule autorise ou impose le voisinage dans l'espace des groupes possédant des doublets n ou π (ou très exceptionnellement —C≡H<sub>3</sub>) à la face arrière d'un carbone porteur d'un groupe nucléofuge, ces doublets sont capables de participer aux réactions de SN par *effet de proximité*. C'est-à-dire qu'ils aident au départ du groupe nucléofuge. Les conséquences de cette participation sont les suivantes :

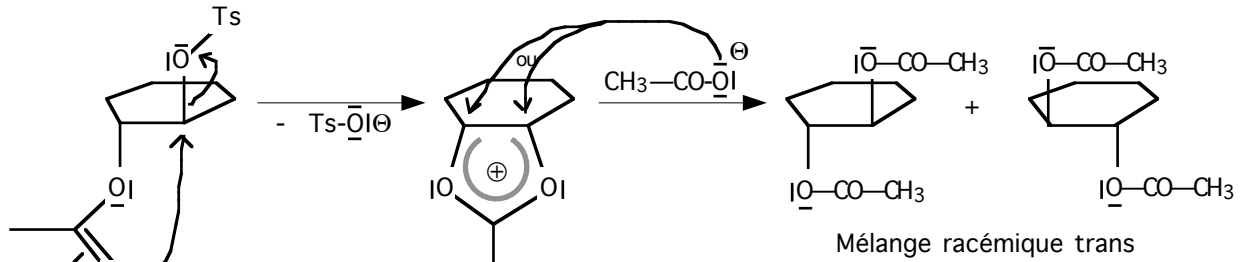
- Accélération considérable de la réaction.
- Rétention de la configuration initiale résultant de deux inversions successives ou racémisation lorsque l'intermédiaire est achiral.
- Réaction "anormale" où le nucléophile peut s'introduire dans une position différente de celle qu'occupait le nucléofuge.

Exemples : - Participation d'un doublet n à la réaction. Cette participation entraîne ici la formation d'un dérivé intermédiaire symétrique :

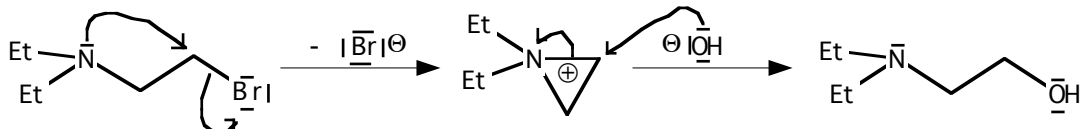


Le doublet n du brome sur le C<sub>2</sub> “assiste” ou “aide” au départ de HO<sup>⊖</sup>.

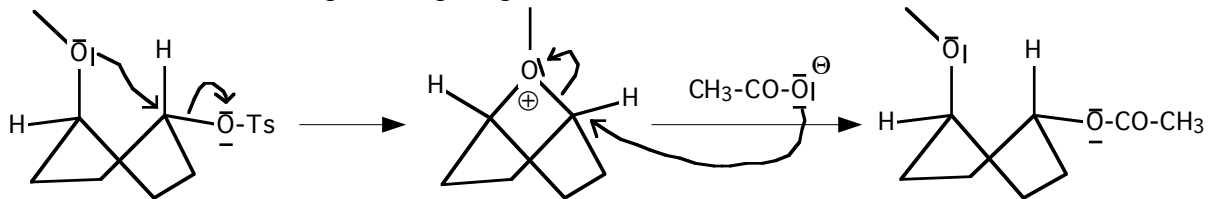
- Rétention de configuration par deux inversions successives :



- Participation d'un doublet n :

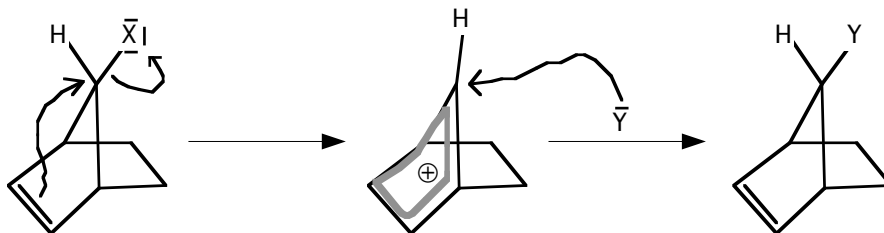


- Participation à plus grandes distances :



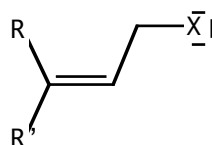
On emploie le nom d'assistance *anchimérique* pour désigner ce phénomène. Cette participation peut aussi être le fait d'un doublet π. Il y a alors création d'ion “non-classique” où la charge est délocalisée sur une partie de la molécule.

