

TD χ 15 – Substitutions nucléophiles

Relier cours et exercices

Capacités et compétences du cours ...

- ▶ Justifier le choix d'un mécanisme limite, S_N1 ou S_N2 , par des arguments structuraux ou à partir d'informations cinétiques.

... à appliquer dans ...

- ▶ Tous les exercices !

Tester sa connaissance du cours

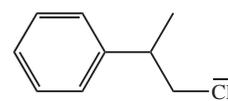
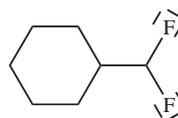
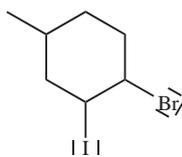
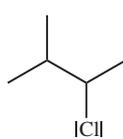
Exercice n° 1 : Vrai ou faux ? 🕒 ★

1. Les halogénoalcanes sont des composés peu polaires.
2. Le « 2 » dans S_N2 signifie que le mécanisme se déroule en 2 étapes.
3. La première étape du mécanisme S_N1 est cinétiquement déterminante.
4. Les substitutions monomoléculaires se déroulent principalement sur des halogénoalcanes tertiaires.
5. Les substitutions bimoléculaires sont toujours stéréosélectives.

Savoir appliquer son cours

Exercice n° 2 : Nomenclature : dans un sens ... 🕒 ★

Nommer les molécules suivantes, représentées en notation topologique :



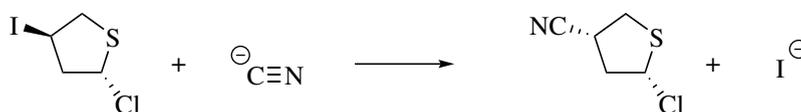
Exercice n° 3 : ...et dans l'autre 🕒 ★

Donner la formule topologique des molécules dont les noms sont :

1. 1,5-dibromo-3,3-diphénylpentane
2. chlorophénylméthane
3. iodocyclobutylméthane
4. dodécachlorocyclohexane (note : préfixe dodéca = 12)

Exercice n° 4 : Synthèse d'un tensioactif 🕒 ★

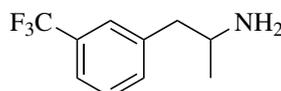
On propose d'étudier la synthèse du tensioactif suivant :



1. Ajouter les doublets non liants manquants dans l'équation ci-dessus.
2. Choisir un qualificatif décrivant la réaction parmi la liste suivante : réaction acido-basique, substitution nucléophile d'ordre 1 ou substitution nucléophile d'ordre 2.
3. Montrer que le réactif de départ présente deux sites électrophiles. Quel est le plus réactif ?
4. Cette réaction est un acte élémentaire, donner le mécanisme.
5. Cette réaction a lieu dans un solvant protique. Citer un solvant protique autre que l'eau.
6. La réaction est-elle stéréosélective ? Stéréospécifique ? Justifier.

Exercice n° 5 : Rétrosynthèse du benzofluorex 🕒 ★

Le benzofluorex, principe actif du Médiateur est synthétisé à partir de l'amine ci-dessous, elle-même obtenue selon une réaction de substitution nucléophile entre un dérivé bromé et de l'ammoniac en excès. Indiquer la formule du dérivé bromé.



Exercice n° 6 : Utilisation du cyanure en chimie 🕒 ★★

- Structure électronique et géométrie
 - Donner la structure de Lewis de l'acide cyanhydrique HCN.
 - Préciser sa géométrie.
 - Donner la structure de Lewis de l'ion cyanure, base conjuguée de l'acide cyanhydrique.

L'ion cyanure est utilisé en chimie organique pour ajouter un atome de carbone dans une chaîne carbonée.

