

TD χ 5 – Isomérisation en chimie organique

Relier cours et exercices

Capacités et compétences du cours ...

- ▶ Dessiner et comparer la stabilité de plusieurs conformations.
- ▶ Déterminer si une entité est chirale.
- ▶ Attribuer un descripteur stéréochimique à un centre stéréogène.
- ▶ Déterminer la relation d'isomérisation entre deux stéréoisomères.
- ▶ Représenter une entité chimique organique à partir de son nom, en tenant compte de la donnée d'éventuelles informations stéréochimiques.

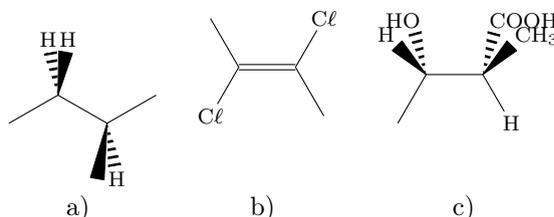
... à appliquer dans ...

- ▶ Exercices n° 1 et 6
- ▶ Exercices n° 2, 8 et 10
- ▶ Exercices n° 2, 3, 4, 5, 7, 8 et 10
- ▶ Exercices n° 2, 3, 4 et 11
- ▶ Exercices n° 2 et 7

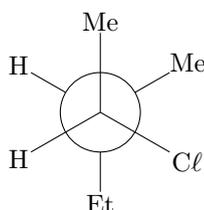
Savoir appliquer son cours

Exercice n° 1 : Représentation de NEWMAN 🕒 ❤️

1. Dessiner la représentation en projection de NEWMAN des molécules suivantes en respectant la conformation dessinée en projetant selon l'axe C^2-C^3 :



2. Dessiner la représentation de CRAM de la molécule suivante en respectant la conformation dessinée, puis nommer-la.



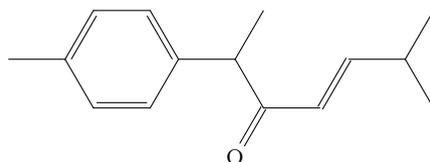
Exercice n° 2 : La sulcatol 🕒 ★

La sulcatol, ou 6-méthylhept-5-én-2-ol, est une phéromone d'agrégation de *Gnathotricus retusus*, insecte des bois du nord-ouest de l'Amérique.

1. Rappeler la définition d'une molécule chirale. Qu'est-ce qu'un mélange racémique ?
2. Que signifient les notations « S » et « (+) » dans « (S)-(+)-sulcatol » ?
3. Dessiner la molécule de (S)-(+)-sulcatol.
4. Combien de stéréoisomères de configuration possède le sulcatol ? Quel est leur lien stéréochimique ?

Exercice n° 3 : Configurations R/S et Z/E 🕒 ❤️

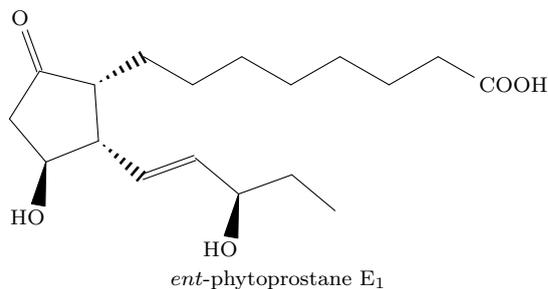
On considère le composé suivant :



Combien ce composé possède-t-il de stéréoisomères ? Les désigner à l'aide de la nomenclature adaptée (R, S, Z ou E) en indiquant la relation de stéréoisomérisation qui existe entre eux (on ne demande pas de représenter les stéréoisomères, ni de les nommer).

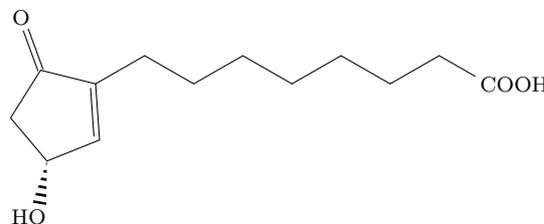
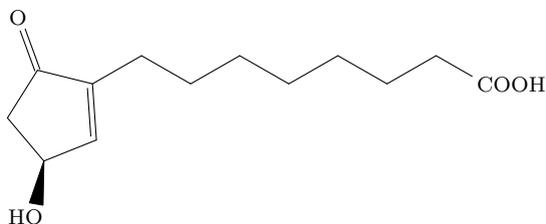
Exercice n° 4 : L'ent-phytoprostane E₁ 🕒 ★

1. L'ent-phytoprostane E₁ est un composé pouvant provoquer des allergies chez l'homme pendant la période des pollens.



Combien ce composé possède-t-il de stéréoisomères ?

