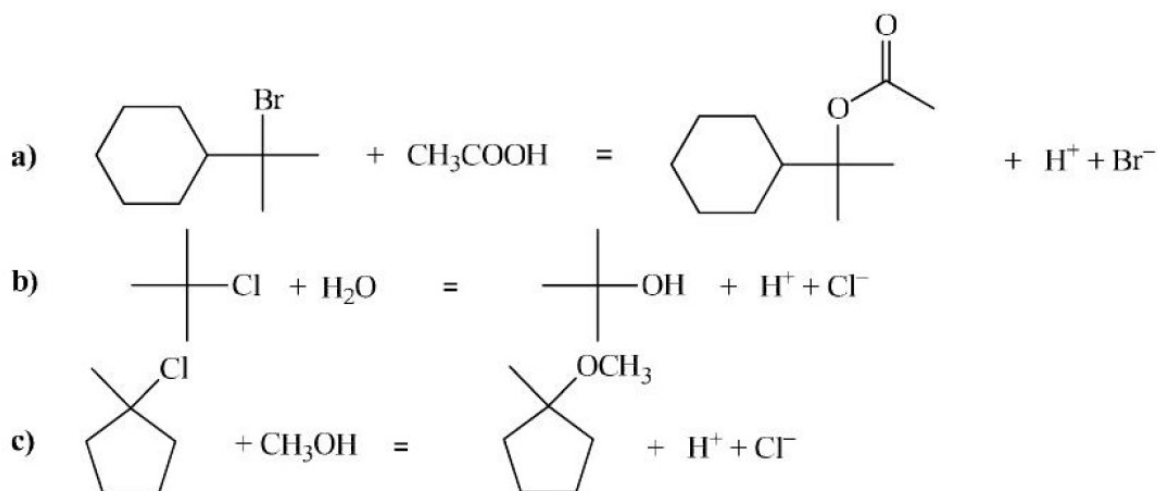


TD 7 — Corrigé

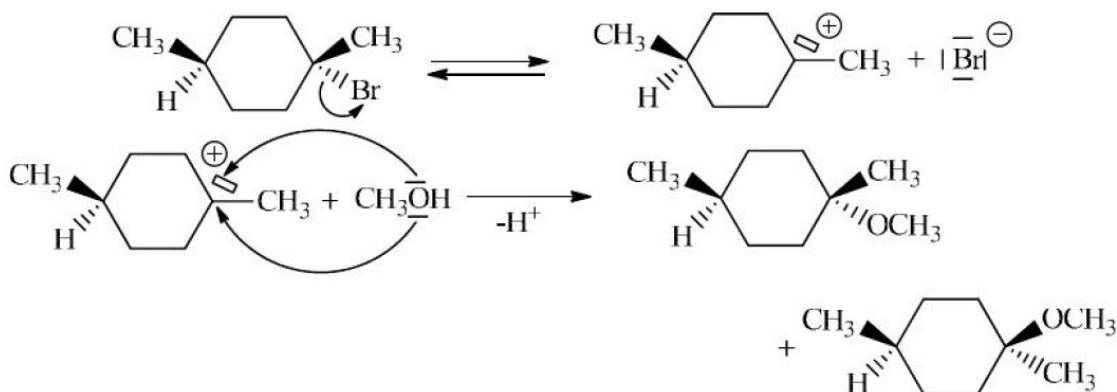
1 Entraînement — Application du cours

1.1 Produit d'une SN1

1. Le mécanisme n'étant pas demandé, on écrit seulement l'équation de la réaction.



2. Le réactif est optiquement inactif car il possède un plan de symétrie contenant les substituants de C1 et C4.
3. Le réactif est un halogénoalcane tertiaire et réagit donc selon une SN 1. Dans la première étape, la liaison C-Br se rompt et le substrat conduit à un carbocation localement plan. Dans la seconde étape, le méthanol peut attaquer de part et d'autre du plan du carbocation. On obtient donc deux produits.



Les deux produits sont des stéréoisomères de configuration non énantiomères : ce sont des diastéréoisomères. Ces deux produits sont achiraux car ils possèdent un plan de symétrie, le mélange final ne possède donc pas d'activité optique.

4. Si la réaction est interrompue, l'ion bromure libéré lors de la première étape peut lui aussi réagir sur le carbocation intermédiaire, en l'attaquant de part et d'autre du plan : on obtient alors le réactif de départ ainsi que son diastéréoisomère dessiné ci-dessous :



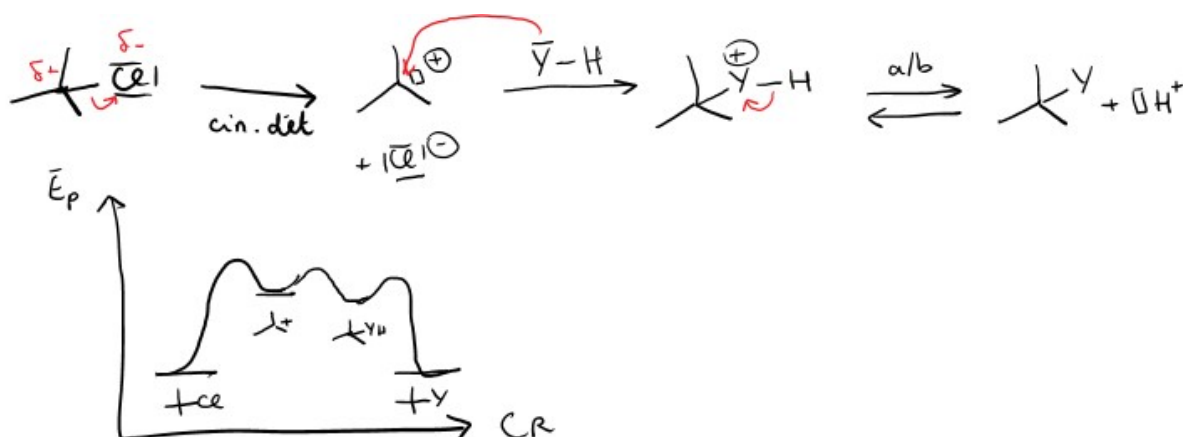
Comme le méthanol est en quantité plus importante, il se formera peu de ce dérivé bromé.

