

# Exercices Classiques — Chapitre 7

## Substitutions nucléophiles et $\beta$ -éliminations

### Table des matières

1 Centres nucléophiles et électrophiles	2
2 Mécanismes réactionnels	5
3 Profils énergétiques	8
4 Détermination du mécanisme d'une substitution nucléophile	13
5 $S_N1$ ou $S_N2$ ?	16
6 Régiosélectivité d'une E2	19
7 Compétition entre différents mécanismes	21
8 Déshydrohalogénéation du dibromostilbène (Centrale-Supélec)	23
9 Étapes d'une synthèse d'un médicament	25

# 1 Centres nucléophiles et électrophiles

Niveau de difficulté : ★ ★ ★ (application du cours)

Compétences visées :

- Identifier les sites électrophiles et/ou nucléophiles d'une entité chimique.

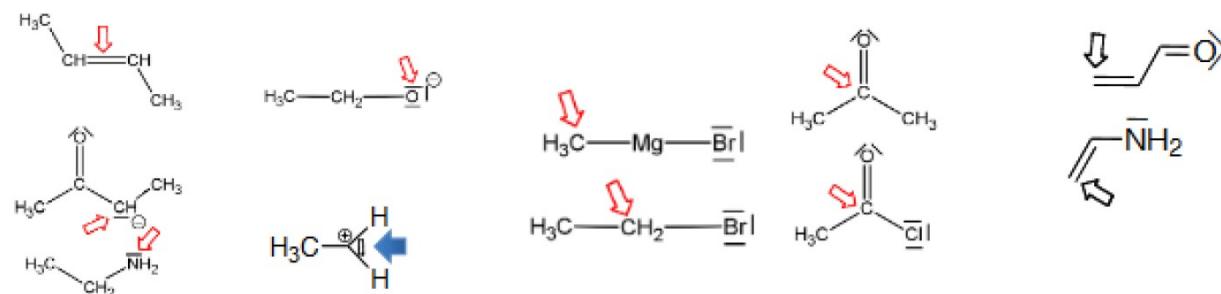
## Point Méthode

### Identifier les sites électrophiles et/ou nucléophiles d'une entité chimique

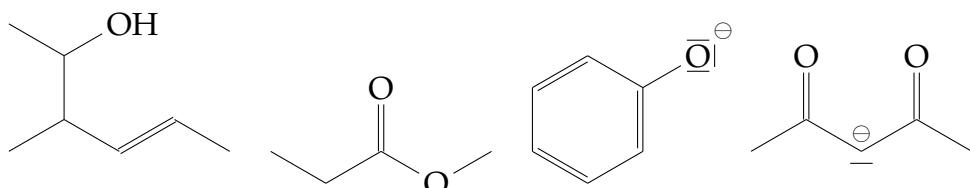
- Un site nucléophile peut être : un atome portant une charge négative, un atome portant une charge partielle négative dans une liaison polarisée, un atome portant un doublet non liant, une liaison double C=C.
- Un site électrophile peut être : un atome portant une charge positive, un atome portant une charge partielle positive dans une liaison polarisée (si c'est un atome d'hydrogène, il sera qualifié d'acide et non d'électrophile, et pourra être capté par une base).
- Lorsqu'un enchaînement donnant lieu à une délocalisation électronique peut être mis en évidence dans une entité, l'écriture de formes mésomères peut permettre d'identifier plusieurs sites nucléophiles ou électrophiles.
- Une entité sera qualifiée de réactif nucléophile ou électrophile, selon le type de réactivité qu'elle présente dans les conditions expérimentales étudiées.

## Enoncé

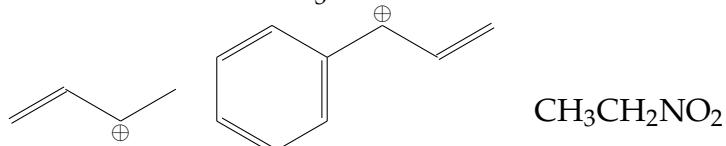
- Indiquer si les centres fléchés sont électrophiles ou nucléophiles :



- En donnant une formule de Lewis, préciser les sites nucléophiles ou électrophiles des entités : MgCl<sub>2</sub>; Cl<sup>-</sup>; NH<sub>3</sub>; CH<sub>3</sub>O<sup>-</sup>; H<sub>2</sub>O; CH<sub>3</sub>OH; BF<sub>3</sub>; AlCl<sub>3</sub>; R-CH<sub>2</sub>CHO
- Indiquer la polarité des liaisons suivantes, et pour chacune d'entre elle, identifier le site nucléophile et le site électrophile : O-H; C=O; C-Mg; Li-H; Al-Cl
- Déterminer tous les sites nucléophiles des molécules suivantes :

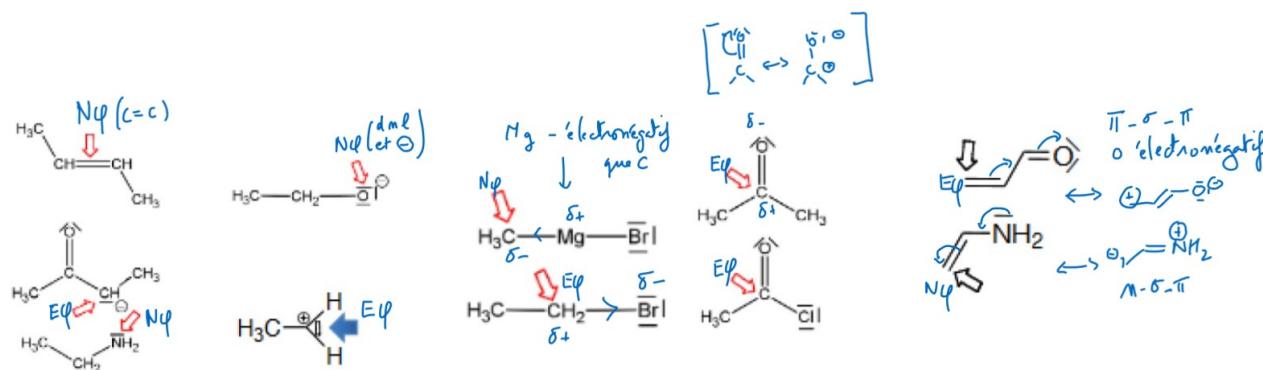


5. Déterminer tous les sites électrophiles des molécules suivantes et écrire le produit de leur réaction avec  $\text{CH}_3^-$  :

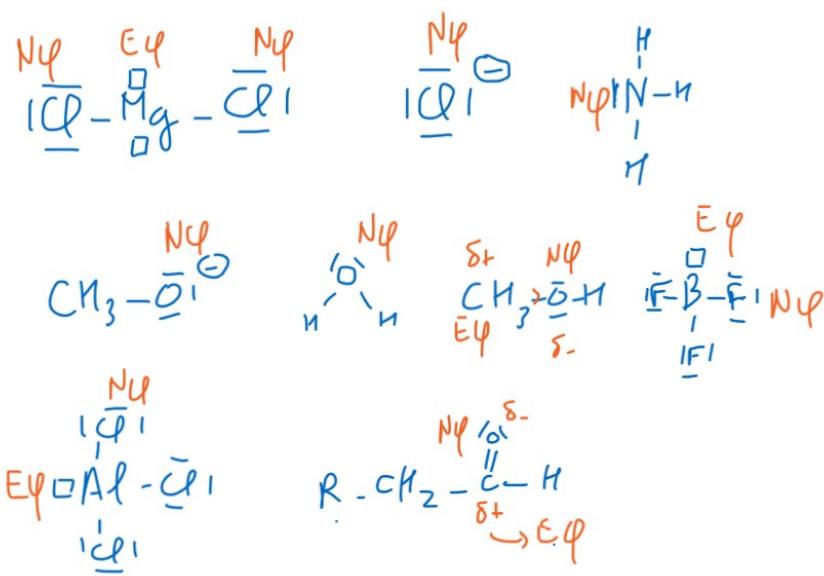


## Corrigé

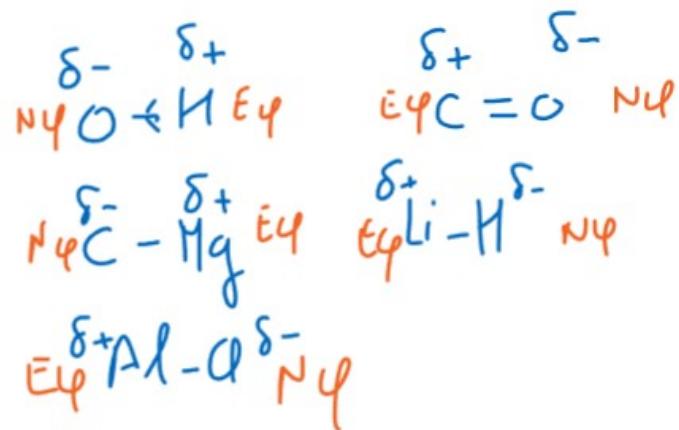
1.



