

SUBSTITUTIONS NUCLÉOPHILES ALIPHATIQUES ET β -ÉLIMINATIONS

Exercices

1 Étude d'une substitution nucléophile

Dans certaines conditions, le (*R*)-1-bromo-1-phénylthane traité par le méthanolate de sodim ($\text{CH}_3\text{O}^- \cdot \text{Na}^+$ en solution diluée dans le méthanol, donne un mélange de 77,5% de stéréoisomère *S* et 22,5% du même stéréoisomère *R* par un processus de substitution nucléophile.

1. Représenter les deux stéréoisomères du produit en représentation de CRAM.

Solution: D'après les règles CIP, on a l'ordre de priorité suivant : $\text{O} > \text{phényle} > \text{CH}_3 > \text{H}$.



2. Que peut-on conclure quant au mécanisme de la réaction ?

Solution: La réaction de type S_N2 est stéréospécifique, on obtiendrait 100% de stéréoisomère *S* à cause de l'inversion de WALDEN. La réaction de type S_N1 n'est pas stéréosélective, on obtiendrait 50% de stéréoisomère *S* et 50% de stéréoisomère *R*. Le mécanisme de la réaction est donc un mélange de S_N1 et de S_N2 .

3. Évaluer la part relative des processus impliqués dans cette réaction.

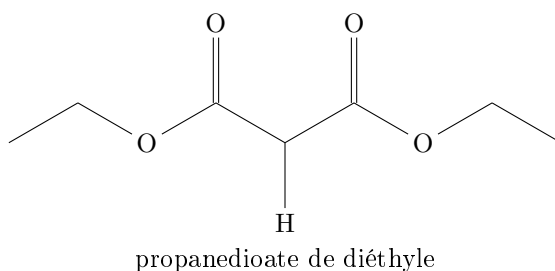
Solution: Soit x la proportion de S_N2 et $(1-x)$ la proportion de S_N1 . Le stéréoisomère *R* est produit uniquement par un mécanisme S_N1 et ce stéréoisomère ne constitue que la moitié des produits formés par ce processus. On a donc :

$$\frac{1-x}{2} = 0,225$$

D'où $x = 0,45$ On a donc 55% de mécanisme S_N1 et 45% de mécanisme S_N2 .

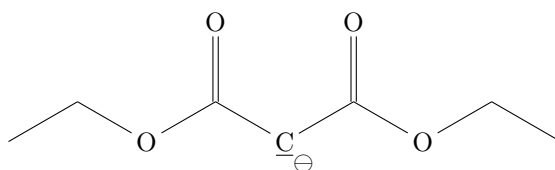
2 Nucléophilie/basicité de l'anion du malonate de diéthyle

Le malonate de diéthyle *A* (ou propanedioate de diéthyle) réagit en milieu basique (un équivalent de base *B*) pour engendrer l'anion *A'*, qui possède des propriétés basiques et nucléophiles.

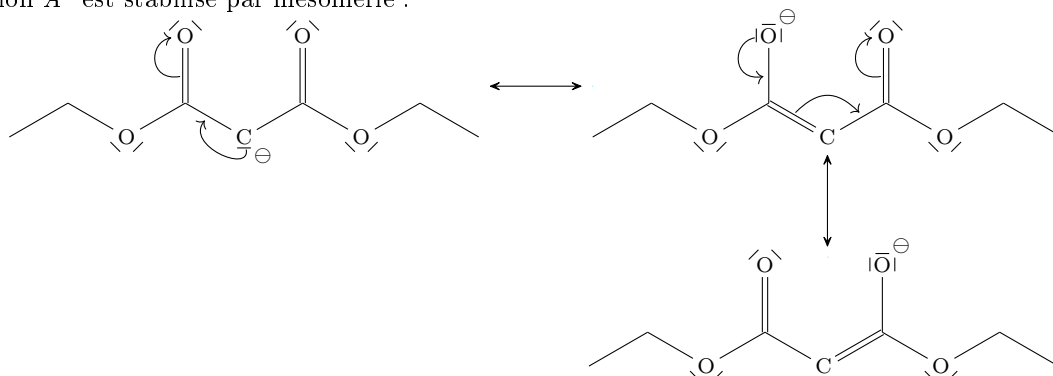


1. Représenter l'anion *A'* et justifier de sa stabilité.

Solution: L'anion A' correspond au malonate de diéthyle auquel on a enlevé un proton H^+ , le doublet de la liaison C-H est porté par le carbone.

