

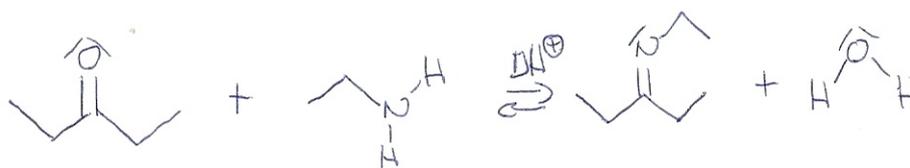
Chapitre ORG 02

Réactivité avec un groupe partant

Enoncés

Entraînement 0

Effectuer un bilan des liaisons formées et rompues, puis proposer un mécanisme réactionnel pour la réaction d'équation (H^+ sur la flèche signifie qu'il y a une catalyse acide) :



Indiquer pour chaque étape s'il s'agit d'une substitution nucléophile, d'une addition nucléophile, d'une élimination ou d'une réaction acido-basique.

Entraînement 1

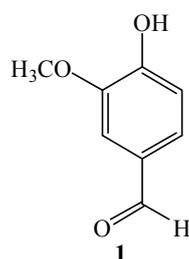
Choisir pour chaque exemple si la réaction suivra un mécanisme limite S_N1 ou S_N2 , en justifiant. Représenter le mécanisme réactionnel et la structure du/des produit(s), en précisant le cas échéant la stéréochimie. Si le choix entre S_N1 et S_N2 ne peut pas être tranché, traitez les deux.

- 1-chloropropane + ion hydroxyde
- (2*R*)-2-iodo-3-méthylbutane + ion hydroxyde
- (2*S*)-2-iodo-3-méthylbutane + ion hydroxyde
- 2-iodo-2-méthylbutane + ion hydroxyde
- bromoéthane + ion phénolate $C_6H_5O^-$ (contient un cycle à 6 atomes de carbone)

Entraînement 2

Inspiré de CCINP PC 2007

La vanilline **1** réagit avec l'ion hydroxyde HO^- selon une réaction acido-basique qui transforme le groupe OH en groupe O^- . Le produit **A** obtenu est mis à réagir avec le 3-bromoprop-1-ène, aussi appelé bromure d'allyle.



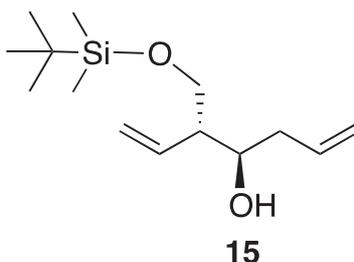
1. Représenter le produit **A** obtenu après la réaction acido-basique. Par quel site est-il nucléophile ?
2. Représenter le 3-bromoprop-1-ène et indiquer sa classe. En déduire si le mécanisme de substitution nucléophile privilégié est S_N1 ou S_N2 . Représenter le mécanisme, et le(s) produit(s) obtenu(s).
3. Représenter le carbocation issu du 3-bromoprop-1-ène et représenter ses formes mésomères. En déduire si le mécanisme de substitution nucléophile privilégié est S_N1 ou S_N2 . Représenter le mécanisme, et le(s) produit(s) obtenu(s).

Entraînement 3

Issu de CCINP PC 2018

La (+)-lupinine est un alcaloïde présent dans les plantes de la famille des Fabacées comme le lupin. L'étape suivante fait partie de sa synthèse.

Le composé **15** réagit de manière à transformer le groupe OH en OSO_2Me , dans lequel l'atome de soufre est relié par une liaison simple à l'oxygène initialement présent dans l'alcool, par une liaison double avec chacun des deux autres atomes d'oxygène, et par une liaison simple au carbone.



1. Représenter le produit **16** obtenu.

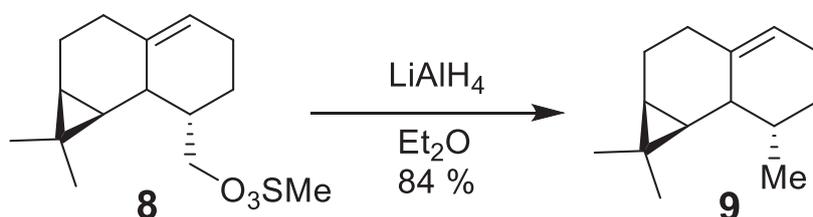
Le composé **16** réagit avec l'azoture de sodium (NaN_3) selon un mécanisme S_N2 .