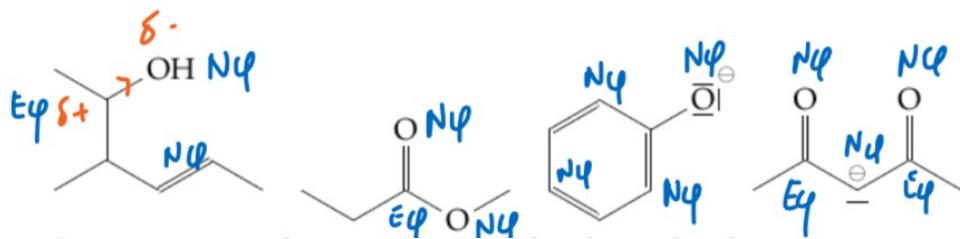
2.



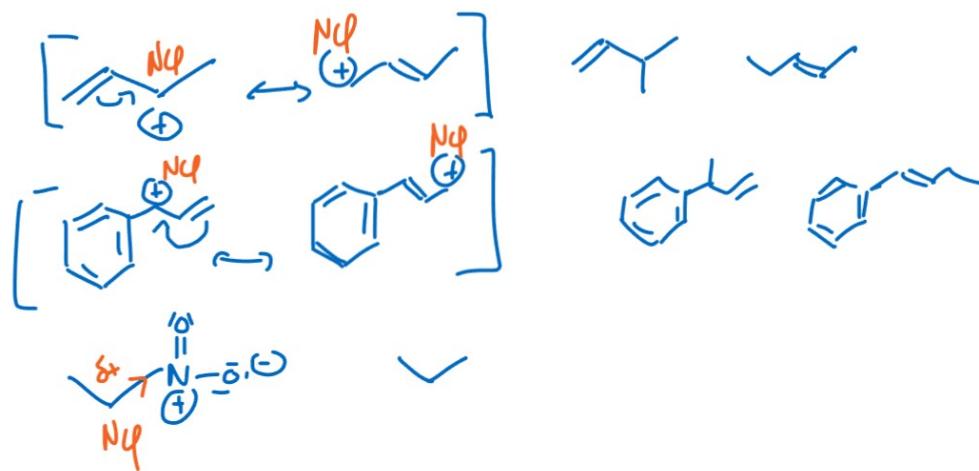
3.



4.



5.



## 2 Mécanismes réactionnels

Niveau de difficulté : ★★★ (application du cours)

Compétences visées :

- Utiliser le formalisme des flèches courbes pour rendre compte d'un acte élémentaire et le relier aux caractères nucléophile et électrophile des entités.

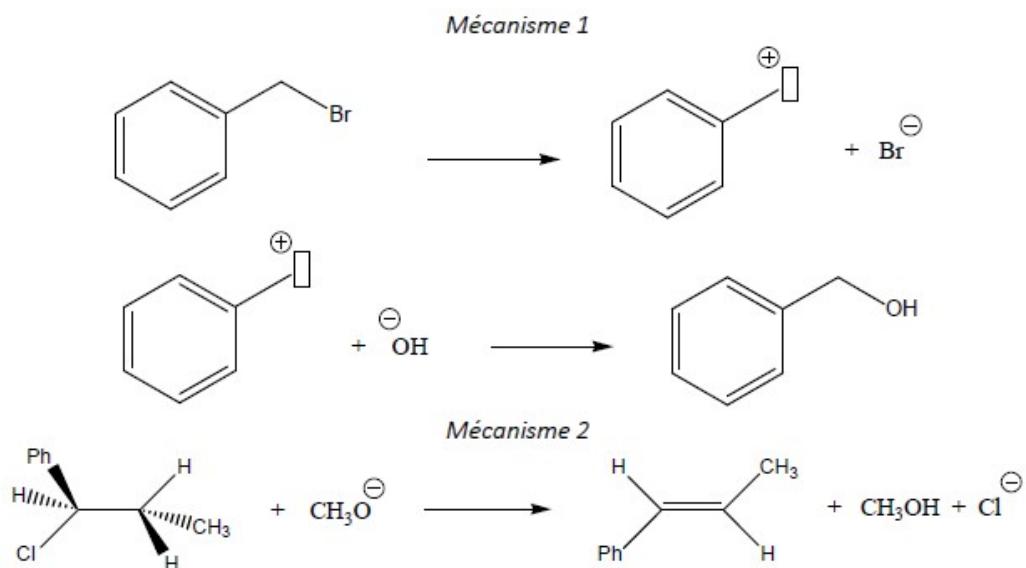
### Point Méthode

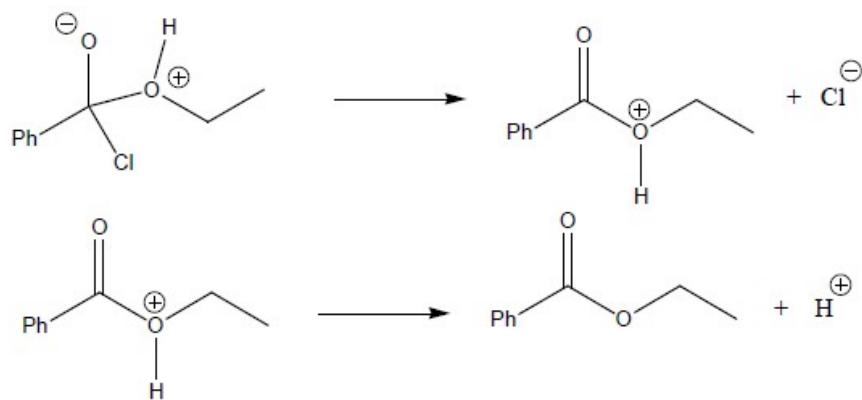
**Utiliser le formalisme des flèches courbes pour rendre compte d'un acte élémentaire**

- Identifier les sites nucléophiles et électrophiles des entités réactives de l'acte élémentaire.
- Développer la représentation des entités réactives de l'acte élémentaire autour de ces sites (faire apparaître les doublets liants et non liants).
- Matérialiser les déplacements de doublets électroniques traduisant la rupture ou la formation de liaisons par des flèches courbes. **Important : Chaque flèche part d'un doublet d'électrons (doublet non liant sur l'atome nucléophile, liaison double, doublet de liaison d'une liaison polarisée), et pointe vers l'atome accepteur d'électrons.**

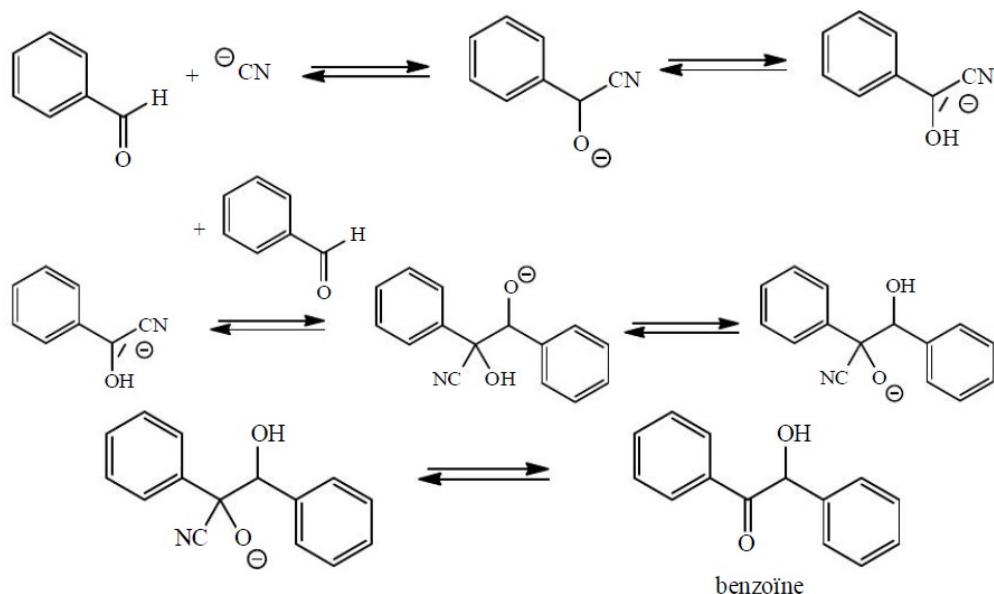
### Enoncé

- Compléter les mécanismes suivants à l'aide de flèches courbes :



