



Introduction à la Chimie organique

NOTION DE MÉCANISME RÉACTIONNEL

TABLE DES MATIÈRES

1	Kit de démarrage en Chimie organique	1
1.1	Représenter les entités chimiques : la représentation topologique	1
1.2	Représenter la réaction chimique : le formalisme des flèches courbes	2
1.3	Décrire les caractéristiques d'une réaction chimique : bilan, contrôle, sélectivité, spécificité	6
2	Substitutions nucléophiles	8
2.1	Vue d'ensemble des mécanismes-limites de substitution nucléophile	8
2.2	Mécanisme-limite de type S_N1	9
2.3	Mécanisme-limite de type S_N2	11
3	Éliminations	12
3.1	Vue d'ensemble des mécanismes-limites de β -élimination	12
3.2	Mécanisme-limite de type $E1$	13
3.3	Mécanisme-limite de type $E1_{cb}$	15
3.4	Mécanisme-limite de type $E2$	16

1. KIT DE DÉMARRAGE EN CHIMIE ORGANIQUE

1.1. Représenter les entités chimiques : la représentation topologique

La Chimie organique est un domaine d'étude pouvant être défini de différentes manières :

- ▶ il s'agit de l'étude des réactions chimiques entre des composés présentant un squelette carboné ;
- ▶ il s'agit de l'étude des réactions chimiques conduisant à la formation / à la rupture de liaisons covalentes ;
- ▶ il s'agit de l'étude des réactions chimiques faisant intervenir des espèces constituées d'éléments d'électronégativité élevée (à l'échelle de la classification périodique) ;
- ▶ etc.

Ces définitions sont (quasiment) équivalentes et recouvrent une même réalité : les composés organiques forment des liaisons covalentes (entre autres des liaisons C–C) en raison de l'électronégativité élevée des atomes qui les constituent. Afin d'étudier les composés organiques, la première étape est donc de les représenter correctement, qu'il s'agisse de leur structure géométrique (tridimensionnelle) ou de leur structure électronique (de valence).

En conséquence, la Chimie organique utilise les outils suivants lors de la représentation des composés organiques :

- ▶ le **modèle de LEWIS** : les électrons de valence sont regroupés sous la forme de doublets (liants ou non-liants) et respectent *a priori* les règles du duet et de l'octet (qui ne sont que des cas particuliers des règles de remplissage de KLECHKOWSKI) ;
- ▶ le **modèle VSEPR** : la structure géométrique locale (linéaire, coudée, trigonale plane, tétraédrique, etc.) d'un composé peut être anticipée sur la base d'arguments électrostatiques en utilisant la nomenclature de GILLESPIE ;
- ▶ l'**électronégativité**, l'**induction** et la **mésomérie** : les redistributions électroniques conduisent à la polarisation des liaisons et à l'apparition de charges partielles (ou formelles) sur certains « sites », que ce soit par polarisation de la liaison (différence d'électronégativité), par redistribution à courte portée (effets inductifs) ou par redistribution à longue portée *via* le système π du composé (mésomérie) ;

- ▶ la **stéréochimie** : la structure locale d'un composé, représentée à l'aide du formalisme de Cram, peut faire apparaître des centres stéréogènes (« carbones asymétriques », double-liasons stéréogènes, etc.) influençant la structure tridimensionnelle – voire les propriétés physico-chimiques – d'un composé. Les règles CIP (règles de CAHN, INGOLD et PRELOG) permettent de décrire la stéréochimie des composés organiques.

Toutes ces informations sont résumées dans la **représentation topologique** d'un composé organique. Une maîtrise impeccable de cette représentation et des points évoqués précédemment sont donc nécessaires à l'étude de la Chimie organique.

⚠ ATTENTION ⚠

Pour ne pas raconter rapidement n'importe quoi, il est donc impératif d'adopter une représentation rigoureuse de la représentation topologique, incluant en particulier les doublets non-liants et les lacunes électroniques.

La redistribution de la densité électronique au sein d'une entité fait apparaître :

- ▶ des sites riches en densité électronique : ces sites peuvent donc, au cours de la réaction chimique, céder une partie de leur densité électronique pour conduire à la formation de nouvelles liaisons covalentes (souvent *via* leur(s) doublet(s) non-liant(s));
- ▶ des sites pauvres en densité électronique : ces sites peuvent donc, au cours de la réaction chimique, accepter une augmentation de densité électronique pour conduire à la formation de nouvelles liaisons covalentes (éventuellement *via* leur(s) lacune(s) électronique(s)).

📄 Site nucléophile, site électrophile

Un site nucléophile est un site présentant une forte densité électronique. Il est caractérisé par une charge formelle négative \ominus et/ou par une charge partielle négative δ^- . Il porte souvent un (ou plusieurs) doublet(s) non-liant(s) traduisant cette forte densité électronique.

Un site électrophile est un site présentant une faible densité électronique. Il est caractérisé par une charge formelle positive \oplus et/ou par une charge partielle positive δ^+ . Il porte parfois une (ou plusieurs) lacune(s) électronique(s) traduisant cette faible densité électronique.

La « qualité » d'un site nucléophile (resp. électrophile) dépend de la densité électronique (resp. du défaut de densité électronique) localisée autour de celui-ci. En augmentant (resp. en diminuant) la densité électronique au niveau d'un site nucléophile (resp. électrophile), on accroît son caractère nucléophile (resp. électrophile) :

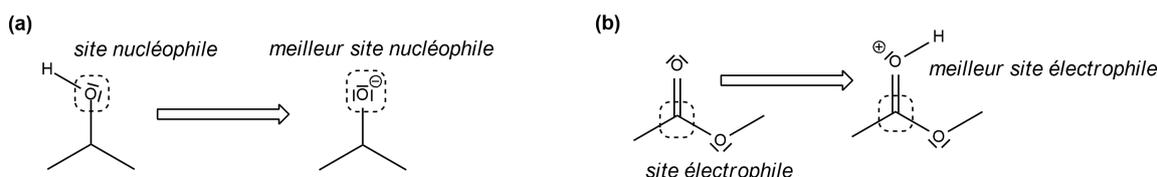


Fig. 1 – mise en évidence : (a) d'un site nucléophile et du renforcement nucléophile de celui-ci; (b) d'un site électrophile et du renforcement du caractère électrophile de celui-ci

⚠ ATTENTION ⚠

L'identification correcte des sites nucléophiles / électrophiles est la clef de la Chimie organique (de CPGE)!

1.2. Représenter la réaction chimique : le formalisme des flèches courbes

En Chimie organique, la réaction chimique se résume (souvent) à une succession d'étapes dont chacune relève de l'une des possibilités suivantes :

- ▶ faire réagir un acide (au sens de BRØNSTED, c'est-à-dire un donneur de proton(s)) avec une base (au sens de BRØNSTED, c'est-à-dire un accepteur de proton(s)). Les **constantes d'acidité** K_a des couples acide / base mis en jeu permettent de rendre compte de cette réactivité;

Nota : d'où la nécessité d'avoir une petite idée des pK_a de quelques couples acido-basiques courants en Chimie organique...

- ▶ faire réagir un oxydant (c'est-à-dire un accepteur d'électron(s)) avec un réducteur (c'est-à-dire un donneur d'électron(s)). Les **potentiels standard** E° des couples oxydant / réducteur mis en jeu permettent de rendre compte de cette réactivité;

Nota : même si ce n'est pas l'approche utilisée habituellement en Chimie organique...

- ▶ faire réagir un site nucléophile (c'est-à-dire un site riche en densité électronique) avec un site électrophile (c'est-à-dire un site pauvre en densité électronique).

La succession des étapes ayant lieu au cours de la réaction chimique constitue le **mécanisme réactionnel** associé à cette réaction. Il s'agit d'un modèle microscopique permettant d'expliquer la formation et/ou la rupture d'une (ou de plusieurs) liaison(s) chimique(s) au cours de la transformation menant du (des) réactif(s) au(x) produit(s). Un mécanisme réactionnel se découpe en plusieurs **actes élémentaires** : chaque acte élémentaire est une réaction pour laquelle l'équation-bilan (macroscopique) traduit également une réalité microscopique, c'est-à-dire qu'on passe de manière concertée (en une seule étape) du (des) réactif(s) au(x) produit(s) de cet acte élémentaire. Un acte élémentaire est caractérisé par sa moléularité, c'est-à-dire par le nombre d'espèces intervenant au cours de cet acte élémentaire.

⚠ ATTENTION ⚠

Un acte élémentaire traduit une réalité microscopique, c'est-à-dire une unique redistribution électronique concertée. En conséquence, la moléularité d'un acte élémentaire est nécessairement (très) faible (réaction monomoléculaire ou bimoléculaire, très rarement plus).

On constate expérimentalement :

- ▶ qu'un acte élémentaire admet toujours un ordre ;
- ▶ que l'ordre partiel associé à chacun des réactifs de cet acte élémentaire correspond (en valeur absolue) à son coefficient stœchiométrique ;
- ▶ que l'ordre global d'un acte élémentaire est égal à la moléularité de cet acte élémentaire.

