

Chapitre 4 : Isomérisation en chimie organique

Table des matières

1	Représentation spatiale des molécules organiques :.....	2
1.1	Représentation de CRAM :.....	2
	Capacité 1 : Représentation de Cram.....	3
1.2	Représentation de Newman :.....	4
	Capacité 2 : Représentation de Newman.....	5
2	Notion d'isomérisation :.....	6
2.1	Définition :.....	6
2.2	Isomérisation de constitution	6
2.2.1	Isomérisation de fonction	6
2.2.2	Isomérisation de position.....	6
2.2.3	Isomérisation de chaîne	7
2.3	Introduction à la stéréoisomérisation :.....	7
3	Analyse conformationnelle des alcanes linéaires :	8
3.1	Conformation de l'éthane :	8
3.2	Conformation du butane :.....	9
	Capacité 3 : Analyse conformationnelle – Chaîne carbonée ouverte	9
4	Configuration des molécules :.....	10
4.1	Centres stéréogènes.....	10
4.1.1	Cas d'un atome de carbone asymétrique (C*) :.....	10
4.1.2	Cas d'une double liaison C=C :.....	10
4.2	Descripteurs stéréochimiques.....	11
4.2.1	Règle de Cahn Ingold Prelog :.....	11
	Capacité 4 : Application des règles CIP.....	12
4.2.2	Stéréodescripteur R ou S :.....	12
	Capacité 5 : Configuration absolue d'un C*	13
4.2.3	Stéréodescripteurs Z ou E :.....	14
	Capacité 6 : Configuration Z ou E d'une double liaison.....	15
5	Enantiomérisation et chiralité.....	15
5.1	La chiralité	15
5.2	Définition de l'énantiomérisation	16

6	Diastéréoisomérisation	16
6.1	Cas de deux carbones asymétriques :	16
	Capacité 7 : Méthodologie dans le cas de 2 C*	17
6.2	Cas particulier du composé Méso :	18
	Capacité 8 : Méthodologie dans le cas du composé méso	19
6.3	Composé possédant n atomes de carbone asymétriques	19
6.4	Composés comportant une double liaison C=C	19
	Capacité 9 : Dénombrer des stéréoisomères de configuration	20
7	Propriétés physiques et chimiques des énantiomères et des diastéréoisomères.....	21
7.1	Quelques exemples :	21
7.2	Propriétés :	22
7.3	propriétés chimiques et biologiques de deux énantiomères :	22
8	Approche documentaire : Séparation d'énantiomères.....	23
8.1	Un peu d'histoire :	23
8.2	Méthode du dédoublement racémique :	24
8.3	Exemple :	25
9	Travaux dirigés.....	27

1 Représentation spatiale des molécules organiques :

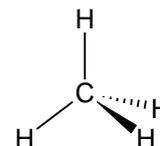
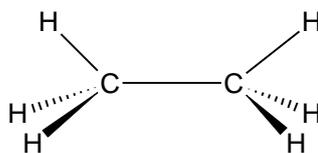
1.1 Représentation de CRAM :

L'atome de carbone est tétravalent : il est entouré de 4 liaisons (4 liaisons simples pour les alcanes, 2 liaisons simples et une liaison double pour les alcènes, 1 liaison simple et 1 liaison triple pour les alcynes).

Dans le cas des alcanes, l'atome de carbone est tétraédrique : les 4 atomes liés au carbone sont situés aux 4 sommets d'un tétraèdre dont l'atome de carbone est le centre.

Si on visualise, par exemple, le méthane par la représentation de CRAM :

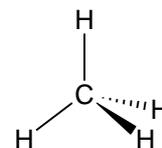
Autre exemple : l'éthane C₂H₆.



A retenir :

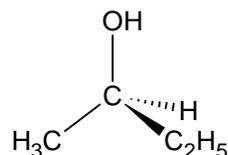
Représentation spatiale d'un C tétraédrique :

- des angles de 109° pour les liaisons carbone-carbone
- Deux liaisons dans le plan (d'angle de 109°) : trait plein
- Deux liaisons dans l'espace : une dirigée vers nous (triangle plein) qui masque l'autre, dirigée vers l'arrière (triangle pointillé)



Capacité 1 : Représentation de Cram

A partir de la molécule suivante



Faire une rotation de 180° autour de l'axe vertical

Faire une rotation de 180° autour de l'axe horizontal

Faire une rotation de l'axe vertical de telle sorte que le méthyl prenne la place de l'éthyl

Faire une rotation de l'axe vertical de telle sorte que l'éthyl prenne la place du méthyl

Représenter en représentation de Cram les molécules suivantes : éthanol, propène.

1.2 Représentation de Newman :

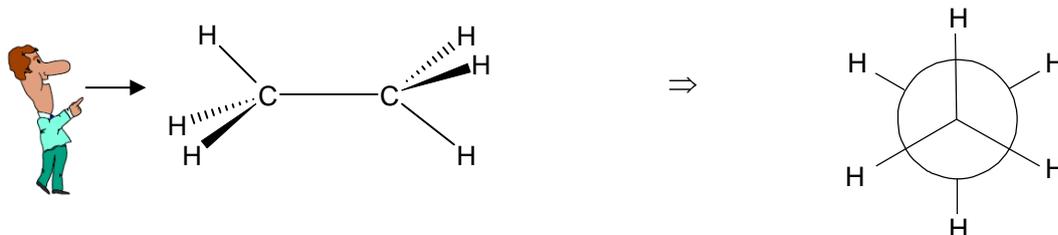
Pour utiliser cette représentation spatiale, il faut au moins que la molécule ait une liaison C—C.

Exemple de l'éthane :

On regarde l'éthane suivant l'axe de la liaison C—C ; (d'où le signe de ce petit bonhomme qui représente l'axe dans lequel se porte votre regard)



- Les 2 atomes de carbone sont représentés par des cercles, l'atome de carbone devant masque celui de derrière ;
- Les atomes liés aux 2 atomes de carbone sont projetés dans un plan orthogonal à la liaison C—C (dans ce cas, il s'agit des atomes d'hydrogène) ;
- La liaison entre le carbone et l'atome (H) est représentée par un trait plein ;
- Les traits qui représentent les liaisons avec l'atome de C le plus proche s'arrêtent au centre du cercle, les autres s'arrêtent à la circonférence (cela signifie que le carbone de derrière est « caché » par celui de devant).



A retenir :

- Le carbone au premier plan (ou devant) est représenté par le symbole :

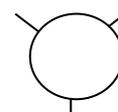
Ces trois traits représentent les 3 liaisons qui lient l'atome de carbone à 3 groupements
Au bout de chaque trait, placer les groupements dans leur bonne position.



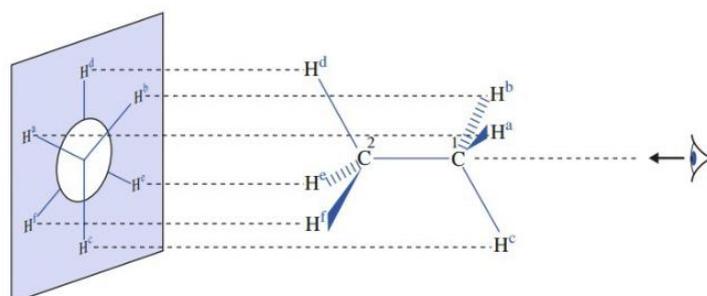
- Le carbone en arrière-plan (ou derrière) est représenté par le symbole :

Ce rond indique qu'il est masqué par le carbone au premier plan. Ainsi, la jonction des 3 traits (liaison du carbone arrière) nous est invisible sur ce symbole.

Au bout de chaque trait, placer les groupements dans leur bonne position.



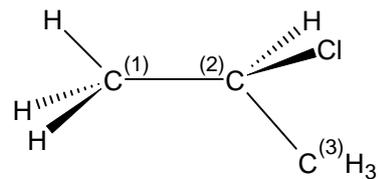
Il est essentiel de préciser dans quel axe on place son regard : Indiquer « C₁ C₂ »



Projection de Newman de la molécule d'éthane.