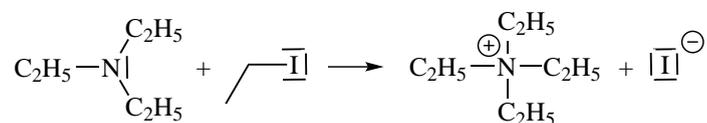
- Action de l'acide cyanhydrique sur un bromobutane.
 - Représenter en perspective le 2*R*-bromobutane.
 - Quel produit, noté **A**, obtient-on par action du cyanure de sodium sur ce composé ? On précise que le mécanisme ne comporte qu'une seule étape. De quel type de réaction s'agit-il ? Donner l'expression de la vitesse de la réaction.
 - Représenter en perspective le (2*S*, 4*R*)-2-bromo-4-chloropentane. Quel est le produit majoritaire obtenu, noté **B**, lorsqu'on fait réagir le (2*S*, 4*R*)-2-bromo-4-chloropentane avec du cyanure de sodium en défaut ? On précisera sa stéréochimie. Ce produit est-il optiquement actif ?

Exercice n° 7 : Synthèse de cours 🕒 ★

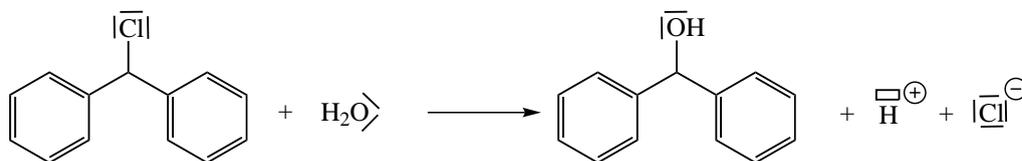
Donner cinq exemples de fonctions chimiques qui peuvent être créées par des réactions de substitution nucléophile.

Exercice n° 8 : S_N1 et S_N2 🕒 ★

- Rappeler sur l'exemple suivant le mécanisme de la réaction S_N2.



- Tracer un graphe décrivant le profil énergétique pour cette réaction S_N2 à l'échelle microscopique.
- Mêmes questions (1 et 2) pour la réaction S_N1 suivante :



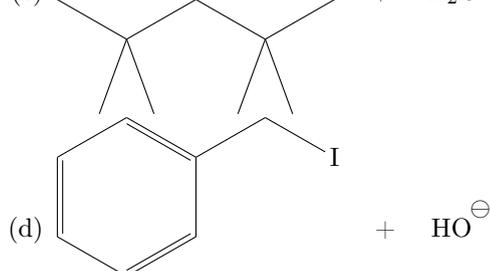
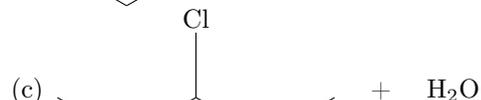
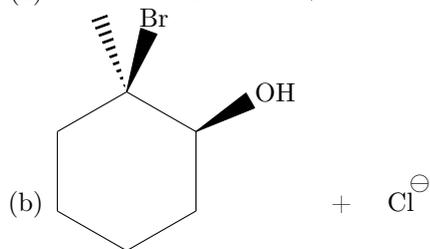
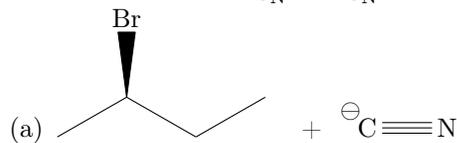
- Quelle est dans chaque cas l'étape cinétique déterminante ?
- Préciser sur ces profils les notions d'intermédiaire réactionnel et d'état de transition. Quelle différence existe-t-il entre ces deux notions ?
- Proposer une méthode expérimentale permettant de suivre la deuxième réaction.

Exercice n° 9 : Entraînement sur les réactions de substitution 🕒 ★

- Pour chacune des réactions proposées, donner l'argument principal qui fait que la réaction de substitution nucléophile a lieu suivant un mécanisme bimoléculaire. Écrire ce mécanisme en soignant les flèches de mouvement électronique.
 - 1-chlorobutane et ion méthanolate CH₃O[⊖].
 - 1-iodopropane et ammoniac.
 - 2-bromobutane et diméthylsulfure Me₂S dans la propanone (acétone).
- Faire de même pour les réactions de substitution nucléophile ci-dessous, qui suivent un mécanisme monomoléculaire.
 - 2-bromo-2-méthylpentane et ion cyanure CN[⊖].
 - chlorure de tertio-butyle et eau.
 - 1-iodo-1-phényléthane et triéthylamine Et₃N.

