

# CHM 2520

## Chimie organique II

### Substitutions nucléophiles et éliminations

Université d'Ottawa | University of Ottawa



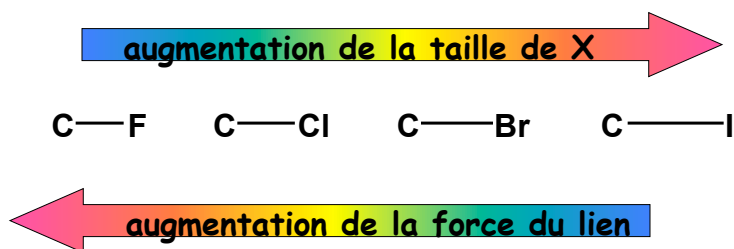
**uOttawa**  
L'Université canadienne  
Canada's university



www.uOttawa.ca

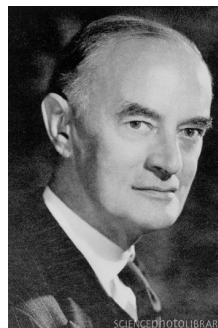
### Halogénures organiques

- plus un halogène est grand,  
plus son lien C-X est faible,  
plus son déplacement est facile



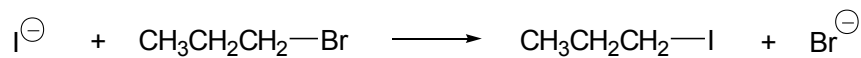
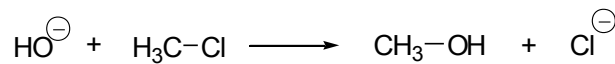
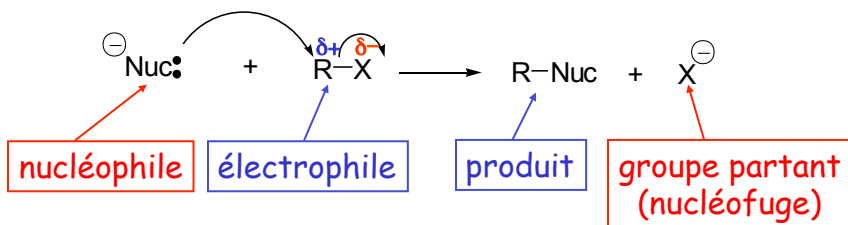
## Ingold

- Sir Christopher K. Ingold (1893 – 1970)
  - chimiste britannique
  - mécanismes organiques (années 20 et 30)
  - principes importants:
    - nucléophile, électrophile
    - effet inductif, résonance
    - $S_N1$ ,  $S_N2$ , E1, E2
    - règles de priorités



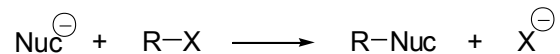
3

## Réactions de substitution nucléophile

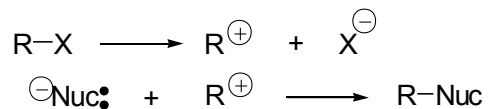


4

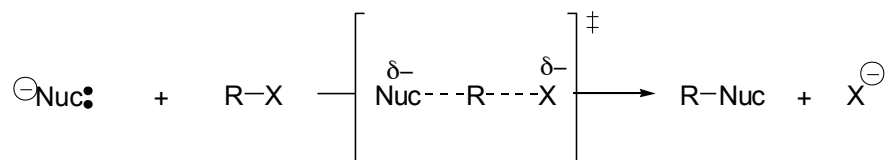
## Ordre séquentiel des substitutions



- possibilité de deux différents mécanismes :
  - rupture avant formation ( $\text{S}_{\text{N}}1$ ) :



- formation pendant rupture ( $\text{S}_{\text{N}}2$ ) :

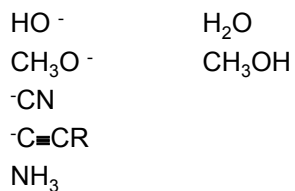


5



## Nucléophiles

- espèces riches en électrons
  - (et donc souvent basiques)
  - typiquement négativement chargés ou neutres
  - e.g. :

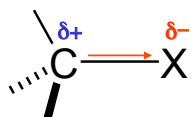


6



## Électrophiles

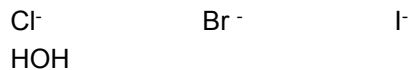
- espèces pauvres en électrons
  - typiquement positivement chargés ou neutres
  - e.g. :



7

## Groupes partants

- se libèrent facilement *avec la paire d'électrons* en forme relativement stable (et légèrement basique)
  - typiquement négativement chargés ou neutres
  - e.g. :



e.g. : à partir de  
 $\text{R}^+\text{OH}_2$

8

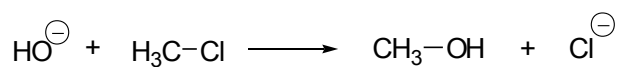
## Études mécanistiques

- permettent de mieux comprendre les réactions de substitution et leur utilité
- nécessitent des expériences de cinétique
  - vitesse de *disparition* des réactifs
  - vitesse d'*apparition* des produits

9

## Cinétique des réactions S<sub>N</sub>2

- vitesse proportionnelle aux concentrations des deux réactifs :  
 $V \propto [\text{Nuc}][\text{R-X}]$
- deuxième ordre; bimoléculaire
  - premier ordre ou unimoléculaire en *chaque* réactif



$$V = k [\text{CH}_3\text{Cl}] [\text{-OH}]$$

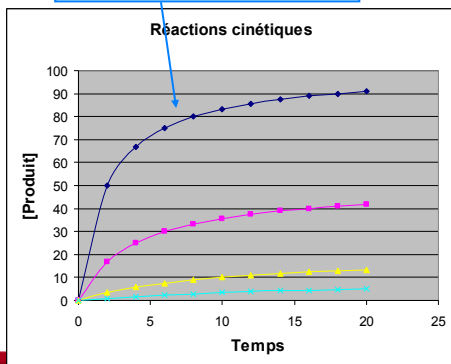
chaque espèce doit être présente à l'étape lente

10

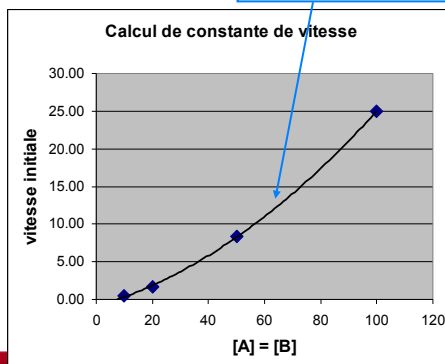
## Cinétique de deuxième ordre

- mesure de [P] en fonction de temps
- mesure de  $v_0$  en fonction de [A] et [B]

$$1/[A] - 1/[A]_0 = k_2 t$$



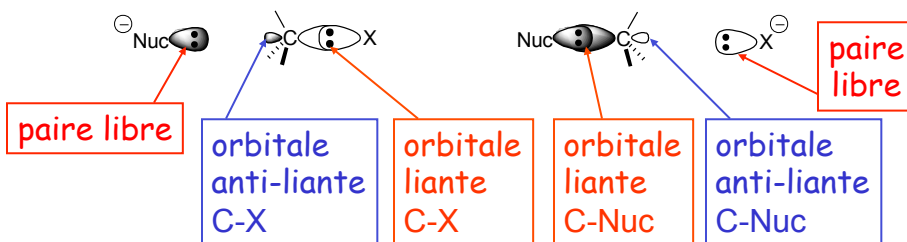
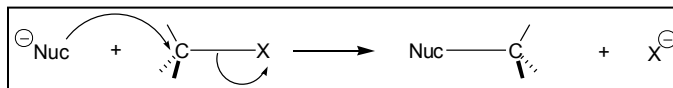
$$v_0 = k_2 [A][B]$$



11

## Mécanisme des réactions $S_N2$

- attaque nucléophile par derrière ( $180^\circ$ )
  - paire libre du Nuc (HOMO) va dans l'orbitale  $\sigma^*$  du R-X (LUMO)
  - formation de nouvelles orbitales  $\sigma$  et  $\sigma^*$



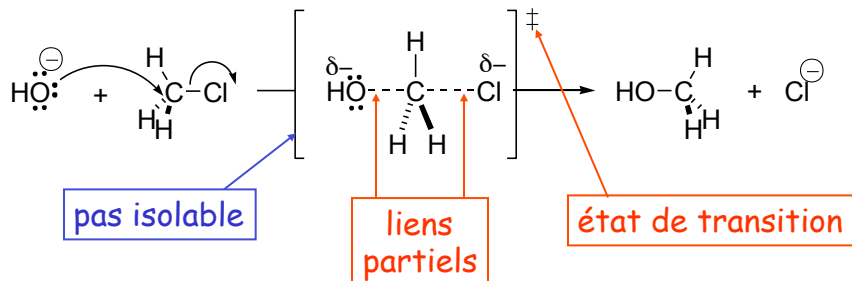
12

## Complexe activé

- complexe éphémère à l'état de transition de la réaction

- liens partiellement formés.
- liens partiellement brisés.

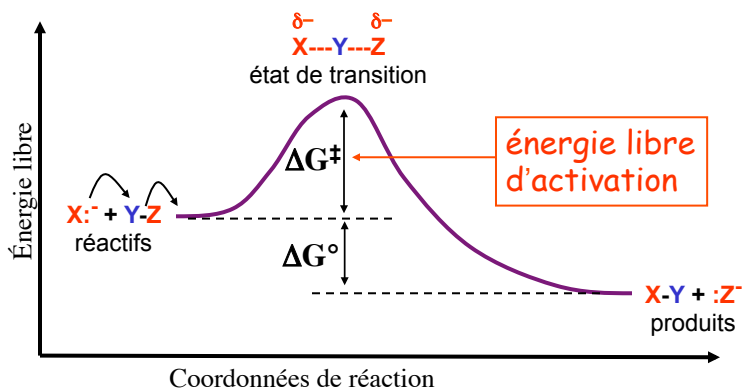
très instable;  $10^{-12}$  s



13

## Théorie de l'état de transition

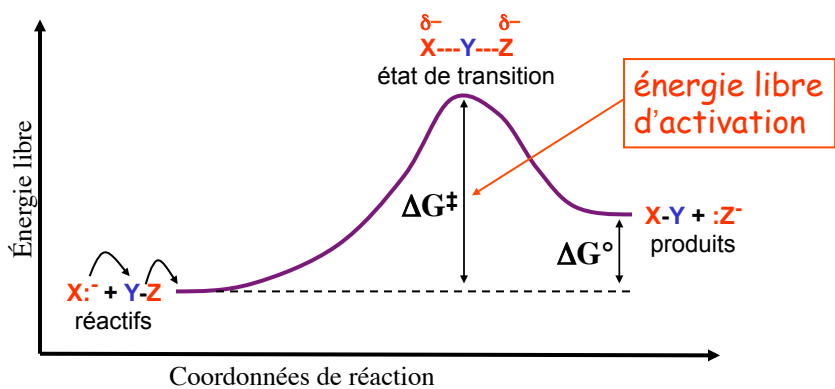
- diagramme d'énergie libre
  - réaction exergonique ( $\Delta G^\circ < 0$ )



14

## Théorie de l'état de transition

- diagramme d'énergie libre
  - réaction endergonique ( $\Delta G^\circ > 0$ )



15

uOttawa

## Enthalpie d'activation, $\Delta H^\ddagger$

- par analogie au  $\Delta G^\circ = \Delta H^\circ - T\Delta S^\circ$ ,  

$$\Delta G^\ddagger = \Delta H^\ddagger - T\Delta S^\ddagger$$
- $\Delta H^\ddagger$  est la différence d'enthalpie entre les réactifs et l'état de transition
  - énergie nécessaire pour rapprocher les réactifs et partiellement briser des liens, fournie par la formation partielle des liens

16

uOttawa



## Entropie d'activation, $\Delta S^\ddagger$

- par analogie au  $\Delta G^\circ = \Delta H^\circ - T\Delta S^\circ$ ,  
$$\Delta G^\ddagger = \Delta H^\ddagger - T\Delta S^\ddagger$$
- $\Delta S^\ddagger$  est la différence d'entropie entre les réactifs et l'état de transition
  - énergie nécessaire pour orienter les réactifs dans le complexe activé

17



## Énergie libre d'activation, $\Delta G^\ddagger$

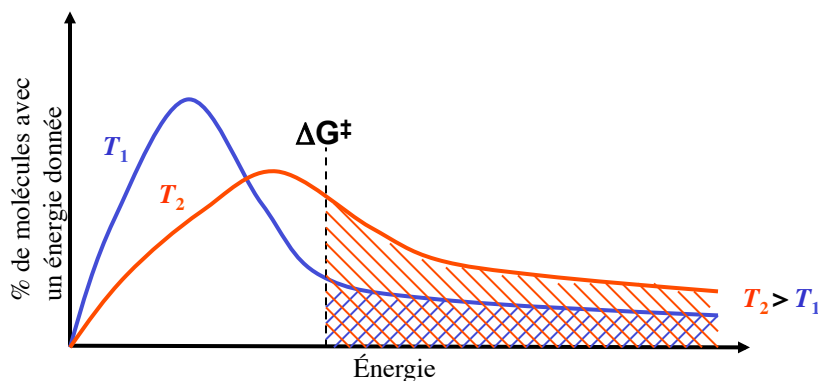
- par analogie au  $\Delta G^\circ = \Delta H^\circ - T\Delta S^\circ$ ,  
$$\Delta G^\ddagger = \Delta H^\ddagger - T\Delta S^\ddagger$$
- $\Delta G^\ddagger$  est la différence d'énergie libre entre les réactifs et l'état de transition
  - énergie globale nécessaire pour franchir le sommet de la barrière énergétique

18



## Effet de température

- une augmentation de 10 °C doublera la vitesse de la plupart de réactions
  - due à l'augmentation de l'énergie moyenne des molécules



19

## Constante de vitesse et température

- par analogie au  $\Delta G^\circ = -RT \ln K_{\text{éq}}$ ,  
 $\Delta G^\ddagger = -RT \ln(k/k_0)$

ou

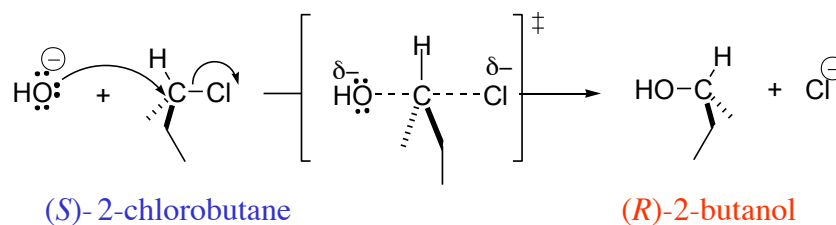
$$k = k_0 e^{-\frac{\Delta G^\ddagger}{RT}}$$

- plus la température augmente,  
 plus le facteur  $(\Delta G^\ddagger/RT)$  diminue, et  
 plus ***k*** augmente.