1.2 Influence du solvant (d'après agrégation externe de physique)

1. Solvolysé (hydrolyse) du 2-chloro-2-méthylpropane



2. On peut supposer un mécanisme $\text{S}_\text{N}1$ car l'halogénoalcane est tertiaire (aboutissant à un carbocation stable), le solvant est polaire et protique (ce qui favorise la $\text{S}_\text{N}1$) et le nucléophile faible (non chargé).
3. Le mécanisme se déroule en 3 étapes :



E_p désigne l'énergie potentielle du système et CR , les coordonnées réactionnelles, c-à-d les paramètres géométriques qui varient au cours de la réaction (distances interatomiques, angles, ...)

4. On voit que la vitesse de la réaction augmente lorsque la polarité et la constante diélectrique augmentent. Ceci est logique car plus le solvant est ionisant et dispersant, plus la paire d'ions (carbocation, Cl^-) est formée rapidement et les ions sont d'autant mieux dissociés. Ainsi, le carbocation étant bien solvato, ceci diminue son énergie potentielle et donc diminue l'énergie du complexe activé (selon le postulat de Hammond, ce qui stabilise le carbocation stabilise le complexe activé du fait qu'ils sont proches en énergie). Ainsi l'énergie d'activation de la 1ère étape s'en voit diminuée.

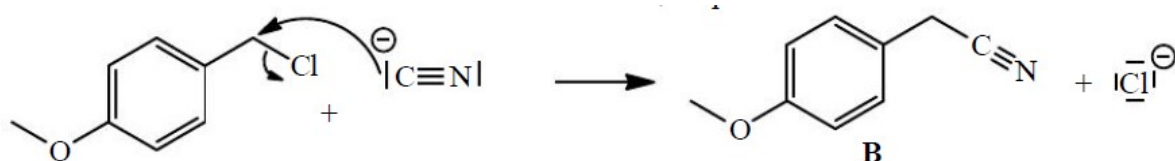
2 Exercices intermédiaires

2.1 Synthèse de la venlafaxine

1. La formule de Lewis de l'ion cyanure montre le caractère nucléophile de l'atome de carbone, portant un doublet non liant. Dans le composé A, la liaison carbone-chlore est polarisée et l'atome de carbone porte une charge partielle positive. Il constitue le site électrophile mis en jeu dans la première étape de la synthèse.



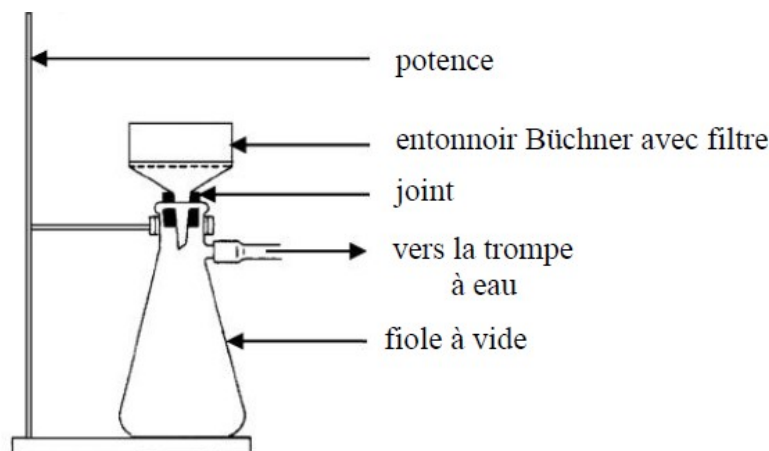
D'après la structure du produit, on voit que l'atome de chlore de A a été remplacé par le groupe $-\text{CN}$. La transformation $\text{A} \rightarrow \text{B}$ est une substitution nucléophile. On nous précise que la transformation se déroule en un seul acte élémentaire, on peut donc écrire le mécanisme suivant :



2. L'intermédiaire réactionnel observé peut être lui obtenu par substitution nucléophile. En effet, l'ion iodure est un réactif nucléophile qui peut lui aussi réagir sur le composé A.



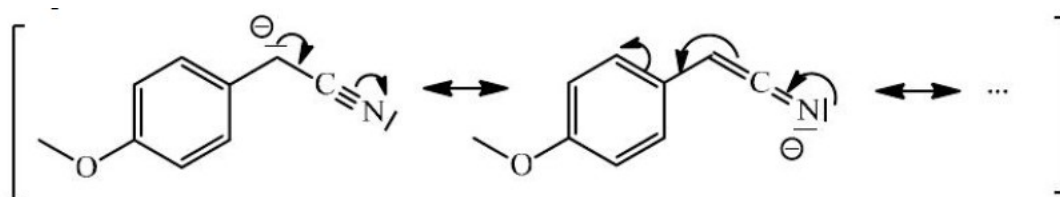
3. La filtration sous vide permet d'effectuer une séparation solide/liquide (plus rapidement qu'une filtration simple).