2. Représenter l'ion azoture N_3^- issu de la dissociation de l'azoture de sodium.
3. Représenter le produit de substitution nucléophile (sur l'atome de carbone initialement relié à l'oxygène de l'alcool) en justifiant la stéréochimie.

Entraînement 4

Adapté de e3a-Polytech PC 2022

L'aromadendrène est un sesquiterpène tricyclique comportant 3 unités isoprènes (2-méthylbuta-1,3-diène), qui est présent dans les huiles essentielles d'arbre à thé ou d'eucalyptus. Il confère aux huiles essentielles précitées une odeur caractéristique mentholée. On étudie ici une étape de sa synthèse.



Le composé **8** réagit avec LiAlH_4 . Ce dernier réactif est un donneur d'hydrure H^- qui peut réagir en tant que nucléophile.

1. Quel type de réaction a lieu lors de la formation de **9** ?
2. Donner le mécanisme de formation de **9** et l'ordre global de la réaction. LiAlH_4 sera modélisé par H^- .
3. Justifier le choix du mécanisme.
4. Donner l'allure du profil énergétique de la réaction. On précisera les natures de l'abscisse et de l'ordonnée.
5. Lorsque la réaction précédente s'effectue sur un atome de carbone asymétrique, expliquer comment est régie la stéréosélectivité de la réaction.

Entraînement 5

Les nitriles sont des composés comportant une liaison triple carbone-azote, dont les usages sont vastes : super-Glue, gants médicaux, ... Ils peuvent aussi servir d'intermédiaires de synthèse. En effet ils peuvent être facilement formés à l'aide de l'ion cyanure CN^- .

1. Citer un contexte d'utilisation de l'ion cyanure.
2. Représenter la structure de Lewis de l'ion cyanure CN^- .
3. Représenter le mécanisme de substitution nucléophile de l'ion cyanure sur le 1-bromopentane.

Les nitriles RCN fournissent par hydrolyse acide prolongée les acides carboxyliques correspondants RCO_2H .

4. Représenter le produit d'hydrolyse acide du composé formé à la question précédente.
5. Proposer une voie de synthèse alternative de ce produit à partir du 1-bromopentane.

Entraînement 6

L'éthoxyéthane Et_2O , ou éther diéthylique, peut être obtenu lors du chauffage intense d'éthanol en milieu acide.

1. Proposer une structure pour le composé **A**, de formule brute $\text{C}_2\text{H}_7\text{O}^+$, obtenu en plaçant l'éthanol en milieu acide.
2. Une deuxième molécule d'éthanol peut réagir par substitution nucléophile avec le composé **A** pour conduire au composé **B**, ionique. Proposer un mécanisme réactionnel, et une structure pour le composé **B**.
3. Le composé **B** perd un proton pour conduire l'éthoxyéthane. Proposer un mécanisme réactionnel.

Entraînement 7

Exercice non guidé, plus difficile

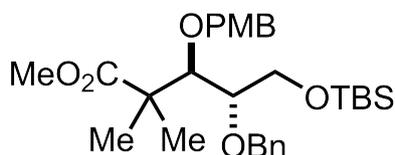
La propanamine $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ est mise à réagir avec une grande quantité d'iodométhane. On observe la formation d'un ion ammonium quaternaire, c'est-à-dire un composé dont l'atome d'azote est relié à 4 atomes de carbone, et porte une charge positive.

Proposer un mécanisme, sachant que les amines possèdent une réactivité nucléophile, mais aussi une propriété basique ($\text{p}K_a(\text{RNH}_3^+/\text{RNH}_2) \approx 9$).