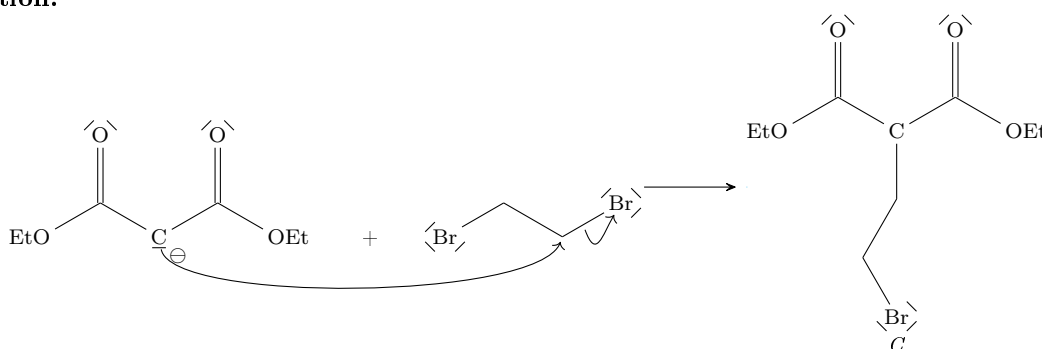
 A'

L'anion A' est stabilisé par mésomérie :



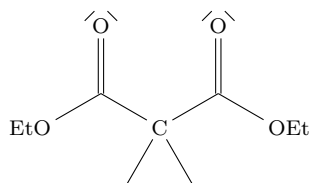
2. L'anion A' réagit avec le 1,2-dibromoéthane. On isole un produit C de formule brute $C_9H_{15}O_4Br$. Proposer une structure pour produire le produit C en décrivant le mécanisme de la réaction.

Solution:



3. Le produit C est traité par l'éthanolate de sodium en solution diluée afin d'éviter les réactions intermoléculaires. Le produit D de formule brute $C_9H_{14}O_4$ est obtenu. La réalisation d'un spectre infrarouge montre que D ne possède pas de fonction alcène. Proposer une structure pour le composé D . Donner le mécanisme de la réaction.

Solution: L'absence de fonction alcène exclue une réaction de β -élimination. On réalise une deuxième fois la même réaction : déprotonation du carbone acide de la molécule C porté par le carbone central, puis substitution nucléophile sur le carbone α lié à l'atome de brome. La réaction est intramoléculaire, mais le mécanisme est le même que précédemment. On forme le produit D :

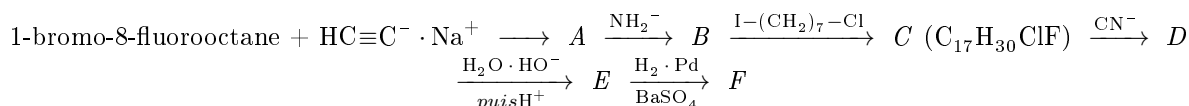


4. Quelle réaction peut contribuer à une diminution du rendement en produit D ?

Solution: La réaction de β -élimination peut contribuer à une diminution du rendement en produit D .

3 Synthèse d'un raticide

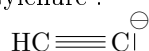
Un dérivé fluoré organique F se rencontre dans un arbuste de Sierra Leone (Afrique). Ce composé possède une haute toxicité pour les animaux à sang chaud : le fruit pulvérisé est employé comme raticide. Ce composé a été préparé par la séquence réactionnelle suivante.



