

# Stéréochimie

Jean-François Olivier (jfolivie@clipper.ens.fr)

2019-01-09

## Question de cours :

Notions d'isomérisie (représentations des molécules en formule plane) et de stéréoisomérisie ; représentation spatiale des molécules : en perspective, représentations de Cram et de Newman.

## Exercice 1.A : Stéréochimie de la deltaméthrine

La deltaméthrine est un insecticide dont la production mondiale atteint 500 tonnes par an. Seule la molécule de configuration *R*, *R* pour les atomes du cycle et *S* pour le troisième atome de carbone asymétrique, possède les propriétés insecticides, les autres stéréoisomères étant inactifs.

Représenter la configuration active. Combien y a-t-il de stéréoisomères ?

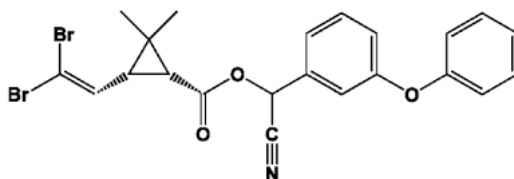


FIGURE 1 – Structure de la Deltaméthrine

## Exercice 2.A : Résolution d'un racémique

L'acide tartrique (acide 2,3-dihydroxybutanedioïque) existe sous 3 stéréoisomères **A**, **B**, **C** dont les pouvoirs rotatoires spécifiques ( $^{\circ} \text{mL g}^{-1} \text{dm}^{-1}$ ) sont  $[\alpha_A] = +12$ ,  $[\alpha_B] = -12$ ,  $[\alpha_C] = 0$ .

- 1 Indiquer les relations de stéréoisomérisie entre **A**, **B**, **C**.
- 2 Comment interprète-t-on l'absence d'activité optique pour **C** ?
- 3 Comment être sûr que le pouvoir rotatoire spécifique est  $+12$  et non  $-348$   $^{\circ} \text{mL g}^{-1} \text{dm}^{-1}$  ?
- 4 Dans un mélange de **A** et de **B** de molarité totale  $c_{\text{tot}} = 1 \text{ g mL}^{-1}$ , on mesure un angle de rotation  $\alpha = +6$   $^{\circ}$ . Quelle concentration obtient-t-on en composé dextrogyre et levogyre ?
- 5 L'acide tartrique naturel est l'isomère (R,R) dextrogyre. Indiquer sa représentation de Cram, sa projection de Newman. S'agit-il de **A**, **B**, **C** ?
- 6 On prépare facilement le 2-méthylbutan-1-amine racémique. En milieu acide, cette amine est plus soluble dans une phase aqueuse que dans un solvant organique comme l'éther, en milieu organique c'est l'inverse. Expliquer.
- 7 La réaction mole à mole de cette amine (sous forme racémique) avec l'acide tartrique naturel conduit à deux sels **S1** et **S2** que l'on peut séparer par cristallisation fractionnée. Chaque sel est traité séparément par une solution aqueuse de carbonate de potassium  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , puis on procède à une extraction à l'éther. On termine la séparation par une distillation. On obtient alors deux composés **I1** et **I2** possédant des pouvoirs rotatoires opposés. Expliquer la suite d'opérations.

# Stéréochimie

Jean-François Olivier (jfolivie@clipper.ens.fr)

2019-01-09

## Question de cours :

Analyse conformationnelle : principe général ; exemples : courbes d'analyse conformationnelle  $E_p = f(\phi)$  de l'éthane, du butane.

## Exercice 1.B : Analyse conformationnelle du 2-fluoroéthan-1-ol

Pour la molécule de 2-fluoroéthan-1-ol, on donne le diagramme d'énergie potentielle en fonction de l'angle dièdre  $\omega$  (exprimé en degrés) entre le plan contenant les atomes  $OC^1C^2$  et le plan contenant les atomes  $FC^1C^2$ .

- 1 Attribuer les valeurs minimales d'énergie potentielle molaires aux différentes conformations (éclipsées ou décalées) du 2-fluoroéthan-1-ol, en utilisant des projections de Newman. Quelle interaction stabilisante peut expliquer que le conformère de plus basse énergie est celui pour lequel l'angle dièdre vaut  $60^\circ$ , alors que dans le cas du butane, c'est celui pour lequel il vaut  $180^\circ$  ?
- 2 Le diagramme correspondant à l'éthanoate de 2-fluoroéthyle est tout à fait analogue à celui du butane, mais avec des valeurs d'énergies quelque peu différentes. Montrer que l'interaction stabilisante évoquée à la question 1 n'intervient plus.

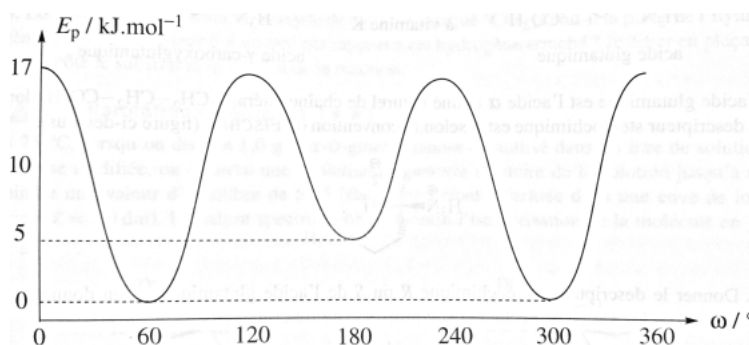


FIGURE 2 – Diagramme d' $E_p$  de l'éthanoate de 2-fluoroéthan-1-ol.

