

# 8 – SUBSTITUTIONS NUCLÉOPHILES

## Plan du chapitre

<b>1 Les réactions de substitution nucléophile</b>	<b>2</b>
1.1 Définition d'une substitution électrophile	2
1.2 Bilans et produits formés en fonction de la nature du nucléophile	2
1.3 Nature du nucléofuge; activation	4
<b>2 Mécanisme des substitutions nucléophiles</b>	<b>6</b>
2.1 Influence du substrat R	7
2.2 Influence du nucléophile	9
<b>3 Stéréochimie des substitutions nucléophiles</b>	<b>10</b>
3.1 Substitution nucléophile monomoléculaire	10
3.2 Substitution nucléophile bimoléculaire	10
<b>4 Applications</b>	<b>12</b>
4.1 Création de liaisons C – C	12
4.2 Le nucléophile est un ion halogénure : formation d'halogénoalcane	12
4.3 Le site nucléophile est un oxygène : formation d'alcools, d'esters et d'étheroxydes	14
4.4 Le nucléophile est un soufre : formation de thiols et de thioéthers	16
4.5 Le site nucléophile est un azote : formation d'amines	17
4.6 Applications en biochimie	18
<b>5 Annexes</b>	<b>19</b>
5.1 Les composés organohalogénés	19
5.2 Les alcools et les étheroxydes	20
5.3 Les amines	23
<b>Exercices</b>	<b>25</b>
<b>Travaux dirigés</b>	<b>32</b>

Programme officiel – Premier semestre – **Thème C – constitution et transformations de la matière**

NOTIONS	CAPACITÉS EXIGIBLES
<p><b>C.5.2. Exemples de réactions usuelles en synthèse organique</b></p> <p><b>Substitution nucléophile aliphatique</b></p> <p>Mécanismes limite <math>S_N1</math> et <math>S_N2</math>. Lois de vitesse associée. Application à la conversion d'halogénoalcane.</p>	<p>Justifier des différences de réactivité en terme de polarisabilité. Justifier le choix d'un mécanisme <math>S_N1</math> et <math>S_N2</math> par des arguments structuraux ou à partir d'informations cinétiques. Utilisation d'une banque de réactions pour proposer une modification de groupe partant dans le but d'améliorer l'aptitude nucléofuge.</p>

Protégé par la licence Creative Commons

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/deed.fr>

# 1 Les réactions de substitution nucléophile

## 1.1 Définition d'une substitution électrophile

### Substitution nucléophile

Lors d'une **substitution**, un groupe d'atome s'ajoute sur un atome de carbone du substrat en contrepartie du départ d'un atome ou d'un groupe d'atomes.

La substitution est dite **nucléophile** si le groupe qui s'additionne est apporté par un réactif qui joue le rôle de nucléophile.



### Rôle des différents groupes d'atomes

- Nu est le nucléophile qui s'additionne par mise en partage un doublet d'électrons avec le carbone réactif,
- X est le **nucléofuge** ou **groupe partant**, qui quitte la molécule en emportant le doublet d'électrons qui le lie au carbone réactif.

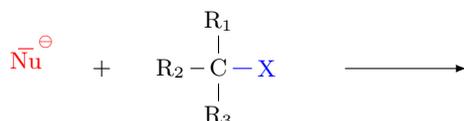
### Groupes fonctionnels siège d'une addition nucléophile

Le carbone subissant une substitution est impliqué dans une simple liaison (sinon il y a addition).  
Le carbone subissant une substitution nucléophile est un site électrophile, donc impliqué dans une liaison polarisée avec un atome plus électronégatif que lui.

## 1.2 Bilans et produits formés en fonction de la nature du nucléophile

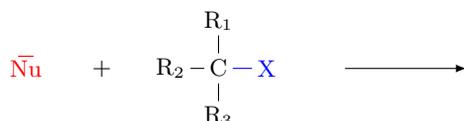
### Cas d'un nucléophile anionique

Exemple : un ion halogénure comme  $\text{I}^-$  ou  $\text{Br}^-$ , l'ion hydroxyde  $\text{HO}^-$ , un ion alcoolate  $\text{RO}^-$  tel le méthanolate, l'ion cyanure  $\text{CN}^-$ , un ion alcynure, etc.



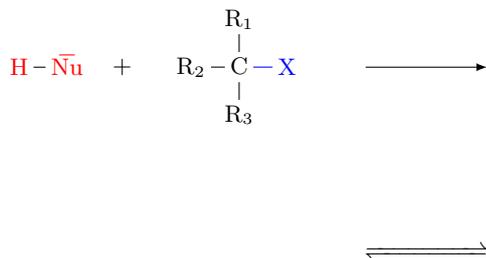
### Cas d'un nucléophile neutre

Exemple : une amine tertiaire comme la triméthylamine  $\text{N}(\text{CH}_3)_3$ , une phosphine tertiaire comme la triphénylphosphine  $\text{PPh}_3$ , etc.

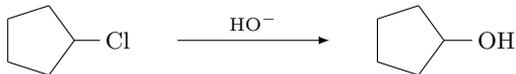
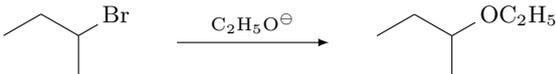
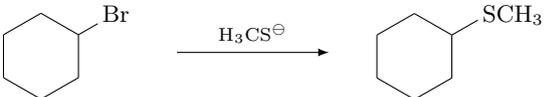
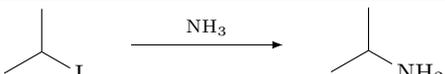
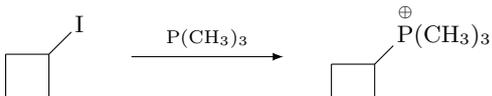
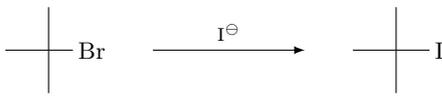
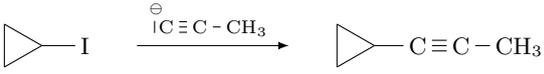


### Cas d'un nucléophile neutre porteur d'un hydrogène labile

Exemple : l'eau H<sub>2</sub>O, un alcool ROH, l'ammoniac NH<sub>3</sub>, une amine primaire ou secondaire, etc.



Le produit formé dépend de la nature du nucléophile. Les nucléophiles les plus classiques sont présentés ci-dessous.

nucléophile	composé obtenu	exemple
H <sub>2</sub> O, HO <sup>-</sup>	alcool	
ROH, RO <sup>-</sup>	étheroxyde	
H <sub>2</sub> S, HS <sup>-</sup>	thiol	
RSH, RS <sup>-</sup>	thioéther	
NH <sub>3</sub> , amine	amine, ammonium	
PH <sub>3</sub> , phosphine	phosphine, phosphonium	
halogénure X <sup>-</sup>	halogénoalcane	
cyanure CN <sup>-</sup>	nitrile	
alcynure RC≡C <sup>-</sup>	alcyne	

## 1.3 Nature du nucléofuge ; activation

### 1.3.1 Bons et mauvais nucléofuges

#### Caractère nucléofuge

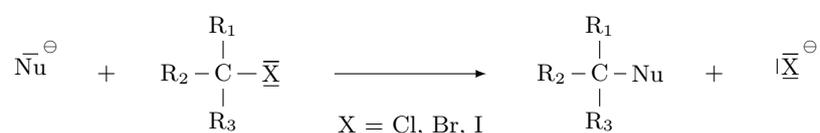
Le caractère nucléofuge est l'aptitude d'un groupe à quitter le carbone auquel il est lié.

#### Les halogènes sont de bons nucléofuges

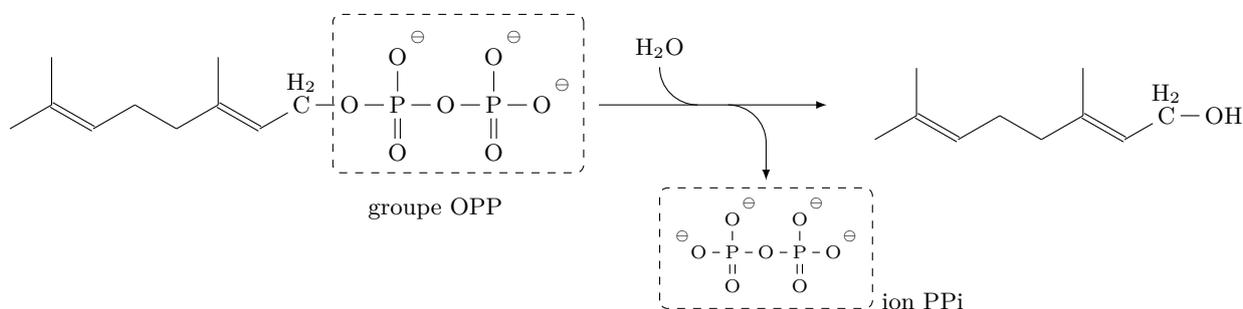
Les atomes d'halogène sont de bons nucléofuges, qui partent sous forme d'ions halogénure  $I^-$ ,  $Br^-$ ,  $Cl^-$ .

#### Lien avec la polarisabilité

Plus la liaison  $C - X$  est polarisable, plus le départ de l'ion halogénure se fait facilement. Si  $<$  signifie : « moins bon nucléofuge que » :



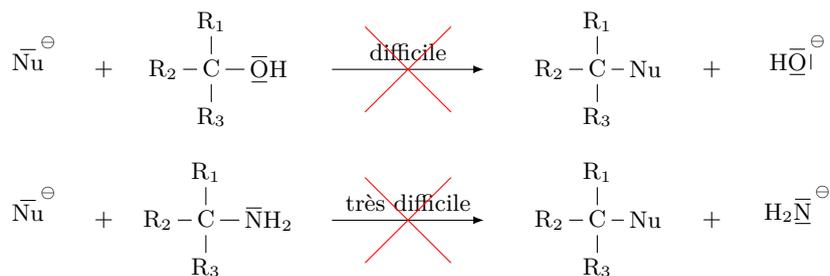
Exemple de bon nucléofuge en biochimie : l'ion diphosphate  $P_2O_7^{4-}$ . Formation du géraniol à partir du diphosphate de géranyle :



#### Certains groupes sont des mauvais nucléofuges

Groupes mauvais nucléofuge :

- OH (nucléofuge :  $HO^-$ ) et OR (nucléofuge : alcoolate  $RO^-$ ),
- $NH_2$  (nucléofuge :  $NH_2^-$ ) et  $NHR_2$  et  $NR_2$  (nucléofuges :  $NHR^-$  ou  $NR_2^-$ ).





## 2 Mécanisme des substitutions nucléophiles

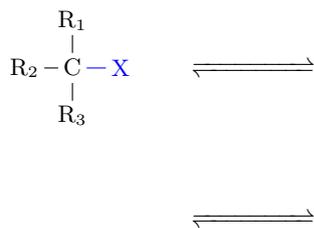
Trois mécanismes envisageables :

- départ du nucléofuge puis arrivée du nucléophile,
- départ du nucléofuge simultanément à l'arrivée du nucléophile,
- arrivée du nucléophile puis départ du nucléofuge.

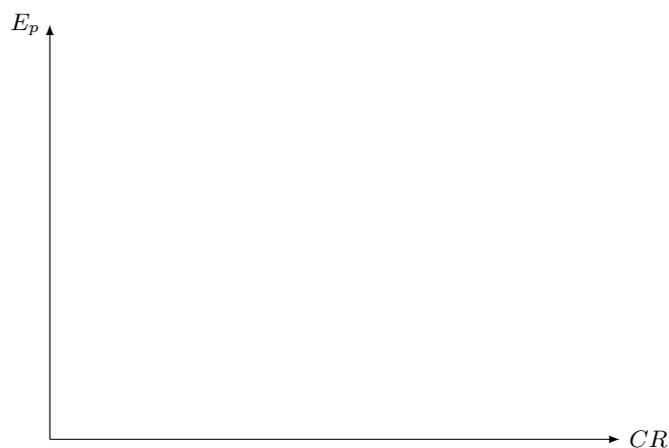
Lequel peut-on éliminer ?

### 2.0.1 Substitution nucléophile monomoléculaire $S_N1$

#### Mécanisme de la $S_N1$



#### Profil réactionnel de la $S_N1$



#### Loi de vitesse

Étape cinétiquement déterminante ?

