

## Partie Comprendre : Lois et modèles

### CHAP 10-ACT EXP/DOC Représentation spatiale des molécules

#### Objectifs :

- Reconnaître des espèces chirales à partir de leur représentation
- Utiliser la représentation de Cram
- Identifier des atomes de carbone asymétrique d'une molécule
- Reconnaître si des molécules sont identiques, énantiomères ou diastéréoisomères
- Visualiser les différentes conformations d'une molécule
- Mettre en évidence des propriétés différentes de diastéréoisomères
- Mettre en évidence l'importance de la stéréochimie dans les propriétés des molécules biologiques

Connue sous le nom de stéréochimie, l'étude de la représentation spatiale des molécules met en évidence l'existence de molécules ayant une même formule semi-développée mais présentant un arrangement spatial des atomes différent. Ces molécules sont appelées des stéréoisomères.

## 1. STEREOISOMERES DE CONFORMATION

### 1.1 Modèles moléculaires

- A l'aide d'une boîte de modèles moléculaires, construire les modèles moléculaires des molécules d'éthane  $\text{CH}_3\text{—CH}_3$  et de butane  $\text{CH}_3\text{—CH}_2\text{—CH}_2\text{—CH}_3$
- Faire tourner chacun des groupes d'atomes autour de la liaison simple carbone-carbone représentée en rouge.

#### a) Le passage d'une conformation à l'autre nécessite-t-il la rupture d'une liaison ?

Certaines conformations sont peu probables (moins stables sur le plan énergétique) du fait de contraintes stériques (encombrement spatial).

- b) Dessiner, en représentation de Cram, une conformation favorable et une conformation peu favorable de la molécule de butane.
- c) Attribuer à chacune d'elle la dénomination décalée ou éclipsée qui convient.

### 1.2 Logiciel de représentation de molécules

- A l'aide du logiciel ChemSketch 3D, construire le modèle moléculaire de la molécule d'éthane.
- Cliquer sur l'icône « 3D Optimization » 
- Transférer la structure dans le 3D Viewer (icône ) et utiliser la représentation en boule et bâtons (icône )

*Rq : Utiliser éventuellement les icônes situées en bas d'écran pour naviguer entre Chems sketch et 3D-Viewer.*

a) Justifier le terme de conformation éclipsée utilisé pour qualifier cette structure en choisissant le bon angle de vue.

- Représenter sa conformation la plus stable en cliquant sur l'icône « 3D Optimization » 

b) Justifier le terme de conformation décalée utilisé pour qualifier cette structure en choisissant le bon angle de vue.

- Reprendre les étapes précédentes avec la molécule de cyclohexane  $C_6H_{12}$

c) Justifier le terme de conformation chaise utilisé pour qualifier cette structure en choisissant le bon angle de vue.

## 2. CHIRALITE

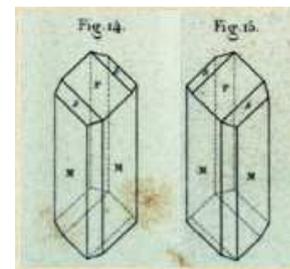
### 2.1 Approche historique

« Celui qui n'éclate pas de rire, lorsqu'il se penche pour regarder ses pieds nus, celui-là n'a soit aucun sens de l'humour, soit aucun sens de la symétrie. »

C'est par cette phrase humoristique que le mathématicien et philosophe Descartes (1596- 1650) exprima le premier, sans le nommer, le phénomène de chiralité. Mais qu'entend-on par chiralité ?

Les chimistes du XIXe siècle observèrent que des structures moléculaires identiques, c'est-à-dire possédant les mêmes enchaînements atomiques, pouvaient se différencier par le fait qu'elles n'étaient pas superposables, l'une étant image de l'autre dans un miroir.

On doit à Pasteur la première observation de la chiralité des molécules en 1848 ce qui en fait l'un des pères de la stéréochimie. En séparant manuellement les deux sortes de cristaux d'acides tartriques, Pasteur découvre la dissymétrie moléculaire. Le seul acide tartrique qu'on connaissait à l'époque était un sous-produit classique de la vinification, utilisé dans la teinturerie. Il établit que la dissymétrie de la forme cristalline correspond à une dissymétrie interne de la molécule et montre la relation entre la constitution des cristaux et l'orientation de la lumière polarisée.



