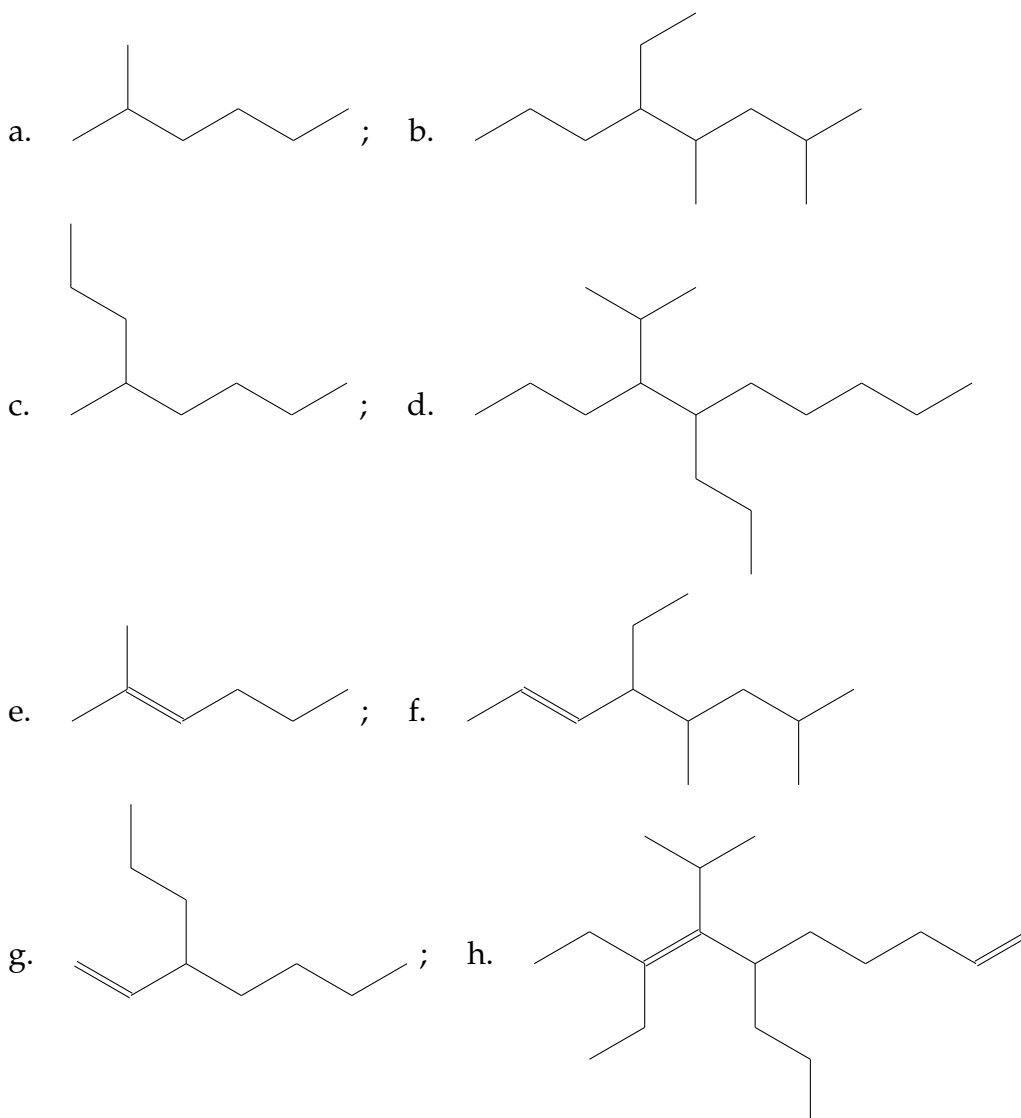


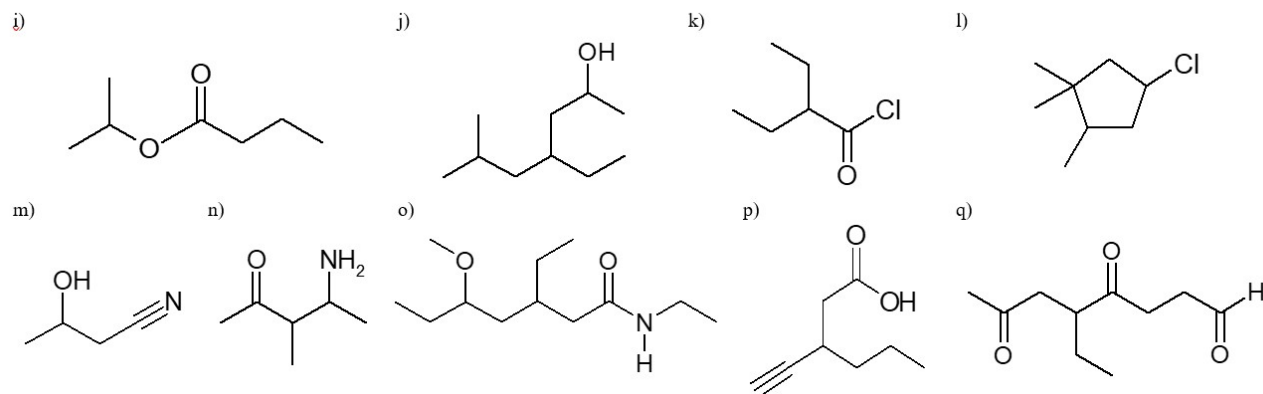
TD 5 — Stéréochimie

1 Entraînement — Application du cours

1.1 Nomenclature

1. Nommer les molécules suivantes en nomenclature officielle :





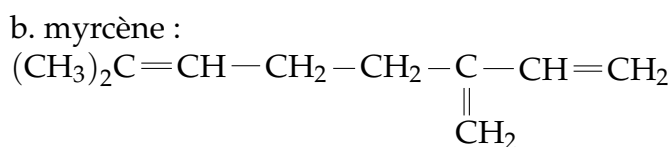
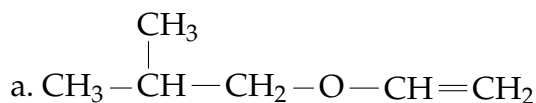
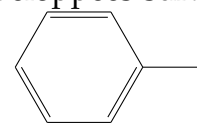
2. Donner les formules, en représentation topologique, des molécules suivantes :

- 3,4-diméthylpent-1-yne ;
- 2-chloro-3-méthylpent-2-ène ;
- acide 3-hydroxybutanoïque ;
- acide 2-éthyl-5-méthylhexanoïque
- propanoate de (méthyléthyle) ;
- acide 3-méthylbut-2-énoïque ;
- isopropylbenzène ;
- 1,6-diéthylcyclohexène ;
- 5-propyloct-4-én-3-one ;
- 3-éthyl-3,5-diméthylcyclohexanone
- N-éthylpentan-2-amine
- 3-butoxy-2-méthylpentane
