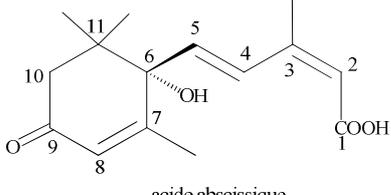
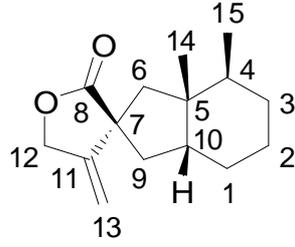
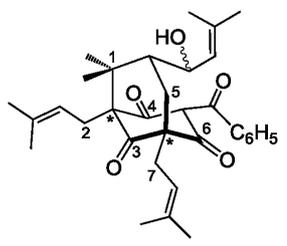
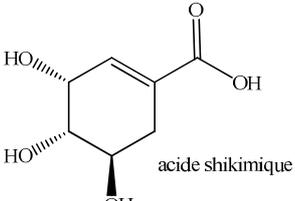
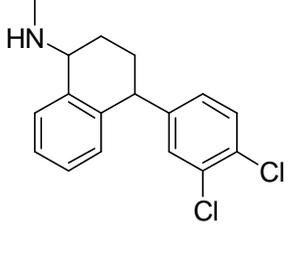


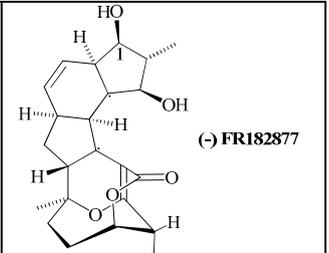
Exercice 1 : Savoir déterminer les descripteurs stéréochimiques R/S , Z / E ...

<p>1.(G2E 2014)La numérotation indiquée sur l'acide abscissique sera utilisée pour les réponses aux questions portant sur la stéréochimie.</p> <p>Donner le descripteur stéréochimique R/S ou Z/E des différents centres stéréogéniques de l'acide abscissique. Justifier précisément.</p> <p>En nommant les stéréo-isomères de configuration de l'acide abscissique par leurs descripteurs stéréochimiques, préciser les relations de stéréo-isomérisie entre eux et avec l'acide abscissique. La représentation des différents stéréo-isomères n'est pas demandée.</p>	 <p style="text-align: center;">acide abscissique</p>
<p>2. Mines-Ponts , PC , 2014</p> <p>Déterminer, en le justifiant, le descripteur stéréochimique R ou S des atomes de carbone 5 et 7 de la molécule de (+)-bakkenolide A.</p>	 <p style="text-align: center;">(+)-bakkenolide A</p>
<p>3.(X , PC, 2014) Donner le nombre de centres stéréogènes de [10]. Préciser les descripteurs stéréochimiques des atomes de carbone signalés par une étoile dans le dessin suivant (utiliser la numérotation fournie dans le dessin pour la justification des descripteurs stéréochimiques des centres stéréogènes).</p>	 <p style="text-align: right;">[10]</p>

Exercice 2 : maitriser le vocabulaire et les notions au programme

<p>1.CCP , PC , 2016</p> <p>L'acide shikimique est un composé chiral. Justifier cette affirmation et représenter son énantiomère.</p>	 <p style="text-align: center;">acide shikimique</p>
<p>2.Mines Ponts 2013.</p> <p>Combien existe-t-il de stéréoisomères de configuration de la sertraline ? Justifier.</p> <p>Parmi tous les stéréoisomères de configuration de la sertraline, le stéréoisomère <i>cis</i> 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</p>	 <p style="text-align: center;">sertraline</p>
<p>3.Que signifie le symbole (+) dans (+)-bakkenolide A ? Quels sont les atomes de carbone asymétriques dans la molécule de (+)-bakkenolide A (voir ci-dessus) ? Combien peut-on avoir au maximum de stéréoisomères de configuration ?</p>	

4.(Mines –Ponts , 2015)La molécule de (-)-FR182877 (représentée sur la figure 6) est-elle chirale ? Justifier.
Que signifie (-) dans le nom de la molécule ? Comment peut-on mesurer expérimentalement la grandeur physique correspondante ?



5.(ENS 2015)

1. 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.
2. Proposer une méthode expérimentale permettant de mesurer le pouvoir rotatoire de la (*d*)-fenchone en donnant la signification de (*d*).
3. 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.
4. Préciser et justifier le nombre de stéréoisomères de la (*d*)-fenchone qui peuvent exister. Préciser quelle(s) relation(s) de stéréochimie il existe entre eux.