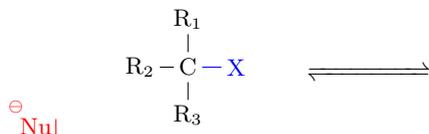
Molécularité de l'étape cinétiquement déterminante ?

Loi de vitesse ?

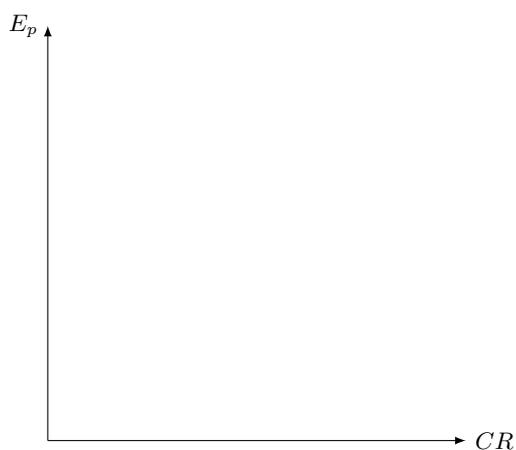
## 2.0.2 Substitution nucléophile bimoléculaire S<sub>N</sub>2

### Mécanisme de la S<sub>N</sub>2

**Mécanisme concerté (ou synchrone)** : le départ du nucléofuge et l'arrivée du nucléophile se font en une seule étape.



### Profil réactionnel de la S<sub>N</sub>2



### Loi de vitesse

Étape cinétiquement déterminante ?

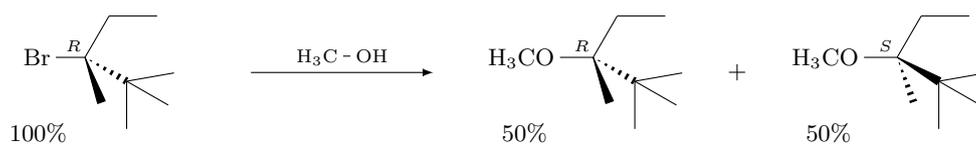
Molécularité de l'étape cinétiquement déterminante ?

Loi de vitesse ?

## 2.1 Influence du substrat R

### 2.1.1 Faits expérimentaux

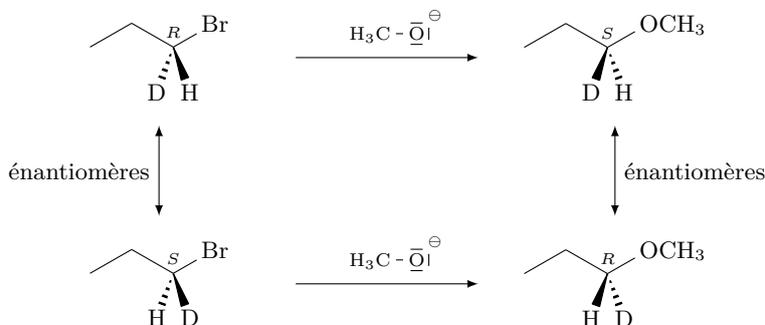
Substitution nucléophile du méthanol sur le (*R*)-3-bromo-2,2,3-triméthylpentane (bromoalcane tertiaire) :



- Partant du bromoalcane énantiomériquement pur, il y a racémisation.
- La réaction admet un ordre initial égal à 1 :  $v = k [\text{RX}]$ , indépendante de la concentration en nucléophile.
- La vitesse est plus élevée en solvant polaire.

Quel est le mécanisme suggéré par ces trois faits ?

Substitution nucléophile de l'ion méthanolate  $\text{H}_3\text{CO}^-$  sur le (*R*)-1-bromo-1-deutérop propane (bromoalcane primaire) :



- Partant du bromoalcane (*R*), la réaction mène exclusivement à l'étheroxyde (*S*) ; la réaction est énantio-sélective.
- La réaction admet un ordre courant égal à 1 par rapport à chaque réactif :  $v = k [\text{RBr}] [\text{CH}_3\text{O}^-]$ .
- La vitesse est peu sensible à la polarité du solvant.

Quel est le mécanisme suggéré par ces trois faits ?

### 2.1.2 Nature du mécanisme en fonction du substrat

#### Influence du substrat sur la $\text{S}_{\text{N}}1$

Le mécanisme de  $\text{S}_{\text{N}}1$  est d'autant plus facile que le carbocation intermédiaire est stable :

- carbocation stabilisé par effet mésomère,
- carbocation stabilisé par effet inductif.

#### Lien avec la classe du substrat

En l'absence d'effets mésomère, la réactivité augmente dans la série :

Pour la  $\text{S}_{\text{N}}1$  :  $\text{RX}$  tertiaire     $\text{RX}$  secondaire     $\text{RX}$  primaire     $\text{CH}_3\text{X}$

Cas de la  $\text{S}_{\text{N}}2$  : le nucléophile attaque un carbone de géométrie  $\text{AX}_4$ . L'accessibilité du site électrophile est moins grande que pour la  $\text{S}_{\text{N}}1$ , dans laquelle le site électrophile est localement plan.



### Influence du substrat sur la S<sub>N</sub>2

Le mécanisme de S<sub>N</sub>2 est d'autant plus facile que le substrat est accessible. La réactivité augmente dans la série :

Pour la S<sub>N</sub>2 : CH<sub>3</sub>X    RX primaire    RX secondaire    RX tertiaire

### Compétition entre les mécanismes de S<sub>N</sub>1 et S<sub>N</sub>2

Sur les substrats tertiaires, la S<sub>N</sub>1 est favorisée.  
Sur les substrats primaires, la S<sub>N</sub>2 est favorisée.

## 2.2 Influence du nucléophile

Pour la S<sub>N</sub>1 :

- le nucléophile n'intervient pas dans l'étape limitante du mécanisme,
- son influence est faible dans ce mécanisme,
- mais s'il y a plusieurs nucléophiles possibles dans le milieu réactionnel, c'est le meilleur qui réagit en priorité sur le carbocation.

Pour la S<sub>N</sub>2 :

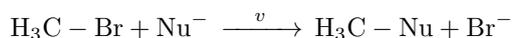
- le nucléophile intervient dans l'étape limitante du mécanisme,
- la vitesse de la réaction augmente avec la nucléophilie du nucléophile,
- la S<sub>N</sub>2 est **favorisée en présence de bons nucléophiles**.

### Nucléophilie

La nucléophilie mesure la facilité avec laquelle le doublet est mis en partage = la vitesse à laquelle le processus a lieu.

La nucléophilie est **concept cinétique**.

Soit la réaction de substitution nucléophile suivante :



nucléophile	H <sub>2</sub> O	CH <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> <sup>-</sup>	Cl <sup>-</sup>	Br <sup>-</sup>	HO <sup>-</sup>	I <sup>-</sup>	CN <sup>-</sup>
v <sub>Nu</sub> /v <sub>H<sub>2</sub>O</sub>	1	500	500	3160	15900	50200	126000

### Facteurs influençant la nucléophilie

Le caractère nucléophile augmente :

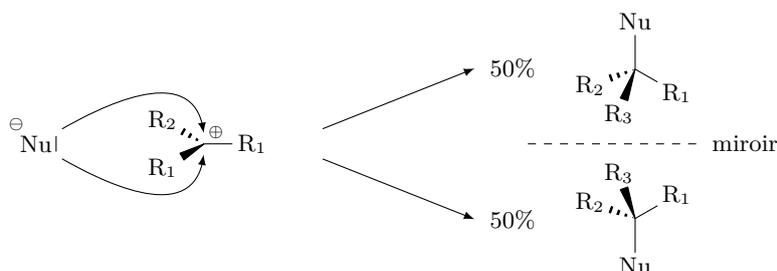
- quand la charge augmente pour un site nucléophile identique,
- quand la polarisabilité augmente.

### 3 Stéréochimie des substitutions nucléophiles

#### 3.1 Substitution nucléophile monomoléculaire

##### Racémisation lors d'une S<sub>N</sub>1

Lors d'une S<sub>N</sub>1, le nucléophile peut *a priori* arriver par un côté ou l'autre du carbocation plan. Si le carbone réactif est asymétrique dans la molécule finale, on obtient un mélange des deux configurations en même proportion.



#### 3.2 Substitution nucléophile bimoléculaire

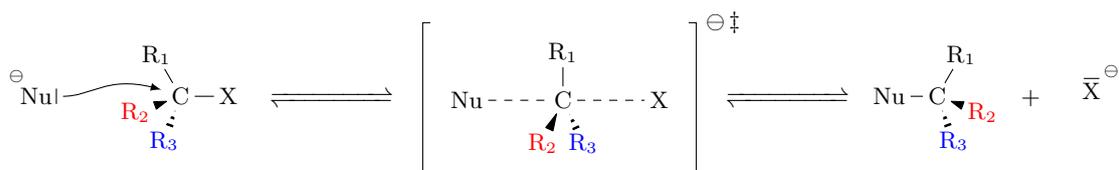
##### 3.2.1 Inversion de Walden

##### Arrivée en *anti* du nucléophile

Dans une S<sub>N</sub>2, l'arrivée du nucléophile se fait du côté opposé à la liaison C – X : **attaque en *anti* ou attaque dorsale**.

##### Inversion de Walden

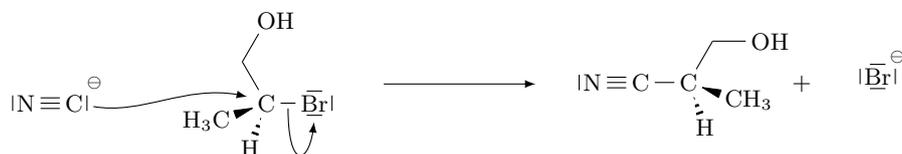
Lors d'une S<sub>N</sub>2, la molécule subit une **inversion de Walden**.



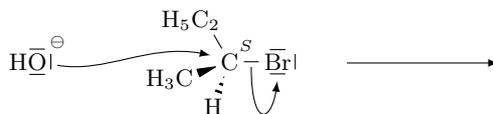
##### Conséquence stéréochimique

Dans le cas où le carbone réactif est asymétrique, et qu'il le reste dans le produit final, il y a **inversion relative de configuration** de ce carbone : l'organisation spatiale des groupes les uns par rapport aux autres a été inversée.

Attention ! L'inversion *relative* de configuration n'implique pas forcément une inversion de la configuration absolue (= un changement de descripteur stéréochimique).



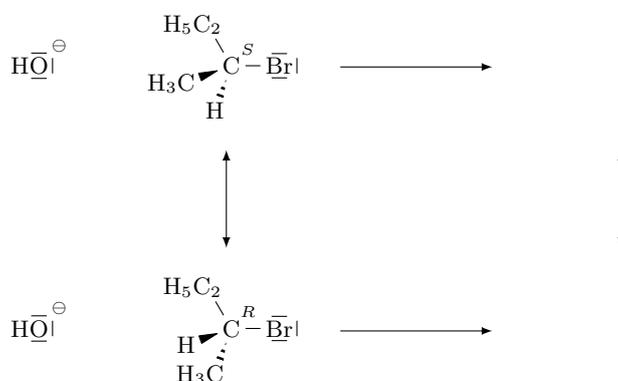
Réaction de l'ion hydroxyde sur le (*S*)-2-bromobutane : on obtient exclusivement le (*R*)-butan-2-ol, l'énantiomère de configuration (*S*) n'est pas obtenu.



### La $S_N2$ est énantiosélective

La  $S_N2$  mène à un unique énantiomère sur les deux qui sont *a priori* envisageable : c'est une réaction **énantiosélective** à 100%.

Comparaison de la réaction de  $S_N2$  sur les deux énantiomères du réactifs :

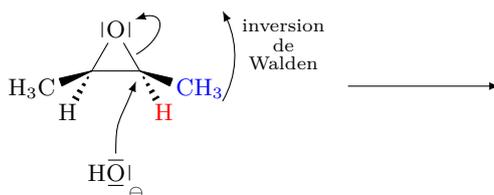


### La $S_N2$ est énantiospécifique

Partant de deux énantiomères différents du réactif, la  $S_N2$  mène à deux énantiomères différents du produit : la réaction est **énantiospécifique** à 100%.

### 3.2.2 Ouverture des cycles à trois atomes

Lors de l'ouverture d'un cycle à trois atomes par un nucléophile, les liaisons autour du carbone réactif subissent une inversion de Walden.



