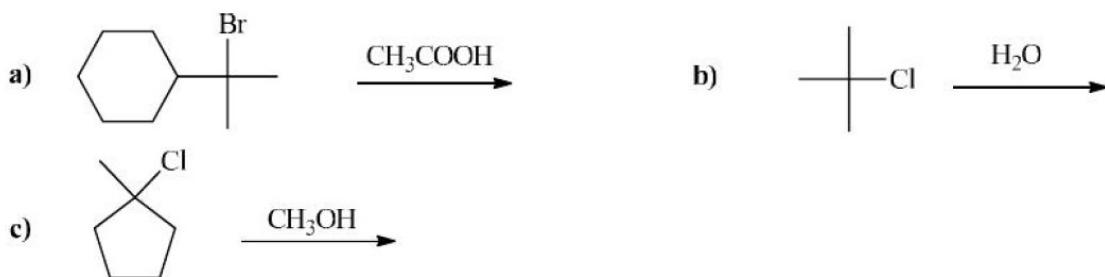


TD 7 — Réactivité, substitutions, β -éliminations

1 Entraînement — Application du cours

1.1 Produit d'une SN1

1. Représenter les produits obtenus par une réaction obéissant à un mécanisme de SN1 :



Le réactif ci-dessous est traité par un excès de méthanol.



2. Ce réactif est-il optiquement actif ?
3. Quels sont les produits obtenus, et quelle est la relation stéréochimique qui les lie ? Le mélange final est-il optiquement actif ?
4. Si on interrompt cette réaction avant qu'elle soit complète, un isomère du substrat de départ se trouve présent dans le mélange final : lequel ? Le représenter et expliquer sa formation.

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

La vitesse de certaines réactions dépend beaucoup du solvant choisi, c'est le cas notamment des substitutions nucléophiles en série aliphatique (S_N).

1. Écrire l'équation de la réaction de solvolysé du 2-chloro-2-méthylpropane, en notant le solvant YH .

2. Quel mécanisme peut-on postuler pour cette solvolysé ? Justifier.
3. Dessiner le profil réactionnel correspondant, en rappelant la signification des grandeurs portées en abscisse et en ordonnée. Quelle est l'étape cinétiquement déterminante ?
4. Le tableau ci-dessous donne la vitesse relative de cette réaction dans le cas de trois solvants, en référence au solvant éthanol :

Solvant	Éthanol	Méthanol	Eau
Vitesse relative	1	9	3×10^5

Expliquer ces résultats en utilisant le postulat de HAMMOND.

Données :

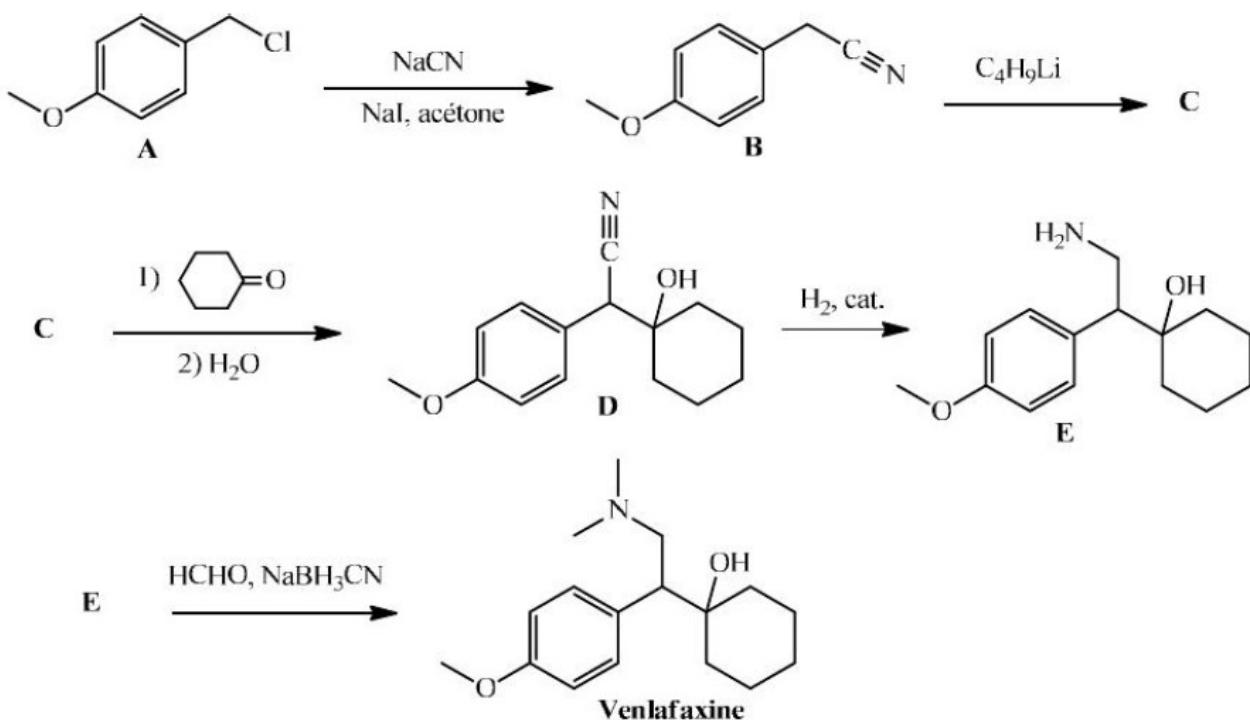
Solvant	Eau	Méthanol	Éthanol
Moment dipolaire μ (D)	1,85	1,70	1,74
Constante diélectrique relative ϵ_r	80	33	25

