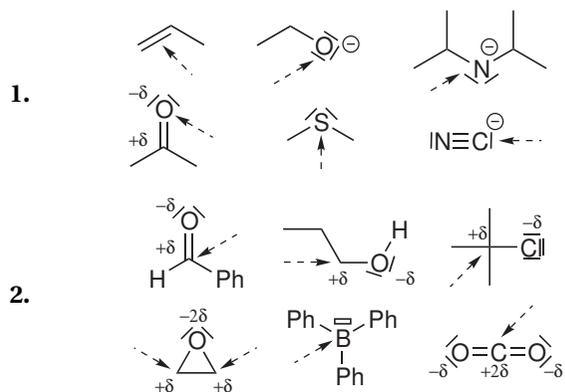


## SUBSTITUTIONS NUCLÉOPHILES

### Tester les bases

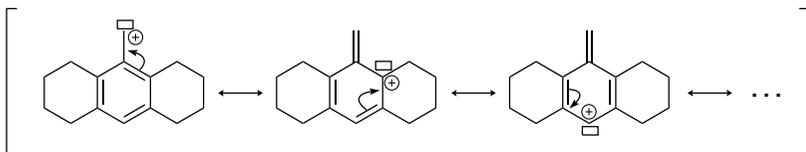
#### Exercice ORGA1.1 : nucléophilie et électrophilie



#### Exercice ORGA1.2 : S<sub>N</sub>1 ou S<sub>N</sub>2?

Pour trancher entre un mécanisme de S<sub>N</sub>1 ou S<sub>N</sub>2, il faut s'intéresser à la stabilité du carbocation.

- Le carbocation formé est **primaire**, donc **peu stable**. Ce composé réagira donc favorablement en mécanisme de S<sub>N</sub>2.
- Le carbocation formé est **tertiaire**, donc **relativement stable**. Ce composé réagira donc favorablement en mécanisme de S<sub>N</sub>1.
- Le carbocation formé est **primaire**, mais stabilisé par **mésomérie** :



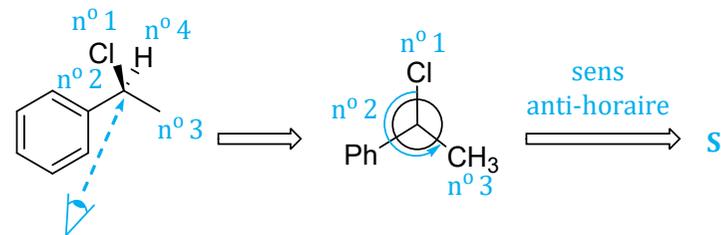
Ce composé réagira donc favorablement en mécanisme de S<sub>N</sub>1

- Le carbocation formé est **primaire**, donc **peu stable**. Ce composé réagira donc favorablement en mécanisme de S<sub>N</sub>2. Dans cet exemple, le cycle aromatique n'atteint pas le carbocation, donc ne procure aucune stabilisation particulière.

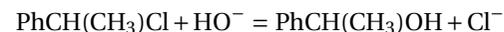
### S'entraîner

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

- (a) Le (S)-1-chloro-1-phényléthane a la structure suivante. Le stéréodescripteur de son centre stéréogène est déterminé grâce au classement de ses substituants pas les règles de CAHN, INGOLD et PRELOG :

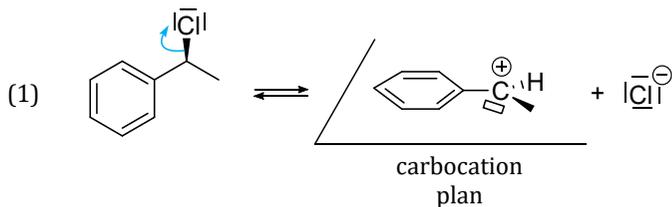


- (b) Cette molécule est **chirale**, car elle ne possède qu'un **seul carbone stéréogène**. Elle est donc nécessairement non superposable à son image par un miroir plan.
- (a) L'équation de cette réaction s'écrit :

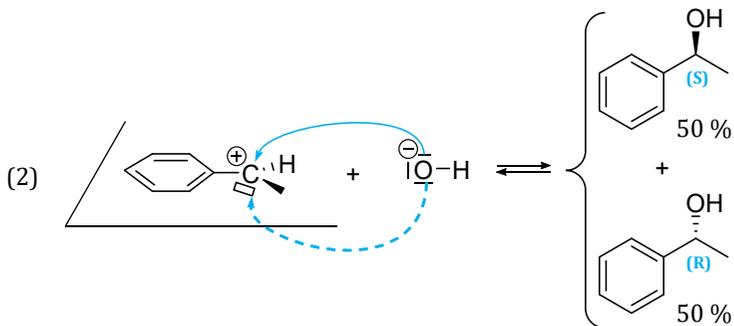


Il s'agit d'une réaction de **substitution nucléophile**, au cours de laquelle l'ion HO<sup>-</sup> joue le rôle de **nucléophile** et l'ion chlorure joue le rôle de **nucléofuge**.