*Mécanisme 3*

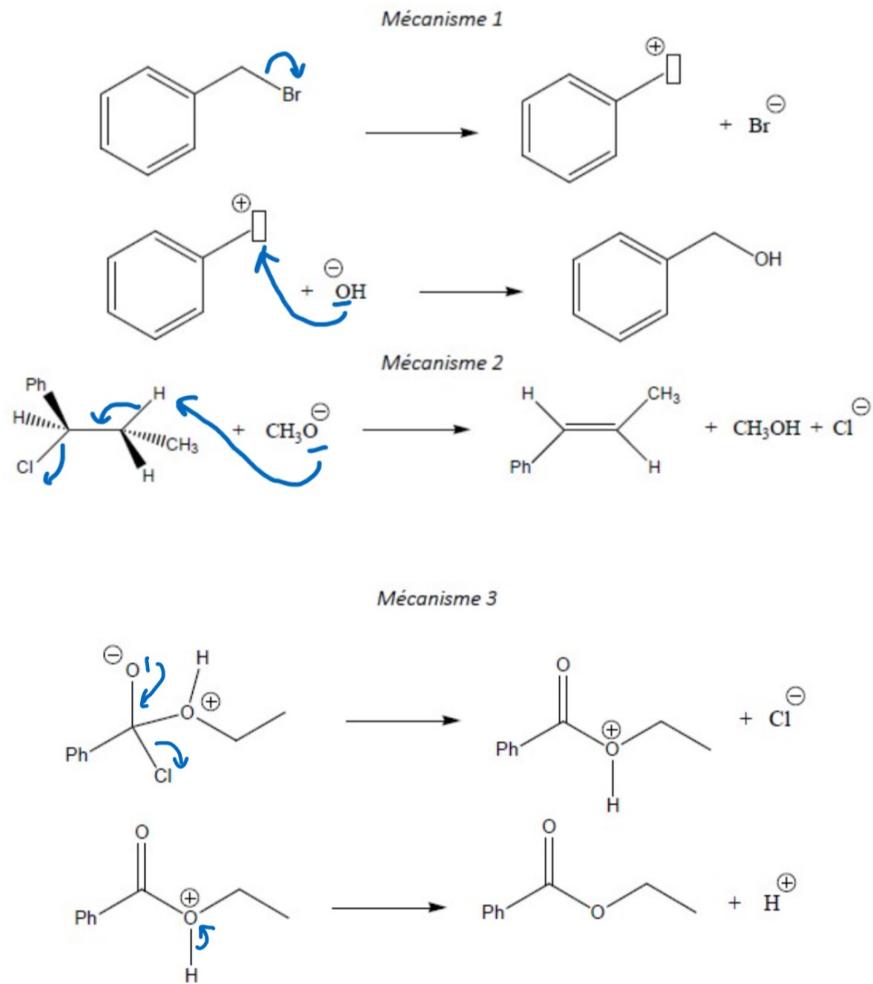
2. En établissant en 1903 le mécanisme de la réaction de condensation de la benzoïne à partir d'observations expérimentales rigoureuses, le chimiste écossais Arthur LAPWORTH a posé les bases d'une compréhension approfondie des réactions chimiques. Le mécanisme est donné ci-après :



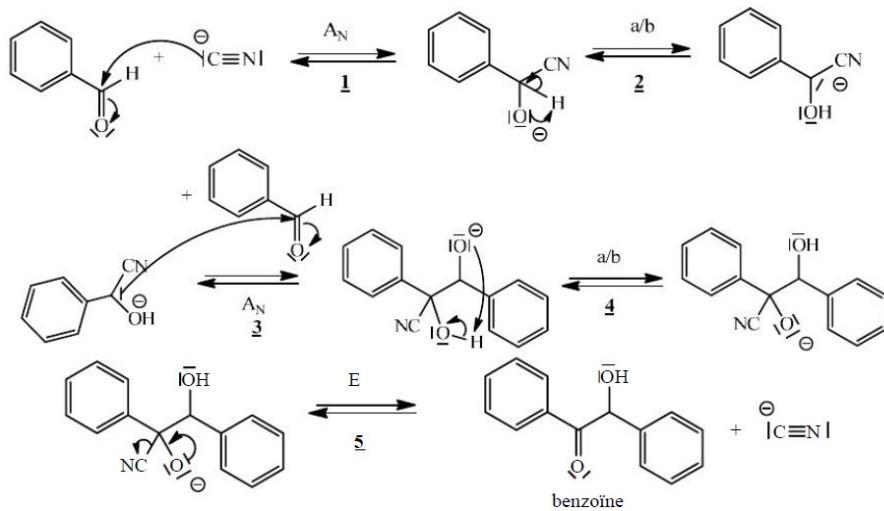
Recopier le mécanisme réactionnel et le compléter, en faisant apparaître les doublets non liants et les flèches courbes. On détaillera si nécessaire la formule des entités mis en jeu.

**Corrigé**

1.



2.



### 3 Profils énergétiques

Niveau de difficulté : ★ ★ ★

Compétences visées :

- Distinguer l'équation chimique symbolisant une réaction chimique de l'équation traduisant un acte élémentaire.
- Distinguer un intermédiaire réactionnel d'un complexe activé.
- Tracer et commenter un profil énergétique correspondant à un acte élémentaire ou à plusieurs actes élémentaires successifs.
- Donner la loi de vitesse d'une réaction se déroulant en un seul acte élémentaire.

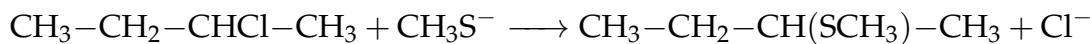
#### Point Méthode

##### Tracer un profil énergétique

1. Le profil énergétique correspond au tracé de  $E_p = f(CR)$ , où  $E_p$  est l'énergie potentielle du système (traduit sa stabilité) et CR une coordonnée de réaction (ordonnée spatiale au niveau moléculaire).
2. Pour chaque acte élémentaire du mécanisme, le profil énergétique fait apparaître un état de transition (maximum local).
3. Les minima locaux de la courbe sont associés aux intermédiaires réactionnels intervenant dans le mécanisme.
4. Légender le diagramme, et mettre en évidence l'énergie d'activation de chaque étape élémentaire, et légendre le diagramme en indiquant les entités

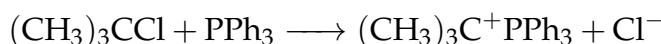
#### Enoncé

On étudie la réaction de substitution nucléophile entre l'ion méthanethiolate et le 3-chlorobutane, d'équation :

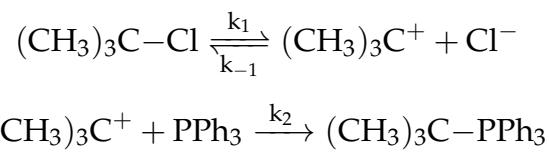


1. Identifier les sites électrophile et nucléophile dans les réactifs, en justifiant.
2. La transformation se déroule en une unique acte élémentaire. Donner l'expression de la vitesse de la réaction. Rendre compte du mécanisme réactionnel à l'aide du formalisme des flèches courbes.
3. Tracer l'allure du profil énergétique associé.

On étudie maintenant la réaction de substitution nucléophile entre la triphénylphosphine et le 2-chloro-2-méthylpropane, d'équation :

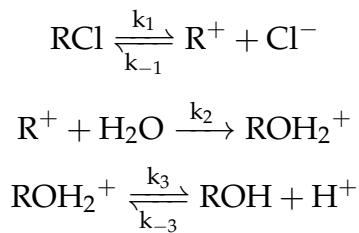


Le mécanisme réactionnel admis est le suivant :

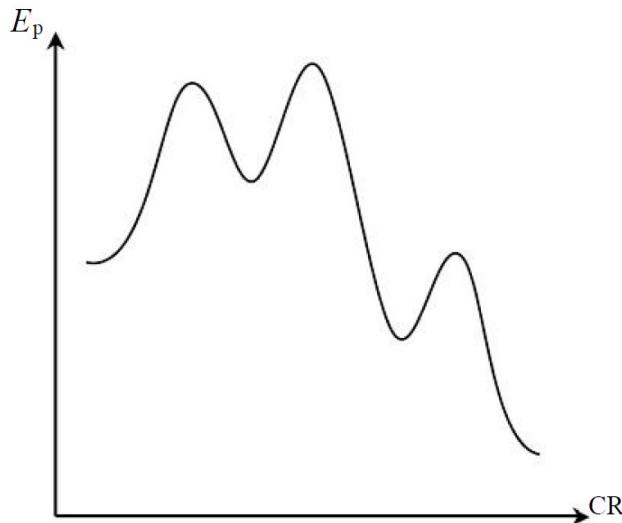


4. Combien le mécanisme réactionnel comporte-t-il d'actes élémentaires ? Indiquer leur molécularité.
5. Quelle espèce peut-on qualifier d'intermédiaire réactionnel ?
6. Tracer le profil énergétique associé, sachant que l'énergie d'activation  $E_{a2}$  est très inférieure à  $E_{a1}$ .

L'hydrolyse du 3-chloro-3-méthylhexane (noté RCl) conduit au 3-méthylhexan-3-ol (ROH) selon le mécanisme suivant :



Le profil énergétique correspondant est représenté ci-dessous



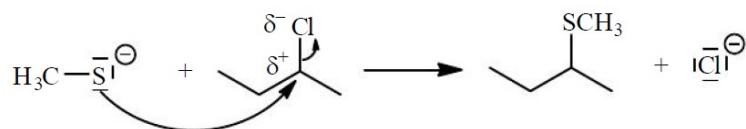
7. Proposer une équation de réaction pour l'hydrolyse du 3-chloro-3-méthylhexane. Légender le diagramme, dénombrer et identifier le ou les intermédiaire(s) réactionnel(s).