2. Une synthèse à partir du furane aboutit à la formation des deux intermédiaires suivants :

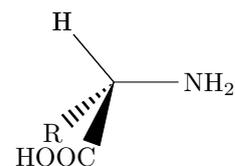


Quel est le rapport d'isomérisation entre ces deux composés ? Donner la (les) configuration(s) de l'isomère a.

3. De manière générale, proposer une méthode pour séparer deux isomères tels que a et b.

Exercice n° 5 : Étude de quelques acides aminés 🕒 ★

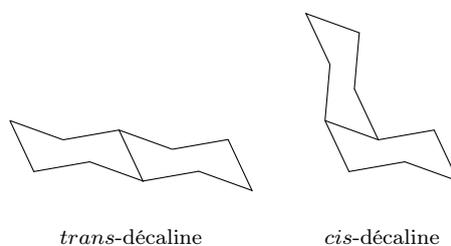
Les acides aminés sont tous de la série L. Ils ont donc une géométrie identique de la forme :



On donne les formules développées planes de 5 acides aminés :

Glycine	Alanine	Valine	Cystéine	Isoleucine

- Les nommer en utilisant la nomenclature officielle.
- Les représenter à l'aide d'une représentation de CRAM et de NEWMAN.
- Donner, en la justifiant, la configuration absolue des carbones porteurs du groupement NH₂.

S'entraîner**Exercice n° 6 : Conformations de cycle** 🕒 ★★

Représenter les deux décalines en représentation de NEWMAN en choisissant judicieusement l'axe de projection.

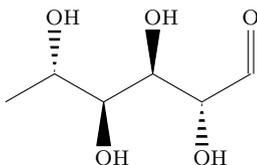
Exercice n° 7 : Précurseurs du furanéol 🕒 ★★

L'ensemble des réactions de brunissement non enzymatiques qui interviennent dans le traitement des aliments

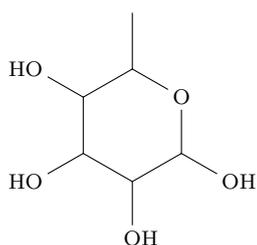
BCPST

(cuisson, torréfaction, grillage...) est connu sous le nom de « réaction de MAILLARD ». Par exemple, ce type de réaction est responsable du goût du pain. On étudie ici deux réactifs, la valine et le rhamnose, menant au furanéol par chauffage en milieu légèrement acide. Le furanéol développe une note de caramel et est présent notamment dans les fraises et les ananas.

- La valine naturelle est l'acide (2*S*)-(+)-3-méthyl-2-aminobutanoïque.
 - Représenter cette molécule en convention de CRAM.
 - Que signifie le préfixe (+) ?
- La représentation de CRAM du rhamnose est la suivante :



- Donner le nom du rhamnose en nomenclature systématique, en précisant la configuration de chaque atome de carbone asymétrique.
 - Combien cette molécule possède-t-elle de stéréoisomères de configurations ?
- Comme tous les sucres, le rhamnose n'est pas stable en chaîne ouverte et se referme pour former l'hémiacétal cyclique à 6 chaîlons suivant :

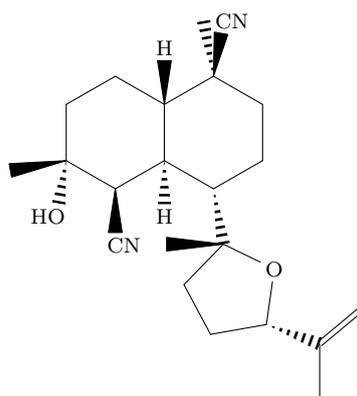


Les configurations précédentes restent inchangées.

- Combien de stéréoisomères de configuration peuvent alors se former ?
- Donner la formule topologique de l'un d'entre eux.