Capacité 2 : Représentation de Newman

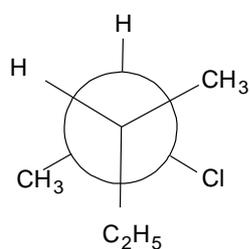
Nommer la molécule suivante :



Représenter cette molécule dans l'axe « C₁-C₂ »

Représenter cette molécule dans l'axe « C₂-C₁ »

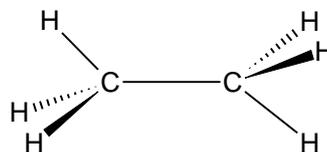
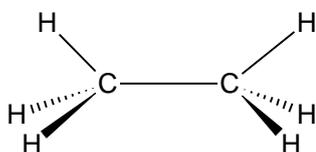
Nommer la molécule suivante :



Ecrire en Cram cette molécule

Faire en Newman une rotation de 180° autour d'un axe horizontal central

Ecrire ces deux molécules en Newman :



2 Notion d'isomérisation :

2.1 Définition :

ISOMERIE

CARACTERISTIQUE DE MOLECULES QUI ONT LA MEME FORMULE BRUTE, MAIS DIFFERENT PAR LEUR CONSTITUTION (ISOMERES DE CONSTITUTION) OU LEUR STRUCTURE SPATIALE (STEREOMERES), CE QUI PEUT LEUR CONFERER DES PROPRIETES DIFFERENTES.

2.2 Isomérisation de constitution

Deux isomères de constitution ont même formule brute mais des formules développées ou semi-développées différentes. Elles diffèrent donc par l'enchaînement des atomes.

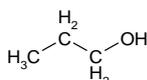
Il existe différentes isomérisations structurales :
→ Isomérisation de fonction
→ Isomérisation de position
→ Isomérisation de chaîne

2.2.1 Isomérisation de fonction

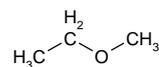
DEUX ISOMERES DE FONCTION SONT DES ISOMERES DE CONSTITUTION QUI DIFFERENT PAR LA NATURE DE LEUR GROUPEMENT FONCTIONNEL.

Exemple : C_3H_8O

Propan-1-ol



Méthoxyéthane

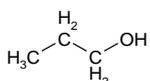


2.2.2 Isomérisation de position

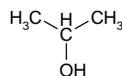
DEUX ISOMERES DE POSITION NE DIFFERENT QUE PAR LA POSITION DE LEUR GROUPEMENT FONCTIONNEL DANS LA CHAINE CARBONNEE (GROUPE FONCTIONNEL ET CHAINE CARBONNEE IDENTIQUES).

Exemple : C_3H_8O

Propan-1-ol



Propan-2-ol

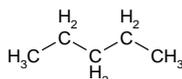


2.2.3 Isomérisation de chaîne

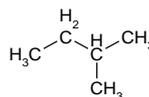
DEUX ISOMERES DE CHAÎNE NE DIFFERENT QUE PAR LA STRUCTURE DE LEUR CHAÎNE CARBONÉE.

Exemple : C₅H₁₂

Pentane



2-méthylbutane



2.3 Introduction à la stéréoisomérisation :

A retenir :

Pour une même formule semi-développée, peuvent correspondre des stéréoisomères, différant par la position spatiale de leurs atomes.

La stéréoisomérisation est la relation entre 2 stéréoisomères.

Il y a 2 types de stéréoisomérisations :

→ **Stéréoisomérisation de conformation** :

Autour d'une liaison simple, il y a libre rotation donc les molécules ne sont pas figées dans l'espace. Ainsi, les différentes dispositions de la molécule dans l'espace correspondent à différentes conformations.

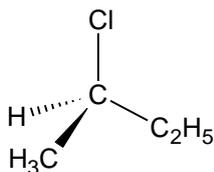
Cf capacités 1 et 2

→ **Stéréoisomérisation de configuration** : énantiomérisation et diastéréoisomérisation

La configuration d'une molécule de constitution donnée est la disposition de ses atomes dans l'espace, sans tenir compte des dispositions qui ne se différencient que par des rotations autour d'une ou plusieurs liaisons simples.

Pour passer d'une configuration à une autre, il faut « casser » des liaisons.

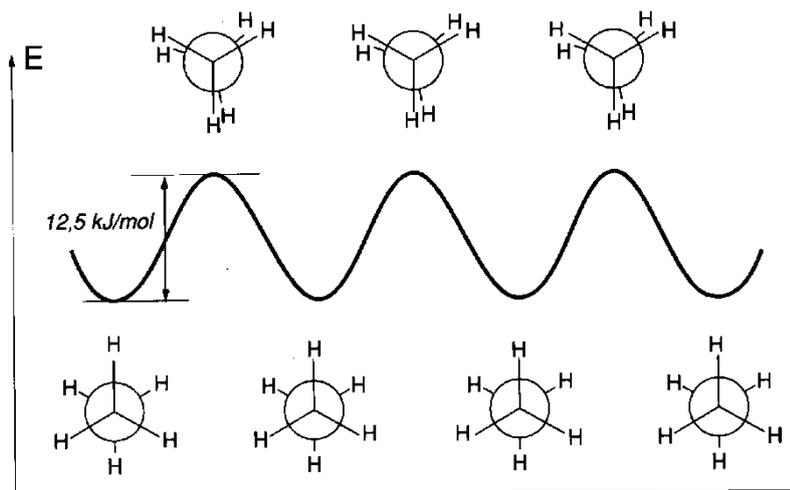
Exemple : Représenter l'image à travers un miroir plan de cette molécule de 2-chlorobutane



3 Analyse conformationnelle des alcanes linéaires :

L'analyse conformationnelle est l'étude des différentes valeurs d'énergie potentielle que peut prendre la molécule dans ses différentes conformations. En effet, la rotation autour d'une liaison simple n'est pas libre de toute contrainte, elle peut être gênée.

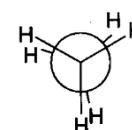
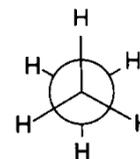
3.1 Conformation de l'éthane :



Une gêne stérique (ou encombrement) intervient lorsque 2 hydrogènes sont face à face ; ce qui se traduit par une E_p de la molécule plus élevée.

On observe deux conformères limites :

- Les conformères **décalés** (décalé pour dire que les H ne sont pas en face les uns des autres, les H du carbone 1 sont « décalés » par rapport aux H du carbone 2)
- Les conformères **éclipsés** (éclipsé pour dire que les H du carbone 1 « éclipe » ou « masque » les H du carbone 2)

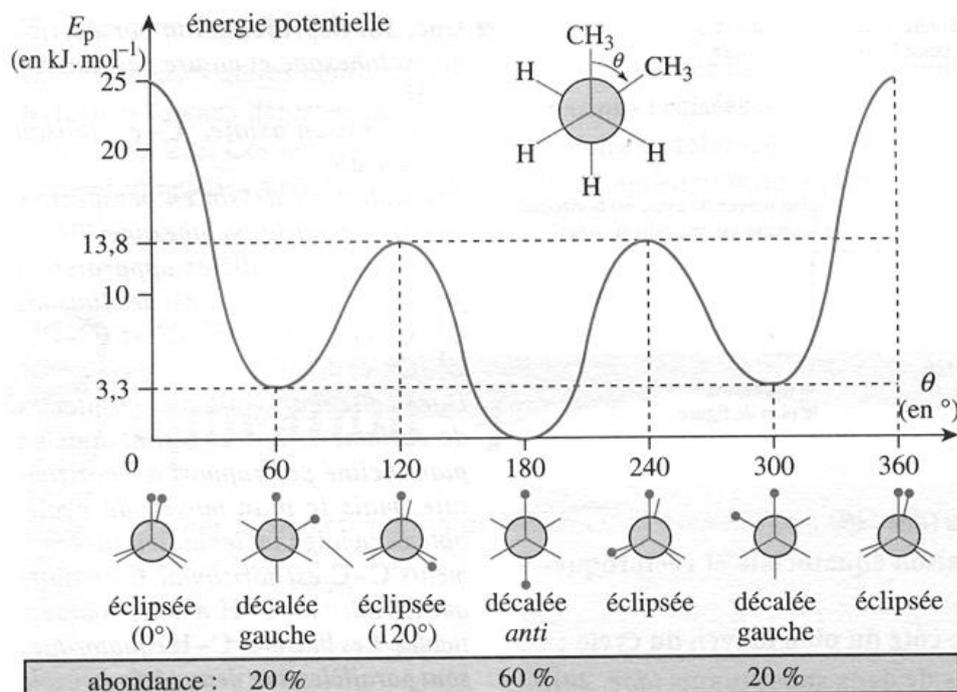


Les conformères **décalés** sont plus stables que les conformères **éclipsés** (ils sont d'après le graphe plus bas en énergie). En effet, la répulsion entre les doublets d'électrons des liaisons C—H de 2 carbones est plus grande dans la forme éclipsée car les distances sont plus petites.