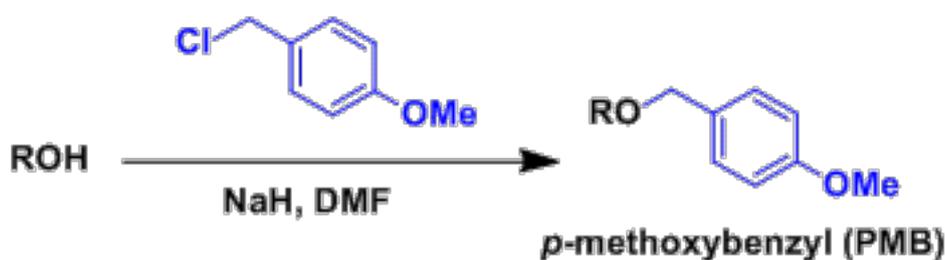
Entraînement 8

Inspiré d'une question de Mines-Ponts PC 2018

Lors d'une synthèse multi-étapes, il peut être nécessaire de masquer temporairement la réactivité d'un groupe pour éviter des réactions parasites. Cette réactivité est masquée en transformant le groupe en une autre fonction, selon une réaction qui peut être inversée. Cette stratégie est appelée protection de fonction. On étudie ici deux méthodes de protection de groupe OH, mises en œuvre afin d'obtenir l'espèce suivante, intermédiaire dans la synthèse du Taxol, un anti-cancéreux.



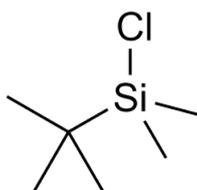
Le groupe OPMB est obtenu par la réaction suivante (le produit sera abrégé ROPMB) :



NaH est une base qui permet de transformer un alcool ROH en un ion alcoolate RO⁻.

1. Proposer un mécanisme pour la formation du groupe OPMB.

Le deuxième groupe protecteur utilisé est noté OTBS. Il est introduit en faisant réagir un alcool ROH avec TBSCl en milieu basique, de manière à obtenir ROTBS et des sous-produits. TBSCl est le composé silylé représenté ci-dessous.

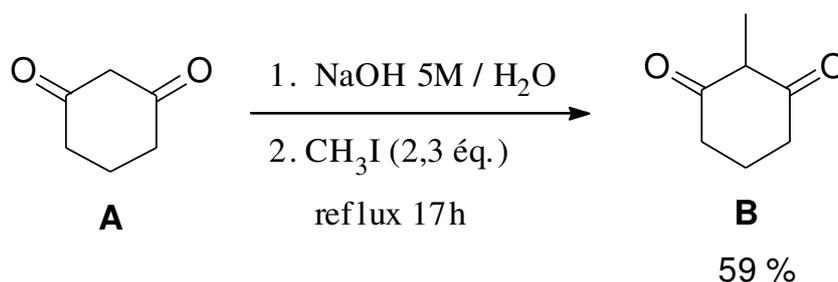


2. Sachant que contrairement à l'atome de carbone, le silicium peut dépasser la règle de l'octet et être entouré de 5 liaisons, proposer un mécanisme réactionnel.

Entraînement 9

Adapté de Mines-Ponts PC 2014

Le début de la synthèse de la (+)-bakkenolide A, une substance qui possède des propriétés antitumorales et insecticides, isolée pour la première fois en 1968 de la rhubarbe des tourbières (*Petasites japonicus*), fait intervenir la réaction suivante.

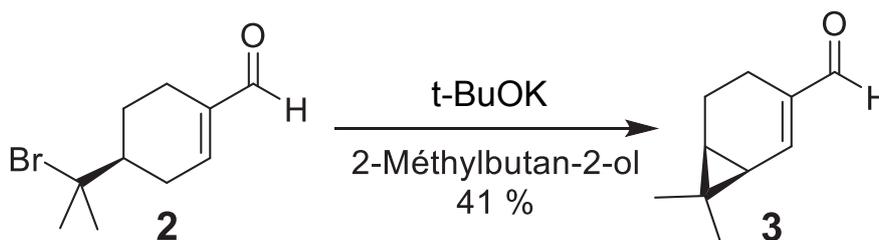


1. Effectuer une analyse de chaîne carbonée : numéroter les atomes de carbone dans les réactifs, et les retrouver dans le produit.
2. Donner la formule de Lewis de l'anion formé à l'étape 1 par déprotonation à l'aide de l'ion hydroxyde HO^- , et expliquer sa formation par un mécanisme.
3. Le mécanisme le plus plausible pour l'étape 2 est-il de type $\text{S}_{\text{N}}2$ ou $\text{S}_{\text{N}}1$? Justifier. Le représenter.

