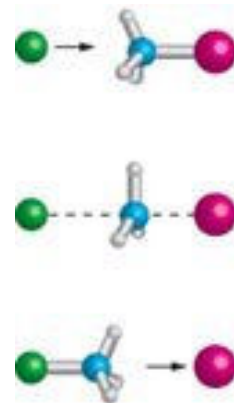


CHIMIE ORGANIQUE

(SUITE...)



PLAN DU COURS

Chapitre 1 : Les organomagnésiens mixtes ; additions nucléophiles

I Préparation et propriétés générales

- 1) Les halogénures d'alkylmagnésium
- 2) Autres organométalliques : l'exemple des organolithiens
- 3) Magnésiens vinyliques et acétyléniques

II Réactivité nucléophile des organomagnésiens

- 1) Addition nucléophile au groupe carbonyle
- 2) Additions nucléophiles sur les dérivés d'acides carboxyliques
- 3) Addition nucléophile sur le dioxyde de carbone
- 4) Ouverture des époxydes

Chapitre 2 : Les composés à liaison simple carbone-hétéroatome

I Les halogénéoalcanes

- 1) Définition, nomenclature, classe
- 2) Origine et utilisations
- 3) Propriétés de la liaison C – X
- 4) Quelques propriétés physiques
- 5) Réactivité, basée sur la rupture hétérolytique de la liaison C – X

II Les alcools et les éthers

- 1) Définition, nomenclature, classe
- 2) Origine et utilisations
- 3) Propriétés des liaisons C – O et O – H
- 4) Quelques propriétés physiques
- 5) Réactivité : acido-basicité, nucléophilie-électrophilie, oxydoréduction

III Les amines

- 1) Définition, nomenclature, classe
- 2) Origine et utilisations
- 3) Les propriétés des liaisons C – N et N – H
- 4) Quelques propriétés physiques
- 5) Réactivité : acido-basicité, nucléophilie-électrophilie

Chapitre 3 : Les réactions de substitution nucléophile

I Le mécanisme bimoléculaire S_N2

- 1) Présentation sur le cas de la réaction de l'ion iodure avec le (*R*)-2-bromobutane dans l'acétone
- 2) Nucléophiles oxygénés
Synthèse des éthers par la méthode de Williamson
- 3) Nucléophiles azotés
Réaction d'alkylation des amines d'Hofmann

II Le mécanisme unimoléculaire S_N1

- 1) Présentation sur le cas de l'hydrolyse du (*R*)-3-chloro-3-méthylhexane
- 2) Alcoolyse d'un halogénéoalcane

III Compétition entre les deux mécanismes

- 1) Facteur principal : la classe du substrat
- 2) La nature du nucléophile
- 3) La nature du solvant

IV Substitution d'un groupe hydroxyle par un halogène

- 1) La méthode au tosylate
- 2) Traitement des alcools par HX concentré
Réactif de Lucas ; test de Lucas
- 3) Utilisation de réactifs spécifiques en solvant non aqueux : SOCl₂, PCl₅, PBr₃

Chapitre 4 : Les réactions d'élimination ; compétition élimination/substitution

I Les mécanismes E2 et E1

- 1) Le mécanisme bimoléculaire E2
- 2) Le mécanisme unimoléculaire E1
- 3) Compétition entre E2 et E1
- 4) Régiosélectivité et diastéréosélectivité : règle de Saystev

II Compétition entre élimination et substitution

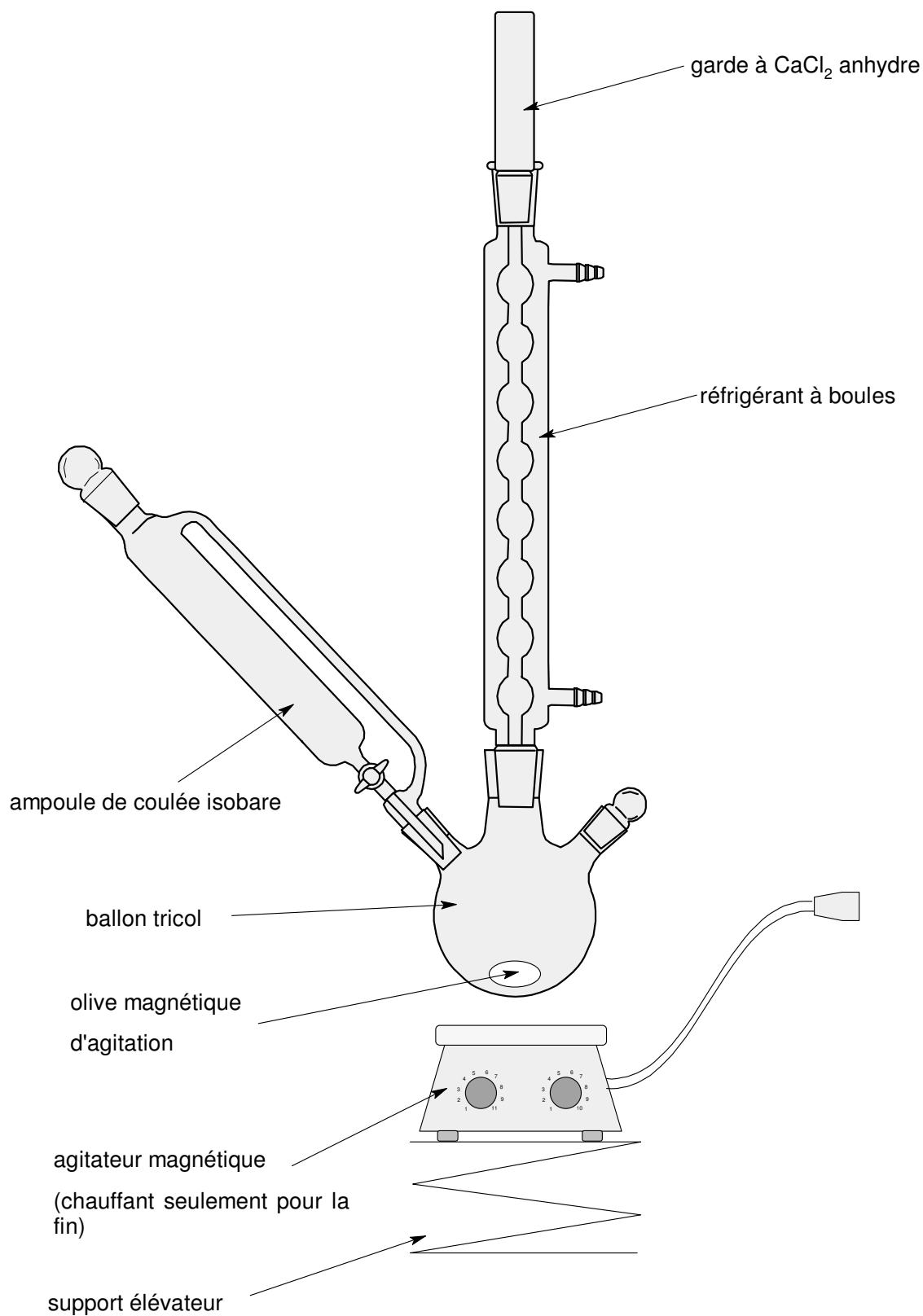
- 1) Influence de la température
- 2) Critères de basicité et de nucléophilie

III La déshydratation des alcools

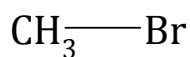
- 1) Alcools primaires
- 2) Alcools tertiaires
- 3) Alcools secondaires
- 4) Cas des éthers mixtes

DOCUMENTS

Document 1 : Le montage de synthèse d'un organomagnésien



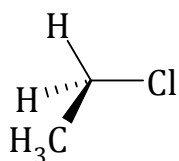
Document 3 : Quelques halogénoalcanes



bromométhane

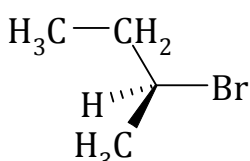
(insectide gazeux pour enfumages,
aujourd'hui interdit !)

primaire :



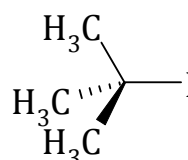
chloroéthane
ou
chlorure d'éthyle

secondaire :



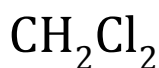
(*S*)-2-bromobutane
ou
bromure de (*S*)-*sec*-butyle

tertiaire :



2-iodo-2-méthylpropane
ou
iodure de tertiobutyle

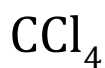
Solvants polychlorés :



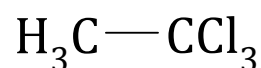
dichlorométhane
ou chlorure de
méthylène



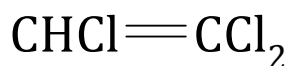
trichlorométhane
ou chloroforme



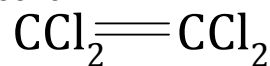
tétrachloro-
méthane ou
tétrachlorure
de carbone



1,1,1-trichloroéthane

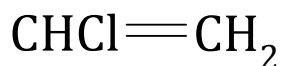


trichloroéthylène



perchlorure d'éthylène

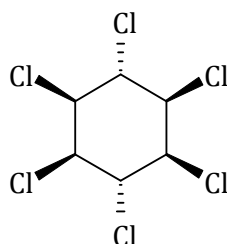
Le chlorure de vinyle : 35 millions de tonnes produites par an !