Ces résultats portent le nom de **loi de VAN'T HOFF** (pour la cinétique) :

 **Loi de VAN'T HOFF (pour la cinétique)**

La loi de vitesse associée à un acte élémentaire :



s'écrit sous la forme :

$$r = k \times \prod_{i=1}^r [R_i]^{|v_i|}$$

Afin de représenter chaque acte élémentaire constituant le mécanisme réactionnel associé à une réaction chimique, il est nécessaire d'être en mesure de rendre compte de la redistribution électronique se produisant entre les entités chimiques. Pour ce faire, on utilise le **formalisme des flèches (courbes)**.

 **Formalisme des flèches (courbes)**

Dans le formalisme des flèches courbes, la redistribution d'un doublet électronique entre différents sites est représentée par des flèches (simples) courbes. Chaque flèche courbe indique la redistribution de la densité électronique depuis son origine vers sa pointe :



La redistribution de la densité électronique représentée par une flèche courbe peut déclencher d'autres redistributions électroniques par un effet de « dominos » : la pointe d'une flèche courbe peut donc être l'origine de la flèche courbe suivante. Il est ainsi possible d'obtenir une succession de flèches courbes correspondant à un unique acte élémentaire :

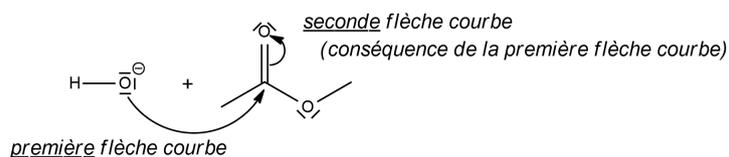


Fig. 2 – phénomène de « dominos » illustré par l'attaque d'un anion hydroxyde sur un ester

⚠ ATTENTION ⚠

Chaque acte élémentaire correspond à une unique redistribution de la densité électronique, ce qui se traduit par un seul point d'origine d'une flèche courbe ou d'une succession de flèches courbes.

Le produit obtenu à l'issue d'un acte élémentaire est la conséquence de la redistribution électronique représentée par le formalisme des flèches courbes :

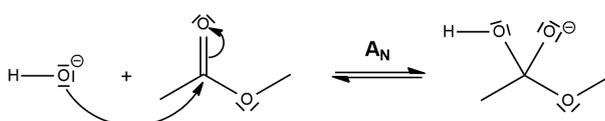


Fig. 3 – premier acte élémentaire du mécanisme de saponification d'un ester

Le mécanisme complet d'une réaction chimique peut donc s'écrire comme étant une succession d'actes élémentaires, chacun de ces actes élémentaires étant représenté en utilisant le formalisme des flèches courbes :

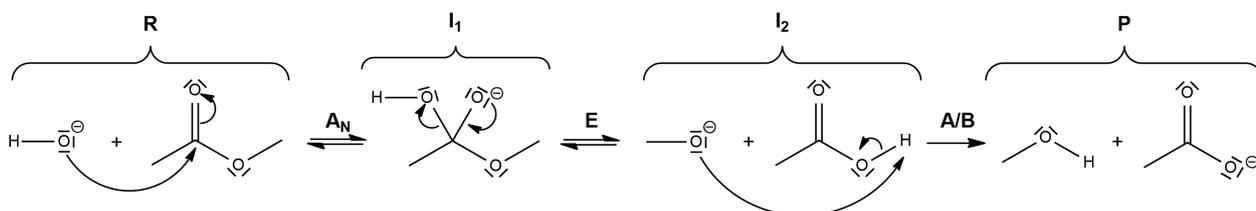


Fig. 4 – mécanisme (complet) de saponification d'un ester, constitué de trois actes élémentaires

Pour chaque acte élémentaire décrit par le formalisme des flèches courbes, on distingue deux cas de figure :

- ▶ soit il est possible d'envisager une redistribution électronique dans le « sens inverse » de celui indiqué par l'acte élémentaire, permettant ainsi de revenir de(s) produit(s) au(x) réactif(s) de cet acte élémentaire. Dans ce cas, on parle d'acte élémentaire **renversible** : un équilibre dynamique peut être atteint entre le(s) réactif(s) et le(s) produit(s) impliqués dans cet acte élémentaire, ce qu'on indique par le symbole « \rightleftharpoons » ;
- ▶ soit il n'est pas possible d'envisager une redistribution électronique dans le « sens inverse » de celui indiqué par l'acte élémentaire. Dans ce cas, on parle d'acte élémentaire **non-renversible**, ce qu'on indique par le symbole « \longrightarrow ».

Nota : le symbole « \longrightarrow » utilisé dans un mécanisme réactionnel ne signifie pas (nécessairement) que la réaction est totale, contrairement au symbole « \longrightarrow » utilisé dans une équation-bilan.

Représenter la réaction chimique à l'aide d'une succession d'actes élémentaires intervenant dans un ordre bien précis constitue (nécessairement) une simplification d'une réalité nettement plus complexe. Il convient de garder à l'esprit que les mécanismes réactionnels proposés constituent des versions « idéales », exagérées, caricaturales des mécanismes ayant lieu au sein du milieu réactionnel : on parle alors de **mécanisme-limite** pour désigner un tel mécanisme. Le mécanisme *réel* (ayant *réellement* lieu au sein du milieu réactionnel) peut ainsi être la juxtaposition de différents mécanismes-limites.

Un mécanisme réactionnel permet également d'établir le **profil réactionnel** associé à une réaction chimique, c'est-à-dire une représentation (qualitative) de l'évolution de l'énergie du système au cours de la réaction chimique. Dans un profil réactionnel, l'état du système est repéré par la **coordonnée réactionnelle** : augmenter la coordonnée réactionnelle revient à effectuer la réaction dans le sens direct ; diminuer la coordonnée réactionnelle revient à effectuer la réaction dans le sens indirect. Un profil réactionnel comporte ainsi :

- ▶ des **vallées** : ces vallées correspondent à des états (méta-)stables du système, c'est-à-dire aux minima locaux d'énergie du profil réactionnel. Elles correspondent donc aux réactifs, aux intermédiaires et aux produits de la réaction ;
- ▶ des **barrières d'activation** : ces barrières d'activation correspondent aux coûts énergétiques pour passer d'une vallée à une autre, dus aux redistributions électroniques ayant lieu lors d'un acte élémentaire. Il y a donc autant de barrières d'activation dans un profil réactionnel que d'actes élémentaires dans le mécanisme réactionnel associé. La hauteur d'une barrière d'activation est l'**énergie d'activation** associée à cet acte élémentaire ;
- ▶ des **cols** : ces cols correspondent aux **états de transition** du mécanisme réactionnel, c'est-à-dire aux maxima locaux d'énergie du profil réactionnel. Ils correspondent aux **complexes activés**, c'est-à-dire à la structure du système au moment du passage de la barrière d'activation entre deux vallées.

Par exemple, le profil réactionnel de la réaction de saponification présentée précédemment peut être représenté de la manière suivante :

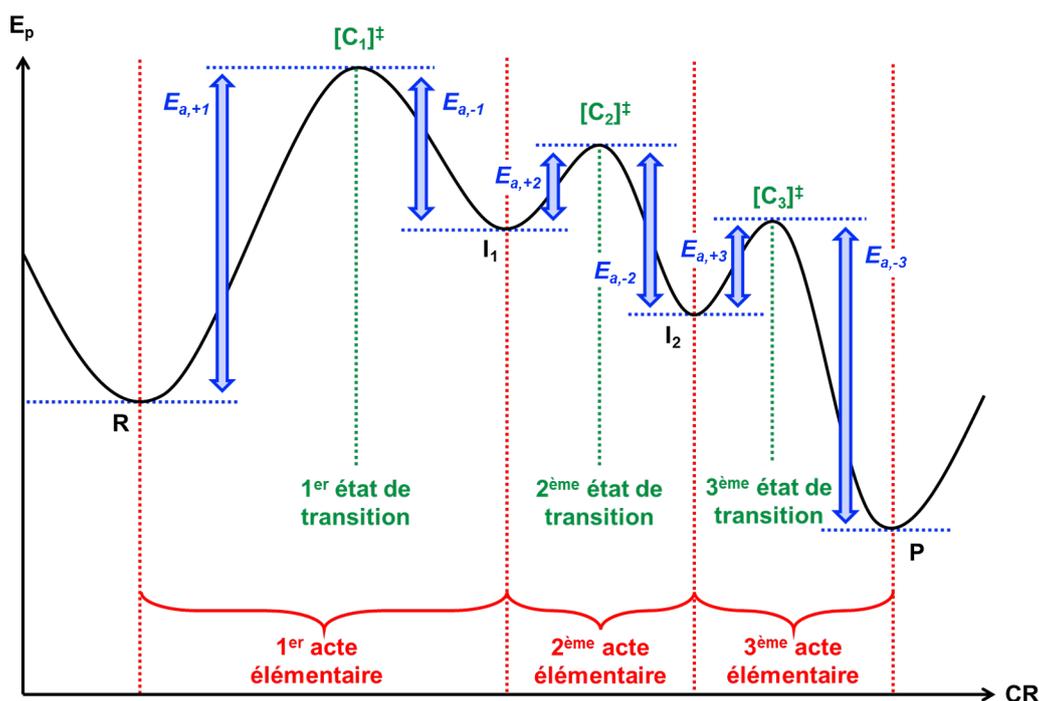


Fig. 5 – profil réactionnel de la réaction de saponification

Les états de transition ne sont pas observables expérimentalement. Cependant, il est possible d'obtenir des informations (structurales, énergétiques, etc.) sur un état de transition en utilisant le **postulat de HAMMOND** :



Postulat de HAMMOND

La structure et l'énergie du complexe activé caractérisant un état de transition sont similaires à celles de l'espèce caractérisant un état stable le plus proche le long du chemin réactionnel. Tout ce qui stabilise (resp. déstabilise) cet état stable conduit également à une stabilisation (resp. déstabilisation) de l'état de transition.