Exercice n° 8 : Stéréochimie d'un précurseur du Kalihinol C ☹️ ★

Nous allons nous intéresser à la stéréochimie d'un précurseur du Kalihinol C, qui a été isolé à partir d'une éponge en 1984. Cette molécule fait partie d'une riche famille de diterpénoïdes marins, appelés les kalihinanes. Plusieurs kalihinanes ont montré une action antimicrobienne, antifongique et plus particulièrement anti-malaria.



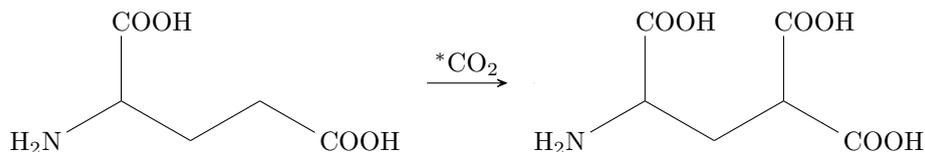
Kalihinol C

- Cette molécule est-elle chirale ? Justifier votre réponse.
- Combien de centres asymétriques possède le Kalihinol C ? Combien de stéréoisomères présente-t-il ? Donner la configuration absolue de tous les centres asymétriques en justifiant votre réponse.

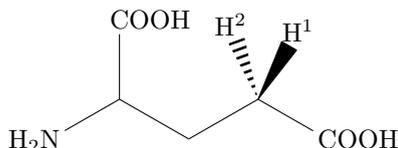
Exercice n° 9 : Étude stéréochimique d'une carboxylase à vitamine K ☹️ ★★

Une des étapes importantes de la cascade réactionnelle conduisant à la coagulation sanguine est la carboxylation d'un résidu glutamique d'une protéine nommée 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 antivitaminaires K.

La réaction de carboxylation de l'acide glutamique contenu dans la préprothrombine est la suivante :

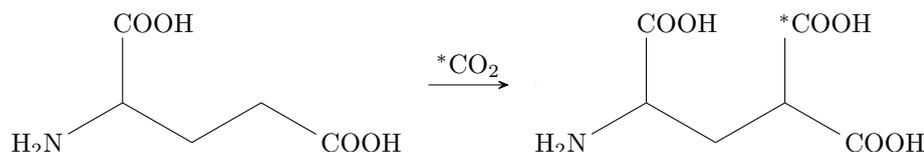


1. La première partie de l'étude stéréochimique correspond à la détermination de l'hydrogène H^1 ou H^2 arraché lors de cette réaction :



En remplaçant H^1 ou H^2 , par un atome de fluor, non réactif vis-à-vis de la carboxylation, on s'aperçoit que seul le dérivé fluoré de configuration $(2S,4R)$ pourra subir la carboxylation ultérieurement.

- (a) Représenter en perspective de Cram ce dérivé fluoré.
 (b) L'hydrogène qui pourra être arraché lors de la carboxylation est-il H^1 ou H^2 ?
2. 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 *CO_2 :



On obtient alors le stéréoisomère $(2S, 4S)$.

- (a) Représenter en perspective de Cram ce stéréoisomère. (On indique que selon les règles de Cahn-Ingold-Prelog, l'isotope prioritaire est celui de nombre de masse le plus élevé).
 (b) Lors de la carboxylation, le dioxyde de carbone marqué *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.

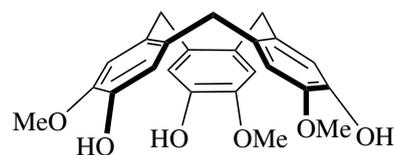
Exercice n° 10 : Cryptophanes ☺ ★★★

La chimie supramoléculaire repose sur l'utilisation de toutes liaisons autres que covalentes et s'intéresse notamment à la reconnaissance moléculaire. Ses champs d'applications sont très variés et vont de la catalyse supramoléculaire à la vectorisation de médicaments.

Les cryptophanes sont des molécules sphériques possédant une cavité lipophile, ce qui leur confère des propriétés de complexation intéressantes. Les cryptophanes sont synthétisés à partir des cyclotrivrétrylènes.