A température ordinaire, la probabilité de trouver la molécule sous forme décalée est 100 fois plus grande que sous la forme éclipsée.

3.2 Conformation du butane :

On représente la molécule en Newman suivant l'axe C^2-C^3 et α (ou θ sur le graphe) est l'angle de torsion entre les 2 liaisons $C-CH_3$.



Les groupements méthyles occupent une place beaucoup plus importante que les atomes d'hydrogène, la gêne stérique qu'ils engendrent est donc beaucoup plus importante. C'est pourquoi l'énergie potentielle de la molécule est maximum lorsqu'ils se font face (méthyles éclipsés) et minimum lorsqu'ils sont le plus éloignés (méthyles décalés anti).

La conformation est la plus favorable lorsque les 2 groupes méthyles sont le plus éloignés l'un de l'autre. La conformation est la plus défavorable lorsque les 2 groupes méthyles se font face.

A retenir :

La conformation décalée ANTI des groupements « les plus volumineux » est la plus stable

Capacité 3 : Analyse conformationnelle – Chaîne carbonée ouverte

Dessiner en Newman (axe $C_2 - C_3$) et en Cram le conformère le plus stable et le moins stable du 2-méthylbutane

Représenter l'allure de la courbe de variation de l'énergie potentielle de la molécule en fonction de l'angle de torsion.

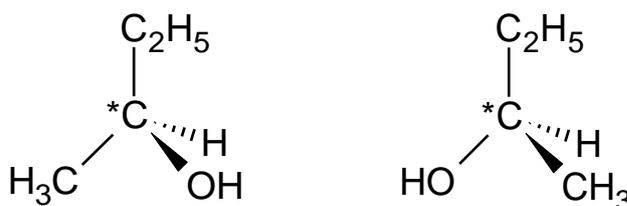
4 Configuration des molécules :

4.1 Centres stéréogènes

Un centre stéréogène est un atome ou groupe d'atomes dont la permutation de deux substituants liés à ce dernier, génère deux stéréoisomères de configuration. Il existe 2 types de centres stéréogènes :

4.1.1 Cas d'un atome de carbone asymétrique (C*) :

Exemple : le butan-2-ol.



Ces 2 molécules ne sont pas superposables. Elles ne peuvent pas se déduire l'une de l'autre par des rotations autour des liaisons simples : pour passer de l'une à l'autre, il faut permuter deux groupements, donc casser des liaisons et en former de nouvelles.

⇒ Ces 2 molécules constituent 2 stéréoisomères de configurations distincts.

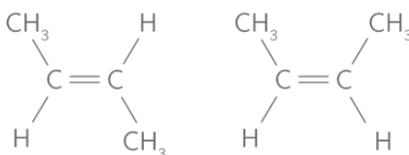
L'atome de carbone n° 2 est dit **asymétrique**.

A retenir :

On appelle **carbone asymétrique**, noté C*, un carbone tétraédrique possédant 4 substituants différents.
Un C* est un centre stéréogène.

4.1.2 Cas d'une double liaison C=C :

Exemple : le but-2-ène



Ces 2 molécules ne sont pas superposables. La rotation autour d'une double liaison étant impossible, on ne peut pas passer de l'une à l'autre sans casser des liaisons.

⇒ Ces deux molécules constituent deux stéréoisomères de configurations distincts du but-2-ène.

A retenir :

Une liaison C=C dont chacun des atomes de C possède deux substituants différents est un centre stéréogène.

4.2 Descripteurs stéréochimiques

4.2.1 Règle de Cahn Ingold Prelog :

Pour désigner une configuration d'un centre stéréogène, un classement des groupes liés à l'atome asymétrique ou aux atomes de la double liaison est effectué selon une règle conventionnelle.

A retenir

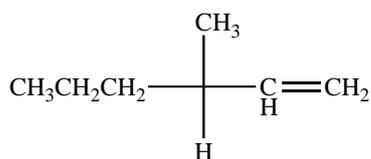
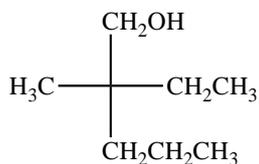
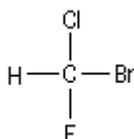
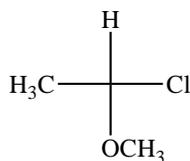
REGLES DE CAHN, INGOLD ET PRELOG (ou règles CIP)

1. On classe les atomes de rang 1 (atomes directement liés à l'atome de carbone asymétrique ou à un des C de la liaison C=C) en donnant priorité aux atomes de plus grand numéro atomique Z.
2. S'il y a indétermination au rang 1, il y a les atomes de rang 2, 3 ... etc ; à la première différence au rang 2, l'atome prioritaire impose la priorité du groupe.
3. Une liaison multiple d'un atome A de rang p avec un atome B de rang p + 1 est considérée comme autant de liaisons entre cet atome A et l'atome B ou des atomes B « fictifs » appelés ses **répliques**. Ces atomes répliques, notés entre parenthèses, ne sont pas engagés dans d'autres liaisons.

Exemple d'attribution des rang et classement CIP dans le cas du butan-2-ol :

Capacité 4 : Application des règles CIP

→ Classer les substituants de l'atome de carbone central par ordre de priorité.



4.2.2 Stéréodescripteur R ou S :

Les descripteurs stéréochimiques R et S sont les noms donnés aux deux configurations possibles que peut prendre un carbone asymétrique.

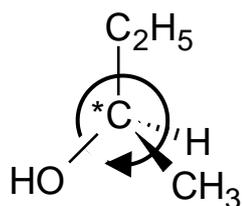
A retenir :

Soit un atome de carbone asymétrique dont les substituants sont classés par ordre de priorité selon les règles de Cahn, Ingold et Prélog : $a > b > c > d$.

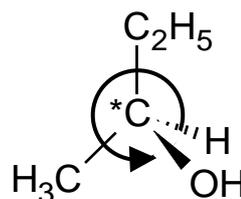
L'observateur regarde dans l'axe $\text{C}^* - d$, d dirigé vers l'arrière.

Si la séquence a, b et c est vu dans le sens des aiguilles d'une montre, la configuration est dite **R**.

Dans le cas contraire, la configuration est dite **S**.



(R)

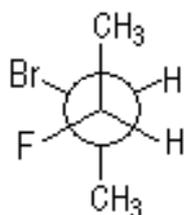
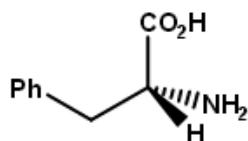
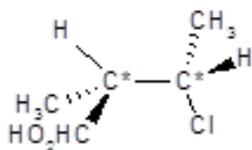
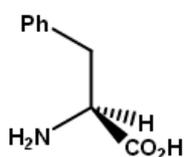


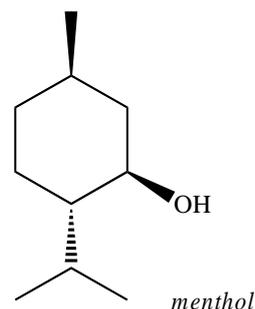
(S)

Remarque : R vient du latin Rectus (ie : droite) et S vient du latin Sinister (ie : gauche)

Capacité 5 : Configuration absolue d'un C*

Nommer les composés suivant en précisant les descripteurs stéréochimiques :



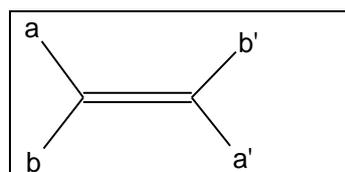


4.2.3 Stéréodescripteurs Z ou E :

Les descripteurs stéréochimiques Z et E sont les noms donnés aux deux configurations possibles que peut prendre une double liaison C=C stéréogène.