- 3,7-diméthylocta-1,6-dièn-3-ol
- 2-cyclopropyl-4-méthylpent-3-éнал
- chlorure de 3-méthylhex-3-énoyle

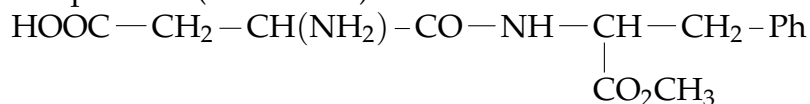
1.2 Formules semi-développées et topologiques

1. Donner une formule topologique correspondant aux formules développées suivantes.

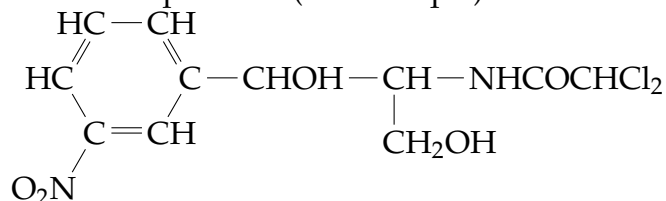
Ph désigne le groupe phényle C_6H_5 de formule semi-développée :



c. aspartame (édulcorant) :

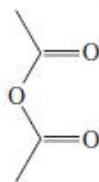


d. chloramphénicol (antibiotique) :

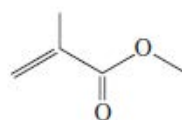


2. Donner la formule semi-développée plane correspondant aux formules topologiques suivantes :

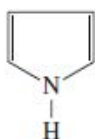
a. anhydride éthanoïque :



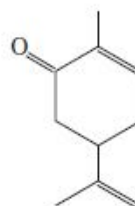
b. méthacrylate de méthyle :



c. pyrrole :