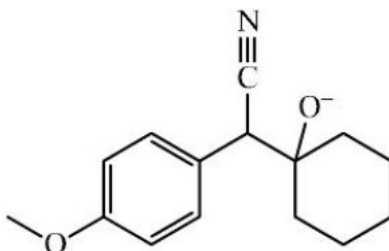
4. Le chlorure de sodium a été éliminé par filtration. La phase aqueuse peut contenir les éventuels sels de sodium résiduels. La phase organique contient le composé B obtenu, ainsi que le reste de A n'ayant pas réagi (et des traces du composé iodé cité à la question 2).
5. Le séchage de la phase organique peut être effectué en introduisant un sel ionique anhydre (sulfate de magnésium MgSO_4 , chlorure de calcium CaCl_2) dans la phase organique. L'eau résiduelle est captée par le sel, qui s'hydrate, asséchant ainsi la phase liquide organique.
6. On mesure l'indice de réfraction du liquide à l'aide d'un réfractomètre, afin de vérifier sa pureté (par comparaison avec la valeur de n_D trouvée dans la littérature pour le composé pur).
7. D'après les données, l'atome d'hydrogène lié à l'atome de carbone voisin d'un groupe nitrile $-\text{CN}$ est acide. Le *n*-butyllithium $\text{C}_4\text{H}_9\text{Li}$, base forte, peut réagir avec le composé B pour conduire à l'anion suivant.



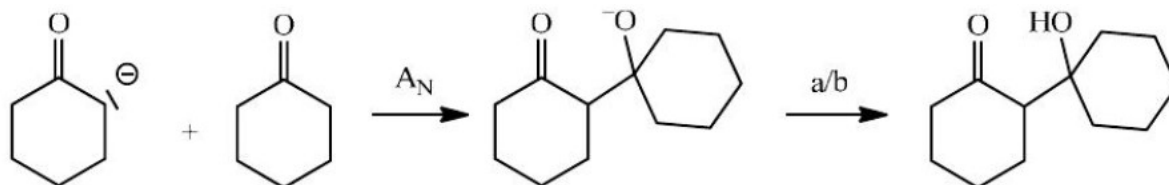
Cet anion est fortement stabilisé par délocalisation électronique avec le groupe nitrile et le cycle benzénique.



8. L'atome de carbone du groupe carbonyle de la cyclohexanone est un site électrophile de la molécule, car la liaison C=O est polarisée avec $\chi(\text{C}) < \chi(\text{O})$. L'atome de carbone présente un déficit électronique. L'analyse de la réactivité de l'anion obtenu par action du n-butyllithium et de la cyclohexanone montre, d'après la structure du produit, que la transformation D conduisant à D est une addition nucléophile. Une liaison est créée entre l'atome de carbone nucléophile de l'anion et l'atome de carbone électrophile de la cétone, avec perte d'une insaturation. Le produit obtenu est représenté ci-dessous, et conduit à D par une transformation acido-basique.



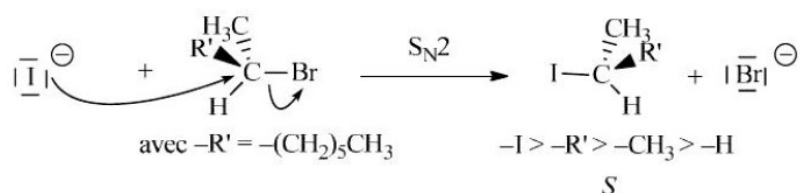
9. D'après les données, l'atome d'hydrogène lié à l'atome de carbone voisin d'un groupe carbonyle -CO, est acide. Si on avait échangé l'ordre d'introduction de la cyclohexanone et du composé C, le n-butyllithium aurait réagi avec la cyclohexanone pour conduire à un anion nucléophile. Cet anion aurait pu conduire à un produit parasite par addition nucléophile sur la cyclohexanone.



C'est aussi pour éviter cette réaction parasite que la cyclohexanone est ajoutée goutte à goutte au mélange réactionnel. La cétone est ainsi toujours en défaut dans le mélange réactionnel par rapport à l'anion représenté à la question 8.

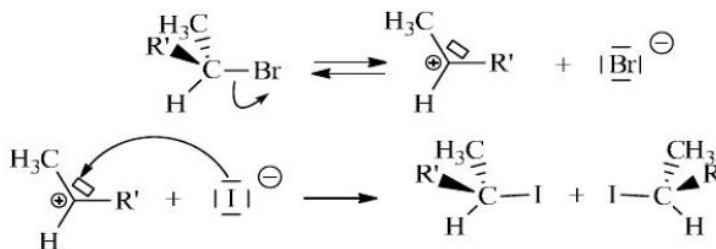
2.2 Compétition entre S_N1 et S_N2

1. Les deux mécanismes limites envisageables sur le substrat secondaire sont les suivants :
— S_N2 : mécanisme synchrone, en une seule étape, avec inversion de Walden



On obtient alors exclusivement du (S)-2-iodooctane.

- SN1 : mécanisme en deux étapes, avec passage par un carbocation plan entraînant une racémisation du C*



On obtient alors un mélange racémique de (S)-2-iodooctane et de (R)-2-iodooctane.