Exemple : Participation d'un doublet p, par formation d'ion “non-classique”. Il y a rétention de configuration :



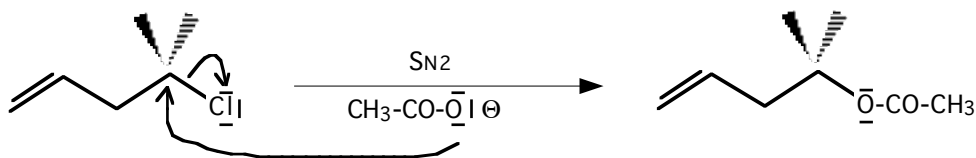
### 1.2 SN<sub>2</sub>' (Transposition Allylique)

Ceci s'applique aux dérivés allyliques :

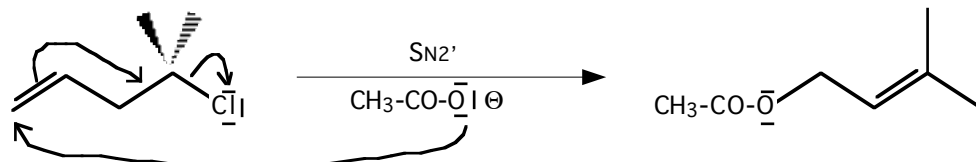


Dans ce cas, l'attaque peut avoir lieu sur le carbone de la double liaison.

Exemple 1 :

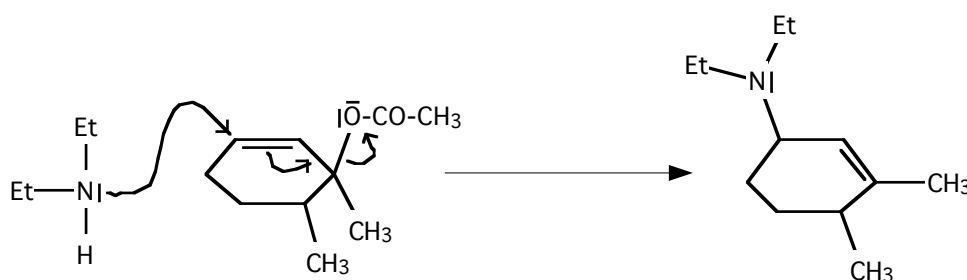


Exemple 2 :



La substitution SN2' se fait préférentiellement dans l'exemple 2 à cause de la difficulté d'attaque du carbone disubstitué. Cette substitution est un processus *cis*, c'est-à-dire que le groupe entrant attaque *du même côté* que le groupe partant.

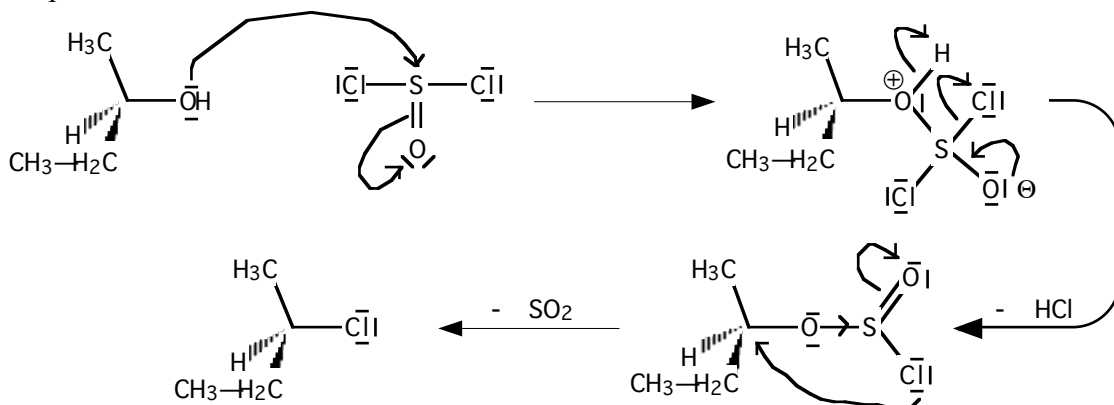
Exemple :