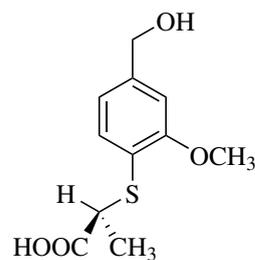
1. On s'intéresse tout d'abord à la structure de l'un d'entre eux, le cyclotriguaiacylène :

- (a) Le cyclotriguaiacylène possède-t-il un élément de symétrie ? Si oui, lequel ?
 (b) Cette molécule est-elle chirale ? Justifier.
 (c) Sous la forme de combien de stéréoisomères le cyclotriguaiacylène existe-t-il ? Les représenter. Quelle(s) est (sont) la (les) relation(s) de stéréoisomérisation entre ces différents isomères de configuration ?
 (d) Par chauffage, on s'aperçoit que le pouvoir rotatoire du cyclotriguaiacylène tend progressivement vers 0. Comment expliquer ce phénomène sachant qu'aucune liaison chimique n'est rompue lors du chauffage ? Comment qualifie-t-on le mélange obtenu ?



Cyclotriguaiacylène

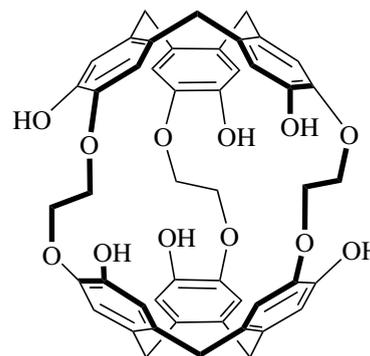
2. La trimérisation de l'alcool $(-)$ -1 donne deux cyclotrivrétrylènes.
- (a) Donner la configuration du carbone asymétrique de 1.
 (b) Que signifie $(-)$ -1 ? Quelle est la relation entre la configuration de l'atome de carbone asymétrique et le symbole $(-)$?
 (c) Quelle relation de stéréoisomérisation existe-t-il entre les deux cyclotrivrétrylènes obtenus ? Comment peut-on séparer ces deux stéréoisomères ?



Alcool $(-)$ -1

3. L'association de deux cyclotrivératrylènes donne un cryptophane, comme le cryptophane-A *anti* représenté ci-contre :

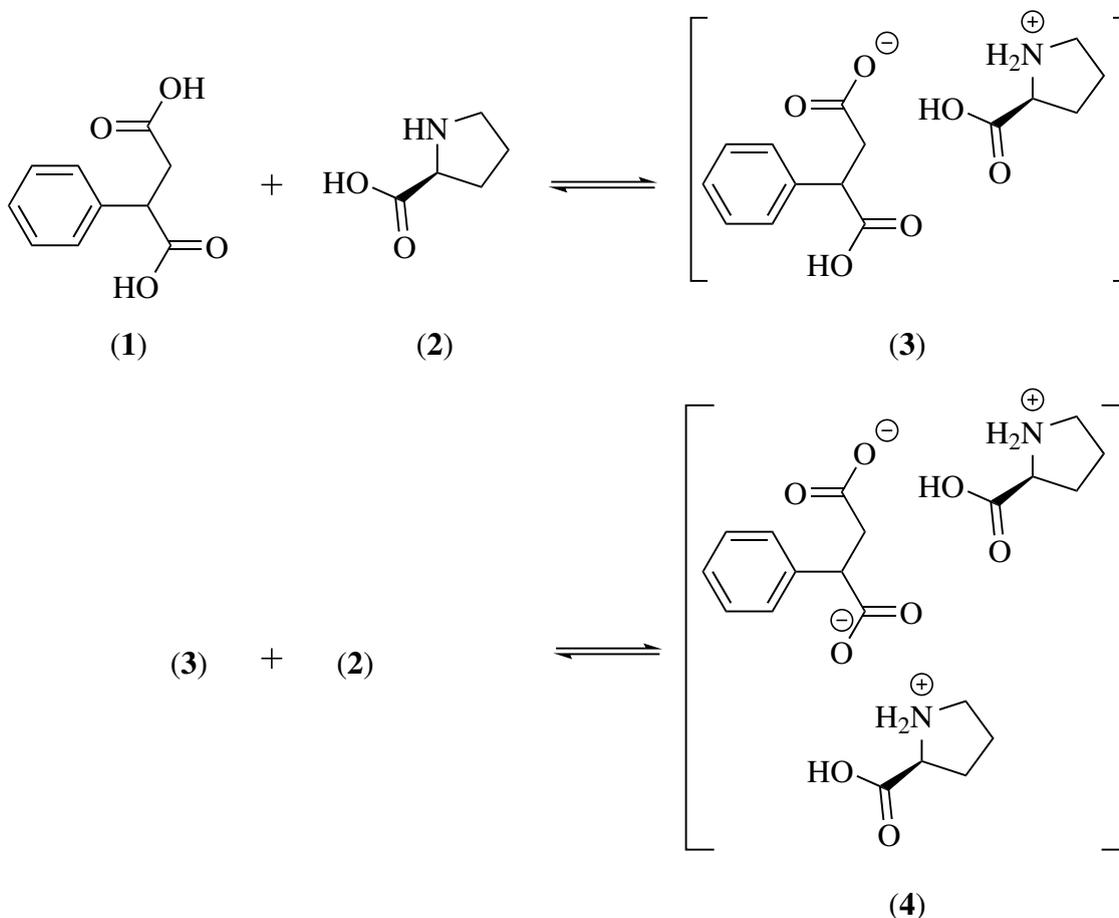
- Sachant que la terminologie *syn* et *anti* fait référence à la position des atomes d'oxygènes par rapport à la liaison C–C reliant les deux sous-unités cyclotrivératrylènes, représenter le cryptophane-A sous sa forme *syn*.
- Les deux stéréoisomères *anti* et *syn* du cryptophane sont-ils chiraux? Justifier la réponse.
- Représenter, s'ils existent, les énantiomères du cryptophane-A *syn* et du cryptophane-A *anti*.

