

Cours de chimie Organique.

Chiralité et énantiométrie

Définitions

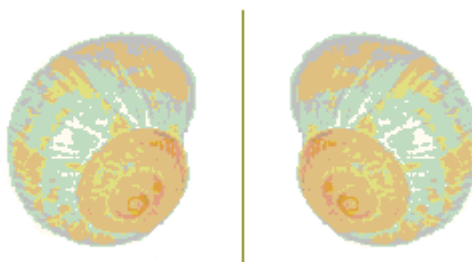
La *constitution* d'une entité moléculaire précise la nature et les modes d'union des atomes formant cette entité, en incluant la multiplicité des liaisons sans tenir compte de leur disposition dans l'espace.

La *configuration* d'une entité moléculaire est la disposition spatiale des atomes ou des groupes d'atomes de cette entité. Ce terme est propre aux stéréo-isomères dont l'isomérisation n'est pas due à des différences de *conformations*.

L'étude structurale des stéréoisomères est l'objet de la stéréochimie, qu'on appelait autrefois la chimie dans l'espace et dont l'origine remonte aux travaux du chimiste hollandais J. H. van't Hoff et du chimiste français J. A. Le Bel qui émirent indépendamment en 1874 l'hypothèse du carbone tétraédrique.

Chiralité

Un objet *chiral*, en particulier une entité moléculaire chirale, n'est pas superposable à son image dans un miroir plan. C'est le cas de chacune des coquilles d'escargots représentées ci-dessous.



La chiralité est une caractéristique intrinsèque d'une entité moléculaire liée à l'absence de certains éléments de symétrie. Le mot *chiralité* vient du grec *cheir* qui signifie main. On en retrouve la racine dans le mot chiromancie qui est une activité assez éloignée des préoccupations des scientifiques. Ce terme a été introduit par Lord Kelvin en 1904 dans son livre : *Baltimore Lectures on Molecular Dynamics and the Wave Theory of Light* : "I call any geometrical figure, or group of points, chiral, and say it has chirality, if its image in a plane mirror, ideally realized, cannot be brought to coincide with itself."

Une approche historique du concept de chiralité est développée dans la conférence prononcée en 1975 par Vladimir Prelog à l'occasion de l'attribution de son prix Nobel. Elle est intitulée "La Chiralité en Chimie" [1].

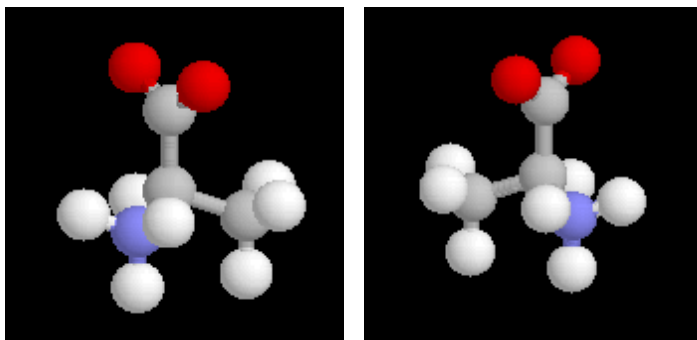
Enantiométrie

L'objet chiral et son image, elle-même chirale, sont appelés *énantiomères*. On nomme

énantiomérisme la *relation* entre ces deux structures. Notons que les énantiomères étaient souvent appelés naguère des inverses optiques en raison de leurs pouvoirs rotatoires spécifiques opposés.

Deux stéréoisomères non énantiomères sont appelés diastéréo-isomères.

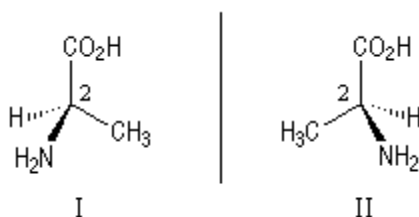
L'alanine naturelle est la molécule représentée à droite (II) mais on sait synthétiser une autre molécule d'alanine représentée à gauche (I). Ces deux molécules sont images l'une de l'autre dans un miroir plan et non superposables. Ce sont donc des *énantiomères*.



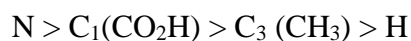
L'alanine naturelle est la molécule représentée à droite. On l'appelle *L*-alanine dans la nomenclature de Fischer.

C'est un composé dextrogyre caractérisé par un pouvoir rotatoire spécifique : $[\alpha]_D = 32,3^\circ$ (AcOH).

Ces énantiomères sont représentés ci-dessous en utilisant le mode de représentation de Cram.