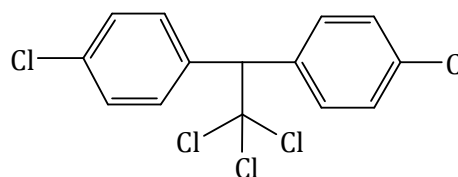
chloroéthène ou chlorure de vinyle
(CVM : chlorure de vinyle monomère)

Des insecticides très nocifs :

Lindane



DDT



Document 4 : Tableaux de données

Tableau 1 : Propriétés comparées de molécules $\text{CH}_3 - \text{X}$

Molécule	Longueur de liaison CX (nm)	Moment dipolaire (D) (eau=1,86 D)	Énergie de liaison CX ($\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$)	Énergie de dissociation ionique CX ($\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$)	Polarisabilité de CX relative à la liaison CC
$\text{CH}_3 - \text{H}$	0,11	0	410		1,29
$\text{CH}_3 - \text{F}$	0,14	1,86	460	1900	1,19
$\text{CH}_3 - \text{Cl}$	0,18	1,89	360	1300	4,92
$\text{CH}_3 - \text{Br}$	0,19	1,82	300	1200	7,0
$\text{CH}_3 - \text{I}$	0,21	1,62	240	1100	10,9
$\text{CH}_3 - \text{NH}_2$	0,15	1,31	300	2200	1,15
$\text{CH}_3 - \text{OH}$	0,14	1,70	360	2200	1,11

Tableau 2 : température d'ébullition de l'éthane et des dérivés $\text{CH}_3 - \text{CH}_2 - \text{X}$

X dans $\text{CH}_3 - \text{CH}_2 - \text{X}$	T_{eb} ($^{\circ}\text{C}$)
H	-88,8
F	-37,7
Cl	12,3
Br	38,4
I	72,3
NH_2	16,6
OH	78,5

Tableau 3 : électronégativités de Pauling

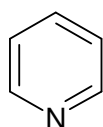
H : 2,2

C : 2,5	N : 3,0	O : 3,5	F : 4,0
			Cl : 3,2
			Br : 3,0
			I : 2,7

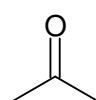
Document 5 : Caractéristiques des principaux solvants

Solvants protiques		
Solvants	ϵ	μ (D)
Acide acétique	6,15	1,68
Éthanol	24,5	1,74
Méthanol	32,7	1,71
Éthane-1,2-diol (glycol)	37,7	2,28
Eau	78,4	1,80

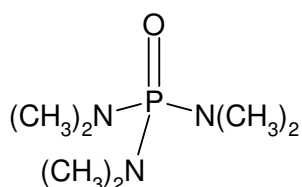
Solvants aprotiques		
Solvants aprotiques apolaires ou peu polaires		
	ϵ	μ (D)
Hexane	1,88	0,00
CCl ₄	2,24	0,00
Benzène	2,28	0,00
Et ₂ O (éther)	4,34	1,30
CHCl ₃ (chloroforme)	4,81	1,15
CH ₃ CO ₂ Et (acétate d'éthyle)	6,02	1,88
THF	7,58	1,75
CH ₂ Cl ₂ (dichlorométhane)	8,93	1,55
Solvants aprotiques très polaires		
	ϵ	μ (D)
Pyridine	12,4	2,37
Acétone	20,7	2,86
HMPA	29,6	5,55
DMF	37,0	3,87
DMSO	46,7	3,90



pyridine

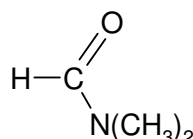


acétone
(propanone)



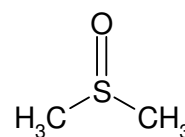
HMPA

HexaMéthylPhosphorotriAmide



DMF

DiMéthylFormamide



DMSO

DiMéthylSulfOxyde

Document 6 : Principaux alcools

NOM	PRÉPARATION	UTILISATIONS
Méthanol	Hydrogénation catalytique du monoxyde de carbone.	Solvant de corps gras, d'huiles, de résines, de nitrocellulose ; production de colorants, de formaldéhyde, de solutions antigel, de carburants spéciaux, de matières plastiques.
Éthanol	Hydratation directe de l'éthylène.	Solvant de produits tels que laques, peintures, vernis, colles, produits pharmaceutiques, explosifs; solvant dans la synthèse de certains composés à haut poids moléculaire.
Iso-propanol	Hydratation indirecte du propylène par l'acide sulfurique à 75%, puis hydrolyse.	Solvant pour huiles, gommes, alcaloïdes, résines ; production d'acétone, de savons, de solutions antiseptiques.
Propan-1-ol	Sous-produit de l'oxydation à l'air de mélanges de propane et de butane.	Solvant pour laques, résines, revêtements, films, cires ; liquide de frein ; production de l'acide propionique et de plastifiants.
<i>n</i> -Butanol	Synthèse à partir d'éthanol ou d'acétylène.	Solvant pour nitrocellulose, éthyl-cellulose, laques, plastiques urée-formaldéhyde, urée-mélatamine ; diluant de fluides hydrauliques ; solvant de médicaments.
Isobutanol	Synthèse à partir d'oxyde de carbone et d'hydrogène à haute pression, puis distillation des produits formés.	Solvant pour fluides de freins à base d'huile de ricin ; substitut de l'alcool <i>n</i> -butylique pour la synthèse des résines uréiques.
Butan-2-ol	Hydratation du butane formé dans le craquage du pétrole.	Synthèse de produits chimiques tels que la méthyl-éthylcétone ; solvant des laques à nitrocellulose ; fabrication de liquides de freins, huiles spéciales.
Ethylène glycol	Oxydation de l'éthylène en glycol.	Fluide de dégivrage, antigel, liquide de freins ; production d'explosifs ; solvant pour teintures, huiles, résines, vernis, encres, colorants.
Diéthylène glycol	Sous-produit de la production d'éthylène glycol.	Solvant pour colorants, résines ; agent anti-fuite.
Triéthylène glycol	Sous-produit de la production d'éthylène glycol.	Désinfectants et déshumidifiants de l'air ; production de résines, agents plastifiants.
Glycérol (glycérine ; propane-1,2,3-triol)	Traitement des graisses dans la fabrication des savons ou à partir du propylène.	Production de résines alkydes, explosifs, cellophane ; humidifiant du tabac.
Sorbitol	Réduction du sucre, souvent sucre de maïs, par l'hydrogène.	Édulcorant artificiel; cholérétique ; source d'alcool dans la fabrication de résines.
Cyclohexanol	Hydrogénation catalytique du phénol ou oxydation catalytique du cyclohexane à l'air.	Produit intermédiaire dans la synthèse des produits chimiques utilisés dans la production du Nylon ; stabilisateur et homogénéisant de savons et détergents synthétiques ; solvant.

Référence : www.alyon.org/InfosTechniques/chimie/principaux_alcools.html

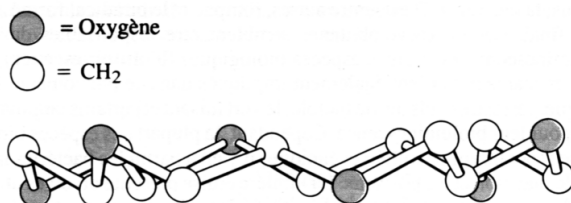
Document 7 : Éthers-couronne et cryptands

Certains polyéthers cycliques permettent de séquestrer des cations

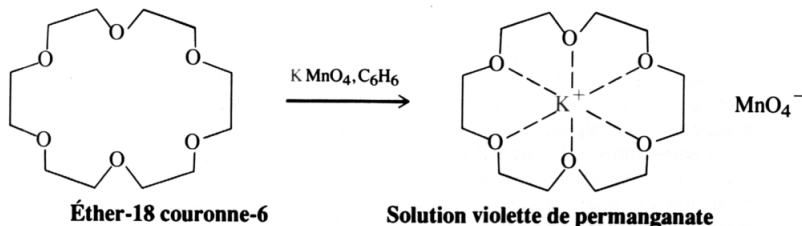
Certains éthers cycliques contenant de multiples fonctions éther présentent un extraordinaire pouvoir de solvation. Ceux dérivant de l'éthanediol-1,2 comme motif répétitif sont appelés des **éthers-couronnes** parce que les molécules, à l'état cristallin, adoptent une conformation ressemblant à une couronne, et il est vraisemblable qu'il en soit également ainsi en solution. Le polyéther-18 couronne-6 est présenté dans la figure 9.3. Le nombre 18 indique le nombre total d'atomes du cycle, tandis que le chiffre 6 se réfère au nombre d'oxygènes présents dans le cycle.

FIGURE 9.3

L'arrangement structural en couronne de l'éther-18 couronne-6.



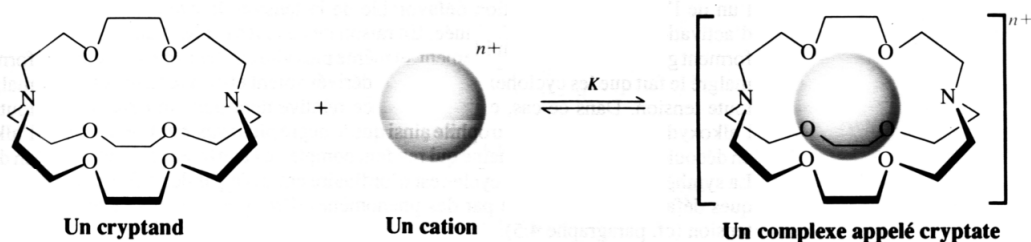
Les éthers-couronnes sont caractérisés par une remarquable aptitude à se lier fortement aux cations, tels que ceux que l'on rencontre dans les sels ordinaires, ce qui les rend solubles dans les solvants organiques. Le permanganate de potassium par exemple, un solide violet foncé, tout à fait insoluble dans le benzène, est facilement dissout dans ce solvant si on y ajoute de l'éther-18 couronne-6. Cette solution est très utile parce qu'elle permet de réaliser des oxydations par le permanganate de potassium dans des solvants organiques. La dissolution est rendue possible grâce à la solvation efficace de l'ion métallique par les six oxygènes de la couronne :



Le gabarit de la « cavité » de l'éther-couronne peut être façonné pour permettre la séquestration sélective de seulement certains cations, en l'occurrence ceux dont le rayon ionique s'adapte le mieux au polyéther. Ce concept a été étendu avec succès dans une perspective tridimensionnelle grâce à la synthèse d'éthers polycycliques, encore appelés **cryptands** (*kryptos*, grec, caché), qui sont très sélectifs dans la séquestration des métaux alcalins et autres métaux (figure 9.4).