Dans le cas de la réaction de saponification, le premier acte élémentaire conduit à la formation d'un intermédiaire I_1 nettement moins stable que les réactifs R utilisés pour réaliser la saponification (ce qu'on retrouve en comparant la position relative des vallées associées respectivement aux réactifs R et à ce premier intermédiaire I_1). En conséquence, le complexe activé $[C_1]^\ddagger$ correspondant au premier acte élémentaire présente des caractéristiques proches du premier intermédiaire I_1 de la réaction de saponification : si on stabilise l'intermédiaire I_1 , on stabilise également le complexe activé $[C_1]^\ddagger$, abaissant ainsi la première barrière d'activation $E_{a,+1}$:

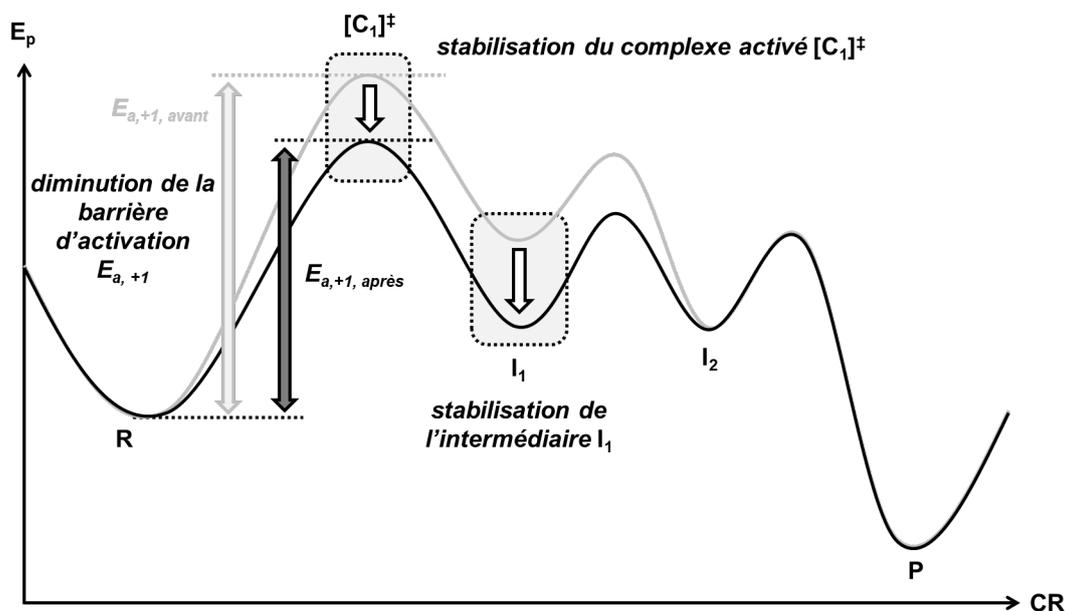
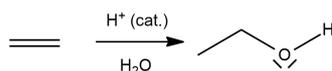


Fig. 6 – illustration du postulat de HAMMOND sur la réaction de saponification

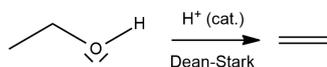
1.3. Décrire les caractéristiques d'une réaction chimique : bilan, contrôle, sélectivité, spécificité

La réaction chimique est la transformation d'un (ensemble de) réactif(s) en un (ensemble de) produit(s). L'équation-bilan permet de réaliser un bilan des transformations survenues au sein du milieu réactionnel en considérant les réactifs (consommés au cours de la réaction) et les produits (formés au cours de la réaction). Les intermédiaires réactionnels formés de manière transitoire, les espèces spectatrices, le solvant, d'éventuels catalyseurs, etc. n'interviennent pas dans l'équation-bilan. On peut toutefois classer les différentes réactions chimiques sur la base de leur bilan réactionnel, en fonction de la transformation subie par le substrat (c'est-à-dire le composé d'intérêt), ce qu'on peut étudier en considérant les formules brutes du substrat et du produit :

- ▶ si un groupe d'atomes a été ajouté au substrat, on parle d'une **addition**. Par exemple, l'hydratation de l'éthène en éthanol (catalysée en milieu acide) est une réaction d'addition (d'une molécule d'eau) :



- ▶ si un groupe d'atomes a été retiré du substrat, on parle d'une **élimination**. Par exemple, la déshydratation de l'éthanol en éthène (réalisée à l'aide d'un montage de DEAN-STARK) est une réaction d'élimination (d'une molécule d'eau) :



- ▶ si un groupe d'atomes du substrat a été remplacé par un autre groupe d'atomes, on parle d'une **substitution**. Par exemple, la chloration de l'éthanol en chloroéthane (obtenue par action d'un agent de chloration, tel que le chlorure de thionyle SOCl_2) est une réaction de substitution (d'un groupement hydroxyle $-\text{OH}$ par un groupement chloro $-\text{Cl}$) :



Ces différents bilan réactionnels ne fournissent qu'une description incomplète de la réaction chimique, que vient compléter le mécanisme réactionnel. Il est ainsi possible d'envisager différents mécanismes réactionnels conduisant au même bilan réactionnel.

Dans certains cas de figure, il est possible d'envisager la formation de plusieurs produits différents en partant d'un même (ensemble de) réactif(s) – et d'aboutir ainsi à différents bilans réactionnels. Afin d'identifier la nature du (des) produit(s) majoritairement obtenu(s), on s'intéresse alors au type de **contrôle** mis en jeu au cours de la réaction :

Contrôle thermodynamique

Au cours d'une réaction sous contrôle thermodynamique, le produit majoritaire est le produit le plus stable. L'obtention du produit thermodynamique nécessite (*a priori*) de pouvoir faire des « aller-retours » entre les réactifs et les différents produits, c'est-à-dire d'être en présence d'un mécanisme réactionnel renversable. Ce type de contrôle est favorisé en travaillant à température élevée.

Contrôle cinétique

Au cours d'une réaction sous contrôle cinétique, le produit majoritaire est le produit formé le plus vite. L'obtention du produit cinétique nécessite (*a priori*) de ne pas pouvoir faire des « aller-retours » entre les réactifs et les différents produits, c'est-à-dire d'être en présence d'un mécanisme réactionnel non-renversable. Ce type de contrôle est favorisé en travaillant à basse température.

Nota : « produit thermodynamique » et « produit cinétique » ne sont pas des notions opposées : un produit thermodynamique peut également être un produit cinétique... ou pas selon la réaction étudiée.

Le contrôle cinétique peut se décliner sous trois formes, souvent complémentaires :

- ▶ sous **contrôle de charges** : le produit majoritaire (donc le produit formé le plus vite) est celui issu de l'interaction entre le meilleur nucléophile et le meilleur électrophile ;
- ▶ sous **contrôle stérique** : le produit majoritaire (donc le produit formé le plus vite) est celui issu de l'interaction minimisant la gêne stérique entre le nucléophile et l'électrophile ;
- ▶ sous **contrôle orbitalaire** : le produit majoritaire (donc le produit formé le plus vite) est celui issu de l'interaction maximisant les recouvrements entre les orbitales moléculaires du nucléophile et de l'électrophile.

La majorité des mécanismes réactionnels rencontrés dans le cadre de la CPGE peuvent s'interpréter en termes de contrôle de charges et en termes de contrôle stérique (en oubliant donc l'aspect quantique de la réaction chimique).

Nota : on peut cependant réinterpréter tous les mécanismes réactionnels en utilisant une approche quantique – on retrouve alors la totalité des résultats obtenus à l'aide d'une approche « simpliste » reposant uniquement sur le contrôle de charges et sur le contrôle stérique.