Exercice 3 : Analyser des spectres RMN¹H

1.CCP , PC , 2015

La γ -butyrolactone, ester cyclique de formule brute $C_4H_6O_2$, est saponifiée, à température ambiante, à l'aide d'hydroxyde de sodium dans l'éthanol. On isole un solide ionique **4**, de formule $C_4H_7O_3Na$, dont le spectre RMN ¹H, réalisé dans l'eau deutérée D₂O, présente les signaux regroupés dans le tableau ci-dessous :

protons	déplacement chimique en ppm	multiplicité	constante de couplage en Hz	intégration
H _a	1,8	multiplet		2 H
H _b	2,5	triplet	7,5	2 H
H _c	3,8	triplet	6,1	2 H

Le spectre infrarouge de **4** présente, entre autres, deux bandes larges centrées vers 3 320 cm⁻¹ et 2 950 cm⁻¹ ainsi qu'une bande vers 1 560 cm⁻¹.

- 1.Représenter la formule topologique du solide ionique **4**. On rappelle que l'ordre de grandeur des valeurs de pK_a des acides carboxyliques est généralement de l'ordre de 4 à 5.
- 2.Quel est le proton de **4** dont le signal n'est pas observé en RMN ¹H dans un solvant tel que D₂O ? Ecrire l'équation de la transformation chimique à l'origine de ce résultat expérimental.
- 3.Attribuer les bandes IR aux liaisons concernées. Expliquer pourquoi la bande à 1 560 cm⁻¹ est observée à un si faible nombre d'onde.
- 5.Attribuer l'ensemble des signaux observés en RMN ¹H aux différents protons notés H_a, H_b et H_c du composé **4**. Justifier la multiplicité des signaux observés pour les protons H_b et H_c.

2.Mines Ponts , PC , 2015

Après purification, le précurseur **C**, dont le spectre RMN ¹H est présenté dans le tableau suivant, est obtenu avec un rendement de 97%. Le spectre IR fait apparaître notamment des bandes à $\sigma = 2929\text{ cm}^{-1}$ et à $\sigma = 1727\text{ cm}^{-1}$.

déplacement chimique δ en ppm	multiplicité	intégration	J(Hz)
9,76	singulet	1	
5,18	triplet	1	7,6
3,57	triplet	2	7,3
2,52	triplet	2	7,3
2,33	triplet	2	7,3
2,22	doublet de triplets	2	7,3 ; 7,6
1,64	singulet	3	
0,89	singulet	9	
0,05	singulet	6	

spectre RMN ^1H du composé **C** enregistré à la fréquence de 500 MHz dans CDCl_3

Attribuer, dans la mesure du possible, les signaux de RMN aux noyaux qui en sont responsables et commenter leur multiplicité. Indiquer sur un schéma de la molécule les valeurs des déplacements chimiques des noyaux et des constantes de couplage entre noyaux.

3.(Centrale 2015) Interpréter les principales caractéristiques du spectre RMN du composé **5** en complétant, dans le tableau 3 du document réponse, la ligne « Attribution éventuelle » avec une lettre désignant clairement un groupe de protons du composé **5**.

$\delta(\text{ppm})$	0,83	0,90	0,99	1,40-1,53	1,67-1,87	2,41	5,28	6,06
Multiplicité	d	s	s	m	m	m	d	d
Intégration	3H	3H	3H	4H	5H	2H	1H	1H
J (Hz)	6,9						1,5	1,5
Attribution éventuelle								

Tableau 3

4. Le spectre RMN ^1H (CDCl_3 , 250 MHz) du composé **2** présente les signaux dont les déplacements chimiques (en ppm) sont les suivants :

11,42 (1H, singulet large)
 9,66 (1H, singulet)

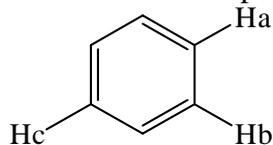
11,42 (1H, singulet large)

Attribuer les différents signaux RMN observés. Peut-on expliquer le déblindage important du pic à 11,42 ppm ?

Données

R-CO₂H et PhOH : 12,0- 8,0 ppm ; R-CHO : 11,9 – 9,0 ppm ; CH aromatique : 8,0 – 6,0 ppm ;
 R₂C=CHR : 7,0 – 5,0 ppm ; CH₃-C=O : 2,5 – 2,0 ppm ; CH₃-C=C- : 2,0 – 1,5 ppm ; CH₃-C : 1,0 – 0,5 ppm

Constantes de couplage entre protons aromatiques



J_{ab} : 6 à 9 Hz
 J_{bc} : 1 à 3 Hz
 J_{ac} : 0 à 1 Hz

5. (X PC 2014). Le bromure de prényle ((CH₃)₂C=CH-CH₂-Br (1-bromo-3-méthylbut-2-ène) est obtenu par addition d'acide bromhydrique (HBr) sur l'isoprène (2-méthylbuta-1,3-diène : CH₂=CH(CH₃)-CH=CH₂). Un produit isomère du bromure de prényle est également obtenu au cours de cette réaction. Les signaux de son spectre de résonance magnétique nucléaire du proton [à 300 MHz dans le chloroforme (CDCl₃)] sont les suivants :