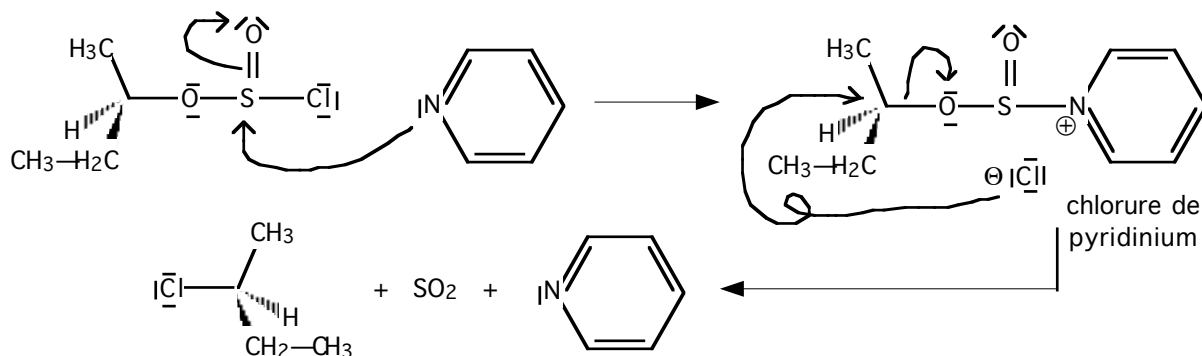
### 1.3 SNi (Intramoléculaire)

Elle a été mise en évidence dans la transformation d'alcools optiquement actifs en dérivés halogénés par action de  $\text{PCl}_5$  ou  $\text{SOCl}_2$ . On a une rétention de configuration, en l'absence de participation de groupe voisin.

Exemple :



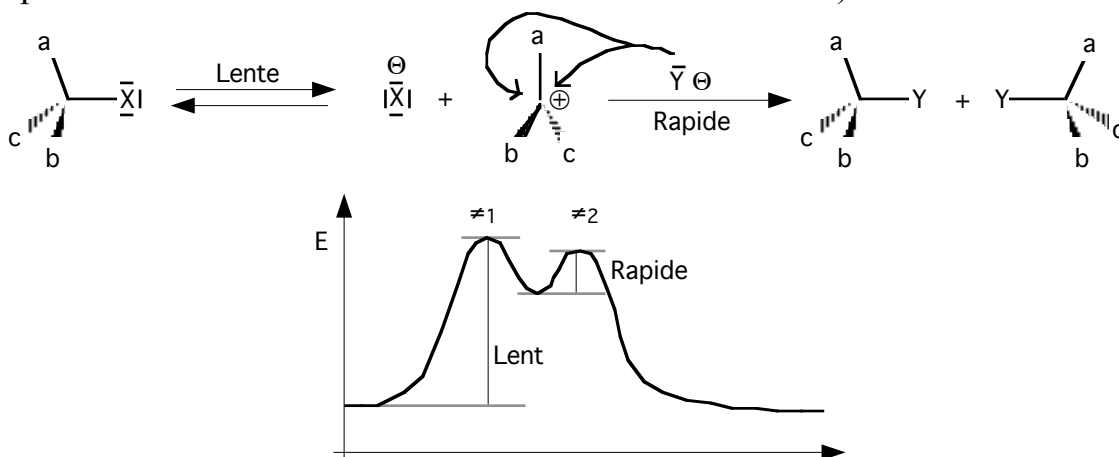
Le  $\text{-Cl}$  ne peut attaquer le carbone positif que par devant. Ce mécanisme est bien justifié parce que si on ajoute au milieu réactionnel une amine tertiaire (pyridine), l'halogénure obtenu subit cette fois une inversion de configuration :



## 2. Réactions dans lesquelles le départ précède l'attaque

### 2.1 S<sub>N</sub>1

Un mécanisme dans lequel le départ nucléofuge D<sub>N</sub> précède l'attaque nucléophile A<sub>N</sub> et dont le stade limitant la vitesse de la réaction est l'ionisation du groupe nucléofuge est appelé S<sub>N</sub>1 (La distinction entre S<sub>N</sub>1 et S<sub>N</sub>2 n'est pas toujours facile, car une même réaction peut se faire simultanément avec les deux mécanismes).