## Corrigé

1. Dans le 3-chlorobutane, la liaison carbone-chlore est polarisée. L'atome de chlore étant plus électronégatif que l'atome de carbone, ce dernier est déficitaire en électrons et porte une charge partielle positive : il s'agit d'un *site électrophile*. Dans l'ion méthanethiolate, l'atome de soufre chargé négativement porte trois doublets non liants. L'équation de la réaction montre qu'il y a eu formation d'une liaison S-C, l'atome de soufre est donc le *site nucléophile* de l'ion méthanethiolate.



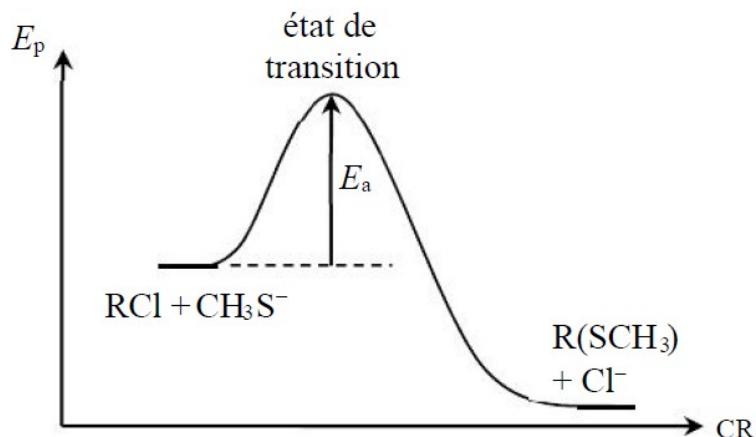
2. On peut proposer le mécanisme réactionnel suivant, en un seul acte élémentaire. On traduit par des flèches courbes la création de la liaison S-C entre le réactif nucléophile et le 3-chlorobutane, et la rupture de la liaison carbone-chlore, avec départ de l'ion chlorure.



D'après la loi de Van 't Hoff, la vitesse de cet acte élémentaire s'écrit :

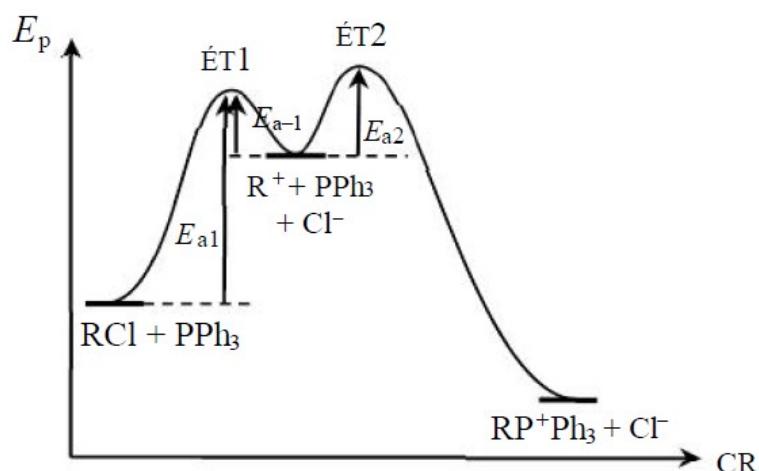
$$v = k[\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CHClCH}_3][\text{CH}_3\text{S}^-].$$

3. Le profil énergétique fait intervenir un seul état de transition (car un seul acte élémentaire).



4. Le mécanisme proposé rend compte de trois actes élémentaires : deux actes élémentaires opposés de constantes de vitesse  $k_1$  et  $k_{-1}$  (le premier est monomoléculaire, le second bimoléculaire) et un acte élémentaire de constante de vitesse  $k_2$ , bimoléculaire.
5. L'intermédiaire réactionnel est l'ion  $(\text{CH}_3)_3\text{C}^+$  formé dans la première étape après rupture de la liaison C–Cl. Il est formé dans la première étape, consommé dans la seconde. Il n'apparaît pas dans l'équation de la réaction.
6. La réaction met en jeu deux actes élémentaires successifs, le profil énergétique  $E_p = f(\text{CR})$  fait donc intervenir deux états de transition. La première étape possède une énergie d'activation plus élevée que celle de la seconde étape : elle est dite plus « difficile ». Sur le profil énergétique, l'intermédiaire réactionnel correspond à un minimum local d'énergie potentielle.

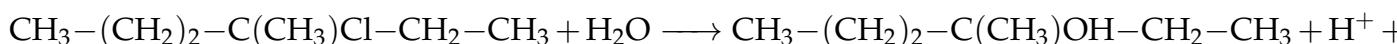
L'état de transition de l'acte élémentaire (-1) est le même que celui de l'acte élémentaire (1), mais l'énergie d'activation de l'acte élémentaire (-1) est égale à la différence d'énergie potentielle entre ET1 et l'intermédiaire réactionnel.

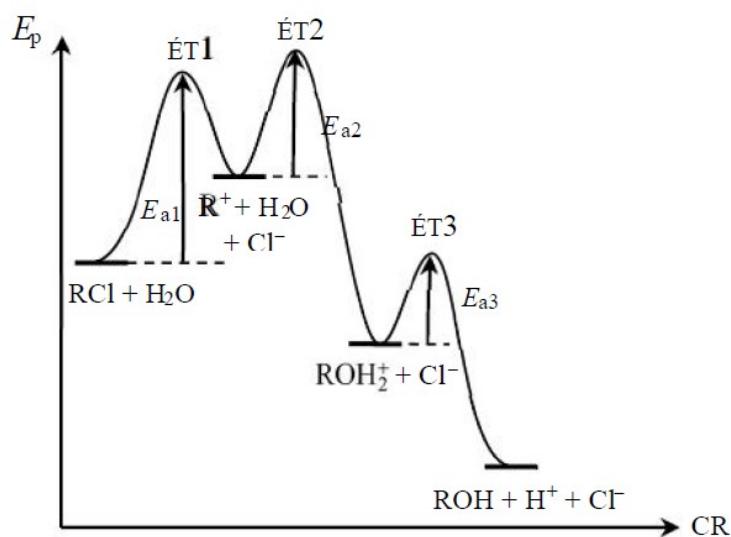


7. Dans le mécanisme réactionnel fourni, on identifie les deux intermédiaires réactionnels  $\text{R}^+$  et  $\text{ROH}_2^+$ , qui sont formés dans une étape et consommés ensuite. Ils ne doivent donc pas apparaître dans l'équation de la réaction. En combinant les équations des actes élémentaires, on obtient l'équation suivante pour la réaction d'hydrolyse du 3-chloro-3-méthylhexane :



ou sous forme semi-développée :





Les énergies d'activation relatives aux actes élémentaires (-1), (-2) et (-3) n'ont pas été représentées, par souci de simplification.

## 4 Détermination du mécanisme d'une substitution nucléophile

Niveau de difficulté : ★ ★ ★

Compétences visées :

- Justifier le choix d'un mécanisme limite SN2 ou SN1 par des facteurs structuraux des réactifs et par des résultats expérimentaux sur la stéréochimie des produits ou sur la loi de vitesse de la réaction.
- Prévoir ou analyser la stéréosélectivité ou la stéréospécificité éventuelle d'une substitution nucléophile.

### Point Méthode

#### Déterminer si une réaction se déroule selon un mécanisme SN2 ou SN1

1. Un substrat primaire réagit généralement selon une SN2, alors qu'un substrat tertiaire réagit généralement selon une SN1. Pour un substrat secondaire, on ne peut rien prévoir.
2. Si le carbocation issu de l'halogénoalcane est stabilisé par mésomérie (quelle que soit sa classe), le substrat réagit généralement selon une SN1.
3. Le résultat stéréochimique peut indiquer le type de mécanisme suivi si le carbone porteur du groupe partant est le seul atome de carbone asymétrique du substrat : si on obtient un unique produit optiquement actif, le mécanisme est une SN2 ; si on obtient un mélange racémique, le mécanisme est une SN1.

### Enoncé

Traité par une solution diluée de soude, chacun des deux composés ci-dessous conduit à un unique stéréoisomère.

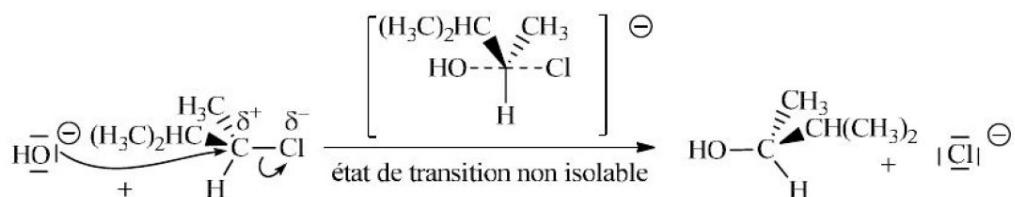


1. Déterminer la nature du mécanisme mis en jeu. Écrire le mécanisme de la réaction pour l'un des deux composés (on mettra notamment en évidence la polarité de la liaison carbone-halogène) et le commenter.
2. Représenter le produit obtenu à partir de chacun des composés A et B, et déterminer le descripteur stéréochimique associé aux atomes de carbone asymétriques du substrat et du produit.