Déplacement chimique	Multiplicité	Constantes de couplage	Intégration
5,5 ppm	dd	J ₁ = 16 Hz, J ₂ = 3 Hz	1 H
5,5 ppm	dd	J ₁ = 10 Hz, J ₂ = 3 Hz	1 H
5,0 ppm	dd	J ₁ = 16 Hz, J ₂ = 10 Hz	1 H
1,2 ppm	singulet	–	6 H

Au moyen des tables données en fin de partie, attribuer les signaux du spectre RMN aux différents atomes d'hydrogène de ce produit et proposer une structure pour cet isomère.

Tables de spectroscopie RMN 1H

Déplacements chimiques

Substituant	groupe fonctionnel	déplacement chimique (en ppm)
X-CH ₂ -CH ₃		0,8 – 1,5
X-CH ₂ -CH ₂ -		1,3 – 2,0
-CH- <i>phényle</i>		2,4 – 2,6
-CH-halogène	F	4,3 – 4,4
	Cl	3,0 – 3,5
	Br	2,7 – 3,4
	I	2,1 – 3,2
-CH-OR	alcool	3,4 – 3,6
	éther	3,2 – 3,4
	ester	3,7 – 4,2
-CH-NRR'	amine	2,5 – 2,8
	amide	2,8 – 3,3
-CH-COR	aldéhyde	2,2 – 2,5
	cétone	2,1 – 2,5
	acide	2,1 – 2,4
	ester	2,0 – 2,3
=C-H	aromatique	6,5 – 8,0
=C-H	vinyle non conjugué	4,9 – 6,0
=C-H	vinyle conjugué	4,5 – 7,0
-C≡C-H	acétylénique non conjugué	1,8 – 2,0
-C≡C-H	acétylénique conjugué	1,3 – 3,4

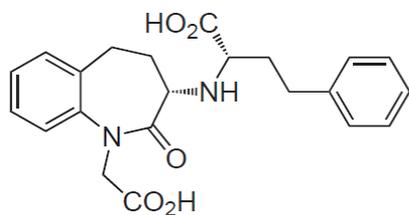
Constantes de couplage H-H

	CH-CH (rot. lib.)	H ₂ C=C	HC=CH <i>cis</i>	HC=CH <i>trans</i>
J/Hz	6 – 8	0 – 3	6 – 12	12 – 18

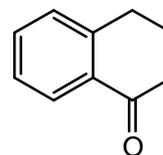
Dans la description des spectres de résonance magnétique nucléaire, les multiplicités des signaux sont données de la manière suivante : *s*, singulet ; *d*, doublet ; *t*, triplet ; *q*, quadruplet ; *m*, multiplet ou massif. Ainsi *dd* signifie que le massif apparaît sous forme d'un doublet de doublet.

L'intégration des signaux est donnée dans les spectres sous la forme *n* H, *n* étant le nombre d'atomes d'hydrogène magnétiquement équivalents.

Exercice 4 : Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (enzyme responsable de la stabilité du volume et de la tension artérielle) possèdent une structure moléculaire similaire à la séquence de 3 amino-acides (Tryptophane-Alanine-Proline) du polypeptide présent dans le venin du serpent brésilien Jararaca - fer de lance (*Bothrops jararaca*). L'intérêt thérapeutique de ces inhibiteurs réside dans leur emploi pour le traitement de l'hypertension artérielle. Le benazépril R, un hypotenseur de deuxième génération, dont la structure chimique est donnée ci-dessous est une prodrogue, c'est-à-dire une espèce chimique activée dans l'organisme.



benazépril



tétralone 1

III1- Combien la molécule de benazépril possède-t-elle de centres stéréogènes ?

III2- Indiquer, en justifiant votre réponse, les descripteurs stéréochimiques des centres stéréogènes du benazépril représenté ci-dessus.

III3- Les deux atomes d'azote du benazépril possèdent des géométries différentes. Indiquer lesquelles et expliquer l'origine de cette différence.

Les signaux du spectre de résonance magnétique nucléaire du proton (enregistré à 300 MHz) de la tétralone 1, réactif à partir duquel est élaboré le Bénéazépril, sont indiqués dans le tableau ci-dessous :

Déplacement chimique / ppm	8,02	7,45	7,28	7,25	2,94	2,65	2,20-2,08
Type de signal	<i>dd</i>	<i>ddd</i>	<i>ddd</i>	<i>dd</i>	<i>t</i>	<i>t</i>	<i>m</i>
Intégration	1 H	1 H	1 H	1 H	2 H	2 H	2 H
Constantes de couplage	8 Hz	8 Hz	8 Hz	8 Hz	7 Hz	7 Hz	
	1 Hz	8 Hz	8 Hz	1 Hz			
		1 Hz	1 Hz				

La table en fin de sujet regroupe les déplacements chimiques et les constantes de couplage caractéristiques.