20

## Stéréochimie des réactions $S_N2$

- le nucléophile attaque par derrière
- l'attaque nucléophile entraîne une inversion de configuration



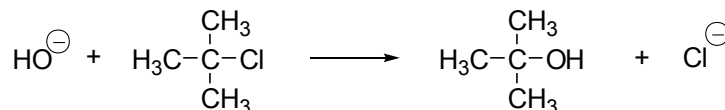
21

## Cinétique des réactions $S_N1$

- vitesse réactionnelle *ne* dépend *pas* de la concentration du nucléophile

$$V \propto [R-X]$$

- globalement de premier ordre ou unimoléculaire



$$V = k [(\text{CH}_3)_3\text{CCl}]$$

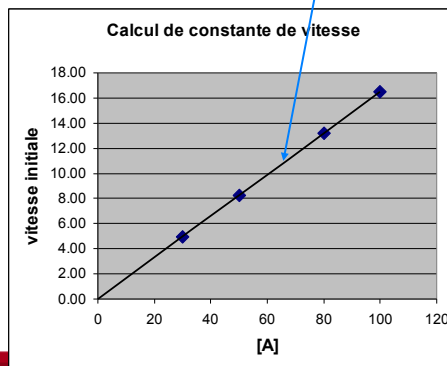
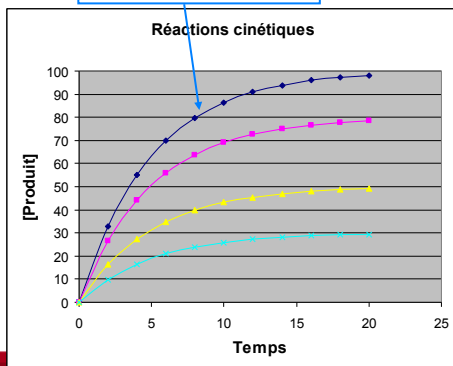
seulement *t*-BuCl  
est présent  
à l'étape lente

22

## Cinétique de premier ordre

- mesure de [P] en fonction de temps
- mesure de  $v_0$  en fonction de [A]

$$[A] = [A]_0 e^{-k_1 t}$$



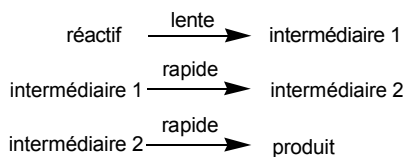
$$v_0 = k_1 [A]$$

23



## Étape limitante de la vitesse

- considérons une réaction à étapes :

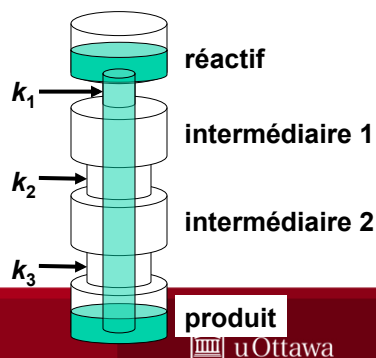


$$V_{\text{étape1}} = k_1 [\text{réactif}]$$

$$V_{\text{étape2}} = k_2 [\text{intermédiaire 1}]$$

$$V_{\text{étape3}} = k_3 [\text{intermédiaire 2}]$$

- la vitesse globale est limitée par la vitesse de l'étape lente ( $V_1 \ll V_2$  ou  $V_3$ )

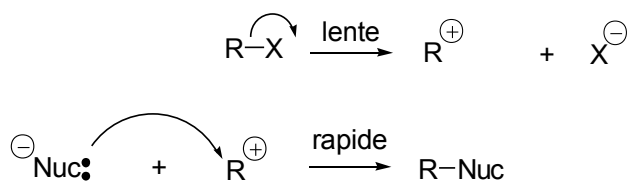


24



## Mécanismes des réactions $S_N1$

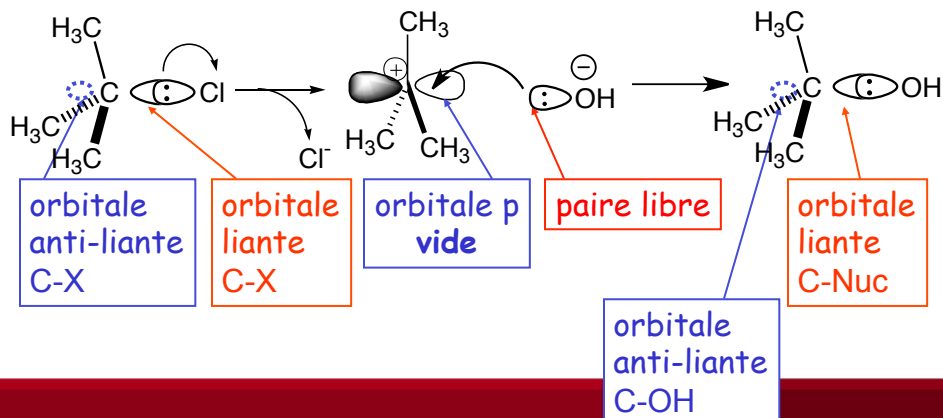
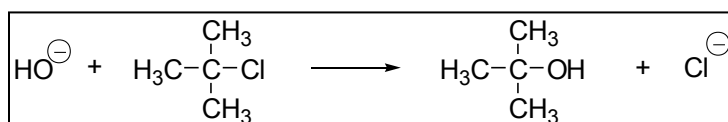
- réaction à deux étapes
  - formation (lente) d'un intermédiaire
  - réaction (rapide) de l'intermédiaire



25

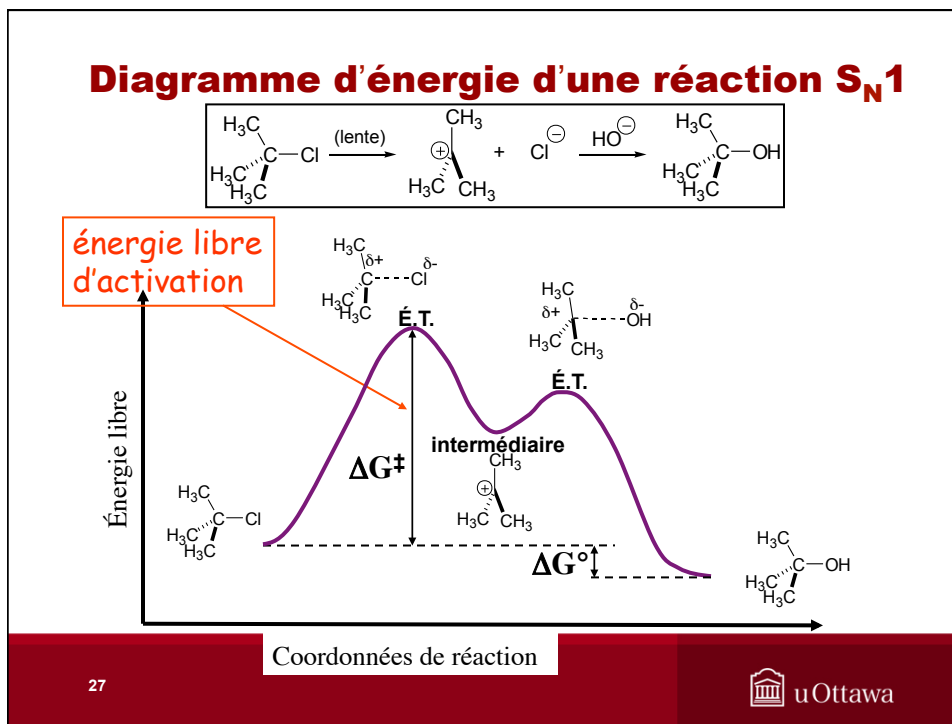


## Réaction $S_N1$ : $t\text{-BuCl} + \text{NaOH}$



26





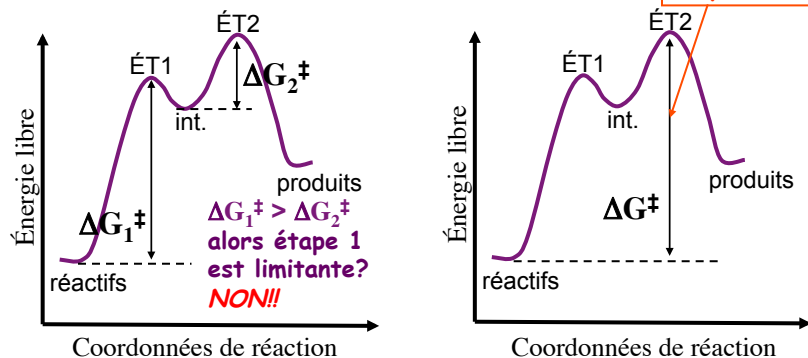
### Réactions à plusieurs étapes

- lorsqu'une réaction a lieu via plusieurs étapes élémentaires, une de ces étapes limite la vitesse globale de transformation
  - **étape déterminante** = « *rate determining step* » (*rds*)
  - **étape limitante** = « *rate limiting step* » (*rls*)
  
- l'étape déterminante est **toujours** celle ayant l'état de transition de plus haute énergie
  - **même si cette étape n'a pas la plus grande barrière d'activation microscopique !!**

28

## Étape limitante sur un diagramme d'énergie

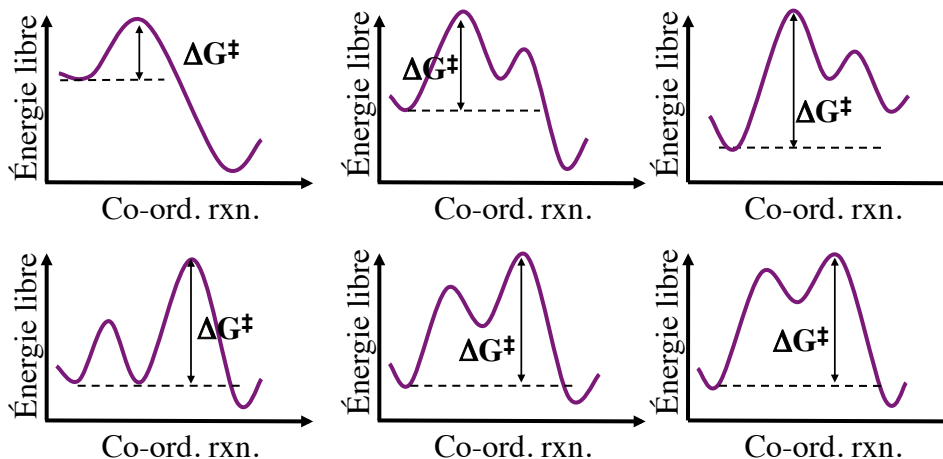
- l'étape limitante est celle avec l'ÉT de plus haute énergie, par rapport à l'état fondamental.



29

## Étape limitante sur un diagramme d'énergie

- l'étape déterminante est celle ayant le plus haut état de transition par rapport à l'état fondamental



30

## Vitesse vs constante de vitesse

- la **vitesse réactionnelle** dépend de la barrière d'activation pour la réaction globale et de la concentration des réactifs, selon la **loi de vitesse** pour la réaction
  - e.g.  $v = k[A]$
- la constante de proportionnalité,  $k$ , est la **constante de vitesse**

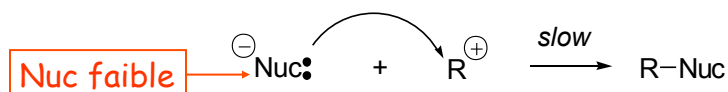
31

## Mécanisme hypothétique

- mécanisme alternatif hypothétique en deux étapes :
  - 1) formation *rapide* de l'intermédiaire
  - 2) réaction *lente* de l'intermédiaire avec le nucléophile



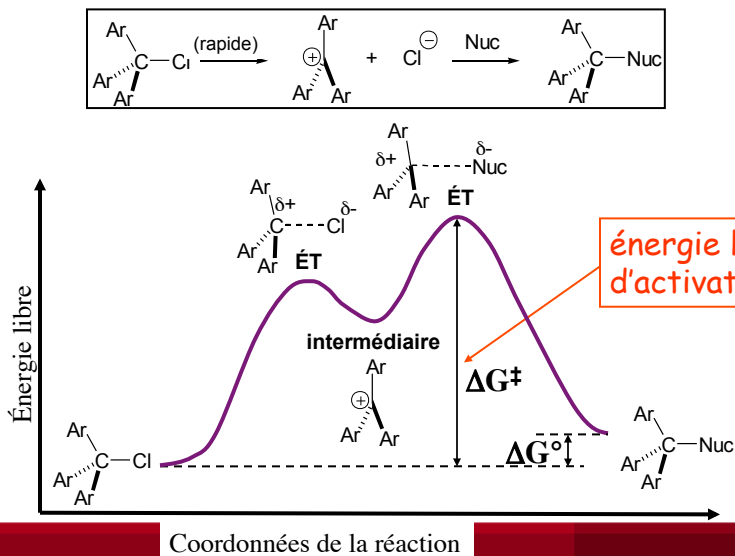
carbocation stable



32



## Diagramme d'énergie *hypothétique*



## Loi de vitesse pour le mécanisme *hypothétique*

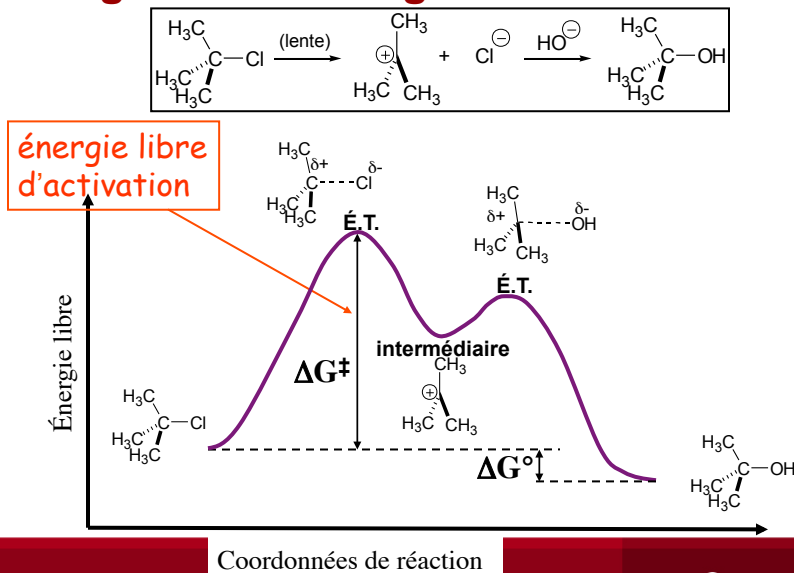
- les deux réactifs sont présents à l'ÉT de l'étape limitante
- la vitesse est donc proportionnelle aux concentrations des deux réactifs :  

$$V \propto [\text{Nuc}][\text{R-X}]$$
- deuxième ordre; bimoléculaire
  - premier ordre ou unimoléculaire en *chaque* réactif

$$V = k [\text{R-X}] [\text{Nuc}]$$

chaque espèce est présente à l'étape lente

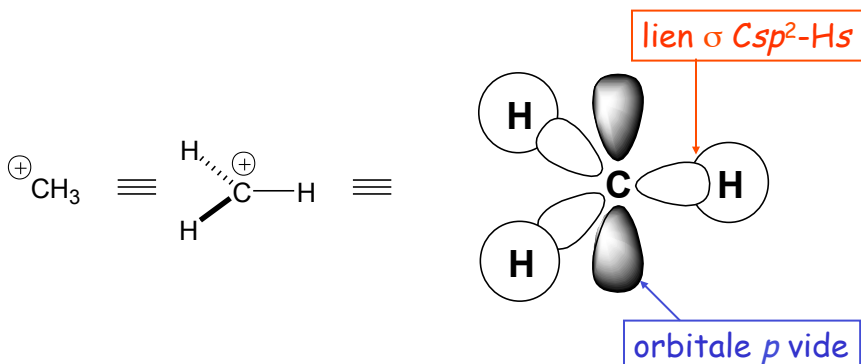
## Diagramme d'énergie d'une réaction S<sub>N</sub>1