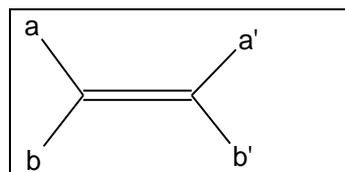
Les groupes portés par chaque carbone de la liaison double sont classés par priorité décroissante (cf règles de Cahn, Ingold et Prélog).

Soient les groupes a, a', b et b' tels que : $a > b$ et $a' > b'$.



Les 2 groupes prioritaires sont placés de part et d'autre de l'axe de la liaison double.
⇒ Position trans, configuration E

Rq : pour ceux qui ont fait de l'allemand E pour entgegen = en face. (moyen mnémotechnique : trans comme « transpercer »)

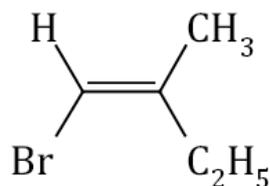
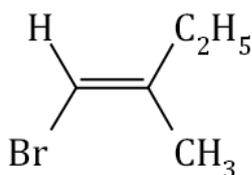
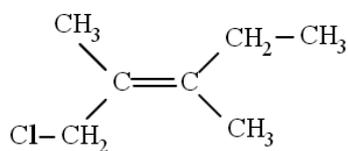


Les 2 groupes prioritaires sont placés du même côté de l'axe de la liaison double.
⇒ Position cis, configuration Z.

Rq : pour ceux qui ont fait de l'allemand, Z pour zusammen = ensemble

Capacité 6 : Configuration Z ou E d'une double liaison

Nommer les composés suivant en précisant les descripteurs stéréochimiques :



5 Enantiomérisation et chiralité

5.1 La chiralité

A retenir :

CHIRALITE

La chiralité est la propriété d'un objet de ne pas être superposable à son image dans un miroir plan. On dit que cet objet est chiral.

EXEMPLES : Une main est un objet chiral



Une chaise est un objet achiral



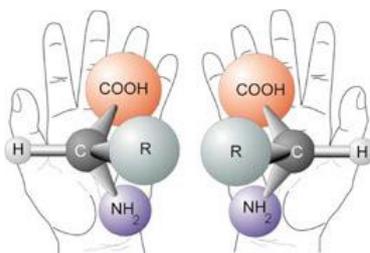
5.2 Définition de l'énantiomérisation

A retenir :

ENANTIOMERIE

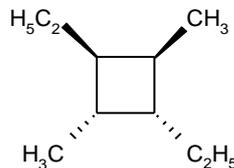
Propriété de certaines molécules stéréoisomères, dont deux des isomères sont l'image l'un de l'autre dans un miroir plan, mais ne sont pas superposables.

CHACUNE DES DEUX MOLECULES D'UN COUPLE D'ENANTIOMERES EST CHIRALE.



- Propriétés :**
- Si une molécule possède un seul carbone asymétrique (C*), alors elle est chirale.
 - Si une molécule possède une symétrie alors, alors elle n'est pas chirale.

Exemple : 2,4-diéthyl-1,3-diméthylcyclobutane



6 Diastéréoisomérisation

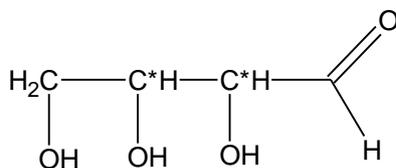
A retenir :

DIASTEREOISOMERIE

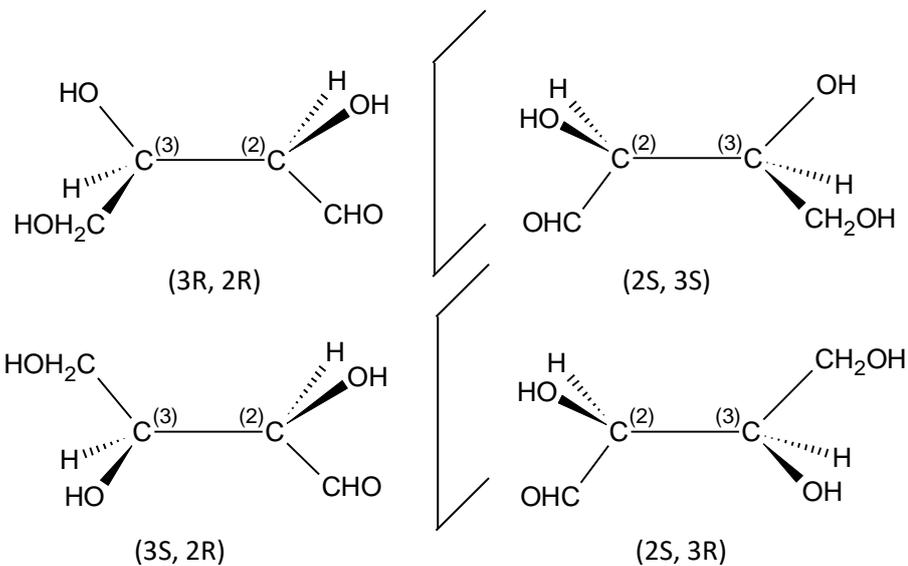
Deux stéréoisomères de configuration non énantiomères sont diastéréoisomères.

6.1 Cas de deux carbones asymétriques :

Exemple : le 2, 3, 4-trihydroxybutanal



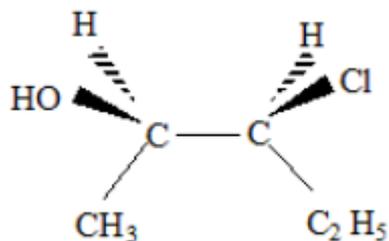
Nous pouvons écrire 4 configurations possibles : (2R-3R), (2S-3S), (2R-3S) et (2S-3R).



Remarque : L'inversion de deux groupements du même C* (et deux uniquement) inverse la configuration

Capacité 7 : Méthodologie dans le cas de 2 C*

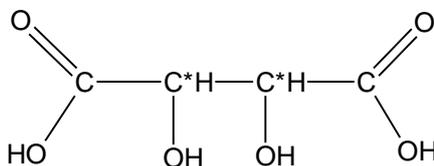
Représenter tous les stéréoisomères de la molécule suivante :



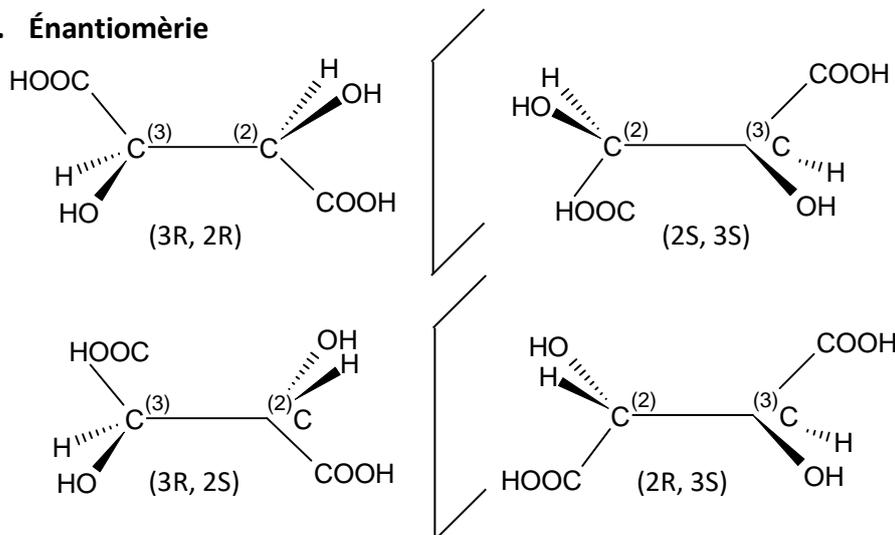
6.2 Cas particulier du composé Méso :

C'est le cas où les 2 atomes de C* sont substitués de la même façon.