FIGURE 9.4

La séquestration d'un cation par un éther polycyclique (cryptand) sous forme d'un complexe (cryptate). Le système présenté se lie sélectivement à l'ion potassium, avec une constante de liaison K valant 10^{10} . L'ordre de sélectivité est $K^+ > Rb^+ > Na^+ > Cs^+ > Li^+$. La constante de liaison vis-à-vis du lithium est environ égale à 100. Ainsi, la valeur de K relative à cette série de métaux alcalins, s'étend au total sur huit ordres de grandeur.



Référence : Chimie organique, Vollhardt, De Boeck

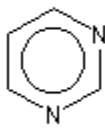
Document 8 : Principales amines

- **Amines acycliques**

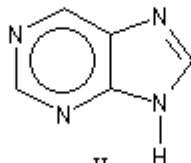
Les amines acycliques forment des séries homologues appartenant aux trois classes. Les amines et des diamines simples qui sont assez volatiles possèdent une odeur souvent nauséabonde. Celle de la triméthylamine rappelle le poisson pourri. La pentane-1,5-diamine qui se forme lors de la décomposition des protéines s'appelle vulgairement *cadavérine*.

- **Bases puriques et pyrimidiques**

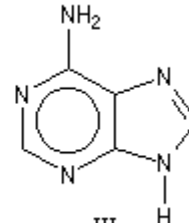
Les bases pyrimidiques et puriques, dérivées respectivement de la *pyrimidine* (I), de la *purine* (II), sont des constituants des acides nucléiques. L'*adénine* (III), intervient dans la structure de l'ATP.



I

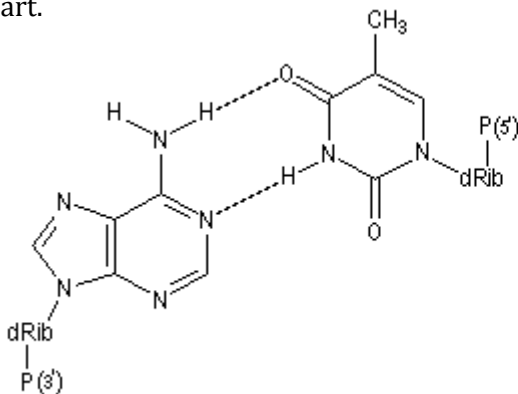


II

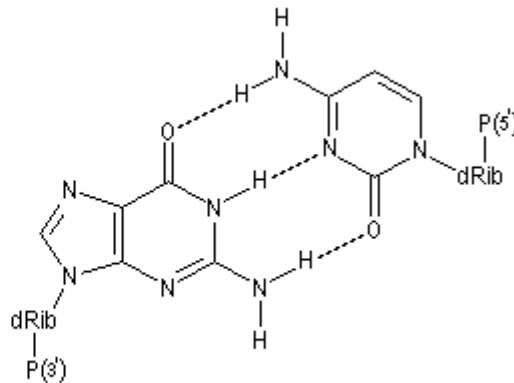


III

La structure en double hélice de l'ADN est assurée grâce à l'appariement de paires de bases par l'intermédiaire de **liaisons hydrogène**. Adénine-thymine d'une part, guanine-cytosine d'autre part.



Paire A - T

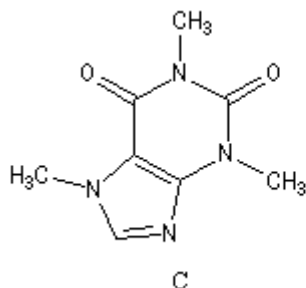


Paire G - C

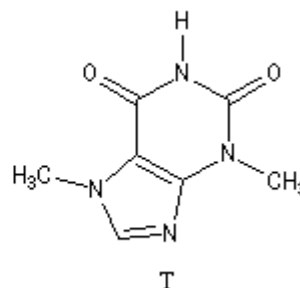
- **Alcaloïdes**

Les amines d'origine végétale s'appellent *alcaloïdes* en raison de leurs propriétés basiques. Donnons quelques exemples d'alcaloïdes et de leurs dérivés :

⇒ La caféine (C) peut être extraite du café et du thé. La *théobromine* (T) est contenue dans le cacao.



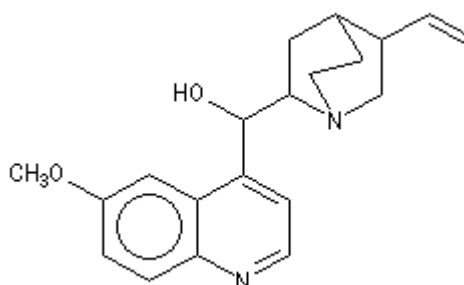
C



T

⇒ La quinine, présente dans l'écorce de quinquina, fut le premier médicament contre le paludisme.

Sa synthèse totale a été réalisée en 1944 par R. B. Woodward et W. von Doering. Le professeur R. B. Woodward (Université de Harvard) est considéré comme l'un des chimistes organiciens les plus brillants du 20^{ème} siècle. Le prix Nobel de chimie lui a été attribué en 1965 pour l'ensemble de ses travaux de synthèse organique et notamment la synthèse totale de



nombreux composés complexes d'origine naturelle. Parmi les nombreuses anecdotes qui émaillent la carrière de ce chimiste hors du commun, signalons simplement qu'il conçut les grandes lignes de la synthèse de la quinine alors qu'il était encore jeune élève au lycée. R. B. Woodward est décédé en 1979.

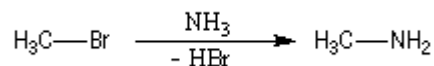
⇒ Certains alcaloïdes sont des poisons violents. La *strychnine* et la *brucine* sont présentes à l'état naturel dans la noix vomique. Elles ont été utilisées comme poison de flèche. La *coniine* est un dérivé de la pipéridine. La coniine est la 2-propylpipéridine. A. Ladenburg a séparé les deux énantiomères en 1886.

La (*S*)-(-)-coniine est l'un des alcaloïdes de *Cicuta maculata*, une ombellifère plus connue sous le nom de *ciguë*. On la trouve dans la nature le long des chemins. Ce poison était utilisé par les grecs pour exécuter les condamnés à mort. C'est après avoir absorbé une solution de ciguë que le philosophe Socrate, mourut en - 399.

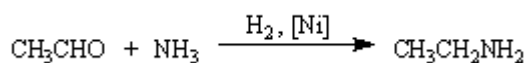
⇒ De nombreuses toxines possèdent dans leur molécule une ou plusieurs fonctions amine. La tétrodontoxine est présente à l'état naturel chez plusieurs animaux et notamment dans le poisson *tétron*. Les cuisiniers japonais doivent justifier d'un diplôme spécial pour préparer ce plat très apprécié de leurs compatriotes. C'est en effet l'un des poisons les plus violents connus. Sa structure a été déterminée conjointement par R. B. Woodward et T. Kishi en 1965.

• Quelques amines importantes industriellement

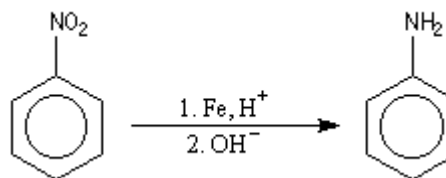
⇒ **La méthylamine** est utilisée comme solvant et comme matière première dans la synthèse de colorants et d'insecticides. Elle est préparée par alkylation de l'ammoniac.



⇒ **L'éthylamine** est utilisée comme solvant dans l'industrie du pétrole et en synthèse organique. Elle est préparée industriellement par amination réductrice de l'éthanal.



⇒ **L'aniline** est l'amine aromatique la plus importante. On l'obtient par réduction du nitrobenzène par un métal en milieu acide.



C'est un produit de base de l'industrie des colorants.

Référence de ce document : Cours de chimie Organique - G. Dupuis - Lycée Faidherbe de Lille
<http://www.faidherbe.org/site/cours/dupuis/accueil.htm>

EXERCICES

Chapitre 1

1 OUVERTURE DES ÉPOXYDES

Avec les époxydes substitués, cette réaction ne donne de bons résultats qu'avec les organolithiens. Mais le principe est exactement le même que s'il s'agissait d'un organomagnésien.

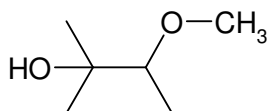
- 1) Soit l'action du propyllithium sur le 1,2-époxydiméthylpropane en solvant THF, puis hydrolyse acide. Prévoir le produit très majoritairement obtenu et écrire le mécanisme de sa formation.
- 2) Soit l'action du phényllithium sur le 2,3-époxydiméthylbutane de configuration *S*, dans l'éther anhydre, puis hydrolyse acide. Qualifier et justifier la régiosélectivité et la stéréospécificité observées.

2 IDENTIFICATION D'UN NITRILE

Un composé A de formule brute C_4H_7ON est traité par une quantité stœchiométrique de bromure de méthylmagnésium. Aucun dégagement de méthane n'a lieu. Après hydrolyse, en présence d'un excès d'acide, on isole un composé B, de formule $C_5H_{10}O_2$.

- 1) À partir de ces renseignements, montrer que A possède la fonction nitrile. Quelles fonctions possède la molécule B ?

B est traité à nouveau mole à mole par le bromure de méthylmagnésium. Après hydrolyse, on obtient :



- 2) En déduire la formule de B, puis la formule de A.

3 SYNTHÈSE MULTI-ÉTAPES

Donner les structures des composés A à M intervenant dans la séquence suivante.