Un mécanisme réactionnel peut également conduire à la formation de différents isomères. Afin de décrire quel(s) est (sont) l' (les) isomère(s) formé(s) préférentiellement au cours d'une réaction chimique, on utilise les notions de **sélectivité** et de **spécificité** :

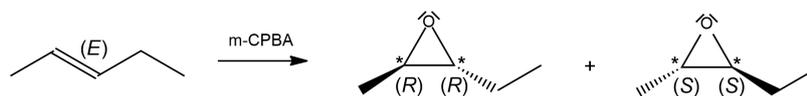
Sélectivité

Une réaction est dite sélective si l'on observe la formation préférentielle d'un (ou de plusieurs) isomère(s) parmi tous les isomères pouvant *a priori* être obtenus (sans connaître le mécanisme). Ainsi :

- ▶ une réaction chimiosélective conduit à la formation de produits issus d'une réaction avec seulement certaines fonctions chimiques présentes sur le substrat de manière préférentielle ;
- ▶ une réaction régiosélective conduit à la formation préférentielle de certains isomères de constitution parmi tous les isomères de constitution pouvant être *a priori* obtenus ;
- ▶ une réaction stéréosélective conduit à la formation préférentielle de certains stéréoisomères de configuration parmi tous les stéréoisomères de configuration pouvant être *a priori* obtenus ;
- ▶ une réaction diastéréosélective conduit à la formation préférentielle de certains diastéréoisomères parmi tous les diastéréoisomères pouvant être *a priori* obtenus ;
- ▶ une réaction énantiosélective conduit à la formation préférentielle de certains énantiomères parmi tous les énantiomères pouvant être *a priori* obtenus.

Nota : on parle parfois de réaction « 100 % » sélective lorsque certains isomères sont obtenus de manière exclusive (pas seulement de manière préférentielle).

On peut illustrer ces notions au travers de l'exemple suivant : l'époxydation du (E)-pent-2-ène par le m-CPBA conduit exclusivement à l'obtention des stéréoisomères (2R, 3R) et (2S, 3S) mais pas des stéréoisomères (2R, 3S) et (2S, 3R) :



Cette réaction est donc stéréosélective ; elle est également diastéréosélective ; mais elle n'est pas énantiosélective.

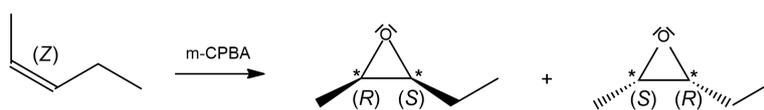
Spécificité

Une réaction est dite **spécifique** si l'on observe une **modification des produits obtenus (de manière préférentielle, voire exclusive)** en modifiant la nature des réactifs mis en jeu. Ainsi :

- ▶ une réaction stéréospécifique conduit à la formation préférentielle de produits différents lorsqu'on modifie la stéréochimie du substrat ;
- ▶ une réaction diastéréospécifique conduit à la formation préférentielle de produits différents lorsqu'on remplace le substrat par son (un de ses) diastéréoisomère(s) ;
- ▶ une réaction énantiospécifique conduit à la formation préférentielle de produits différents lorsqu'on remplace le substrat par son énantiomère.

Nota : par voie de conséquence, une réaction ne peut pas être spécifique si elle n'est pas sélective – mais la réciproque n'est pas vraie !

On peut illustrer ces notions en reprenant l'exemple de l'époxydation du pent-2-ène : en remplaçant le (E)-pent-2-ène par son diastéréoisomère, à savoir le (Z)-pent-2-ène, on obtient exclusivement les stéréoisomères (2R, 3S) et (2R, 3S) mais plus les stéréoisomères (2R, 3R) et (2S, 3S) :



Cette réaction est donc stéréospécifique et diastéréospécifique.

Nota : la question de l'énantiospécificité de cette réaction n'a pas de sens puisqu'on ne peut pas remplacer le substrat de départ par son énantiomère !

2. SUBSTITUTIONS NUCLÉOPHILES

2.1. Vue d'ensemble des mécanismes-limites de substitution nucléophile

Les réactions de **substitution nucléophile** forment un groupe de réactions définies par deux caractéristiques communes :

1. le bilan de la réaction est celui d'une substitution ;
2. cette substitution résulte de l'attaque d'un site nucléophile (le plus souvent un doublet libre) sur un électrophile.

On distingue trois groupements jouant chacun un rôle dans les réactions de substitution nucléophile :

- ▶ le **nucléophile** intervient par son site nucléophile. À l'issue de la réaction, une liaison s'est formée entre le site nucléophile du nucléophile et le site électrophile de l'électrophile ;
- ▶ l'**électrophile** intervient par son site électrophile. Il subit l'attaque du nucléophile lors de la substitution nucléophile ;
- ▶ le **nucléofuge** est le groupement initialement lié au site électrophile qui est substitué par le nucléophile au cours de la substitution nucléophile. On le retrouve sous la forme d'un sous-produit de la réaction à l'issue de celle-ci.

À titre d'exemple, on considère la réaction de substitution nucléophile d'un anion cyanure sur le 1-iodopropane :

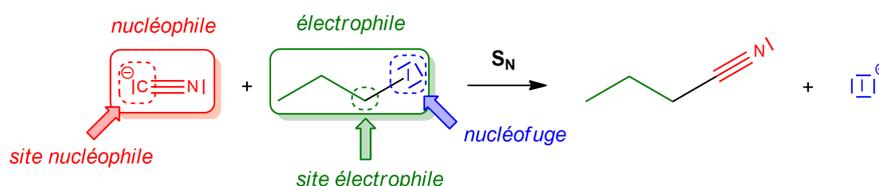


Fig. 7 – illustration des rôles de nucléophile, d'électrophile et de nucléofuge dans une réaction de substitution nucléophile

Au vu du rôle des différents groupements mis en jeu, trois scénarios sont *a priori* envisageables :

- ▶ soit le nucléofuge part *avant* l'attaque du nucléophile, puis le nucléophile attaque l'électrophile dans un second temps : il s'agit d'un mécanisme-limite de type S_N1 ;
- ▶ soit le nucléophile attaque l'électrophile *avant* le départ du nucléofuge, puis le nucléofuge quitte l'électrophile dans un second temps : il s'agit d'un mécanisme-limite de type A_N/E (addition-élimination) ;
- ▶ soit l'attaque du nucléophile et le départ du nucléofuge se font *en même temps* : il s'agit d'un mécanisme-limite de type S_N2 .

On se propose de présenter ici les mécanismes-limites de type S_N1 et de type S_N2 .

Nota : le mécanisme-limite de type « addition-élimination » sera traité ultérieurement.

Il est possible de résumer ces trois mécanismes-limites sur un même diagramme en considérant, d'une part, la distance électrophile-nucléofuge et, d'autre part, la distance électrophile-nucléophile :

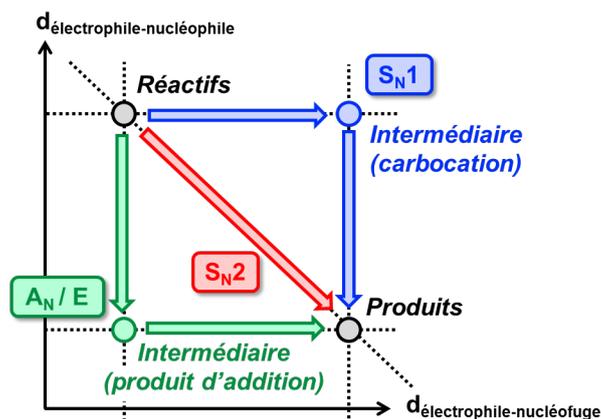


Fig. 8 – représentation schématisée des trois mécanismes-limites de substitution nucléophile

2.2. Mécanisme-limite de type S_N1

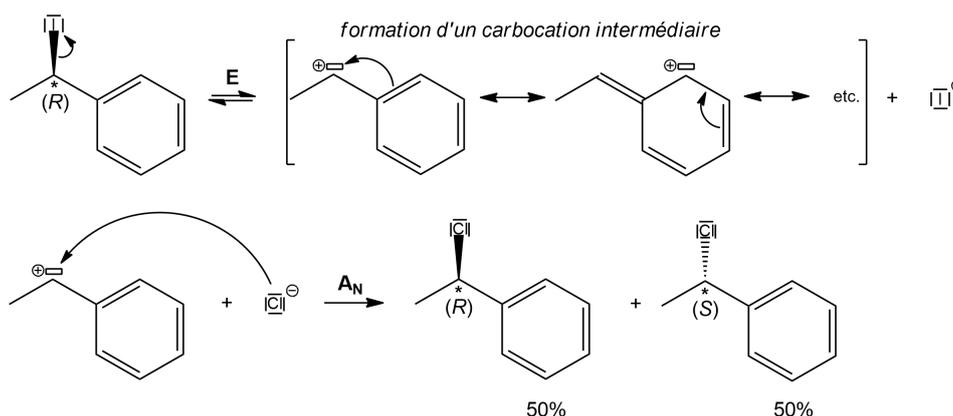
Mécanisme-limite de type S_N1

Lors d'un mécanisme-limite de type S_N1 , le départ du nucléofuge se fait avant l'attaque du nucléophile.

En conséquence, le mécanisme-limite de type S_N1 comporte deux actes élémentaires :

1. départ du nucléofuge conduisant à la formation d'un **carbocation** ;
2. attaque du nucléophile conduisant à l'obtention du produit de substitution.