De la constitution  
tartrique réalisés par PASTEUR

Le physicien Lord Kelvin (1824-1907) donna, en 1898, un nom à cette propriété : il l'appela « chiralité ». Ce mot vient du grec « Kheir » qui signifie la main. Qui n'a jamais remarqué, en effet, que les deux mains d'un individu sont images l'une de l'autre dans un miroir ?

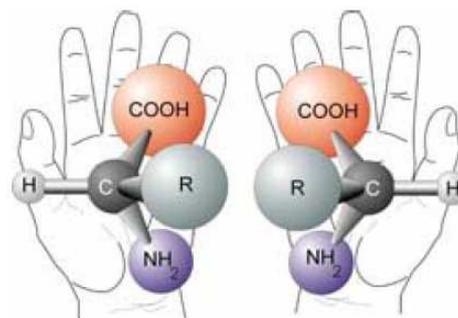
La chiralité a valu au suisse d'origine croate, Vladimir Prelog, le prix Nobel de Chimie en 1975, conjointement avec l'anglais John Warcup Cornforth. Ci-dessous des extraits du discours de Vladimir Prelog lors de la cérémonie de remise du prix Nobel :

## CHIRALITY IN CHEMISTRY

Nobel Lecture, December 12, 1975

by VLADIMIR PRELOG

ETH, Laboratory of Organic Chemistry, Zürich, Switzerland



1. An object is chiral if it cannot be brought into congruence with its mirror image by translation and rotation. Such objects are devoid of symmetry elements ....
2. ...The useful terms *chiral* and *chirality* were coined by W.H. Thompson (Lord Kelvin) in 1884 and are derived from *cheir*, the Greek' word for a hand, indeed one of the most familiar chiral objects.
3. ....The genius who first suggested (on the basis of optical activity) that molecules can be chiral was around 1850 Louis Pasteur. He also showed by his famous experiments with tartaric acids that there is a connection between enantiomorphism of crystals and of molecules.
4. ..The time at my disposition also does not permit me to deal with the manifold biochemical and biological aspects of molecular chirality. Two of these must be mentioned, however, briefly. The first is the fact that although most compounds involved in fundamental life processes, such as sugars and aminoacids, are chiral and although the energy of both enantiomers and the probability of their formation in an achiral environment are equal, only one enantiomer occurs in Nature; the enantiomers involved in life processes are the same in men, animals, plants and microorganisms, independent on their place and time on Earth. Many hypotheses have been conceived about this subject, which can be regarded as one of the first problems of molecular theology. One possible explanation is that the creation of living matter was an extremely improbable event, which occurred only once.
5. The second aspect I would like to touch, the maintenance of enantiomeric purity, is less puzzling but nevertheless still challenging to chemists. Nature is the great master of stereospecificity thanks to the *ad hoc* tools, the special catalysts called enzymes, that she has developed. The stereospecificity of enzymic reactions can be imitated by chemists only in rare cases. The mystery of enzymic activity and specificity will not be elucidated without a knowledge of the intricate stereochemical details of enzymic reactions. The protagonist in this field is John Warcup Cornforth.

- a) Quelle est la définition de la chiralité selon Lord Kelvin ?
- b) Quel est le premier exemple simple d'objet chiral mentionné par Vladimir Prelog ?

## 2.2 un monde de chiralité

Nous vivons dans un monde chiral. La chiralité est, en effet, une propriété qui existe à toutes les échelles de grandeur et les formes chirales nous entourent sans que nous en soyons toujours conscients.

- c) Citer des exemples de lettres de l'alphabet (écrites en majuscule) chirales et achirales.
- d) Trouver parmi les objets proposés ceux qui sont chiraux.