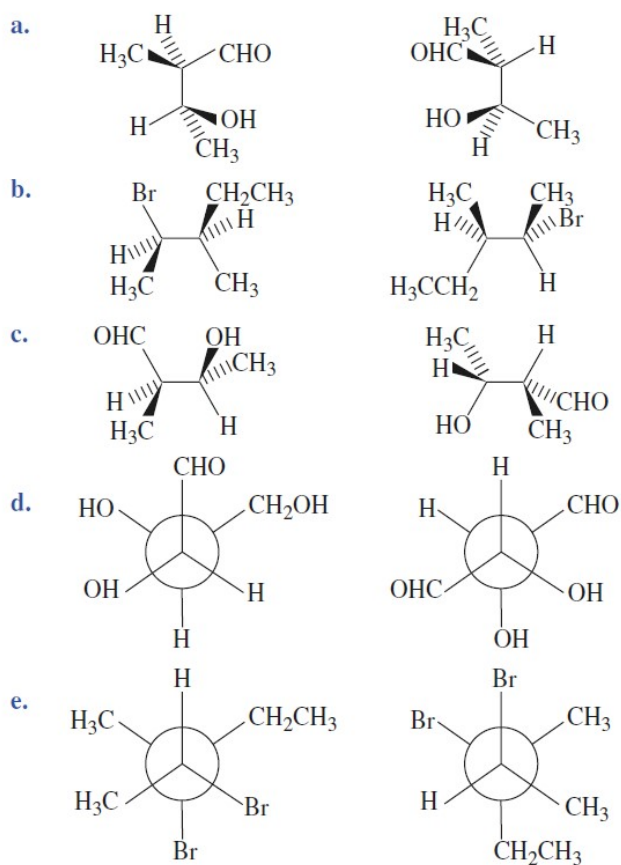


d. carvone :



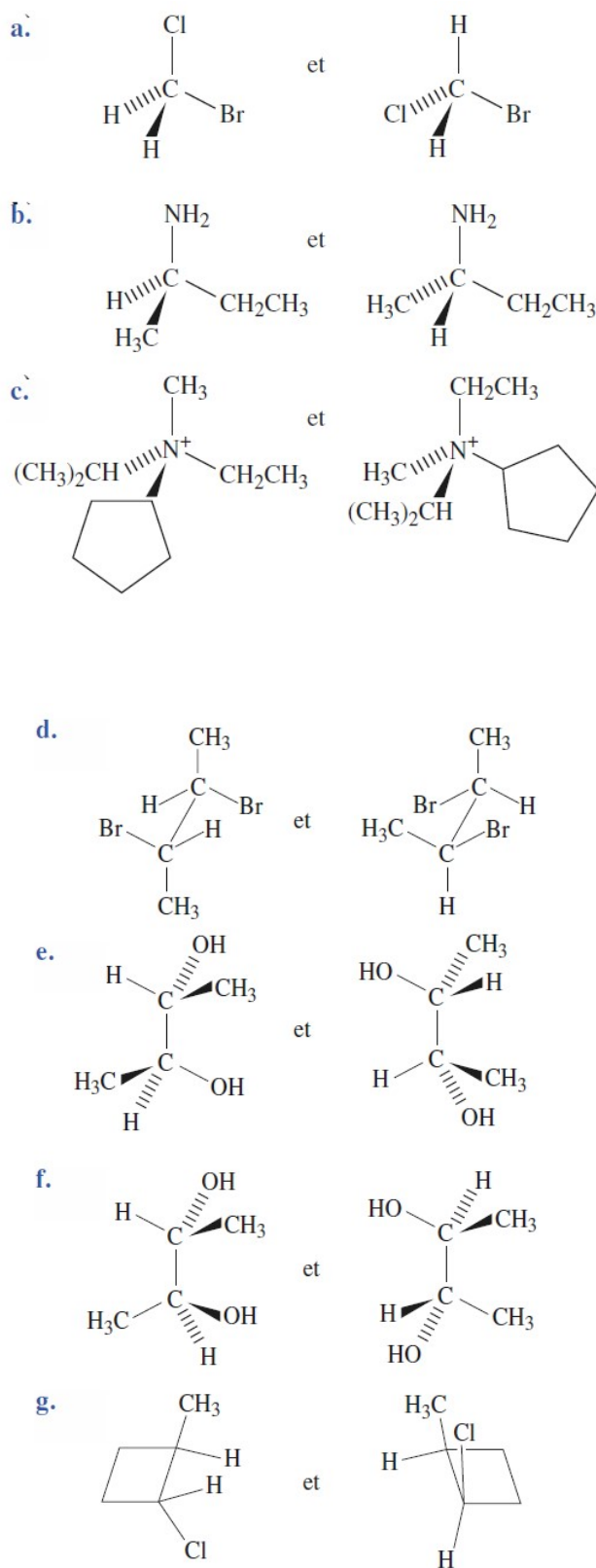
1.3 Conformation-configuration

Les couples de composés suivants sont-ils stéréoisomères? Préciser s'il s'agit de stéréoisomères de conformation ou de configuration.



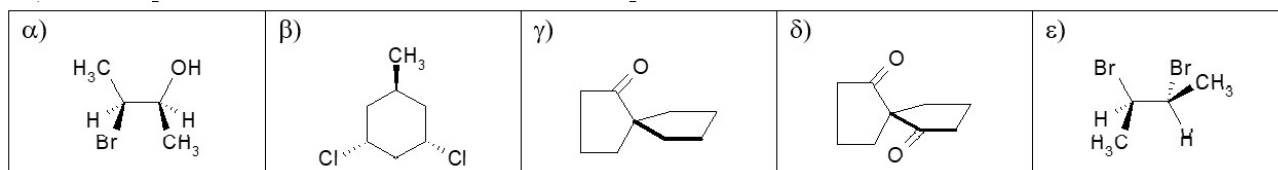
1.4 Relation de stéréoisomérisation

Attribuer à chaque paire de molécules représentées le terme qui la définit : conformations, énantiomères, diastéréoisomères ou identiques.