On peut illustrer le mécanisme-limite de type S_N1 sur l'exemple de la substitution nucléophile du (R)-1-iodo-1-phényléthane en présence d'un excès d'anions chlorure Cl^- :



On constate que le premier acte élémentaire constituant le mécanisme de cette réaction (élimination d'un anion iodure I^-) conduit à la formation d'un carbocation (ici, stabilisé par mésomérie). Ce premier acte élémentaire est *a priori* beaucoup plus lent que le second acte élémentaire constituant le mécanisme de cette réaction (addition nucléophile de l'anion chlorure Cl^- sur le carbocation formé intermédiairement). On peut donc appliquer l'approximation de l'étape cinétiquement déterminante (AECDD) à ce premier acte élémentaire afin d'obtenir la loi de vitesse de cette réaction :

$$r_{S_N1} \stackrel{\text{AECDD}}{\approx} r_{\text{formation carbocation}} \stackrel{\text{VAN'T HOFF}}{=} k \times [\text{électrophile}]^1$$

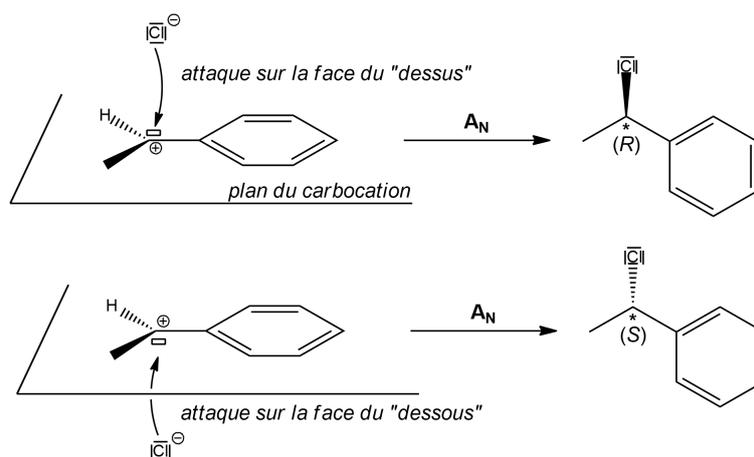
On obtient alors une loi de vitesse présentant un ordre global égal à 1, d'où le nom de « S_N1 » (pour « monomoléculaire »).

Par application du postulat de HAMMOND, la hauteur de la barrière d'activation associée à ce premier acte élémentaire est directement liée à la stabilité du carbocation formé intermédiairement : plus le carbocation formé intermédiairement est stable, plus le complexe activé associé au premier acte élémentaire est stable, plus l'énergie d'activation du premier acte élémentaire est faible, plus la constante de vitesse k est grande (d'après la loi d'ARRHÉNIUS).

Cinétique du mécanisme-limite de type S_N1

Le mécanisme-limite de type S_N1 présente une loi de vitesse d'ordre 1. Sous contrôle cinétique, ce mécanisme-limite est d'autant plus favorable que le carbocation formé intermédiairement est stable.

La stéréochimie du produit obtenu dépend de la face du carbocation sur laquelle le nucléophile (ici, l'anion chlorure Cl^-) attaque l'électrophile. Le carbocation étant (localement) plan (d'après la théorie VSEPR), une attaque sur la face « avant » du carbocation est *a priori* aussi probable qu'une attaque sur sa face « arrière ».



En conséquence, le produit est obtenu sous la forme d'un **mélange équimolaire** des produits issus des deux attaques. Si (comme ici) le centre stéréogène formé est le seul centre stéréogène du composé, on obtient un **mélange racémique** (mélange équimolaire de deux énantiomères) : le mécanisme-limite de type S_N1 n'est pas stéréosélectif (et, par suite, n'est pas stéréospécifique).

Stéréochimie du mécanisme-limite de type S_N1

Le mécanisme-limite de type S_N1 est non-stéréosélectif en raison du passage par un carbocation intermédiaire plan.

Identifier un mécanisme-limite de type S_N1

La faisabilité du mécanisme-limite de type S_N1 dépend entièrement de la stabilité du carbocation formé intermédiairement. Il est donc impératif d'étudier la stabilité de cet intermédiaire afin de conclure quant à la faisabilité de ce mécanisme-limite.

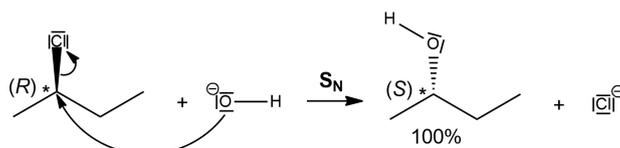
2.3. Mécanisme-limite de type S_N2

Mécanisme-limite de type S_N2

Lors d'un mécanisme-limite de type S_N2, le départ du nucléofuge est déclenché par l'attaque du nucléophile.

En conséquence, le mécanisme-limite de type S_N2 ne comporte qu'un seul acte élémentaire au cours duquel la liaison nucléophile-électrophile est créée et la liaison électrophile-nucléofuge est rompue.

On peut illustrer le mécanisme-limite de type S_N2 sur l'exemple de la substitution nucléophile du (R)-2-chlorobutane en présence d'anions hydroxyde HO⁻ :

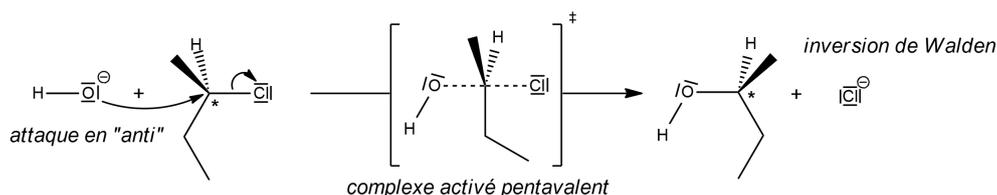


Ce mécanisme-limite ne faisant apparaître qu'un unique acte élémentaire, on peut lui appliquer la loi de VAN'T HOFF :

$$r_{S_N2} \stackrel{\text{VAN'T HOFF}}{=} k \times [\text{nucléophile}]^1 \times [\text{électrophile}]^1$$

On obtient alors une loi de vitesse présentant un ordre global égal à 2, d'où le nom de « S_N2 » (pour « bimoléculaire »).

Le complexe activé correspondant à l'état de transition de cet acte élémentaire présente un atome de carbone central **pentavalent** et donc très encombré :



En conséquence, plus la gêne stérique des réactifs mis en jeu est grande, plus le complexe activé sera encombré, plus celui-ci sera déstabilisé, rendant le mécanisme-limite de type S_N2 plus difficile à réaliser.

Cinétique du mécanisme-limite de type S_N2

Le mécanisme-limite de type S_N2 présente une loi de vitesse d'ordre 2. Sous contrôle cinétique, ce mécanisme-limite est d'autant plus favorable que les réactifs utilisés sont peu encombrés.

Afin de minimiser la gêne stérique au sein du complexe activé, l'attaque du nucléophile se fait en *anti* du nucléofuge, c'est-à-dire à l'opposé du groupe partant. Cette approche du nucléophile a pour conséquence de déterminer totalement la stéréochimie du produit obtenu : en effet, on observe un « retournement de parapluie » connu sous le nom d'**inversion de WALDEN** conduisant à une inversion de la stéréochimie *relative* du centre stéréogène porté par l'électrophile.

Nota : attention : l'inversion de WALDEN ne conduit par nécessairement à une inversion du stéréodescripteur (R ou S) associé au centre stéréogène qui subit l'attaque de la part du nucléophile. En effet, le stéréodescripteur dépend des règles de nomenclature CIP : si les priorités du nucléophile et du nucléofuge ne sont pas les mêmes, il est possible d'observer une inversion de configuration relative sans observer d'inversion de configuration absolue.

Stéréochimie du mécanisme-limite de type S_N2

Le mécanisme-limite de type S_N2 est énantiosélectif et énantiospécifique en raison du phénomène d'inversion de WALDEN lié à l'attaque du nucléophile sur l'électrophile en *anti* du groupe partant.

Identifier un mécanisme-limite de type S_N2

La faisabilité du mécanisme-limite de type S_N2 dépend entièrement de la gêne stérique du complexe activé. Il est donc impératif d'étudier l'encombrement stérique des réactifs afin de conclure quant à la faisabilité de ce mécanisme-limite.

3. ÉLIMINATIONS

3.1. Vue d'ensemble des mécanismes-limites de β -élimination

Les réactions de β -élimination forment un groupe de réactions définies par deux caractéristiques communes :

1. le bilan de la réaction est celui d'une élimination ;
2. cette élimination conduit à la formation d'une double-liaison C=C entre deux atomes de carbone voisins, le premier portant initialement un atome d'hydrogène (arraché au cours de l'élimination), et le second portant un groupement libéré au cours de l'élimination.

On distingue trois groupements jouant chacun un rôle dans les réactions de β -élimination :

- ▶ le **substrat** subit l'élimination. Il porte initialement le proton qui sera arraché et le groupement qui sera éliminé, conduisant ainsi à la formation d'une double-liaison C=C ;
- ▶ la **base** arrache le proton porté par le substrat au cours de l'élimination ;
- ▶ le **groupe partant** est le groupement initialement lié au substrat sur un atome de carbone voisin de celui portant le proton. On le retrouve sous la forme d'un sous-produit de la réaction à l'issue de celle-ci.