35

## Structure des carbocations

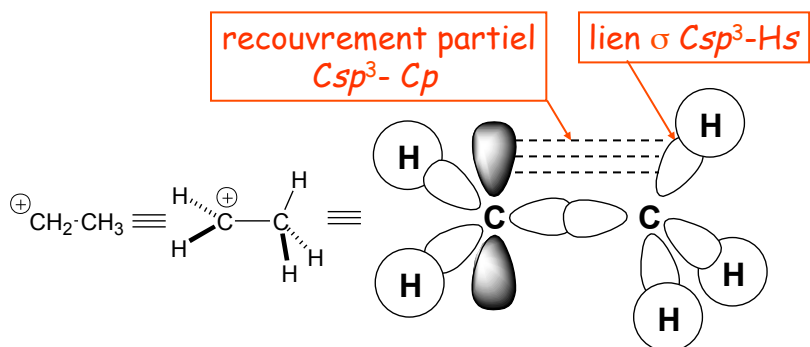
- les carbocations ont un *octet incomplet*
  - hybridation :  $sp^2$  (orbitale  $p$  vide)
  - géométrie : trigonale planaire



36

## Stabilité relative des carbocations

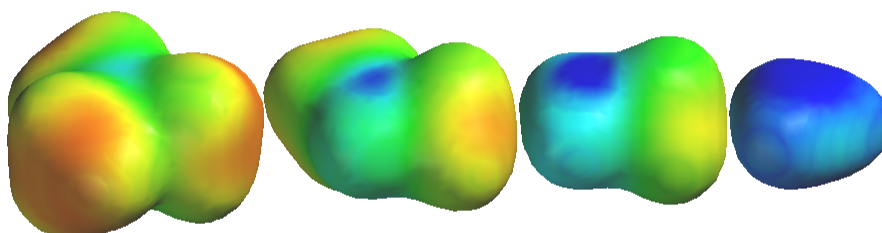
- la délocalisation de la charge positive *stabilise* un carbocation
- les groupes alkyle sont *électrodonneurs*
  - représentation orbitale de la hyperconjugaison:



37

## Stabilité relative des carbocations

- plus de substituants alkyles, plus de stabilité



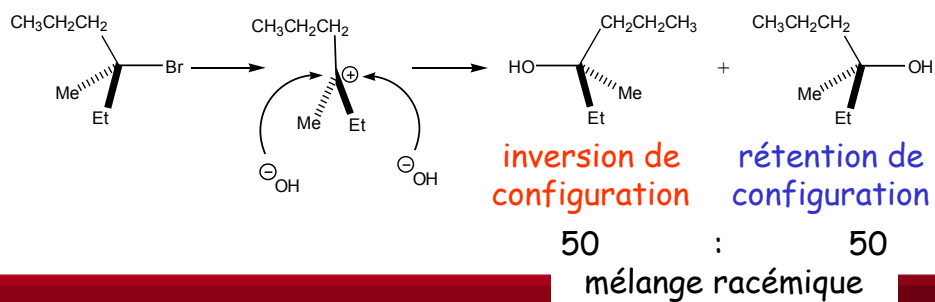
*tert*-butyle (tertiaire) > isopropyle (secondaire) > éthyle (primaire) > méthyle

← augmentation de la stabilité

38

## Stéréochimie des réactions $S_N1$

- le carbocation *planaire* qui est formé peut être attaqué par le nucléophile également rapidement par les deux côtés



39

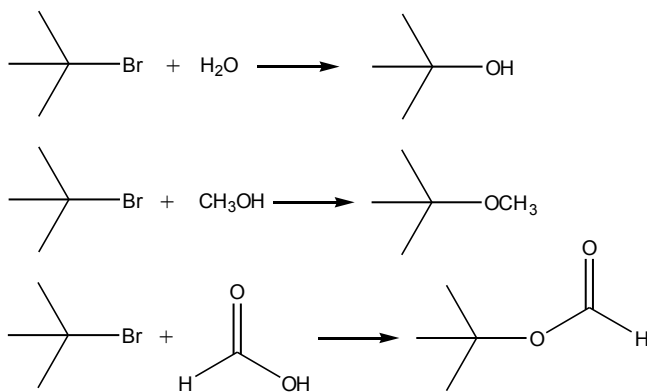
## Racémisation

- transformation d'un composé optiquement actif en un mélange racémique
- a lieu lorsqu'une réaction convertit une molécule chirale en un intermédiaire achiral
  - par exemple, formation d'un carbocation

40

## Réactions de solvolyse

- substitution nucléophile où le nucléophile est une molécule provenant du *solvant*



41

## Réactions $S_N1$ vs $S_N2$

- les vitesses relatives des réactions  $S_N1$  et  $S_N2$  qui peuvent avoir lieu déterminent quelle réaction va prédominer
- facteurs importants à considérer :
  - structure du substrat
  - concentration et réactivité du nucléophile ( $S_N2$ )
  - effet du solvant
  - nature du groupe partant

42

## Structure du substrat : $S_N2$

- l'ordre de réactivité ( $S_N2$ ) des halogénures simples est le suivant :

**méthyle > primaire > secondaire >> tertiaire (inerte)**

- tendance expliquée par l'*encombrement stérique*

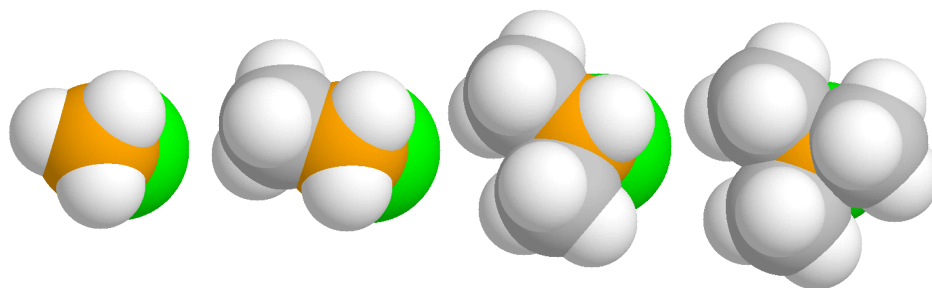
augmentation de l'encombrement stérique 

43

 uOttawa

## Encombrement stérique ( $S_N2$ )

- l'arrangement spatial des groupes près du site réactif empêche ou retarde la réaction

 $\text{CH}_3\text{Cl}$ 
 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{Cl}$ 
 $(\text{CH}_3)_2\text{CHCl}$ 
 $(\text{CH}_3)_3\text{CCl}$ 


diminution de la vitesse de rxn  $S_N2$  

44

 uOttawa

## Structure du substrat : S<sub>N</sub>1

- l'ordre de réactivité (S<sub>N</sub>1) des halogénures simples est le suivant :

**tertiaire >> secondaire > primaire (inerte)**

- stabilité relative des carbocations formés influencent les *vitesses relatives* de leurs formations

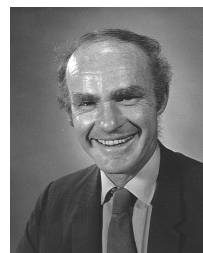


45



## Hammond

- George S. Hammond (1921-2005)
  - professeur de chimie américain
  - étudié la relation entre la cinétique et la distribution des produits
  - lauréat du Norris Award et du Priestley Medal

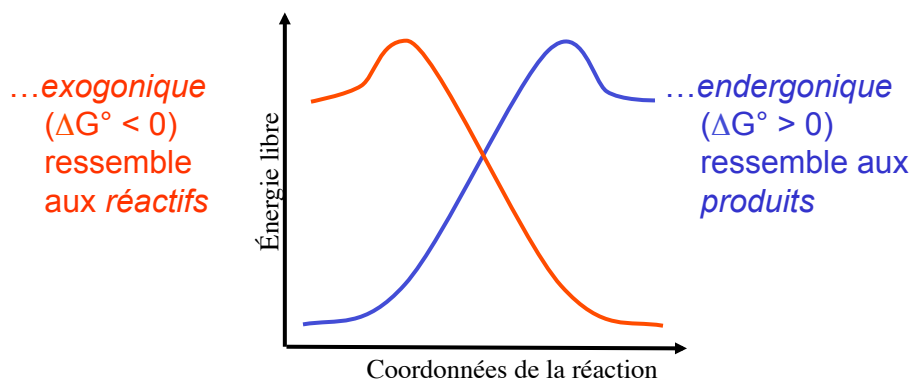


46



## Postulat de Hammond

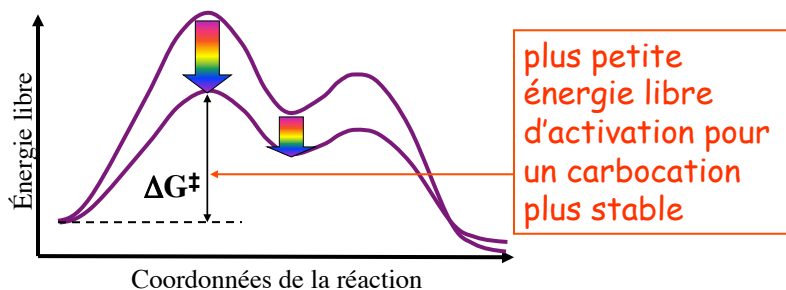
- la structure du complexe activé à l'état de transition d'une étape réactionnelle...



47

## Formation de carbocations

- étape limitante d'une réaction  $S_N1$ 
  - formation d'un intermédiaire *instable*
  - très *endergonique*
  - l'état de transition ressemble au *carbocation*
- la stabilisation du carbocation stabilise aussi l'état de transition et accélère la réaction

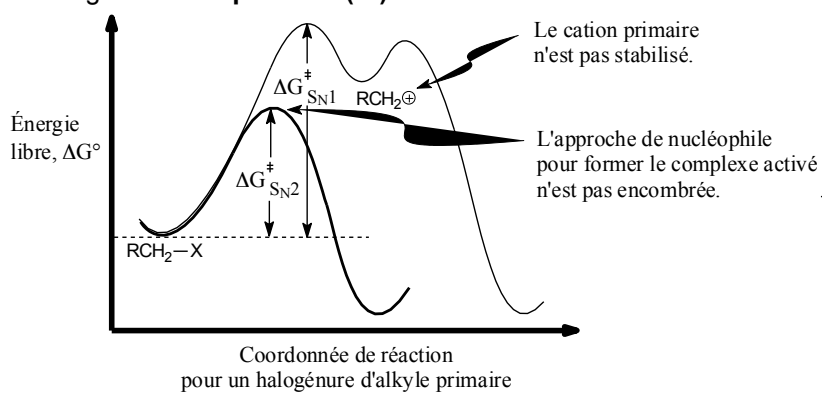


48



## Vitesses relatives : $S_N1$ vs $S_N2$

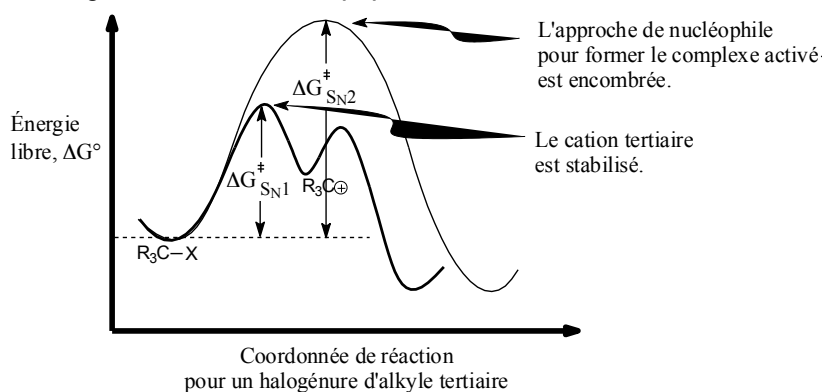
- pour un substrat donné, la réaction qui prédomine est celle qui est la plus *rapide*
  - e.g. : substrat **primaire** ( $1^\circ$ )



49

## Vitesses relatives : $S_N1$ vs $S_N2$

- pour un substrat donné, la réaction qui prédomine est celle qui est la plus *rapide*
  - e.g. : substrat **tertiaire** ( $3^\circ$ )



50

## More-O'Ferrall et Jencks

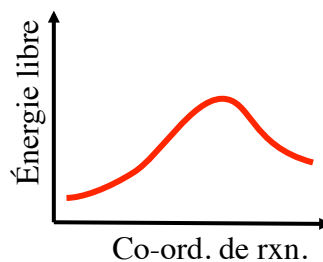
- Rory More-O'Ferrall
  - University College, Dublin
  - mécanismes et catalyse
- William P. Jencks (1927-2007)
  - Biochemistry, Brandeis University
  - un père de la chimie physico-organique moderne et de la chimie biologique
  - auteur d'un bouquin classique
  - lauréat de plusieurs prix