La première étape est lente et c'est d'elle seule que dépend la vitesse de l'ensemble de la substitution. La deuxième est rapide.

$$V = - d[RX]/dt = k_1 \cdot [RX]^1 \quad (\text{ordre } 1)$$

Stereochimie de cette réaction : Le carbone central passe par une hybridation sp<sup>2</sup> (plan) et donc susceptible d'être attaqué des deux côtés. Par conséquent, à partir d'un composé optiquement actif pur, on obtient un mélange d'énantiomères. En général, les deux produits ne sont pas obtenus strictement en quantités égales. Le produit majoritaire est le produit d'inversion, ce qui s'explique par le fait que le groupe partant empêche, par sa taille, une approche du nucléophile.

La réaction S<sub>N</sub>1 est facilitée par tout ce qui favorise la première étape :

- *Les solvants dissociant* (polaires protiques). D'une façon générale, le solvant intervient de deux façons :

- Par sa constante diélectrique (ε) qui mesure l'aptitude du solvant à séparer les charges de signes opposés.

- Par son moment dipolaire (μ) qui lui permet de solvater les molécules chargées ou les ions.

- *Les facteurs électroniques* qui stabilisent les carbocations. Une telle réaction S<sub>N</sub>1 n'est envisageable que si le carbocation susceptible de se former possède une certaine stabilité. Il faut donc des carbocations tertiaires avec des substituants donateurs d'électrons

qui neutralisent très partiellement la charge positive.

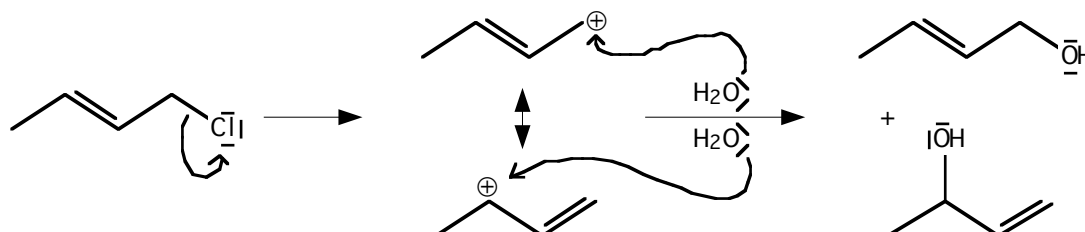
• *Les facteurs stériques* : Des substituants a,b,c volumineux facilitent la configuration plane du carbocation et augmentent sa stabilité par décompression stérique.

• *L'accroissement du caractère nucléofuge* de —X (exemple : protonation de HO<sup>⊖</sup>, ou bien catalyse par un acide de Lewis AlCl<sub>3</sub>).

### 2.2. S<sub>N</sub>1' (Transposition Allylique)

Les dérivés allyliques donnent souvent des cinétiques du premier ordre, aboutissant à deux produits de substitution.

Exemple :



L'attaque se fait soit en bout de chaîne, soit dans la chaîne.

## 3. Réactions résultantes d'une attaque et d'un départ successif

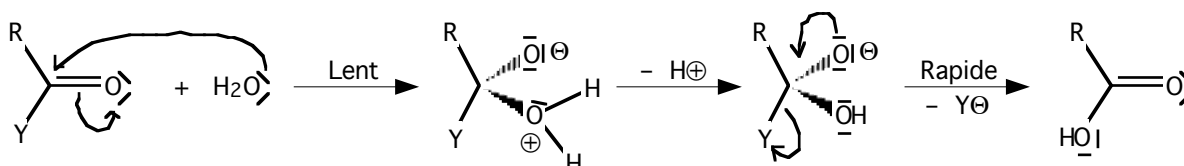
Ceci concerne le plus souvent des substitutions sur un carbone hybridé sp<sup>2</sup>. Ce sont des atomes de carbone appartenant :

- Aux dérivés carboxyliques.
- Aux dérivés carbonyles.
- Aux dérivés aromatiques.

L'attaque A<sub>N</sub> précède le départ D<sub>N</sub>. Le schéma réactionnel implique deux états de transition et un intermédiaire réactionnel parfois suffisamment stable pour être isolable. L'attaque A<sub>N</sub> se fait sur l'orbitale antiliante π\* de la double liaison et se fait perpendiculairement au plan de cette double liaison.

### 3.1. Sur dérivés carboxylés

Le carbone d'un composé du type R—CO—Y (avec —Y = —OH / —OR / —NH<sub>2</sub> / —X) est de faible densité électronique et donc sensible aux attaques nucléophiles. L'attaque A<sub>N</sub> sur de tels composés engendrent un intermédiaire réactionnel tétraédrique qui va se stabiliser par un retour offensif du doublet de l'oxanion formé et départ d'un anion.