À titre d'exemple, on considère la réaction de β -élimination suivante :

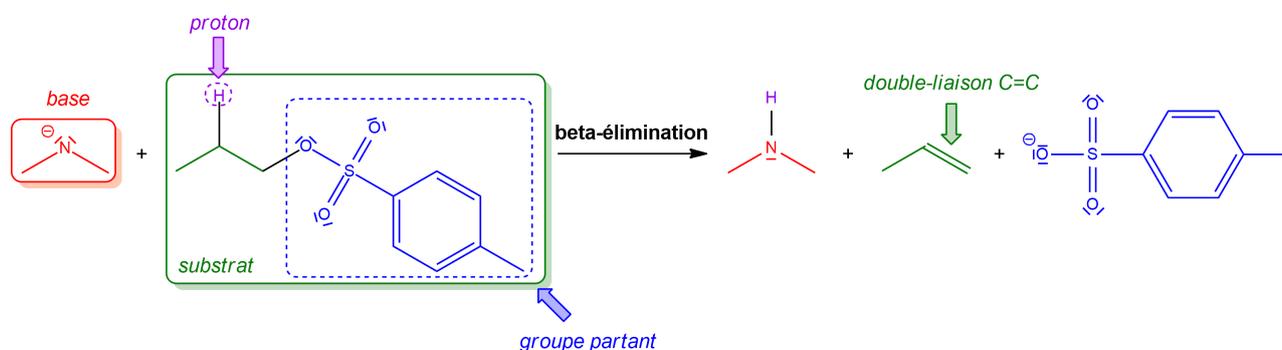


Fig. 9 – illustration des rôles de substrat, de base et de groupe partant dans une réaction de β -élimination

Au vu du rôle des différents groupements mis en jeu, trois scénarios sont *a priori* envisageables :

- ▶ soit le groupe partant part *avant* l'attaque de la base, puis la base arrache le proton du substrat dans un second temps : il s'agit d'un mécanisme-limite de type **E1** ;
- ▶ soit la base arrache le proton porté par le substrat *avant* le départ du groupe partant, puis le groupe partant quitte le substrat dans un second temps : il s'agit d'un mécanisme-limite de type **E1_{cb}** (*conjugate base*) ;
- ▶ soit l'attaque de la base et le départ du groupe partant se font *en même temps* : il s'agit d'un mécanisme-limite de type **E2**.

On se propose de présenter ici ces trois mécanismes-limites

Il est possible de résumer ces trois mécanismes-limites sur un même diagramme en considérant, d'une part, la distance substrat-groupe partant et, d'autre part, la distance substrat-proton :

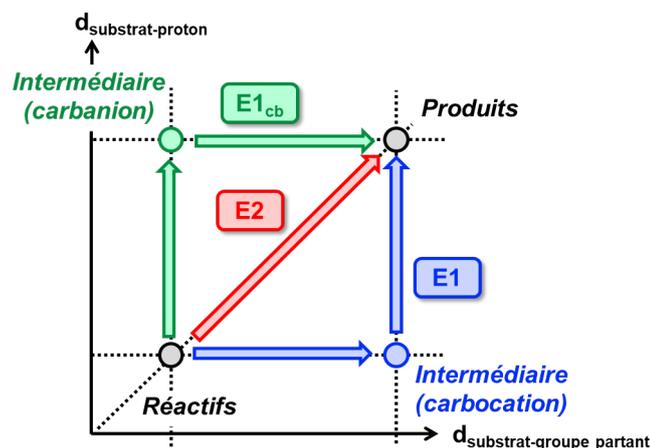
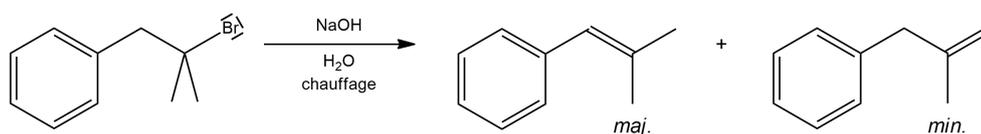


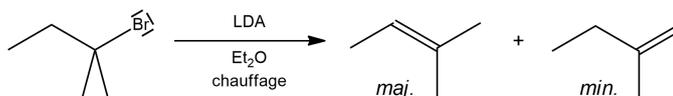
Fig. 10 – représentation schématique des trois mécanismes-limites de β-élimination

Lorsque plusieurs isomères peuvent être obtenus, on constate expérimentalement que les réactions de β-élimination conduisent à la formation préférentielle de l'alcène le plus stable, c'est-à-dire :

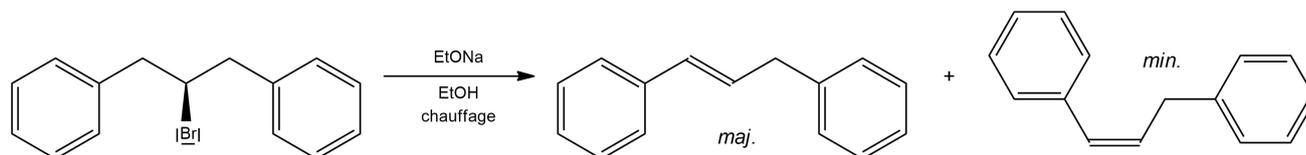
- ▶ à l' (aux) alcène(s) stabilisé(s) par conjugaison :



- ▶ en l'absence de mésomérie, à l' (aux) alcène(s) le(s) plus substitué(s) :



- ▶ en l'absence de mésomérie et pour une même substitution, à l'alcène présentant le moins de gêne stérique :



Tous ces résultats sont résumés par la **règle de ZAITSEV** :

♥ Règle de ZAITSEV

Lors d'une réaction d'élimination, l'alcène formé majoritairement est l'alcène le plus stable. En l'absence de mésomérie, il s'agit de l'alcène le plus substitué.

Nota : la règle de ZAITSEV peut être justifiée a posteriori dans différents cas, soit par un contrôle cinétique (en termes de gêne stérique au sein du complexe activé, dans le cas d'une réaction non-renversable), soit par un contrôle thermodynamique (en termes de stabilité des produits, dans le cas d'une réaction renversable). En particulier, le fait que l'alcène le plus substitué soit le plus stable peut s'expliquer avec des arguments de Chimie quantique liés au phénomène d'hyperconjugaison.

3.2. Mécanisme-limite de type E1

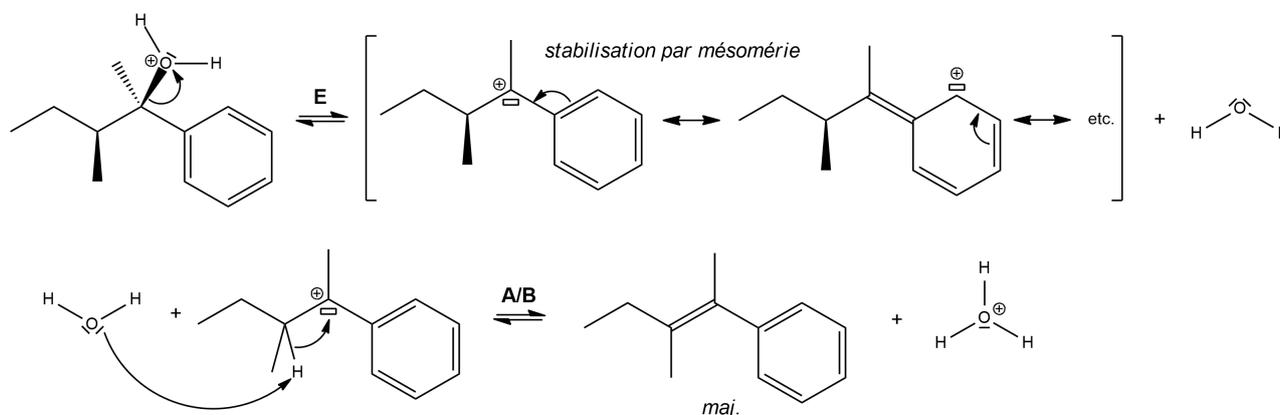
📄 Mécanisme-limite de type E1

Lors d'un mécanisme-limite de type E1, le départ du groupe partant se fait avant l'attaque de la base.

En conséquence, le mécanisme-limite de type E1 comporte deux actes élémentaires :

- départ du groupe partant conduisant à la formation d'un carbocation ;
- attaque de la base conduisant à l'obtention du produit d'élimination (arrachage du proton et formation de la double liaison C=C).

On peut illustrer le mécanisme-limite de type E1 sur l'exemple de la déshydratation du (2R, 3S)-3-méthyl-2-phénylpentan-2-ol (protoné sous la forme du cation alkyloxonium correspondant) en milieu aqueux acide :



Le premier acte élémentaire (élimination du groupe partant conduisant à la formation du carbocation) est plus difficile à réaliser que le second acte élémentaire (réaction acido-basique) en raison du caractère très instable du carbocation formé. On peut donc estimer la vitesse de réaction d'un mécanisme-limite de type E1 dans le cadre de l'approximation de l'étape cinétiquement déterminante :

$$r_{E1} \stackrel{AECD}{=} r_{\text{formation carbocation}} \stackrel{VAN'T HOFF}{=} k \times [\text{substrat}]^1$$

On obtient alors une loi de vitesse présentant un ordre global égal à 1, d'où le nom de « E1 ».