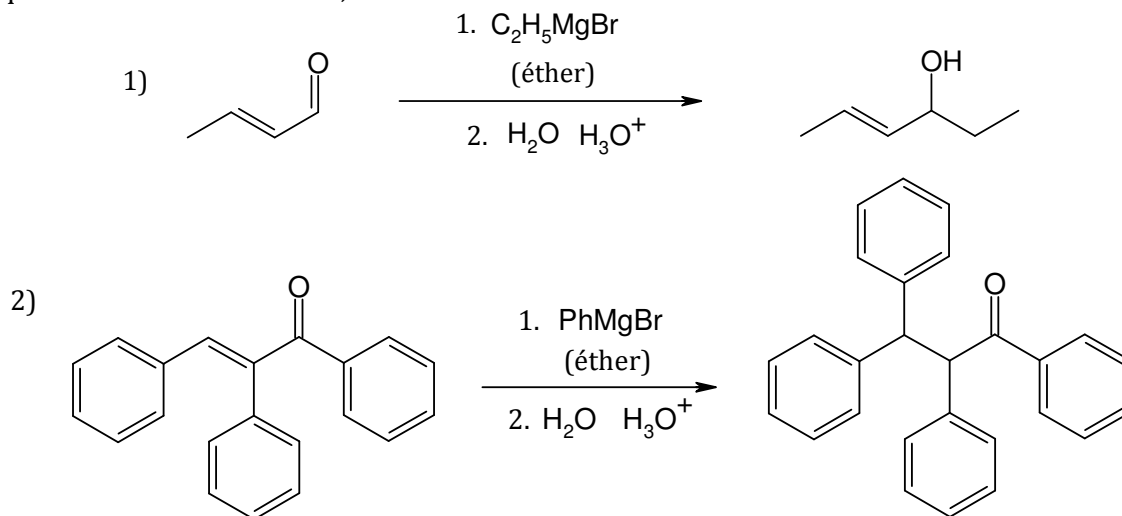
- 1) buta-1,3-diène + HBr $\xrightarrow{\text{ROOR}}$ A
- 2) A + Mg $\xrightarrow{\text{éthoxyéthane}}$ B
- 3) B + méthanal \rightarrow C $\xrightarrow{\text{H}_2\text{O}, \text{H}_3\text{O}^+}$ D
- 4) D + SOCl₂ \rightarrow E (remplace un groupe hydroxyle par un atome de chlore)
- 5) E + Mg $\xrightarrow{\text{éthoxyéthane}}$ F
- 6) F + CO₂ \rightarrow G $\xrightarrow{\text{H}_2\text{O}, \text{H}_3\text{O}^+}$ H
- 7) H + SOCl₂ \rightarrow I (remplace un groupe hydroxyle par un atome de chlore)
- 8) I + CH₃CH₂OH \rightarrow J (J est un ester et il y a libération de HCl)
- 9) J + HBr $\xrightarrow{\text{ROOR}}$ K
- 10) K + Mg $\xrightarrow{\text{éthoxyéthane}}$ L \rightarrow M + CH₃CH₂OMgBr

Le composé L n'est pas isolé.

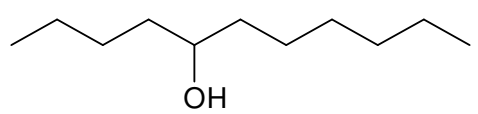
4 ADDITION DE MAGNÉSIENS SUR DES ALDÉHYDES OU DES CÉTONES α,β -INSATURÉS

Où se construit la liaison carbone-carbone dans la question 2 ? Interprétez en recherchant des formes mésomères du groupe carbonyle avec sa double liaison conjuguée...

Expliquer les résultats observés ; écrire les mécanismes réactionnels :



5 SYNTHÈSES MAGNÉSIENNES

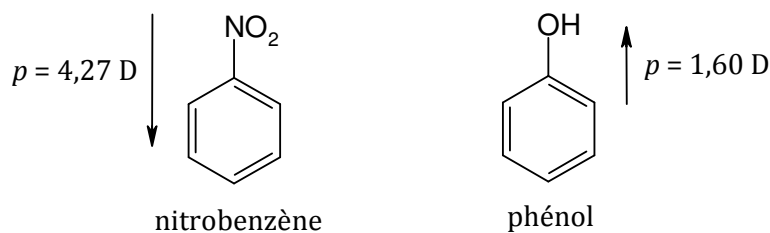
- 1) On dispose de propène, d'éthanoate d'éthyle et d'oxacyclopropane (oxyde d'éthylène) comme seuls réactifs organiques, ainsi que de tous les réactifs minéraux et solvants jugés nécessaires. Proposer une synthèse des produits suivants :
- pentan-1-ol ;
 - 3-méthylbutan-1-ol ;
 - 4-méthylheptan-4-ol.
- 2) On dispose d'hex-1-ène et de chlorure d'éthanoyle comme seuls réactifs organiques, ainsi que de tous les réactifs minéraux et solvants courants au laboratoire. Proposer une synthèse efficace :
- de l'octan-2-one ;
 - de l'undécan-5-ol (racémique) : 
- 3) Comment pourrait synthétiser l'octan-2-one à partir d'hex-1-ène et d'iodure de méthyle ? On dispose de tous les réactifs minéraux et solvants habituels du laboratoire, ainsi que de cyanure de sodium.

Chapitre 2

Revoir les exercices 3 à 7 et 10 du polycopié « Chimie organique » de première période.

6 LES NITROPHÉNOLS

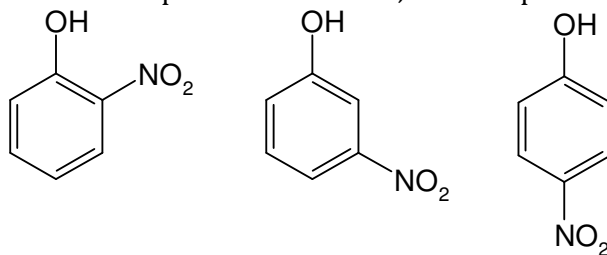
- 1) Les moments dipolaires du nitrobenzène et du phénol possèdent des orientations et des intensités très différentes, comme indiqué ci-dessous :



- a) Quelle est l'unité de moment dipolaire, de symbole D ? Donner sa valeur ou un ordre de grandeur dans l'unité du système international.
- b) Interpréter ces différences de sens et d'intensité du moment dipolaire en étudiant soigneusement les effets électroniques inductifs et mésomères des groupes nitro et hydroxyle.

2) Les trois nitrophénols

- a) Déterminer les moments dipolaires des ortho-, méta- et paranitrophénols :



- b) Le tableau ci-dessous donne les températures d'ébullition θ_{eb} des trois isomères du nitrophénol sous une pression $P = 70 \text{ mmHg}$. Interpréter ce tableau en précisant bien les interactions mises en jeu.

Espèce	orthonitrophénol	métanitrophénol	paranitrophénol
$\theta_{eb} \text{ (}^\circ\text{C)}$	116	194	201

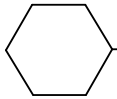
- c) On dépose une goutte d'une solution contenant ces trois nitrophénols dans le méthanol sur la ligne de base d'une plaque de silice pour CCM. On élue avec de l'éther de pétrole (rappel : c'est un mélange d'alcane à cinq ou six atomes de carbone).
 - Que signifient les initiales CCM ? Quelle est la formule de la silice ? Est-elle polaire ou apolaire ? Et l'éluant ?
 - Après élution, les taches sont révélées dans des vapeurs de diiode. On calcule alors le rapport frontal de chaque tache. Définir le rapport frontal.
 - Classer les trois nitrophénols par rapport frontal croissant en justifiant la réponse.

- 3) Attribuer les valeurs de pK_a suivantes : 7,2 ; 9,9 ; 15,9 aux alcools suivants, en justifiant :
 - éthanol ;
 - phénol ;
 - paranitrophénol.

Chapitre 3

7 MÉCANISME S_N2

- 1) On réalise des substitutions nucléophiles pour lesquelles la loi de vitesse est du type $v = k[RX][Nu]$.
 - a) On traite le (*S*)-2-bromo-1-phénylpropane par du cyanure de potassium en solution aqueuse. Quelle est la configuration du produit obtenu ?
 - b) On traite le (*S*)-2-bromopropanenitrile $Br - CH(CH_3) - C \equiv N$ par l'ion acétylure $HC \equiv C^-$. Quelle est la configuration du produit obtenu ?

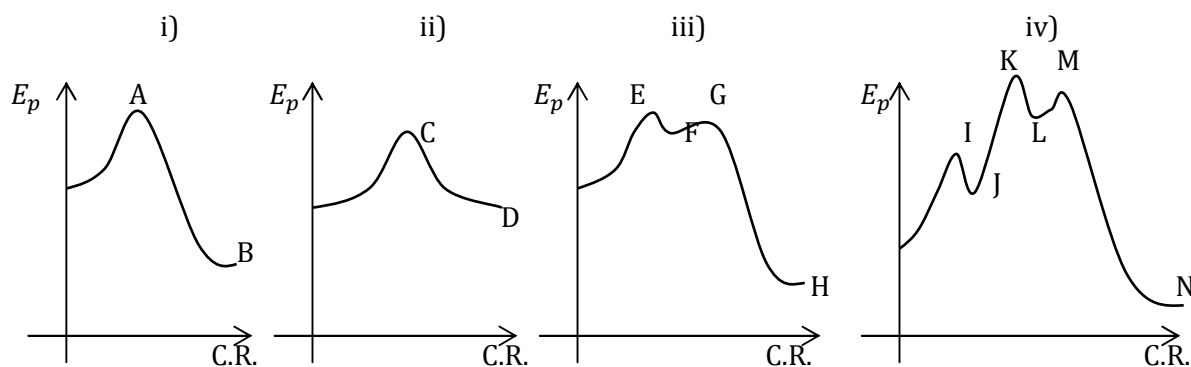
- 2) Classer chaque groupe de molécules ci-dessous dans l'ordre de réactivité croissante lors d'un processus S_N2 :
- a) CH_3CH_2Br , CH_3Br , $(CH_3)_2CHBr$;
- b) $(CH_3)_2CHCH_2CH_2Cl$, $(CH_3)_2CHCH_2Cl$, $(CH_3)_2CHCl$;
- c) CH_3CH_2Cl , CH_3CH_2I ,  Cl ;
- d) $(CH_3CH_2)_2CHCH_2Br$, $CH_3CH_2CH_2CH(CH_3)Br$, $(CH_3)_2CHCH_2Br$.
- 3) Le tableau suivant présente les résultats cinétiques des réactions de l'iodométhane CH_3I avec trois nucléophiles différents dans deux solvants différents :

Nucléophile	$k_{rel. CH_3OH}$	$k_{rel. DMF}$
Cl^-	1	$1,2 \cdot 10^6$
Br^-	20	$6 \cdot 10^5$
^-SeCN	$4 \cdot 10^3$	$6 \cdot 10^5$

Interpréter ces résultats du point de vue de la réactivité relative des nucléophiles dans différentes conditions.