Exemple : l'acide tartrique (acide 2, 3-dihydroxybutanoïque)



1. Énantiomérie



Suite à une rotation autour de la liaison C²-C³, on remarque que les composés (2S, 3R) et (2R, 3S) sont les mêmes. La symétrie de la molécule est à l'origine de cette propriété.

Cette dernière configuration est achirale est appelée **composé méso**.

⇒ Il n'y a donc que 3 stéréoisomères.

A RETENIR

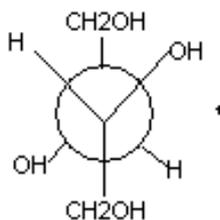
Dans le cas où le composé possède deux carbones asymétriques identiquement substitués, il n'existe que 3 stéréoisomères de configuration : un couple d'énantiomères et une forme méso (achirale car elle possède un plan de symétrie).

La forme méso est obligatoirement de configuration (R,S).

REM. : Cette analyse n'est valable que s'il n'y a pas, dans la molécule, de C=C pouvant présenter différentes configurations

Capacité 8 : Méthodologie dans le cas du composé méso

Représenter tous les stéréoisomères de l'érythritol :



6.3 Composé possédant n atomes de carbone asymétriques

A retenir

Une molécule possédant n atomes de carbone asymétriques possède au plus 2^n stéréoisomères de configuration.

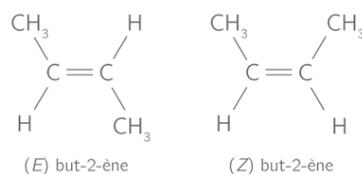
Il y en a exactement 2^n s'il n'y a pas de composé méso, c'est-à-dire de molécule possédant une symétrie.

REM. : Cette analyse n'est valable que s'il n'y a pas, dans la molécule, de C=C pouvant présenter différentes configurations

6.4 Composés comportant une double liaison C=C

Une double liaison C=C correspond à des C trigonaux et la liaison π empêche la rotation autour de l'axe CC. Il en résulte une géométrie plane et l'existence de 2 configurations distinctes dans certains cas pour la liaison C=C générant alors des diastéréoisomères.

Exemple : le but-2-ène



Capacité 9 : Déterminer des stéréoisomères de configuration

→ Déterminer et dessiner tous les stéréoisomères de configurations de l'acide 2-méthylbut-2-énoïque.

→ Déterminer et dessiner tous les stéréoisomères de configurations du pent-3-èn-2-ol.

S'il y a m liaisons doubles portant des paires de substituants différents, il y a 2^m diastéréoisomères possibles.

Extension de la règle dénombrement des stéréoisomères

S'il y a à la fois n C* (atomes de carbone asymétriques) et m C=C stéréogènes (liaisons doubles portant des paires de substituants différents), alors le nombre total de stéréoisomères de configuration est au maximum de 2^{n+m} . Il y en a moins s'il y a existence de composés méso.

7 Propriétés physiques et chimiques des énantiomères et des diastéréoisomères

7.1 Quelques exemples :

Quelques propriétés des stéréoisomères de l'acide aspartique

Nom	Acide (L)-(+)-aspartique	Acide (D)-(-)-aspartique
Structure		
Température de fusion (°C)	270	270
pKa	2,0 ; 3,9 ; 10,0	2,0 ; 3,9 ; 10,0

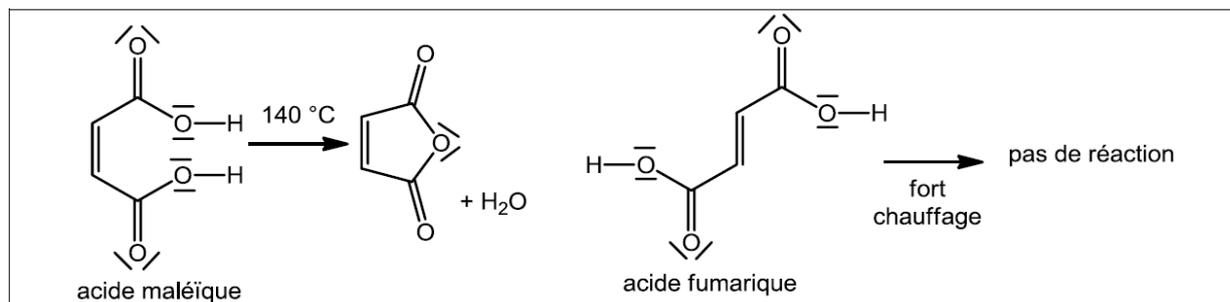
Quelques propriétés des stéréoisomères de l'acide but-2-ène-1,4-dioïque

Nom	Acide (E)-but-2-ène-1,4-dioïque	Acide (Z)-but-2-ène-1,4-dioïque
Structure		
Nom courant	Acide fumarique	Acide maléique
Solubilité dans l'eau à 25°C g.L ⁻¹)	6,3	780
pKa	3,03 ; 4,44	1,83 ; 6,59

Température de fusion des stéréoisomères de l'éphédrine :

	(1R, 2S)-(-)-éphédrine	(1S, 2R)-(+)-éphédrine	(1R, 2R)-(-)-éphédrine	(1S, 2S)-(+)-éphédrine
T _{fus} (°C)	40 °C	40 °C	118 °C	118 °C

Différence de réactivité des deux diastéréoisomères acide maléique et acide fumarique :



7.2 Propriétés :

A retenir

- Deux **diastéréoisomères** ont des **propriétés physiques et chimiques différentes**.
- En l'absence de tout autre composé chiral dans le milieu, deux **énantiomères** ont des **propriétés physiques et chimiques identiques**.

Deux diastéréoisomères peuvent être séparés par des techniques telles que la distillation, cristallisation...

Deux énantiomères qui ont les mêmes propriétés physiques ne peuvent être séparés par des techniques classiques.

Rq : un mélange équimolaire de 2 énantiomères est appelé un **racémique**.

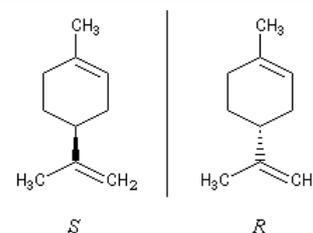
7.3 propriétés chimiques et biologiques de deux énantiomères :

A retenir

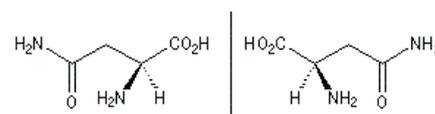
En l'absence de tout autre composé chiral dans le milieu, les deux énantiomères d'une molécule chirale réagissent identiquement avec une molécule achirale.

Par contre, si l'on introduit une autre source de chiralité, les deux énantiomères d'une molécule chirale peuvent (ce n'est pas une obligation) réagir différemment.

Par exemple, les deux énantiomères du limonène ont des odeurs différentes car nos récepteurs olfactifs sont chiraux. Ainsi, le (R)-limonène possède une odeur d'orange alors que le (S)-limonène a une odeur de citron.



De même, les deux énantiomères de l'asparagine ont des saveurs différentes car nos récepteurs du goût sont chiraux. Ainsi, la (S)-asparagine (présente naturellement dans les asperges) a une saveur amère, alors que son énantiomère, la (R)-asparagine (d'origine synthétique) a un goût sucré.



En biochimie, de nombreuses transformations (intervenant dans la perception des odeurs, dans l'action thérapeutique d'un principe actif de médicaments, etc..) font intervenir la fixation d'un substrat sur un site actif spécifique d'une protéine. Les sites actifs spécifiques ont une structure tridimensionnelle bien définie, car ils sont formés par l'enchaînement d'acides aminés naturels, chiraux pour la plupart. L'étude de l'interaction substrat/site actif permet de comprendre pourquoi deux stéréoisomères n'ont pas la même activité biologique. Souvent, les énantiomères, diastéréoisomères et certaines conformations d'une molécule réagissent de façon différente dans un environnement biologique dont la structure est définie et induisent des réponses biologiques différentes.