1.5 Chiralité

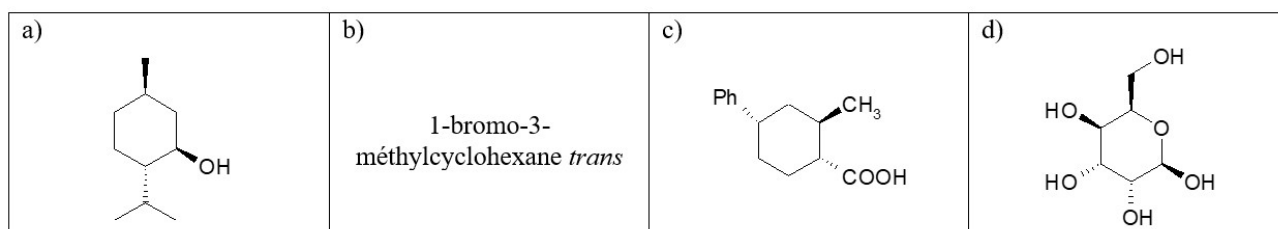
Les composés suivants sont-ils chiraux ? Justifier par des schémas.



2 Exercices intermédiaires

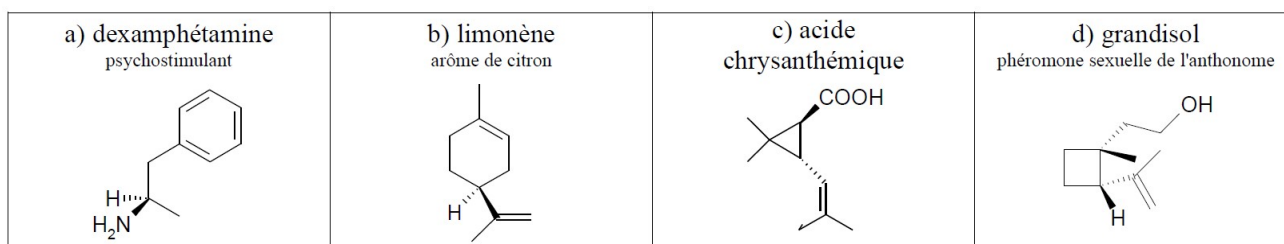
2.1 Conformations chaises en équilibre

Donner la représentation en perspective des deux formes chaises en équilibre conformationnel correspondant aux composés suivants, en précisant quel conformère est le plus stable.



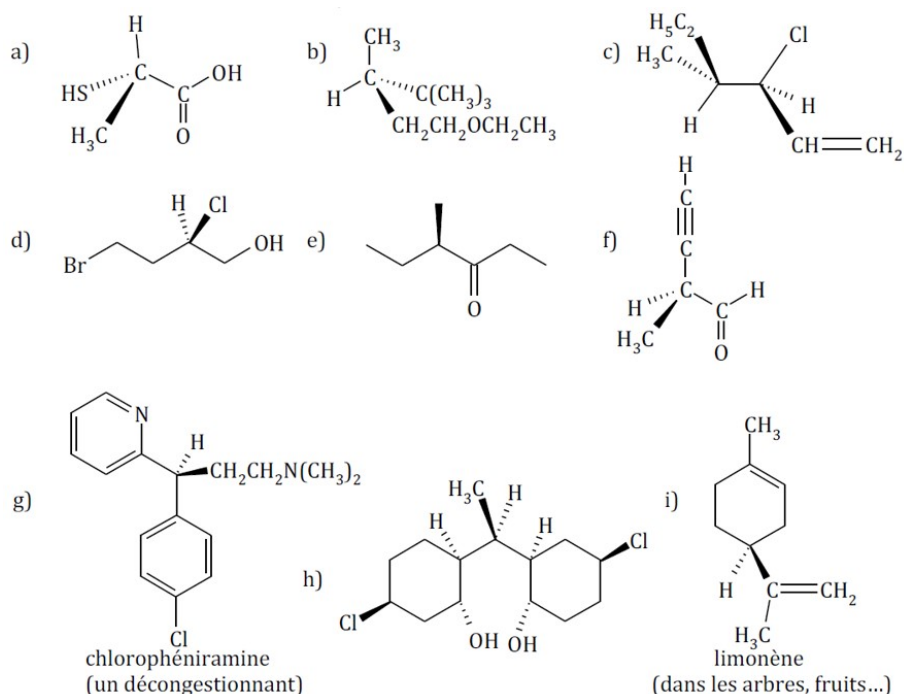
2.2 Descripteurs stéréochimiques d'atomes de carbone asymétriques

1. Dans les molécules d'intérêt biologique suivantes, repérer le ou les centres stéréogènes (ou carbones asymétriques) et donner leur descripteur stéréochimique (ou configuration absolue). On prendra soin de préciser l'ordre de préséance des substituants suivant la règle séquentielle CIP.