Entraînement 10

Adapté de *e3a-Polytech PC 2022*

Une des étapes de la synthèse de l'aromadendrène (*cf* un entraînement précédent) met en jeu une substitution nucléophile intramoléculaire.



1. Effectuer une analyse de chaîne carbonée en numérotant les atomes de carbone dans le réactif **2** et les atomes correspondants dans le produit **3**.

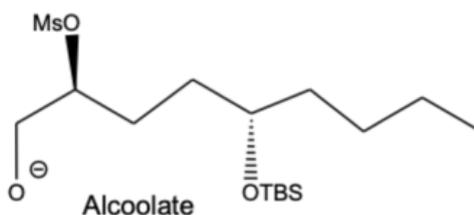
tBuOK est une base forte. Le site de déprotonation privilégié d'un composé organique est celui qui conduit à la base conjuguée la plus stable.

2. Représenter le composé **2'** issu de la déprotonation de **2** par tBuOK . Justifier le choix du site de déprotonation privilégiée.
3. Proposer un mécanisme pour la formation de **3** à partir de **2'**.

Entraînement 11

Adapté de *e3a-Polytech PC 2019*

L'alcoolate suivant est obtenu au cours de la synthèse d'une molécule d'intérêt pharmaceutique. Il évolue spontanément dans le milieu pour conduire à un composé cyclique oxygéné, dont le cycle comporte 3 atomes. Le groupe OTBS n'est pas réactif dans les conditions opératoires.



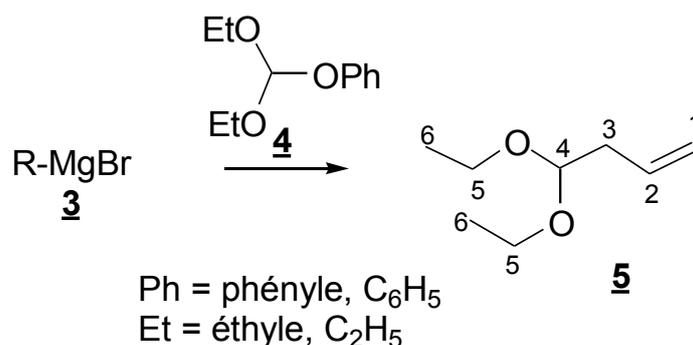
Proposer un mécanisme, en justifiant la stéréochimie du centre asymétrique du cycle formé.

Entraînement 12

CCINP PC 2022

Un des axes de recherche du Cancéropôle Grand Ouest porte sur la "valorisation des produits de la mer" afin de les tester contre des cellules cancéreuses. L'un des objectifs du Cancéropôle est la synthèse de molécules telles que le péloruside A, isolé d'éponges *Mycales*.

La synthèse d'un fragment débute par la préparation d'une solution de bromure d'allylmagnésium **3**, noté R-MgBr . La solution obtenue est traitée par l'orthoformiate **4**. Après hydrolyse par une solution aqueuse saturée en chlorure d'ammonium NH_4Cl , le composé **5** est isolé avec un rendement de plus de 80%.

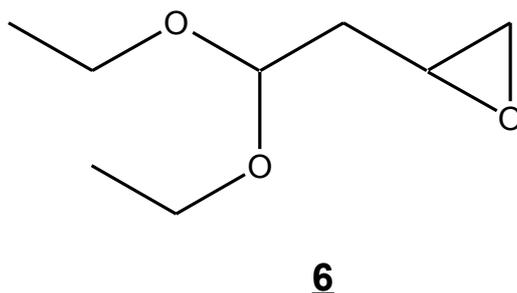


1. Représenter la formule topologique du bromure d'allylmagnésium **3**. Proposer des conditions opératoires (réactifs, solvant, précautions à prendre...) pour sa préparation.