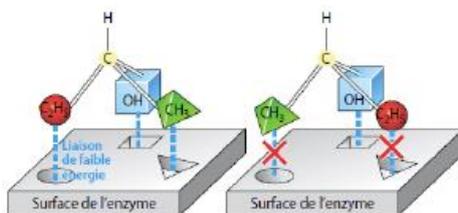


Figure 2 : Analogie clé-serrure : un seul des deux énantiomères est reconnu par le site actif d'une protéine

8 Approche documentaire : Séparation d'énantiomères

8.1 Un peu d'histoire :

Pasteur et l'acide tartrique

La séparation de deux énantiomères d'un racémique* s'appelle dédoublement (en anglais : resolution). Le premier exemple de dédoublement d'un racémique a été effectué par le chimiste français Louis Pasteur en 1848.

Ce dernier, qui avait d'excellentes connaissances en cristallographie, réussit à séparer par tri manuel, les sels d'ammonium et de sodium des acides tartriques (+) et (-) en se fondant sur la légère dissymétrie présentée par les cristaux.

En effet, à 20 °C, ce racémique est constitué de deux phases solides distinctes, chacune constituée de cristaux purs d'un seul des deux énantiomères.

* RACÉMIQUE : mélange équimolaire de deux énantiomères.

REMARQUE : Le mot racémique vient du latin racemus qui signifie grappe de raisin. On trouve en effet un sel de potassium de l'acide (+)-tartrique dans le jus de raisin et c'est l'observation de la cristallisation de cet acide dans des barriques de vin d'Alsace qui est à l'origine du travail de Pasteur.

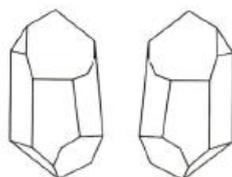
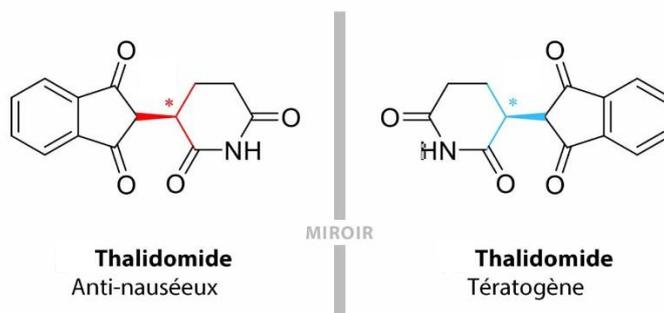


Schéma des cristaux énantiomères d'acide tartrique obtenus par Louis Pasteur

Histoire du thalidomide :

D'après "Chemical and Engineering News : The Top Pharmaceuticals That Changed The World" (Vol. 83, Issue 25 (6/20/05))

According to "Protecting America's Health: The FDA, Business, and One Hundred Years of Regulation," by Philip J. Hiltz (New York: Alfred A. Knopf, 2003), the German drugmaker Chemie Grünenthal introduced thalidomide--under the brand name Contergan--to the German market on Oct. 1, 1957, as a sedative to treat insomnia as well as to reduce nausea associated with pregnancy. By 1960, the drug was in more than 20 countries in Europe and Africa. On Nov. 18, 1961, the German paper *Welt am Sonntag* reported on a study finding that pregnant women who had been taking thalidomide were giving birth to babies with gross deformities. "By November 27, Grünenthal had pulled the drug off the market, blaming the sensationalism of the press." [...]



Le principe actif du Contergan est constitué d'un racémique

Thalidomide's notoriety has been accompanied by a myth that must be dispelled as the drug continues to gain respectability: that the birth defects the drug caused could have been avoided had it been made available as a single enantiomer rather than a racemate.

According to Israel Agranat, a chemistry professor at Hebrew University of Jerusalem with particular interest in chiral drugs, the popularity of this myth was enhanced after the Nobel Prize in Chemistry was awarded in 2001 for achievements in asymmetric synthesis, when thalidomide was offered as the quintessential example of enantiomers having very different biological activities. That may be true, but in the case of thalidomide, its enantiomers undergo rapid chiral inversion in vivo. The good enantiomer, therefore, will convert to the bad enantiomer anyway, and the birth defects would not have been avoided.

8.2 Méthode du dédoublement racémique :

Deux énantiomères ont les mêmes propriétés physiques en l'absence de lumière polarisée et les mêmes propriétés chimiques tant que le réactif chimique utilisé est achiral : ils ne peuvent donc, en général, pas être directement séparés.

En revanche, deux diastéréoisomères ont généralement des propriétés physiques différentes, ce qui permet de les séparer par exemple par cristallisation, par distillation fractionnée, par chromatographie...

Pour **séparer deux énantiomères** (d'un mélange), il suffit donc de **transformer les énantiomères en diastéréoisomères de manière réversible**. On fait donc réagir les deux énantiomères à séparer, par une réaction réversible, avec un réactif chiral de configuration donnée (appelé réactif résolvant). Les diastéréoisomères du mélange obtenu peuvent alors être séparés. Il s'agit ensuite de libérer séparément chacun des énantiomères.

Le choix de l'agent résolvant est important car toutes les étapes doivent avoir d'excellents rendements.

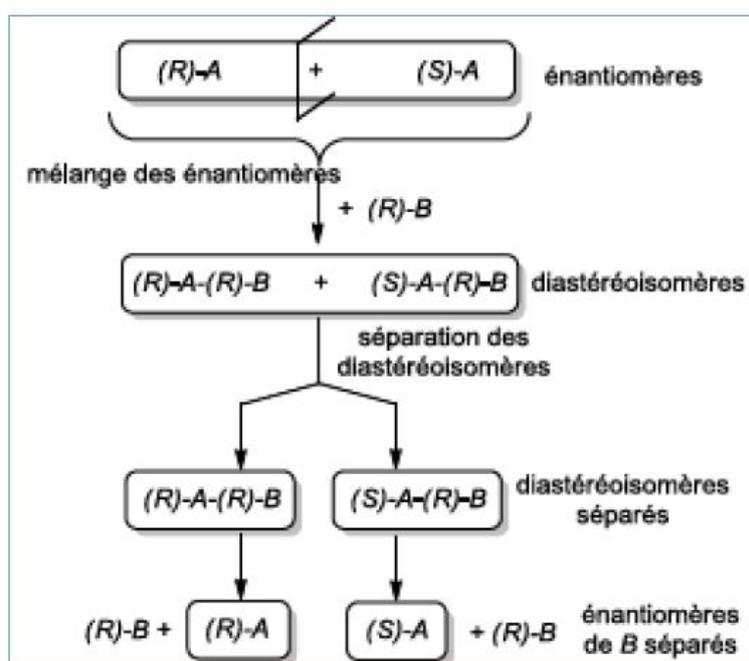
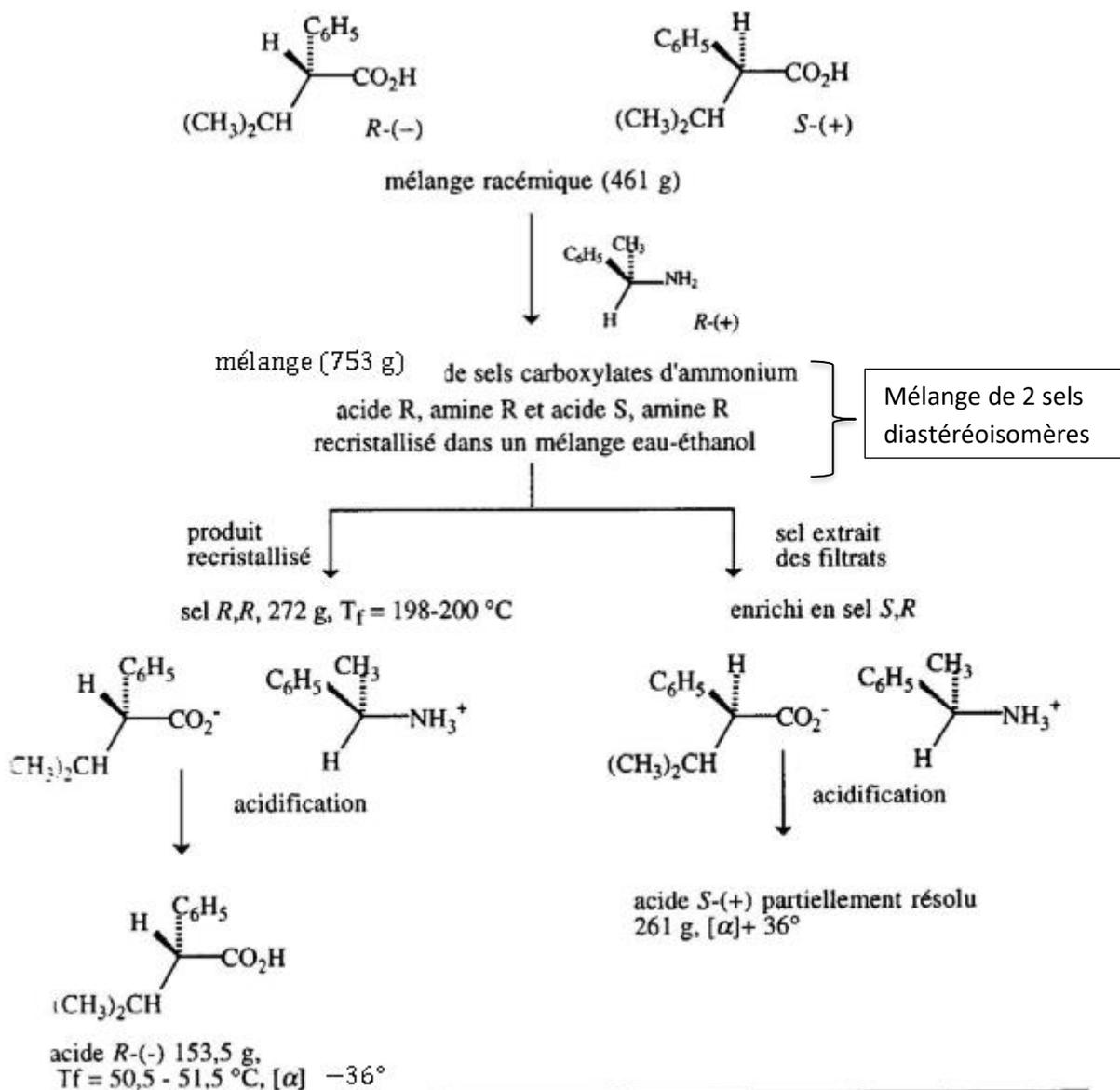