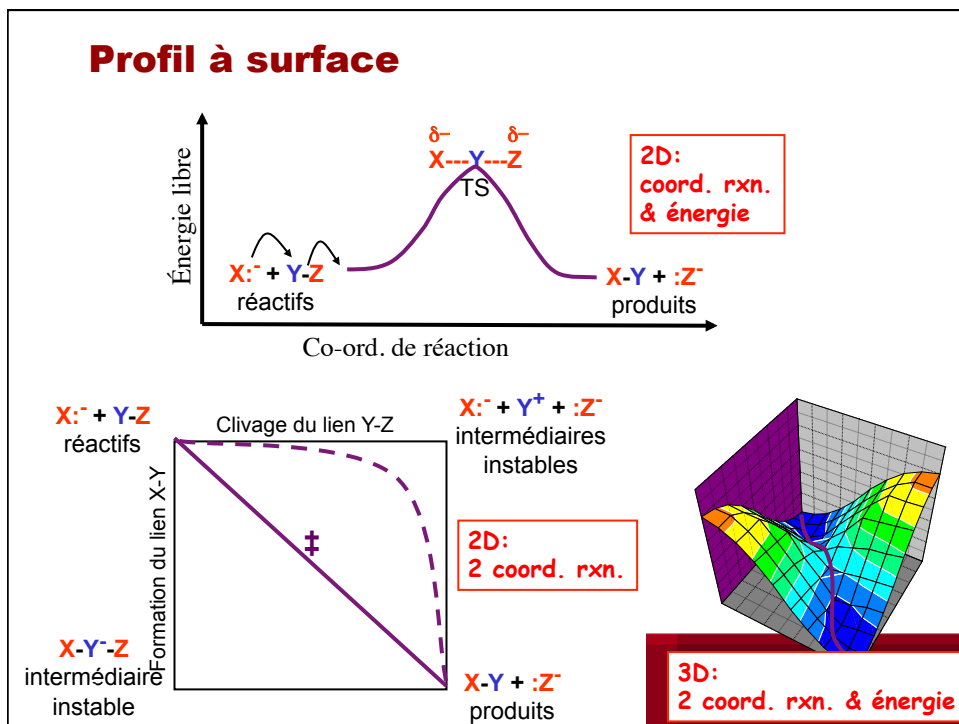
51

## 'Sommet' vs 'col'

- le mécanisme qui prédomine suit le parcours réactionnel de plus basse barrière énergétique
- le 'sommet' (ÉT) de ce parcours est souvent un 'col' entre des 'montagnes' de plus haute énergie



52



## Concentration et réactivité du Nuc

- seulement un facteur chez les réactions \_\_\_\_\_.
- force relative des nucléophiles :
  - les nucléophiles \_\_\_\_\_ sont meilleurs que les neutres
    - e.g.  $^-OH > HOH$ ;  $^-OCH_3 > HOCH_3$
  - pour une série du même atome nucléophile, la nucléophilie augmente avec la \_\_\_\_\_
    - e.g.  $RO^- > HO^- \gg RCO_2^- > ROH > H_2O$

## Effet des solvants ( $S_N2$ )

- pour les nucléophiles dont les atomes nucléophiles sont différents, la nucléophilie ne correspond pas strictement à la basicité
- la *solvatation* des nucléophiles est aussi un facteur important
- la solvatation dépend de la nature du solvant
  - solvants protiques : atome H lié à un atome électronégatif (N, O, S)
  - solvants aprotiques : pas ce type de H

55

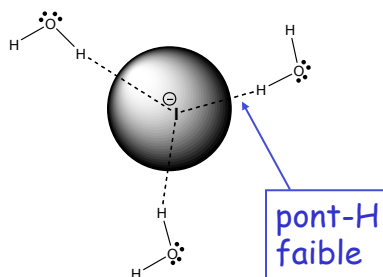
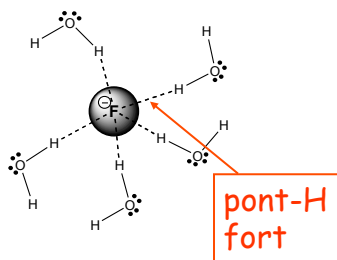
## Solvatation en solvants protiques

- les cations et les anions sont bien solvatés
- les petits nucléophiles sont mieux solvatés que les nucléophiles volumineux
- nucléophilie des halogénures :

solvatation

$I^- > Br^- > Cl^- > F^-$

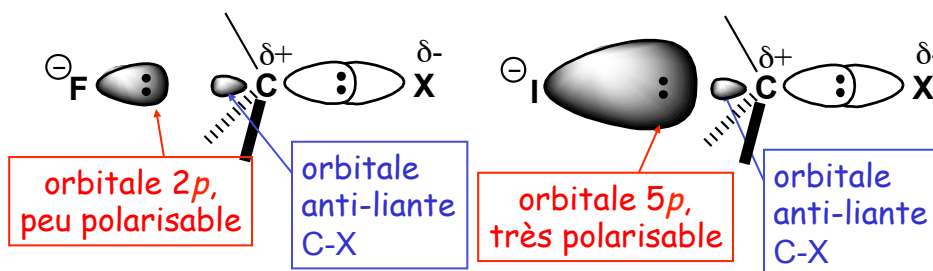
nucléophilie du X



56

## Polarisabilité et la nucléophilie

- les atomes plus \_\_\_\_\_ sont plus polarisables
  - leur nuage électronique se déforme plus facilement
  - ils partagent plus facilement leur densité électronique



57

## Nucléophilie relative en solvants protiques

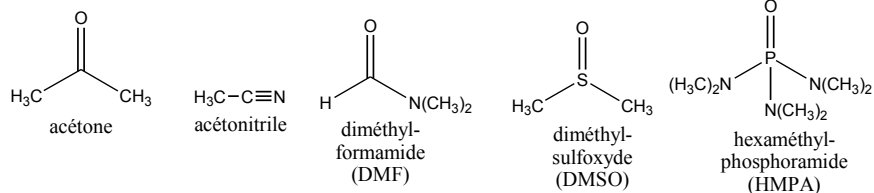
- la nucléophilie est une mesure des vitesses relatives de réaction
  - pas basée seulement sur la basicité
  - affectée par la solvation et par la polarisabilité
- la nucléophilie relative en solvants protiques :



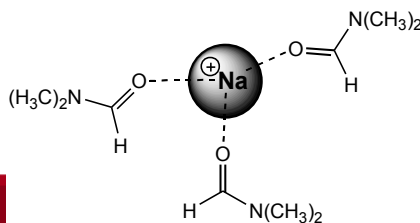
58

## Solvation en solvants aprotiques

- les solvants aprotiques n'ont pas d'hydrogène lié à un atome électronégatif :



- ils solvatent bien les \_\_\_\_\_, mais pas les \_\_\_\_\_.



59

## Nucléophilie relative en solvants aprotiques

- en absence de solvation, les anions réagissent fortement comme nucléophiles
- les solvants aprotiques sont très utiles pour effectuer une réaction  $S_N2$
- la nucléophilie suit la basicité
  - la nucléophilie relative en solvants aprotiques :  
 $F^- > Cl^- > Br^- > I^-$
  - cf la nucléophilie relative en solvants protiques :  
 $I^- > Br^- > Cl^- > F^-$

60

## Effet des solvants ( $S_N1$ )

- les cations et les anions sont formés pendant l'étape limitante
- les solvants protiques polaires peuvent solvater les cations et les anions
- la constante diélectrique du solvant indique sa capacité de stabiliser ces ions et donc d'accélérer les réactions  $S_N1$

61



## Constantes diélectriques

$H_2O$	$H_3C-S(=O)-CH_3$	$H-C(=O)-N(CH_3)_2$	$CH_3C\equiv N$	$CH_3OH$	$(H_3C)_2N-P(=O)(N(CH_3)_2)_2$	$H_3C-C(=O)-CH_3$
eau	DMSO	DMF	acétonitrile	méthanol	HMPA	acétone
80	49	37	36	33	30	21

← augmentation de la polarité du solvant

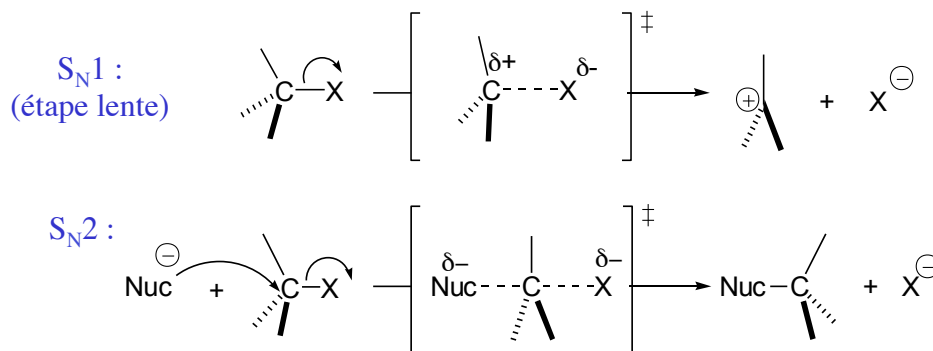
← augmentation de la vitesse réactionnelle  $S_N1$

62



## Nature du groupe partant

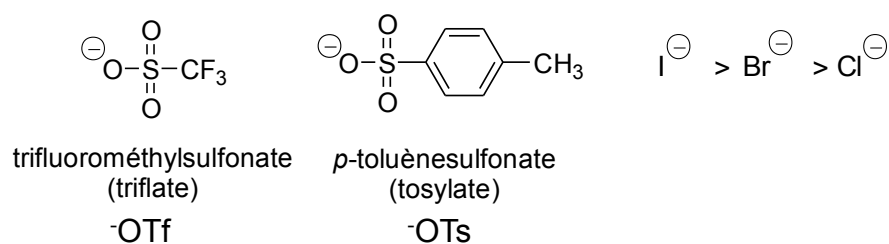
- les meilleurs groupes partants sont ceux qui peuvent stabiliser la charge négative formée lors de leur départ (comme les \_\_\_\_\_)
- charge partielle à l'état de transition :



63

## Nucléofugalité relative

- typiquement les bons groupes partants sont des bases conjuguées des acides dont le  $pK_a < 8$

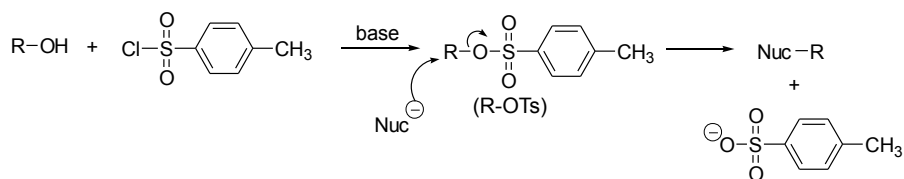
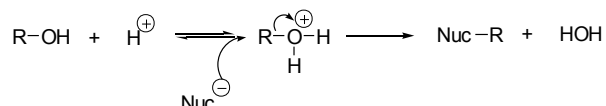


64



## Activation d'un groupe partant

- le  $\text{OH}^-$  est un mauvais groupe partant, mais peut être transformé en un bon :



65



## Résumé des réactions $\text{S}_{\text{N}}1$ et $\text{S}_{\text{N}}2$

- Voir S&F Tableau 6.6 (p. 233):

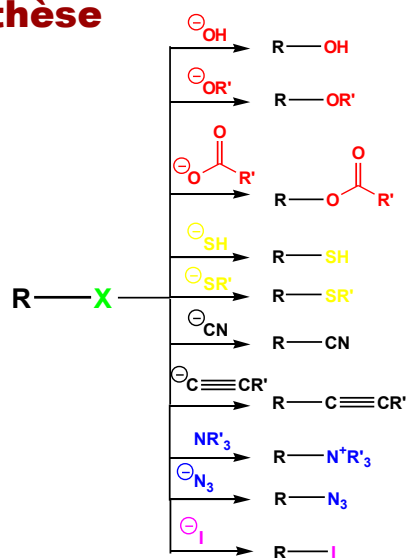
Facteur	$\text{S}_{\text{N}}1$	$\text{S}_{\text{N}}2$
Substrat	3° (carbocation stable)	Me > 1° > 2° (peu encombré)
Nucléophile	base faible, neutre (aussi solvant)	base forte, haute concentration
Solvant	protique polaire (alcools, eau)	aprotique polaire (DMF, DMSO, etc)
Groupe partant	I > Br > Cl pour $\text{S}_{\text{N}}1$ et $\text{S}_{\text{N}}2$ (les bases plus faibles)	

66



## Réactions S<sub>N</sub>2 en synthèse

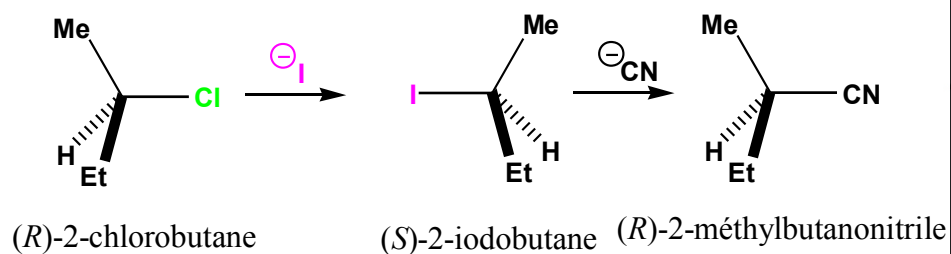
- permettent des transformations des groupes fonctionnels
  - typiquement en solvants aprotiques polaires, à hautes concentrations



67

## Réactions S<sub>N</sub>2 en synthèse organique

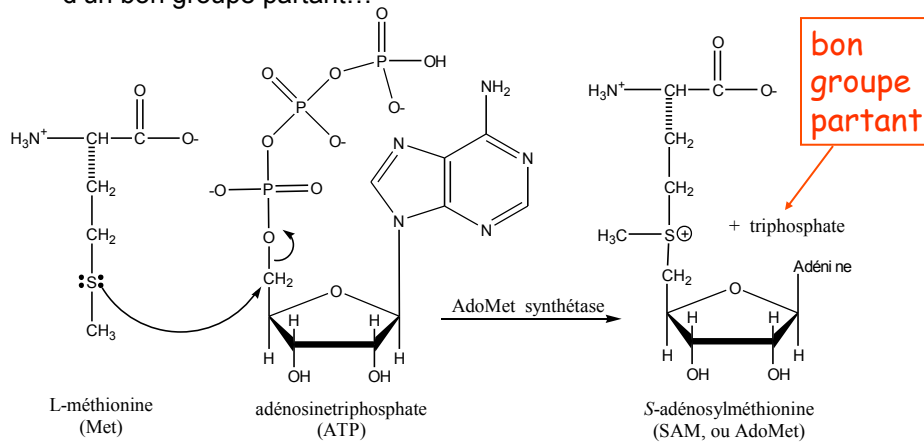
- implication stéréochimique : *inversion de configuration* (contrôlée)
- pour avoir la *rétection de configuration* il faut faire une *double inversion*
  - e.g. (R)-R-Cl → → (R)-R-CN



68

## Réactions S<sub>N</sub>2 en biosynthèse

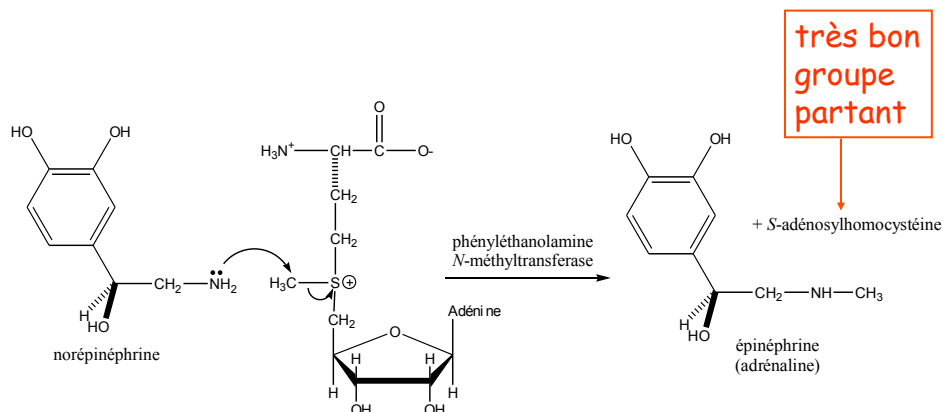
- pour faire des méthylations biosynthétiques, un groupe méthyle est muni d'un bon groupe partant...