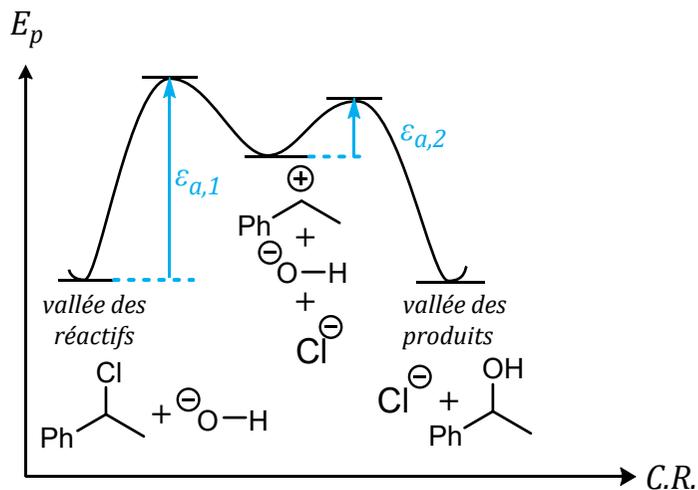
- (b) Il s'agit d'un mécanisme de S<sub>N</sub>1 car le substrat est **chiral** et la transformation donne un **mélange optiquement inactif**, une **racémisation** s'est donc produite. Par ailleurs, au vu de la structure du substrat, cela n'a rien d'étonnant : le **carbocation est stabilisé par mésomérie**.
- (c) Le mécanisme de S<sub>N</sub>1 se fait en deux étapes.
  - La première étape est l'étape de **départ du nucléofuge**.



- La deuxième étape est l'attaque du nucléophile, de manière équiprobable d'une face ou de l'autre de la molécule.



- (d) Le profil énergétique est le tracé de l'énergie potentielle en fonction de la coordonnée de réaction (ou chemin réactionnel).



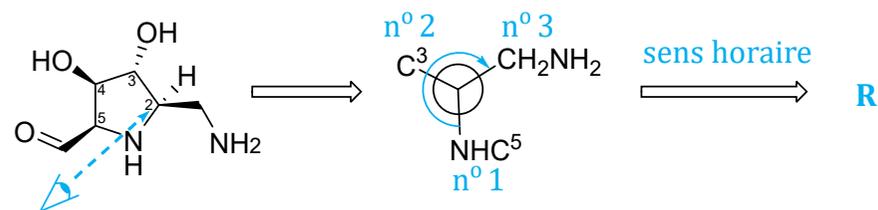
L'étape cinétiquement déterminante est la formation du carbocation (la première étape) : graphiquement, il vient donc  $\epsilon_{a,1} > \epsilon_{a,2}$ .

## Approfondir

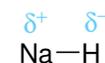
### Exercice ORGA1.4 : synthèse d'un inhibiteur de glycosidases et glycotransférases

1. La molécule d'azasucre **A** possède 4 atomes de carbone stéréogène. Il n'y a ni plan ni centre de symétrie, il y a alors  $2^4 = 16$  stéréoisomères de configuration de cette molécule.

En utilisant les règles de CAHN, INGOLD et PRELOG, les substituants du carbone 2 sont classés par numéro atomique croissant.

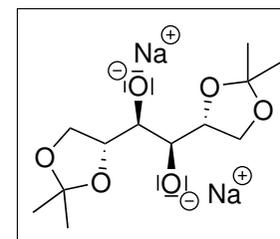


2. (a) La molécule **B** possède deux fonctions alcool. Ce sont les protons de ces alcools qui sont les plus acides sur la molécule (*proticité*).
- (b) La représentation de LEWIS de l'hydrure de sodium est la suivante. Puisque  $\chi(\text{Na}) < \chi(\text{H})$ , la liaison Na-H est **polarisée** en faveur de l'atome d'hydrogène.