## Corrigé

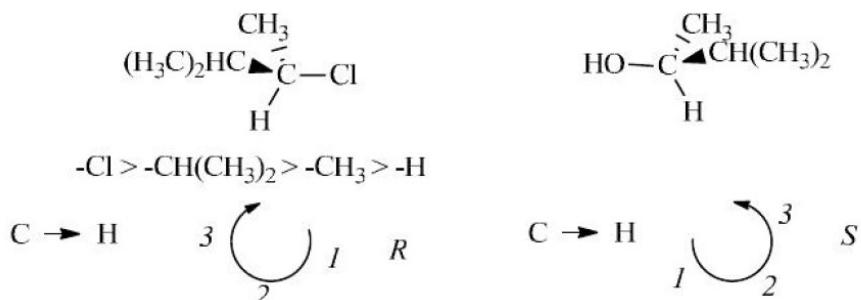
1. La réaction observée est une réaction de substitution nucléophile des ions hydroxyde  $\text{HO}^-$  sur les composés A et B. A et B possèdent un unique atome de carbone asymétrique, qui est le C lié à l'halogène. La réaction conduit, à partir de chacun des deux composés, à un unique stéréoisomère. Elle suit donc un mécanisme de  $\text{SN}2$ .

Écrivons le mécanisme de la réaction à partir du composé A :



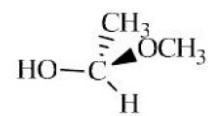
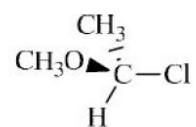
Il s'agit d'un mécanisme synchrone, dans lequel le nucléophile  $\text{HO}^-$  réalise une attaque dorsale sur le substrat dans l'axe de la liaison  $\text{C}-\text{Cl}$ , et établit une liaison avec le  $\text{C}^\delta+$  en même temps que la liaison  $\text{C}^\delta+-\text{Cl}$  se rompt, avec départ du nucléofuge  $\text{Cl}^-$ . On observe une inversion de Walden.

2. Les priorités des différents substituants des atomes de carbone asymétriques sont déterminées en appliquant les règles CIP. Pour le composé A (le 2-chloro-3-méthylbutane), l'atome de carbone C2 a pour descripteur stéréochimique R.

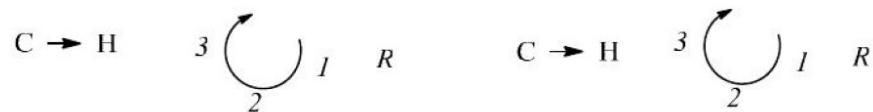


Le groupement  $-\text{OH}$  qui se fixe a la même priorité que  $-\text{Cl}$ , donc le descripteur stéréochimique du C2 du produit de la réaction est S (le produit obtenu est donc le (2S)-3-méthylbutan-2-ol) : il y a eu inversion de configuration absolue du  $\text{C}^*$ .

Pour le composé B, le descripteur stéréochimique de l'atome de carbone C2 est R. Or au cours de l'inversion de Walden, l'ordre de priorité change :  $-\text{OCH}_3$  est prioritaire par rapport à  $-\text{OH}$ . Ainsi le descripteur stéréochimique du C2 du produit de la réaction est R : dans ce cas il n'y a pas eu inversion de configuration absolue du  $\text{C}^*$ .



-Cl > -OCH<sub>3</sub> > -CH<sub>3</sub> > -H



## 5 $S_N1$ ou $S_N2$ ?

Niveau de difficulté : ★ ★ ★

Compétences visées :

- Justifier le choix d'un mécanisme limite  $SN2$  ou  $SN1$  par des facteurs structuraux des réactifs et par des résultats expérimentaux sur la stéréochimie des produits ou sur la loi de vitesse de la réaction.

### Point Méthode

#### Déterminer si une réaction se déroule selon un mécanisme $SN2$ ou $SN1$

1. Un substrat primaire réagit généralement selon une  $SN2$ , alors qu'un substrat tertiaire réagit généralement selon une  $SN1$ . Pour un substrat secondaire, on ne peut rien prévoir.
2. Si le carbocation issu de l'halogénoalcane est stabilisé par mésomérie (quelle que soit sa classe), le substrat réagit généralement selon une  $SN1$ .
3. Le résultat stéréochimique peut indiquer le type de mécanisme suivi si le carbone porteur du groupe partant est le seul atome de carbone asymétrique du substrat : si on obtient un unique produit optiquement actif, le mécanisme est une  $SN2$ ; si on obtient un mélange racémique, le mécanisme est une  $SN1$ .

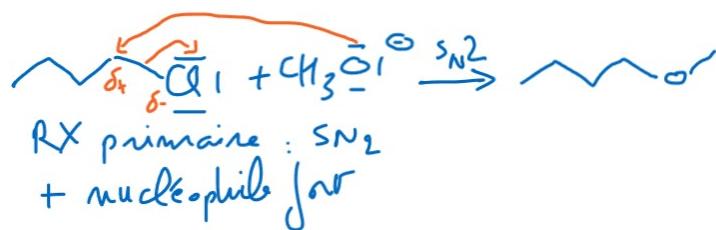
### Enoncé

Pour chacune des réactions proposées, indiquer le mécanisme le plus probable (bimoléculaire ou monomoléculaire) en donnant l'argument principal.

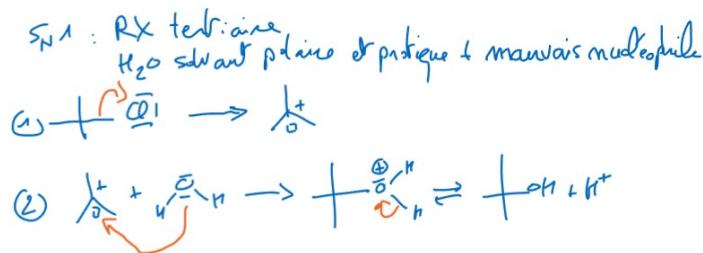
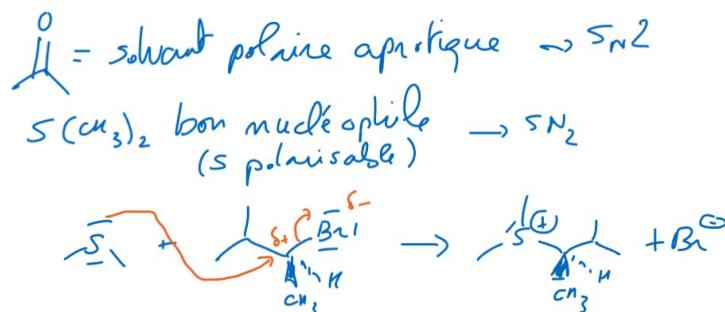
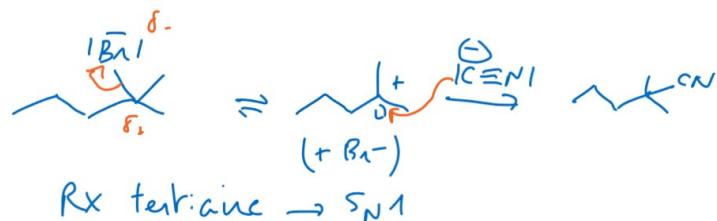
1. 1-chlorobutane et ion méthanolate  $CH_3O^-$ .
2. Chlorure de tertiobutyle et l'eau
3. 2-bromo-3-méthylbutane et diméthylsulfure  $(CH_3)_2S$  dans la propanone.
4. 2-bromo-2-méthylpentane et l'ion cyanure  $CN^-$ .
5. 1-iodopropane et ammoniac.
6. 1-iodo-1-phényléthane et triéthylamine  $N(C_2H_5)_3$

### Corrigé

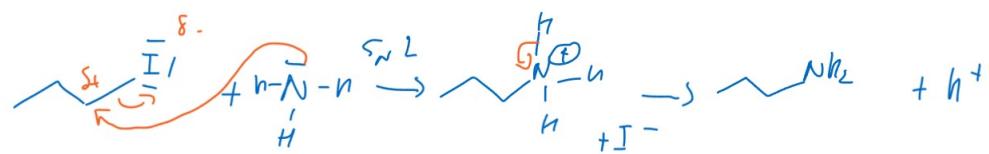
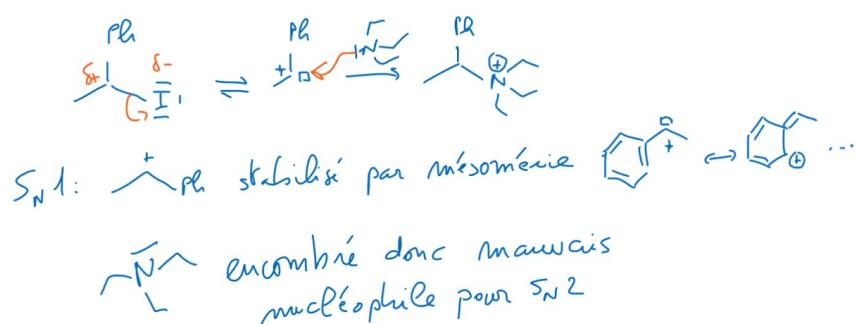
1. 1-chlorobutane et ion méthanolate  $CH_3O^-$ .