69

## Réactions S<sub>N</sub>2 en biosynthèse

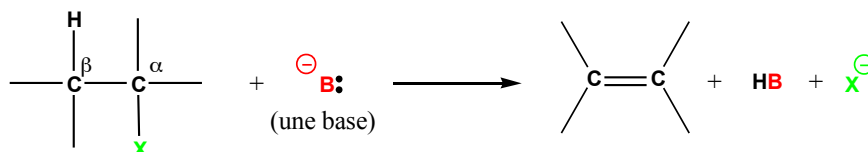
- ...ensuite le SAM est utilisé pour transférer son groupe méthyle à plusieurs différents accepteurs



70

## Réactions d'élimination

- les halogénoalcanes subissent aux réactions d'élimination de H-X
  - (déshydrohalogénéation, élimination  $\beta$ , élimination-1,2)

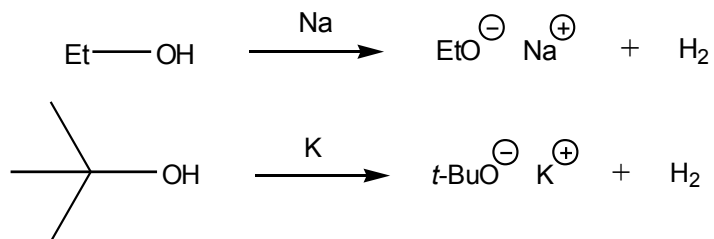


71

 uOttawa

## Bases utilisées

- idéalement, des bases fortes qui sont peu nucléophiles
  - volumineuses, encombrées
- les alkoxydes sont souvent utilisés
  - e.g.  $\text{EtO}^-$ ,  $t\text{-BuO}^-$

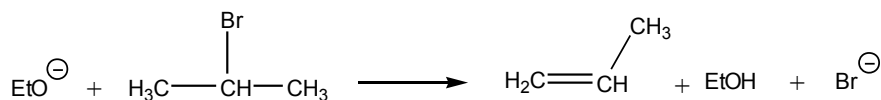


72

 uOttawa

## Cinétique des réactions E2

- vitesse proportionnelle aux concentrations des deux réactifs :  
 $V \propto [R-X][base]$
- deuxième ordre; bimoléculaire
  - premier ordre ou unimoléculaire en *chaque* réactif



$$V = k [iPr-Br] [^{-}OEt]$$

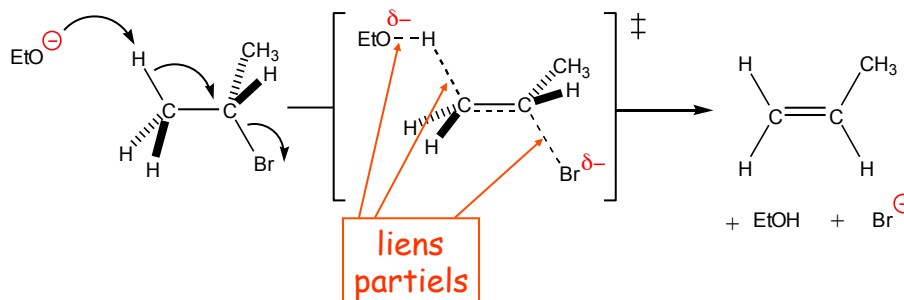
chaque espèce doit être présente à l'étape lente

73



## Mécanisme des réactions E2

- mécanisme « concerté » :
  - arrachement du proton  $\beta$
  - déplacement des électrons du lien C $\beta$ -H pour former la liaison  $\pi$
  - départ du bromure avec les électrons du lien C $\alpha$ -Br

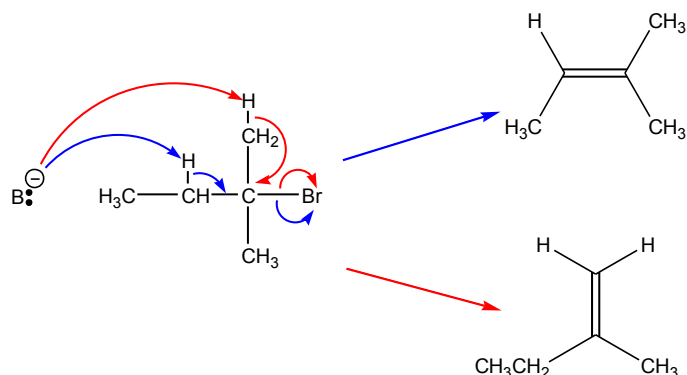


74



## Régiosélectivité des réactions E2

- beaucoup de halogénoalcanes peuvent donner plusieurs produits d'élimination :



## Zaitsev

- Alexander Zaitsev (1841 – 1910)
  - chimiste russe
  - professeur de chimie, Université de Kazan
  - a étudié la régiosélectivité des éliminations des iodoalcanes
  - a proposé la règle suivant
 

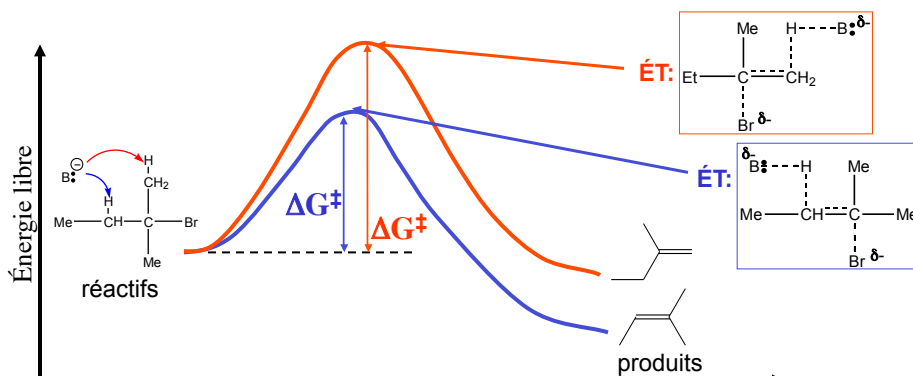
*“L'alcène formé en plus grande quantité est celui qui correspond à l'arrachement du proton du carbone- $\beta$  ayant le moins d'hydrogène.”*

    - **NB: Ceci donne l'alcène le plus substitué...**



## La règle de Zaitsev

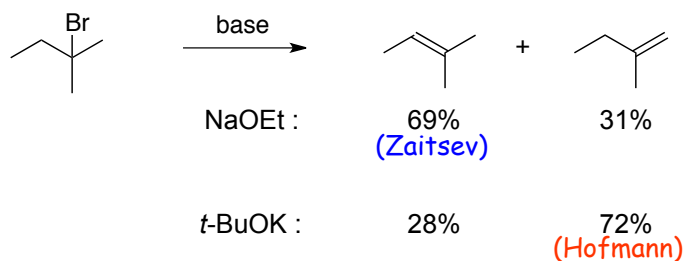
- une élimination qui donne l'alcène le plus stable suit la « règle de Zaitsev »
  - le produit le plus stable a aussi l'état de transition le plus stable et donc est formé le plus \_\_\_\_\_.



## Exception à la règle de Zaitsev

- si on utilise une base très encombrée, parfois c'est la formation de l'alcène le \_\_\_\_\_ qui est favorisée
  - relié à l'encombrement stérique de la base et de l'environnement autour du proton

e.g.:



- dans ce cas, on dit que la réaction d'élimination suit la « règle de Hofmann »

## Hoffman

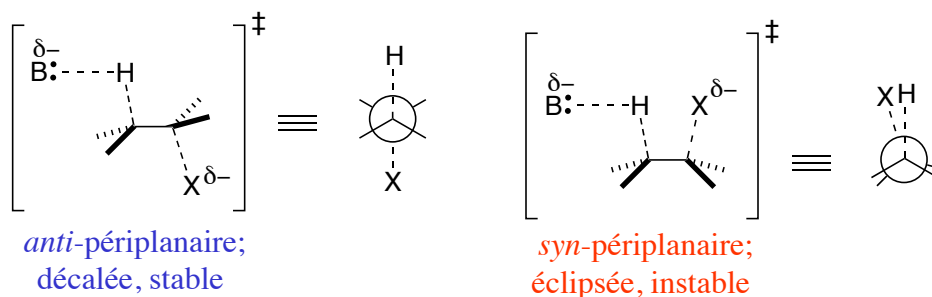
- August Wilhelm Hoffman (1818 – 1892)
  - chimiste allemand
  - professeur de chimie
    - Royal College of Chemistry (Londres)
    - Université de Bonn
    - Université de Berlin
  - a étudié une réaction d'élimination qui donne l'alcène moins substitué, au contraire de la règle de Zaitsev



79

## Stéréochimie des réactions E2

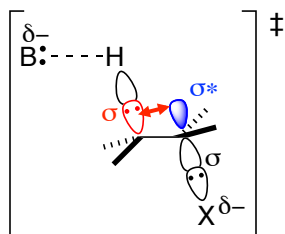
- déterminée par l'orientation des groupes à \_\_\_\_\_.
- l'arrangement des atomes H-C-C-X doit être coplanaire
  - *anti*-périplanaire a une \_\_\_\_\_ plus stable que *syn*-périplanaire



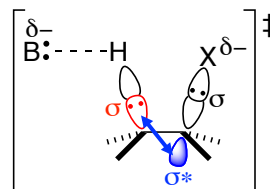


## Stéréochimie des réactions E2

- déterminée par l'orientation des groupes à \_\_\_\_\_.
- l'arrangement des atomes H-C-C-X doit être coplanaire
  - anti*-périplanaire \_\_\_\_\_ mieux que *syn*-périplanaire



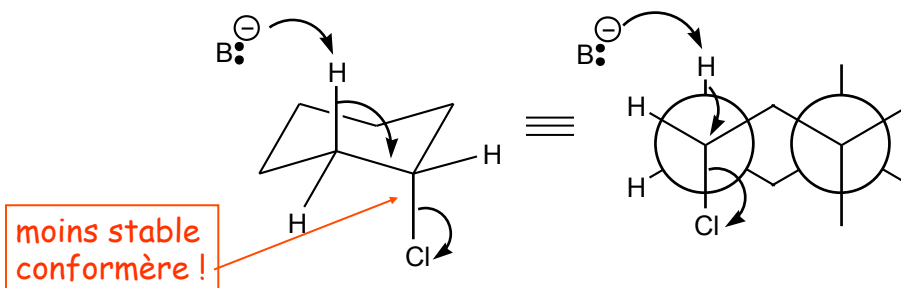
*anti*-périplanaire;  
orbitales parallèles,  
bon recouvrement

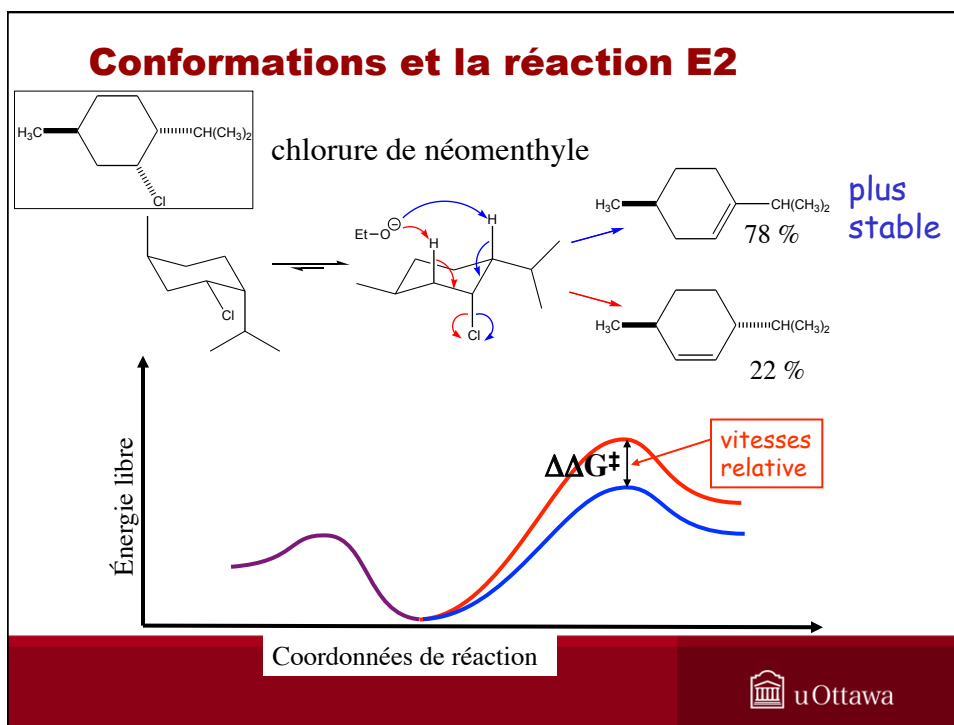
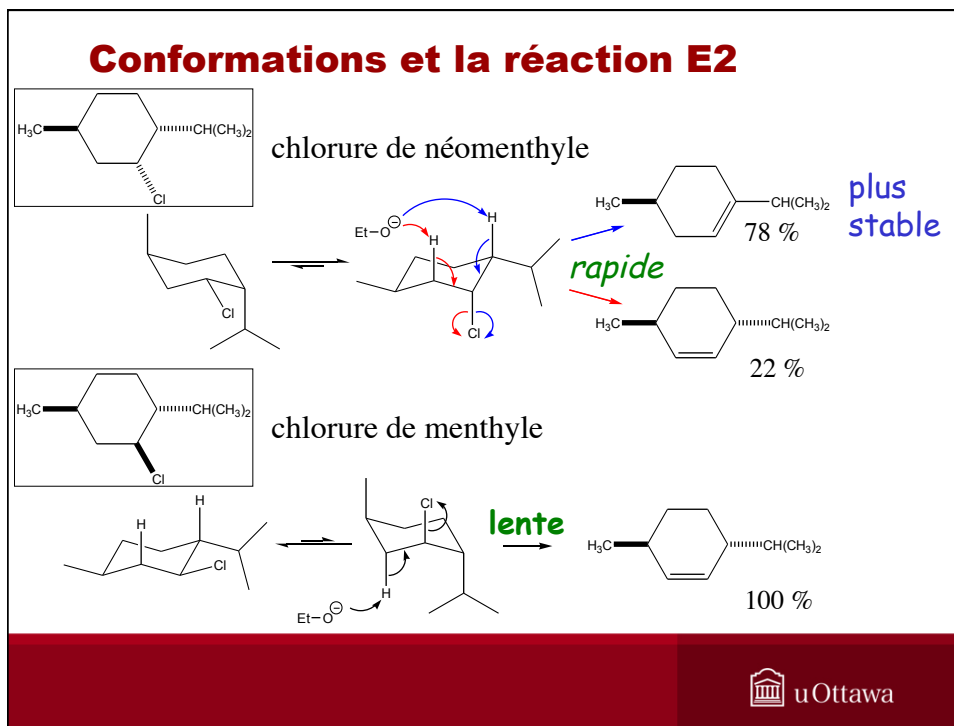