La réaction est bimoléculaire. Deux entités participent à l'état de transition de l'étape lente comme dans S<sub>N</sub>2. La réactivité de ces composés dépend de la nature de —Y :

halogénures > anhydrides >> esters > amides > acides

Les substituants R attracteurs d'électrons augmentent la vitesse de la réaction. La réaction est en général équilibrée (sauf pour les anhydrides et les halogénures). Il est possible de déplacer l'équilibre vers les produits désirés. On peut facilement faire des réactions de trans-estérification ou de trans-amidification.

Exemples : • Trans-estérification :



• Trans-amidification :

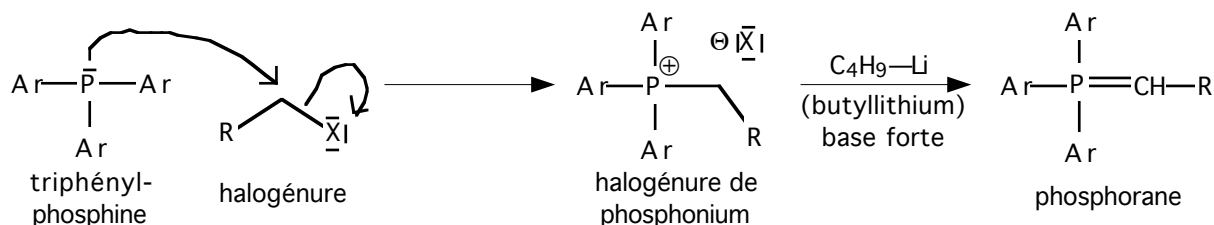


Une telle réaction est souvent catalysée par H<sup>+</sup>. Cette réaction est cependant sensible aux effets stériques : les esters trop encombrés ne sont pas hydrolysés en milieux acides ou basiques.

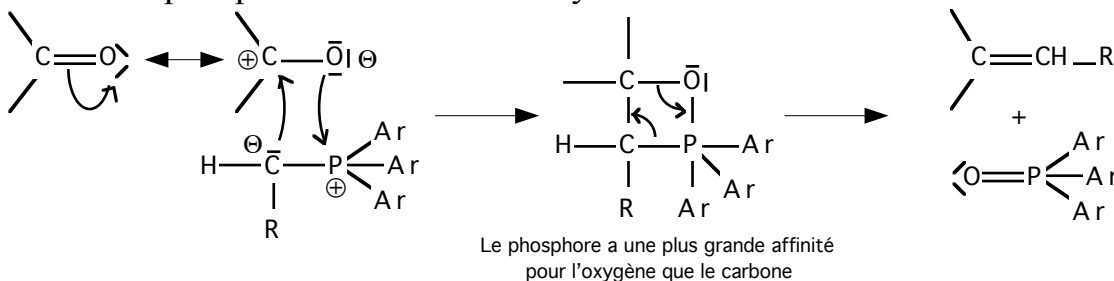
### 3.1. Sur dérivés carbonyles

Substitution de l'atome d'oxygène d'un carbonyle par un alkyldène (réaction de Wittig) :

• Synthèse d'un phosphorane à partir d'une phosphine et d'un halogénure, à l'aide d'un organolithien :



• Action du phosphorane sur un carbonyle :

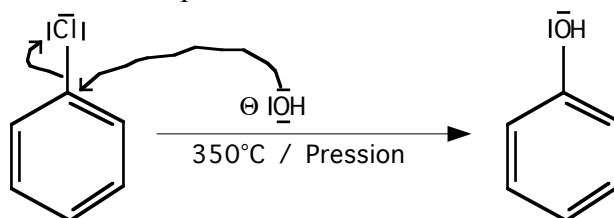


## 4. Réactions de Substitution Nucléophile Aromatique

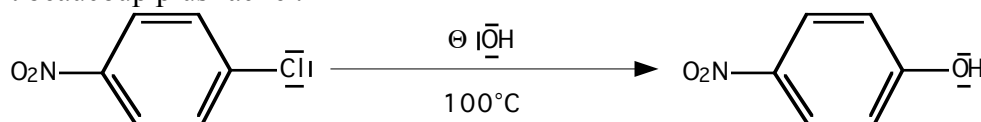
La S<sub>N</sub> en série aromatique peut procéder par divers mécanismes.