Exercice n° 10 : Conséquences d'un mécanisme S_N1 ou S_N2 🕒 ★★**1. Influence du substrat et du nucléophile**

Prévoir le mécanisme S_N1 ou S_N2 des réactions suivantes et donner le (ou les) produit(s) obtenu(s) :

**2. Influence du solvant**

(a) On fait réagir les ions hydroxyle à froid sur le (*R*)-2-iodopentane.

- Dans un solvant polaire aprotique, tel que le DMSO (diméthylsulfoxyde), le mélange possède-t-il à la fin de la réaction une activité optique ?
- La même réaction est conduite dans l'eau comme solvant, on mesure à la fin un pouvoir rotatoire nul. Expliquer.

(b) On place dans deux éprouvettes différentes du 1-chloro-1-méthylcyclohexane dans un mélange de solvant eau/alcool. Dans une des deux éprouvettes, on ajoute des ions iodure, dans l'autre des ions bromure, en même concentration.

- Quelle réaction sera la plus rapide ?
- Quel aurait été le résultat si on avait utilisé le 1-chloropropane ? Le solvant joue-t-il un rôle dans ce résultat ?

S'entraîner**Exercice n° 11** : Une évolution surprenante 🕒 ★★★

L'addition de nitrate d'argent sur un halogénoalcane permet de favoriser la rupture de la liaison carbone-halogène par précipitation de l'halogénure d'argent $\text{AgX}(s)$.

1. Quel est le produit normalement attendu lors de l'action d'une solution aqueuse de nitrate d'argent sur le 1-iodo-2,2-diméthylpropane ?
2. Le produit majoritairement formé est la 2-méthylbutan-2-ol. On observe également la formation de 2-méthylbut-2-ène et de nitrate de 1,1-diméthylpropyle. Proposer une explication.

Exercice n° 12 : Mécanismes S_N1' et S_N2' 🕒 ★★★

Justifier les deux résultats expérimentaux ci-dessous :

1. En solution dans l'éthanol, le (*E*)-2-chloro-2-méthyl-1-phénylbut-1-ène réagit selon un mécanisme monomoléculaire pour conduire au 1-méthoxy-3-méthyl-1-phénylbut-2-ène.
2. En présence d'une solution diluée d'éthanolate de sodium dans l'éthanol, le 3,3-dichloroprop-1-ène réagit suivant une réaction d'ordre 2. On obtient un produit de formule brute $\text{C}_5\text{H}_9\text{OCl}$.

Corrections

😊 | Correction de l'exercice n° 1 « Vrai ou faux ? » :

1. Vrai.
2. Faux. Il signifie que la réaction est d'ordre global 2.
3. Vrai. Il s'agit de la formation de l'intermédiaire réactionnel : le carbocation.
4. Vrai. Le carbocation doit être stabilisé par des effets électroniques (inductifs et/ou mésomères) donneurs pour se former rapidement. Il y a trois effets inductifs donneurs de groupes alkyles dans un carbocation tertiaire.
5. Faux. Elles ne peuvent pas l'être si l'atome de carbone porteur de l'halogène n'est pas asymétrique.
6. Vrai. La régiosélectivité est gouvernée par la règle de Saytsev.
7. Vrai si et seulement si aucun alcène susceptible d'être formé n'est conjugué. L'alcène majoritaire est, d'une manière générale, l'alcène le plus stable.
8. Vrai.