## 2. Chlorure de tertiobutyle et l'eau

3. 2-bromo-3-méthylbutane et diméthylsulfure ( $\text{CH}_3)_2\text{S}$  dans la propanone.4. 2-bromo-2-méthylpentane et l'ion cyanure  $\text{CN}^-$ .

## 5. 1-iodopropane et ammoniac.

6. 1-iodo-1-phényléthane et triéthylamine  $N(C_2H_5)_3$ 

## 6 Régiosélectivité d'une E2

Niveau de difficulté : ★ ★ ★

Compétences visées :

- Prévoir ou analyser la régiosélectivité, la stéréosélectivité et la stéréospécificité éventuelle d'une  $\beta$ -élimination sur un halogénoalcane acyclique.

### Point Méthode

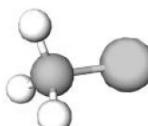
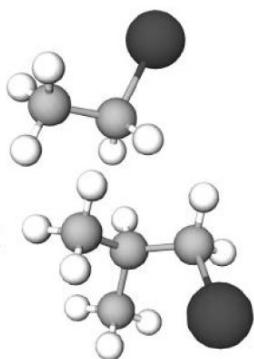
#### Prévoir le produit majoritaire d'une $\beta$ -élimination

1. Sur une représentation plane du substrat, mettre en évidence les atomes d'hydrogène portés par les atomes de carbone en  $\beta$  du C lié à l'halogène. Ces atomes H peuvent être arrachés par une base forte lors d'une  $\beta$ -élimination.
2. Représenter l'alcène obtenu dans chaque cas.
3. Identifier l'alcène le plus stable (alcène conjugué, ou alcène le plus substitué s'il n'y a pas de stabilisation possible par résonance). D'après la règle de Zaitsev, il s'agit du produit majoritaire de la réaction.

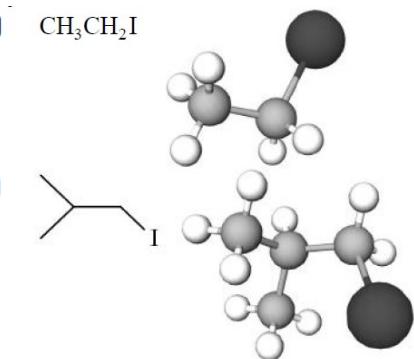
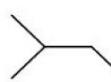
### Enoncé

Donner les produits d'élimination E2 des réactifs ci-dessous, si cette réaction est possible.

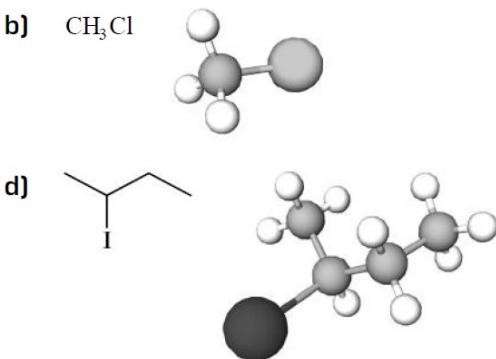
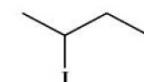
Indiquer un exemple de base utilisable. S'il peut se former plusieurs produits, préciser lequel est majoritaire.



c)

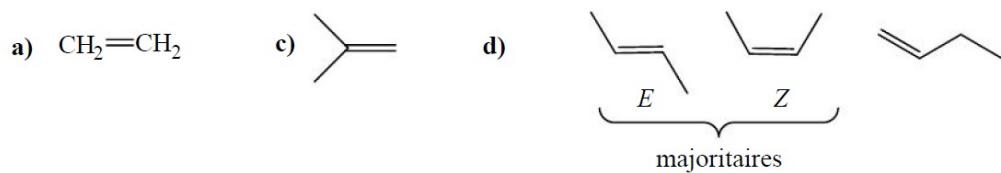


d)



### Corrigé

Dans le cas b, il n'y a pas de E2 possible car il n'y a pas d'atome d'hydrogène en  $\beta$  de l'atome de carbone relié à l'halogène. Les produits obtenus dans les autres cas sont :



Dans le cas d, les alcènes les plus substitués [(E)-but-2-ène et (Z)-but-2-ène] sont plus stables donc obtenus majoritairement, d'après la règle de Zaitsev, et l'alcène de descripteur stéréochimique (E) est majoritaire sur celui de descripteur stéréochimique (Z) (c'est en général le cas lors d'une réaction d'élimination car le stéréoisomère E est plus stable).

Il faut utiliser une base forte pour réaliser la réaction. On peut utiliser une solution alcoolique de potasse KOH, d'éthanolate de sodium (EtONa) ou de l'amidure de sodium NaNH<sub>2</sub> dans l'ammoniac.

## 7 Compétition entre différents mécanismes

Niveau de difficulté : ★ ★ ★

Compétences visées :

- Interpréter la formation de produits indésirables par la compétition entre les réactions de substitution et d'élimination. .

### Point Méthode

**Choisir entre un mécanisme ( $S_N2$ ) et ( $E2$ ) dans une situation de compétition.**

1. Analyser la nature du réactif :

- Nucléophile fort et peu encombré → favorise  $S_N2$ .
- Base forte et encombrée (ex.  $tBuO^-$ ) → favorise  $E2$ .

2. Prendre en compte la température :

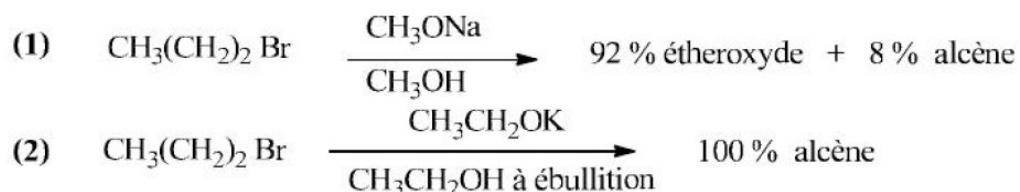
- Température basse : substitution favorisée.
- Température élevée : élimination favorisée (entropie).

3. Considérer le solvant :

- Solvant aprotique polaire : favorise  $S_N2$ .
- Solvant protique : favorise  $E2$ .

### Enoncé

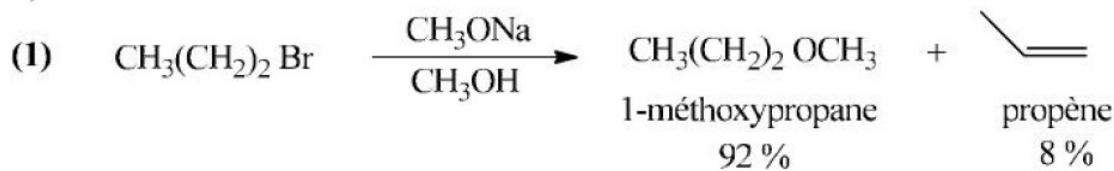
Le 1-bromopropane est soumis à l'action d'un ion alcoolate. Selon les conditions expérimentales, l'halogénoalcane conduit à des proportions variables d'éther-oxyde et d'alcène. Pour chacune des réactions (1) et (2), représenter les produits obtenus. Préciser par quels mécanismes ils sont obtenus, et justifier qualitativement les proportions relatives des produits.



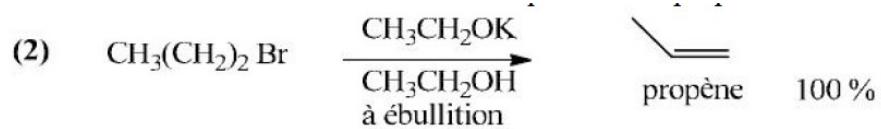
### Corrigé

L'halogénoalcane est primaire. Dans les deux cas, il évolue selon un mécanisme bimoléculaire en une seule étape. Dans la réaction (1), le 1-bromopropane est traité par un mélange de méthanolate de sodium et de méthanol. L'ion méthanolate est une base forte, mais est surtout très nucléophile car **peu encombrée** : l'atome nucléophile attaque rapidement le site

électrophile de l'halogénoalcane. On observe donc essentiellement un produit de SN<sub>2</sub> (le 1-méthoxypropane), et le propène, issu d'une E2, est minoritaire :



Dans la réaction (2), le 1-bromopropane est traité par un mélange d'éthanolate de potassium et d'éthanol porté à ébullition. Les températures élevées et la force de la base favorisent exclusivement un mécanisme E2. On obtient alors uniquement du propène selon une E2 :



## 8 Déshydrohalogénéation du dibromostilbène (Centrale-Supélec)

Niveau de difficulté : ★ ★ ★

Compétences visées :

- Prévoir ou analyser la régiosélectivité, la stéréosélectivité et la stéréospécificité éventuelle d'une  $\beta$ -élimination sur un halogénoalcane acyclique.
- Interpréter la formation de produits indésirables par la compétition entre les réactions de substitution et d'élimination.