## Exercice 2.B : Étude stéréochimique d'une carboxylase (Agro-Véto)

Une des étapes importantes de la cascade réactionnelle conduisant à la coagulation sanguine est la carboxylation d'un résidu glutamique d'une protéine nommé préprothrombine, par une carboxylase à vitamine K. L'étude des caractéristiques de cette carboxylation est nécessaire pour la compréhension du processus de coagulation. Cette compréhension permet éventuellement ensuite de mettre au point des anticoagulants à vitamine K. La réaction de carboxylation de l'acide glutamique contenu dans la préprothrombine est présentée figure 3.

L'acide glutamique est l'acide  $\alpha$  aminé naturel de chaîne latérale  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{COOH}$ , dont le descripteur stéréochimique est L selon la convention de Fisher.

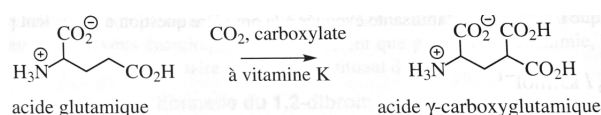


FIGURE 3 – Carboxylation de l'acide glutamique

- 1 Donner le descripteur stéréochimique  $R$  ou  $S$  de l'acide glutamique, et en donner une projection de CRAM.
- 2 La première partie de l'étude stéréochimique correspond à la détermination de l'atome d'hydrogène  $\text{H}^1$  ou  $\text{H}^2$  arraché lors de cette réaction. En remplaçant  $\text{H}^1$  et  $\text{H}^2$  par un atome de fluor

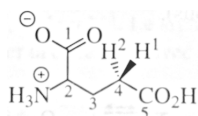


FIGURE 4 – Convention des protons 1 & 2 dans l'acide glutamique.

non réactif vis-à-vis de la carboxylation (et qui a la caractéristique d'avoir un rayon de van der Waals très proche de l'atome d'hydrogène), on s'aperçoit que seul un dérivé fluoré de descripteurs stéréochimiques (2S,4R) pourra subir la carboxylation ultérieurement. Représenter en projection de CRAM ce dérivé fluoré.

- 3 L'hydrogène qui pourra être arraché lors de la carboxylation est-il  $\text{H}^1$  ou  $\text{H}^2$  ?
- 4 On réalise la carboxylation de l'acide glutamique avec du dioxyde de carbone marqué au carbone 13, isotope du carbone 12, repéré par un astérisque  $^*\text{CO}_2$  (cf figure 5). On obtient alors le stéréoisomère (2S,4S). Représenter en projection de CRAM ce stéréoisomère.

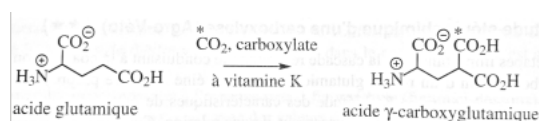


FIGURE 5 – Réaction avec marquage isotopique.

- 5 Lors de la carboxylation, le dioxyde de carbone marqué  $^*\text{CO}_2$  prend-il la place de l'hydrogène arraché ou se place-t-il en *anti* par rapport à cet hydrogène arraché ? Justifier en plaçant côte à côte le substrat et le produit de la réaction.

# Stéréochimie

Jean-François Olivieri (jfolivie@clipper.ens.fr)

2019-01-09

## Question de cours :

Énantiométrie (définition, exemples), propriétés comparées de deux énantiomères, mélange racémique, propriétés comparées de deux diastéréoisomères ; exemple de séparation d'un mélange d'énantiomères (résolution de l'amphétamine par l'acide tartrique).

## Exercice 1.C : Analyse conformationnelle du 1,2-dibromoéthane

- 1 Représenter la courbe d'énergie potentielle molaire du 1,2-dibromoéthane en fonction d'un angle de torsion judicieusement choisi.
- 2 Donner le nom des conformations particulières de cette molécule.

## Exercice 2.C : Stéréochimie du chloramphénicol

Le chloramphénicol (**A**) est un antibiotique utilisé contre la fièvre typhoïde. Sa structure est la suivante :

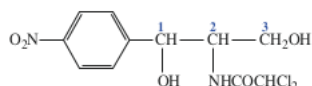


FIGURE 6 – Structure du chloramphénicol

Le produit biologiquement actif est un des isomères que présente cette molécule.

- 1 Combien de stéréoisomères de configuration présente **A** ?
- 2 Représenter ceux-ci selon l'axe  $\text{C}_1-\text{C}_2$ , soit en perspective, soit selon Newman.
- 3 Donner l'ordre des préséances (Cahn-Ingold-Prelog) pour chaque centre asymétrique et en déduire la configuration des différents stéréoisomères.
- 4 Indiquer les relations entre les différents stéréoisomères.