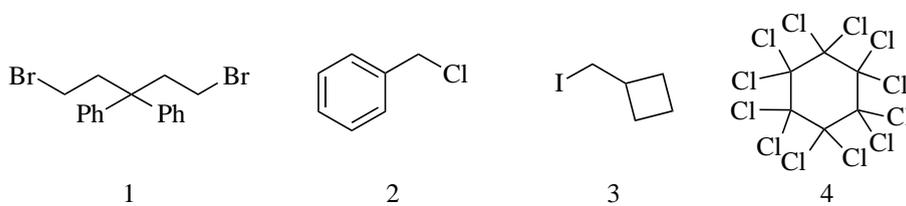
😊 | Correction de l'exercice n° 2 « Nomenclature : dans un sens ... » :

Les produits sont successivement :

- le 2-chloro-3-méthylbutane,
- le 1-bromo-2-iodo-4-méthylcyclohexane,
- le 1,1-difluorocyclohexylméthane,
- le 1-chloro-2-phénylpropane.

😊 | Correction de l'exercice n° 3 « ...et dans l'autre » :

Les formules topologiques des molécules sont données successivement ci-dessous :



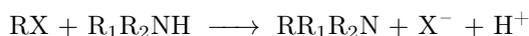
😊 | Correction de l'exercice n° 7 « Synthèse de cours » :

Un halogénoalcane peut former :

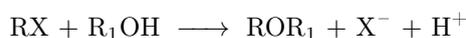
- ▶ un alcool, par réaction avec l'anion HO^- (ou l'eau) :



- ▶ une amine, par réaction avec l'ammoniac NH_3 (ou une amine $\text{R}_1\text{R}_2\text{NH}$) :



- ▶ un étheroxyde, par réaction de Williamson avec un alcool :



- ▶ un nitrile, par réaction avec l'anion cyanure :

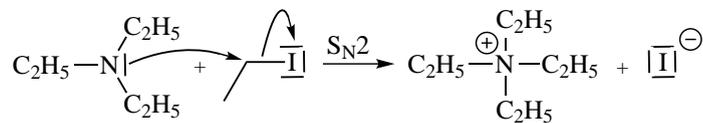


- ▶ un ester, par réaction avec un anion carboxylate :

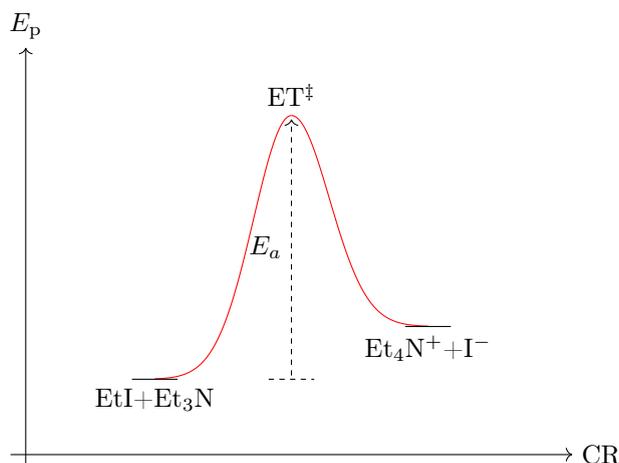


😊 | Correction de l'exercice n° 8 « S_N1 et S_N2 » :

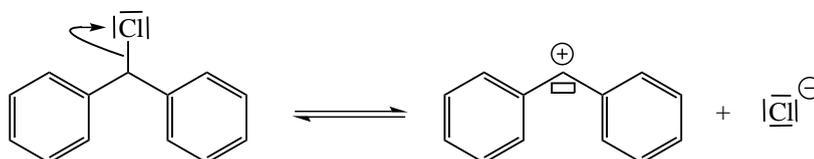
1. L'amine tertiaire (triéthylamine) est un bon nucléophile. Il réagit rapidement avec l'iodoéthane (halogénoalcane primaire) selon un mécanisme bimoléculaire :