2. La loi de Biot s'écrit :

$$\alpha = \sum_i [\alpha]_i \cdot l \cdot c_i$$

où les c_i sont les concentrations massiques des différents halogénoalcanes et l la longueur de la cuve contenant le mélange étudié par polarimétrie.

- Si la réaction suit un mécanisme de S_N2, le mélange réactionnel contient uniquement le dérivé bromé R, et le dérivé iodé S. À un instant quelconque :

$$\alpha = [\alpha]_{\text{Br},R} \cdot l \cdot (c - x) \cdot M_{\text{RBr}} + [\alpha]_{\text{I},S} \cdot l \cdot x \cdot M_{\text{RI}}.$$

Dans l'état final, la transformation étant supposée totale :

$$\alpha_f = [\alpha]_{\text{I},S} \cdot l \cdot c \cdot M_{\text{RI}}.$$

- Si la réaction suit un mécanisme de S_N1, le mélange réactionnel contient le dérivé bromé R, et les dérivés iodés R et S. À un instant quelconque :

$$\alpha = [\alpha]_{\text{Br},R} \cdot l \cdot (c - x) \cdot M_{\text{RBr}} + [\alpha]_{\text{I},S} \cdot l \cdot \frac{x}{2} \cdot M_{\text{RI}} + [\alpha]_{\text{I},R} \cdot l \cdot \frac{x}{2} \cdot M_{\text{RI}}.$$

Dans l'état final, la transformation étant supposée totale :

$$\alpha_f = 0,$$

car le mélange final contient des quantités identiques des deux énantiomères, dont les pouvoirs rotatoires spécifiques sont opposés ($[\alpha]_{\text{I},S} = -[\alpha]_{\text{I},R}$).

3. Dans le THF, on mesure :

$$\frac{\alpha_f}{l \cdot c \cdot M_{\text{RI}}} = +46,3^\circ \text{ dm}^{-1} \text{ g}^{-1} \text{ cm}^3 = [\alpha]_{\text{I},S}.$$

Le mécanisme est donc à 100 % de type S_N2. On pouvait s'y attendre, car un solvant peu polaire ne permet pas de stabiliser le carbocation intermédiaire formé lors d'une S_N1, et défavorise donc une S_N1.

4. Dans le méthanol,

$$\frac{\alpha_f}{l \cdot c} = +32,0^\circ \text{ dm}^{-1} \text{ g}^{-1} \text{ cm}^3.$$

On en déduit qu'une partie du substrat réagit selon une S_N1 (soit a la fraction de RBr qui réagit selon ce mécanisme) et la partie restante (soit $(1 - a)$) réagit selon une S_N2 . La S_N2 conduit au (S)-2-iodooctane avec une concentration $(1 - a)x$ et la S_N1 conduit au (S)-2-iodooctane avec une concentration $\frac{ax}{2}$ et au (R)-2-iodooctane avec une concentration $\frac{ax}{2}$.

Le pouvoir rotatoire de la solution s'écrit alors à un instant quelconque :

$$\alpha = [\alpha]_{Br,R} \cdot l \cdot (c - x) \cdot M_{RBr} + [\alpha]_{I,S} \cdot l \cdot (1 - a)x \cdot M_{RI} + [\alpha]_{I,S} \cdot l \cdot \frac{ax}{2} \cdot M_{RI} - [\alpha]_{I,S} \cdot l \cdot \frac{ax}{2} \cdot M_{RI}.$$

Lorsque la réaction est achevée :

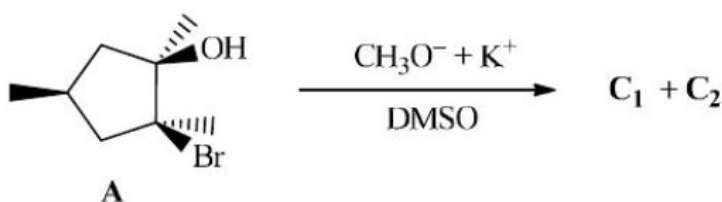
$$x = c \quad \text{et} \quad \alpha_f = [\alpha]_{I,S} \cdot l \cdot (1 - a) \cdot c \cdot M_{RI} \iff \frac{\alpha_f}{l \cdot c \cdot M_{RI}} = [\alpha]_{I,S} (1 - a).$$

Donc, $[\alpha]_{I,S}(1 - a) = 32,0^\circ \text{ dm}^{-1} \text{ g}^{-1} \text{ cm}^3$, d'où l'on tire :

$$a = 0,30.$$

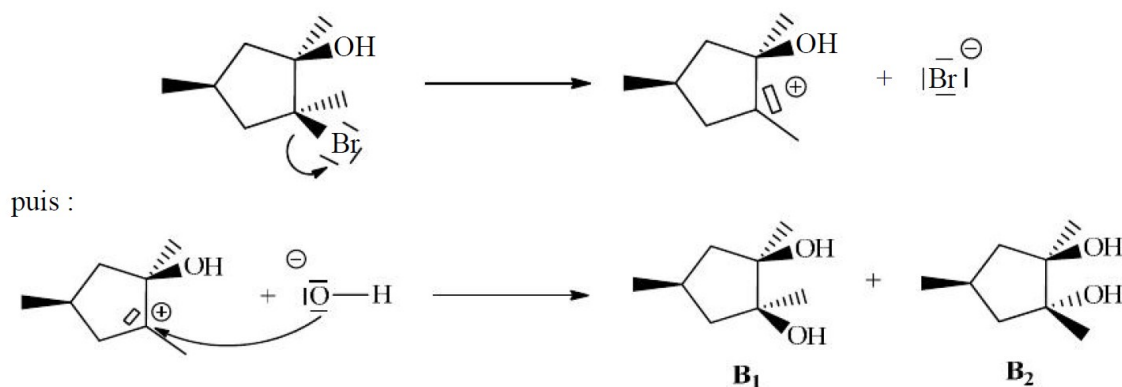
Dans le méthanol, le (S)-2-bromooctane évolue à 30 % selon une S_N1 et à 70 % selon une S_N2 .