2. Attribuer le descripteur stéréochimique R ou S à chaque atome de carbone asymétrique dans les molécules ci-après.

L'arbre de développement de Cahn, Ingold et Prelog n'est à dessiner que dans les cas délicats ...



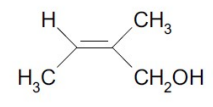
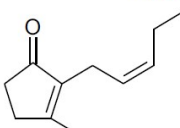
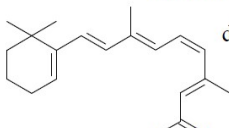
3. Représenter les molécules suivantes en représentation topologique (avec conventions de Cram) :

- (a) (S) 1-phényléthanol
- (b) (1R,3S) 1-éthyl-3-méthylcyclopentane
- (c) Acide(S)-2-aminopropanoïque
- (d) (Z,2R,5R)-2,5-dibromohex-3-ène
- (e) (2R,3S)-2,3-dichlorobutane
- (f) 2,3-dihydroxypropanal

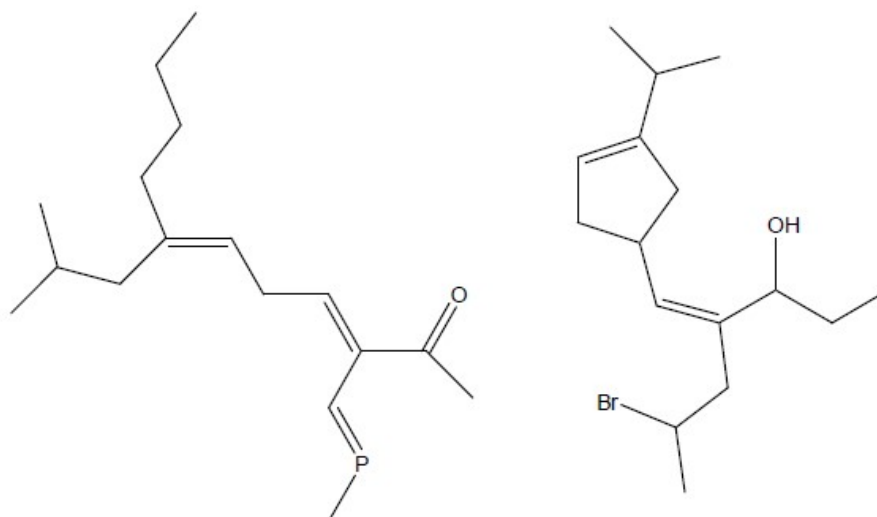
4. Représenter la molécule suivante en représentation en représentation de Newman :
(2R,3S) 2-chloropentan-3-ol en projection de Newman

2.3 Configuration absolue Z/E de liaisons éthyléniques

1. Indiquer le stéréodescripteur (ou stéréochimie) des doubles liaisons dans les molécules suivantes :

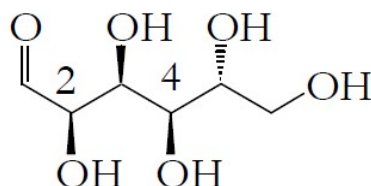
<p>a) 2-méthylbut-2-én-1-ol</p> 	<p>b) jasmone</p>  <p>présente à 2% dans l'huile essentielle de jasmin</p>	<p>c) rétinol</p>  <p>intervient dans le mécanisme de la vision</p>
---	---	--

2. Même question pour les doubles liaisons suivantes :



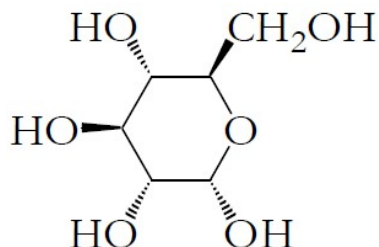
2.4 Le glucose (d'après Mines-Ponts, PSI)

Le (+)-glucose a pour structure :



1. Quelles fonctions chimiques retrouve-t-on dans la molécule de glucose ?
2. Donner le nom du glucose selon la nomenclature IUPAC (la stéréochimie des centres stéréogènes n'est pas exigée).
3. La molécule est-elle chirale ? Justifier simplement.
4. Donner le descripteur stéréochimique (*R* ou *S*) relatif à chacun des atomes de carbone asymétrique 2 et 4. Préciser clairement l'ordre de priorité des substituants.