La configuration absolue d'une entité moléculaire chirale ou d'un groupe chiral est la disposition spatiale des atomes ou des groupes d'atomes qui distingue cette entité ou ce groupe de son image dans un miroir. Les configurations absolues des énantiomères de l'alanine permettent de les distinguer au moyen des stéréodescripteurs *R* et *S*, obtenus par application des règles de Cahn, Ingold, Prelog.



Molécule	I	II
Configuration absolue	<i>R</i>	<i>S</i>

L'alanine naturelle est donc l'acide (+)-(2*S*)-2-aminopropanoïque.

Chiralité et symétrie

Opérations de symétrie

Une structure possède une *axe inverse de symétrie* S_n si en effectuant une rotation de $2\pi/n$

autour d'un axe puis une symétrie plane par rapport au plan perpendiculaire à cet axe, on retrouve une structure superposable à la structure originale. Deux cas particuliers de symétrie S_n sont particulièrement importants :

- un axe de symétrie S_1 est équivalent à un plan de symétrie ;
- un axe de symétrie S_2 est équivalent à un centre de symétrie.

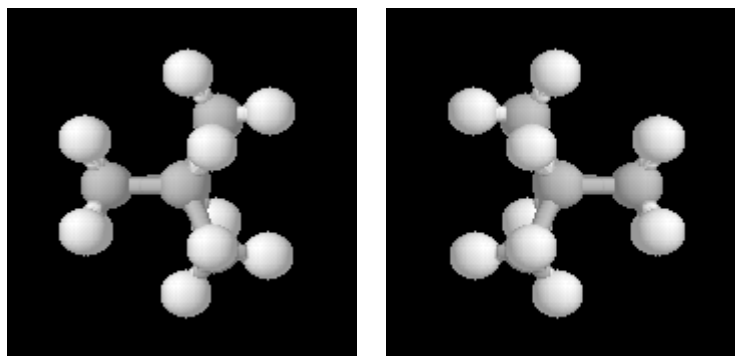
Elément de symétrie	S_1	S_2	S_n
Equivalence	plan (s)	centre (i)	axe inverse (S)

Conditions de chiralité

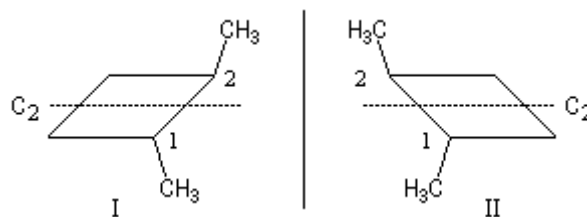
Pour qu'une structure soit chirale, elle doit être *dissymétrique*, c'est à dire pas trop symétrique, mais pas nécessairement *asymétrique* ce qui signifierait une absence totale de symétrie. D'une façon plus précise, la chiralité implique l'absence :

- de plan de symétrie ;
- de centre de symétrie ;
- d'axe inverse de symétrie supérieur à deux.

Puisque l'existence d'un plan de symétrie correspond à un axe S_1 et celle d'un centre de symétrie à un axe S_2 , on voit que l'existence chiralité est subordonnée à l'absence d'éléments de symétrie S_n . On notera que la chiralité est parfaitement compatible avec l'existence d'un axe de symétrie ordinaire noté C_n .

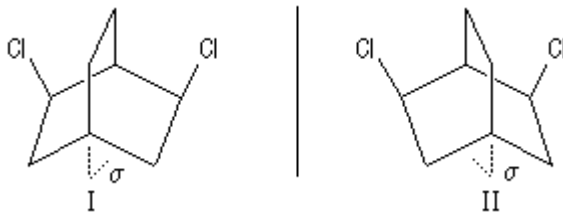


Les molécules I et II sont chirales et énantiomères. Elles possèdent un axe de symétrie C_2 .

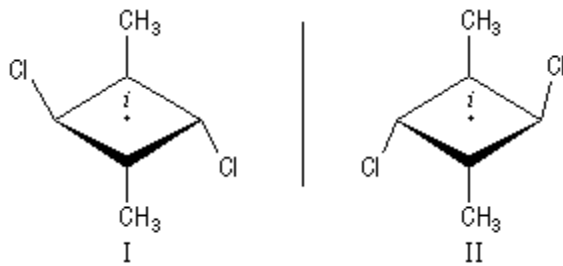


Ces dernières années, de nombreuses molécules de symétrie C_2 ont été utilisées comme ligands dans la préparation de catalyseurs chiraux permettant des synthèses énantiosélectives. Le premier exemple de ce type, dû au chimiste français H. Kagan en 1971 est le ligand DIOP obtenu à partir d'acide tartrique chiral. Un autre exemple est le ligand BINAP de Noyori.