2.3 Réactions sur un bromoalcool

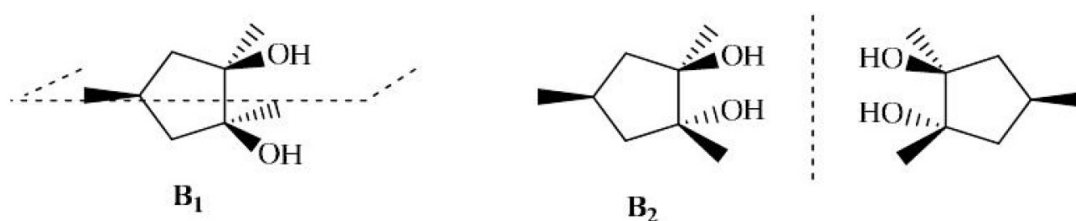


1. Le composé A ayant un plan de symétrie, il n'est pas superposable à son image dans un miroir. Il est achiral.
2. La réaction conduit d'un composé de formule brute $C_6H_{15}OBr$ à des composés de formule brute $C_6H_{16}O$. Il s'agit donc d'une réaction de substitution nucléophile des ions hydroxyde sur le dérivé bromé A. L'obtention de deux stéréoisomères B1 et B2 à partir de A conduit à envisager un mécanisme de type S_N1 . Cette observation est cohérente avec la classe du dérivé halogéné (tertiaire).

Dans la première étape, la liaison C-Br se rompt et un carbocation intermédiaire se forme. Dans la seconde étape, le nucléophile HO^- s'additionne sur l'atome de carbone électrophile du carbocation pour conduire à un diol vicinal. L'attaque du nucléophile se fait de façon équiprobable de part et d'autre du plan du carbocation, ce qui explique l'obtention de deux stéréoisomères de configuration.

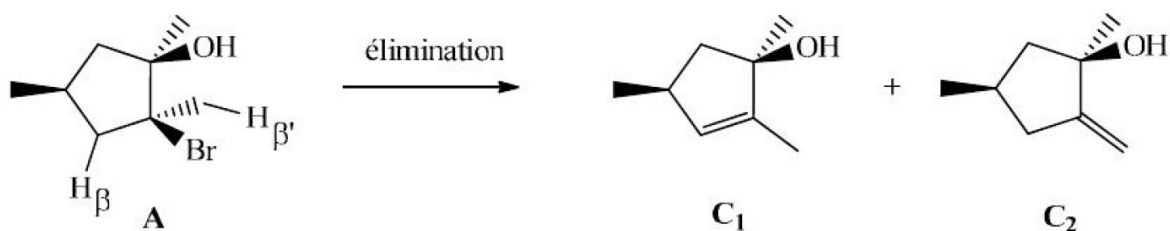


3. B₁ est achiral : il présente un plan de symétrie dans la conformation représentée ci-dessus. B₂ est chiral car non superposable à son image spéculaire.



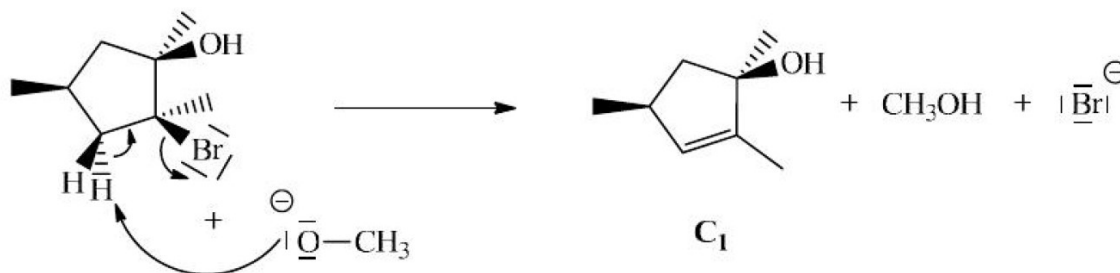
B₁ et B₂ sont des stéréoisomères de configuration non énantiomères : ce sont des diastéréoisomères. B₁ est une molécule (molécule achirale dans méso un ensemble de stéréoisomères dont certains sont chiraux).

4. B₁ ne possède aucune activité optique, tandis que B₂ possède un pouvoir rotatoire spécifique non nul. Le mélange obtenu est donc optiquement actif.
5. L'action de l'ion méthanolate (base forte) sur A dans le DMSO (solvant polaire aprotique) conduit à deux composés de formule brute C₈H₁₄O. Ils contiennent 2 insaturations (à calculer à partir des formules brutes). On peut donc supposer que la deuxième insaturation est une double liaison C=C. La réaction étudiée est donc une élimination. La réaction est d'ordre 2, il s'agit donc d'un mécanisme de type E2.
6. Dans un mécanisme de β-élimination, la base forte attaque un atome d'hydrogène porté par l'atome de carbone en β de l'atome de carbone lié à l'halogène. On peut donc déterminer la structure des produits de la réaction.