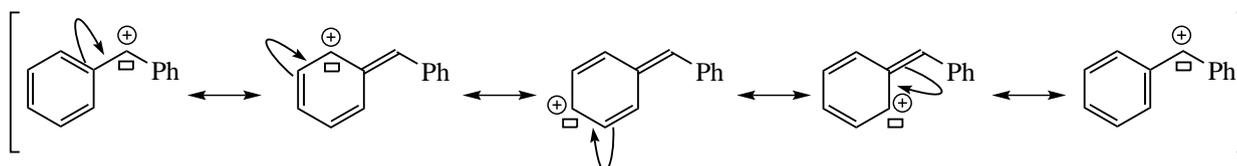
2. Nous retrouvons le profil d'un mécanisme en une seule étape :



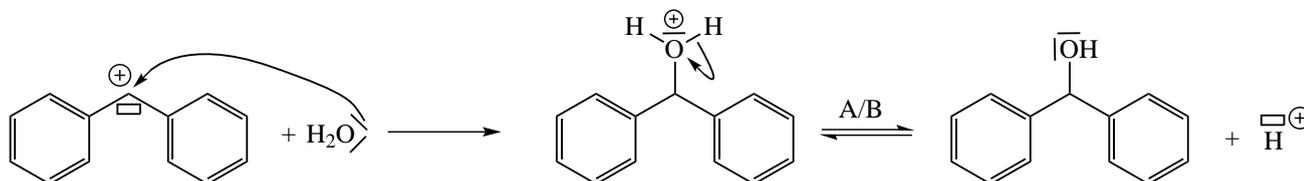
3. Le chloroalcane est secondaire et il donne naissance à un carbocation stabilisé par mésomérie. L'eau étant vraisemblablement le solvant (polaire et protique), un mécanisme de substitution nucléophile monomoléculaire sera favorisé :



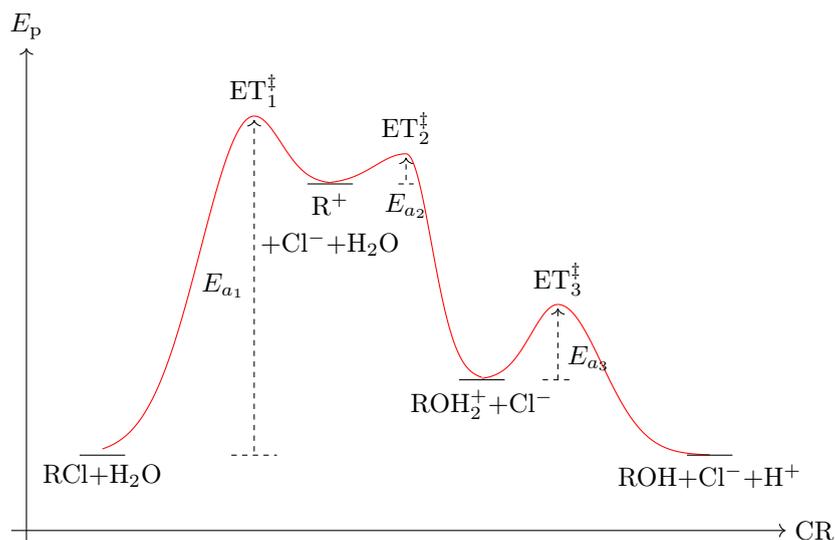
Voici une partie des formes mésomères que l'on peut écrire sur le carbocation (les autres sont obtenues en délocalisant la charge sur le second cycle benzénique).



Le mécanisme s'achève par la réaction avec l'eau suivie d'une déprotonation.