2 Exercices intermédiaires

2.1 Synthèse de la venlafaxine

Le 1-[2-(diméthylamino)-1-(4-méthoxyphénylethyl]cyclohexanol a pour nom courant venlafaxine. Il s'agit d'un antidépresseur-anxiolytique apparu au milieu des années 1990 et prescrit contre la dépression et le trouble panique.

La voie de synthèse la plus couramment utilisée de ce composé est présentée ci-après.



Le protocole est le suivant :

- À une solution de A dans de l'acétone (propanone) est ajouté par petites portions du cyanure de sodium (NaCN) puis de l'iodure de sodium (NaI). Le mélange est chauffé à reflux pendant 16 heures.
- Le mélange réactionnel est filtré sous vide. La phase solide (essentiellement composée de chlorure de sodium NaCl) est jetée.
- La phase liquide est évaporée sous pression réduite de façon à éliminer l'acétone.
- L'huile obtenue est diluée dans un mélange biphasique benzène/eau. La phase organique est isolée, séchée et évaporée sous pression réduite.
- Le brut réactionnel est alors purifié par distillation sous pression réduite ($\theta_b = 94 - 97^\circ\text{C}$ sous une pression de 40 Pa). On mesure alors un indice de réfraction pour le produit de $n_D = 1,588$.

Données

Le n-butyllithium C₄H₉Li est une base forte qui peut réagir avec un acide HA selon :



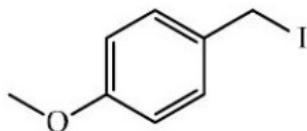
où HA/A⁻ est un couple acido-basique quelconque.

L'atome d'hydrogène lié à l'atome de carbone voisin d'un groupe nitrile -CN, ou d'un groupe carbonyle -CO, est acide.

1. En absence d'iodure de sodium, la transformation de A en B se déroule en un unique acte élémentaire mettant en jeu l'ion cyanure CN⁻ et A. Représenter la formule de Lewis de l'ion cyanure. Identifier les sites électrophile et nucléophile dans la transforma-

tion A en B et indiquer la nature de la transformation. Proposer un mécanisme pour cette transformation.

- En présence d'iodure de sodium, on détecte dans le milieu réactionnel l'intermédiaire réactionnel ci-dessous. Justifier sa formation.



- Schématiser le dispositif de filtration sous vide utilisé pour éliminer NaCl.
- Que contiennent la phase organique et la phase aqueuse lors de la séparation liquide/liquide ?
- Donner une méthode permettant d'assécher la phase organique.
- Quel est l'appareil permettant de mesurer l'indice de réfraction d'un liquide ? Que permet cette mesure quant à la caractérisation du produit ?

Une solution de B est refroidie à la température de -78°C . Une solution de n-butyllithium $\text{C}_4\text{H}_9\text{Li}$ est ajoutée goutte à goutte. Le produit C obtenu n'est pas isolé, mais mis à réagir directement avec une solution de cyclohexanone qui est elle aussi ajoutée goutte à goutte au mélange réactionnel. L'ensemble est mis au contact de l'eau puis le produit D est isolé.

- Écrire la structure de l'anion C. Justifier sa stabilité particulière.
- La cyclohexanone possède-t-elle un ou des sites électrophiles ? Quelle est la nature de la (ou des) transformation(s) conduisant à D ?
- Pourquoi est-il indispensable de respecter l'ordre d'introduction : C puis n-butyllithium puis cyclohexanone ?