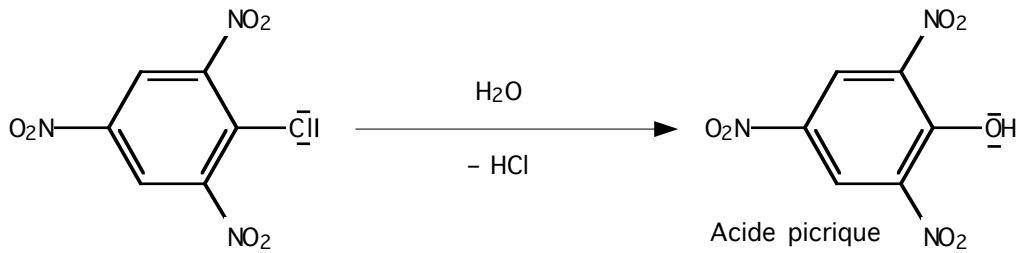
• La substitution la plus courante est celle d'halogénobenzène ou homologue :

Exemples : - Le chlorobenzène peut être substitué dans des conditions très dures :

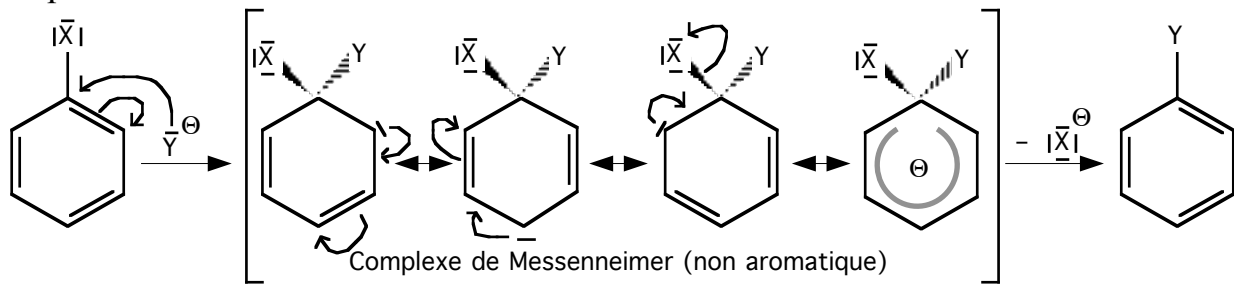


+ Si on introduit des groupes électroattracteurs en ortho et para de l'halogénure, la réaction devient beaucoup plus facile :

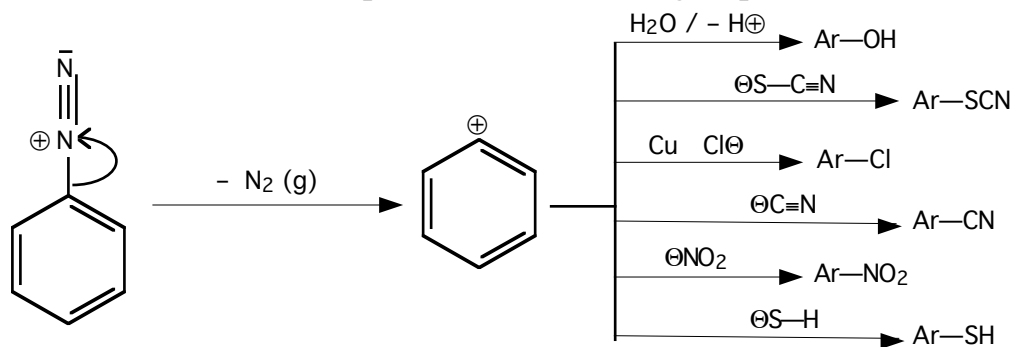




Ceci résulte d'un mécanisme par addition-élimination donnant un intermédiaire anionique :



• Lorsque les groupes présents sont très labiles, en particulier le groupement diazonium, la substitution devient possible même sans groupe activant :



• En milieu très basique (avec <sup>⊖</sup>NH<sub>2</sub>), un autre mécanisme de S<sub>N</sub> l'emporte. En effet, dans <sup>⊖</sup>NH<sub>2</sub> la puissance de la base est plus grande que le pouvoir nucléophile. La base arrache un H<sup>+</sup> en ortho de l'halogène engendrant, par départ de Cl<sup>⊖</sup>, un intermédiaire très réactif, le benzyne, qui réagit avec l'ion amidure :