## 2.3 molécules chirales

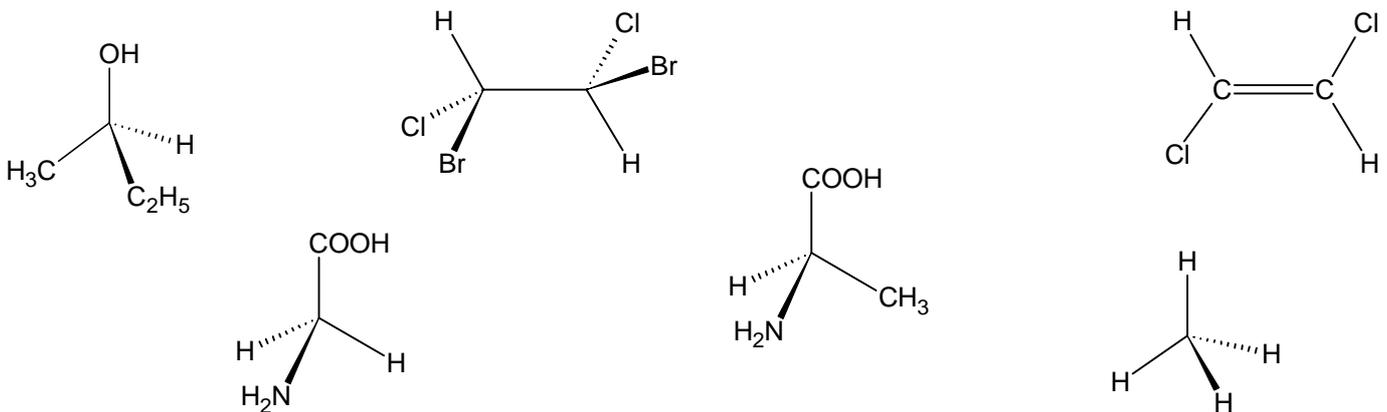
### 2.3.1 Représentation de Cram

- Construire les modèles moléculaires du bromochlorométhane de formule  $\text{CH}_2\text{BrCl}$  et du bromochlorofluorométhane de formule  $\text{CHBrClF}$ .
- Dessiner les deux molécules en représentation de Cram et leur image dans un miroir.
- Ces 2 molécules sont-elles chirales ? justifier
- En déduire une condition pour qu'une molécule possédant un atome de carbone tétraédrique soit chirale.

### 2.3.2 Carbone asymétrique

Quelles sont, parmi les molécules ci-dessous :

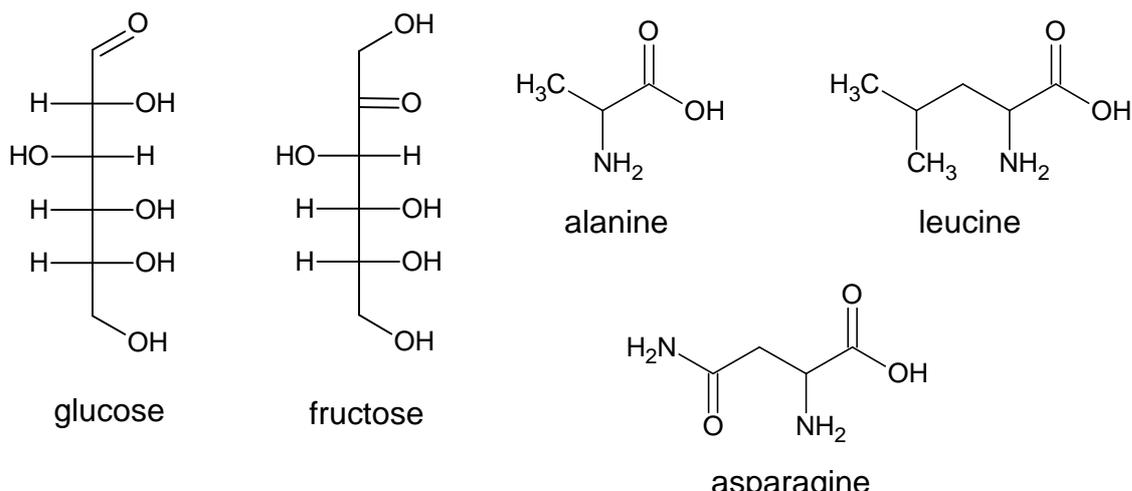
- celles qui présentent un carbone asymétrique ? Repérer par un astérisque (\*) les carbones asymétriques.
- celles qui sont chirales ? justifier



## 2.4 Acides $\alpha$ -aminés

Prelog dans son discours, insiste sur l'aspect fondamental en biologie et en biochimie des molécules chirales, et cite les sucres et les aminoacides que les chimistes appellent acides  $\alpha$ -aminés.

- Parmi les molécules suivantes, quelles sont celles les acides aminés et quelles sont les sucres ?