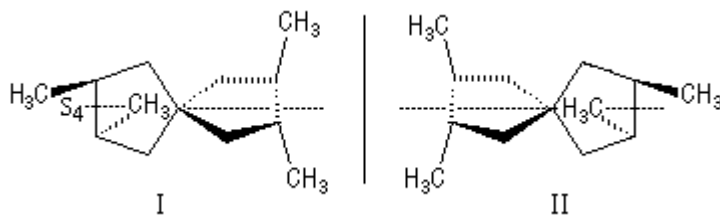
Exemples



Les molécules I et II sont images l'une de l'autre dans un miroir et superposables. Elles sont *achirales* car elles possèdent un plan de symétrie passant par le pont.



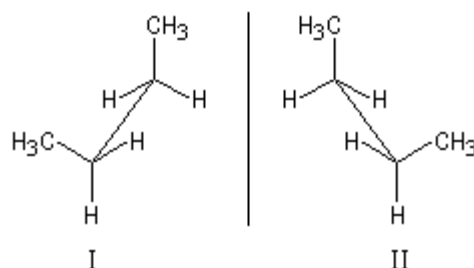
Les molécules I et II sont images l'une de l'autre dans un miroir et superposables. Elles sont *achirales* car elles possèdent un centre de symétrie au milieu du cycle. On passe de I à II en tournant la structure autour d'un axe passant par le centre du cycle.



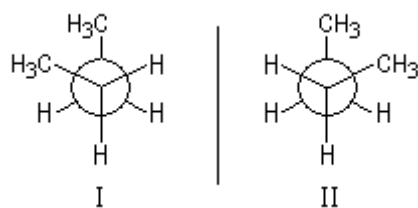
Les molécules I et II sont images l'une de l'autre dans un miroir et superposables. Elles sont *achirales* car elles possèdent un axe inverse de symétrie S_4 passant par l'atome de carbone central et le milieu de chaque cycle. On passe de I à II en tournant de 90° autour de cet axe.

Chiralité et conformation

Certaines conformations d'une molécule de configuration donnée peuvent être chirales. La conformation synclinale du butane, considérée comme une structure figée, est chirale. Les structures I et II sont donc énantiomères.



Cela est aussi visible sur la projection de Newman de la molécule :



Ces structures ont la *même énergie potentielle microscopique*. La barrière d'énergie qui les sépare est relativement faible et, à la température ordinaire, les populations moyennes des molécules I et II sont égales. Dans ces conditions, les propriétés du butane à l'échelle *macroscopique* sont celles d'une molécule *achirale*.

Pour qu'une molécule soit configurationnellement chirale, il faut que *toutes ses conformations* le soient.

D'autres exemples de cette situation sont fournis par l'acide mésotartrique ainsi que le (*cis*)-1,2-diméthylcyclohexane et la *cis*-décaline.

Molécules possédant un centre chiral

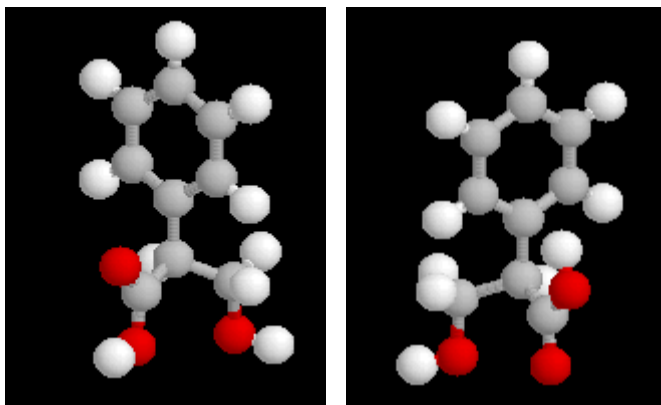
Définition

On appelle *centre chiral* un atome maintenant un ensemble d'atomes ou de groupes d'atomes dans une disposition non superposable à son image dans un miroir.

Atome de carbone asymétrique

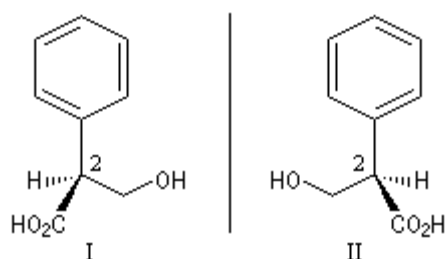
Un exemple classique de centre chiral est celui d'un atome de carbone relié à quatre groupes différents. Il est appelé, traditionnellement, atome de carbone *asymétrique*. L'appellation carbone asymétrique, introduite par van't Hoff fait référence aux structures comportant un atome de carbone de ce type, qui ne possèdent aucun élément de symétrie et qui sont donc asymétriques. Un atome asymétrique, centre chiral, avec ses substituants, constitue un exemple de groupe stéréogène car il peut être considéré comme à l'origine d'une stéréoisomérisation.