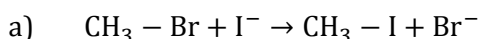
8 S_N2 OU S_N1 ?

- 1) Prédire et comparer les résultats stéréochimiques des réactions de substitution qui se produisent lorsque le (*S*)-2-bromobutane :
- a) est dissous dans l'acide méthanoïque ;
- b) est soumis à l'action du méthanoate de sodium dans le DMSO.
- 2) Restituer à chaque réaction ci-dessous le profil réactionnel qui lui correspond et écrire les structures de chaque espèce annotée sur les courbes d'énergie sous forme d'une lettre majuscule.
- a) $(CH_3)_3CCl + (C_6H_5)_3P \rightarrow$
- b) $(CH_3)_2CHI + KBr \rightarrow$
- c) $(CH_3)_3COH + HBr \rightarrow$
- d) $CH_3CH_2Br + NaOCH_2CH_3 \rightarrow$

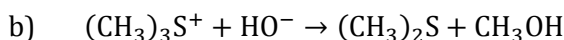


C.R. = coordonnée de réaction

- 3) Pour chacune des quatre réactions de substitution nucléophile suivantes, on demande
- d'identifier et d'écrire le mécanisme réactionnel ;
 - d'écrire la loi de vitesse de la réaction ;
 - d'interpréter la variation de la constante de vitesse avec le solvant (les valeurs fournies sont relatives à la valeur la plus faible de la série).

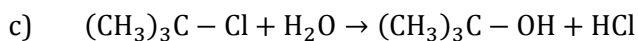


Solvant	Acide acétique	Acétone	Éthanol	Éthane-1,2-diol	Eau
ϵ	6,6	20,7	24,2	37,7	78,5
k_{rel}	26900	13000	65	21	1



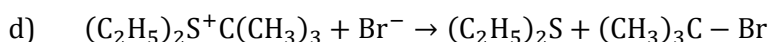
Solvant : mélange eau/éthanol

% d'eau	0	20	40	60	100
k_{rel}	19600	480	40	15	1



Solvant : mélange eau/éthanol

% d'eau	20	40	60
k_{rel}	1	74	850



Solvant	2-Méthylpropan-2-ol	Propan-2-ol	Éthanol	Méthanol	Eau
ϵ	12,2	18,3	24,2	32,6	78,5
k_{rel}	26900	13000	65	21	1

9 MÉCANISMES SIMULTANÉS

Le (*S*)-2-bromopentadécane a un pouvoir rotatoire spécifique $[\alpha]_D^{25^\circ} = +36,0^\circ$; celui du (*R*)-pentadécane-2-ol est de $-10,3^\circ$.

Soit un mélange des deux énantiomères du 2-bromopentadécane, possédant un pouvoir rotatoire spécifique de $[\alpha]_i = +30,0^\circ$. Ce mélange est mis à réagir avec une solution aqueuse diluée d'hydroxyde de sodium. On obtient, au bout d'une durée assez longue pour que la réaction soit considérée comme totale, les ions hydroxyde étant en quantité suffisante pour transformer tout le réactif, un mélange des deux énantiomères du pentadécane-2-ol. Ce mélange final a un pouvoir rotatoire spécifique $[\alpha]_f = -5,95^\circ$.

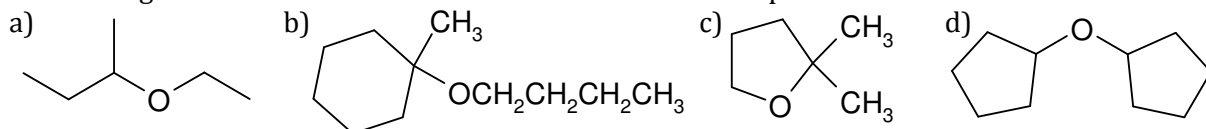
Durant toute l'expérience, la température est maintenue suffisamment basse pour que la quantité d'alcène formé soit négligeable.

- 1) Préciser la réaction effectuée en donnant son équation chimique.
Dans cette première question, on ne demande pas le mécanisme de la réaction.
- 2) Calculer les pourcentages des deux énantiomères contenus dans le mélange réactionnel initial. Même question pour le mélange final.
- 3) Quels sont les deux mécanismes limites possibles envisageables pour la réaction écrite au 1) ? Les écrire très soigneusement.
Montrer que l'intervention d'un seul de ces mécanismes ne peut pas rendre compte des résultats expérimentaux.
- 4) On admet que les deux mécanismes interviennent simultanément : déterminer le taux de mécanisme S_N1 (noté p) et le taux de mécanisme S_N2 (noté $(1 - p)$).
Remarque : $100p$ est appelé « pourcentage de racémisation » et $100(1 - p)$ « pourcentage d'inversion ».
- 5) Quelles conditions expérimentales faut-il choisir (concentration d'hydroxyde de sodium, nature du solvant) pour favoriser l'inversion ? Justifier la réponse de manière approfondie.

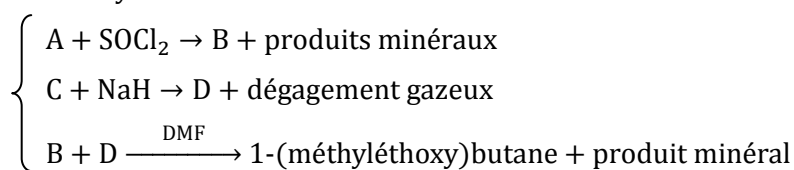
10 SYNTHÈSES D'ÉTHERS

La méthode de Williamson est la méthode la plus employée pour synthétiser des éthers, mais elle n'est pas toujours utilisable...

- 1) Proposer des synthèses efficaces de chacun des éthers suivants, en employant des halogénoalcanes ou des alcools comme substrats de départ.

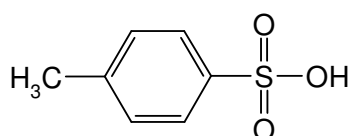


- 2) Identifier les composés organiques A, B, C et D, et trouver les produits minéraux intervenant dans la synthèse suivante :

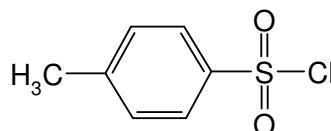


11 MÉTHODE AU TOSYLATE

Le chlorure de tosylo **A** est le chlorure de l'acide paratoluènesulfonique :



acide paratoluènesulfonique
symbolisé TsOH

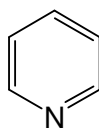


chlorure de tosylo **A**
symbolisé TsCl

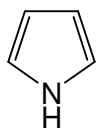
- 1) Par analogie avec la transformation d'un acide carboxylique en chlorure d'acyle correspondant, ou d'un alcool en son dérivé chloré correspondant, proposer un réactif inorganique spécifique du laboratoire pour préparer **A** à partir de l'acide paratoluènesulfonique et écrire l'équation chimique de la réaction.

Le chlorure de tosylo réagit avec le (*S*)-octan-2-ol dans la pyridine pour conduire à un tosylate **B**, ester de l'acide paratoluènesulfonique, symbolisé TsOR.

On rappelle la formule de la pyridine :

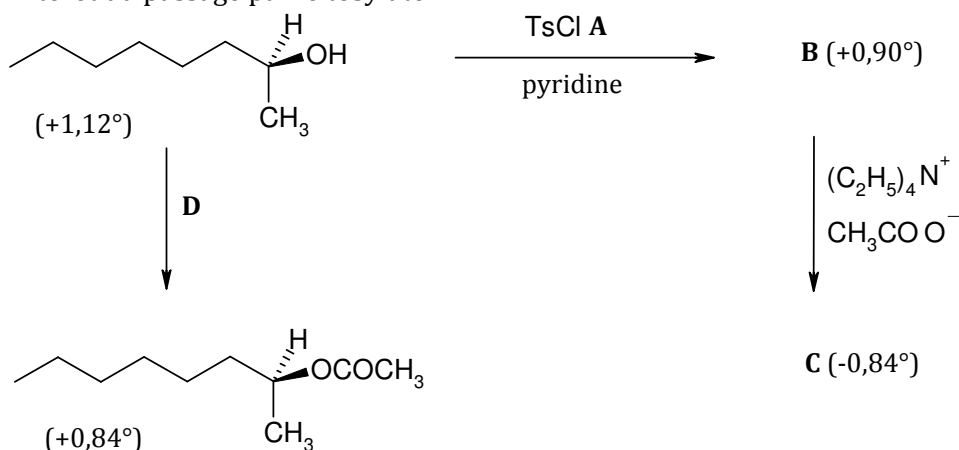


- 2) Donner l'équation chimique de cette réaction.
- 3) Le doublet libre porté par l'azote de la pyridine lui confère des propriétés nucléophiles et basiques, alors que ce n'est pas le cas pour le pyrrole. Expliquer cette différence.
Rappel : le pyrrole a pour formule :



- 4) Le mécanisme du passage au tosylate fait intervenir une activation préalable du chlorure de tosylo par la pyridine, par formation d'un thioester cationique et départ de l'ion chlorure. Le (*S*)-octan-2-ol s'estérifie alors à son tour. La pyridine est alors libérée. Un échange de protons termine le mécanisme d'obtention de **B**.
Écrire le mécanisme réactionnel détaillé du passage de **A** à **B**.