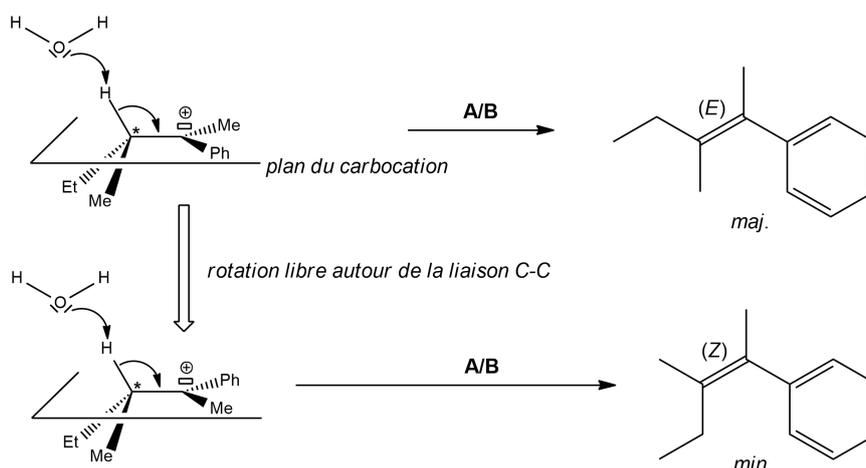
Par application du postulat de HAMMOND, la hauteur de la barrière d'activation associée à ce premier acte élémentaire est directement liée à la stabilité du carbocation formé intermédiairement : plus le carbocation formé intermédiairement est stable, plus le complexe activé associé au premier acte élémentaire est stable, plus l'énergie d'activation du premier acte élémentaire est faible, plus la constante de vitesse k est grande (d'après la loi d'ARRHÉNIUS).

Cinétique du mécanisme-limite de type E1

Le mécanisme-limite de type E1 présente une loi de vitesse d'ordre 1. L'étape cinétiquement déterminante de ce mécanisme-limite est la formation du carbocation intermédiaire.

La stéréochimie des deux centres stéréogènes impliqués dans la réaction de β -élimination est perdue lors d'un mécanisme-limite de type E1 :

- la stéréochimie du centre stéréogène portant le groupe partant est perdue lors de la formation du carbocation intermédiaire (celui-ci étant plan) ;
- la stéréochimie du centre stéréogène portant le proton est perdue en raison de la rotation libre autour de la liaison simple C-C au sein de l'intermédiaire carbocationique.



En conséquence, le stéréoisomère obtenu majoritairement est celui attendu par application de la règle de Zaitsev, c'est-à-dire celui minimisant la gêne stérique (il s'agit le plus souvent de l'alcène de stéréodescripteur E). De plus, la perte d'information stéréochimique au cours de la réaction a pour conséquence une absence de stéréospécificité pour le mécanisme-limite de type E1.

🔧 Stéréochimie du mécanisme-limite de type E1

Le mécanisme-limite de type E1 est diastéréosélectif par application de la règle de Zaitsev. Il conduit préférentiellement à l'obtention de l'alcène minimisant la gêne stérique.

En raison du passage par un carbocation intermédiaire plan, le mécanisme-limite de type E1 n'est pas stéréospécifique.

🔍 Identifier un mécanisme-limite de type E1

La faisabilité du mécanisme-limite de type E1 dépend entièrement de la stabilité du carbocation formé intermédiairement. Il est donc impératif d'étudier la stabilité de cet intermédiaire afin de conclure quant à la faisabilité de ce mécanisme-limite.

Nota : on constate l'existence d'une potentielle compétition entre les mécanismes-limite de type S_N1 et E1. En pratique, le mécanisme-limite de type E1 est plus couramment observé à chaud tandis que le mécanisme-limite de type S_N1 a tendance à dominer à froid.

3.3. Mécanisme-limite de type E1_{cb}

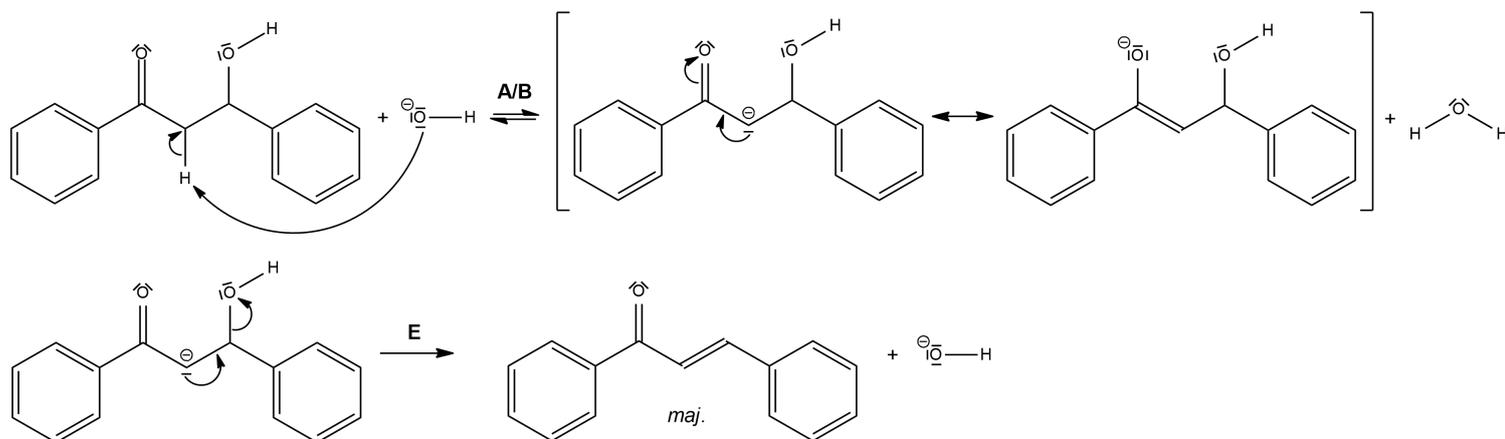
📄 Mécanisme-limite de type E1_{cb}

Lors d'un mécanisme-limite de type E1_{cb}, le départ du groupe partant se fait après l'attaque de la base.

En conséquence, le mécanisme-limite de type E1_{cb} comporte deux actes élémentaires :

1. attaque de la base conduisant à la formation d'un **carbanion** ;
2. départ du groupe partant conduisant à l'obtention du produit d'élimination (formation de la double-liaison C=C).

On peut illustrer le mécanisme-limite de type E1_{cb} sur l'exemple de la déshydratation de la 3-hydroxy-1,3-diphénylpropan-1-one en chalcone ((E)-1,3-diphénylprop-2-èn-1-one) en présence de soude (Na^+ , HO^-)_(aq) :



Dans la plupart des cas, le premier acte élémentaire (réaction acido-basique conduisant à la formation du carbanion intermédiaire) est nettement plus rapide que le second acte élémentaire (élimination du groupe partant). On peut donc appliquer l'approximation de l'étape cinétiquement déterminante au second acte élémentaire pour conduire à la loi de vitesse suivante :

$$r_{E1_{cb}} \stackrel{AECD}{=} r_{\text{départ groupe partant}} \stackrel{VAN'T HOFF}{=} k \times [\text{carbanion}]^1$$

On obtient alors une loi de vitesse présentant un ordre global égal à 1 vis-à-vis de la base conjuguée du substrat de départ, d'où le nom de « $E1_{cb}$ ».

Nota : la loi de vitesse complète d'un mécanisme-limite de type $E1_{cb}$ est plus complexe et dépend du caractère renversable ou non du premier acte élémentaire (réaction acido-basique).

L'obtention du carbanion intermédiaire dépend donc de la possibilité de déprotoner le substrat : plus le carbanion formé est stable, plus l'équilibre acido-basique conduisant à la formation du carbanion sera déplacé dans le sens de formation de celui-ci.



Cinétique du mécanisme-limite de type $E1_{cb}$

Le mécanisme-limite de type $E1_1$ présente une loi de vitesse d'ordre 1 par rapport à la base conjuguée du substrat de départ. Ce mécanisme est d'autant plus favorable que le carbanion formé intermédiairement est stable.

La stéréochimie des deux centres stéréogènes impliqués dans la réaction de β -élimination est perdue lors d'un mécanisme-limite de type $E1_{cb}$:

- ▶ la stéréochimie du centre stéréogène portant le proton est perdue en raison de l'existence de formes mésomères pour l'intermédiaire carbanionique ;
- ▶ la stéréochimie du centre stéréogène portant le groupe partant est perdue en raison de la rotation libre autour de la liaison simple C–C au sein de l'intermédiaire carbanionique.

En conséquence, le stéréoisomère obtenu majoritairement est celui attendu par application de la règle de ZAITSEV, c'est-à-dire celui minimisant la gêne stérique (il s'agit le plus souvent de l'alcène de stéréodescripteur E). De plus, la perte d'information stéréochimique au cours de la réaction a pour conséquence une absence de stéréospécificité pour le mécanisme-limite de type $E1_{cb}$.