On indique que :

- La seule insaturation du produit A est une triple liaison carbone-carbone,
 - les atomes d'hydrogène des composés acétyléniques vrais (molécules de type $\text{RC}\equiv\text{C}-\text{H}$) sont faiblement acides et conduisent par action de bases très fortes à l'anion alcynure $\text{RC}\equiv\text{C}^-$ qui est un puissant nucléophile,
 - la réaction d'une fonction nitrile $\text{RC}\equiv\text{N}$ en milieu basique aqueux conduit à l'acide carboxylique RCOOH après retour en milieu acide,
 - l'hydrogénation (action du dihydrogène gazeux) d'un alcyne en présence d'un catalyseur adéquat (palladium désactivé par le sulfate de baryum) conduit à un alcène de descripteur stéréochimique Z .
1. Donner la formule de LEWIS de l'anion acétylénure $\text{HC}\equiv\text{C}^-$, justifier la charge formelle portée par le carbone, identifier le site nucléophile de cette molécule.

Solution: Formule de LEWIS de l'anion acétylénure :



Calcul de la charge formelle :

$$c_F(\text{C}) = 4 - 5 = -1$$

2. Donner les formules des différents composés A à F en justifiant sommairement :
- (a) la régiosélectivité de la réaction qui conduit à A ,

Solution: La liaison C-Br est plus polarisable que la liaison C-F. La réaction a donc lieu essentiellement sur la fonction C-Br.

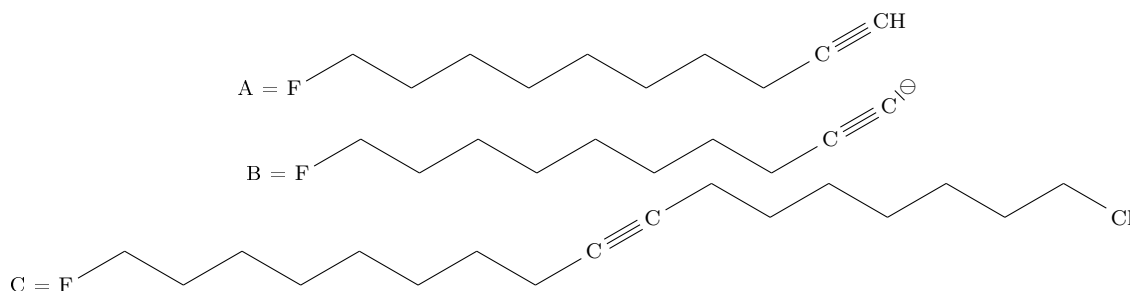
- (b) la régiosélectivité de la réaction qui transforme B en C ,

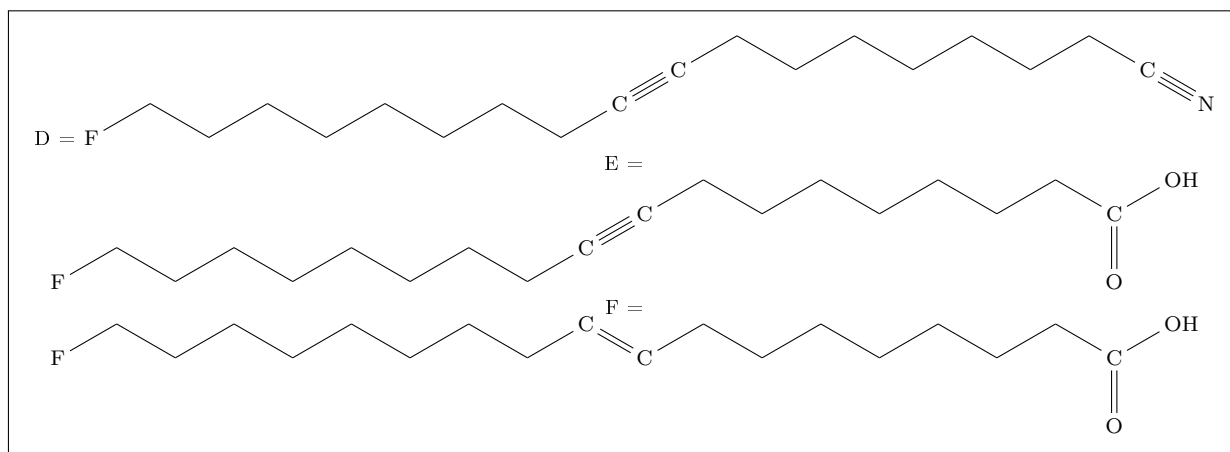
Solution: La liaison C-I est plus polarisable que la liaison C-Cl. La réaction a donc lieu essentiellement sur la fonction C-I.