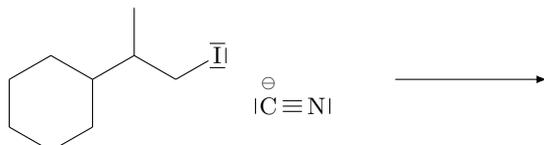
## 4 Applications

### 4.1 Création de liaisons C – C

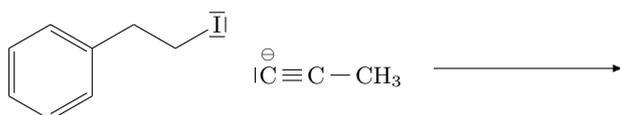
#### Allongement de chaîne carbonée

On peut créer une liaison C – C en réalisant une substitution nucléophile avec un nucléophile carboné : cyanure, alcynure.

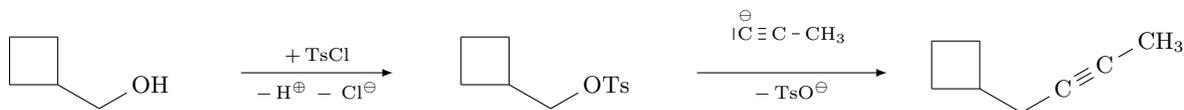
Exemple du cyanure.



Exemple de l'alcynure. Quelle précaution à prendre ?



Dans la séquence suivante, peut-on procéder à une activation de l'alcool en milieu acide ?



### 4.2 Le nucléophile est un ion halogénure : formation d'halogénoalcane

#### Nucléophilie des halogénures

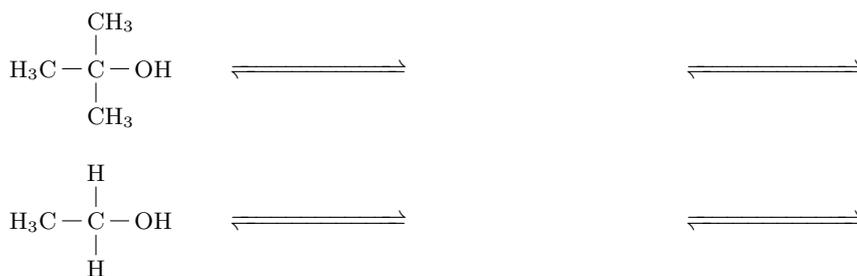
Les ions halogénures d'autant plus nucléophiles que leur polarisabilité est grande. La nucléophilie augmente dans la série :  $F^- \ll Cl^- < Br^- < I^-$ .

#### Conversion des alcools en halogénoalcanes

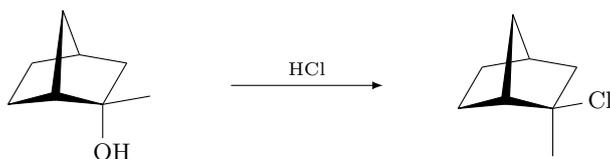
Les halogénoalcanes sont souvent synthétisés par action d'un halogénure d'hydrogène HX sur un alcool.



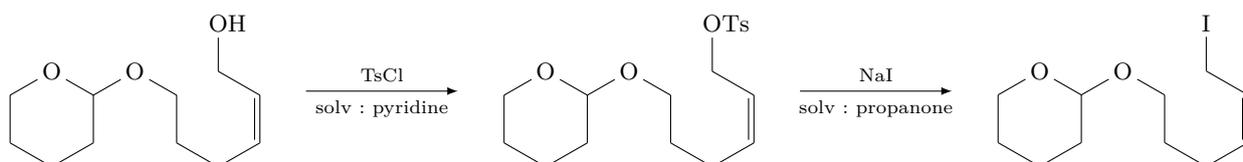
Discuter le mécanisme des deux réactions suivantes.



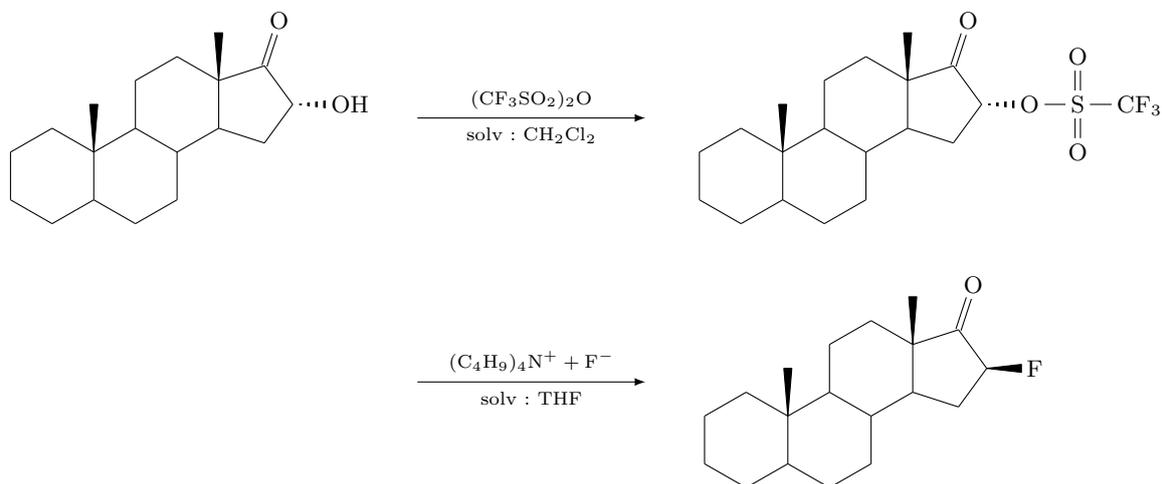
Discuter le mécanisme et commenter la stéréochimie.



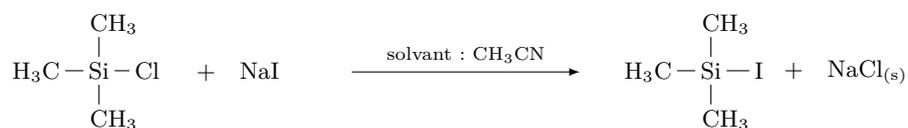
Pourquoi ne fait-on pas la réaction suivante en traitant l'alcool par HI ?



Expliquer la séquence suivante, et déterminer le mécanisme mis en jeu.



Expliquer le rôle des différentes molécules dans la réaction suivante.



## 4.3 Le site nucléophile est un oxygène : formation d'alcools, d'esters et d'éthers

### 4.3.1 Formation d'alcools

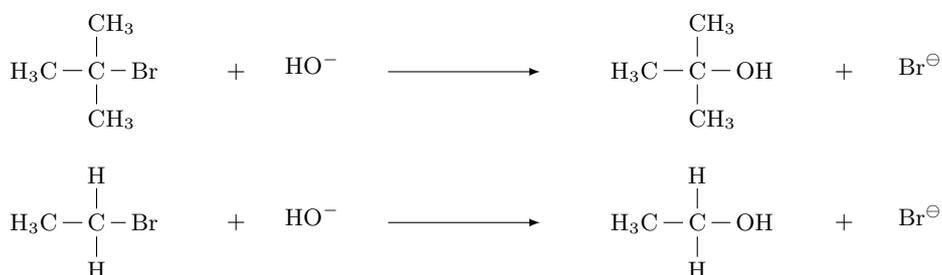
#### Conversion des halogénoalcane en alcools

On peut convertir un alcool en halogénoalcane par une substitution nucléophile de  $\text{HO}^-$  ou  $\text{H}_2\text{O}$  sur un halogénoalcane.

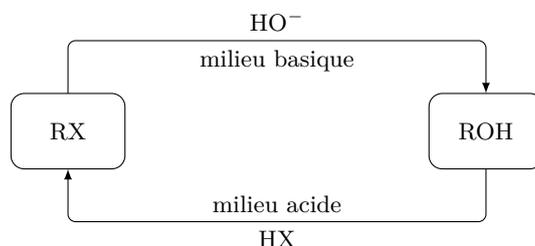


Est-ce plus efficace avec l'eau ou avec l'ion hydroxyde ?

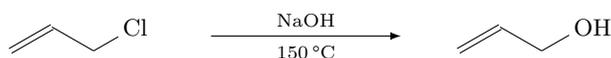
Discuter le mécanisme des deux réactions suivantes.



Conclusion sur l'interconversion des alcools en halogénoalcane.



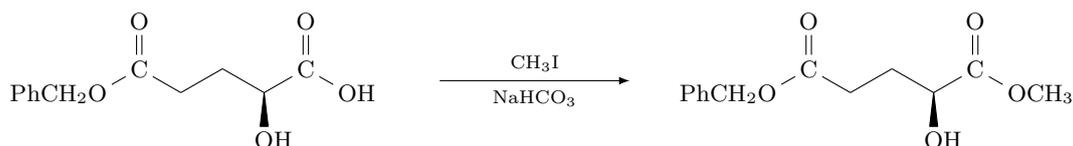
Intérêt principal de cette réaction : synthèse d'alcool allylique. Quel mécanisme ?



### 4.3.2 Formation d'esters

La formation d'ester par une substitution nucléophile est moins courante que par une réaction d'addition-élimination (car l'ion carboxylate a une nucléophile modeste).

- Expliquer le rôle des différentes espèces dans la réaction suivante.
- Discuter du mécanisme.
- Peut-on faire le même ester par la séquence habituelle : alcool sur chlorure d'acyle ?



### 4.3.3 Formation d'étheroxydes par la réaction de Williamson

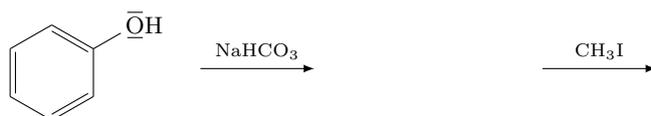
#### Réaction de Williamson

La réaction de Williamson est une substitution nucléophile réalisée sur un halogénoalcane par un ion alcoolate, selon l'équation-bilan :

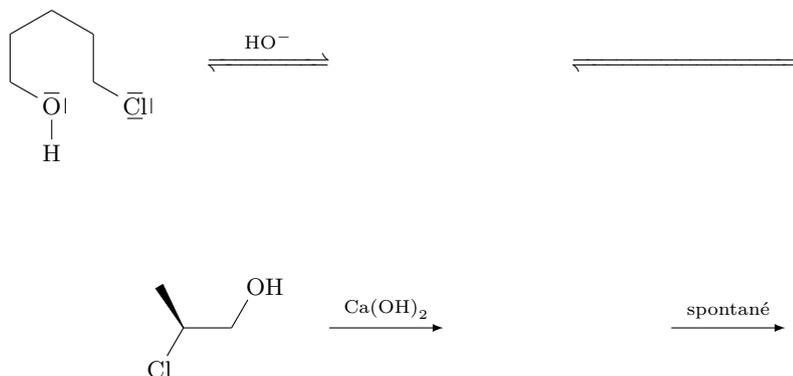


Remarque : surtout utilisée avec des halogénoalcane primaires à basse température selon un mécanisme de type  $\text{S}_{\text{N}}2$ . Avec les halogénoalcane de classe supérieure (secondaires ou tertiaires), il y a une compétition entre la substitution nucléophile et la  $\beta$ -élimination (cours de 2<sup>e</sup> année).

Application classique : méthylation des phénols par l'iodométhane. Couple  $\text{PhOH}/\text{PhO}^-$  :  $\text{p}K_{\text{a}} \approx 10$ .



Application classique : synthèse d'étheroxydes cycliques, par une réaction de  $\text{S}_{\text{N}}2$  intramolécule.

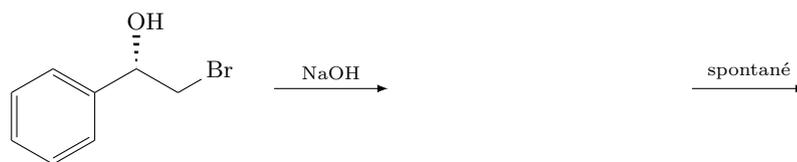


#### Facilité des réactions intramolécule

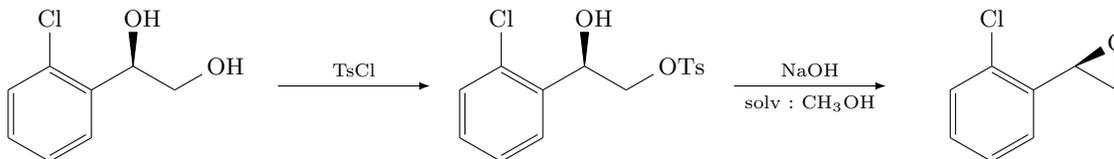
La formation de cycles par une réaction intramolécule est facile, car la probabilité de rencontre des sites réactifs est très grande. La facilité de la réaction diminue dans la série : 3 >> 5 > 6 > 4 >> 7 > 8.