Le carbocation obtenu est stabilisé par mésomérie. Le profil énergétique est représenté ci-dessous :



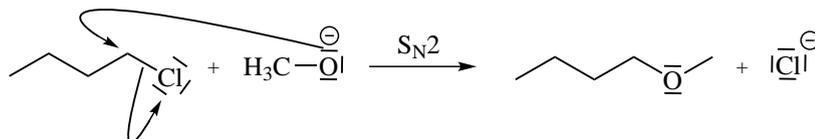
4. Pour le mécanisme S_N2 , la réponse est triviale : il s'agit de l'unique étape de la réaction. En revanche, pour le mécanisme monomoléculaire, le profil énergétique rappelle que le carbocation est un intermédiaire réactionnel : une espèce haute en énergie, difficile à former et qui réagit rapidement. L'étape de sa formation (la première étape du mécanisme) est donc l'étape cinétiquement déterminante.
5. Les états de transition correspondent à des maxima d'énergie potentielle. Ils ne sont ni isolables, ni détectables. Dans le mécanisme S_N2 , il n'y en a qu'un (ET_1^\ddagger) et dans la réaction suivant un mécanisme S_N1 , il y en a deux (ET_1^\ddagger et ET_2^\ddagger). Un intermédiaire réactionnel est une espèce détectable mais non isolable car sa durée de vie est courte (son énergie est élevée), il se trouve tout de même à un minimum local de la courbe $E_p = f(CR)$. Il n'y en a pas en S_N2 et un (le carbocation) en S_N1 .
6. Lors de la seconde réaction, des ions (H^+ et Cl^-) se forment dans le milieu. L'avancement de la réaction peut être suivi par conductimétrie.



Correction de l'exercice n° 9 « Entraînement sur les réactions de substitution et d'élimination » :

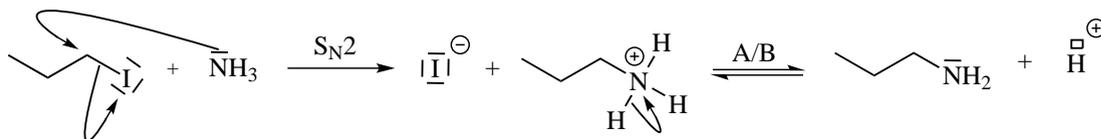
1. Commençons par des mécanismes S_N2 :

(a) La réaction met en jeu un halogénoalcane *primaire* avec un *bon nucléophile* :

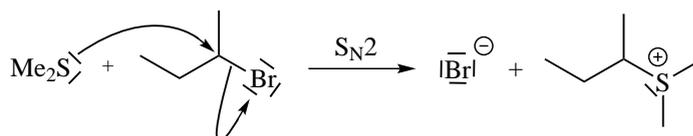


Avec un dérivé halogéné primaire, la formation du carbocation est très difficile : nous avons ainsi écarté un mécanisme S_N1 .

(b) Le dérivé halogéné est à nouveau *primaire*, l'anion iodure est de plus un excellent nucléofuge :

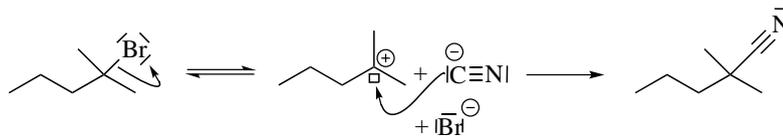


(c) Le diméthylsulfure Me_2S est un nucléophile polarisable (le soufre appartient à la troisième période de la classification périodique). La classe de l'halogénoalcane ne permet pas de trancher, mais l'acétone est un solvant aprotique polaire : la substitution est bimoléculaire.

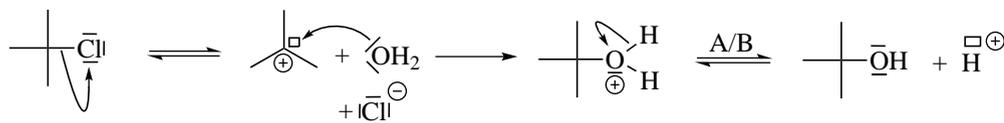


2. La classe de l'halogénoalcane est un facteur important. Plus l'halogénoalcane est substitué, plus les effets inductifs des groupes alkyles stabilisent le carbocation.