- (c) la nature de la réaction qui transforme C en D .

Solution: Il s'agit d'une substitution nucléophile bimoléculaire (S_N2), car le substrat primaire.

Solution:

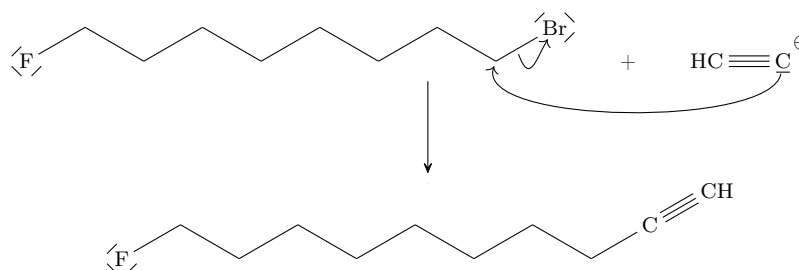




3. Écrire le mécanisme de la réaction qui permet de former le produit A. Quelle réaction parasite peut-on observer lors de la première étape?

Solution:

— La réaction suit un mécanisme de type S_N2 :



— On utilise une base très forte (anion acétylénure), qui peut provoquer une réaction de β -élimination.

4. Sur quelle condition opératoire peut-on agir pour limiter l'importance de la réaction parasite précédemment citée?

Solution: Pour éviter la réaction parasite de β -élimination, on peut travailler à basse température (bain de glace).

4 Exercice 4

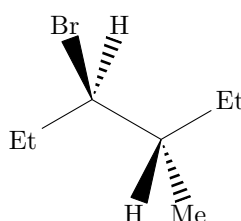
Le (3*R*, 4*S*)-3-bromo-4-méthylhexane traité par KOH alcoolique concentrée à chaud conduit à trois composés A, B et C selon un processus élémentaire. B et C sont des isomères de configuration et A est un isomère de constitution de B et C.

1. Représenter la structure du (3*R*, 4*S*)-3-bromo-4-méthylhexane.

Solution: D'après les règles CIP, les ordres de priorité sont les suivants :

- Pour le carbone 3 : Br > C₄ > C₂H₅ > H.
- Pour le carbone 4 : C₃ > C₂H₅ > CH₃ > H

On a donc la structure suivante :

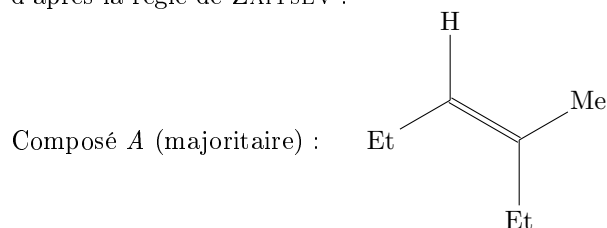


2. D'après les conditions de la réaction, quel mécanisme peut-on raisonnablement envisager ?

Solution: Le substrat possède des substituants : éthyle sur le carbone α et méthyle et éthyle sur le carbone β . On utilise une base, et on travaille à haute température. On envisage donc une β -élimination bimoléculaire $E2$.

