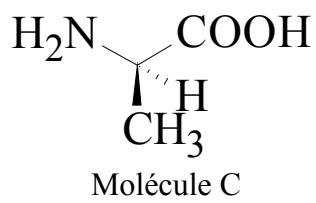
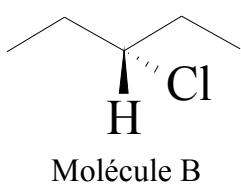
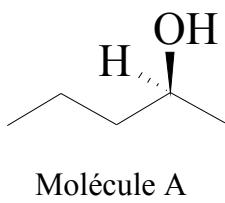


Exercice 1



1. La molécule A est-elle chirale ? Si oui, indiquer par un astérisque la position de son atome de carbone asymétrique.
2. En utilisant les règles CIP, donner la configuration absolue de cet atome de carbone asymétrique.
3. Faire de même pour les molécules B et C.

Exercice 2

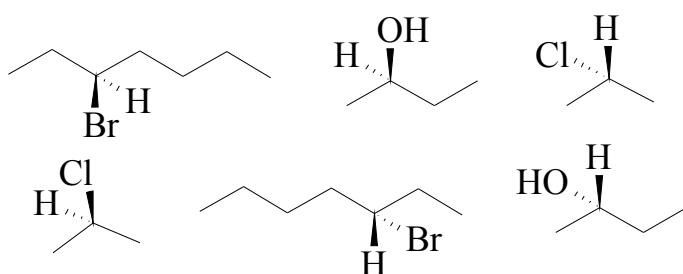
R ou S ?

Déterminer les noms des molécules suivantes sans oublier leur configuration. Représenter les molécules dont le nom est indiqué.

(2R)-2-methylbutan-1-ol	(2R)-2-methylpentanal	(2R,4S)-2-chloro-4-methylhexan-2-ol	(3R,4S)-4-hydroxy-3-methylpentan-2-one

Exercice 3

Parmi les molécules suivantes, identifier les couples d'énanthiomères.



Exercice 4

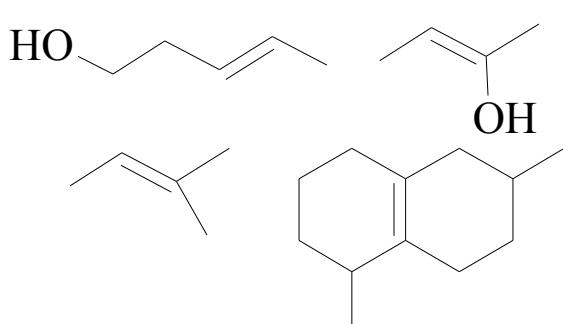
Il existe 4 isomères possibles de la molécule $\text{CH}_3\text{-CHCl-CHBr-CH}_2\text{-CH}_3$.

1. Représenter ces 4 isomères et déterminer pour chacun d'entre eux les configurations absolues de leurs atomes de carbone asymétriques.

2. Identifier les couples d'énanthiomères et de diastéréoisomères.

Exercice 5

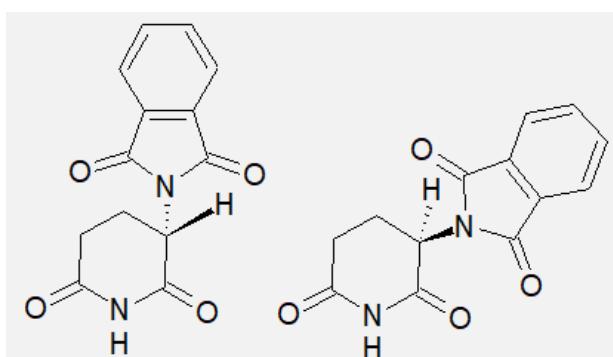
Déterminer la configuration des molécules suivantes :



Exercice 6

Doc 1 : Pharmacologie et chiralité

Le rôle joué par la chiralité dans la vie fut reconnu très tôt. Les sucres et les acides aminés permirent en particulier de comprendre l'importance de la structure spatiale dans les processus biologiques. Suite à des problèmes sanitaires graves, notamment avec le thalidomide, une nouvelle législation a vu le jour et oblige les chercheurs à étudier les différents énanthiomères d'un médicament lorsque celui-ci est commercialisé sous forme de mélange racémique (mélange 50/50 des deux énanthiomères). Un nouveau vocabulaire vit le jour et l'on donna un nom aux énanthiomères d'activités différentes. Un eutomère est ainsi un énanthiomère qui présente l'activité recherchée, alors qu'un distomère peut être un énanthiomère inactif, moins actif, ou possédant une activité tout autre que l'activité recherchée, tout en pouvant s'avérer porteur d'une toxicité différente.