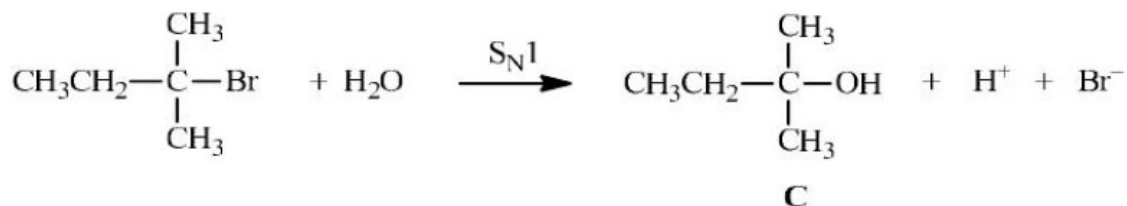
La réaction de β-élimination est régiosélective. D'après la règle de Zaitsev, on obtient majoritairement l'alcène le plus stable, ici le plus substitué. Il s'agit donc de C₁.

7. La réaction se fait en une seule étape bimoléculaire : la base forte attaque l'atome H^β dans la conformation de où les liaisons C-H et C-Br qui vont se rompre sont A coplanaires et antiparallèles (stéréochimie anti de l'élimination) ; il y a rupture synchrone des liaisons C-H et C-Br et formation d'une double liaison C=C.

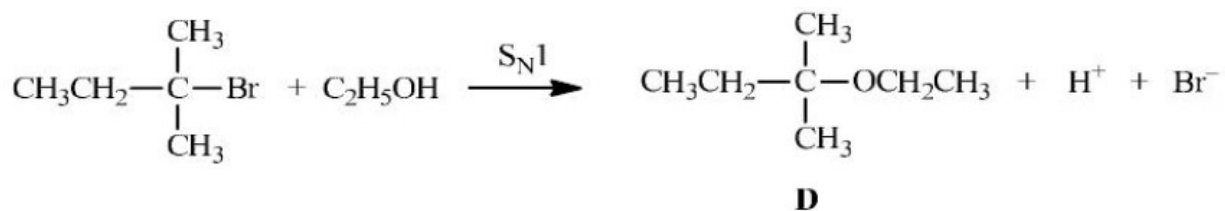


2.4 Discussion sur des résultats expérimentaux

1. Le substrat est un halogénoalcane tertiaire. Il peut réagir selon une S_N1 avec les deux nucléophiles présents dans le milieu réactionnel : l'eau H_2O et l'éthanol CH_3CH_2OH . Le produit de la réaction entre l'eau et le 2-bromo-2-méthylbutane est un alcool (le 2-méthylbutan-2-ol), il s'agit donc du produit C.



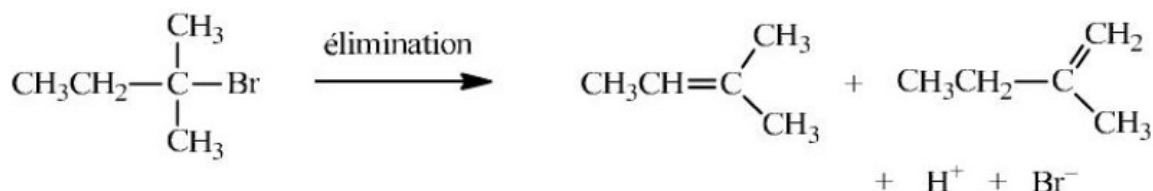
Le produit de la réaction entre l'éthanol et le 2-bromo-2-méthylbutane est un éther-oxyde (le 2-éthoxy-2-méthylbutane), il s'agit donc du produit D de formule brute $C_7H_{16}O$.



Les produits **A** et **B** ont pour formule brute C_5H_{10} . Ils possèdent

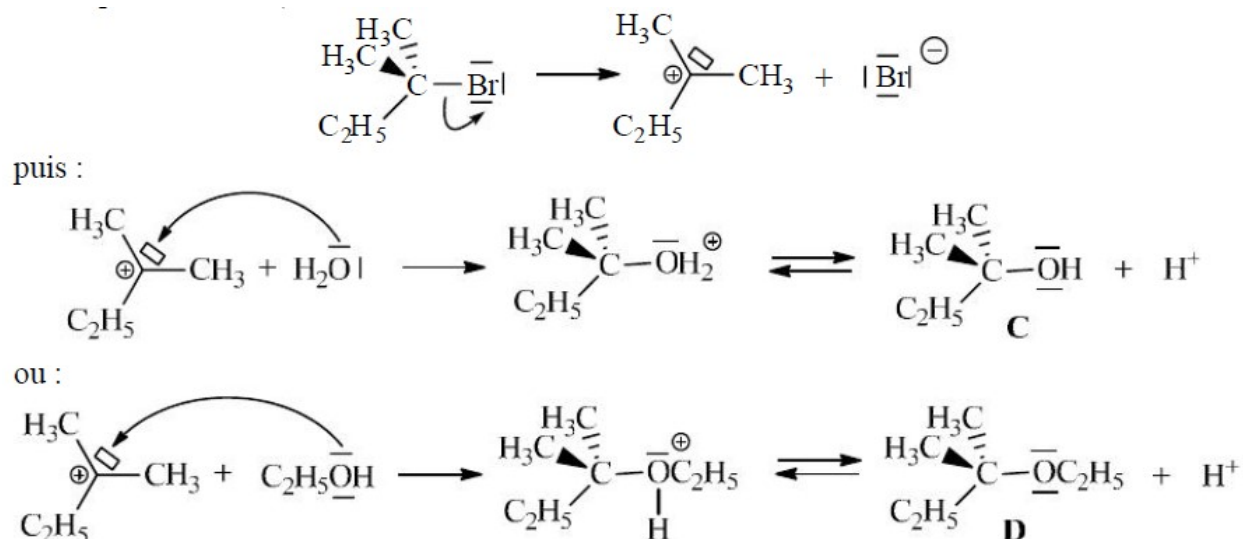
$$i = \frac{2 \times 5 + 2 - 10}{2} = 1$$