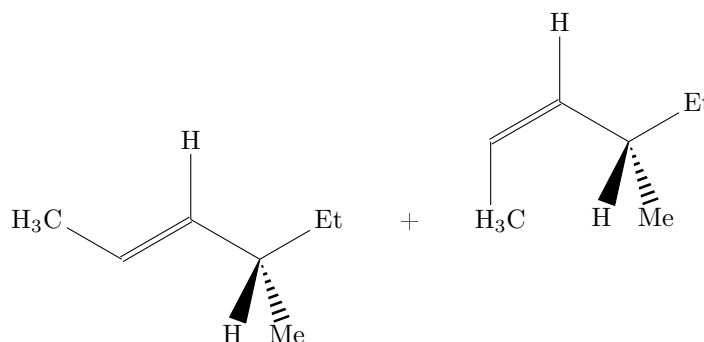
3. Donner la structure des différents produits A , B et C . Préciser le composé majoritaire.

Solution: On place l'hydrogène du carbone 4 en *anti* du brome pour obtenir le composé majoritaire d'après la règle de ZAITSEV :



Les produits B et C sont issus de l'élimination des atomes d'hydrogène portés par le carbone 2. Ils forment donc deux stéréoisomères de configuration (Z/E) :

Composé B et C (minoritaires) :

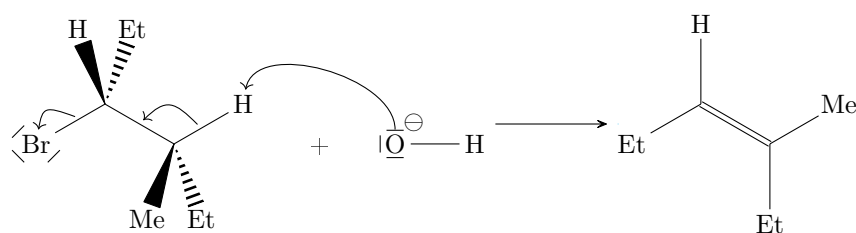


4. Le mélange $B + C$ a-t-il une activité optique ?

Solution: Le carbone 4 garde une configuration S pour les produits B et C . Le mélange est donc actif optiquement.

5. Donner le mécanisme de la réaction du composé A .

Solution: Mécanisme $E2$:



6. En déduire le descripteur stéréochimique de A .

Solution: Les deux groupements éthyle sont prioritaires d'après les règles CIP, le composé A est donc Z .

5 Exercice 5

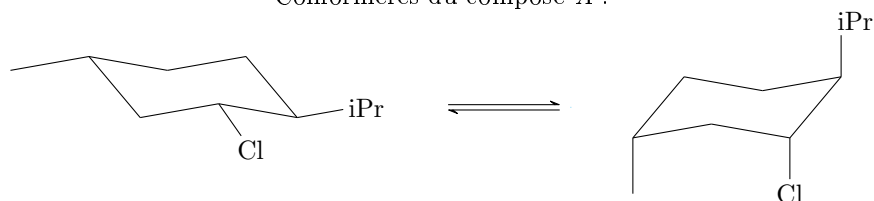
On fait réagir le $(1R,2S,5R)$ -1-chloro-2-isopropyl-5-méthylcyclohexane avec l'éthanolate de sodium dans l'éthanol à chaud : on obtient un seul composé A . On réalise la même réaction à partir du $(1S,2S,5R)$ -1-chloro-

2-isopropyl-5-méthylcyclohexane, et obtient cette fois un mélange de 25% de *A* et 75% de *B*.