- b) Entourer et nommer les groupes caractéristiques contenus dans ces molécules.  
 c) Dans les cinq molécules précédentes, repérer par un astérisque (\*) les carbones asymétriques.

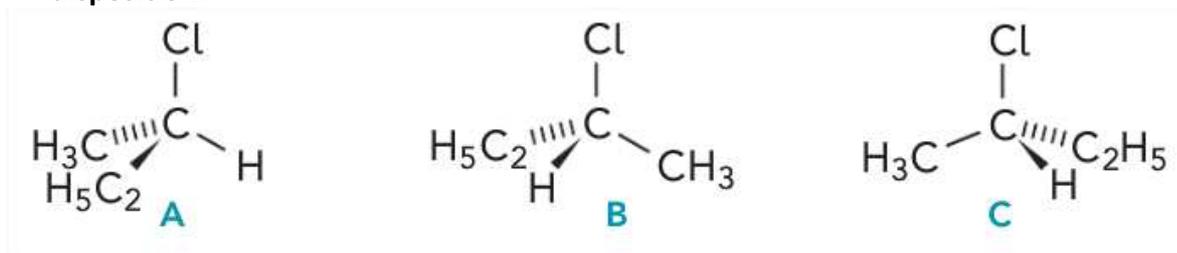
### 2.4.1 L'alanine

- a) A l'aide du logiciel ChemSketch3D, construire le modèle moléculaire de l'alanine  
 b) Représenter sa conformation la plus probable en cliquant sur l'icône «3D Optimization» .  
 Transférer la structure dans le 3D Viewer (icône ) et utiliser la représentation en boule et bâtons (icône )  
 c) Donner une représentation de Cram de cette molécule. Identifier les atomes de carbone asymétriques.  
 d) Créer son image dans un miroir en cliquant sur l'icône « mirror »  et le dessiner.  
 e) Peut-on passer d'une image à l'autre sans rompre de liaison ?  
 f) Justifier que la molécule d'alanine est chirale.

## 2.5 Énantiomères

Deux stéréoisomères qui sont images l'un de l'autre dans un miroir plan et ne sont pas superposables, forment un couple d'énantiomères.

- a) Les deux stéréoisomères de l'alanine créés au 2.4.1 forment-ils un couple d'énantiomères ?  
 b) Quelles sont, parmi les molécules suivantes, celles qui forment un couple d'énantiomères ? Aider vous éventuellement des modèles moléculaires ou du logiciel de simulation mis à votre disposition.



- c) Les deux molécules suivantes A et B sont-elles énantiomères ? Sinon, représenter l'énantiomère A' et B' de chacune.



## 3. DIASTEREISOMERES

Les diastéréoisomères sont des stéréoisomères qui ne sont pas images l'un de l'autre dans un miroir.

### 3.1 Cas des molécules à deux atomes de carbone asymétriques

- a) Les molécules A et B citées au 2.5 c) sont elles des diastéréoisomères ? justifier  
 b) Parmi les molécules A, A', B et B' existe-t-il d'autres relations de diastéréoisométrie ?

La molécule d'acide tartrique, sur laquelle Pasteur a mis en évidence la chiralité, a pour formule semi développée HOOC-CHOH-CHOH-COOH.

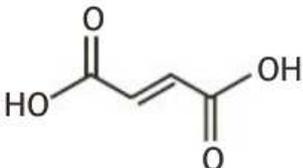
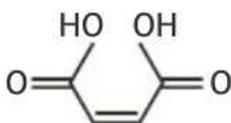
- c) Combien possède-t-elle de stéréoisomères différents? d'énantiomères ?  
 d) Justifier que cette molécule soit chirale.

### 3.2 Diastéréoisométrie Z/E

- a) Construire à l'aide de modèles moléculaires la molécule de but-2-ène. Représenter la schématiquement. Comparer votre proposition avec celles des autres élèves de la classe.  
 b) Préciser la configuration Z (de l'allemand « zusammen », ensemble) ou E (de l'allemand « entgegen », opposé) de chacun des diastéréoisomères.

### 3.3 différentes propriétés des diastéréoisomères

En 1836, le chimiste français E. Pelouze montre que deux composés de même formule brute peuvent avoir des propriétés physiques et chimiques différentes en étudiant les acides fumariques et maléiques qui forment un couple de diastéréoisomères.

