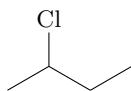


Exercices

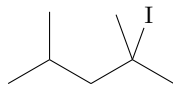
Application directe du cours

Exercice 1 : nomenclature et classe

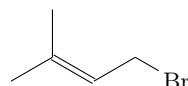
1. Nommer les dérivés halogénés suivants en nomenclature systématique et préciser leur classe.



A



B

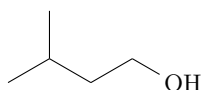


C

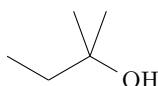
2. Donner la représentation topologique des composés suivants :

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

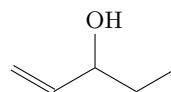
3. Nommer les alcools suivants en nomenclature systématique et préciser leur classe.



G

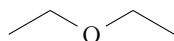


H

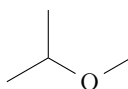


J

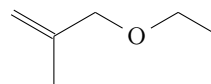
4. Sachant que le groupe -OR, avec R un groupe alkyle, est nommé *alcory-* ($-\text{OCH}_3$: méthoxy-, $-\text{OC}_2\text{H}_5$: éthoxy-, etc), nommer les étheroxydes suivants en nomenclature systématique.



K

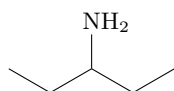


L

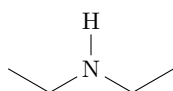


M

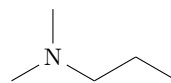
5. Nommer les amines suivantes, et préciser leur classe.



N



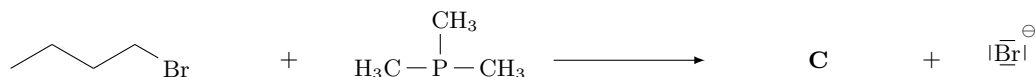
P



Q

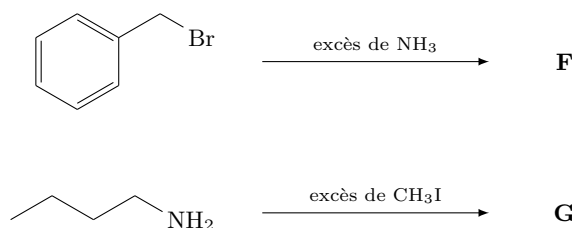
Exercice 2 : bilans de la substitution nucléophile

Compléter les bilans des réactions de substitution nucléophile suivantes.



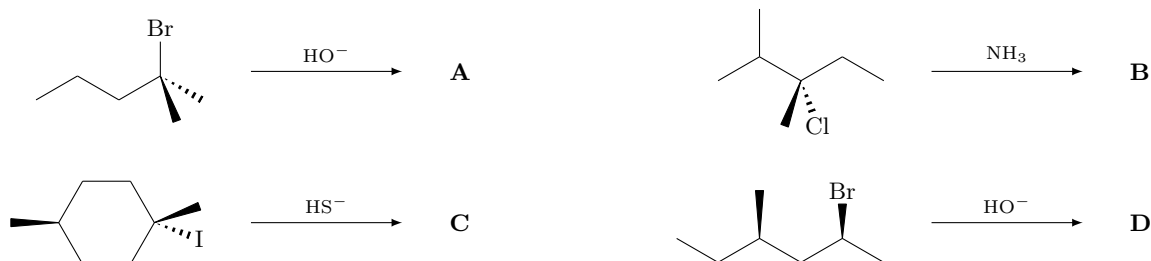
Exercice 3 : alkylation d'Hofmann

Donner le produit majoritaire obtenu lors des réactions suivantes.



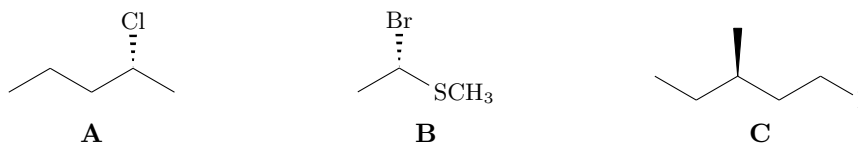
Exercice 4 : réactions de S_N1

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

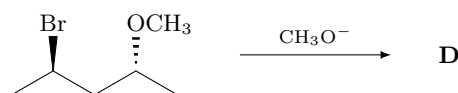
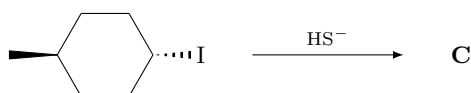
- Les composés suivants réagissent en présence de soude diluée à température ambiante suivant une réaction bimoléculaire. Écrire le produit obtenu dans chaque cas, et préciser la configuration absolue de l'atome de carbone asymétrique.
- Comparer, dans chaque cas, le descripteur stéréochimique du carbone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



Exercice 6 : réactions de S_N2

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.



