

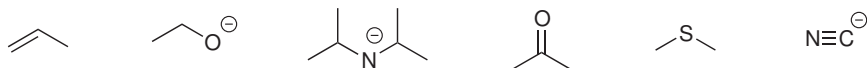
SUBSTITUTIONS NUCLÉOPHILES

Tester les bases

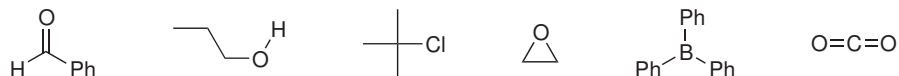
Exercice ORGA1.1 : nucléophilie et électrophilie

Ajouter les doublets non liants, les lacunes électroniques et les charges partielles partielles nécessaires pour mettre en évidence :

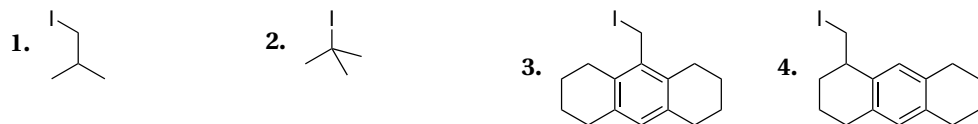
1. le site nucléophile des entités chimiques suivantes :



2. le site électrophile des entités chimiques suivantes :

Exercice ORGA1.2 : S_N1 ou S_N2 ?

Parmi les composés halogénés suivants, indiquer le mécanisme le plus probable entre S_N1 et S_N2. Expliquer.



S'entraîner

Exercice ORGA1.3 : mécanisme et profil énergétique d'une substitution

On considère le (S)-1-chloro-1-phényléthane (composé A).

1. (a) Représenter A en précisant la stéréochimie (représentation de CRAM).

(b) Indiquer si la molécule est chirale ou non.

2. Le composé A est traité par une solution aqueuse de soude diluée à basse température. À la fin de la transformation (pratiquement totale), on obtient une solution optiquement inactive.

(a) Écrire l'équation de la réaction modélisant la transformation.

(b) Donner le nom du mécanisme impliqué.

(c) Donner ce mécanisme.

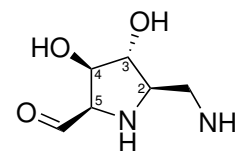
(d) Tracer un profil énergétique de la réaction, en indiquant l'étape cinétiquement déterminante.

Approfondir

Exercice ORGA1.4 : synthèse d'un inhibiteur de glycosidases et glycotransférases

Les glycosidases et les glycosyltransférases sont des enzymes qui interviennent notamment dans le catabolisme des polysaccharides présents dans l'alimentation et dans la biosynthèse de glycoprotéines. Les azasucres, hétérocycles azotés analogues aux sucres, sont des inhibiteurs de ces enzymes et certains azasucres permettent de réduire l'activité de cellules cancéreuses.

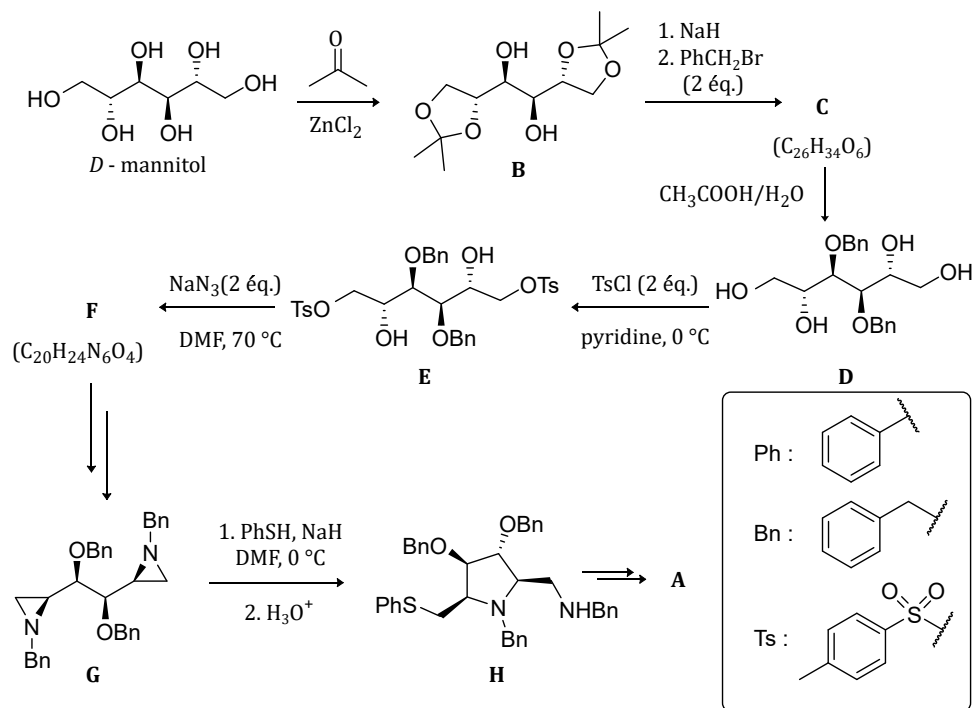
Dans ce problème, on étudie la synthèse d'un azasucré particulier, la 2-aminométhyl-3,4-dihydroxy-5-formylpyrrolidine A.