insaturation, correspondant à une liaison C=C. Ce sont des alcènes, obtenus par une réaction d'élimination sur le 2-bromo-2-méthylbutane.



La réaction d'élimination sur le 2-bromo-2-méthylbutane se déroule selon un mécanisme E1 (et non E2), qui sera étudié au chapitre 17.

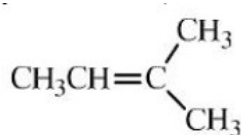
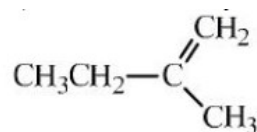
2. C et D sont formés selon un mécanisme de S_N1. Dans la première étape, le 2-bromo-2-méthylbutane conduit à un carbocation tertiaire. Le nucléophile s'additionne sur l'atome de carbone électrophile du carbocation. On obtient un ion alkyloxonium, qui après libération d'un proton conduit à l'alcool C (à partir du nucléophile H₂O) ou à l'éther-oxyde D (à partir du nucléophile C₂H₅OH).



Les produits de substitution sont obtenus majoritairement dans le mélange final par rapport aux produits d'élimination, car les deux réactifs en compétition sont plus nucléophiles que basiques.

3. a) Les proportions relatives de A et B dans le mélange final montrent que l'alcène obtenu majoritairement est A. Si un équilibre thermodynamique était établi entre A et B, les proportions relatives de A et de B seraient de 5,7 : 1 ; on peut donc en déduire que l'alcène A est le plus stable.

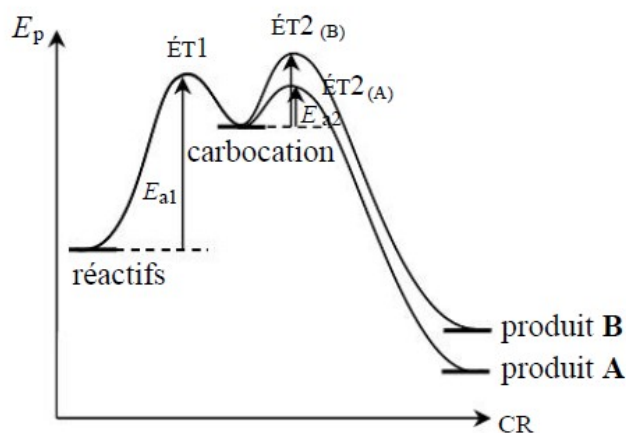
A est donc le 2-méthylbut-2-ène (alcène le plus substitué) et B le 2-méthylbut-1-ène.

**A****B**

Les proportions des deux composés ne sont pas celles attendues si un équilibre thermodynamique était établi. On peut donc supposer que la réaction d'élimination conduisant à ces alcènes est sous **contrôle cinétique**.

b) Traçons l'allure du profil énergétique. Le premier acte élémentaire du mécanisme met en jeu la formation d'un carbocation tertiaire; c'est la première étape : il mène par deux chemins réactionnels menant respectivement à A et à B. L'allure de la courbe d'énergie potentielle doit donc être la même pour la première étape.

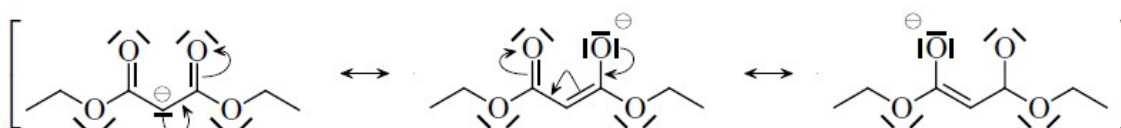
La réaction étant sous contrôle cinétique, l'énergie d'activation associée à la deuxième étape menant à A est donc plus faible que celle associée à la deuxième étape menant à B (ainsi A, qui apparaît minoritaire en équilibre, est majoritaire dans le mélange final). Outre le produit A étant plus stable que B, le niveau d'énergie du composé A est plus bas dans l'état final.



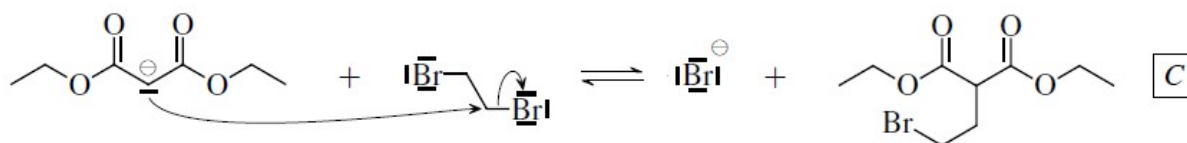
3 Approfondissement — Résolution de problèmes