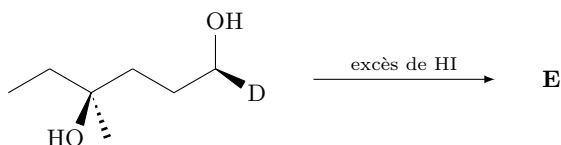
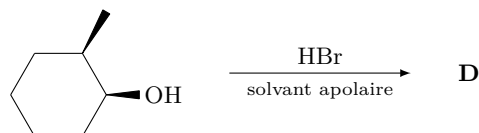
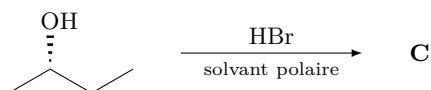


Exercice 7 : réaction d'un alcool tertiaire

- 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

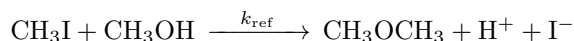
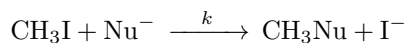
Représenter le produit obtenu majoritairement, en précisant sa stéréochimie, dans les différents cas suivants. On rappelle que D est le deutérium, soit l'isotope ^2H . Dans chaque cas, on discutera du mécanisme probable ; les composés obtenus peuvent être des mélanges.



Entrainement

Exercice 9 : nucléophilie

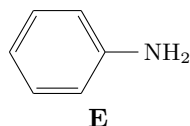
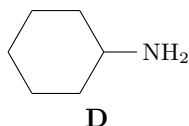
On définit la nucléophilie η d'un nucléophile Nu^- , grandeur qui caractérise son aptitude à mettre en partage un de ses doublets non liants, par la relation : $\eta = \log \frac{k}{k_{\text{ref}}}$, où k et k_{ref} sont les constantes de vitesse (à 25 °C) des réactions ci-dessous. Dans cette étude,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



- Justifier qualitativement l'évolution de η pour les différentes familles de nucléophiles :
 - F^- ($\eta = 2, 7$) ; Cl^- ($\eta = 4, 4$) ; Br^- ($\eta = 5, 8$) et I^- ($\eta = 7, 4$)
 - CH_3OH ($\eta = 0$) et CH_3O^- ($\eta = 6, 3$)
 - H_2O ($\eta = 0, 7$) et 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 CH_3O^- .

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.

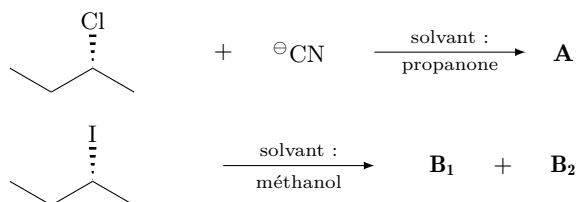
Exercice 12 : influence de la classe de l'halogénoalcane

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**₁ et **B**₂ 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 ?

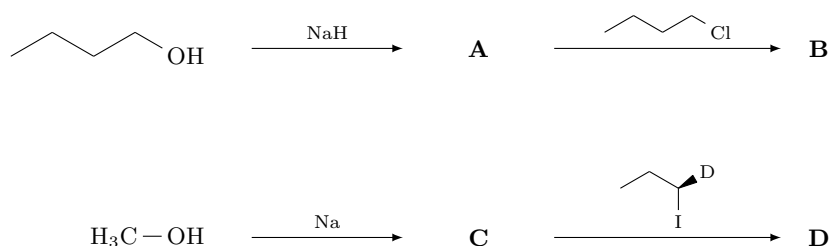
Exercice 15 : test de Lucas

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 (ZnCl_2) et de l'acide chlorhydrique 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 Cl^- est libéré et que le groupe 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 ?