On a déjà présenté le cas des molécules d'alanine énantiomères. Examinons un deuxième exemple. Il existe deux énantiomères de l'acide tropique représentés ci-dessous : I (à gauche) et II (à droite).



L'atropine, un alcaloïde extrait de la belladone, est un dérivé de l'acide tropique. Ce composé possède la remarquable propriété de dilater la pupille de l'œil. Il était utilisé au XVII^{ème} siècle par les femmes italiennes dans le but d'augmenter la profondeur de leur regard. De là vient le nom de belladonne : *bella dona* qui signifie jolie femme en italien.

Les formules développées de ces énantiomères sont dessinés ci-dessous en utilisant le mode de représentation de Cram.



Les configurations absolues des énantiomères possédant un atome de carbone asymétrique sont nommées de façon systématique en utilisant les règles de Cahn, Ingold, Prelog.



Molécule	I	II
Configuration absolue	S	R

Le composé I sera nommé : acide (2*S*)-2-phényl-3-hydroxypropanoïque.

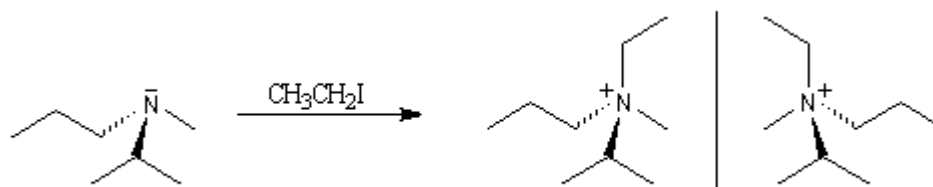
Retenons que l'existence d'un atome de carbone asymétrique, et un seul, dans une molécule est une *condition suffisante* de chiralité. Ce n'est *pas une condition nécessaire*. Les allènes, les spiranes, constituent des exemples de molécules chirales sans atome de carbone asymétrique.

Atome d'azote

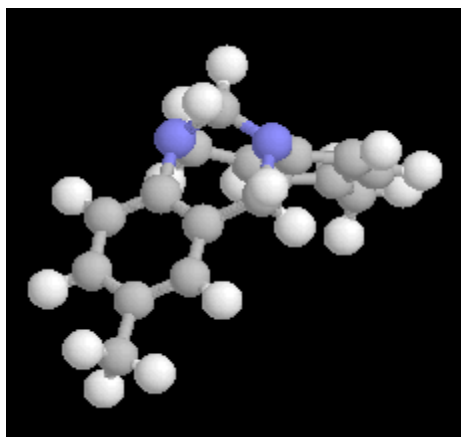
Les amines tertiaires substituées par des groupes différents, sont chirales. A la température ordinaire, les deux énantiomères ne peuvent généralement pas être séparés en raison de l'inversion de configuration rapide de l'atome d'azote.



La réaction entre une amine tertiaire et un dérivé halogéné est appelée alkylation d'Hofmann. Elle fournit un ion ammonium quaternaire qui est chiral si les quatre groupes sont différents. On peut alors, théoriquement au moins, séparer les deux énantiomères.



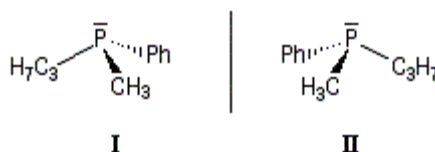
Dans certains cas, l'inversion de l'atome d'azote peut être ralentie ou même bloquée par suite d'une configuration particulière de la molécule. C'est le cas quand l'atome d'azote est engagé dans un système ponté ou à l'intérieur d'un petit cycle comme dans les aziridines substituées à l'azote



La base de Tröger est un composé polycyclique dans lequel deux atomes d'azote forment un pont. La rigidité de ce système polycyclique empêche l'inversion de l'atome d'azote. Le mélange racémique des deux énantiomères de ce composé a été dédoublé par le chimiste suisse d'origine croate V. Prelog en 1956.

Atome de phosphore

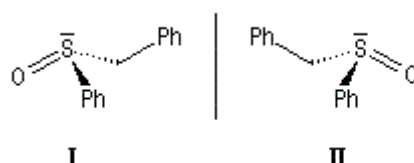
Les phosphanes substitués par des groupements différents sont chiraux. La hauteur de la barrière d'interconversion est généralement comprise entre 125 et 145 $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$. Elle est suffisante pour qu'on puisse séparer les énantiomères à la température ordinaire. L'inversion pyramidale n'a lieu qu'à une température plus élevée.