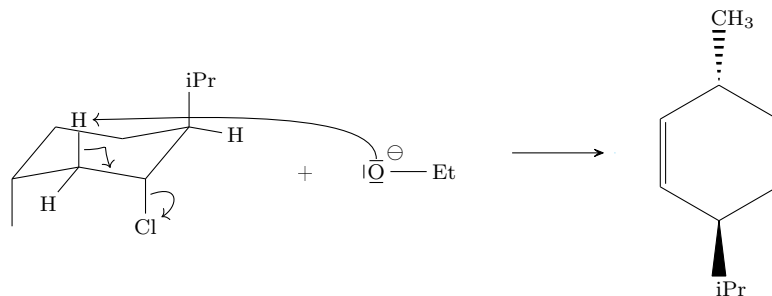
1. Donner le mécanisme de la réaction du (1*R*,2*S*,5*R*)-1-chloro-2-isopropyl-5-méthylcyclohexane.

Solution:

Conformères du composé *A* :

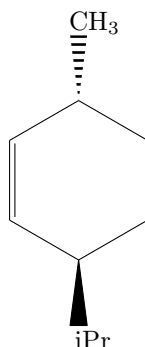


Mécanisme *E2* : on prend le conformère qui présente l'atome de chlore en position axiale.

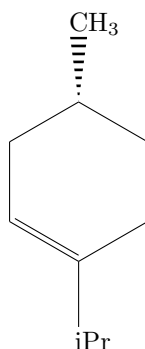


2. Représenter les structures des composés *A* et *B*. Préciser les descripteurs stéréochimiques.

Solution: Le composé *A* est *Z* :



Le composé *B* est *E*, car d'après les règles CIP le groupement prioritaire sur le carbone 2 est le groupement isopropyle (iPr) :



3. Pourquoi la réaction du (1*S*,2*S*,5*R*)-1-chloro-2-isopropyl-5-méthylcyclohexane est plus rapide que celle du (1*R*,2*S*,5*R*)-1-chloro-2-isopropyl-5-méthylcyclohexane.

Solution: Le conformère le plus stable du (1*S*,2*S*,5*R*)-1-chloro-2-isopropyl-5-méthylcyclohexane présente le chlore en position axiale, il peut donc facilement réagir, tandis que le conformère stable du (1*R*,2*S*,5*R*)-1-chloro-2-isopropyl-5-méthylcyclohexane présente le chlore en position équatoriale, ce qui

ne permet pas la réaction d'élimination. Pour réagir, il faut d'abord passer la barrière rotationnelle entre les deux conformations, ce qui rend la réaction lente.

4. Comment distinguer les composés *A* et *B* par RMN ^1H ?

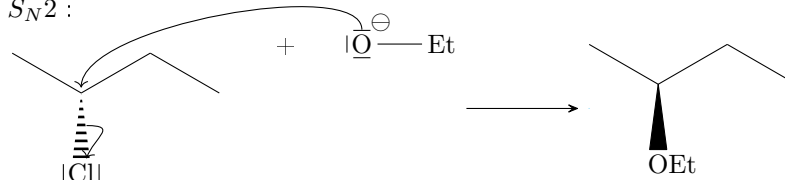
Solution: Grâce à l'intégration du signal des hydrogènes vinyliques : 1 dans le cas du produit *B* et 2 dans le cas du produit *A* et grâce à la forme des signaux : le produit *A* présente deux hydrogènes vinyliques couplés ($J \sim 8\text{ Hz}$).

6 Mécanismes

1. On fait réagir de la soude diluée sur le (*R*)-2-chlorobutane. La vitesse de la réaction augmente si la concentration de la soude augmente.

- (a) Quel est le mécanisme de la réaction ? Écrire le mécanisme de la réaction et commenter sa sélectivité.

Solution: La réaction accélère si l'on augmente la concentration de la soude, donc il s'agit d'un mécanisme bimoléculaire. Le substrat est secondaire, et peu encombré, la base est diluée, et la réaction a lieu à température ambiante, on considère donc une réaction de substitution nucléophile bimoléculaire S_N2 :



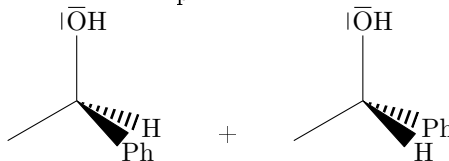
- (b) Quelle est la conséquence sur la vitesse de la réaction si on substitue l'atome de chlore par un atome de brome sur le substrat ?