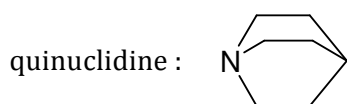
- 5) Identifier la nature des composés **C** et **D** dans le schéma réactionnel suivant. Commenter les pouvoirs rotatoires indiqués entre parenthèses. Pourquoi utilise-t-on l'acétate de tétraéthylammonium pour le passage de **B** à **C** ? Quel est l'intérêt du passage par le tosylate **B** ?



12 ALKYLATION DES AMINES

1) Nucléophilie d'amines tertiaires

Expliquer pourquoi l'attaque nucléophile de l'iodure d'isopropyle par la quinuclidine est 700 fois plus rapide que celle de la triéthylamine dans les mêmes conditions.



2) Cinétique comparées de polyalkylations

Écrire les réactions de méthylation exhaustive de l'aniline, de la toluidine et de la paranitroaniline et comparer leur cinétique.

Cet exercice correspond au TP « alkylation des anilines » et a donc déjà fait l'objet d'une explication détaillée.

3) Identification d'une amine

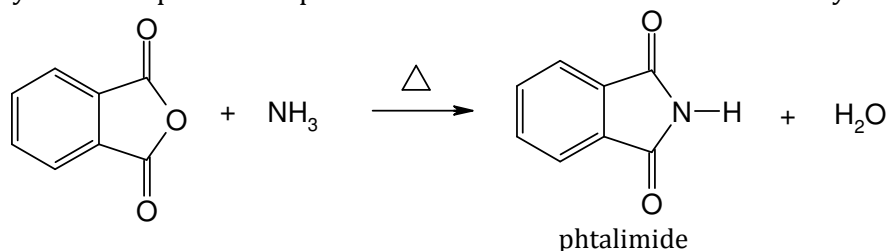
1,85 g d'une alcanamine optiquement active sont mis à réagir avec un excès d'iodométhane. Une masse de 5,16 g d'un composé organique iodé est obtenue, avec un rendement proche de 100%. L'analyse indique qu'il contient 52,3% en masse d'iode. Donner la formule semi-développée et le nom de l'amine. La solution est-elle unique ?

$$M(I) = 126,9 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$$

4) Synthèse de Gabriel

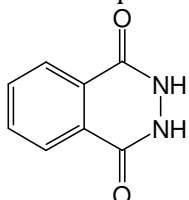
L'un des problèmes soulevé par la réaction d'alkylation d'Hofmann est la suralkylation de l'amine formée. Le chimiste allemand S. Gabriel a mis au point une synthèse des amines primaires basée sur l'alkylation d'un imide dérivé de l'acide phtalique. La réaction s'effectue en plusieurs étapes :

a) Synthèse du phtalimide par action de l'ammoniac à chaud sur l'anhydride phtalique :



Proposer un mécanisme pour cette réaction.

- b) Le phthalimide est déprotonné quantitativement par l'hydroxyde de potassium.
Écrire l'équation de la réaction et l'ion imidure obtenu.
Pourrait-on déprotonner ainsi une alcanamine secondaire ? Comment interpréter une telle acidité du phthalimide ?
- c) L'ion imidure est alors traité, dans le DMF, par un équivalent de bromoalcane primaire ou secondaire RBr.
Écrire le mécanisme de la réaction.
Justifier la nécessité d'un tel solvant.
Pourquoi n'y a-t-il pas de risque de polyalkylation ?
- d) L'amine primaire est alors obtenue après traitement par l'hydrazine N_2H_4 .
Écrire l'équation chimique de la réaction sachant que l'on obtient comme sous-produit :

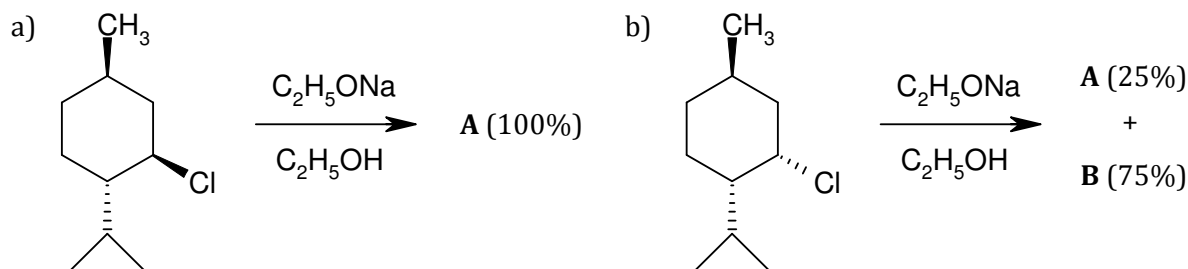


Chapitre 4

13 MÉCANISME E2 DANS UN CYCLE

Un grand classique. Dessiner d'abord les deux conformères chaise en équilibre en perspective cavalière.
En déduire sur quelle conformation l'élimination anticoplanaire peut avoir lieu.

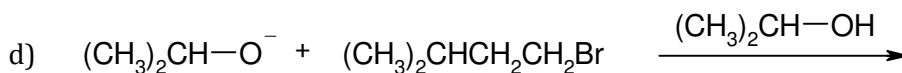
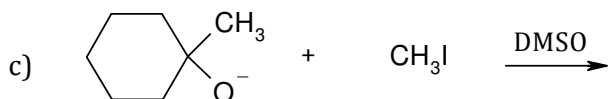
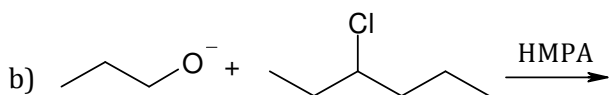
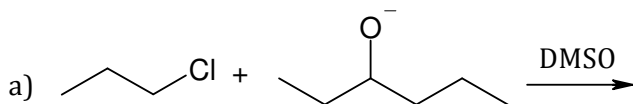
Déterminer la nature des produits **A** et **B** dans les réactions suivantes :

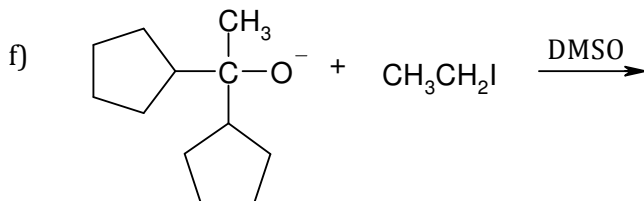
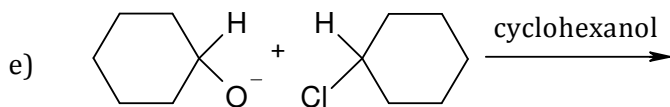


Pour des concentrations identiques en substrat, l'une des deux réactions est environ 200 fois plus rapide que l'autre ! Laquelle ? Justifier.

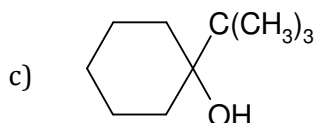
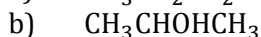
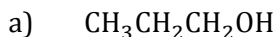
14 COMPÉTITIONS ENTRE MÉCANISMES

- 1) Écrire la formule du (des) produit(s) majoritaire(s) attendu(s) lors de chacune des tentatives de synthèse des éthers qui suivent.

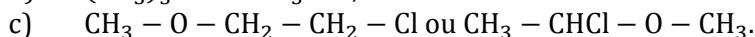
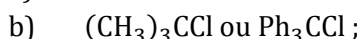




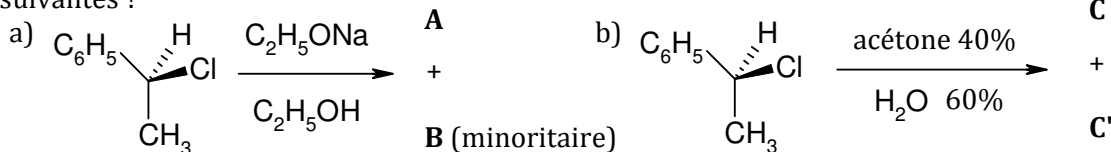
2) À quels produits peut-on s'attendre en traitant les alcools suivants par de l'acide sulfurique concentré ? Discuter les conditions opératoires.



3) Prévoir, dans les couples de réactifs suivants, lequel des composés réagit le plus vite en présence de soude très diluée.