C'est en utilisant une phosphine chirale de ce type que le chimiste américain W. S. Knowles a préparé en 1968 un catalyseur chiral permettant la première hydrogénation énantiosélective d'un dérivé du styrène.

Atome de soufre

Les sulfoxydes présentent des barrières d'interconversion encore plus élevée, comprise entre 145 et 185 kJ.mol⁻¹. Le mélange racémique peut être dédoublé en énantiomères à la température ordinaire.



Molécules contenant plusieurs centres chiraux

Lorsqu'il y a plusieurs atomes de carbone asymétriques dans la molécule, celle-ci peut être chirale ou bien achirale car la chiralité est une propriété globale de la structure. Le cas des acides tartriques (*2R, 3R*) et (*2S, 3S*) d'une part et (*2R, 3S*) d'autre part, constituent des exemples de cette situation.

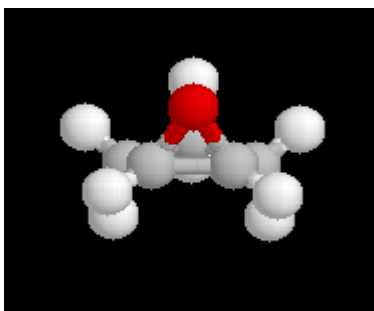
Composés méso

On appelle composé *méso* (du grec *mesos* : milieu), un composé comportant deux centres chiraux de configurations absolues opposées. Il s'agit d'un composé achiral. Son pouvoir rotatoire spécifique est donc nul.

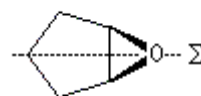
La notion de composé *méso* est très générale :

- en série acyclique on peut citer l'exemple de l'acide (*2R, 3S*)-tartrique ;
- en série cyclique celui du *cis*-(1,2)-diméthylcyclohexane.

Certains époxydes qui possèdent un plan de symétrie appartiennent aussi à cette catégorie. C'est le cas pour le composé ci-dessous.



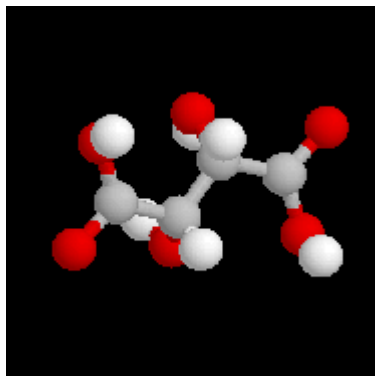
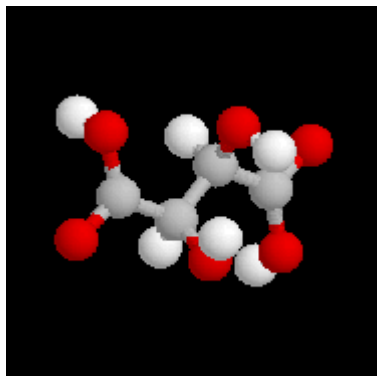
L'époxyde ci-contre est une molécule méso achirale du fait de l'existence d'un plan de symétrie Σ comme l'indique le dessin ci-dessous.



L'ouverture des époxydes méso peut être rendue énantiosélective de différentes manières. En voici deux :

- déprotonation énantiosélective en utilisant une base chirale dérivée de la *S*-proline conduisant à un alcool allylique ;
- addition nucléophile d'azides selon une méthode récente mise au point par E. Jacobsen (Université de Harvard) en présence d'un catalyseur chiral.

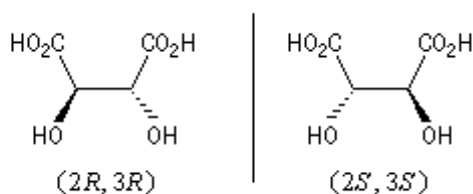
Acides (*2R, 3R*)-tartrique et (*2S, 3S*)-tartrique



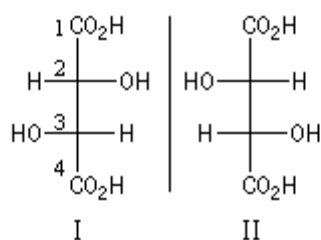
Il existe deux acides tartriques chiraux :

- le (+)-(*2R, 3R*)-2,3-dihydroxybutane-1,4-dioïque (image de gauche) se trouve à l'état naturel dans de nombreux fruits ;
- le (-)-(*2S, 3S*)-2,3-dihydroxybutane-1,4-dioïque (image de droite) est l'énantiomère du précédent.