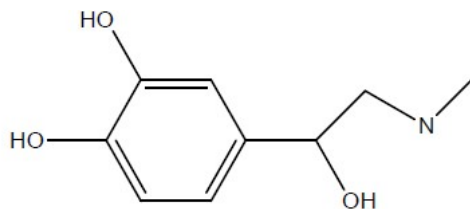
Dans certaines conditions, le glucose est présent sous forme cyclisée (forme α -D-(+)-glucopyranose), dont la structure est :



5. Cette molécule est-elle chirale (justifier) ? Comment cela se manifeste-t-il expérimentalement ?

2.5 L'éphédrine : détermination de la pureté par polarimétrie

L'éphédrine naturelle est l'énantiomère R de



1. La représenter en Cram.
2. Son pouvoir rotatoire spécifique est $[\alpha]_D^{25} = -50^\circ$ ($C = 1 \text{ g}\cdot\text{mL}^{-1}$ dans une solution HCl à $0,5 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$). Quels seront les préfixes (+/-), (d,l) associés à l'éphédrine naturelle ?
3. On veut vérifier la pureté d'un échantillon. Pour cela, on dissout 1 g de produit dans 10 mL de HCl $0,5 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$. On remplit avec cette solution une cuve de 10 cm de longueur. On mesure $\alpha_D = -2,5^\circ$.

Que peut-on en conclure ? La réponse sera argumentée numériquement.

3 Approfondissement — Résolution de problèmes

3.1 Pureté optique (d'après E3a 2015)

Lors de la synthèse du **3-hydroxy-3-phénylpropanoate d'éthyle**, l'ajout d'un composé chiral, la (–)-spartéine, permet d'obtenir préférentiellement l'énantiomère (+) du 3-hydroxy-3-phénylpropanoate d'éthyle avec une pureté optique $p_0 = 92\%$.

1. Écrire la formule topologique du 3-hydroxy-3-phénylpropanoate d'éthyle.
2. Expliciter la notion de « composé chiral ».
3. Représenter l'énantiomère S.

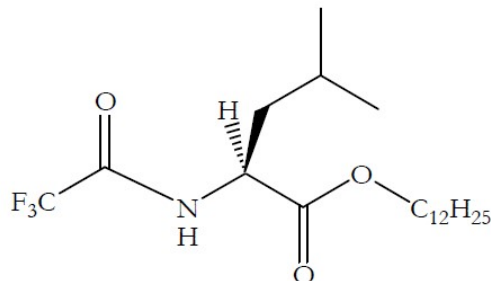
La pureté optique est définie par la relation suivante :

$$p = \left| \frac{\alpha}{\alpha_{\max}} \right|$$

où α_{\max} est le pouvoir rotatoire d'une solution contenant un énantiomère pur d'une substance chirale à concentration massique C_m donnée et α le pouvoir rotatoire d'un mélange de deux énantiomères d'un même couple dont la somme des deux concentrations massiques est égale à C_m .

4. Avec quel appareil mesure-t-on le pouvoir rotatoire ? Décrire succinctement son fonctionnement.

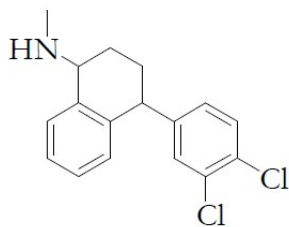
5. Le pouvoir rotatoire de l'énantiomère (R) vaut 51° dans le chloroforme ($C_m = 0,01 \text{ g} \cdot \text{mL}^{-1}$, cuve de longueur égale à 10 cm). Décrire l'expérience réalisée permettant la mesure de la pureté optique du produit obtenu par la synthèse en précisant la valeur du pouvoir rotatoire obtenu.
6. La mesure du pouvoir rotatoire étant relativement peu précise, il est préférable de quantifier la proportion des deux énantiomères à l'aide de la chromatographie en phase gaz (CPG). Dans cette analyse, la phase stationnaire est recouverte d'un dérivé d'isoleucine représenté ci-dessous :



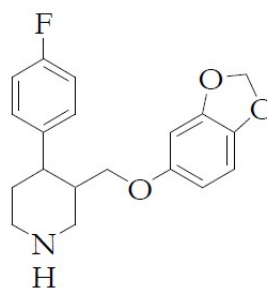
- (6a) Ce composé est-il chiral? Déterminer la stéréochimie du centre stéréogène.
- (6b) Expliquer en quelques lignes comment cette chromatographie de partage permet la séparation des énantiomères.