Si le cycle formé n'est pas trop grand, les réactions intramolécule sont la plupart du temps bien plus rapides que les réactions intermolécule.

Quel stéréoisomère obtient-on dans la réaction suivante ?



Justifier la sélectivité dans la réaction suivante.



#### 4.3.4 Formation d'étheroxydes par déshydratation d'alcool

##### Synthèse d'étheroxyde symétrique par déshydratation d'un alcool

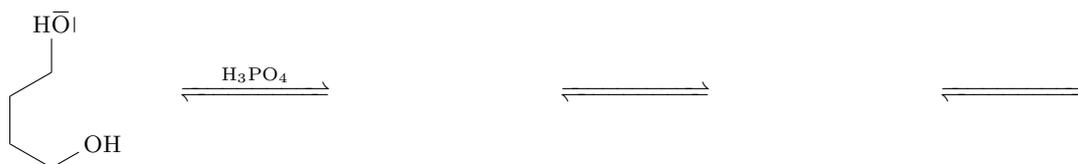
En milieu acide, on peut obtenir un étheroxyde symétrique par la réaction :



Pourquoi pas un étheroxyde dissymétrique ?

Utilisation pratique : synthèse industrielle d'étheroxyde cyclique.

- Identifier le rôle de chacun des deux groupes alcool.
- Comment augmenter le rendement de la réaction ?



#### 4.4 Le nucléophile est un soufre : formation de thiols et de thioéthers

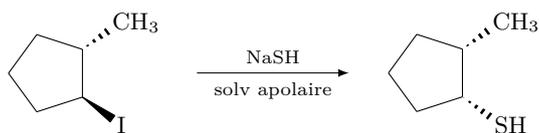
##### Nucléophilie des composés sulfurés

L'ion hydrogénosulfure  $\text{HS}^-$  et les thiolate  $\text{RS}^-$  sont meilleurs nucléophiles que leurs analogues oxygénés l'ion hydroxyde  $\text{HO}^-$  et les ions alcoolates  $\text{RO}^-$ .

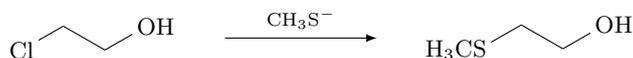
##### Basicité des composés sulfurés

Les anions du soufre sont moins basiques que leurs analogues oxygénés : pour  $\text{RSH}/\text{RS}^-$ ,  $\text{p}K_a \approx 11$ .

Discuter du mécanisme de la réaction suivante.



Discuter de la sélectivité de la réaction suivante.



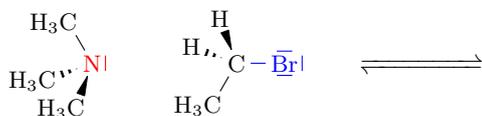
## 4.5 Le site nucléophile est un azote : formation d'amines

### Alkylation d'Hofman

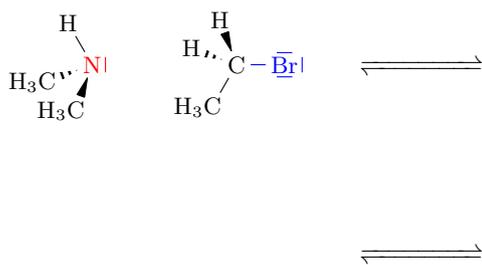
La réaction d'une amine ou de l'ammoniac en tant que nucléophile, sur un composé halogéné conduit à une amine de classe supérieure.



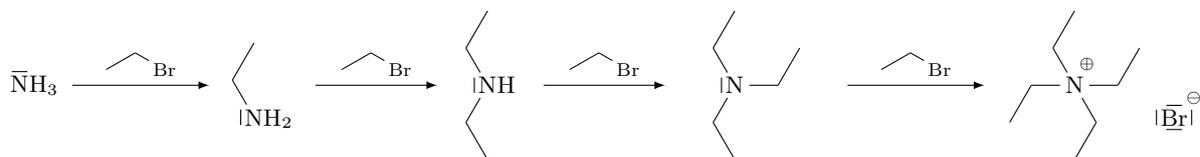
Cas d'une amine tertiaire : obtention d'un ion ammonium.



Cas d'une amine primaire ou secondaire et de l'ammoniac.



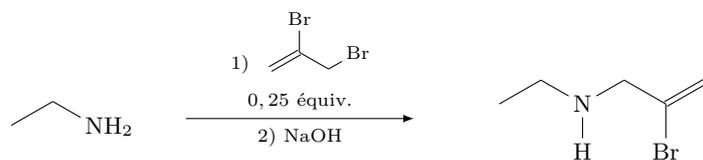
Problème posé par cette réaction : toutes les classes d'amine ont des nucléophilies comparables. Sans précaution, on obtient un mélange d'amines.



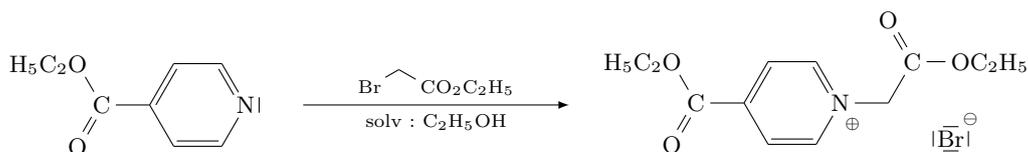
Le rendement est bon avec obtention majoritaire d'un unique produit.

- Amine ou l'ammoniac en excès : on s'arrête à la monoalkylation.
- Halogénoalcane en excès : on obtient l'ammonium quaternaire.

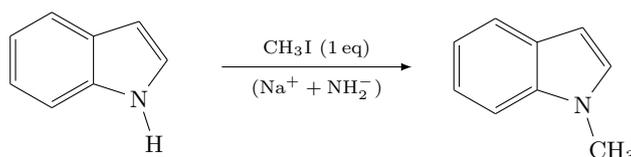
Justifier l'obtention du produit proposé.



Discuter des proportions nécessaires dans le cas suivant.



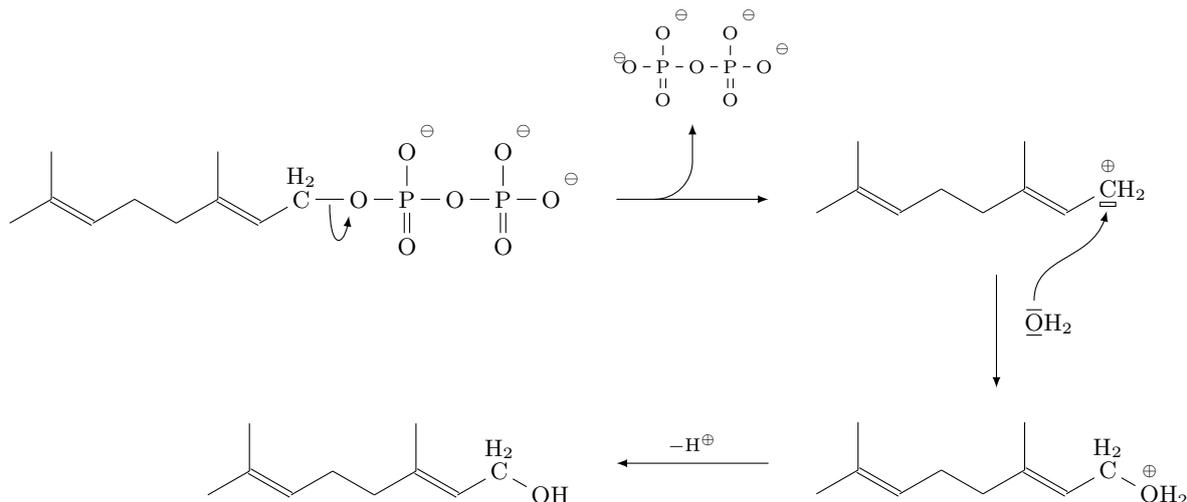
Discuter des proportions dans le cas suivant.



## 4.6 Applications en biochimie

### 4.6.1 Réaction de S<sub>N</sub>1

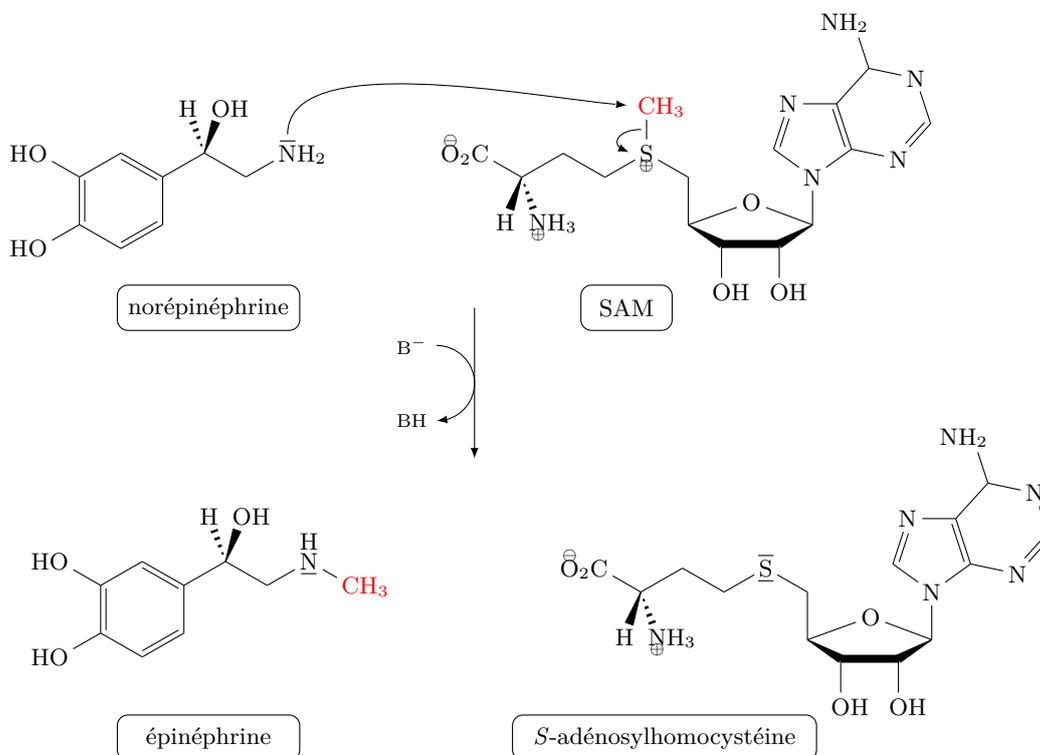
Exemple de S<sub>N</sub>1 : transformation du diphosphate de géranyle en géraniol.



Menée en laboratoire, cette réaction mène à deux isomères de position. Pourquoi ?

#### 4.6.2 Réaction de S<sub>N</sub>2

Exemple de la méthylation par une réaction de S<sub>N</sub>2 sur la *S*-adénosylméthionine (SAM). Quel est le nucléofuge ?



## 5 Annexes

### 5.1 Les composés organohalogénés

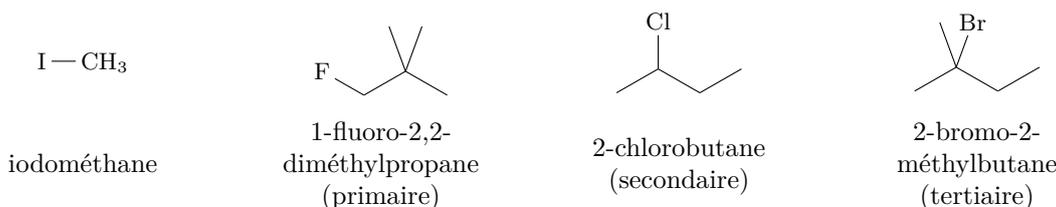
#### 5.1.1 Présentation, nomenclature et classe

On appelle composés organohalogénés, ou halogénoalcanes, les composés organiques comportant une liaison C – X où X est un halogène (F, Cl, Br ou I). On les note souvent RX, où R représente un groupe alkyle. Leur chimie nécessiterait un chapitre particulier. Les composés organohalogénés sont rares dans la nature (mais pas inexistantes). La plupart sont des molécules synthétiques, qui ont dorénavant une grande importance pour plusieurs raisons.