Ces composés sont dessinés ci-dessous en utilisant la représentation de Cram.



Une représentation utile est la projection de Fischer. Il faut faire attention que contrairement à ce que pourrait laisser croire un examen rapide de ces projections, il n'existe pas de centre de symétrie dans ces molécules. En effet la chaîne carbonée n'est pas plane mais cambrée vers l'arrière.



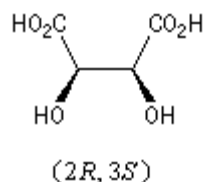
Les configurations absolues sont données par les règles de Cahn, Ingold, Prelog. Ces molécules constituent le couple de configuration relative like (R^*R^*).

Molécule	I	II
Configuration absolue	($2R, 3R$)	($2S, 3S$)

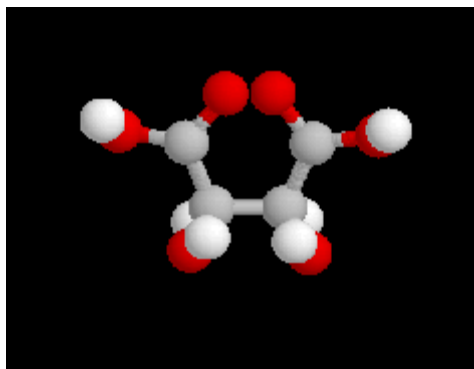
Les acides ($2R, 3R$) et ($2S, 3S$) tartriques sont largement utilisés dans la préparation de nombreux réactifs chiraux. Ils constituent une source de chiralité à la fois pratique et de coût modique. Un exemple est la préparation du ligand DIOP d'un complexe au ruthénium utilisé comme catalyseur d'hydrogénation énantiosélective.

Acide ($2R, 3S$)-tartrique

Bien qu'il y ait deux atomes de carbone asymétriques dans leur molécule, il existe trois et non quatre acides tartriques car les configurations ($2R, 3S$) et ($2S, 3R$) sont les mêmes :



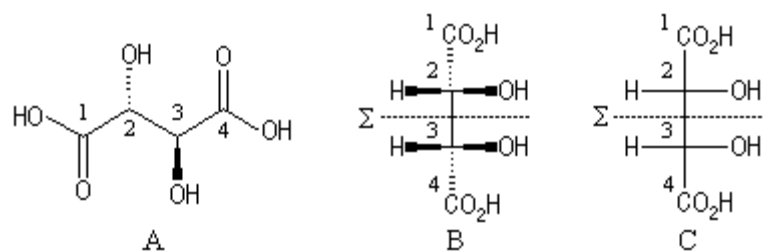
La molécule ci-dessous est superposable à son image dans un miroir. Elle n'est donc pas chirale. Il s'agit d'un exemple de composé méso.



L'acide ($2R, 3S$)-2, 3-dihydroxybutane-1,4-dioïque encore appelé *acide mésotartrique* est un diastéréo-isomère des acides ($2R, 3R$) et ($2S, 3S$) tartriques.

On peut obtenir ses sels par traitement des acides ($2R, 3R$) et ($2S, 3S$) tartriques par une base forte à chaud.

La molécule d'acide ($2R, 3S$)-tartrique, possède une conformation dans laquelle on trouve un *plan de symétrie S* situé entre les atomes de carbone 2 et 3. Ce plan apparaît nettement sur la représentation de Cram de la conformation éclipsée (B) ou sur la projection de Fischer (C) de la molécule.

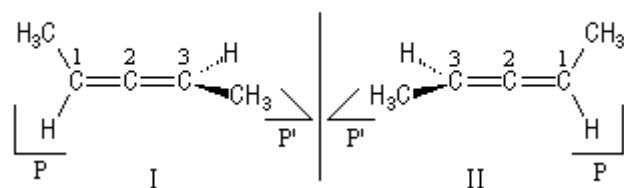


Notons qu'il existe des conformations chirales de l'acide (2R, 3S)-tartrique. Ces conformations possèdent la même énergie potentielle microscopique et elles sont donc en quantités égales. Les propriétés macroscopiques de l'acide (2R, 3S)-tartrique sont celles d'une molécule achirale.