3.2 Étude d'antidépresseurs (d'après Mines-Ponts PC)

La dépression nerveuse est une maladie majeure qui touche entre 5 et 10% de la population mondiale. Deux antidépresseurs sont présentés ici, la **sertraline** (mise sur le marché en 1991) et la **paroxétine** (mise sur le marché en 1992).



sertraline

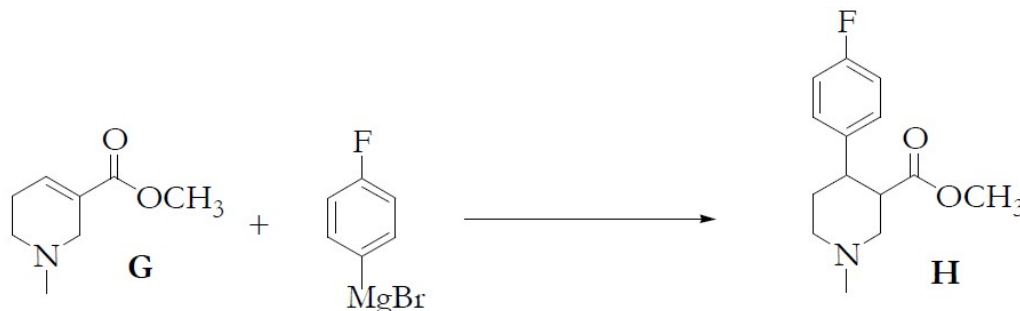


paroxétine

1. Étude de la sertraline (W.M. Welch et coll., 1985)

- (a) Combien existe-t-il de stéréoisomères de configuration de la sertraline? Justifier.
- (b) Parmi tous les stéréoisomères de configuration de la sertraline, le stéréoisomère **cis** dans lequel tous les atomes de carbone asymétriques ont un stéréodescripteur **S** est celui présentant la meilleure activité thérapeutique. Le représenter à l'aide des conventions de Cram.

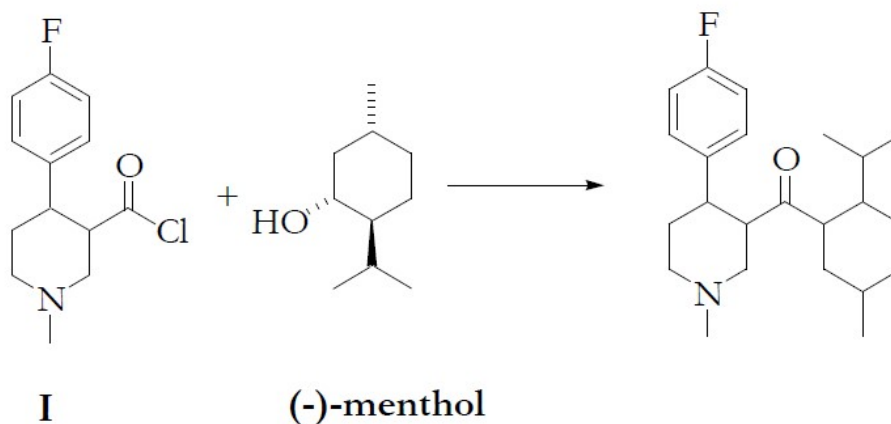
2. **Synthèse de la paroxétine (J.A. Christensen et R.F. Squires, 1977)** La première étape de la synthèse est une réaction entre le bromure de *p*-fluorophénylmagnésium et le composé G représentés ci-dessous. Cette réaction est suivie d'une hydrolyse acide qui conduit au composé H.



- (a) Combien existe-t-il de stéréoisomères de configuration du composé H? Justifier.

À la fin de cette première réaction, on obtient un mélange de tous les stéréoisomères de configuration du composé H. Si l'on dissout ce mélange dans du benzène en présence de méthanoate de sodium CH_3ONa et que l'on chauffe au reflux pendant 2 heures, on récupère à la fin uniquement le mélange racémique trans pur du composé H.

- (b) Donner une représentation de Cram des stéréoisomères du mélange racémique trans pur du composé H.
- (c) Qu'en déduire sur les stéréoisomères trans de H par rapport aux stéréoisomères cis?
3. Le mélange racémique H est transformé en I (mélange racémique) qui est engagé dans la réaction suivante (il y a conservation de la stéréochimie des centres stéréogènes lors de la réaction) :

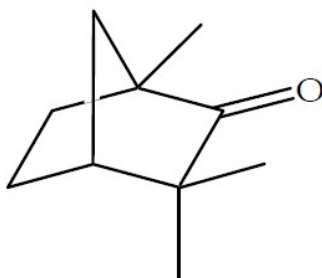


Après traitements (extraction, séchage et évaporation du solvant), on obtient un liquide L. Les constituants de ce liquide sont séparés.

- Représenter les stéréoisomères du produit obtenu, constituants du liquide, en représentation de Cram.
- Proposer une technique pour séparer les constituants du liquide et la décrire en quelques lignes.
- Expliquer le rôle du (–)-menthol dans cette synthèse.