- Leur étude a permis de comprendre des mécanismes réactionnels très généraux et importants en chimie organique.
- Leurs propriétés chimiques leur confèrent une réactivité intéressante pour certaines synthèses.
- Ils sont utilisés comme insecticides (lindane), réfrigérants (les HFC), antibiotiques, solvants ininflammables (chloroforme, dichlorométhane), etc.
- Les fluoroalcanes (possédant une liaison C – F) ont des propriétés et une réactivité très particulière, et des applications intéressantes (couches antiadhésives, joints...).

On nomme les halogénoalcanes à l'aide d'un préfixe : fluoro-, chloro-, bromo- ou iodo-. La **classe** de l'halogénoalcane dépend du nombre d'atomes de carbone auxquels est lié celui qui porte l'halogène. Si le carbone qui porte l'halogène est lié à :

- 1 seul autre atome de carbone, on dit que le composé halogéné est **primaire**,
- 2 autres atomes de carbone, il est **secondaire**,
- 3 autres atomes de carbone, il est **tertiaire**.



### 5.1.2 La liaison C – X

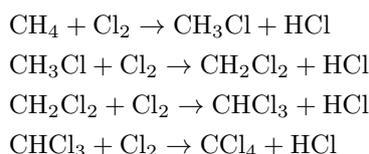
Les atomes d'halogène étant plus électronégatifs que le carbone, la liaison C – X est polarisée : le carbone est légèrement déficitaire en électrons et porte une charge partielle  $+\delta$ , alors que l'halogène est légèrement excédentaire en électrons et porte une charge partielle  $-\delta$ .

La longueur de la liaison C – X augmente de F à I, car le rayon de l'atome d'halogène augmente. Cette évolution de la taille de l'atome d'halogène explique également que la liaison C – X soit de plus en plus polarisable de F à I. De ce fait, la rupture de la liaison est de plus en plus facile quand on descend la colonne des halogènes. En conséquence, la réactivité des liaisons C – X augmente lorsqu'on descend la colonne des halogènes.

liaison	$\text{H}_3\text{C}-\text{H}$	$\text{H}_3\text{C}-\text{F}$	$\text{H}_3\text{C}-\text{Cl}$	$\text{H}_3\text{C}-\text{Br}$	$\text{H}_3\text{C}-\text{I}$
longueur (pm)	110	139	178	193	214
énergie ( $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ )	435	460	355	297	238
polarisabilité volumique ( $10^{-30}\text{ m}^3$ )		0,62	2,56	3,63	5,65

### 5.1.3 Synthèse des halogénoalcane par chloration des alcanes

La réaction de chloration du méthane par le dichlore est possible soit à température élevée (supérieure à  $300^\circ\text{C}$ ), soit à température ambiante en présence d'un rayonnement dans le proche ultra-violet (il suffit d'utiliser le rayonnement solaire). On observe la formation de quatre produits principaux selon les bilans suivants :



Le dichlorométhane ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ), le trichlorométhane ( $\text{CHCl}_3$ ) et le tétrachlorométhane ( $\text{CCl}_4$ ) sont utilisés comme solvants en chimie organique ; ils dissolvent bien les composés organiques, sont non miscibles à l'eau, et sont ininflammables. Le tétrachlorométhane (ou tétrachlorure de carbone) est très toxique, les deux autres sont toxiques. Le trichlorométhane (ou chloroforme) a néanmoins été longtemps utilisé comme anesthésiant.

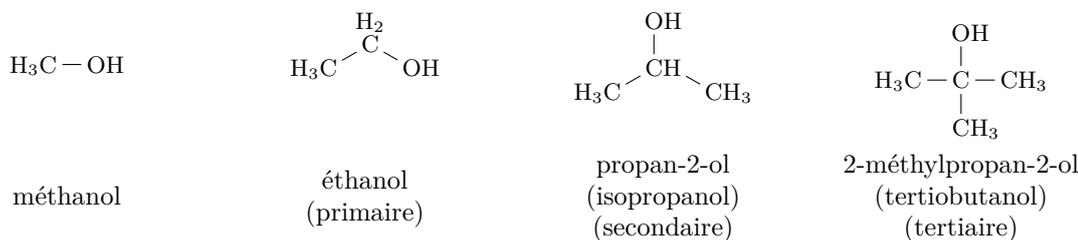
On observe en plus des produits précédents la formation d'un peu d'éthane. Ceci suggère un mécanisme radicalaire, l'éthane étant formé par recombinaison de deux radicaux méthyle au cours de l'étape de terminaison. Les réactions radicalaires sur les composés halogénés sont une source de pollution atmosphérique, en particulier la destruction de la couche d'ozone.

## 5.2 Les alcools et les étheroxydes

### 5.2.1 Nomenclature et classe des alcools

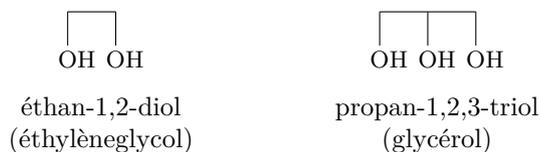
Les **alcools** proprement dit sont les composés dont la fonction prioritaire est le **groupe hydroxyle** OH, qui est alors désignée par le suffixe *-ol*. Les alcools les plus légers sont naturellement synthétisés au cours de réactions de fermentation ; ils constituent également des produits de base fournis par l'industrie pétrolière à partir de vapeur d'eau et de pétrole (procédé de *vapocraquage*). On distingue trois classes d'alcool, en fonction du nombre d'atomes de carbone auquel est lié celui qui porte la fonction alcool. Si ce carbone est lié à :

- un seul autre atome de carbone, l'alcool est **primaire**,
- deux autres atomes de carbone, l'alcool est **secondaire**,
- trois autres atomes de carbone, l'alcool est **tertiaire**.

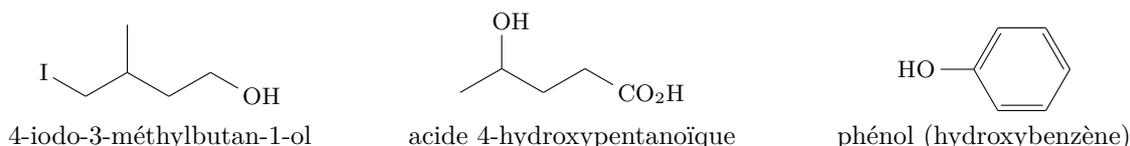


Le méthanol est un solvant et un réactif très courant, mais très toxique (il est neurotoxique et détruit le nerf optique). Il est préférable de le remplacer par l'éthanol, nettement moins toxique, mais loin d'être inoffensif (c'est un hépatotoxique et un neurotoxique notoire, sans compter qu'il favorise la survenue d'accidents cardiovasculaires).

Il existe des **polyols**, molécules possédant plusieurs groupes hydroxyle, en particulier des diols et des triols. Ces derniers constituent un motif de base de certaines molécules lipidiques naturelles.



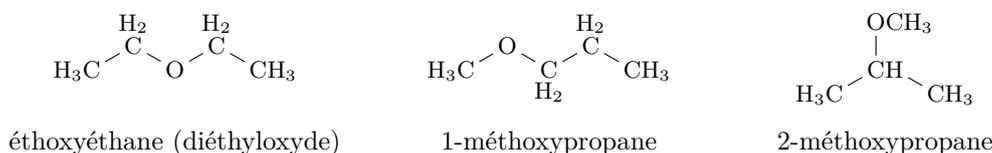
Dans le cas où la fonction alcool n'est pas la fonction principale de la molécule, elle est désignée par le préfixe *-hydroxy*. Ainsi, un composé comportant une fonction alcool et une fonction halogénée est un alcool. En revanche, une molécule comportant une fonction alcool et une fonction aldéhyde, cétone ou acide carboxylique est un aldéhyde, une cétone ou un acide carboxylique. Enfin, un groupe OH directement lié à un cycle aromatique a une réactivité différente par certains points des alcools aliphatiques (non aromatiques); on les nomme des **phénols**, du nom du plus simple d'entre eux.



Attention! le groupe OH dans la fonction acide carboxylique ne constitue pas une fonction alcool. Le groupe  $\text{CO}_2\text{H}$  dans son ensemble a une réactivité totalement différente d'un alcool.

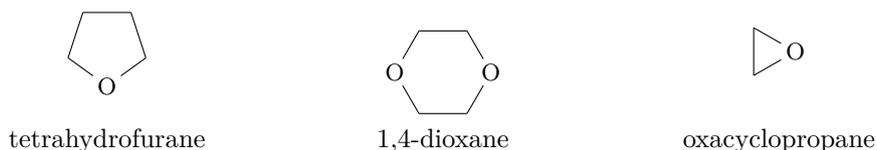
### 5.2.2 Les étheroxydes

Les étheroxydes ont pour formule générale  $\text{R}'\text{OR}$ , c'est-à-dire qu'ils comportent un atome d'oxygène lié à deux atomes de carbone. Si  $\text{R}'$  possède une chaîne carbonée plus courte que  $\text{R}$ , le groupe  $\text{R}'\text{O}$  est traité comme un substituant de l'alcane  $\text{RH}$ , et est nommé groupe *alcoxy*: *méthoxy* pour  $\text{CH}_3\text{O}$ , *éthoxy* pour  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$ , etc. Un étheroxyde est donc un *alcoxyalcane*.



Les étheroxydes sont usuellement peu réactifs, et sont surtout utilisés comme solvants pour réaliser des réactions entre composés organiques. L'éthoxyéthane (historiquement nommé *éther*) est très utilisé du fait de son faible coût, de sa toxicité quasiment nulle et de sa grande volatilité, qui permet de le séparer très facilement des produits de la réaction (il suffit de le laisser s'évaporer)<sup>1</sup>.

Il existe des étheroxydes cycliques, qui sont également de bons solvants des composés organiques, tels le tétrahydrofurane (oxacyclopentane) ou le 1,4-dioxane. Ce dernier étant miscible à l'eau, les mélanges eau-dioxane permettent de mettre en contact des composés organiques non miscibles à l'eau et des ions non miscibles dans les produits organiques.



Les étheroxydes cycliques à trois atomes, dont le représentant le plus simple est l'oxacyclopropane<sup>2</sup> (oxyde d'éthylène), constituent une famille à part. Leur réactivité est beaucoup plus grande que celle des autres étheroxydes. On les nomme des **époxydes**.

### 5.2.3 Propriétés des alcools et des étheroxydes

Les alcools et les étheroxydes peuvent être vus comme des dérivés de l'eau, par remplacement d'un ou deux atome(s) d'hydrogène par un ou deux groupe(s) alkyle. Il y a donc une certaine continuité dans les propriétés de l'eau, des alcools et des étheroxydes.

Du fait de la polarité des liaisons C – O et O – H, les alcools et les étheroxydes sont polaires. Cependant, on observe d'une part que les étheroxydes sont moins polaires que les alcools, et d'autre part que la polarité diminue lorsque la longueur des chaînes carbonées augmente.

composé	eau	méthanol	éthanol	éthoxyéthane
$p(D)$	1,85	1,71	1,68	1,14
$\epsilon_r$	80	35	25	4,2

Par ailleurs, les permittivités relatives montrent une évolution comparable : l'eau est un solvant très dissociant, les alcools sont moyennement dissociants et le sont d'autant moins que la chaîne carbonée est longue, et les étheroxydes sont peu ou pas dissociants.

En conséquence, les alcools à courte chaîne carbonée (inférieure à 3 atomes de carbone) sont miscibles à l'eau en toute proportion ; la miscibilité diminue ensuite régulièrement avec le nombre d'atomes de carbone de la molécule, l'octanol étant quasiment insoluble dans l'eau. On observe la même tendance pour les étheroxydes : le méthoxyméthane est très soluble dans l'eau, mais l'éthoxyéthane est déjà très peu soluble.