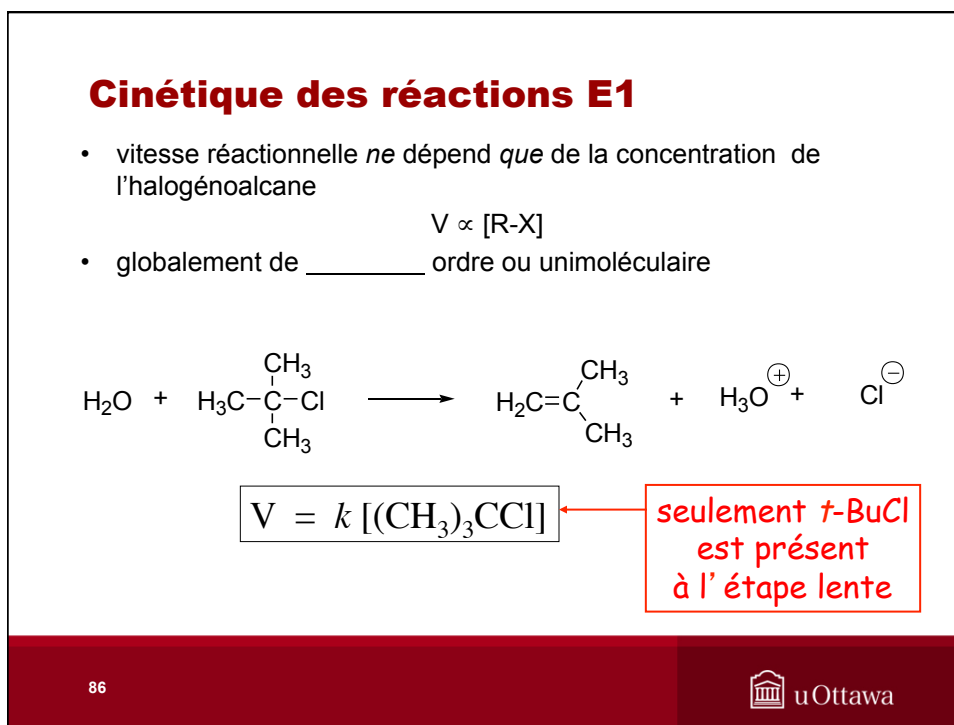
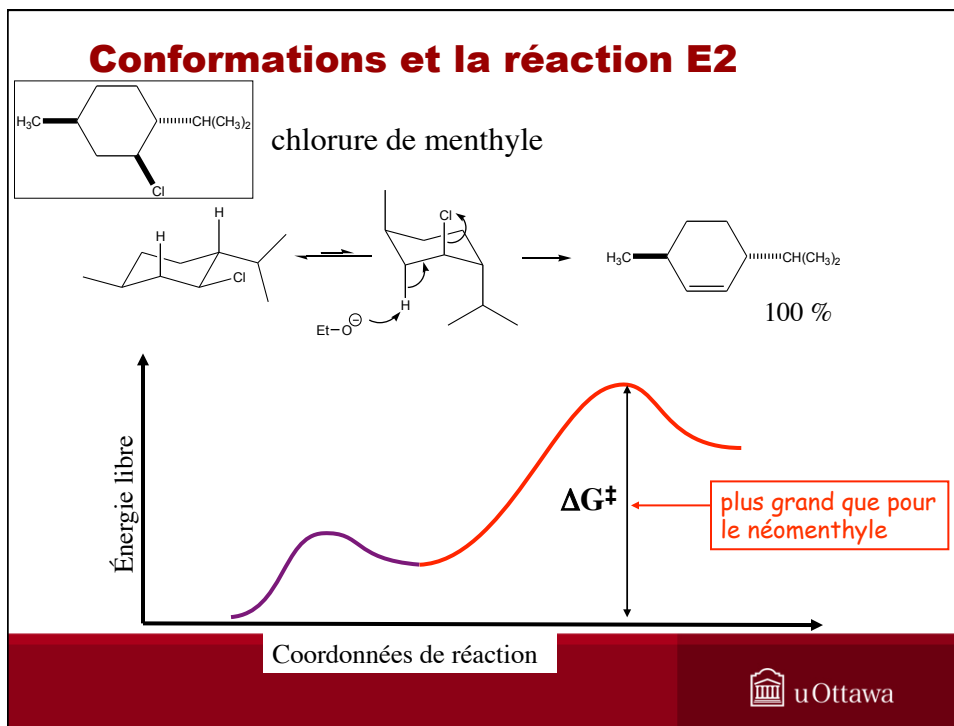
*syn*-périplanaire;  
orbitales non-parallèles,  
moins de recouvrement

## Réactions E2 des cyclohexanes

- chez les cyclohexanes, un arrangement *anti*-périplanaire est possible seulement quand l'hydrogène et le groupe partant sont \_\_\_\_\_.

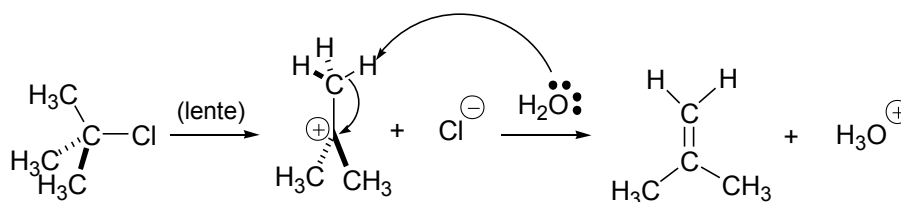






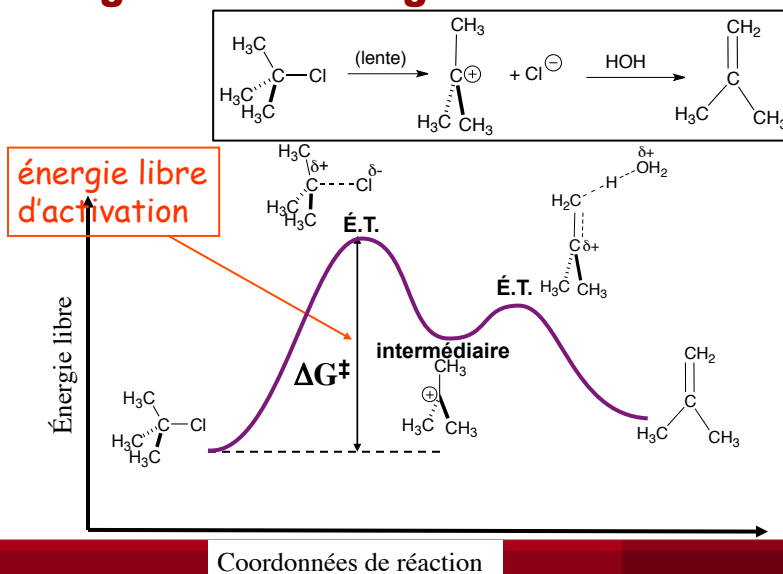
## Mécanisme des réactions E1

- réaction à deux étapes
  - formation (lente) d'un carbocation
  - réaction (rapide) du carbocation



87

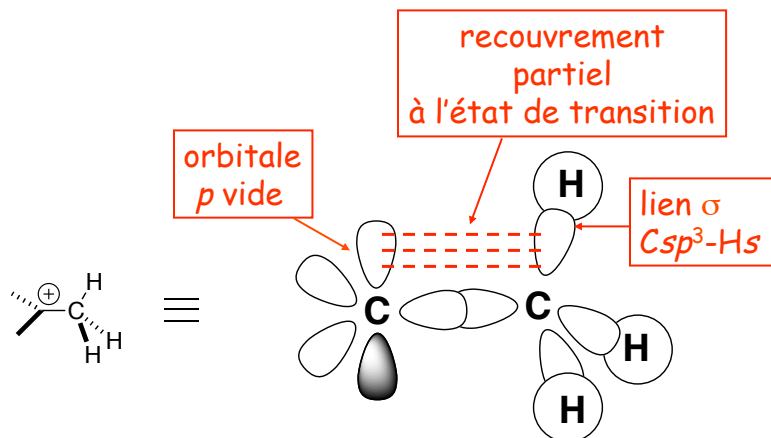
## Diagramme d'énergie d'une réaction E1



88

## Stéréosélectivité des réactions E1

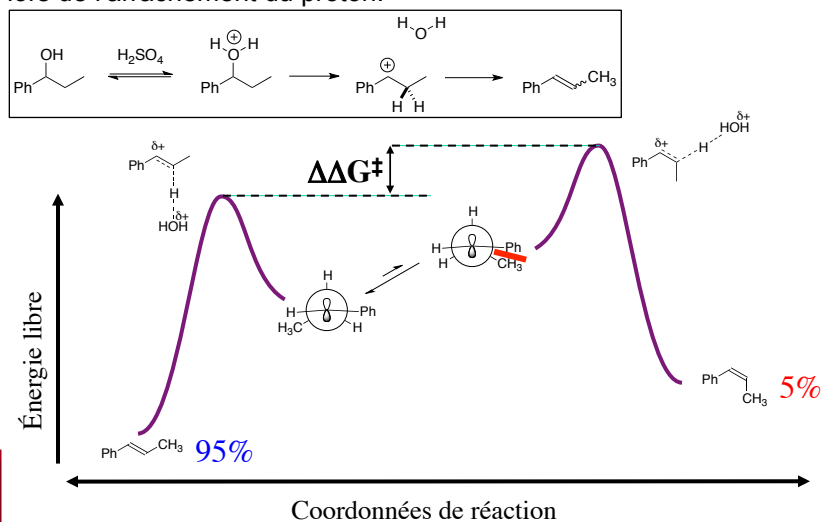
- l'orbitale liante  $\sigma$  C-H doit être périplanaire (parallèle) à l'orbitale  $p$  vide



89

## Stéréosélectivité des réactions E1

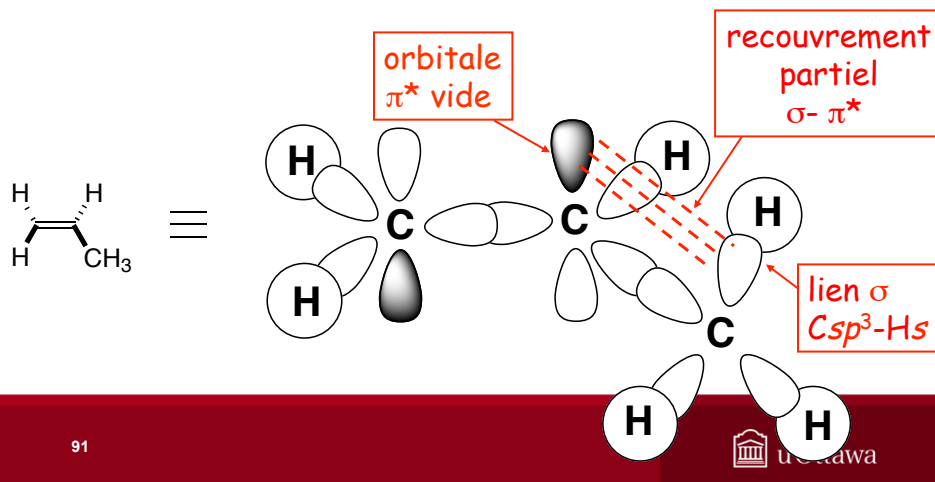
- la géométrie (configuration *E* / *Z*) du produit final est déterminée lors de l'arrachement du proton:



90

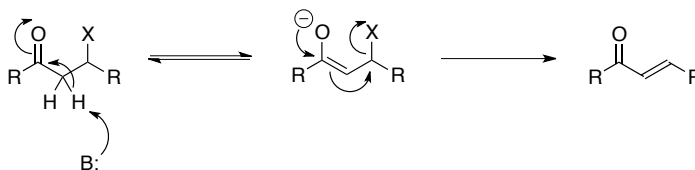
## Régiosélectivité des réactions E1

- les alcènes le plus substitué sont favorisés (Zaitsev)
- les groupements alkyles (électrodonneurs) stabilisent les alcènes
  - comment? l'hyperconjugaison entre orbitale  $\pi^*$  et orbitale  $\sigma$



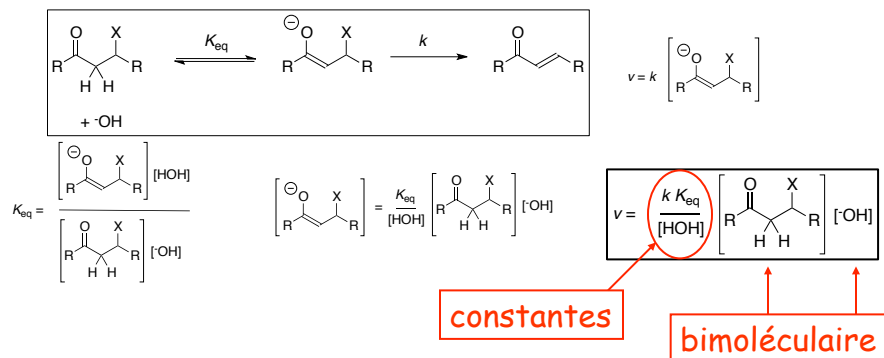
## Mécanisme des réactions E1bc

- troisième mécanisme d'élimination, seulement possible avec des substrats \_\_\_\_\_
  - normalement avec un carbonyle adjacent
- mécanisme « séquentiel »; réaction à deux étapes
  1. arrachement (rapide) du proton  $\beta$ ; formation de \_\_\_\_\_.
  2. déplacement des électrons de la paire libre pour former la liaison  $\pi$  et expulser le groupe partant avec les électrons du lien  $C\alpha-X$



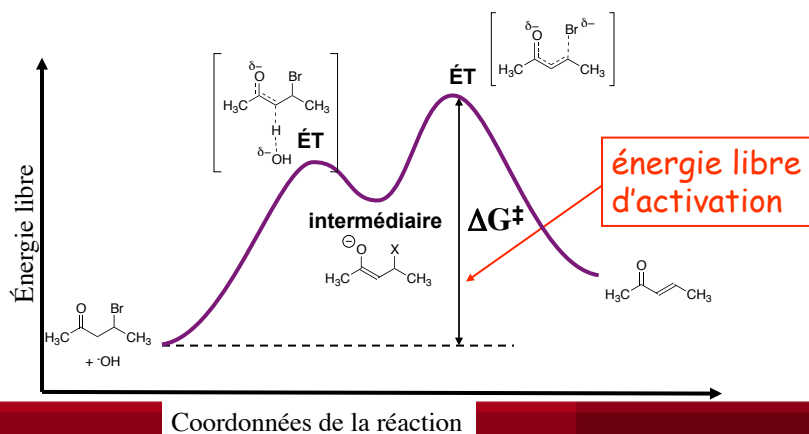
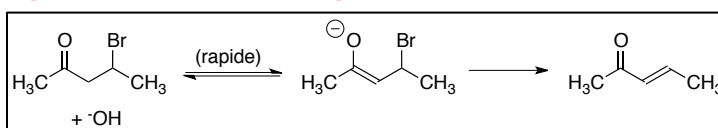
## Cinétique des réactions E1bc