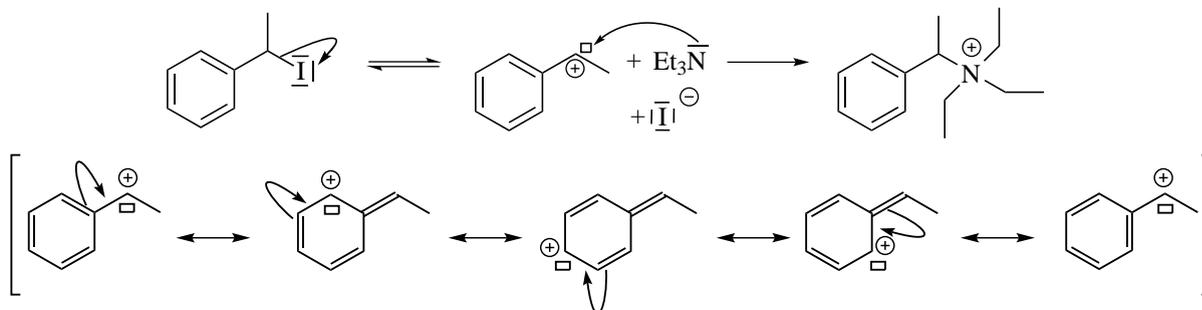
(a) Le bromoalcane est tertiaire : il peut donner un carbocation stabilisé par trois effets inductifs donneurs de groupes alkyles.



- (b) Le carbocation *tertiobutyle* est tertiaire et l'eau est un solvant polaire, protique et dissociant. Les conclusions de la question précédente sont valables ici également :



- (c) Le carbocation est certes secondaire, mais il est stabilisé par effet mésomère donneur du groupe phényle : il se forme donc relativement vite.

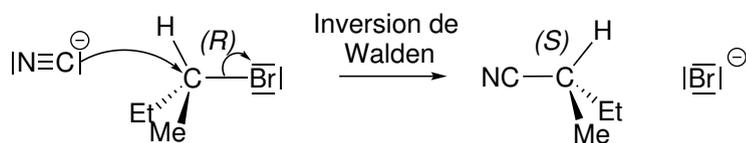




Correction de l'exercice n° 10 « Conséquences d'un mécanisme S_N1 ou S_N2 » :

1. Influence du substrat et du nucléophile

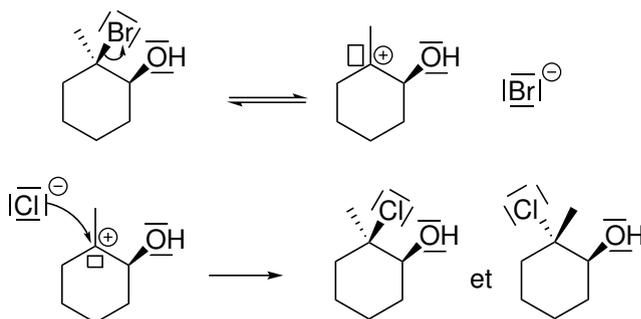
- (a) L'atome de carbone fonctionnel est **secondaire** et ne permet pas de trancher entre un mécanisme de type S_N1 ou S_N2 . Par contre le nucléophile utilisé ici est un **nucléophile fort** favorisant une S_N2 . Le mécanisme s'écrit donc comme suit :



Remarque

Il y a inversion de WALDEN au niveau de l'atome de carbone asymétrique. La réaction est **énantiospécifique**.

- (b) Le carbone fonctionnel est tertiaire, donc le mécanisme est celui d'une S_N1 :



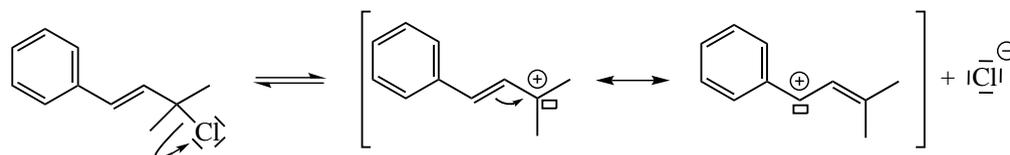
Les deux demi-plans du carbocation peuvent être attaqués, on obtient donc un mélange de deux diastéréoisomères (1*S*,2*R*)- et (1*S*,2*S*)-2-chloro-2-méthylcyclohexan-1-ol.