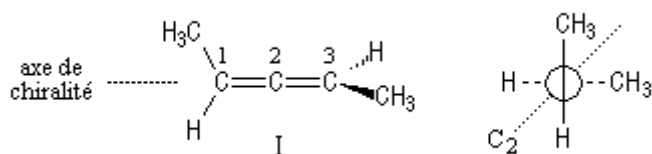
Molécules possédant un axe de chiralité

Allènes

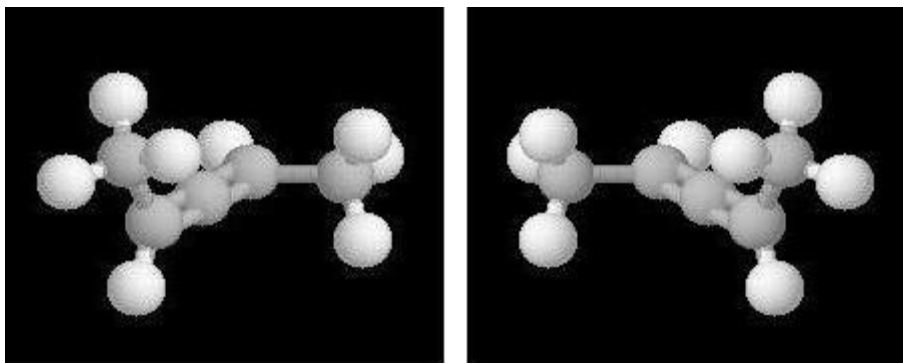
Les allènes sont des diènes cumulés. Ils possèdent un atome de carbone lié par deux liaisons doubles à deux autres atomes de carbone contigus. Les substituants des atomes extrêmes sont situés dans des plans P et P' perpendiculaires. Les molécules I et II sont énantiomères.



La molécule I est représentée en utilisant une projection de Newman suivant l'axe de chiralité.



La nomenclature de la chiralité axiale utilise les stéréodescripteurs *a-R* et *a-S*.

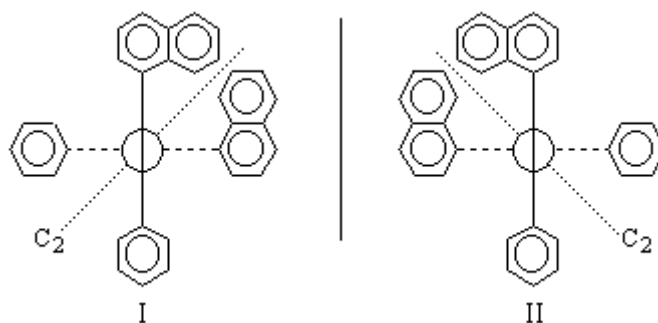


La chiralité des allènes dissymétriques avait été prévue par van't Hoff bien avant que la première séparation effective de deux énantiomères soit réalisée.

- à gauche, la molécule I est le (*aS*)-penta-2, 3-diène ;
- à droite, la molécule II est celle de (*aR*)-penta-2, 3-diène.

Modèle pdb D. Woodcock (Okanagan University)

La première séparation effective de deux énantiomères de ce type a été réalisée par les chimistes anglais P. Maitland et W. H. Mills dans les années 50 sur l'exemple ci-dessous. Les molécules sont représentées en projection le long de l'axe des liaisons doubles.

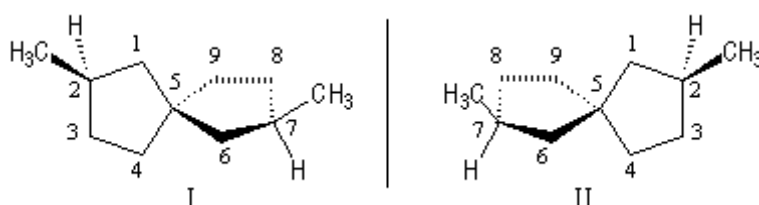


Notons que l'existence de la chiralité axiale n'implique pas nécessairement que la molécule soit asymétrique puisqu'il peut exister un axe de symétrie C_2 suivant la bissectrice de l'angle entre les plans des liaisons. Lorsque les atomes portés par les atomes de carbone terminaux sont différents, les molécules sont asymétriques (groupe C_1).

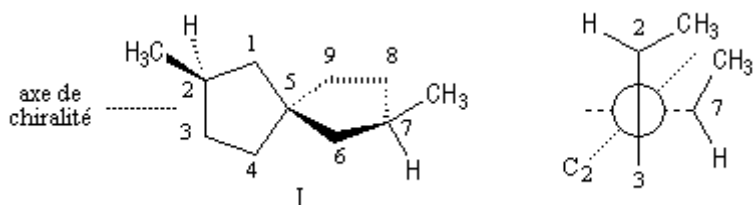
Lorsque deux groupes portés par les atomes de carbone extrêmes sont identiques, la molécule est achirale car elle possède alors un plan de symétrie.