- l'étape limitante est unimoléculaire, mais la loi de vitesse implique aussi la concentration de la base
- c'est parce que l'élimination unimoléculaire est à partir de la \_\_\_\_\_ du substrat



93

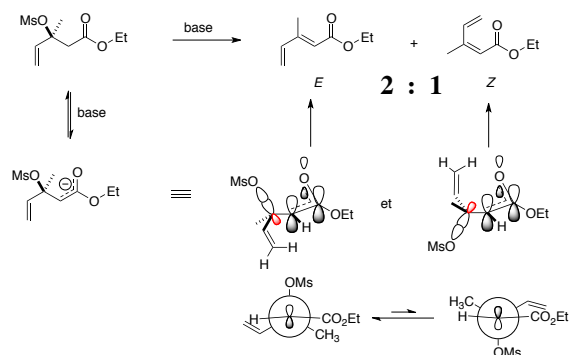
## Diagramme d'énergie: rxn E1bc



94

## Stéréosélectivité des réactions E1bc

- l'anion intermédiaire est plan, alors c'est normalement le produit le moins encombré (typiquement *E*) qui prédomine :



95

## Similarités mécanistiques

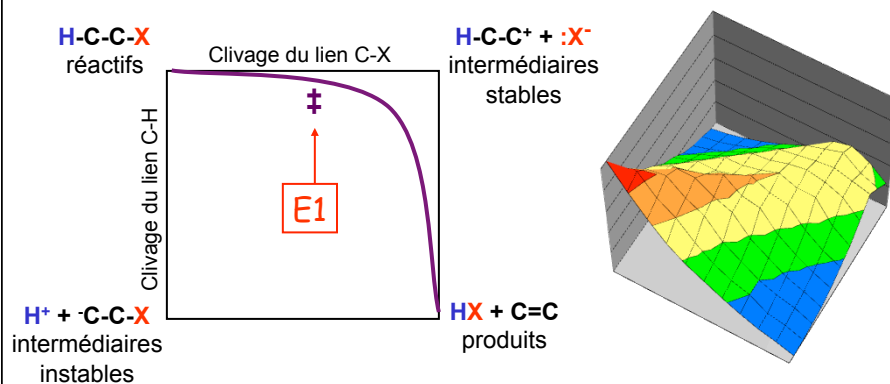
- deux choses qui doivent avoir lieu
  - arracher un proton
  - éliminer le groupe partant
- l'ordre relatif de ces deux événements détermine le mécanisme
  - E1 : d'abord départ du groupe partant, puis déprotonation
  - E2: départ et déprotonation concertés
  - E1bc: d'abord déprotonation, puis départ du groupe partant

96



## Diagramme MOFJ: E1

- dans le cas où le substrat peut former un \_\_\_\_\_ stable :

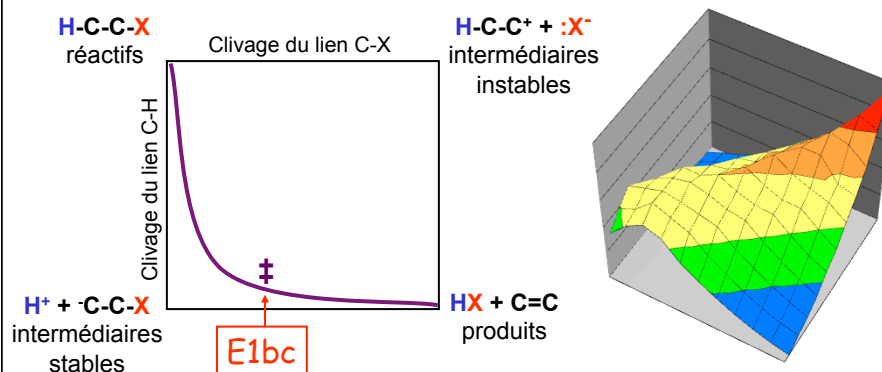


97

uOttawa

## Diagramme MOFJ: E1bc

- dans le cas où le substrat peut former un \_\_\_\_\_ stable :

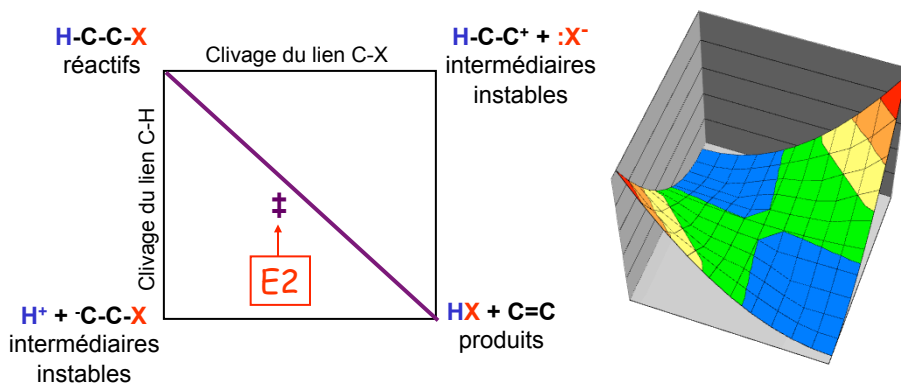


98

uOttawa

## Diagramme MOFJ: E2

- dans le cas où le substrat ne peut former ni de carbanion stable ni de carbocation stable :



99

## Structure et réactivité

- c'est la \_\_\_\_\_ d'un réactif qui détermine la stabilité des complexes activés et des états de transition d'un parcours réactionnel donné
- c'est la \_\_\_\_\_ du plus haut état de transition de chacun des parcours réactionnels potentiels qui détermine leurs \_\_\_\_\_.
- le parcours réactionnel de plus \_\_\_\_\_ énergie aura lieu le plus vite et dominera le mécanisme

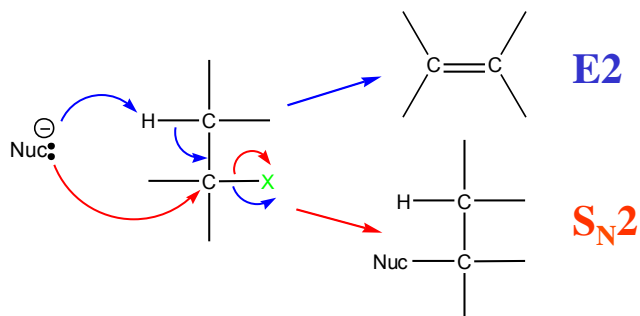
100

## Substitution vs élimination

- les deux réactions rivalisent entre elles
  - les nucléophiles sont souvent basiques
  - les bases peuvent être nucléophiles
- conditions réactionnelles très similaires
  - comment favoriser un type de réaction au dépend de l'autre ?

101

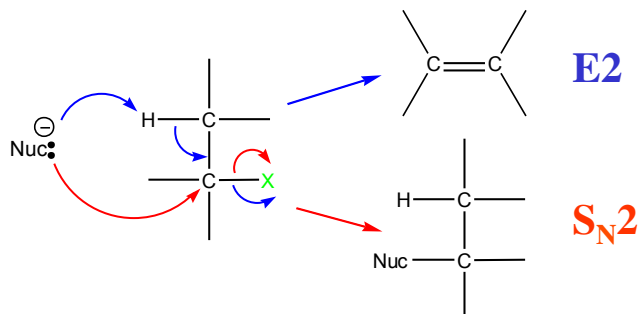
## Concurrence entre $S_N2$ et E2



- substrat primaire :  $S_N2$  favorisée
- substrat secondaire : E2 favorisée (un peu!)
- substrat tertiaire : E2 très favorisée

102

## Concurrence entre $S_N2$ et E2

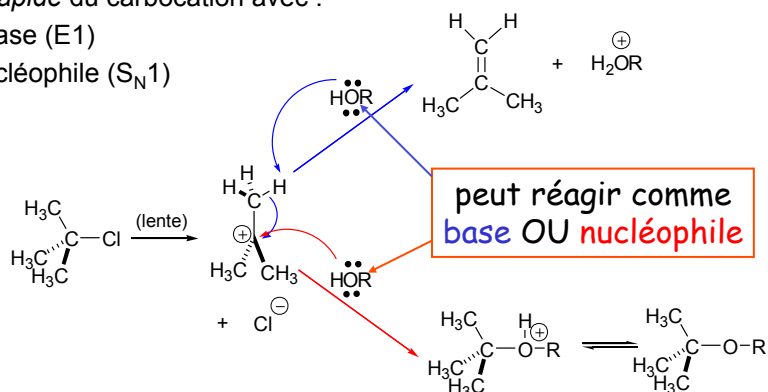


- haute température : E2 favorisée
- base forte stériquement encombrée : E2 favorisée
  - e.g. *t*-BuO<sup>-</sup> (très volumineux; peu nucléophile)
- nucléophile polarisable :  $S_N2$  favorisée

103

## Réactions $S_N1$ parasites

- formation *lente* d'un intermédiaire commun réactif
  - un carbocation
- réaction *rapide* du carbocation avec :
  - une base (E1)
  - un nucléophile ( $S_N1$ )



104






## Concurrence entre $S_N1$ et E1

- les halogénoalcane tertiaires forment des carbocations
  - intermédiaires réactifs qui peuvent...
    - être attaqués par un nucléophile ( $S_N1$ )
    - éliminer un proton (E1)
- très difficile de favoriser une réaction au dépend de l'autre
  - E1 légèrement favorisée à haute température
  - **réactions peu utilisées en synthèse**

105



## Résumé : $S_N1$ , $S_N2$ , E1, E2, E1bc

	Mauvais Nuc ( $H_2O$ , ROH, etc)	Nuc peu basique ( $I^-$ , $RS^-$ , $N_3^-$ , etc)	Nuc très basique non-encombré ( $EtO^-$ , etc)	Nuc très basique encombré ( $t-BuO^-$ , etc)
méthyle $H_3C-X$	-	$S_N2$	$S_N2$	$S_N2$
1° non-encombré 	-	$S_N2$	$S_N2$	E2
1° encombré 	-	$S_N2$	E2	E2
2° 	$S_N1$ , E1 (lente)	$S_N2$	E2	E2
3° 	E1 ou $S_N1$	$S_N1$ , E1	E2	E2
en $\beta$ d'un $C=O$ 	E1bc	E1bc	E1bc	E1bc

## Synthèse des alcènes

- considérons trois réactions d'élimination pour préparer des alcènes :
  1. déshydrohalogénéation des halogénoalcanes (-HX)
  2. déshydratation des alcools (-HOH)
  3. débromation des dibromures vicinaux (-Br<sub>2</sub>)
- évaluer ces réactions au niveau *pratique*

107

## 1. Déshydrohalogénéation



- toujours préférable de se faire par une réaction E2
- favorisée par :
  - base forte (et encombrée)
  - solvant relativement non polaire (alcool)
  - chauffage

108

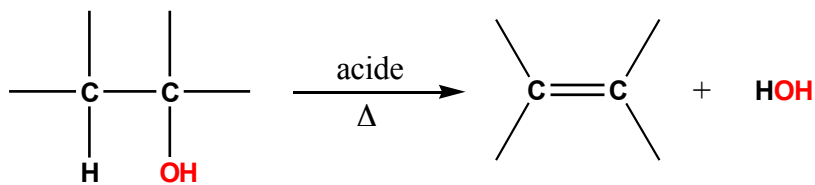
## Réactions E2 en synthèse

- notre connaissance d'un mécanisme réactionnel nous aide à prédire l'ampleur et les limitations de l'application pratique de la réaction en synthèse
  - rappel de la stéréospécificité : \_\_\_\_\_.
  - rappel de régiosélectivité : \_\_\_\_\_ (parfois Hofmann)

109



## 2. Déshydratation des alcools



- favorisée par:
  - des températures élevées
  - des acides (Brønsted) forts

110



## Structure et conditions de réaction

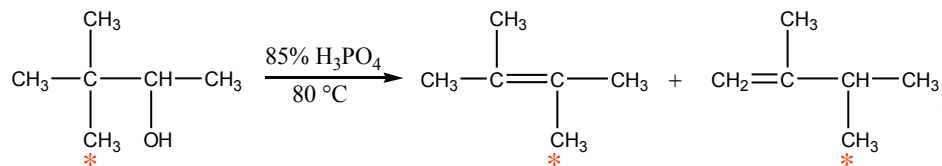
- la structure de l'alcool détermine les conditions expérimentales à utiliser (température et concentration de l'acide)
- alcools primaires (difficiles à déshydrater)
  - e.g.  $\text{H}_2\text{SO}_4$  conc.,  $180\text{ }^\circ\text{C}$
- alcools secondaires (plus faciles)
  - e.g.  $\text{H}_3\text{PO}_4$  85 %,  $170\text{ }^\circ\text{C}$
- alcools tertiaires (encore plus faciles)
  - e.g.  $\text{H}_2\text{SO}_4$  20 %,  $85\text{ }^\circ\text{C}$

111



## Réarrangement des alcools

- pendant la déshydratation, certains alcools primaires et secondaires subissent un réarrangement :



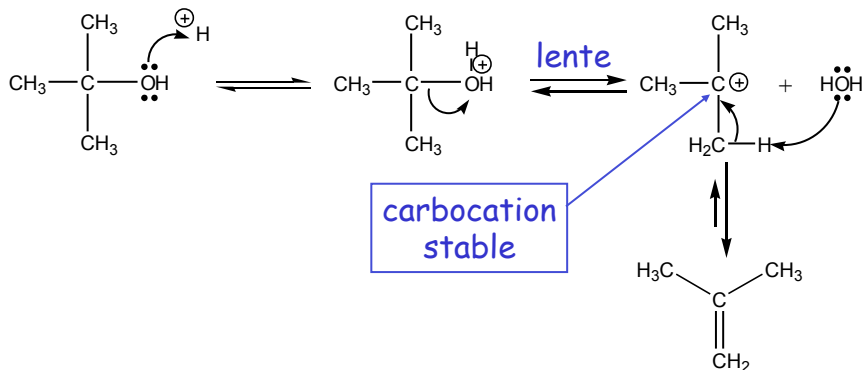
112





## Déshydratation des alcools 2° et 3°

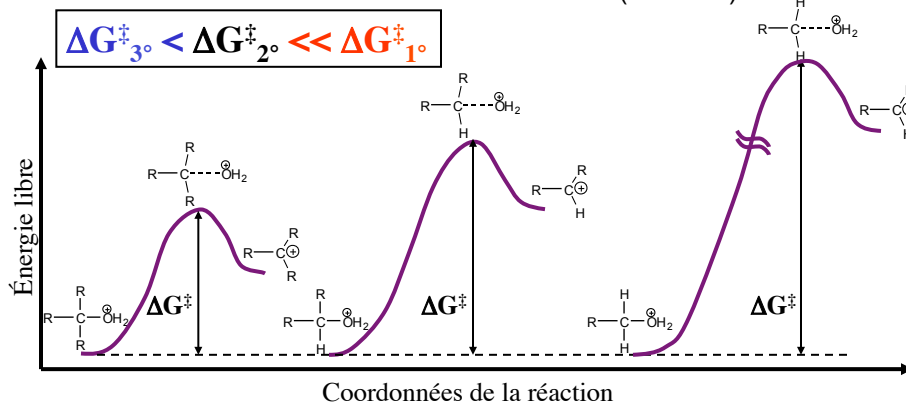
- mécanisme ('E1') en trois étapes :
  - protonation de l'alcool (+ H<sup>+</sup>)
  - formation (lente) d'un carbocation (- H<sub>2</sub>O)
  - déprotonation du cation et formation du lien double (- H<sup>+</sup>)