2.2 Compétition entre $\text{S}_{\text{N}}1$ et $\text{S}_{\text{N}}2$

Le (R)-2-bromooctane, traité par de l'iodure de sodium en excès, conduit à du 2-iodooctane : selon la nature du solvant, on obtient le produit R, ou S, ou un mélange des deux énantiomères. On donne les pouvoirs rotatoires spécifiques : $[\alpha]_{\text{Br},\text{R}} = -34,6^{\circ} \text{ dm}^{-1} \text{ g}^{-1} \text{ cm}^3$ pour le (R)-2-bromooctane ; $[\alpha]_{\text{L},\text{S}} = +46,3^{\circ} \text{ dm}^{-1} \text{ g}^{-1} \text{ cm}^3$ pour le (S)-2-iodooctane. On part de (R)-2-bromooctane (qu'on notera RBr) à la concentration c , et on appelle x l'avancement volumique de la transformation à un instant t .

- Quels sont les deux mécanismes limites envisageables ? Dans chaque cas, quel(s) seraient le(s) produit(s) obtenu(s) ?
- Rappeler la loi de Biot (en appelant l la longueur de la cuve). Pour chaque mécanisme, exprimer le pouvoir rotatoire du mélange réactionnel α à l'instant t en fonction de c , x , et des masses molaires M_{RBr} et M_{RI} , puis sa valeur α_f lorsque la transformation est achevée. La transformation est supposée totale.
- Dans un solvant peu polaire, le THF, on mesure :

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

Quel est donc le mécanisme de la réaction ? Justifier cette observation.

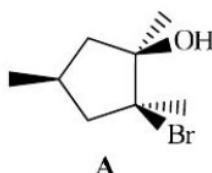
4. Dans un solvant polaire, le méthanol, on mesure :

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

Que peut-on en conclure ? Calculer la fraction de RBr qui réagit selon chaque mécanisme.

2.3 Réactions sur un bromoalcool

On considère le composé A représenté ci-dessous.

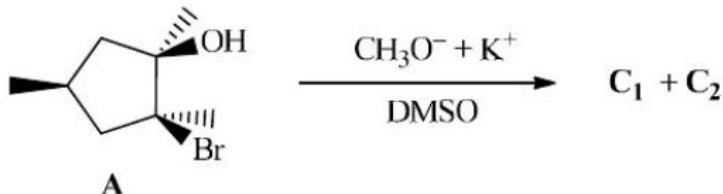


1. A est-il chiral ?

Le composé A est traité par une solution aqueuse de soude diluée. On obtient un mélange de deux stéréoisomères B1 et B2 de formule moléculaire C₈H₁₆O₂.

2. Détailler le mécanisme de la réaction et donner la structure de B1 et B2.
3. B1 et B2 sont-ils chiraux ? Quelle relation existe-t-il entre B1 et B2 ?
4. Le mélange de B1 et B2 obtenu est-il optiquement actif ? Pourquoi ?

On effectue ensuite une autre réaction sur A dans le DMSO.



Les composés obtenus C1 et C2 sont des isomères de formule moléculaire C₈H₁₄O. C1 est le composé majoritaire obtenu dans cette réaction, d'ordre global 2.

5. Quelle est la nature de la réaction observée ? Justifier précisément.
6. Représenter les produits C1 et C2, en justifiant l'obtention majoritaire de l'un des deux.
7. Détailler le mécanisme de la réaction conduisant au produit majoritaire.

2.4 Discussion sur des résultats expérimentaux

Le 2-bromo-2-méthylbutane, traité par un mélange 80 % éthanol – 20 % eau, conduit à quatre produits A, B, C et D.

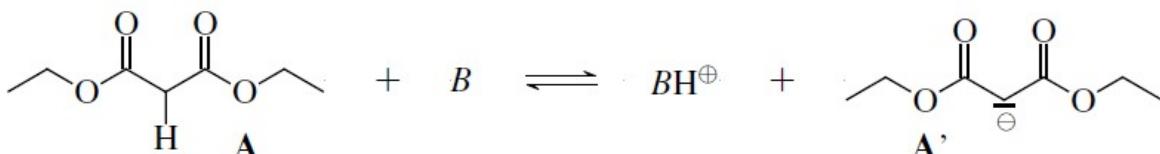
- A et B ont pour formule brute C_5H_{10} , D a pour formule brute $C_7H_{16}O$.
 - C contient un groupe hydroxyle (associé à la fonction alcool).
1. Proposer une structure pour les composés A, B, C et D, en indiquant la nature de la réaction mise en jeu dans la formation de chacun de ces composés. Dans un premier temps, on ne demande pas de distinguer A et B.
 2. Proposer un mécanisme réactionnel pour la formation de C et D.
 3. Dans le mélange final, les proportions relatives de A et B sont de 4 : 1. Or, si un équilibre était établi entre A et B, leurs proportions relatives seraient de 5,7 : 1.
 - a) Identifier A et B. Que peut-on conclure des observations expérimentales quant à la nature du contrôle de la réaction ?
 - b) Établir l'allure du profil énergétique $E_p = f(CR)$ associé à la réaction, de façon à interpréter les observations précédentes.