Solution: La liaison carbone-nucléofuge devient plus polarisable, donc la réaction accélère.

2. Le (*S*)-1-chlorophényléthane est traité par la soude diluée en solution aqueuse. On obtient un produit *B* sous la forme d'un mélange racémique.

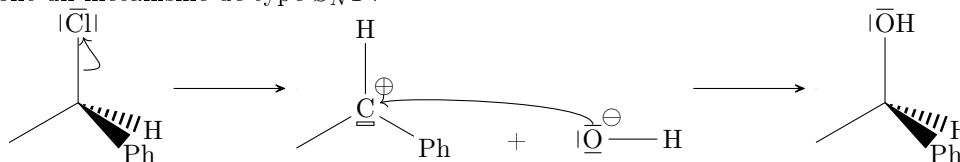
- (a) Représenter les composés constituant le produit *B*.

Solution: Les composés qui constituent le produit *B* sont deux énantiomères :



- (b) Donner le mécanisme de la réaction.

Solution: On a un substrat benzylique, avec un carbocation stabilisé par mésomérie, la réaction suit donc un mécanisme de type S_N1 :



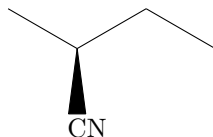
- (c) Pourquoi obtient-on un mélange racémique ?

Solution: L'intermédiaire réactionnel est un carbocation plan. L'approche du nucléophile est équiprobable de part et d'autre du plan du carbocation. C'est pourquoi on obtient un mélange racémique.

3. Expliquer les résultats suivants :

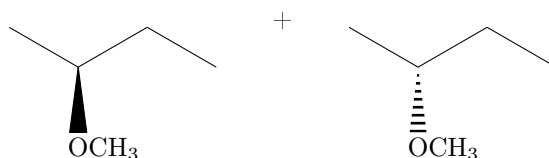
- (a) Le (*R*)-2-chlorobutane traité par le cyanure de sodium dans la propanone conduit à un produit *A* chiral. Déterminer *A*.

Solution: On a un solvant aprotique polaire mais peu dissociant qui favorise un mécanisme S_N2 , on forme le produit *A* qui présente un centre stéréogène *S* (inversion de WALDEN) :



- (b) Le (*R*)-2-iodobutane en solution dans le méthanol donne un mélange racémique *C* et *C'*. Déterminer *C* et *C'*.

Solution: le méthanol est un solvant protique polaire et plus dissociant que l'acétone qui favorise la formation d'un carbocation. L'iode est également plus polarisable, et la liaison C-I se rompt plus facilement. Tout cela favorise un mécanisme S_N1 . On obtient les composés *C* et *C'* :



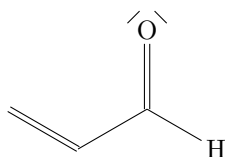
7 Détermination d'une structure

À l'obscurité et en présence d'inhibiteurs de radicaux, l'addition électrophile d'acide bromhydrique (HBr) sur l'acroléine (ou prop-2-éнал) conduit au composé *A* de formule brute C_3H_5BrO . Son spectre IR présente une bande caractéristique à 1740 cm^{-1} . Son spectre RMN ^1H présente les signaux suivants :

- $\delta = 1,8\text{ ppm}$; triplet de doublet ; intégration 2 protons.
- $\delta = 2,3\text{ ppm}$; triplet ; intégration 2 protons.
- $\delta = 9,5\text{ ppm}$; triplet ; intégration 1 protons.

1. Dessiner la structure du prop-2-éнал.

Solution:



2. Quelle est la liaison responsable de l'absorption IR ?

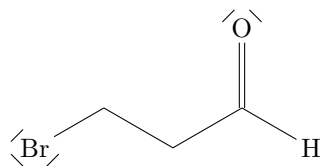
Solution: La vibration à 1740 cm^{-1} est caractéristique d'une fonction carbonyle ($C=O$) et est due à la présence d'une fonction aldéhyde.