Schéma général de la séparation d'énantiomères par formation de diastéréoisomères. Cette méthode a été proposée par Pasteur

8.3 Exemple :

Dédoublage de l'acide 3-méthyl-2-phénylbutanoïque



1. C. Aaron, D. Dull, J. L. Schmiegel, D. Jaeger, Y. Ohashi et H. S. Mosher, *J. Org. Chem.* **32**, 2797 (1967).

A partir des documents, répondre aux questions suivantes :

- 1)** Pourquoi est-il nécessaire dans l'industrie pharmaceutique de savoir isoler un énantiomère ?
- 2)** Commercialiser uniquement l'énantiomère non toxique de la thalidomide aurait-il permis d'éviter le drame sanitaire qu'elle a engendré ? Donner la configuration des 2 énantiomères de la thalidomide.
- 3)** On s'intéresse au dédoublement de l'acide 3-méthyl-2-phénylbutanoïque :
 - a)** Quelle la quantité de matière présente initialement en acide (2R)-3-méthyl-2-phénylbutanoïque ?
 - b)** Nommer l'amine, quelle est son rôle ?
 - c)** Quelle est la quantité de matière d'amine ajoutée ?
 - d)** Qui est le réactif limitant : l'amine ou l'acide ? Est-ce normal ?
 - e)** Pourquoi les diastéréoisomères peuvent-ils être séparés par cristallisation ?
 - f)** Au regard de la masse d'acide (2R)-3-méthyl-2-phénylbutanoïque obtenue, donner le rendement de cette résolution.
 - g)** Pourquoi ce rendement n'est-il pas de 100% ?

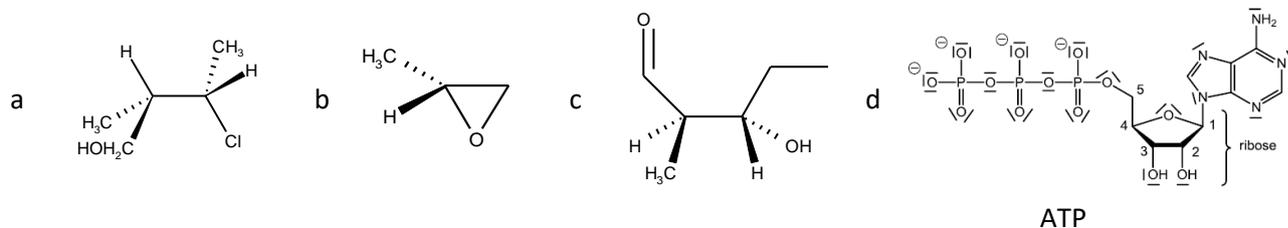
9 Travaux dirigés

Exercice 1 : atomes de carbone asymétriques

Indiquer, dans chacune des molécules suivantes, les éventuels atomes asymétriques :

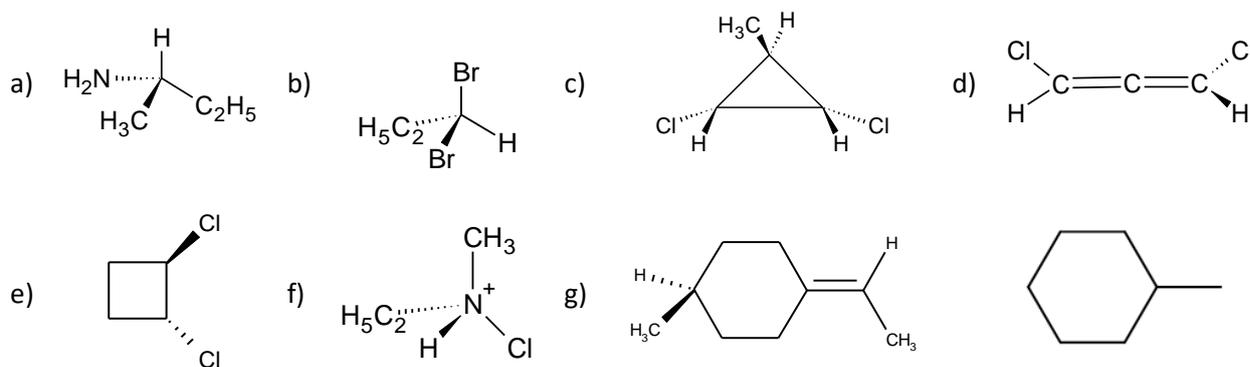
- 2-méthylbutan-1-ol
- pentan-3-ol
- pentan-2-ol
- acide 2-aminopropanoïque
- 2-chloropentan-3-ol
- 3-méthylcyclopentan-1-ol
- 1-méthylcyclohexan-1-ol
- hexan-2-one

Exercice 2 : configuration d'atomes de carbone asymétriques



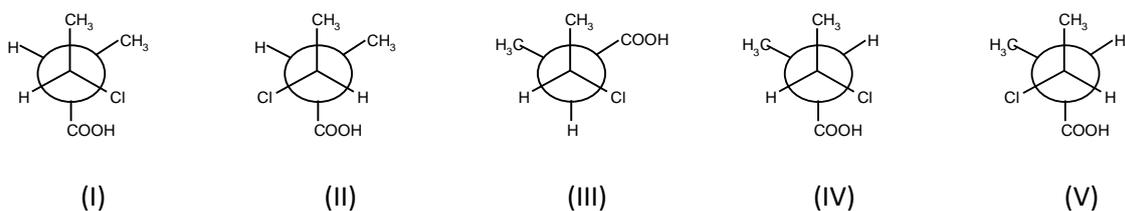
Exercice 3 : chiralité

Indiquer si les molécules suivantes sont chirales ou non.