Nom	acide (E)-but-2-ène-1,4-dioïque	acide (Z)-but-2-ène-1,4-dioïque
Nom courant	acide fumarique	acide maléique
Formule topologique		
Masse molaire (en g.mol <sup>-1</sup> )	116,07	116,07
Sécurité	irritant	toxique et irritant

#### 3.3.1 comparaison des températures de fusion

- Comparer (si possible) la température de fusion des deux solides à l'aide d'un banc Köfler.

#### 3.3.2 comparaison de la solubilité

- Placer une pointe de spatule de chacun des solides dans 2 tubes à essai. Ajouter goutte à goutte de l'eau distillée jusqu'à observer la dissolution complète des solides. Comparer leur solubilité.

#### 3.3.3 comparaison de l'acidité

- On dispose de deux solutions d'acide maléique et d'acide fumarique à 0,01 mol.L<sup>-1</sup> (solutions sur le bureau)
- Proposer un protocole expérimental qui permette de déterminer quelle est l'espèce la plus acide.



- Mettre en œuvre le protocole défini et conclure.

### 3.3.4 comparaison par CCM

- réaliser une CCM en déposant côte à côte une goutte d'une solution à 1% dans l'acétate d'éthyle d'acide maléique et une goutte d'une solution à 1% d'acide fumarique. (**solutions sur le bureau**)
- La plaque sera placée dans une cuve à élution contenant de l'éthanol.
- Révéler la plaque en la plaçant sous la lampe UV.

### 3.3.5 Comparaison des spectres IR et RMN

- Comparer les spectres de chaque composé.

#### Questions :

- a) Sachant que l'acide maléique est polaire tandis que l'acide fumarique est apolaire, est-il possible d'interpréter les différences de solubilité des 2 diastéréoisomères.
- b) En vous appuyant sur les liaisons intermoléculaires que peut plus ou moins établir chacun des 2 diastéréoisomères, est-il possible d'interpréter les différences de température de fusion ? d'acidité ? de spectres ?

## 4. PROPRIETES BIOLOGIQUES DES STEREOISOMERES

### 4.1 Propriétés biologiques des énantiomères

Au XIX<sup>e</sup> siècle, on utilisait déjà des principes actifs chiraux comme la morphine, administrée comme anti-douleur et extraite du pavot ou la quinine, prescrite comme anti-paludique et extraite des écorces de quinquina. La structure chimique et tridimensionnelle de ces molécules n'était cependant pas connue. Malgré les idées énoncées par Pasteur à la fin du XIX<sup>e</sup>, les chimistes ont mis beaucoup de temps pour comprendre que la chiralité pouvait avoir un impact considérable sur les organismes vivants. Cette prise de conscience a eu lieu dans les années 1960 avec le drame de la thalidomide, médicament qui fut administré aux femmes enceintes comme anti-vomitif, et qui provoqua chez les nouveaux-nés de graves malformations. On connaît aujourd'hui la raison de ce drame : alors que l'énantiomère R\* est bien anti-vomitif, l'énantiomère S\* est tératogène ! Beaucoup de médicaments possèdent des propriétés thérapeutiques différentes selon leur forme énantiomère. Les acides carboxyliques aromatiques comme le naproxène ou l'ibuprofène sont connus pour avoir un effet anti-inflammatoire et antipyrétique sous leur forme S et sans effet important sous leur forme R. L'administration du composé sous forme racémique est peu intéressante car le patient ingère 50% de substance dont il ne tire aucun bénéfice mais qui au contraire possède généralement des effets secondaires. Les aminoalcools aromatiques comme le propranolol sont connus pour avoir un effet  $\beta$ -bloquant sous leur forme S et contraceptif masculin sous leur forme R. Ils sont donc administrés sous forme énantiopure. Les herbicides et les phéromones possèdent également des activités différentes selon leur forme énantiomère.

Les goûts et les odeurs ont également un rapport avec la chiralité. L'asparagine a le goût amer caractéristique de l'asperge sous sa forme S et possède un goût plutôt sucré sous sa forme R. De même, l'énantiomère S de la carvone a une odeur de cumin, alors que l'énantiomère R a une odeur de menthe verte. Le limonène (composé issu du citron) a effectivement une odeur de citron sous sa forme S, mais plutôt une odeur d'orange sous sa forme R. Dans le cas du menthol qui possède trois carbones asymétriques et donc

plusieurs stéréoisomères, seul le stéréoisomère correspondant au (-)-menthol possède le goût rafraîchissant caractéristique. De même, seul l'aspartame de configuration (S,S) a le pouvoir édulcorant.