III4- Indiquer, en ppm, l'écart entre deux signaux séparés par une différence de fréquence de 8 Hz à la fréquence de fonctionnement du spectromètre.

III5- La modification de la fréquence de fonctionnement de l'instrument entraîne-t-elle une variation des déplacements chimiques des signaux ? Pour quelle raison ?

III6- Quelle est l'intérêt d'une modification de la fréquence de fonctionnement d'un spectromètre de résonance magnétique nucléaire ?

III7- Attribuer, en justifiant votre réponse, les signaux à 8,02, 7,45, 7,28 et 7,25 ppm aux atomes d'hydrogène de la tétralone 1.

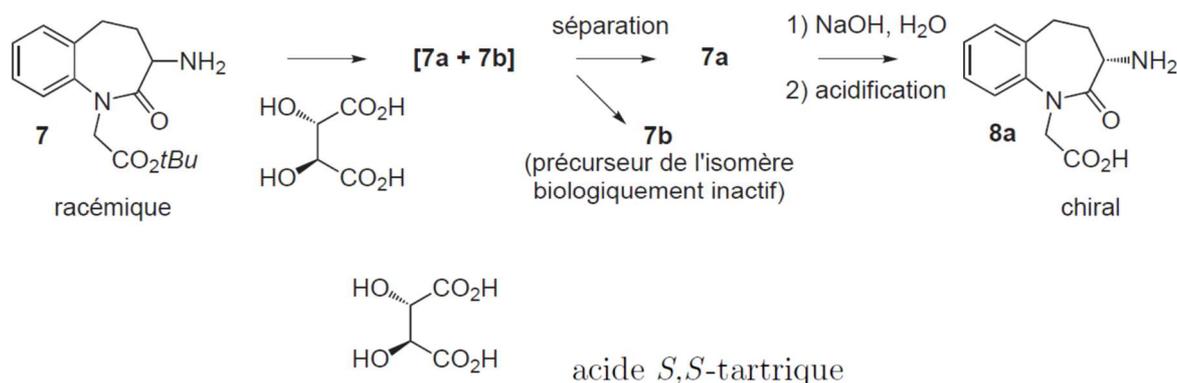
III8- À quels atomes d'hydrogène de la tétralone 1 peut-on attribuer le signal entre 2,20 et 2,08 ppm ?

Sur le spectre, ce signal ressemble à un quintuplet avec une constante de couplage $J = 7$ Hz.

III9- Expliquer les raisons qui font que ce signal ne peut être considéré comme un quintuplet. Pour quelle raison apparaît-il ainsi ?

La synthèse du bédazépril nécessite de synthétiser le synthon 8a chiral à partir de l'amine 7. La méthode suivie est décrite ci-dessous :

L'amine 7 (sous forme de mélange racémique) est mise à réagir avec l'acide *S,S*-tartrique. On obtient deux produits solides séparés par recristallisation 7a et 7b, et possédant des températures de fusion différentes. Chaque produit solide obtenu est mis à réagir séparément avec une solution d'hydroxyde de sodium à chaud en excès. On obtient un sel de sodium qui est ensuite acidifié pour conduire respectivement à 8a et 8b.



III10- Comment s'appelle la méthode décrite .

III11- Déterminer les formules des composés 7a et 7b et justifier qu'ils puissent être séparés par recristallisation .
(pK_A du couple $R-NH_3^+/R-NH_2 = 9; 2$; pK_A du couple $R-CO_2H/R-CO_2^- = 4,7$)

Tables de spectroscopie RMN ¹H

Type de proton	<i>Ar-H</i>	<i>Ar-CO-CH</i> ₂ -	<i>Ar-CH</i> ₂ -	<i>Alk-CH</i> ₂ -
Déplacement chimique / ppm	8,5 - 6,5	3,0 - 2,5	2,5 - 2,0	1,5 - 1

Positions des protons			
Constante de couplage <i>J</i> / Hz	6 - 8	1,5 - 0,5	0,5 - 0

Dans la description des spectres de résonance magnétique nucléaire, les multiplicités des signaux sont données de la manière suivante : s, singulet ; d, doublet ; t, triplet ; q, quadruplet ; m, multiplet ou massif. Ainsi dd signifie que le massif apparaît sous forme d'un doublet de doublet.

L'intégration des signaux est donnée dans les spectres sous la forme n H, n étant le nombre d'atomes d'hydrogène magnétiquement équivalents.