3.3 Un composant terpénique odorant – la (d)-fenchone (d'après ENS-Lyon)

Les huiles essentielles sont utilisées depuis des millénaires pour leur parfum, leur arôme ou leurs propriétés médicinales. Elles sont des mélanges complexes de molécules volatiles comprenant en particulier des hydrocarbures terpéniques, des molécules aromatiques, ainsi que des dérivés oxygénés (alcools, aldéhydes, cétones et esters). C'est notamment le cas de l'huile essentielle de fenouil comprenant entre autres la (d)-fenchone, dont la formule est donnée ci-dessous :



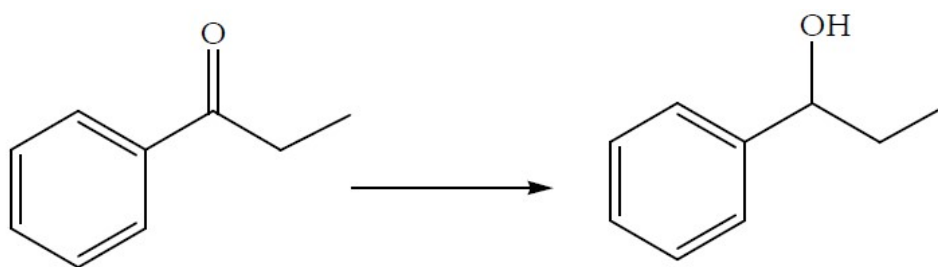
- Préciser quelle différence chimique il existe entre une huile essentielle et une huile végétale.
- La (d)-fenchone est une molécule chirale possédant différents stéréoisomères.
 - Donner le nom d'un scientifique français, chimiste, physicien et microbiologiste, qui a étudié et introduit la notion de stéréoisomérisation, en précisant quels stéréoisomères il a particulièrement étudiés.
 - Proposer une méthode expérimentale permettant de mesurer le pouvoir rotatoire de la (d)-fenchone en donnant la signification de (*d*).
 - Donner la configuration absolue du ou des centres stéréogènes de la (d)-fenchone en justifiant les ordres de priorité et en respectant la numérotation IUPAC.
 - Préciser et justifier le nombre de stéréoisomères de la (d)-fenchone qui peuvent exister. Indiquer la (ou les) relation(s) de stéréochimie entre eux.
- En réalité, l'huile essentielle de graines de fenouil n'est pas composée uniquement de (d)-fenchone. Une analyse par chromatographie sur couche mince (CCM) de gel de silice met en évidence après révélation plusieurs produits dont deux majoritaires : le **trans-anéthol** (*E*)-1-méthoxy-4-(prop-1-én-1-yl)benzène et la (d)-fenchone, dont les rapports frontaux sont respectivement :

$$R_f(\text{anéthol}) = 0,84 \quad \text{et} \quad R_f(\text{fenchone}) = 0,67$$

pour un éluant constitué d'un mélange (6 :4) cyclohexane : acétate d'éthyle.

- (a) Après avoir rappelé succinctement le principe de la CCM, représenter le chromatogramme obtenu en précisant quel est le composé le plus polaire entre le trans-anéthol et la (d)-fenchone.
- (b) Représenter le trans-anéthol : (E)-1-méthoxy-4-(prop-1-enyl)benzène
- (c) Proposer, en justifiant, un nouveau ratio du mélange d'éluant permettant d'abaisser les rapports frontaux obtenus.
- (d) Préciser si la technique de CCM permettrait de différencier les différents stéréoisomères de la fenchone.

4. **Utilisation de la (*l*)-fenchone en synthèse asymétrique** Afin de réaliser des synthèses stéréosélectives, les chimistes organiciens utilisent des catalyseurs chiraux. On étudie ici la réaction suivante où l'utilisation de la (*l*)-fenchone permet d'obtenir l'alcool avec d'excellents excès énantiomériques :



- (a) Définir le terme de *catalyseur chiral*.
- (b) En absence de catalyseur chiral, donner la structure des produits obtenus en précisant leur configuration.
- (c) Un des catalyseurs chiraux utilisés lors de cette synthèse forme, après traitement et purification, un mélange des deux alcools inséparables avec un rendement de 99%. Une détermination par polarimétrie du pouvoir rotatoire de ce mélange dans l'hexane donne : $[\alpha]_D^{20} = -37^\circ \cdot \text{mL} \cdot \text{g}^{-1}$ ($C_m = 2,2 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$, solvant : hexane).
Donner la structure de l'alcool majoritairement formé, sachant que pour le (S)-1-phénylpropan-1-ol, $[\alpha]_D^{20} = -47^\circ \cdot \text{mL} \cdot \text{g}^{-1}$ ($C_m = 2,2 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$, solvant : hexane).
- (d) Déterminer l'excès énantiomérique (*ee*) avec lequel ce composé est obtenu. L'excès énantiomérique est défini par :

$$ee = \frac{[E_1] - [E_2]}{[E_1] + [E_2]}$$

où $[E_1]$ et $[E_2]$ sont les concentrations respectives des deux énantiomères.