1. Indiquer le nombre de stéréoisomères de configuration que possède l'azasucré A.

Donner le descripteur stéréochimique (ou configuration absolue) du carbone stéréogène 2 de l'azasucré A étudié. Justifier brièvement la réponse.

La synthèse de l'azasucré A procède par la séquence réactionnelle indiquée ci-après et utilise le D-mannitol comme réactif de départ et comme source de chiralité.



2. Étude de l'étape B → C :

Dans la deuxième étape de la séquence réactionnelle, le produit **B** est mis à réagir avec deux équivalents de bromure de benzyle (BnBr). Après réaction, traitement du milieu réactionnel et purification, on isole le composé **C** de formule brute $C_{26}H_{34}O_6$.

- Identifier les protons les plus acides sur la molécule **B**.
- Donner la structure de LEWIS de l'hydrure de sodium NaH. Indiquer la polarité de la liaison NaH. En déduire la réactivité de ce composé.
- En déduire la structure du composé formé par réaction entre le composé **B** et l'hydrure de sodium NaH.
- Ce composé est alors mis à réagir avec du bromure de benzyle $PhCH_2Br$. Donner la structure du produit obtenu, ainsi que le mécanisme mis en jeu. Justifier le choix de ce mécanisme.

3. Étude de l'étape E → F :

Le dérivé ditosylé **E** (présence de deux groupements tosyloxy -OTs) est ensuite traité par un excès d'azoture de sodium NaN_3 dans un mélange de diméthylformamide et

d'eau pour conduire au produit **F**, de formule brute $C_{20}H_{24}N_6O_4$, où les deux groupes hydroxy sont toujours présents.

- Donner une méthode spectroscopique pour s'assurer de la présence de groupements hydroxy dans la molécule **E**.
- Donner la structure de LEWIS de l'ion N_3^- , sachant qu'il ne contient pas de cycle. Indiquer sa géométrie.
- Parmi les groupements BnO^- , TsO^- et HO^- , identifier le meilleur groupement nucléofuge.
- L'ion N_3^- est nucléophile. En déduire la structure du composé **F**. Conclure sur le rôle de l'étape **D** → **E**.

4. Étude de l'étape G → H :

À une suspension d'hydrure de sodium dans le diméthylformamide maintenu à 0 °C est additionné du thiophénol PhSH pour conduire à un dégagement gazeux et un premier intermédiaire monoanionique que l'on fait réagir ensuite avec la bis-aziridine protégée **G**. La pyrrolidine **H** est obtenue finalement après hydrolyse en milieu faiblement acide.

- En observant les données de pK_a , écrire l'équation bilan de la réaction qui se produit entre l'hydrure de sodium NaH et le thiophénol PhSH.
- Proposer un mécanisme pour la réaction **G** → **H**.

Données :

- $pK_a(ROH/RO^-) \approx 16 - 18$; $pK_a(H_2/H^-) \approx 35$; $pK_a(PhSH/PhS^-) = 6$
- Électronégativités selon l'échelle de PAULING : $\chi(Na) = 0.93$; $\chi(H) = 2.2$