### Point Méthode

**Choisir entre un mécanisme ( $S_N2$ ) et ( $E2$ ) dans une situation de compétition.**

1. Analyser la nature du réactif :

- Nucléophile fort et peu encombré → favorise  $S_N2$ .
- Base forte et encombrée (ex.  $tBuO^-$ ) → favorise  $E2$ .

2. Prendre en compte la température :

- Température basse : substitution favorisée.
- Température élevée : élimination favorisée (entropie).

3. Considérer le solvant :

- Solvant aprotique polaire : favorise  $S_N2$ .
- Solvant protique : favorise  $E2$ .

### Enoncé

Le dibromostilbène, noté A, a pour formule  $Ph-CHBr-CHBr-Ph$ . Le groupe Ph représente le radical phényle lié par une liaison simple à un carbone. Le bromostilbène, noté B, a pour formule  $Ph-C(Br)=CH-Ph$ .

1. Le composé A présente trois stéréoisomères de configuration que l'on notera A1, A2 et A3 : le composé chimique contenant des molécules de A1 ne présente pas de pouvoir rotatoire ; dans la molécule A2, les deux atomes de carbone stéréogènes sont de descripteurs stéréochimiques R. Représenter A1, A2 et A3. On utilisera impérativement la représentation de NEWMAN en conformation décalée.

2. Quel type de stéréoisomérie présente le composé B ?

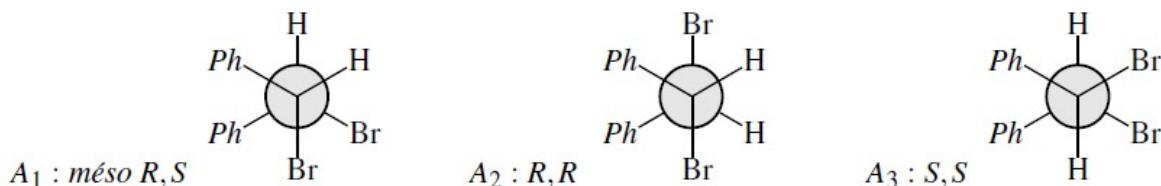
Le composé chimique contenant uniquement des molécules A1, qui ne présente pas de pouvoir rotatoire, est soumis à une réaction de déshydrohalogénéation de molécularité 2 (mécanisme E2) ; on obtient alors B1.

3. Quel réactif peut-on employer pour réaliser cette transformation ?
4. Le fait de chauffer favorise-t-il cette réaction ?

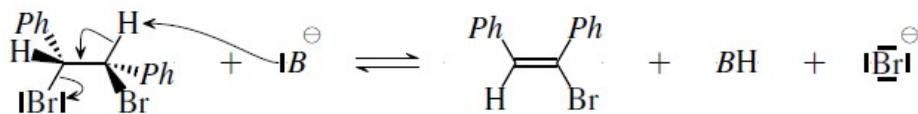
5. Comme il s'agit d'une réaction de mécanisme E2, indiquer, en justifiant, la stéréochimie du composé B1 et son descripteur stéréochimique.
6. On réalise la réaction de déshydrohalogénéation précédente sur un mélange A2 et A3 ; qu'obtient-on ?
7. Par une séquence non décrite, on obtient la molécule de formule Ph-CH2-CHBr-Ph. On fait réagir à froid une solution aqueuse diluée d'hydroxyde de sodium. Quel est le produit organique C obtenu ? Par quel type de mécanisme ?

## Corrigé

1. La molécule A1 est le composé méso optiquement inactif où les carbones stéréogènes sont de descripteurs stéréochimiques R et S.



2. Le composé B présente l'isomérie Z/E (donc diastéréoisomérie).
3. L'emploi d'une base forte encombrée est le choix optimal pour favoriser les réactions d'élimination. Les alcoolates sont des bases fortes et parmi celles-ci, le 2-méthylpropan-2-olate (appelé aussi tertbutanolate) est notamment encombré.
4. Le choix d'une température élevée favorise les réactions d'élimination au détriment des réactions de substitution.
5. La réaction se déroule suivant un mécanisme E2, l'atome d'hydrogène attaqué par la base et l'atome de brome (groupe partant) sont en position antipériplanaire. Le mécanisme est reproduit ci-après.



Le stéréoisomère est de descripteur E : Ph est prioritaire devant H et Br est prioritaire devant Ph.

6. Une élimination bimoléculaire conduite sur les isomères A2 et A3 conduit au stéréoisomère Z ; le produit obtenu est le (Z)-1,2-diphényl-1-bromoéthène.
7. La basse température favorise les substitutions nucléophiles. Le produit C est Ph-CH2-CH(OH)-Ph. Nous pouvons proposer un mécanisme de type SN1 compte tenu de l'importante stabilité du carbocation formé par départ de l'ion bromure (carbocation de type benzyllique).

## 9 Étapes d'une synthèse d'un médicament

Niveau de difficulté : ★ ★ ★

Compétences visées :

- Identifier les groupes caractéristiques et leurs réactivités dans une molécule organique.
- Décrire les étapes d'une synthèse organique multi-étapes.
- Proposer un mécanisme réactionnel cohérent avec les structures proposées.
- Interpréter la régiosélectivité et la stéréochimie d'une réaction.
- Écrire des mécanismes d'attaque nucléophile sur halogénure, éther-oxyde cyclique (époxyde), esters activés.
- Justifier le caractère nucléophile d'un ion phénolate ou d'une amine.
- Exploiter la représentation de molécules chirales et la notion de mélange racémique.

### Point Méthode

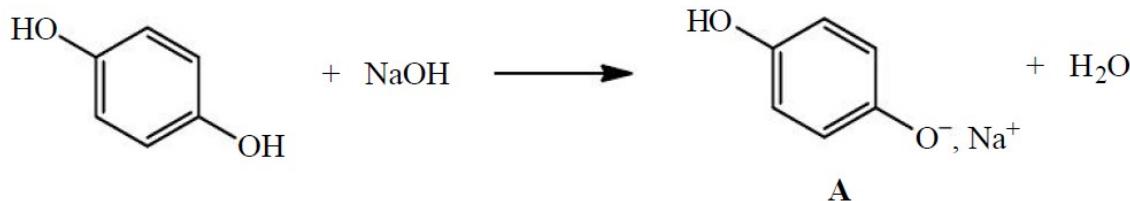
#### Analyser une synthèse organique complexe

1. **Identifier les entités réactives** : localiser les fonctions nucléophiles (OH, NH<sub>2</sub>, ...) et électrophiles (Br, époxyde, ester activé...).
2. **Déduire les produits intermédiaires** à chaque étape :
  - À partir d'un ion phénolate ou d'une amine, anticiper une substitution nucléophile.
  - En cas d'époxyde : prévoir l'attaque sur le carbone le moins encombré (réactivité S<sub>N</sub>2) ou stabilisé (selon le contexte).
3. **Justifier le mécanisme réactionnel** :
  - Préciser le type de mécanisme (S<sub>N</sub>2, addition nucléophile sur époxyde, etc.).
  - Flétrir les étapes clés du mécanisme.
4. **Analyser la régiosélectivité et la stéréochimie** :
  - Pourquoi l'attaque se fait-elle sur un site plutôt qu'un autre ?
  - En cas de formation de centres chiraux : identifier les produits énantiomères et évoquer les méthodes de résolution racémique.
5. **Vérifier la cohérence des structures proposées** :
  - Respecter la connectivité et le nombre de carbones.
  - Repérer les fragments issus des réactifs de départ.

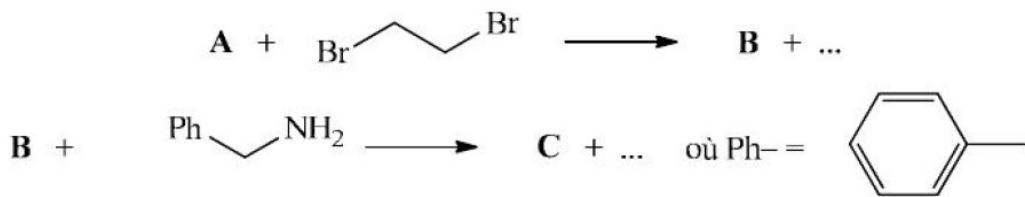
## Enoncé

On se propose d'étudier quelques étapes de la synthèse d'un médicament contre l'obésité et le diabète.

Une des fonctions phénol du 1,4-dihydroxybenzène ci-dessous est facilement déprotonée par un équivalent de soude pour conduire à A.

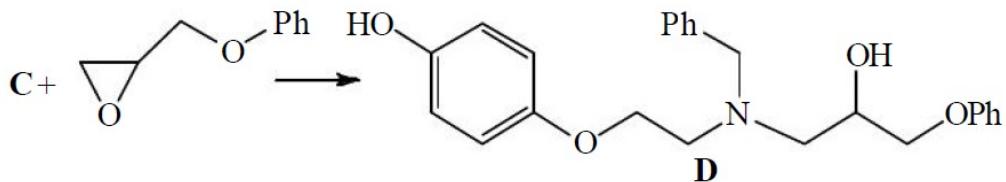


- Montrer qualitativement que la base conjuguée du 1,4-dihydroxybenzène est un nucléophile.
- A réagit avec le dérivé dibromé ci-dessous et conduit à B, qui réagit à son tour avec une amine pour donner C :



Identifier les composés B et C, et indiquer brièvement par quel type de mécanisme ils sont obtenus. Écrire le mécanisme de passage de B à C.