3.1 Nucléophilie et basicité de l'anion du malonate de diéthyle

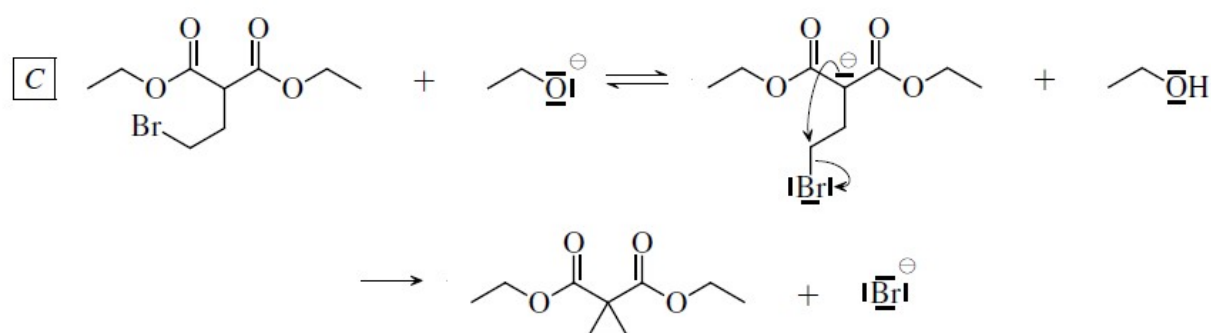
1. L'anion A' bénéficie d'une stabilisation par délocalisation, traduite par l'écriture de formules mésomères.



2. Le produit C est obtenu après une réaction de substitution nucléophile (type S_N2), le nucléophile est l'anion A'.



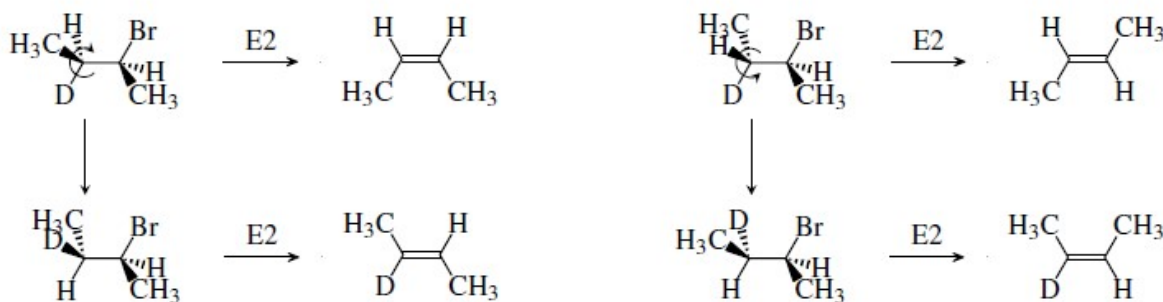
3. L'ion éthanolate a un comportement de base : il permet d'obtenir un analogue nucléophile de l'anion A'. Une réaction de substitution nucléophile intramoléculaire permet d'obtenir la molécule D.



Nous pouvons parallèlement envisager une réaction d'élimination E2 entre la base éthanolate et la molécule C (qui est un dérivé halogéné). Ce processus peut contribuer à diminuer le rendement de la réaction en molécule D.

3.2 Stéréospécificité des éliminations (d'après Centrale-Supélec)

1. Nous proposons les dérivés halogénés (avec leur stéréochimie) qui fournissent par un mécanisme E2 les produits annoncés. Notons que les énantiomères des dérivés halogénés proposés conduisent aux mêmes alcènes.



2. Les atomes de brome et de deutérium ont été additionnés de façon anti, c'est-à-dire de part et d'autre du plan formé par la double liaison C=C de l'alcène initial.

3.3 Synthèse d'un raticide (d'après ENS Cachan)

Corrigé

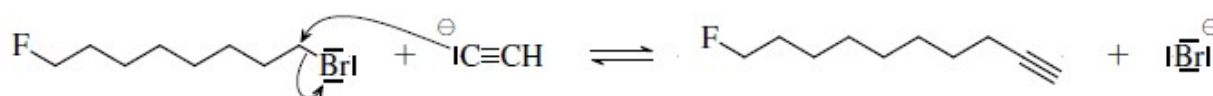
1. Les différentes structures sont indiquées en fin de corrigé.

a. La première étape est une réaction de substitution nucléophile : le nucléophile est le mono-anion de l'acétylène et le centre électrophile est le carbone 1 du 1-bromo-8-fluorooctane car la liaison C-Br est plus polarisable, donc plus réactive que la liaison C-F. Lorsque A est traité par l'amidure de sodium (base très forte), on forme l'ion alcynure correspondant (espèce B).

b. L'espèce B qui se comporte comme un bon nucléophile réagit avec le carbone 7 du 1-chloro-7-iodoheptane car la liaison C-I est plus polarisable donc plus réactive que la liaison C-Cl.

c. La transformation de C en D est une réaction de substitution nucléophile où le nucléophile est l'ion cyanure (le carbone est le centre nucléophile) réagissant sur le carbone de la liaison C-Cl (C-F est presque inerte vis-à-vis des nucléophiles).

2. Le mécanisme de type S_N2 est proposé à la figure suivante. L'ion alcynure est une base très forte car il faut une base très forte pour déprotoner l'alcyne terminal. La réaction concurrente est donc l'élimination de type E2, avec formation de 8-fluorooct-1-ène.



3. Les réactions d'élimination sont en général favorisées par augmentation de la température : en travaillant à basse température, on favorise la substitution par rapport à l'élimination.