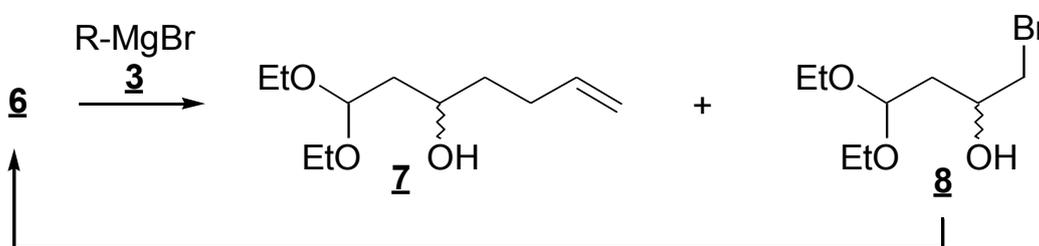
Il est observé expérimentalement qu'un groupe est d'autant meilleur nucléofuge, c'est-à-dire groupe partant dans une substitution nucléophile, qu'il présente des facteurs de stabilisation.

2. Justifier que l'un des groupes de l'orthoformiate **4** soit meilleur nucléofuge que les autres.
3. Indiquer la nature de la réaction entre l'orthoformiate **4** et le bromure d'allylmagnésium **3** et proposer un mécanisme.

Le composé **5** est ensuite transformé en composé **6** selon une réaction non étudiée ici.



Le composé **6** est traité, de nouveau, avec une solution de bromure d'allylmagnésium **3** selon la séquence réactionnelle présentée figure suivante. Un mélange des composés **7** et **8** est alors obtenu après hydrolyse par une solution aqueuse saturée en chlorure d'ammonium NH_4Cl . Le composé **8** peut être recyclé en **6** selon des conditions opératoires adéquates.



4. Proposer un mécanisme rendant compte de la transformation **6** \rightarrow **7**. Indiquer le(s) type(s) de sélectivité que présente cette transformation.
5. Proposer des conditions opératoires pour recycler le composé **8** en **6**.

L'auteur de la thèse propose, comme explication à la formation concomitante des composés **7** et **8**, la présence de bromure de magnésium MgBr_2 .

- Nommer la réaction à l'origine de la formation de MgBr_2 lors de la préparation du bromure d'allylmagnésium **3**. Écrire l'équation de réaction modélisant sa formation. Proposer un mécanisme réactionnel. Proposer un dispositif expérimental permettant de limiter cette réaction.
- Dénombrer les stéréoisomères de configuration du composé **7** formés au cours de la séquence réactionnelle présentée. Indiquer s'ils sont physiquement séparables. Justifier.

Entraînement 13

- Combien le 2-chloro-3-méthylpentane possède-t-il de stéréoisomères de configuration ? Les représenter, et indiquer leur(s) relation(s) de stéréoisomérisie.
- Pour chacun de ces stéréoisomères, représenter le(s) produit(s) d'élimination bimoléculaire, ainsi que le mécanisme réactionnel, en mettant en évidence les aspects stéréochimiques.
- Conclure sur la stéréosélectivité, et le cas échéant la stéréospécificité de la réaction.

Entraînement 14

On souhaite effectuer la synthèse du composé représenté ci-dessous.