Représentation des deux énanthiomères du thalidomide

D'après chiralité et médicaments : une très importante découverte scientifique européenne.

Doc 2 : Le « switch chiral »

C'est un procédé utilisé par les industries pharmaceutiques pour continuer à commercialiser des médicaments initialement vendus sous forme de mélange racémique. Pour cela, elles ne « sélectionnent » qu'un seul des énantiomères du mélange racémique avant de le commercialiser : c'est le « switch chiral ».

Le « switch chiral » peut présenter un intérêt non négligeable pour le patient car on peut ainsi :

- Sélectionner l'énantiomère le plus efficace
- Éliminer des effets indésirables gênants, voir graves
- Limiter la dose prescrite

Médicament	Action	Raison de commercialisation du produit énantiopure
Levofloxacine	Antibiotique	Activité plus importante de l'énantiomère S par rapport au mélange racémique
Kétamine	Anesthésique	Énantiomère S plus actif et réduction des effets secondaires liés à l'énantiomère R (effets post-anesthésique : hallucinations, agitation)
Cisatracurium	Relaxant musculaire	L'énantiomère seul est trois fois plus actif que le mélange racémique. Réduction de la dose administrée

Liste de quelques médicaments avec « switch chiral »

Extrait de thèse par Fanny Sardou (2018) : <https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01732399>

Doc 3 : Synthèse asymétrique

La synthèse asymétrique consiste à préparer un produit sous forme d'un énantiomère en partant d'une matière première achirale. Cette transformation nécessite l'aide d'un auxiliaire chiral qui est temporairement lié au substrat, à un réactif ou à un catalyseur.

Ce type de synthèse est très intéressante pour le chimiste car on respecte de nombreux principes de la chimie verte (économie d'atomes, réduction des déchets, utilisation d'un catalyseur, ...).

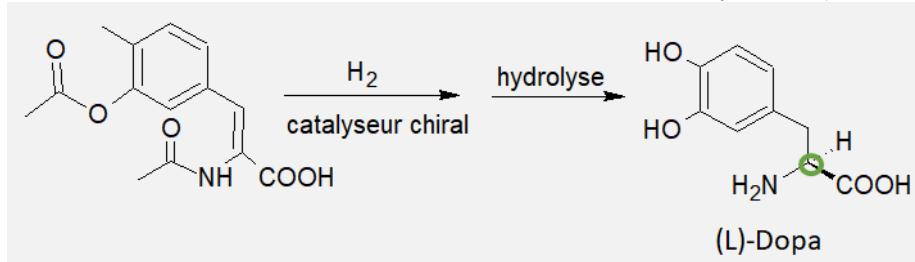


Schéma de synthèse de la L-Dopa selon le process de Monsanto

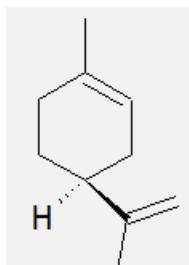
D'après http://pcsi3.lycee-berthelot.fr/IMG/pdf/catalyse_asym_part_2.pdf

1. Pour chaque énantiomère du thalidomide représentés au document 1, donner la configuration absolue de l'atome de carbone asymétrique.
2. Sachant que le thalidomide a été commercialisée sous forme de mélange racémique sans étude préalable des effets secondaires tératogènes liés à son énantiomère R. Indiquer quel est l'eutomère et le distomère pour le thalidomide.
3. A l'aide des documents, indiquer pourquoi il est nécessaire d'étudier les différents isomères d'un principe actif avant la commercialisation du médicament.
4. Comment les chimistes peuvent-ils s'y prendre pour n'obtenir qu'un seul énantiomère d'un médicament et non pas un mélange d'énantiomères ?

Exercice 7

Doc 1 : Enantiomère du limonène

Comme de très nombreux produits naturels, le limonène est une molécule chirale, et, comme pour beaucoup de molécules chirales, les sources biologiques produisent un énantiomère spécifique. La principale source industrielle, l'orange, contient l'énantiomère R du limonène à l'odeur d'agrumes. Quant au citron, il contient un mélange des deux énantiomères R et S du limonène, l'énantiomère S ayant une odeur assez désagréable semblable à celle de la térébenthine ! Le R-limonène peut être obtenu par distillation de l'huile essentielle recueillie par entraînement à la vapeur de l'écorce d'orange.