3. Calculer le nombre d'insaturation de la molécule *A*.

Solution: L'alcane correspondant est C_3H_8 , or le produit *A* aurait une formule brute de type C_3H_6 . Il y a donc une insaturation.

4. Déterminer la structure du composé *A*, et interpréter son spectre RMN. Justifier la multiplicité des signaux.

Solution: Structure du composé A :



- $\delta = 1,8$ ppm ; triplet de doublet ; intégration 2 protons : hydrogènes du groupe $-\text{CH}_2-$
- $\delta = 2,3$ ppm ; triplet ; intégration 2 protons : hydrogènes du groupe $-\text{CH}_2\text{Br}$
- $\delta = 9,5$ ppm ; triplet ; intégration 1 protons : hydrogène de la fonction aldéhyde

8 Identification d'une structure

Le composé étudié a pour formule brute $\text{C}_8\text{H}_8\text{O}_2$. Le spectre infrarouge présente quatre bandes d'absorption à 3035, 2911, 1702 et 1601 cm^{-1} . Le spectre RMN ^1H à 250 MHz présente les signaux suivants :

- $\delta = 3,9$ ppm ; singulet ; intégration 3 protons.
- $\delta = 7,0$ ppm ; doublet ; intégration 2 protons.
- $\delta = 7,8$ ppm ; doublet ; intégration 2 protons.
- $\delta = 9,9$ ppm ; singulet ; intégration 1 proton.

1. Calculer le nombre d'insaturations du composé.

Solution: L'alcane correspondant est de formule C_8H_{18} , or le composé a une formule de type C_8H_8 , donc il possède 5 insaturations.

2. Attribuer les bandes de vibration IR.

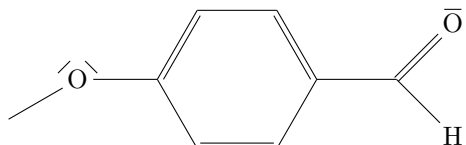
Solution:

- La vibration à 1702 cm^{-1} est caractéristique d'un groupement carbonyle ($\text{C}=\text{O}$).
- La vibration à 1601 cm^{-1} est caractéristique d'une vibration d'élongation d'une liaison double $\text{C}=\text{C}$ dans un noyau benzénique.
- La vibration à 2911 cm^{-1} correspond à une vibration d'élongation $\text{C}-\text{H}$ aliphatique.
- La vibration à 3035 cm^{-1} correspond à une vibration d'élongation $\text{C}-\text{H}$ aromatique.

3. Donner la structure du composé analysé et justifier les signaux obtenus par RMN ^1H .

Solution: Il est clair, d'après la spectroscopie infrarouge, que la molécule contient un groupement carbonyle ainsi qu'un noyau aromatique.

La RMN n'intègre que pour 4 protons entre 6,5 et 8,0 ppm, il y a donc deux substituants sur le noyau aromatique. De plus, ces signaux intègrent pour deux protons équivalents ce qui indique la présence d'un plan de symétrie. Chaque proton aromatique n'a de plus qu'un seul voisin car les signaux sont des doublets. Le signal à 3,9 ppm correspond à 3 protons équivalents qui ne sont couplés à aucun proton, on propose un groupe $-\text{CH}_3$ lié à un atome d'oxygène (fonction éther) qui permet d'expliquer le fort déblindage et l'absence de couplage. Le signal à 9,9 ppm est typique de l'atome d'hydrogène d'une fonction aldéhyde. On propose donc la structure suivante :



Le signal à 7,0 ppm correspond aux 2 protons aromatiques les plus éloignés de la fonction aldéhyde. Le signal à 7,8 ppm correspond aux 2 protons aromatiques les plus proches de la fonction aldéhyde.