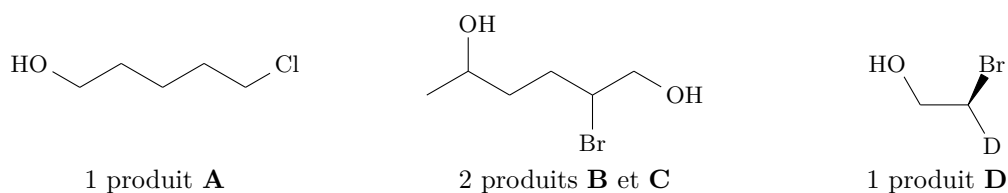
Exercice 16 : obtention d'étheroxydes linéaires

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



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 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**.

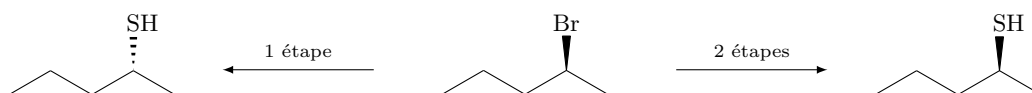
1. Quelle est la réaction qui se produit entre l'amine et l'acide chlorhydrique ? Dans quelle phase l'amine se trouve-t-elle à l'issue de la première extraction ?
2. Quel est le rôle de la soude ? Dans quelle phase l'amine se trouve-t-elle à l'issue de la seconde extraction ?
3. Comment les impuretés 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 β -élimination lorsque le substrat porte un H sur le carbone voisin de celui qui porte le nucléofuge (H en position β). 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 ³.

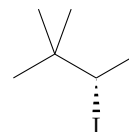


Exercice 21 : carbocation conjugué

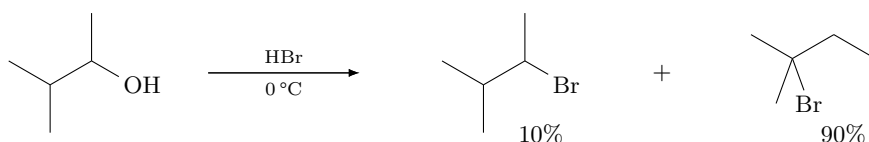
Le 1-chloro-3-méthylbut-2-ène réagit sur l'eau dans un solvant polaire, pour conduire à deux alcools isomères de constitution. Sachant que le mécanisme est monomoléculaire, identifier les deux alcools et expliquer leur formation.

Exercice 22 : réarrangement de carbocation

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

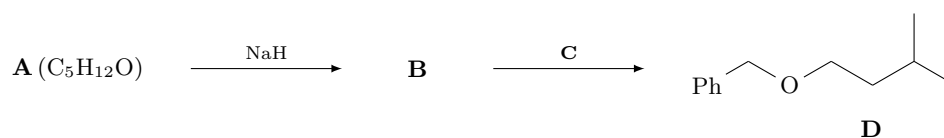


1. Pourquoi peut-on dire que la réaction est monomoléculaire ?
2. Écrire le mécanisme et donner la formule du produit attendu.
3. Proposer un mécanisme pour le second produit, sachant que le carbocation subit un réarrangement qui le transforme en un carbocation plus stable. Indice ⁴.
4. Expliquer le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



Exercice 23 : synthèse d'une molécule odorante

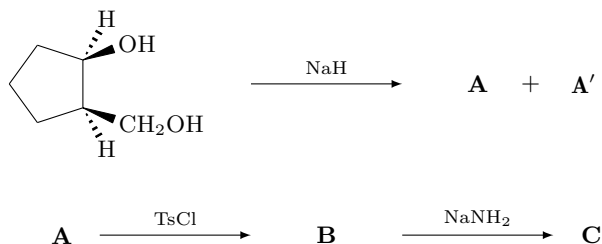
Proposer une formule pour les composés **A**, **B** et **C** dans la suite synthétique ci-dessous menant à l'étheroxyde **D**, une des substances responsables de l'odeur des gardénias. On rappelle que Ph est le groupe phényle C_6H_5 .



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.