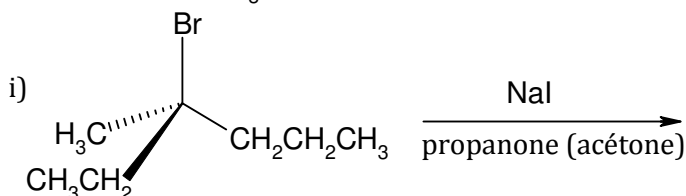
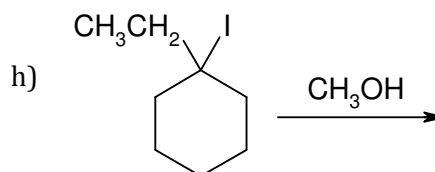
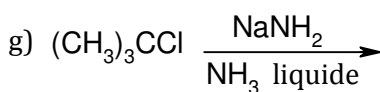
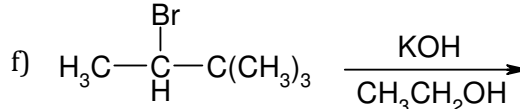
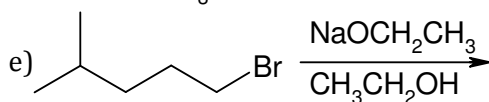
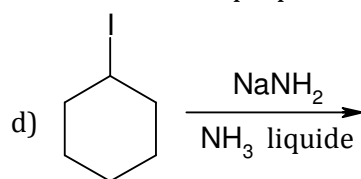
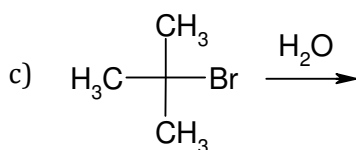
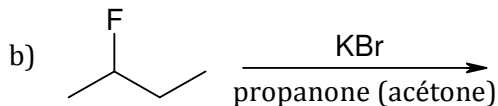
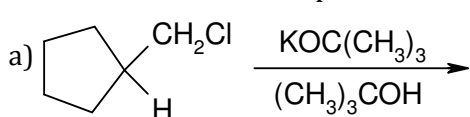


4) Quels sont les produits formés, dont on précisera la stéréochimie s'il y a lieu, dans les réactions suivantes ?



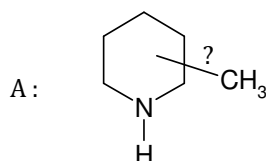
5) Donner la formule du ou des produits majoritaires apparaissant lors des réactions suivantes. Indiquer si la réaction se déroule selon un mécanisme S_N1 , S_N2 , E1 ou E2.

Si aucune réaction ne se produit, écrire : « pas de réaction ».



15 APPLICATION DE LA RÉACTION D'HOFMANN À LA DÉTERMINATION DE STRUCTURES

À l'époque où l'on ne disposait pas du puissant moyen d'analyse que constituent les méthodes spectrales, la détermination de la structure des molécules s'effectuait par voie chimique. L'élimination d'Hofmann a été mise à profit pour déterminer la structure de molécules complexes notamment des alcaloïdes. La nature des composés éthyléniques issus de l'élimination d'Hofmann peut être déduite de l'analyse des produits de coupure par ozonolyse. Examinons un exemple. Soit à déterminer la position du groupe méthyle dans l'amine cyclique A ci-dessous qui est un dérivé de la pipéridine.



A est traitée par un excès d'iodure de méthyle : on obtient B.

Traité par l'oxyde d'argent humide, B conduit à C.

C est alors soumis à une nouvelle alkylation par l'iodure de méthyle pour donner D.

Soumis à l'action de l'oxyde d'argent humide, D donne un alcène E.

L'ozonolyse de E, suivie d'un traitement par le sulfure de diméthyle conduit à la formation de deux équivalents de méthanal et d'un équivalent de butanedial.

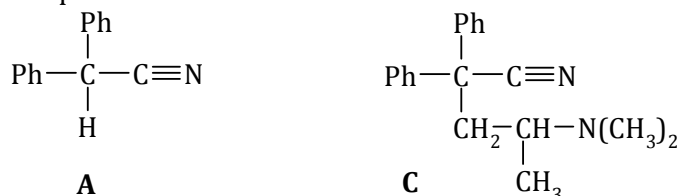
Déduire de ces renseignements la nature de chacun des composés A à E.

Nommer A en nomenclature systématique.

PROBLÈMES

1 SYNTHÈSE D'UN ANALGÉSIQUE, LA MÉTHADONE

Le composé **A** ci-dessous réagit en présence d'une base forte avec la 1-chloro-N,N-diméthylpropan-2-amine **B** pour donner le composé **C** :



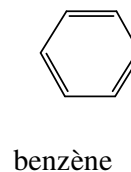
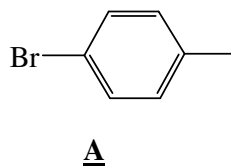
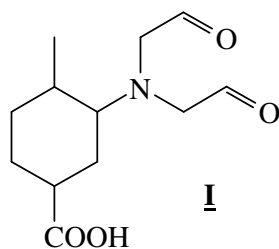
- 1) Quel est le nom de la fonction azotée que possède la molécule **A** ?
- 2) Quel est le nom du groupe noté « Ph » ? Écrire sa (ses) structure(s) de Lewis et décrire sa géométrie.
- 3) Montrer que la base forte peut arracher un proton au composé **A**, en justifiant la stabilité particulière de l'anion **A'** qui en résulte.
- 4) Écrire la formule semi-développée de la 1-chloro-N,N-diméthylpropan-2-amine **B**.
- 5) Écrire le mécanisme de formation de **C** à partir de **A'** et de **B**.

Le composé **C** réagit avec l'iodure d'éthylmagnésium **D** pour donner un sel **E**, qui, après hydrolyse acide prolongée, donne la méthadone.

- 6) Rappeler l'équation chimique de la synthèse de l'iodure d'éthylmagnésium, en inscrivant sur la flèche un solvant approprié.
- 7) Pourquoi doit-on travailler en absence de toute trace d'eau pour synthétiser l'iodure d'éthylmagnésium ? Citer plusieurs moyens expérimentaux utilisés pour se trouver dans des conditions anhydres.
- 8) Écrire le mécanisme de la réaction de passage de **D** à **E**. De quel type de réaction s'agit-il ?
- 9) Donner la structure de la méthadone.
- 10) Proposer un mécanisme réactionnel plausible pour l'hydrolyse de **E** en milieu acide conduisant à la méthadone.

2 SYNTHÈSE D'UN COMPOSÉ AZOTÉ

On se propose de synthétiser la molécule **I** ci-dessous à partir du 1-bromo-4-méthylbenzène, noté **A**.

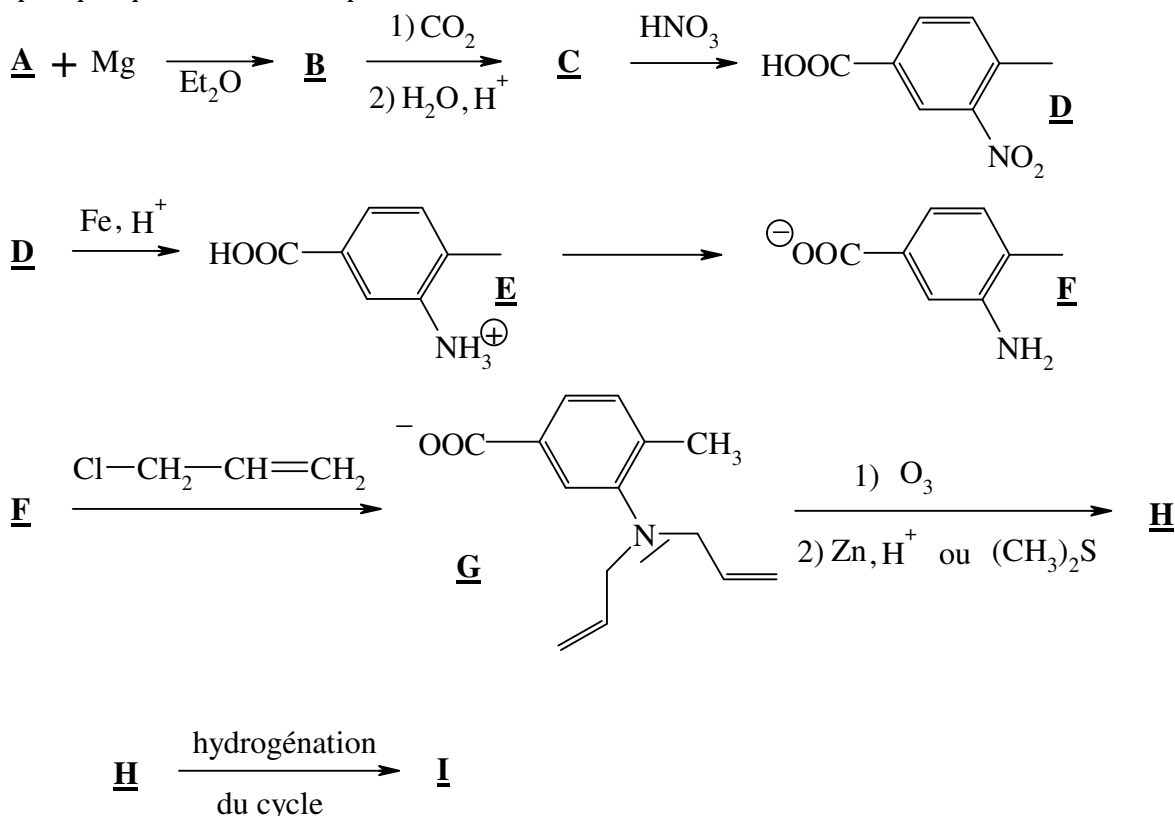


Préliminaire

- 1) Le benzène peut être hydrogéné par le dihydrogène gazeux à pression et température élevées. On obtient le cyclohexane. Écrire l'équation de la réaction.
- 2) Dans les mêmes conditions, on peut hydrogéner **A**.
- 3) Combien la molécule obtenue possède-t-elle de stéréo-isomères de configuration ? Quelle relation d'isomérisme lie ces stéréo-isomères ? Sont-ils chiraux ? Les nommer et préciser leur configuration relative *cis* ou *trans*.
- 4) Représenter chacun d'eux en perspective dans sa conformation la plus stable.

Étude de la synthèse

Pour obtenir le composé **I** on réalise la suite de transformations suivantes, dont on ne s'intéressera qu'à quelques-unes des étapes :

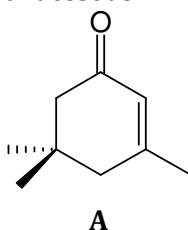


- 5) Écrire les formules topologiques des composés **B** et **C**.
- 6) Sous quel état physique utilise-t-on le dioxyde de carbone dans le passage de **B** à **C** ? Donner un schéma réactionnel pour la réaction entre **B** et le dioxyde de carbone, ainsi que l'équation de l'hydrolyse acide. Quel est l'intérêt d'être en milieu acide au cours de l'hydrolyse ?
- 7) Le composé **C** étant solide, citer une méthode expérimentale permettant de l'identifier.
- 8) À quel type de réaction appartient la transformation **E** → **F** ? Proposer un réactif pour la réaliser.