On indique que le 2-bromo-2-méthylbutane conduit à A et B selon un mécanisme en deux étapes : la première étape met en jeu la rupture de la liaison C–Br du substrat, avec formation d'un carbocation ; la deuxième étape conduit à A et à B.

3 Approfondissement — Résolution de problèmes

3.1 Nucléophilie/basicité de l'anion du malonate de diéthyle (d'après X)

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.

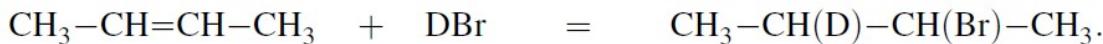


1. Justifier la stabilité de l'anion A'. L'anion A' est mis à réagir avec du 1,2-dibromoéthane. On isole un produit C de formule moléculaire $C_9H_{15}O_4\text{Br}$.
2. Proposer la structure du produit C en décrivant le mécanisme de la réaction. Le produit C est traité par de l'éthanolate de sodium ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}^-\text{Na}^+$) en solution diluée, afin d'éviter les réactions intermoléculaires. Le produit D de formule moléculaire $C_9H_{14}O_4$ est obtenu. La réalisation d'un spectre infrarouge montre que D ne possède pas de fonction alcène.

3. Proposer une structure pour le composé D, ainsi que le mécanisme de la réaction. Quelle réaction peut contribuer à une diminution en rendement en produit D?

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

En vue d'établir la stéréochimie de la réaction d'addition radicalaire du bromure d'hydrogène HBr sur les alcènes à basse température, on soumet séparément les stéréoisomères du but-2-ène à une action du bromure de deutérium DBr (en présence de peroxydes assurant le processus radicalaire que l'on souhaite étudier). Le bilan de cette réaction s'écrit :



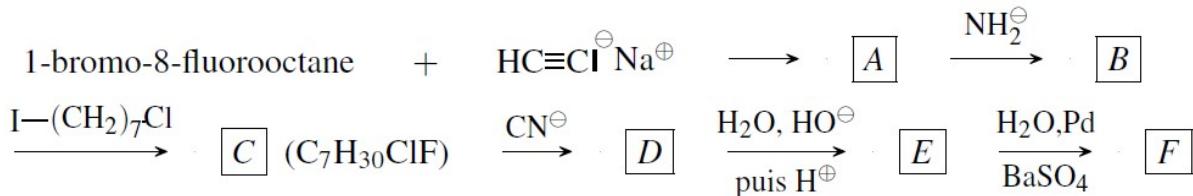
Le(s) produit(s) obtenu(s) est (sont) traité(s) par l'éthanolate de sodium dans l'éthanol (réaction E2). Après ces deux réactions successives, on recueille :

- à partir du (Z)-but-2-ène, un mélange de (Z)-but-2-ène et de (E)-2-deutérobut-2-ène;
- à partir du (E)-but-2-ène, un mélange de (E)-but-2-ène et de (Z)-2-deutérobut-2-ène.

1. Déduire de ces résultats quelle est dans chacun des deux cas la stéréochimie du composé $\text{CH}_3-\text{CH}(\text{D})-\text{CH}(\text{Br})-\text{CH}_3$ qui subit l'attaque des ions éthanolate.
2. Indiquer la stéréochimie de la réaction d'addition de DBr sur le but-2-ène dans les conditions évoquées : les atomes D et Br se sont-ils additionnés du même côté du plan de l'alcène initial ou bien de part et d'autre du plan de l'alcène initial ?

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

Un dérivé fluoré organique F se rencontre dans un arbuste de Sierra Leone (Afrique). Ce composé est doué d'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 acétyléniques vrais (molécules du type $\text{R}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{H}$) sont doués de propriétés faiblement acides et conduisent par action de bases très fortes (par exemple l'ion amidure NH_2^-) à l'ion alcynure $\text{R}-\text{C}\equiv\text{C}^-$ qui est un nucléophile puissant ;

- la réaction d'une fonction nitrile $R-C\equiv N$ en milieu basique aqueux conduit à l'acide carboxylique $R-COOH$ après retour en milieu acide;
- l'hydrogénéation (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 les formules des différents composés A à F en justifiant sommairement :
 - a. la régiosélectivité de la réaction qui conduit à A;
 - b. la régiosélectivité de la réaction qui transforme B en C;
 - c. la nature de la réaction qui conduit de C à D.
2. Écrire le mécanisme de la réaction qui permet de passer du 1-bromo-8-fluoroctane au produit A. Quelle réaction parasite peut-on observer lors de la première étape ?
3. Sur quelle condition opératoire peut-on agir pour limiter l'importance de la réaction parasite précédemment citée ?