C'est la présence de la liaison O – H qui confère aux alcools une réactivité nettement supérieure à celle des étheroxydes. D'une part elle permet la formation de **liaisons hydrogène**, ce qui contribue à l'hydrophilie des composés porteurs de cette fonction ; ainsi le glucose est-il soluble dans l'eau en toute proportion, en dépit du fait qu'il ait une chaîne carbonée à 6 atomes. D'autre part, l'hydrogène lié à l'oxygène est **labile**, ce qui fait des alcools des composés protogènes (susceptibles de libérer un proton).

1. L'éthoxyéthane a été longtemps utilisé comme anesthésique. Sa vente est dorénavant réglementée car il a une action narcotique qui en fait une drogue.

2. La désinence *oxa* dans l'oxacyclopropane ou l'oxacyclopentane désigne le remplacement d'un atome de carbone par un atome d'oxygène. En remplaçant un atome de carbone par un atome d'oxygène dans le cyclopropane, on forme l'oxacyclopropane.

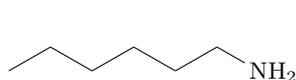
## 5.3 Les amines

### 5.3.1 Nomenclature et classe

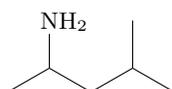
Fomellement, les amines dérivent de l'ammoniac  $\text{NH}_3$  par remplacement des atomes d'hydrogène par des groupes alkyle, de même que les alcools (et les étheroxydes) dérivent de l'eau par remplacement d'un (ou deux) atome(s) d'hydrogène par un (ou deux) groupe(s) alkyle. Les amines sont divisées en classes, en fonction du nombre d'atomes de carbone auquel est lié l'atome d'azote :

- dans les amines **primaires**, l'azote est lié à un seul atome de carbone,
- dans les amines **secondaires**, l'azote est lié à deux atomes de carbone,
- dans les amines **tertiaires**, l'azote est lié à trois atomes de carbone,
- si l'atome d'azote est lié à quatre groupes fonctionnels, il porte une charge positive, et on parle d'**ammonium quaternaire**.

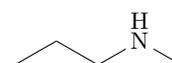
Si l'amine est primaire, sa nomenclature suit les mêmes règles que celle des alcool : on la nomme **alcanamine**, en précisant le numéro du carbone de la chaîne où le groupe amine est fixé. Si l'amine est de classe supérieure, la chaîne carbonée la plus longue est la chaîne principale ; les autres groupes alkyles sont traités comme des substituants fixés sur l'azote, et appelés *N*-alkyl.



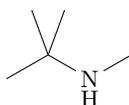
hexan-1-amine  
(primaire)



4-méthylpentan-2-amine  
(primaire)



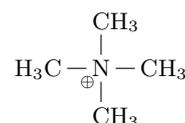
*N*-méthylpropan-1-amine  
(secondaire)



*N*,2-diméthylpropan-2-amine  
(secondaire)



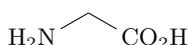
*N,N*-diméthyléthanamine  
(tertiaire)



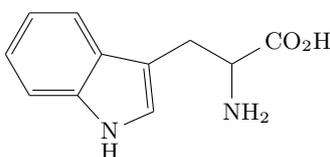
ion tétraméthylammonium  
(quaternaire)

### 5.3.2 Quelques exemples d'amines naturelles

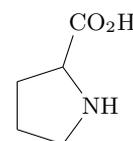
Les amines sont omniprésentes dans la nature. On les rencontre évidemment dans les acides aminés, motifs de base des protéines.



glycine



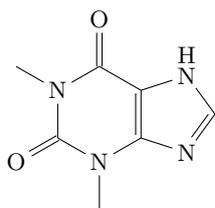
tryptophane



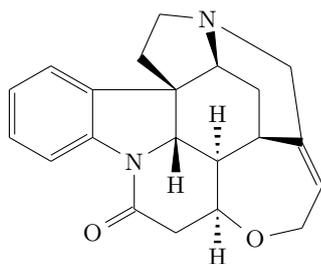
proline

Les amines sont également des produits de décomposition ou d'excrétion, caractérisés par leur odeur nauséabonde, rappelant celle de l'ammoniac, de l'urine ou du poisson pourri. Les noms de certaines amines sont d'ailleurs parlant : putrescine (butan-1,4-diamine), cadavérine (pentan-1,5-diamine)...

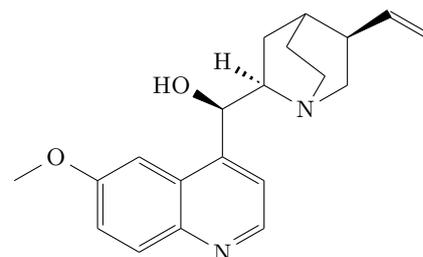
De très nombreuses plantes sécrètent des amines cycliques, regroupées dans la famille des *alcaloïdes*. Beaucoup d'entre elles agissent sur le système nerveux central, entraînant des phénomènes d'excitation, d'hallucinations, ou tout simplement le coma et la mort. Des phénomènes bien connus d'accoutumance sont également fréquents. Certains alcaloïdes ont des effets médicaux notoires, en particulier la quinine.



théophylline  
(principe actif du thé)



strychnine  
(poison violent :  $LD_{50} = 8 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ )



quinine  
(antipaludéen)

### 5.3.3 Structure spatiale des amines

Dans les amines, la géométrie autour de l'atome d'azote est de type  $AX_3E$ , du fait de la présence d'un doublet non liant. Dès lors, une amine ayant trois substituants différents sur l'atome d'azote est chirale, et possède donc *a priori* deux énantiomères.

Cependant, les amines subissent une **interconversion** en leur image spéculaire, ressemblant à ce qui se produit lors d'une inversion de Walden (figure 1). La barrière à franchir pour réaliser l'interconversion étant modeste, de l'ordre de  $30 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$ , celle-ci a lieu de façon spontanée à température ambiante avec une fréquence élevée. Les amines sont donc **optiquement inactives** par compensation. On observe cependant une activité optique dans deux cas :

- si l'atome d'azote est à l'intersection de deux cycles (azote « en tête de pont ») comme dans la quinine, l'interconversion est bloquée ;
- si un ammonium quaternaire a quatre groupes alkyle différents sur l'atome d'azote, ce dernier est asymétrique, et se comporte stéréochimiquement comme un carbone asymétrique.

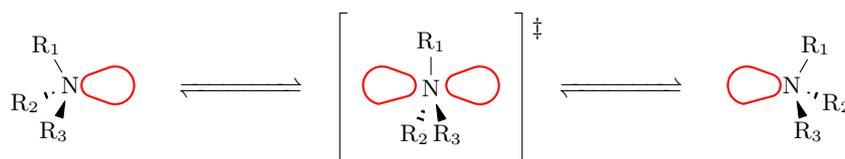
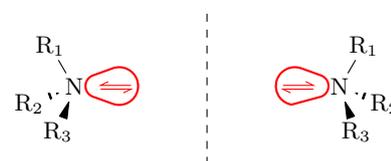
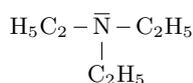


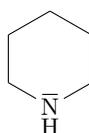
FIGURE 1 – Interconversion d'une amine.

### 5.3.4 Intérêt des amines en synthèse

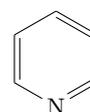
Les amines sont des bases de Brønsted, appartenant au couple  $R_3NH^+ / R_3N$ , pour lesquelles  $pK_a \approx 10$ . Les amines sont donc des bases faibles dans l'eau, et les ions ammonium  $R_3NH^+$  sont des acides très faibles. Certaines amines sont couramment utilisées comme base faible en synthèse organique, puisqu'elles ont l'avantage d'être solubles dans les solvants organiques. On peut citer par exemple :



triéthylamine



pyrrolidine



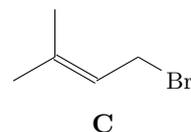
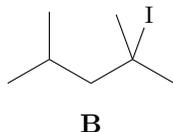
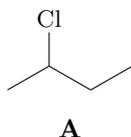
pyridine

## Exercices

### Application directe du cours

#### Exercice 1 : nomenclature et classe

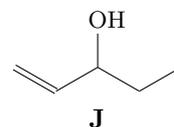
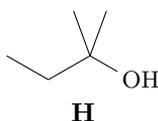
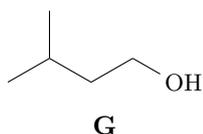
1. Nommer les dérivés halogénés suivants en nomenclature systématique et préciser leur classe.



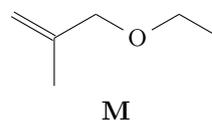
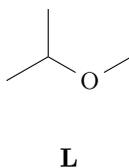
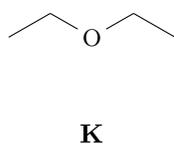
2. Donner la représentation topologique des composés suivants :

- 2-chloro-2-méthylpropane **D**
- 4-éthyl-1-iodocyclohexane **E**
- (*E*)-2-chloro-4-méthylhex-3-ène **F**

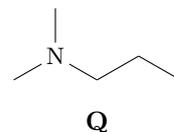
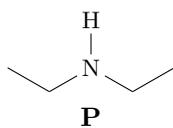
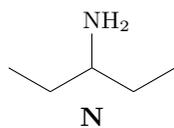
3. Nommer les alcools suivants en nomenclature systématique et préciser leur classe.



4. Sachant que le groupe -OR, avec R un groupe alkyle, est nommé *alcoxy-* (-OCH<sub>3</sub> : méthoxy-, -OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub> : éthoxy-, etc), nommer les étheroxydes suivants en nomenclature systématique.

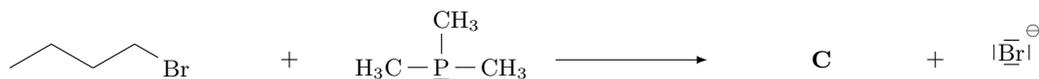


5. Nommer les amines suivantes, et préciser leur classe.



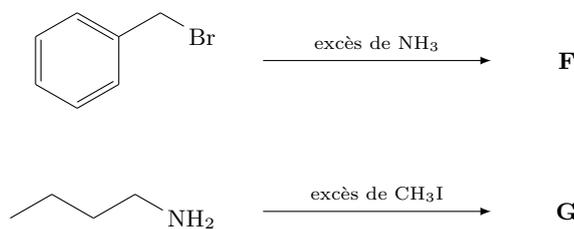
#### Exercice 2 : bilans de la substitution nucléophile

Compléter les bilans des réactions de substitution nucléophile suivantes.



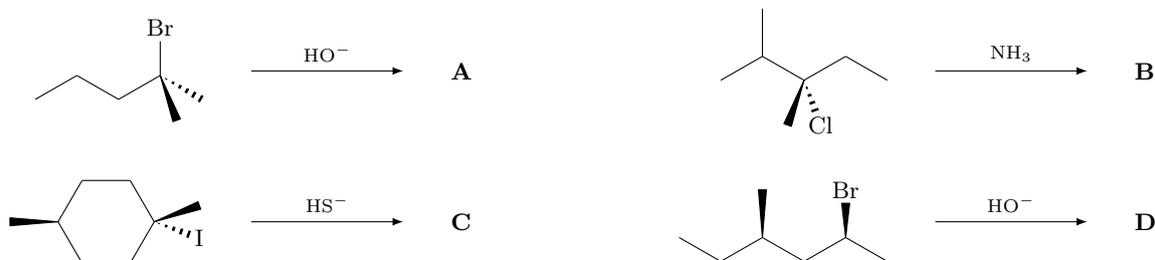
### Exercice 3 : alkylation d'Hofmann

Donner le produit majoritaire obtenu lors des réactions suivantes.



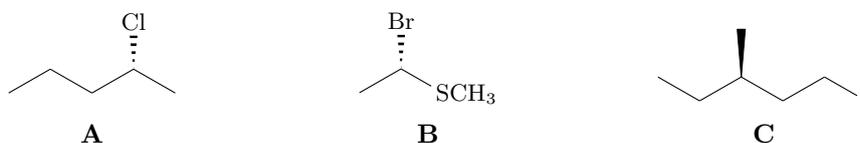
### Exercice 4 : réactions de S<sub>N</sub>1

Les réactions suivantes sont menées dans un solvant polaire et se déroulent suivant un mécanisme de substitution nucléophile monomoléculaire. Donner le nom du ou des produit(s). Préciser éventuellement les stéréoisomères obtenus et leurs proportions relatives, et discuter de l'activité optique du mélange final.