Représentation de Cram d'un des énantiomères du limonène

D'après <http://www.societechimiquefrance.fr/limonene-et-monoterpenes.html>

Doc 2 : Terpènes

Les terpènes sont des molécules odorantes produits par de très nombreuses plantes. Bien que les terpènes ne sont pas formés à partir de l'isoprène C_5H_8 , on considère l'isoprène comme unité de base pour la construction des terpènes. On peut ainsi établir une classification des terpènes en fonction du nombre n d'unités isopréniques.

On a alors :

- Pour $n = 2$: les monoterpènes (C_{10}). Ce sont les plus communs. De formule $C_{10}H_{16}$, ils comptent de nombreux isomères linéaires, mono- et bicycliques,
- Pour $n = 3$: les sesquiterpènes (C_{15}), de formule $C_{15}H_{24}$,
- Pour $n = 4$: les diterpènes (C_{20}), de formule $C_{20}H_{32}$,
- Pour $n = 5$: les sesterpènes (C_{25}), de formule $C_{25}H_{40}$,
- Pour $n = 6$: les triterpènes (C_{30}), de formule $C_{30}H_{48}$,
- Pour $n = 7$: les tétraterpènes (C_{40}), de formule $C_{40}H_{64}$

Doc 3 : Synthèse énantiosélective du menthol

Parmi les dérivés de terpènes monocycliques on citera le menthol, découvert au Japon il y a plus de 2 000 ans, mais qui n'a été isolé pour la première fois qu'en 1771 par Hieronymus David Gaubius. Il existe huit stéréoisomères concevables pour cette molécule. Sans synthèse asymétrique, il faudrait alors séparer ces huit espèces chimiques, une tâche qui n'est pas toujours possible de réaliser si des énantiomères sont présents dans le mélange.

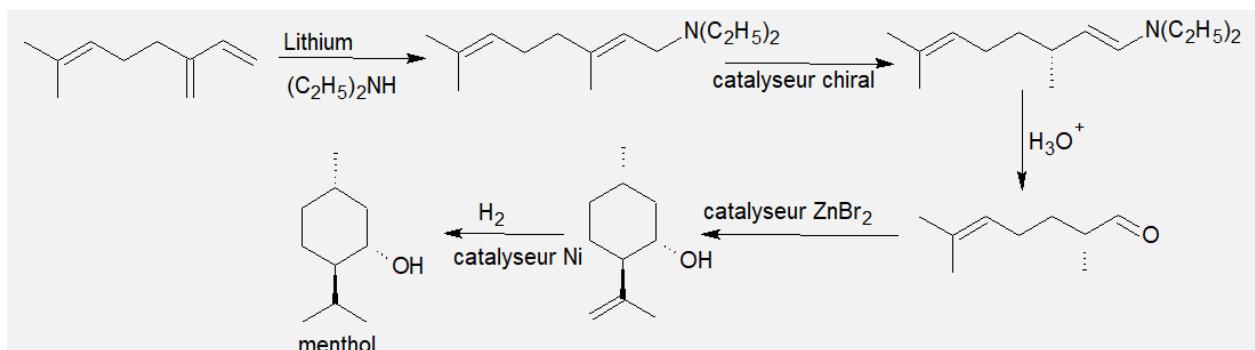


Schéma de synthèse énantiosélective du menthol mis au point par l'équipe R. Noyori (prix Nobel de chimie 2001)

D'après <http://www.societechimiquefrance.fr/limonene-et-monoterpenes.html>

1. Recopier la représentation de Cram du limonène donné au document 1 et donner la configuration absolue du carbone asymétrique présent dans cette molécule. Trouve-t-on cet énantiomère dans l'orange ?
2. Combien y-a-t-il d'unités terpéniques dans le limonène ? A quelle famille de terpènes la molécule de limonène appartient-elle ?
3. Pourquoi est-il intéressant et parfois indispensable d'utiliser une voie de synthèse asymétrique pour synthétiser des molécules ?
4. Dessiner les 8 stéréoisomères du menthol à l'aide de la représentation de Cram.