Cryptophane-A *anti*

Exercice n° 11 : ANALYSE DE DOCUMENT : Résolution d'un racémique 🕒 ★★★

Document 1 : Réaction de l'acide phénylsuccinique avec la proline

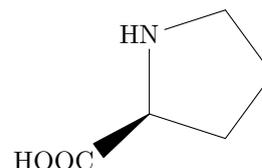
Dans le propan-2-ol, on fait réagir 0,01 mol d'acide phénylsuccinique (1) avec 0,01 mol de *L*-proline (2) selon une réaction acido-basique qui donne les sels (3) et (4). Le di-sel (4) de l'acide (+)-phénylsuccinique étant peu soluble dans le solvant utilisé, il précipite.



Les réactions étant renversables, chacun des deux sels peut être hydrolysé. Pour hydrolyser le sel (4), il faut lui ajouter 10 mL d'acide chlorhydrique concentré et maintenir sous agitation dans un bain de glace pendant 45 minutes. Un solide est alors obtenu.

Document 2: La *L*-proline

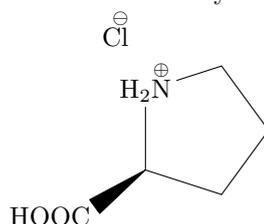
La *L*-proline est l'un des 20 α -aminoacides issu de la traduction du matériel génétique. Au sein des protéines humaines, sa fréquence est de 5,2%. La *L*-proline sert aux organismes vivants pour assembler les protéines. La proline participe essentiellement à la synthèse du collagène et à la cicatrisation.

**Document 3: Déplacement d'équilibre**

Lorsqu'un solide peu soluble est formé par une réaction dès que sa solution est saturée, le reste précipite et on considère qu'il quitte la phase aqueuse. Les équilibres ayant lieu dans la phase liquide sont alors déplacés dans le sens de formation de ce solide.

Données :

- Acide (+)-phénylsuccinique énantiomériquement pur : $[\alpha]_D = +171^\circ \cdot \text{L} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{dm}^{-1}$ (4 mol·L⁻¹ dans l'acétone).
- Acide (+)-phénylsuccinique isolé à partir du solide obtenu : $[\alpha]_D = +171^\circ \cdot \text{L} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{dm}^{-1}$ (4 mol·L⁻¹ dans l'acétone).
- Acide (-)-phénylsuccinique isolé à partir du filtrat : $[\alpha]_D = -67^\circ \cdot \text{L} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{dm}^{-1}$ (4 mol·L⁻¹ dans l'acétone).
- En milieu très acide, la *L*-proline est sous la forme de chlorhydrate :

**Problème à résoudre :**

1. Expliquer le principe de la séparation des énantiomères de l'acide phénylsuccinique.
2. Interpréter les pouvoirs rotatoires spécifiques obtenus expérimentalement.
3. Expliquer l'intérêt de la résolution d'un mélange racémique (séparation des deux énantiomères).