D'après « Molécules chirales : Stéréochimie et propriétés »

Auteurs : André Collet, Jeanne Crassous, Jean-Pierre Dutasta, Laure Guy

Information : Les lettres R et S correspondent à une nomenclature spécifique pour un couple d'énantiomères.

#### 4.1.1 L'ibuprofène

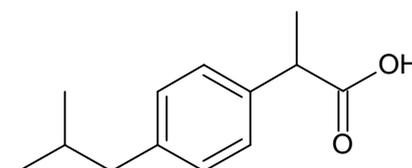
L'ibuprofène possède un seul carbone asymétrique et peut dès lors exister sous forme de deux énantiomères. Le produit commercial est généralement le mélange racémique. Cependant, seul l'énantiomère S est biologiquement actif et présente les effets thérapeutiques désirés. L'énantiomère R est très difficile à séparer du S, mais est heureusement inoffensif. L'énantiomère S seul commence à produire son effet après 12 minutes, alors que le mélange racémique n'est actif qu'après 38 min. Très curieusement, le corps humain possède par chance la propriété de pouvoir transformer chimiquement l'énantiomère R inactif en énantiomère S.



D'après « Invitation à la chimie organique » (De Boeck éditions)

Auteurs : Johnson

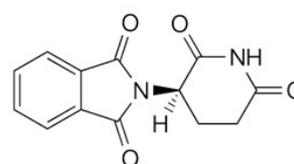
- Repérer le carbone asymétrique dans la molécule d'ibuprofène et représenter les deux énantiomères.
- Sachant que l'obtention d'un énantiomère pur est souvent coûteuse, pourquoi le médicament est-il commercialisé sous forme de mélange racémique ?



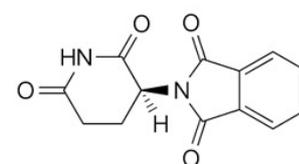
ibuprofène

#### 4.1.2 La thalidomide

- Pourquoi l'utilisation de la thalidomide en mélange racémique a-t-elle mené à un scandale en 1962 ?
- Est-il préférable de séparer les énantiomères ou peut-on continuer à vendre des composés dont le principe actif se présente sous forme racémique ?



R-(+)-Thalidomide

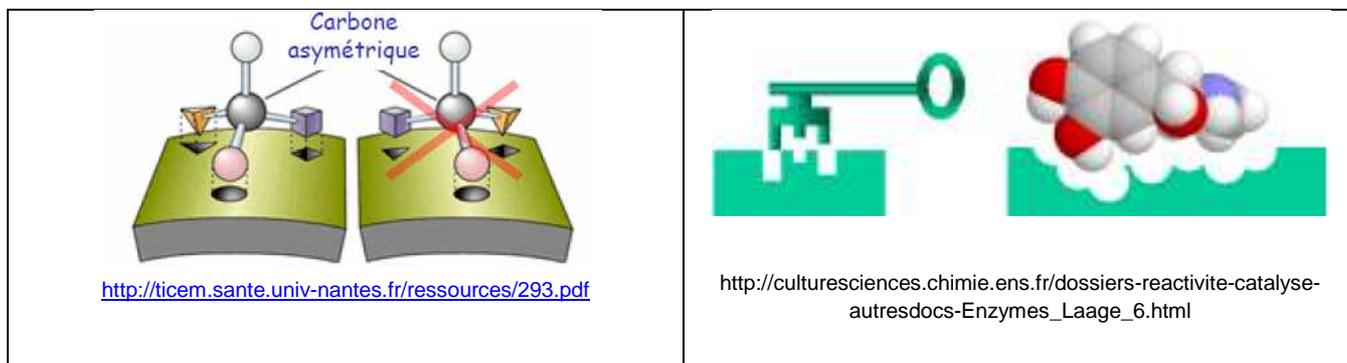


S-(-)-Thalidomide

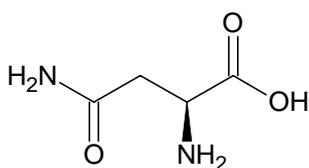
## 4.2 Mécanisme de reconnaissance et isomérisation

Des énantiomères ont des propriétés physiques et chimiques identiques sauf vis-à-vis de réactifs ou de phénomènes eux même chiraux.