- Le composé C réagit avec un mélange racémique d'un époxyde (éther-oxyde cyclique à trois atomes dont un atome d'oxygène) selon la réaction suivante :



Le composé D est obtenu sous forme d'un mélange racémique.

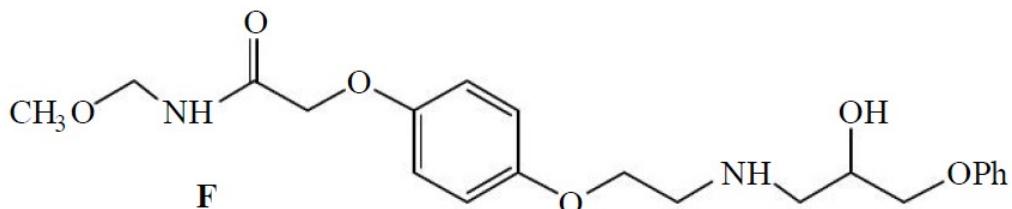
Montrer que l'époxyde présente deux sites électrophiles susceptibles d'être attaqués par la fonction amine de C. Proposer une explication à la régiosélectivité observée et expliciter le mécanisme.

- La fonction phénol de D est déprotonée par de la soude D pour conduire à D'. D' réagit avec un bromoester pour donner E.



Représenter le composé D'. Écrire le mécanisme d'obtention de E.

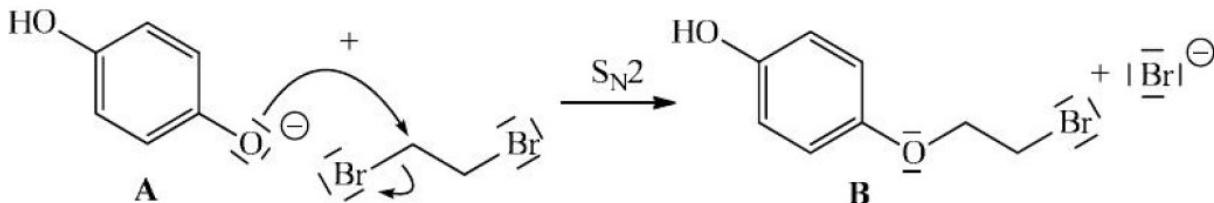
5. La suite des réactions est admise : le produit E est ensuite traité par le dihydrogène en présence de platine (hydrogénolyse), puis la résolution du mélange racémique permet de récupérer le produit de descripteur stéréochimique S. Celui-ci est transformé en produit F, médicament contre le diabète et l'obésité. On représente ci-dessous F sans préciser sa stéréochimie : redessiner ce composé avec le descripteur stéréochimique S, le seul actif en tant que médicament.



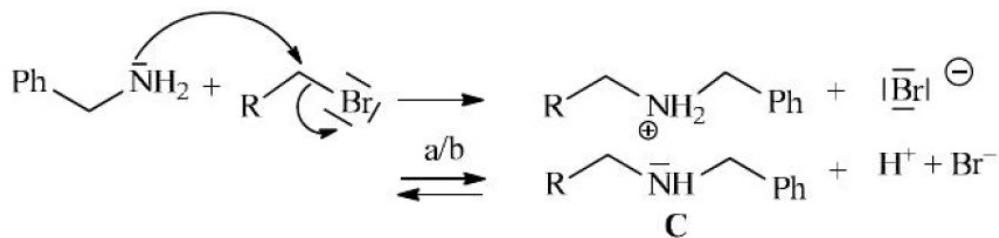
### Corrigé

1. L'ion phénolate A est obtenu par la réaction entre les ions hydroxyde et le 1,4-dihydroxybenzène. Il est nucléophile grâce aux doublets non liants portés par l'atome d'oxygène, chargé négativement. Et comme l'énoncé nous indique que la fonction phénol du 1,4-dihydroxybenzène est facilement déprotonée par la soude, l'ion phénolate obtenu est donc une base faible (ce qui peut se justifier par la stabilisation de cette base par délocalisation électronique). Le caractère nucléophile de A prédomine donc devant son caractère basique.

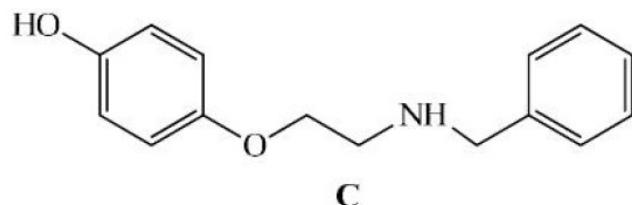
2. A réagit avec le dérivé dibromé, primaire, selon une SN<sub>2</sub> :



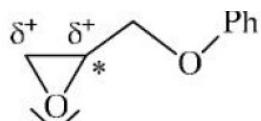
Notons RCH<sub>2</sub>Br le composé B obtenu. Il s'agit d'un halogénoalcane primaire. B réagit selon une SN<sub>2</sub> avec l'amine primaire, très nucléophile par son atome d'azote (les amines sont très nucléophiles de façon générale) :



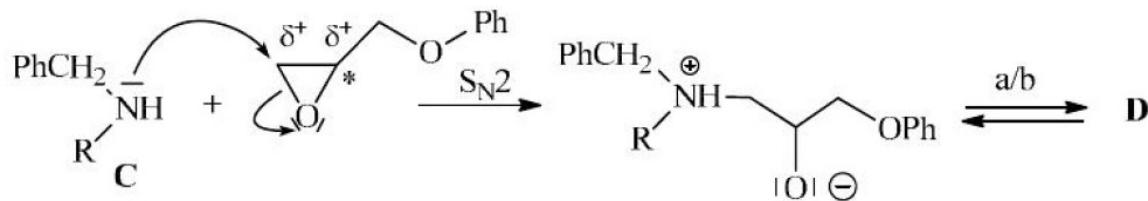
La formule complète de C est donc :



3. C réagit en tant que nucléophile, par l'intermédiaire de sa fonction amine, très nucléophile, sur l'époxyde

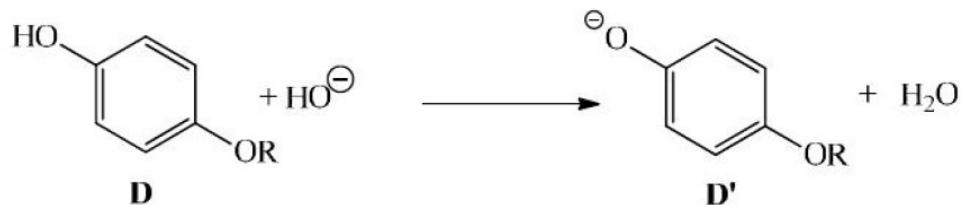


Les deux atomes de carbone du cycle sont électrophiles, car liés à un oxygène plus électronégatif qu'eux, avec une rupture possible de la liaison C O du cycle. L'atome de carbone asymétrique est indiqué ci-dessus. La réaction obéit à un mécanisme de type SN<sub>2</sub>, avec attaque du nucléophile C sur un site électrophile de l'époxyde et ouverture du cycle. L'attaque est régiosélective : C attaque l'atome de carbone électrophile le moins encombré de l'époxyde. Écrivons ce mécanisme, avec une notation simplifiée pour C :

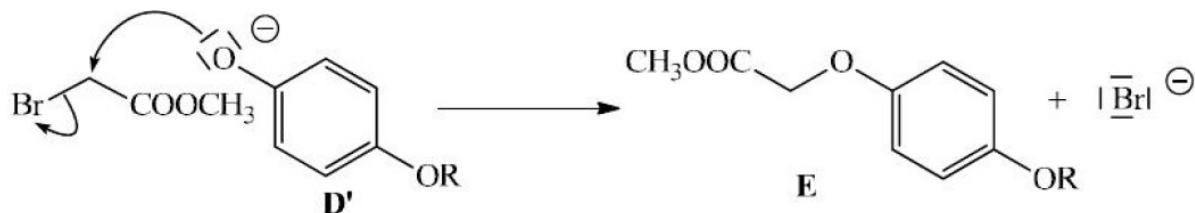


D est obtenu après une réaction acido-basique intramoléculaire entre la fonction alcoolate et la fonction ammonium.

4. Notons D de façon simplifiée :



D' est nucléophile et réagit sur le bromoester selon une SN<sub>2</sub> :



5. La suite de réactions conduit à F, stéréoisomère de descripteur stéréochimique S. Selon les règles de CIP, les groupements portés par l'atome de carbone asymétrique sont classés par ordre de priorité selon :  $-\text{OH} > -\text{CH}_2\text{O} > -\text{CH}_2\text{N} > -\text{H}$