Corrections

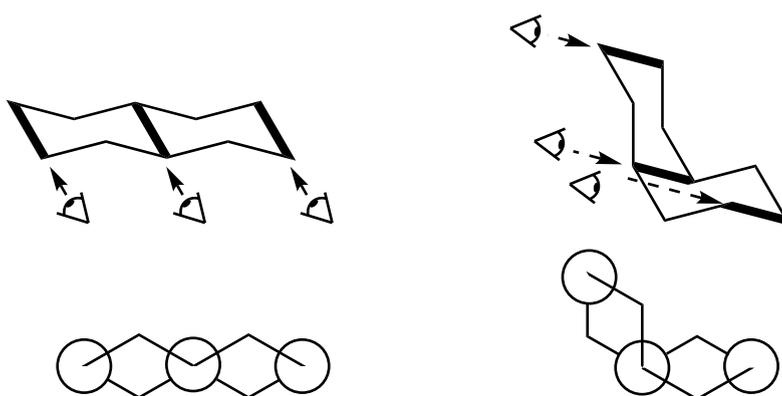


Correction de l'exercice n° 5 « Étude de quelques acides aminés »:

Glycine	Alanine	Valine	Cystéine	Isoleucine
acide aminoéthanoïque	acide 2-aminopropanoïque	acide 2-amino,3-méthylbutanoïque	acide 2-amino,3-mercaptopropanoïque	acide 2-amino,3-méthylpentanoïque



Correction de l'exercice n° 6 « Conformations de cycle »:



Correction de l'exercice n° 8 « Stéréochimie d'un précurseur du kalihinol C »:

- La molécule est chirale car elle présente des carbones asymétriques sans plan de symétrie; elle n'est pas superposable à son image dans le miroir.

2. Il y a 8 C* (centres d'asymétrie) donc $2^8 = 256$ stéréoisomères : C1(S) ; C4(R) ; C5(S) ; C6(S) ; C7(S) ; C10(S) ; C11(R) et C14(S).

La molécule représentée ci-dessous présente une jonction de cycle trans (trans-décaline), ce qui correspond aux 2 couples de configuration (1S, 6R) et (1R, 6S), mais on peut avoir une jonction de cycle cis (cis-décaline) qui permettra d'avoir les 2 autres couples. Il existe donc bien 256 stéréoisomères.



Correction de l'exercice n° 11 « ANALYSE DE DOCUMENT : Résolution d'un racémique » :

1. Principe de la résolution :

- Dans le milieu réactionnel, plusieurs équilibres s'établissent. Chaque énantiomère de l'acide phénylsuccinique réagit avec la *L*-proline pour former partiellement les sels (3) et (4).
- Le diester (4) de l'acide (+)-phénylsuccinique précipite car il est faiblement soluble dans le propan-2-ol. Cette précipitation entraîne le déplacement des équilibres :
 - L'équilibre de précipitation du diester (4) de l'acide (+)-phénylsuccinique est déplacé dans le sens direct. Il en est de même pour l'équilibre de formation du monoester (3).
 - Tous les autres équilibres impliquant l'acide (-)-phénylsuccinique sont déplacés dans le sens indirect.
- Le rapport molaire acide phénylsuccinique/*L*-proline est de 1/1 \Rightarrow le rapport molaire acide (+)-phénylsuccinique/*L*-proline est de 1/2. La précipitation a donc lieu jusqu'à ce que la concentration en diester (4) corresponde à la saturation.
- Pour isoler l'acide (+)-phénylsuccinique, il suffit de réaliser une hydrolyse acide du sel (4) obtenu. En milieu acide, la *L*-proline est sous la forme de chlorhydrate protoné très soluble dans l'eau (chargé + liaison H), elle reste alors en solution tandis que l'acide (+)-phénylsuccinique précipite.

2. Interprétation des pouvoirs rotatoires :

- Le pouvoir rotatoire spécifique de l'acide (+)-phénylsuccinique obtenu expérimentalement correspond à celui du produit commercial. On peut donc conclure que le produit isolé est énantiomériquement pur.
- Le pouvoir rotatoire spécifique de l'acide (-)-phénylsuccinique obtenu expérimentalement est très éloigné de celui du produit commercial. On peut donc conclure que le produit isolé n'est pas énantiomériquement pur (ce qui est obligatoire, puisque le filtrat est saturé en diester (4) de l'acide (+)-phénylsuccinique).