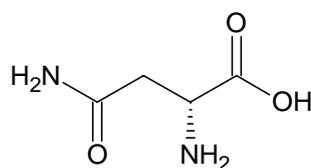
Les mécanismes de reconnaissance entre molécules biologiques (enzyme-substrat, médicament-protéine cible, ...) se font selon le mode « clé-serrure », assurant la reconnaissance par un seul des deux énantiomères.



- a) Comment peut-on expliquer que les récepteurs biologiques réagissent différemment avec deux énantiomères ?
- b) Comment peut-on expliquer que l'énantiomère D de l'asparagine a un goût sucré alors que l'énantiomère L est insipide ?



(D)-asparagine



(L)-asparagine

### 4.3 Conformations de molécules biologiques

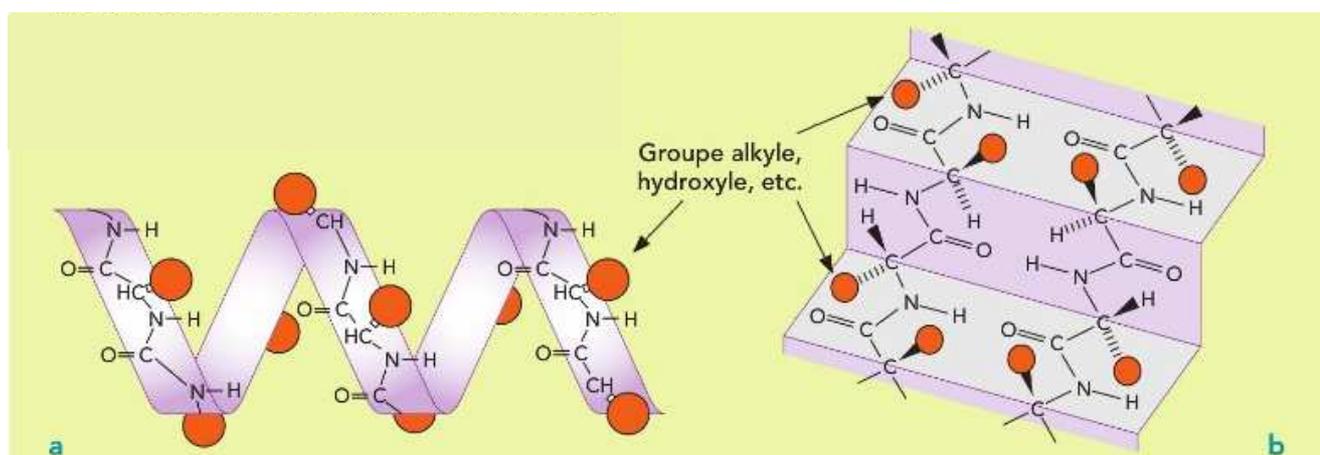
« L'activité biologique des protéines est étroitement dépendante de leur conformation.

Quand les liaisons hydrogène intramoléculaires prédominent, la protéine marque une tendance à l'organisation spontanée en hélice  $\alpha$ , (a) tandis que la prédominance de liaisons intermoléculaires induit une organisation en feuillet plissé, dit feuillets  $\beta$  (b). L'importance de la conformation sur les propriétés des protéines [a été] apportée par la protéine prion impliquée dans la tremblante du mouton (maladie de la vache folie). Cette protéine présente deux conformations différentes :

- l'une, qui est la forme cellulaire normale, présente une conformation de type hélice  $\alpha$  et très peu de conformations de type feuillets  $\beta$ ;
- l'autre, pathogène, avec plus de 45 % de feuillets  $\beta$  s'accumule lentement, puis s'agglomère et se dépose dans les tissus cérébraux. »

Extrait de J. Drouin, *Introduction à la chimie organique*,

Librairie du Cèdre, 2005



- a) Ecrire la formule semi-développée de deux molécules de glycine  $\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{COOH}$  . Y faire figurer les doublets non liants et toutes les liaisons hydrogène susceptibles de s'établir entre ces deux molécules.
- b) Sur les schémas de l'hélice  $\alpha$  et des feuillets  $\beta$  ci-dessus, représenter les liaisons hydrogène évoquées dans le texte.