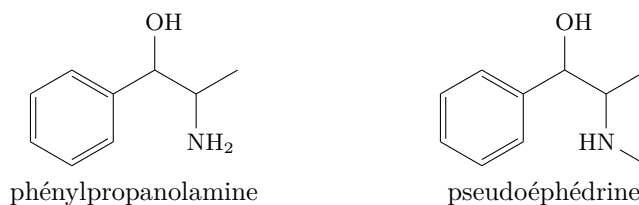
1. Quelles sont les formules des deux isomères **A** et **A'** ?
2. Sachant que **A** possède un site réactif moins encombré que **A'**, proposer une formule pour **B**.
3. Expliquer la formation de **C**, de formule brute $\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}$, qui possède deux cycles accolés. Préciser la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

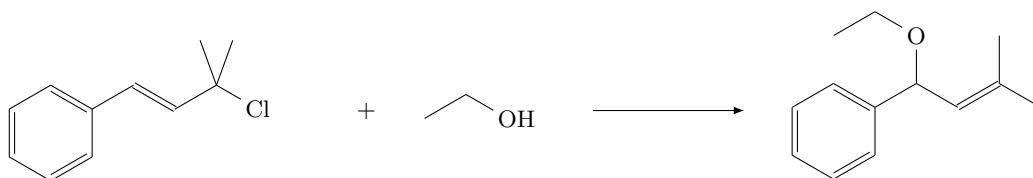
Exercice 1 : étude d'une substitution nucléophile

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 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**.

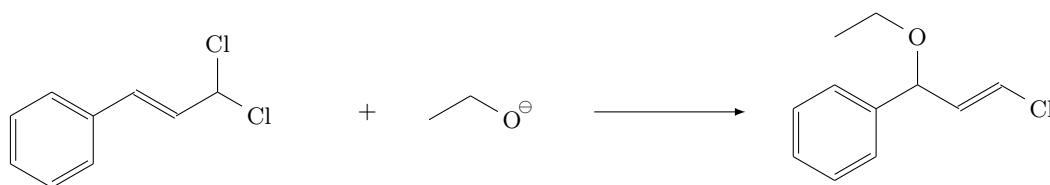
Exercice 2 : mécanismes $\text{S}_{\text{N}}1'$ et $\text{S}_{\text{N}}2'$

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.

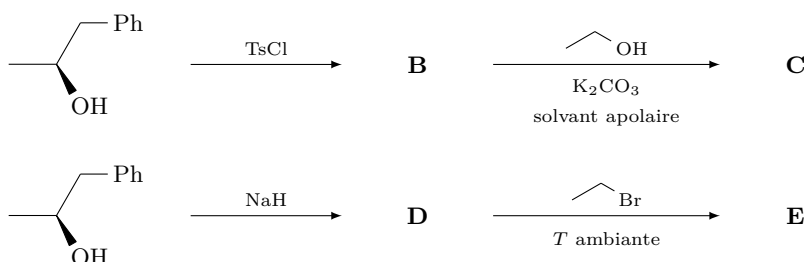
On considère maintenant la réaction ci-dessous, toujours menée dans le DMSO à température ambiante, dont une étude cinétique a permis de montrer que l'étape cinétiquement déterminante est bimoléculaire.



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

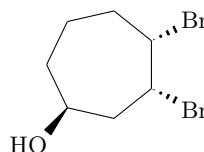
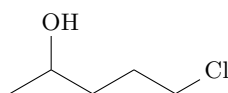
À partir d'un même composé de départ **A**, on réalise les deux séquences réactionnelles suivantes. On rappelle que le Ph et le groupe phényle, et que TsCl est le chlorure de tosyloxy.



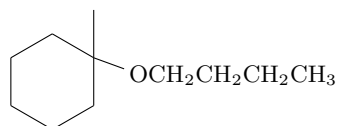
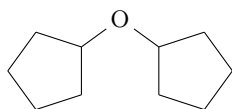
1. Donner le nom complet, y compris le descripteur stéréochimique, de **A**.
2. Écrire la formule de **B** et le mécanisme de la réaction de formation de **C**. On précise que l'ion carbonate CO_3^{2-} est une base. Que dire de la stéréochimie globale de cette séquence réactionnelle ?
3. Écrire l'équation-bilan 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).

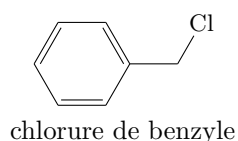
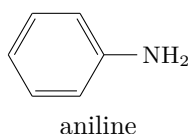


2. Proposer une méthode de synthèse, à partir d'alcools et/ou d'halogénoalcanes, de chacun des deux étheroxydes suivants.



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 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 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 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.



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 HCl ?
4. Proposer une formule de l'antergan, de formule moléculaire $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{N}_2$.