- 9) Le passage de **F** à **G** est une réaction d'alkylation des amines d'Hofmann. Rappeler pourquoi une amine est nucléophile. Écrire une formule mésomère du composé **F** faisant intervenir le doublet non liant de l'azote. En déduire si **F** est meilleur ou moins bon nucléophile que la méthylamine $\text{CH}_3 - \text{NH}_2$. Justifier.
- 10) Comment appelle-t-on la transformation **G** \rightarrow **H**? Donner la représentation topologique de **H** (dans ces conditions, les deux fonctions à propriétés acido-basiques de **H** se retrouvent sous forme non chargée : acide carboxylique et amine). Quel autre composé carbonylé obtient-on au cours de la transformation? En l'absence de zinc ou de diméthylsulfure lors de l'hydrolyse, quels auraient été les produits de la réaction?
- 11) Combien de stéréo-isomères de configuration possède le composé **I**? Justifier. On représentera le stéréo-isomère dont tous les descripteurs stéréochimiques sont *R* (indiquer tous les ordres de priorité pour justifier).

3 ADDITION DE MAGNÉSIE SUR L'ISOPHORONE

L'isophorone est la molécule **A** représentée ci-dessous :



- 1) Nommer **A** en utilisant la nomenclature systématique.
- 2) Quel(s) groupe(s) fonctionnel(s) comporte **A**? **A** est-il chiral?

On prépare une solution de bromure de butylmagnésium.

- 3) Décrire le mode opératoire à suivre pour cette préparation et représenter le montage nécessaire. Préciser les réactifs, le solvant ainsi que les précautions à prendre pour réussir cette préparation. Donner l'équation bilan de la réaction.

On ajoute ensuite goutte à goutte une solution d'isophorone dans le même solvant (un équivalent par rapport à l'organomagnésien préparé). Après la fin de l'addition, on chauffe au reflux pendant trente minutes. Après refroidissement, le mélange est hydrolysé par une solution d'acide chlorhydrique de concentration $4 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$; il se forme initialement un produit organique **B**, non isolé car il conduit dans ces conditions à un mélange de cinq composés isomères, **C**₁ à **C**₅, de formule brute $\text{C}_{13}\text{H}_{22}$. Ceux-ci sont obtenus après extraction de la phase aqueuse, séchage de la phase organique, évaporation du solvant et distillation sous pression réduite.

- 4) Avec quel dispositif peut-on réaliser une addition goutte à goutte? Dessiner un montage à reflux. Quel est son intérêt? Décrire l'opération d'extraction de la phase aqueuse. Quel est son but? Comment peut-on s'y prendre pour sécher la phase organique? Nommer l'appareil permettant d'évaporer un solvant organique volatil. Faire le schéma d'un montage de distillation sous pression réduite.
- 5) Représenter le produit de réaction avant hydrolyse acide, et préciser le mécanisme de sa formation.
- 6) Donner la structure de **B**, ainsi que la structure de tous les isomères **C**_{*i*}. On détaillera la formation de chaque isomère à partir de **B**. (*Indication : le mécanisme de passage de B à C_i fait intervenir un carbocation stabilisé par mésomérie.*)

Une cétone **B'**, isomère de constitution de **B**, est également formée dans cette réaction, mais elle est très minoritaire.

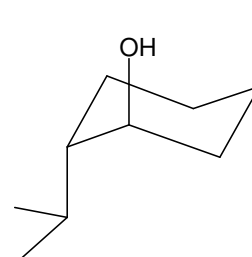
- 7) Représenter **B'** et détailler le mécanisme de sa formation. Proposer une explication pour la faible proportion de **B'** obtenue dans le cas de l'isophorone comme substrat.

On fait réagir un autre magnésien RMgBr avec l'isophorone **A** dans les mêmes conditions que celles utilisées pour le bromure de butylmagnésium. On obtient dans ce cas, après le même traitement que précédemment, uniquement deux hydrocarbures isomères **D₁** et **D₂**.

8) Quel est le bromoalcane RBr utilisé ? Représenter les composés **D₁** et **D₂**.

4 RÉACTIONS DU (-)-MENTHOL

1) Le schéma ci-contre représente la structure moléculaire du (-)-menthol, principal constituant de l'essence de menthe poivrée.



a) Repérer les atomes asymétriques et désigner leur configuration absolue.

b) Quel est le nombre total de stéréo-isomères de configuration envisageables ? Justifier la réponse.

c) Que signifie le (-) dans le nom (-)-menthol ?

d) Donner le nom du (-)-menthol dans la nomenclature systématique.

e) Comment appelle-t-on le type de conformation adopté par le **cycle** dans la perspective ci-contre ?

f) Existe-t-il d'autres conformères du (-)-menthol où le cycle aurait une conformation du même type ? Les représenter. Lequel d'entre eux est le plus stable ? Justifier.

2) On envisage à partir du (-)-menthol deux séquences de transformations mettant en jeu les mêmes réactifs :

α) Le (-)-menthol, réagissant avec le chlorure de thionyle SOCl₂ en solution dans le dioxanne (un éther cyclique), donne un composé A₁ lequel, traité par l'éthanolate de sodium dans l'éthanol se transforme en hydrocarbure B ;

β) Lorsque la réaction du (-)-menthol avec SOCl₂ a lieu dans la pyridine, on obtient un produit A₂, diastéréo-isomère de A₁, qui, sous l'action de l'éthanolate de sodium dans l'éthanol, conduit à un mélange contenant 25% de B et 75% de B', B et B' étant deux hydrocarbures isomères de constitution.

a) Écrire la formule **plane** commune à A₁ et A₂ et les formules planes représentant B et B'. On rappelle qu'une formule semi-développée **plane** sert à représenter la structure de la molécule sans se préoccuper de la stéréochimie.

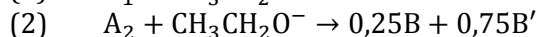
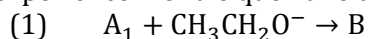
b) Représenter les deux stéréo-isomères résultant a priori de l'action de SOCl₂ sur le menthol ; montrer que l'un d'entre eux, sous l'action de l'éthanolate de sodium, fournit un seul produit tandis que l'autre, dans les mêmes conditions en donne deux.

c) En déduire les formules spatiales des composés A₁, A₂, B et B' ; on évitera ici de représenter le cycle en perspective et on préférera une vue de dessus du cycle avec une notation de Cram pour les substituants.

d) Justifier la prépondérance de B' sur son isomère B.

Lors de la séquence β, comment le rapport des quantités de matière $r = \frac{n_{B'}}{n_B}$ évoluerait-il si on utilisait au lieu de l'éthanolate de sodium le tertiobutanolate de sodium ((CH₃)₃CONa) en solution dans l'alcool correspondant ?

e) L'expérience montre que l'une des réactions :



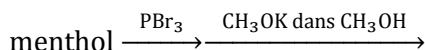
est, dans les mêmes conditions, deux cents fois plus rapide que l'autre ; laquelle et pourquoi ?

f) Le composé B' admet-il des stéréo-isomères de configuration ? Si oui, les représenter et indiquer s'il s'agit d'énantiomères ou de diastéréo-isomères de B'.

3) On obtient, par action du potassium métallique sur le (-)-menthol un produit ionique C ; celui-ci, mis à réagir avec le bromométhane en solution dans le diméthylsulfoxyde (DMSO, CH₃SOCH₃) conduit à un composé D.

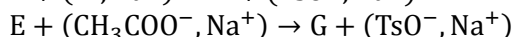
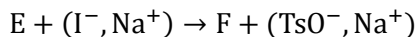
a) Écrire l'équation chimique de la formation de C à partir du (-)-menthol et de potassium (symbole : K). Quel est le gaz qui se dégage ?

- b) Écrire les formules planes de C et D. Quelle est la formule spatiale de D ?
 c) Justifier l'utilisation du DMSO comme solvant dans la synthèse de D.
 d) On envisage de préparer D – ou tout du moins l'un de ses stéréo-isomères – par les réactions suivantes :

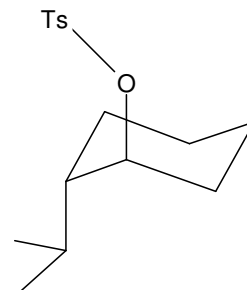


Le procédé donnera-t-il le résultat espéré ?

- 4) Le chlorure de tosyle $\text{CH}_3 - \text{C}_6\text{H}_4 - \text{SO}_2 - \text{Cl}$, noté TsCl, permet d'estérifier le menthol par une réaction totale, rapide et qui s'accompagne d'une rétention de configuration ; on obtient le composé E ci-contre, qui réagit facilement en milieu polaire aprotique avec l'iodure ou l'acétate de sodium selon des réactions du second ordre :



- a) Écrire les formules planes des deux produits F et G.
 b) Indiquer la nature du mécanisme réactionnel ; en déduire les structures spatiales de F et G.
 c) Justifier l'intérêt du passage au tosylate E : pourquoi n'a-t-on pas fait réagir directement le (-)-menthol avec l'iodure ou l'acétate de sodium ?
 d) Comment obtenir, à partir du (-)-menthol, le composé G', diastéréo-isomère de G et différent de celui-ci par la configuration du carbone fonctionnel ?



- 5) Quel est le produit majoritaire obtenu par chauffage du (-)-menthol en présence d'acide sulfurique à 35% ? Écrire l'équation chimique de la réaction.