Stéréochimie du mécanisme-limite de type $E1_{cb}$

Le mécanisme-limite de type $E1_{cb}$ est diastéréosélectif par application de la règle de ZAITSEV. Il conduit préférentiellement à l'obtention de l'alcène minimisant la gêne stérique.

En raison du passage par un carbanion intermédiaire, le mécanisme-limite de type $E1_{cb}$ n'est pas stéréospécifique.



Identifier un mécanisme-limite de type $E1_{cb}$

La faisabilité du mécanisme-limite de type $E1_{cb}$ dépend entièrement de la stabilité du carbanion formé intermédiairement. Il est donc impératif d'étudier la stabilité de cet intermédiaire afin de conclure quant à la faisabilité de ce mécanisme-limite.

Nota : on notera les similitudes entre les mécanismes-limites de types $E1$ et $E1_{cb}$: l'existence d'effets mésomères permet souvent de stabiliser aussi bien le carbocation que le carbanion formés intermédiairement. Le mécanisme-limite de type $E1$ est plus facilement observé en présence d'un bon groupe partant, le plus souvent en milieu acide ; le mécanisme-limite de type $E1_{cb}$ est quant à lui observé en milieu basique.

3.4. Mécanisme-limite de type $E2$

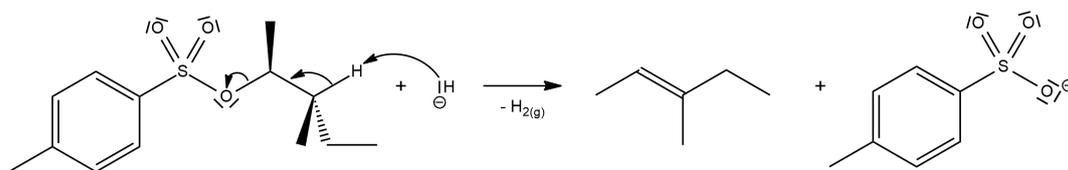


Mécanisme-limite de type $E2$

Lors d'un mécanisme-limite de type $E2$, le départ du groupe partant est déclenché par l'attaque de la base.

En conséquence, le mécanisme-limite de type $E2$ ne comporte qu'un seul acte élémentaire au cours duquel la liaison substrat-proton est rompue, la double-liaison C=C est créée, et la liaison substrat-groupe partant est rompue.

On peut illustrer le mécanisme-limite de type $E2$ sur l'exemple de l'élimination du groupement tosylate de l'analogue tosylé du (2S, 3S)-3-méthylpentan-2-ol en présence d'une base forte, comme par exemple l'hydrure de sodium NaH :

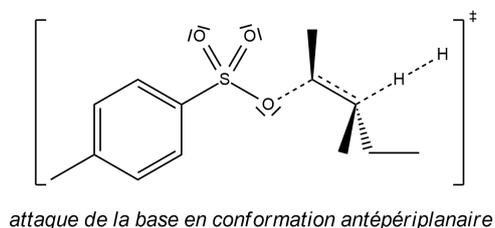


Le mécanisme-limite de type E2 ne comporte qu'un seul acte élémentaire. Par application de la loi de VAN'T HOFF :

$$r_{E2} \stackrel{\text{VAN'T HOFF}}{=} k \times [\text{substrat}]^1 \times [\text{base}]^1$$

On obtient alors une loi de vitesse présentant un ordre global égal à 2, d'où le nom de « E2 ».

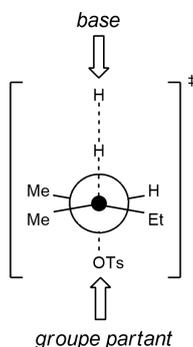
Le complexe activé correspondant à l'état de transition de cet acte élémentaire présente une structure très compacte, sensible à la gêne stérique :



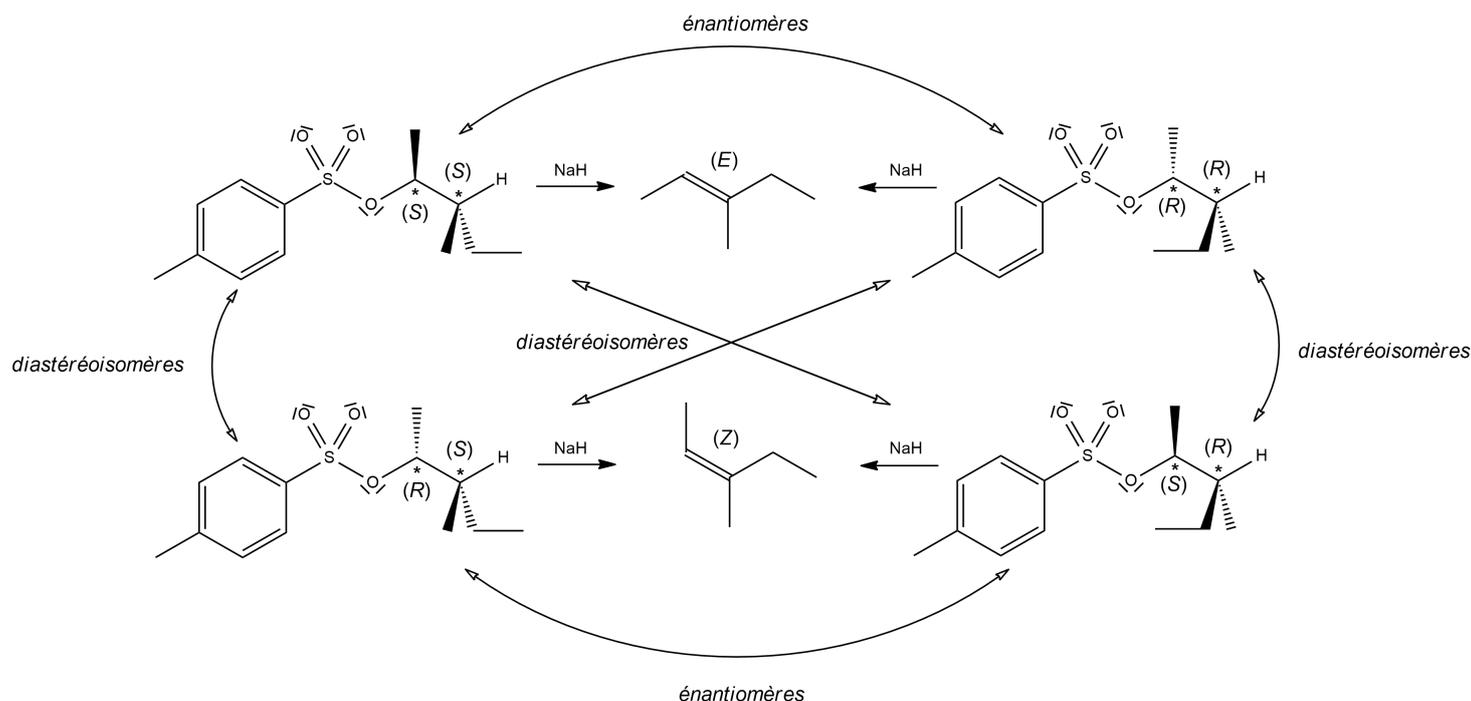
Cinétique du mécanisme-limite de type E2

Le mécanisme-limite de type E2 présente une loi de vitesse d'ordre 2. Sous contrôle cinétique, ce mécanisme-limite est d'autant plus favorable que les réactifs utilisés sont peu encombrés.

Afin de minimiser la gêne stérique au sein du complexe activé, l'attaque de la base se fait en conformation **antépériplanaire** par rapport au groupe partant, c'est-à-dire que la base et le groupe partant se trouvent en positions relatives *anti* par rapport à l'axe de la double-liaison C=C en cours de formation :



Par conséquent, la stéréochimie du produit formé est totalement déterminée par la stéréochimie du substrat. En modifiant la stéréochimie du substrat de départ, on modifie la stéréochimie de l'alcène obtenu :



Le mécanisme-limite de type E2 est donc :

- ▶ 100%-(dia)stéréosélectif (formation exclusive d'un seul diastéréoisomère parmi les deux alcènes Z ou E possibles);
- ▶ 100%-diastéréospécifique (modification du produit formé en changeant de diastéréoisomère de départ);
- ▶ non-énantiospécifique (aucune modification du produit formé en changeant d'énantiomère de départ).

Stéréochimie du mécanisme-limite de type E2

Le mécanisme-limite de type E2 est 100%-diastéréosélectif et 100%-diastéréospécifique en raison de l'approche antépériplanaire de la base. Ce mécanisme-limite n'est cependant pas énantiospécifique.

Identifier un mécanisme-limite de type E2

La faisabilité du mécanisme-limite de type E2 dépend de la capacité de la base à former un complexe activé très instable et très encombré. Il est donc impératif de disposer d'une base (très) forte et (très) peu encombrée pour envisager ce mécanisme-limite.

Nota : on constate l'existence d'une potentielle compétition entre les mécanismes-limites de type S_N2 et E2. Le mécanisme-limite de type S_N2 est favorisé en présence d'un bon nucléophile (peu encombré) non-basique, tandis que le mécanisme-limite de type E2 est favorisé en présence d'une base forte non-nucléophile (encombrée).