### Exercice 5 : inversion relative de configuration et configuration absolue

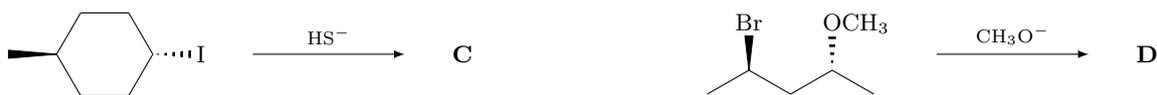
- Les composés suivants réagissent en présence de soude diluée à température ambiante suivant une réaction bimoléculaire. Écrire le produit obtenu dans chaque cas, et préciser la configuration absolue de l'atome de carbone asymétrique.
- Comparer, dans chaque cas, le descripteur stéréochimique du carbone asymétrique du réactif et du produit. Que peut-on conclure ?



### Exercice 6 : réactions de S<sub>N</sub>2

Les réactions suivantes sont menées dans un solvant apolaire et se déroulent suivant un mécanisme de substitution nucléophile bimoléculaire. Donner le nom du ou des produit(s). Préciser éventuellement les stéréoisomères obtenus et leurs proportions relatives, et discuter de l'activité optique du mélange final.



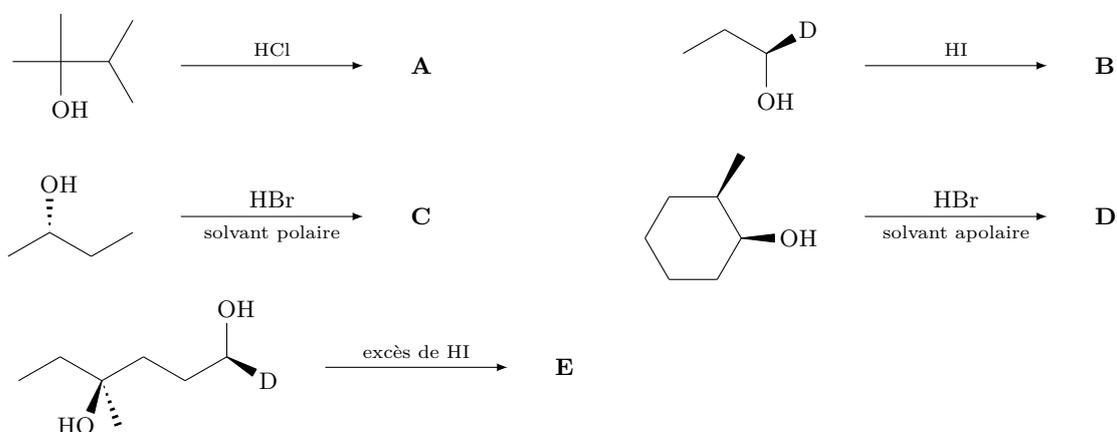


### Exercice 7 : réaction d'un alcool tertiaire

- Quel(s) est (sont) le(s) produit(s) attendu(s) lorsqu'on fait réagir du bromure d'hydrogène sur le (*S*)-3-méthylhexan-3-ol ? Proposer un mécanisme plausible. Quelles en sont les conséquences stéréochimiques ?
- Représenter le profil réactionnel de la réaction.

### Exercice 8 : étude stéréochimique d'halogénéation d'alcool

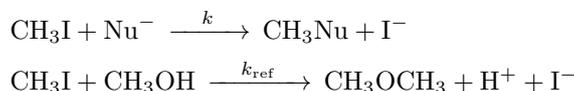
Représenter le produit obtenu majoritairement, en précisant sa stéréochimie, dans les différents cas suivants. On rappelle que D est le deutérium, soit l'isotope  $^2\text{H}$ . Dans chaque cas, on discutera du mécanisme probable ; les composés obtenus peuvent être des mélanges.



## Entrainement

### Exercice 9 : nucléophilie

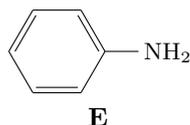
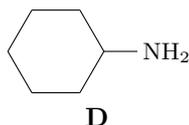
On définit la nucléophilie  $\eta$  d'un nucléophile  $\text{Nu}^-$ , grandeur qui caractérise son aptitude à mettre en partage un de ses doublets non liants, par la relation :  $\eta = \log \frac{k}{k_{\text{ref}}}$ , où  $k$  et  $k_{\text{ref}}$  sont les constantes de vitesse (à 25 °C) des réactions ci-dessous. Dans cette étude, la réaction de l'iodométhane avec le méthanol sert donc de référence.



- Justifier qualitativement l'évolution de  $\eta$  pour les différentes familles de nucléophiles :
  - $\text{F}^-$  ( $\eta = 2, 7$ ) ;  $\text{Cl}^-$  ( $\eta = 4, 4$ ) ;  $\text{Br}^-$  ( $\eta = 5, 8$ ) et  $\text{I}^-$  ( $\eta = 7, 4$ )
  - $\text{CH}_3\text{OH}$  ( $\eta = 0$ ) et  $\text{CH}_3\text{O}^-$  ( $\eta = 6, 3$ )
  - $\text{H}_2\text{O}$  ( $\eta = 0, 7$ ) et  $\text{NH}_3$  ( $\eta = 5, 5$ )
- Comparer la nucléophilie de l'ion *tert*-butanolate ( $(\text{CH}_3)_3\text{CO}^-$ ) à celle de l'ion méthanolate  $\text{CH}_3\text{O}^-$ .

### Exercice 10 : nucléophilie des alcools et des amines

- Comparer la nucléophilie de l'éthanol  $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$  et de l'éthylamine  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{NH}_2$ . Comment la réponse à la question est-elle modifiée si on opère dans un milieu acide ?
- Comparer la nucléophilie de la cyclohexylamine **D** et de l'aniline **E**.



### Exercice 11 : influence du nucléophile et du solvant

Lors de l'hydrolyse (réaction avec l'eau) du (*R*)-2-bromopentane en pentan-2-ol, menée dans un solvant non aqueux, on constate qu'une variation modérée de la concentration d'eau dans le milieu réactionnel ne modifie pas la vitesse de la réaction.

1. En déduire le mécanisme par lequel cette réaction a lieu, en justifiant soigneusement ce qu'on peut déduire de l'expérience.
2. Le produit obtenu est-il optiquement actif?
3. Comment évoluerait la vitesse si on augmentait sensiblement la quantité d'eau dans le milieu réactionnel? Justifier à l'aide d'un schéma.

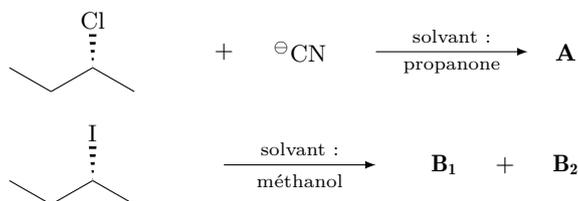
### Exercice 12 : influence de la classe de l'halogénoalcane

On traite différents bromoalcane par une solution d'iodure de sodium ( $\text{Na}^+ + \text{I}^-$ ) dans la propanone (solvant plutôt peu polaire et peu dissociant). Après avoir précisé la nature du précipité éventuellement formé, expliquer les observations suivantes :

- apparition instantanée d'un précipité blanc dans le cas du 1-bromopropane ;
- apparition d'un précipité blanc après quelques instants de chauffage dans le cas du 2-bromopropane ;
- aucune trace de précipité dans le cas du 2-bromo-2-méthylpropane, même après chauffage.

### Exercice 13 : facteurs influençant le mécanisme

On réalise les deux expériences ci-dessous.



Le composé **A** est optiquement actif. Le mélange de **B<sub>1</sub>** et **B<sub>2</sub>** est optiquement inactif, bien que chacun d'entre eux soit chiral.

1. Donner la structure de chacun des produits, et la nature du mécanisme dans chaque cas.
2. Déduire de cette étude les facteurs qui permettent de favoriser un mécanisme plutôt que l'autre dans le cas d'un dérivé halogéné secondaire.

### Exercice 14 : compétition entre deux mécanismes

Le (*R*)-1-bromo-1-phényléthane, traité par une solution de méthanolate de sodium ( $\text{Na}^+ + \text{CH}_3\text{O}^-$ ), conduit à un mélange de 77,5% d'un isomère (*S*) et 22,5% d'un isomère (*R*).

1. En termes stéréochimiques, comment qualifier la réaction?
2. Que peut-on en déduire quant au mécanisme mis en jeu?
3. Quelle est l'importance relative des processus réactionnels mis en jeu?

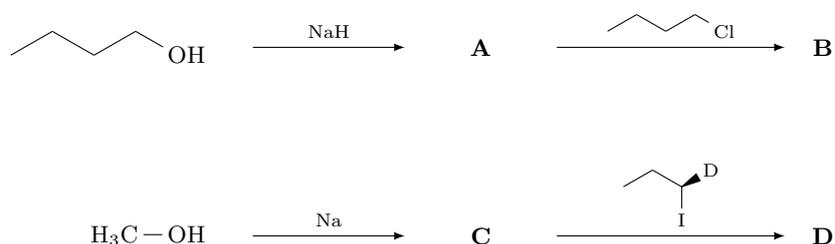
### Exercice 15 : test de Lucas

Le test de Lucas permet de caractériser la classe d'un alcool. On le réalise en versant quelques gouttes d'alcool dans un tube à essais contenant le réactif de Lucas, qui est une solution aqueuse concentrée contenant du chlorure de zinc ( $\text{ZnCl}_2$ ) et de l'acide chlorhydrique  $\text{HCl}$ . Plus la vitesse d'apparition d'une phase non miscible à l'eau est grande, plus la classe de l'alcool est élevée. On précise que le chlorure de zinc est un acide de Lewis, qu'un ion  $\text{Cl}^-$  est libéré et que le groupe  $\text{HOZnCl}$  est un excellent nucléofuge.

1. Proposer un mécanisme dans le cas d'un alcool tertiaire.
2. Expliquer en quoi il s'agit d'un test de la classe d'un alcool.
3. Pourquoi ajoute-t-on l'alcool dans le réactif de Lucas et non l'inverse ?

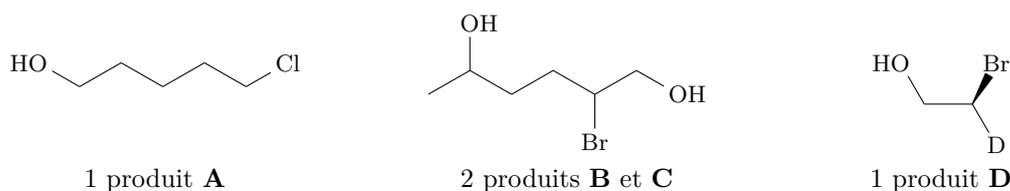
### Exercice 16 : obtention d'étheroxydes linéaires

Déterminer les produits **A** à **D** lors des réactions suivantes. Le deutérium **D** est l'isotope  $^2\text{H}$ .



### Exercice 17 : obtention d'étheroxydes cycliques

Déterminer le ou les produit(s) obtenu(s) lors de la réaction de chacune des molécules suivantes avec 1 équivalent d'ion hydroxyde (1 équivalent correspond à une mole de  $\text{HO}^-$  pour une mole de réactif organique). Expliquer pourquoi il ne faut pas utiliser plus d'un équivalent d'ions hydroxyde. Préciser la stéréochimie du produit **C**.



### Exercice 18 : purification des amines

À l'issue de la synthèse d'une amine, celle-ci est dissoute dans un solvant organique; le mélange contient des impuretés organiques (insolubles dans l'eau) et inorganiques (solubles dans l'eau). Afin de récupérer l'amine pure, on opère de la façon suivante.

- Le mélange est placé dans une ampoule à décanter; on ajoute une solution aqueuse d'acide chlorhydrique dilué et on agite vigoureusement. La phase organique **A** est éliminée; la phase aqueuse **B** est récupérée.
- La phase **B** est placée dans une ampoule à décanter. On y ajoute une solution aqueuse diluée de soude, puis un solvant organique. On agite vigoureusement. La phase aqueuse **C** est éliminée; on récupère la phase organique **D**.