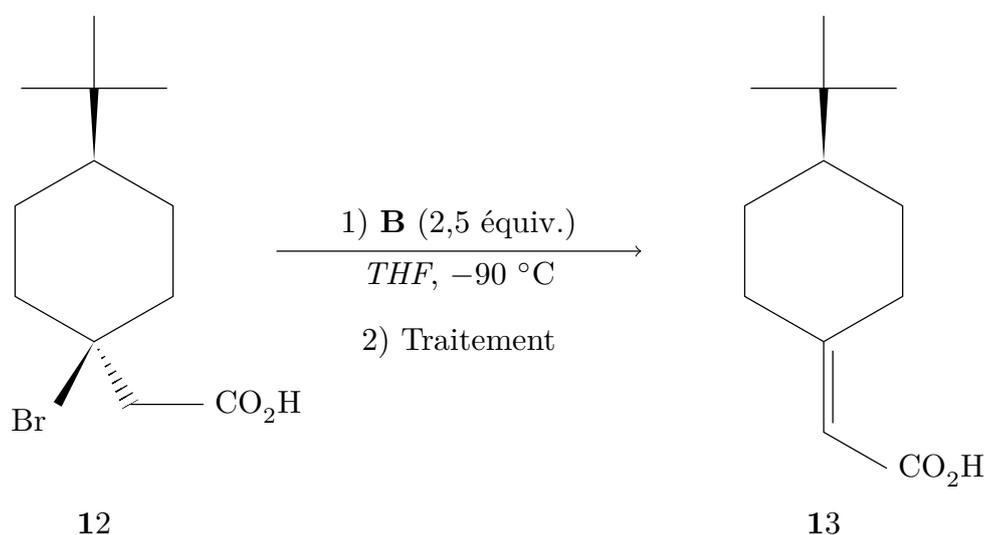


- Rappeler les produits obtenus par réaction de substitution nucléophile entre un alcoolate R^1O^- et un bromoalcane R^2Br .
- En déduire les deux possibilités pour obtenir l'éthoxybenzène par cette réaction.
- Choisir la voie privilégiée compte-tenu du risque d'élimination.

Entraînement 15

Centrale-Supélec PC 2012

L'espèce chimique **12** réagit avec 2,5 équivalents de **B** (*c'est-à-dire* $n_{\text{B}} = 2,5n_{12}$) dans le tétrahydrofur THF pour conduire très majoritairement, après traitement du mélange réactionnel, à l'alcène **13**.

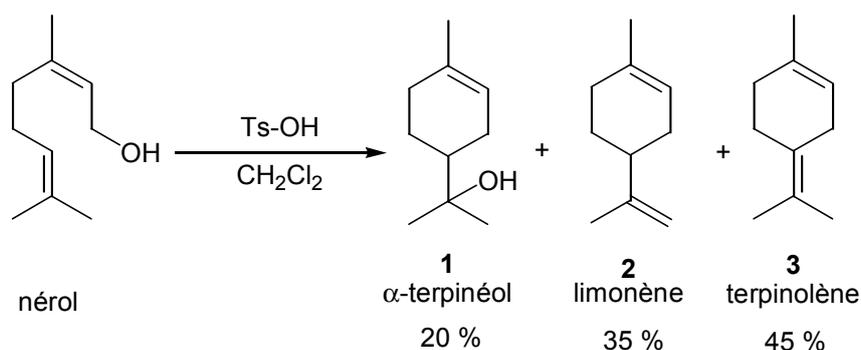


1. Quel est le type de réaction mis en œuvre ici ?
2. Justifier brièvement sa régiosélectivité.
3. Quel est le rôle de **B** ?
4. Pourquoi convient-il d'en utiliser au moins deux équivalents plutôt qu'un seul ?
5. Quel traitement permet d'obtenir finalement la molécule **13** ?

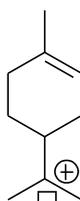
Entraînement 16
Agro-Véto 2008

On réalise le mode opératoire suivant :

Dans un ballon de 50 mL, on introduit 200 mg de nérol, 10 mL de dichlorométhane (CH_2Cl_2) et 45 mg d'acide paratoluènesulfonique monohydraté (APTS, noté TsOH, H_2O). On agite le milieu à température ambiante pendant une heure. On introduit alors 25 mL d'une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium (NaHCO_3). On place le mélange réactionnel dans une ampoule à décanter et on extrait la phase organique avec 2 fois 20 mL de diéthyléther ($\text{C}_2\text{H}_5-\text{O}-\text{C}_2\text{H}_5$). Les phases étherées sont rassemblées, lavées à l'eau, puis séchées et enfin le mélange de produits est séparé du solvant. On recueille un mélange de trois produits qui sont ensuite séparés.



Le nérol placé en milieu acide (APTS) donne le carbocation **B** suivant.



1. À partir de **B**, proposer des mécanismes de formation des composés **1**, **2** et **3**.
2. À quelles familles de réactions appartiennent respectivement ces trois réactions.
3. Justifier que l'on obtienne plus de terpinolène que de limonène.
4. Quel est le rôle de l'ajout de la solution d'hydrogénocarbonate de sodium saturée ?
5. En quoi consiste le séchage de la phase étherée ?