113

## Vitesses relatives des réactions E1

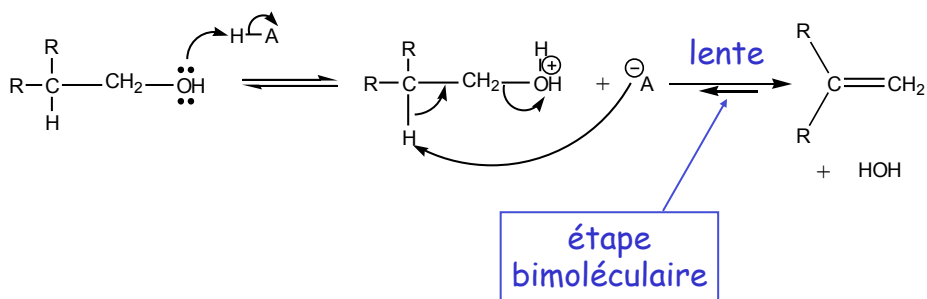
- l'étape limitante est la formation du carbocation
  - stabilité relative : 3° > 2° >> 1° > méthyle (Ch. 6.12)
  - vitesse de formation suit la stabilité relative (Ch. 6.14)



114

## Déshydratation des alcools 1°

- mécanisme ('E2') en deux étapes :
  - protonation de l'alcool (+ H<sup>+</sup>)
  - formation (lente) de la liaison double pendant la perte d'une molécule d'eau (- H<sub>2</sub>O) et d'un proton (- H<sup>+</sup>)



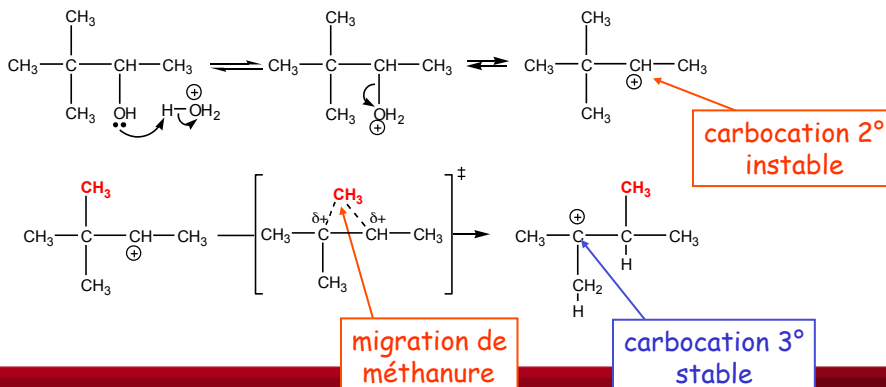
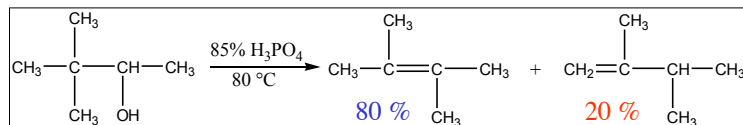
115

## Réarrangement des carbocations

- basé sur la stabilité relative des carbocations
- formation préliminaire de carbocation moins stable
- réarrangement moléculaire pour donner un carbocation plus stable
  - \_\_\_\_\_ d'un groupe alkyle ou hydrure
- réaction du nouveau carbocation pour former la liaison double

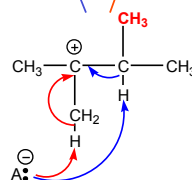
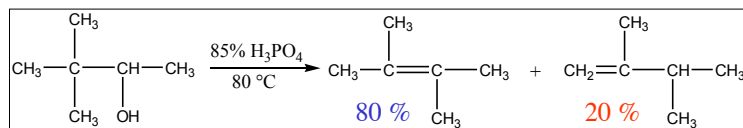
116

## Réarrangements chez les alcools 2°



117

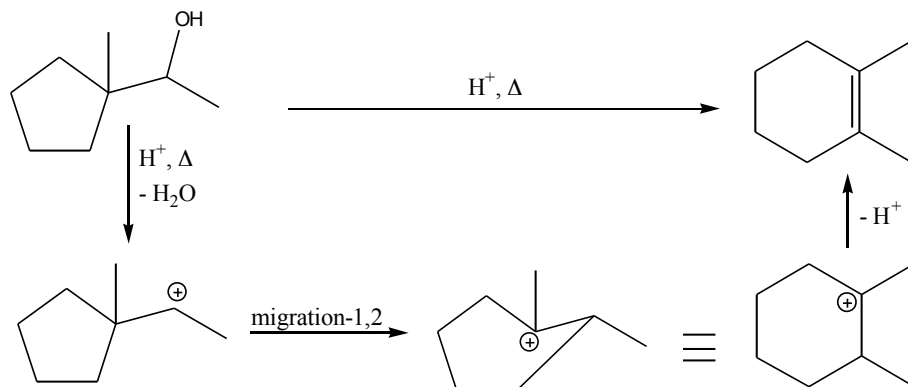
## Réarrangements chez les alcools 2°



118

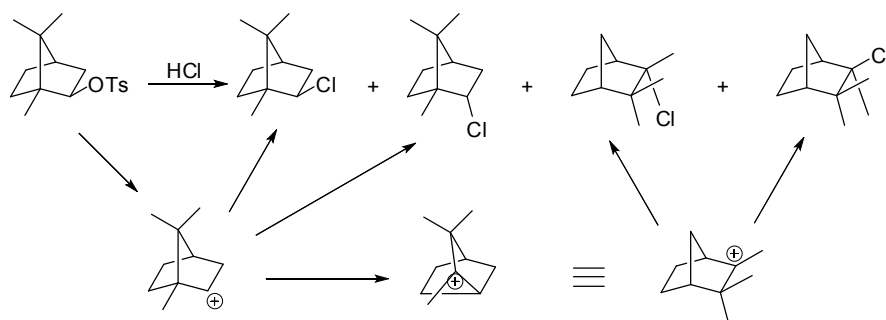
## Réarrangements des cycles

- modification de la taille d'un cycle lors d'un réarrangement



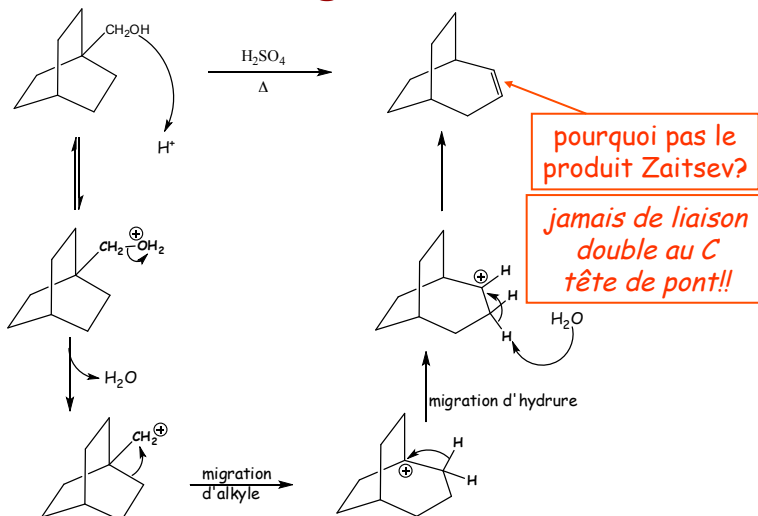
119

## Exercice de réarrangement



120

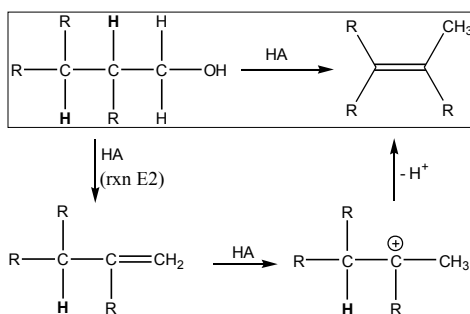
## Exercice de réarrangement



121

## Réarrangements chez les alcools 1°

- formation initiale de l'alcène terminal (E2)
- protonation de l'alcène terminal; formation d'un carbocation 2° ou 3°
- réarrangement et réaction du carbocation



122

## Réarrangements chez les alcools

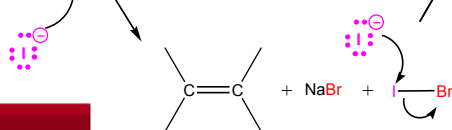
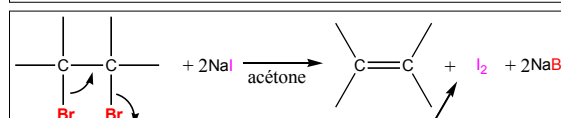
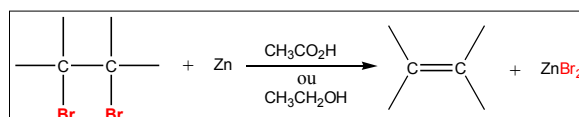
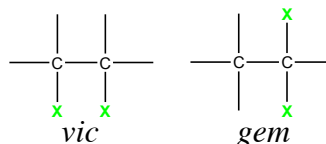
- ont lieu *souvent* lorsqu'ils mènent à la formation d'un carbocation plus stable
- donnent presque toujours l'alcène le plus stable (règle de Zaitsev)

123

 uOttawa

### 3. Débromation des dibromoalcanes *vic*

- dihalogénoalcane :
  - vicinal, *vic* (sur deux C voisins)
  - géminé, *gem* (sur le même C)



124

 uOttawa

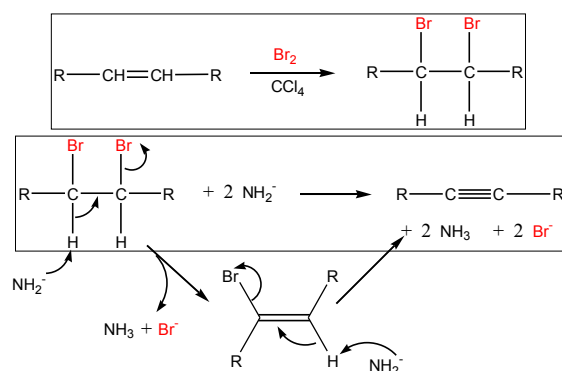
## Synthèse des alcynes

- on peut faire des alcynes à l'aide des réaction d'élimination :
- typiquement à partir d'un dihaloalcane:
  1. formation du dihaloalcane
  2. élimination de deux équivalents de HX

125

## Dibromoalcane *vic*

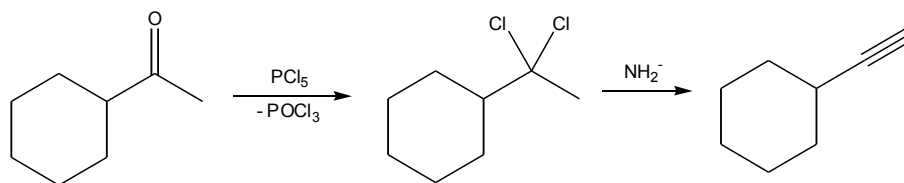
- formation initiale d'un dibromoalcane *vic* (vicinal)
- deux réactions E2 consécutives (avec un excès d'une base forte) donnent l'alcyne



126

### Dichloroalcane *gem*

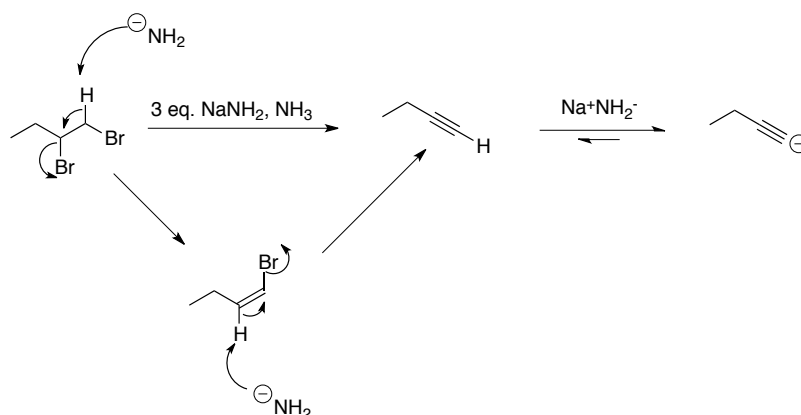
- formation initiale d'un dichloroalcane *gem* (geminal)
- deux réactions E2 (avec une base forte) donnent l'alcyne



127

### Alcyne terminal

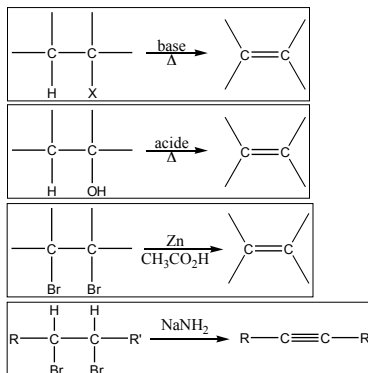
- pour la synthèse d'un alcyne terminal, ça prend au moins *trois* équivalents de base :



128



## Résumé des réactions de synthèse

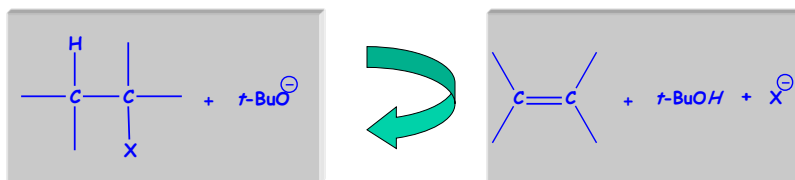


129

## Exercices recommandés

- Problèmes:
  - 6.1-6.44
  - 7.1-7.5, 7.18-7.21, 7.30 (révision)
  - 7.6-7.12, 7.22, 7.26, 7.27 7.31-7.38

- préparer des fiches des réactions :



130