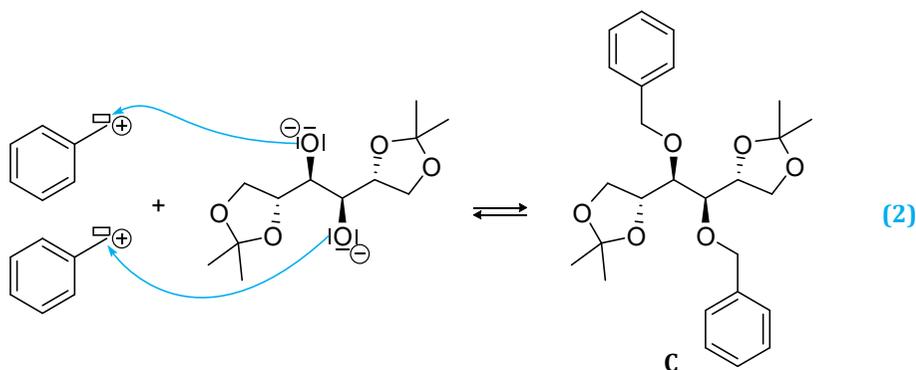
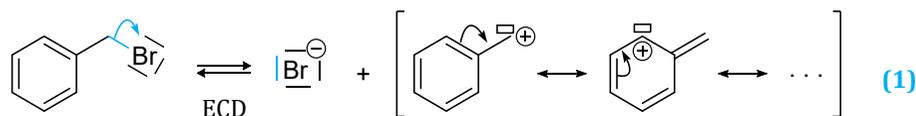


Ainsi, on peut considérer la forme ionique pour raisonner :  $\text{Na}^+ + \text{H}^-$ . On a là non pas un proton mais un hydrure  $\text{H}^-$ . C'est une **excellente base** (au vu de la valeur très élevée de son  $\text{p}K_a$ ).

- (c) Puisque la molécule **B** possède deux fonction alcools et qu'elle est confrontée à la base  $\text{H}^-$ , un composé doublement déprotonné est obtenu.



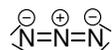
(d) Un alcoolate est alors formé, c'est un composé **nucléophile** et **chargé**. En présence de l'électrophile BnBr, il va se produire une substitution nucléophile. Le mécanisme est celui d'une S<sub>N</sub>1 dans la mesure où le carbocation est très stabilisé par mésomérie.



3. (a) La molécule **E** contient encore une ou plusieurs fonctions alcool, ce qui peut être vérifié de plusieurs manières :

- En **spectroscopie infrarouge** si on observe une bande large et intense vers 3000 cm<sup>-1</sup> ;
- En **spectroscopie RMN <sup>1</sup>H** en enregistrant un spectre dans un solvant non-déutéré, puis en enregistrant un spectre du même échantillon dans l'eau lourde. La disparition du signal du proton de l'alcool serait alors observée du fait de l'échange entre ce proton avec un deutérium.

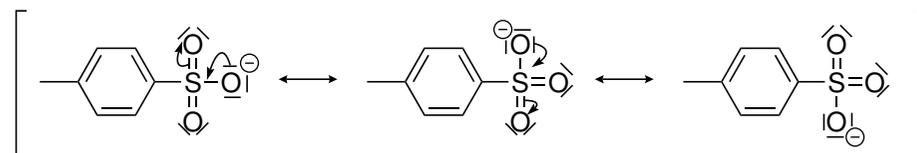
(b) Structure de LEWIS de l'ion azoture :



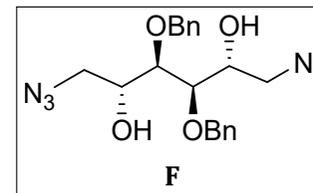
D'après la théorie VSEPR, l'atome d'azote central est de type AX<sub>2</sub>E<sub>0</sub> : la molécule est donc **linéaire**.

● **Remarque** : Lorsque l'énoncé demande une représentation de LEWIS et non simplement une structure, il faut veiller à représenter tous les doublets non-liants, les charges et lacunes électroniques éventuelles.

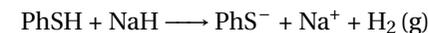
(c) Pour comparer la nucléofugacité de différents composés (c'est-à-dire leur capacité de groupe partant), il faut comparer leur stabilité une fois partis. Dans les groupements proposés, le plus stable est le groupement tosylate TsO<sup>-</sup>, présentant la plus forte stabilisation par mésomérie.



(d) L'ion azoture et le composé **F** réagissent selon un mécanisme de substitution nucléophile, plus précisément par un mécanisme de S<sub>N</sub>2 car le carbocation formé est très peu stable car primaire. Le composé **F** a la structure suivante :



4. (a) Il s'agit d'une réaction d'échange de proton. Au vu des valeurs des pK<sub>a</sub>, on la considère quantitative.



(b) Mécanisme de la formation de **H** :