- (c) Le carbone fonctionnel est **secondaire** mais il est très encombré ce qui défavorise une attaque de type S_N2 . De plus l'eau est un nucléophile faible. Le mécanisme le plus probable est donc la S_N1 .
- (d) Le carbone fonctionnel est **primaire** mais le carbocation qui en est issu est fortement stabilisé par l'effet +M du groupement phényle, le mécanisme le plus probable est donc à nouveau de type S_N1 .
- ### 2. Influence du solvant

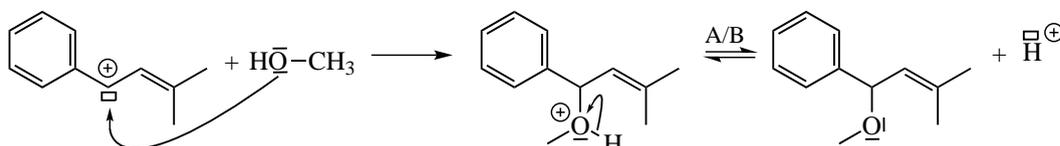
- (a) Le 2-iodopentane est un halogénoalcane secondaire.
- L'utilisation de l'ion hydroxyde, bon nucléophile car chargé et d'un solvant polaire aprotique favorisent un mécanisme de type S_N2 . On obtient alors majoritairement le (*S*)-pentan-2-ol et le mélange a une activité optique.
 - L'eau est un solvant protique très polaire : elle favorise donc un mécanisme de type S_N1 qui conduit à un mélange racémique sans activité optique.
- (b) Le 1-chloro-1-méthylcyclohexane est un halogénoalcane tertiaire. Le mécanisme de la réaction est donc très probablement un mécanisme de type S_N1 . La vitesse de la réaction ne dépend par conséquent pas du nucléophile et la vitesse de la réaction sera la même dans les deux éprouvettes.
- Le 1-chloropropane est un halogénoalcane primaire, le mécanisme de la réaction sera donc très probablement un mécanisme de type S_N2 .


Correction de l'exercice n° 12 « Mécanismes S_N1' et S_N2' » :

1. Le (*E*)-3-chloro-3-méthyl-1-phénylbut-1-ène peut, par départ d'un atome de chlore, donner un carbocation stabilisé par mésomérie :



D'autres formes mésomères font intervenir le cycle aromatique. Elles ne sont pas représentées ici. Les deux formes mésomères ci-dessus montrent que les atomes de carbone C_1 et C_3 ont des propriétés électrophiles. Si nous écrivons la seconde étape de la S_N1 sur la deuxième forme limite, nous obtenons :



Rappelez-vous qu'un mécanisme est un modèle permettant de représenter ce qui se déroule à l'échelle moléculaire. Parce qu'il est assez difficile de représenter les mouvements électroniques sur l'hybride de résonance, un mécanisme sera toujours écrit sur une structure à électrons localisés

Ce mécanisme, dans lequel le nucléophile attaque un site électrophile conjugué du site « naturel » de substitution, est appelé S_N1' .

2. À l'instar de l'exemple précédent, le 3,3-dichloroprop-1-ène contient également un système allylique présentant des carbones C_1 et C_3 électrophiles. L'atome de carbone C_3 est porteur d'une forte charge $+\delta$ car il est plutôt pauvre en électrons du fait de la présence des deux atomes de chlore électro-négatifs. Cette charge déforme le nuage électronique de la double liaison (polarisable) entre C_1 et C_2 , ce qui se traduit par un appauvrissement en électrons au niveau de C_1 . Ce dernier est donc susceptible de réagir avec un bon nucléophile. La réaction étant d'ordre 2, il s'agit d'une S_N2' :