3. Intérêt de la résolution racémique :

- Comme deux énantiomères ne possèdent pas les mêmes propriétés biologiques du fait de la chiralité des récepteurs, il est souvent nécessaire de les séparer dans le but, par exemple, d'élaborer des médicaments.

Toutes les explications sont résumées dans la figure 1 :

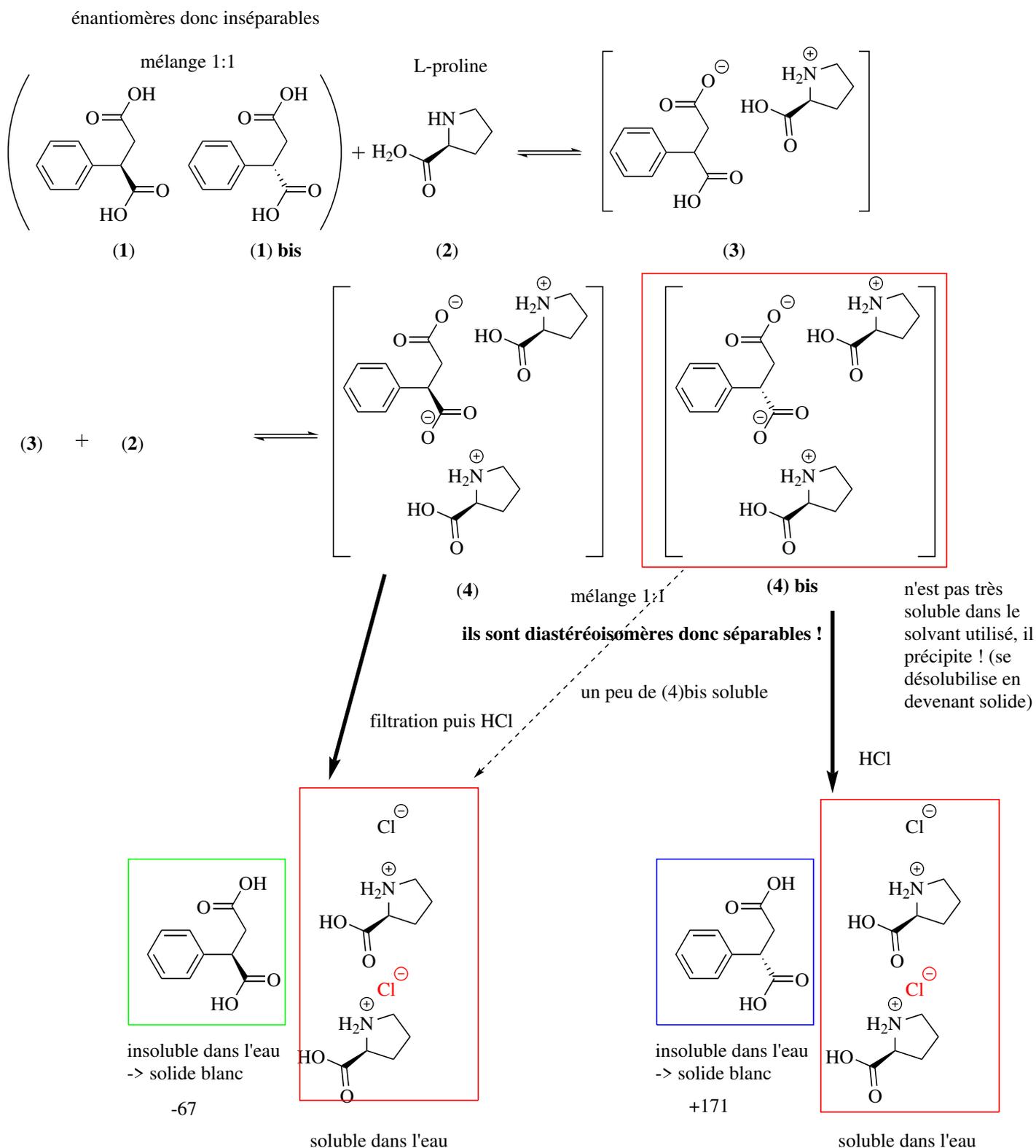


FIGURE 1. Résolution de racémique ou dédoublement racémique