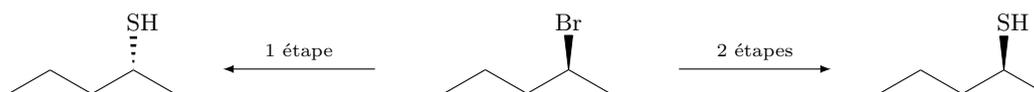
1. Quelle est la réaction qui se produit entre l'amine et l'acide chlorhydrique? Dans quelle phase l'amine se trouve-t-elle à l'issue de la première extraction ?
2. Quel est le rôle de la soude? Dans quelle phase l'amine se trouve-t-elle à l'issue de la seconde extraction ?
3. Comment les impuretés organiques sont-elles éliminées? Même question pour les impuretés inorganiques.

### Exercice 19 : stratégie de synthèse pour l'obtention d'un étheroxyde

1. À partir de quels couples de réactifs peut-on obtenir le 2-méthoxypentane par une synthèse de Williamson ? Proposer une suite réactionnelle dans chacun des deux cas.
2. En présence d'une base, les substitutions nucléophiles sont en compétition avec les  $\beta$ -élimination lorsque le substrat porte un H sur le carbone voisin de celui qui porte le nucléofuge (H en position  $\beta$ ). L'une des voies de synthèse est-elle plus efficace que l'autre ?

### Exercice 20 : inversion et rétention de configuration

Proposer des réactifs pour réaliser les deux transformations suivantes. Indice<sup>3</sup>.



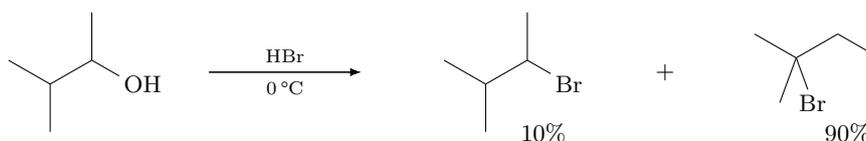
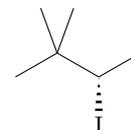
### Exercice 21 : carbocation conjugué

Le 1-chloro-3-méthylbut-2-ène réagit sur l'eau dans un solvant polaire, pour conduire à deux alcools isomères de constitution. Sachant que le mécanisme est monomoléculaire, identifier les deux alcools et expliquer leur formation.

### Exercice 22 : réarrangement de carbocation

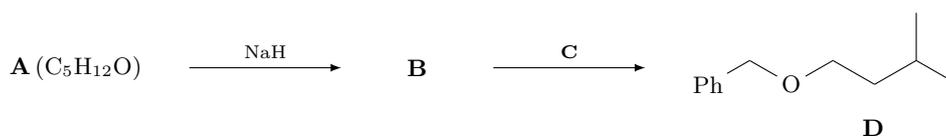
L'hydrolyse du dérivé iodé ci-dessous conduit à un mélange optiquement inactif de deux alcools isomères de constitution.

1. Pourquoi peut-on dire que la réaction est monomoléculaire ?
2. Écrire le mécanisme et donner la formule du produit attendu.
3. Proposer un mécanisme pour le second produit, sachant que le carbocation subit un réarrangement qui le transforme en un carbocation plus stable. Indice<sup>4</sup>.
4. Expliquer le résultat suivant :



### Exercice 23 : synthèse d'une molécule odorante

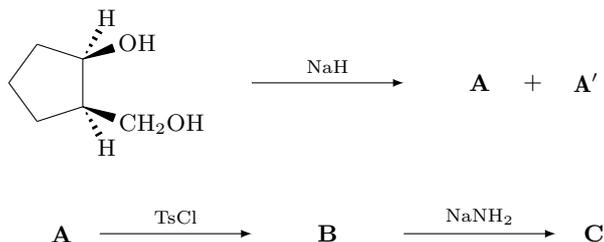
Proposer une formule pour les composés **A**, **B** et **C** dans la suite synthétique ci-dessous menant à l'étheroxyde **D**, une des substances responsables de l'odeur des gardénias. On rappelle que Ph est le groupe phényle  $C_6H_5$ .



3. Existe-t-il un composé qui soit à la fois un bon nucléophile et un bon nucléofuge ?
4. Ce réarrangement consiste en la migration d'un groupe méthyle.

### Exercice 24 : synthèse d'un étheroxyde bicyclique

On envisage la suite synthétique ci-dessous.



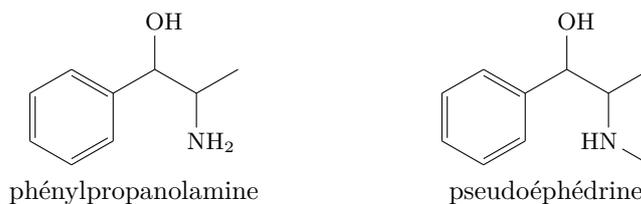
1. Quelles sont les formules des deux isomères **A** et **A'** ?
2. Sachant que **A** possède un site réactif moins encombré que **A'**, proposer une formule pour **B**.
3. Expliquer la formation de **C**, de formule brute  $\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}$ , qui possède deux cycles accolés. Préciser la stéréochimie des éventuels atomes de carbone asymétriques.

### Exercice 25 : synthèse d'amines

1. Proposer une synthèse de l'apéténil, une substance coupant l'appétit et utilisée dans les traitements de la boulimie, à partir du composé bromé proposé. Préciser les conditions opératoires.



2. La phénylpropanolamine est une substance qui a été utilisée comme décongestionnant nasal. Elle a ensuite été remplacée par la pseudoéphédrine. Proposer un passage de la phénylpropanolamine à la pseudoéphédrine.



## Travaux dirigés

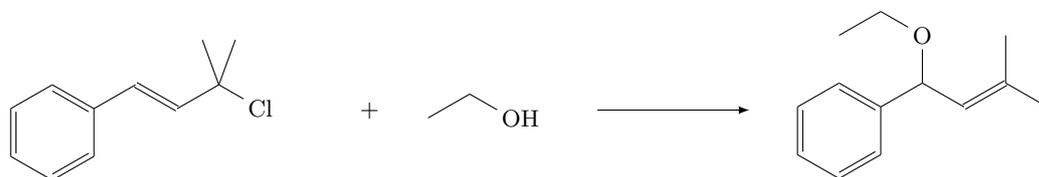
### Exercice 1 : étude d'une substitution nucléophile

On considère le (2*S*,3*R*)-3-chloro-1-méthoxy-2-méthylpentane, noté **A**. Le substituant *méthoxy* est  $-\text{OCH}_3$ . On traite **A** par l'ion hydrogénosulfure  $\text{HS}^-$  à température ambiante et dans un solvant peu polaire (l'éthoxyéthane). Pour le couple  $\text{H}_2\text{S}/\text{HS}^-$ , on donne :  $\text{p}K_a = 7,0$ . La réaction mène à un produit de formule moléculaire  $\text{C}_7\text{H}_{16}\text{OS}$  selon une cinétique du deuxième ordre.

1. Représenter **A** en convention de Cram. Quels sont les groupes partant potentiels ? Quel est le meilleur ?
2. Donner la formule du composé **B** obtenu.
3. Détailler le mécanisme de la réaction, et préciser la stéréochimie de **B**.

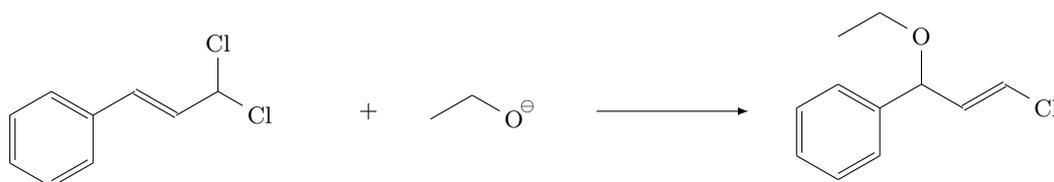
### Exercice 2 : mécanismes $\text{S}_{\text{N}}1'$ et $\text{S}_{\text{N}}2'$

On considère la réaction ci-dessous, menée dans un solvant polaire (le diméthylsulfoxyde DMSO) à température ambiante. Des études cinétiques ont montré que l'étape cinétiquement déterminante du mécanisme en est monomoléculaire.



1. De quel type de réaction s'agit-il ? Selon quel type de mécanisme a-t-elle lieu ?
2. Donner la formule du produit attendu. Expliquer la formation du produit obtenu.

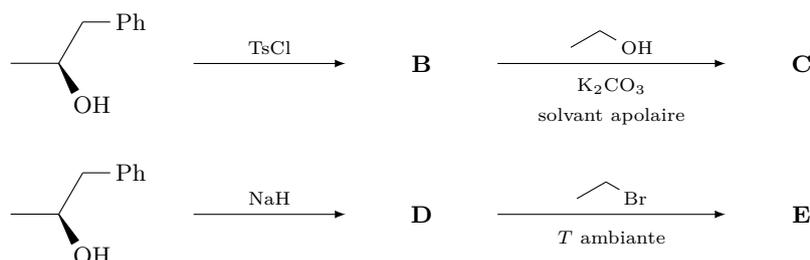
On considère maintenant la réaction ci-dessous, toujours menée dans le DMSO à température ambiante, dont une étude cinétique a permis de montrer que l'étape cinétiquement déterminante est bimoléculaire.



3. De quel type de réaction s'agit-il ? Selon quel type de mécanisme a-t-elle lieu ?
4. Proposer un schéma mécanistique permettant d'expliquer la formation du produit obtenu.

### Exercice 3 : stéréochimie d'une substitution nucléophile

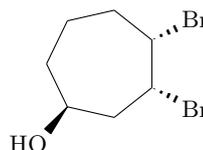
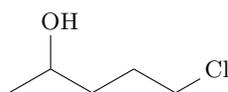
À partir d'un même composé de départ **A**, on réalise les deux séquences réactionnelles suivantes. On rappelle que le Ph et le groupe phényle, et que TsCl est le chlorure de tosyl.



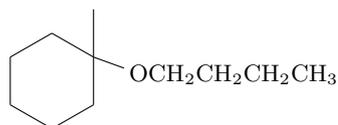
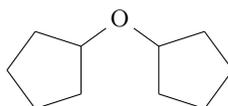
1. Donner le nom complet, y compris le descripteur stéréochimique, de **A**.
2. Écrire la formule de **B** et le mécanisme de la réaction de formation de **C**. On précise que l'ion carbonate  $\text{CO}_3^{2-}$  est une base. Que dire de la stéréochimie globale de cette séquence réactionnelle ?
3. Écrire l'équation-bilan de la réaction de formation de **D**, puis le mécanisme de la formation de **E**. Que dire de la stéréochimie globale de cette séquence réactionnelle ?
4. Comparer **C** et **E**; commenter.

#### Exercice 4 : synthèse d'étheroxydes

1. Écrire les composés formés lorsqu'on traite chacun des alcools suivants par de la soude à température ambiante dans le DMSO (un solvant polaire aprotique).

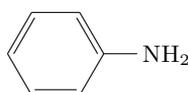


2. Proposer une méthode de synthèse, à partir d'alcools et/ou d'halogénoalcanes, de chacun des deux étheroxydes suivants.

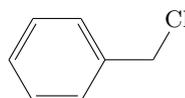


#### Exercice 5 : synthèse de l'antergan

L'antergan est un médicament utilisé comme antihistaminique. Une des synthèses industrielles de cette molécule a pour réactif de départ le 2-chloroéthanol. Celui-ci, mis à réagir avec l'ammoniac  $\text{NH}_3$  en excès conduit au composé **A** qui comporte une fonction amine. Le composé **A** réagit avec le chlorométhane en présence d'une base comme  $\text{HCO}_3^-$ , pour former un mélange dont les constituants majoritaires sont **B** ( $\text{C}_3\text{H}_9\text{NO}$ ) et **C** ( $\text{C}_4\text{H}_{11}\text{NO}$ ). Le composé **C** est traité par le trichlorure de phosphore  $\text{PCl}_3$  puis mole à mole avec l'aniline pour donner **D**. L'antergan est obtenu par réaction de **D** sur le chlorure de benzyle.



aniline



chlorure de benzyle

1. Donner la formule de **A** et préciser le mécanisme de la réaction.
2. Quelles sont les formules de **B** et **C**? Quels autres produits peut-on obtenir ?
3. La réaction d'un alcool avec le trichlorure de phosphore conduit au même produit que la réaction de cet alcool avec le chlorure d'hydrogène. En déduire **D**. Pourquoi n'a-t-on pas utilisé  $\text{HCl}$  ?
4. Proposer une formule de l'antergan, de formule moléculaire  $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{N}_2$ .