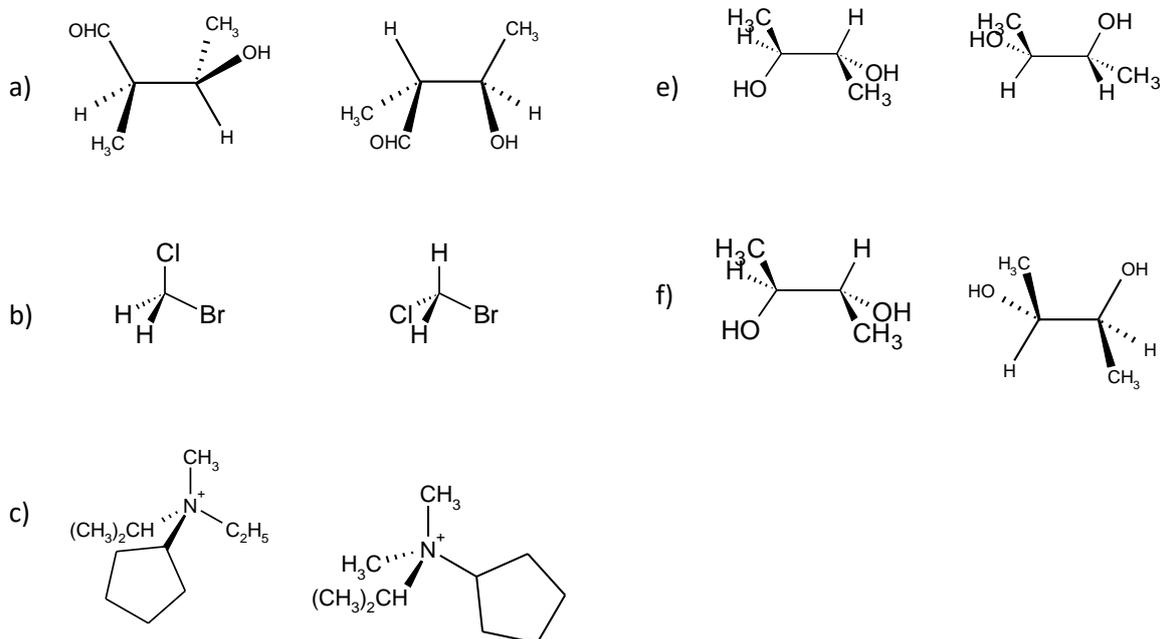
Exercice 4 : relations de stéréoisomérisation

Préciser la relation de stéréoisomérisation existant entre chacune des représentations suivantes.



Exercice 5 : relations d'isomérisation

Donner la relation d'isomérisation liant chacun de ces deux composés.

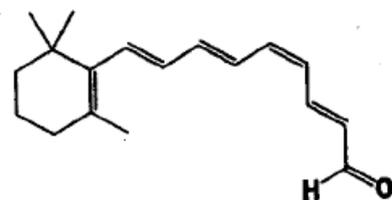


Exercice 6 : Analyse conformationnelle de la molécule de propane

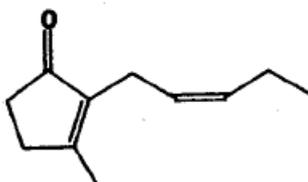
1. Représenter les conformations particulières (décalée et éclipsée) que l'on peut l'on peut obtenir par rotation autour de la liaison C_1-C_2 du propane
2. Situer leurs énergies relatives et représenter l'allure de la courbe de variation de l'énergie potentielle de la molécule en fonction de l'angle de torsion.

Exercice 7 : Diastéréoisomérisation Z et E

- Dessiner les molécules de (E)-2-chlorobut-2-ène et de (Z)-2-chlorobut-2-ène.
- Donner le stéréodescripteur des doubles liaisons dans les molécules suivantes :
- 1) cis-rétinal (molécule qui absorbe la lumière pour nous permettre de voir).



- 2) jasmone (molécule odorante caractéristique du jasmin)



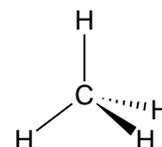
FORMULAIRE

- **Représentation de CRAM d'un carbone tétraédrique :**

Des angles de 109° pour les liaisons carbone-carbone

Deux liaisons dans le plan (d'angle de 109°)

Deux liaisons dans l'espace : Une dirigée vers nous (en trait plein) qui masque l'autre dirigée vers l'arrière (en trait pointillé)



- **Représentation de Newman :**

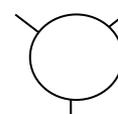
- Le carbone au premier plan (ou devant) est représenté par le symbole :

Ces trois traits représentent les 3 liaisons qui lient l'atome de carbone à 3 groupements
Au bout de chaque trait, placer les groupements dans leur bonne position.



- Le carbone en arrière-plan (ou derrière) est représenté par le symbole :

Ce rond indique qu'il est masqué par le carbone au premier plan. Ainsi, la jonction des 3 traits (liaison du carbone arrière) nous est invisible sur ce symbole.
Au bout de chaque trait, placer les groupements dans leur bonne position.



Il est essentiel de préciser dans quel axe on place son regard : Indiquer « C₁ C₂ »

- **Règle de Cahn Ingold Prélog**

1. On classe les atomes de rang 1 (atomes directement liés à l'atome de carbone asymétrique ou à un des C de la liaison C=C) en donnant priorité aux atomes de plus grand numéro atomique Z.
2. Si il y a indétermination au rang 1, il y a les atomes de rang 2, 3 ... etc ; à la première différence au rang 2, l'atome prioritaire impose la priorité du groupe.
3. Une liaison multiple d'un atome A de rang p avec un atome B de rang p + 1 est considérée comme autant de liaisons entre cet atome A et l'atome B ou des atomes B « fictifs » appelés ses **répliques**. Ces atomes répliques, notés entre parenthèses, ne sont pas engagés dans d'autres liaisons.

- **Stéréodescripteur R ou S**

Soit un atome de carbone asymétrique dont les substituants sont classés par ordre de priorité selon les règles de Cahn, Ingold et Prélog : $a > b > c > d$.

L'observateur regarde dans l'axe $C^* - d$, d dirigé vers l'arrière.

Si la séquence a, b et c est vu dans le sens des aiguilles d'une montre, la configuration est dite **R**.

Dans le cas contraire, la configuration est dite **S**.

- **Énantiomérisation**

La chiralité est la propriété d'un objet de ne pas être superposable à son image dans un miroir plan. On dit que cet objet est chiral.

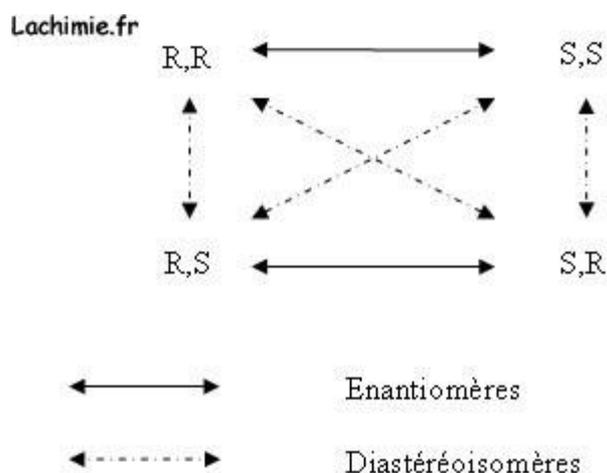
Deux molécules sont énantiomères si elles sont chirales et l'image l'une de l'autre dans un miroir

- **Diastéréoisomérisation**

Deux stéréoisomères de configuration non énantiomères sont diastéréoisomères.

- **Nombre de stéréoisomères**

Une molécule possédant n carbones asymétriques a **au maximum** 2^n stéréoisomères



- **Stéréodescripteurs Z et E :**

Soient les groupes a, a', b et b' tels que : $a > b$ et $a' > b'$.

	<p>Les 2 groupes prioritaires sont placés de part et d'autre de l'axe de la liaison double. ⇒ Position trans, configuration E</p>
	<p>Les 2 groupes prioritaires sont placés du même côté de l'axe de la liaison double. ⇒ Position cis, configuration Z.</p>

Organigramme de recherche d'isomères

Soit 2 structures A et B de même formule brute :