Isomérisie spirannique vraie

Les spirannes possèdent un atome de carbone tétraédrique qui relie deux cycles situés dans des plans perpendiculaires. Les molécules ci-dessous sont les deux énantiomères du 2, 7-diméthylspiro[4, 4]nonane.



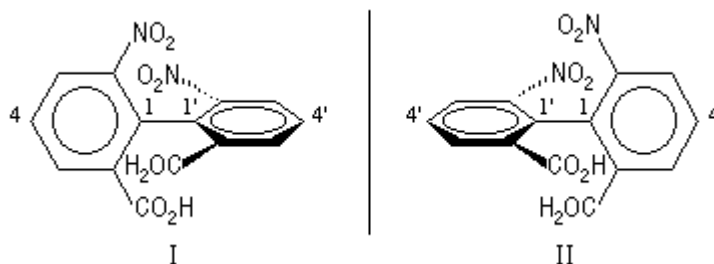
On a représenté ci-dessous la molécule en utilisant une projection de Newman suivant l'axe de chiralité.



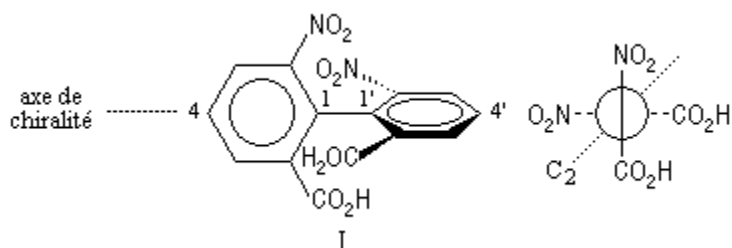
Un spiranne achiral possédant un axe de symétrie inverse S_4 est donné plus haut.

Atropisométrie

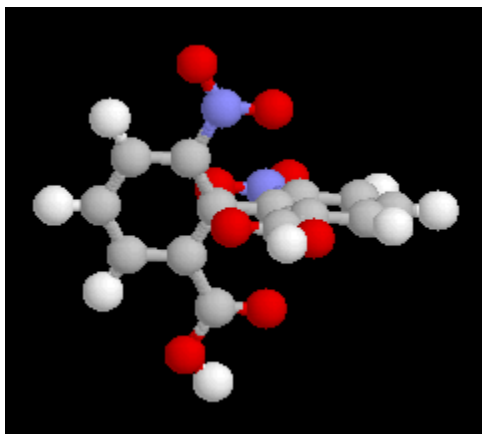
L'atropisométrie constitue un exemple d'énantiométrie lié à l'empêchement de la rotation autour d'une liaison simple. Le mot atropisométrie est formé à partir des mots grecs *tropein*, tourner et *meros*, partie. Les molécules I et II sont énantiomères.



La molécule I est représentée à droite en utilisant une projection de Newman suivant l'axe de chiralité. La structure conserve un axe de symétrie C_2 .



L'encombrement stérique des groupes nitro et acide est tel qu'à la température ordinaire la vitesse d'interconversion est suffisamment faible pour qu'on puisse séparer les deux énantiomères.



La première séparation de deux énantiomères appartenant à la catégorie des atropisomères a été réalisée par les anglais G. H. Christie et J. Kenner en 1922 sur l'exemple de l'acide 6, 6'-dinitro-2, 2'-dibenzoïque représenté à gauche. On a intérêt à observer le modèle en représentation "spacefill" pour visualiser l'encombrement des groupes liés aux phényles.

On passe d'un énantiomère à l'autre par rotation autour de la liaison entre les deux groupes phényles. Selon l'encombrement stérique des groupes fixés sur les cycles, la vitesse d'interconversion est plus ou moins élevée à une température donnée.

Certains atropisomères comme les binaphtyles atropiques sont utilisés comme ligands chiraux du ruthénium dans la synthèse de catalyseurs d'hydrogénation asymétriques en phase homogène. Ces catalyseurs permettent des synthèses asymétriques énantiosélectives avec des excès énantiomériques dépassant 95 %.

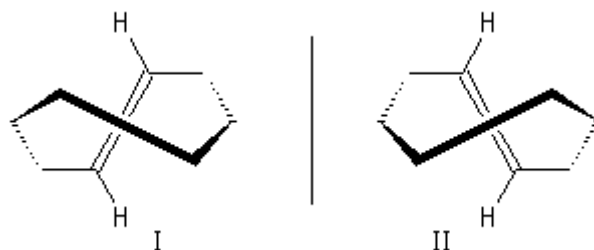
Les problèmes soulevés par la synthèse totale de la vancomycine, un glycopeptide tricyclique, surnommé l'antibiotique de la dernière chance, ont récemment renouvelé l'intérêt pour les méthodes de synthèses stéréosélectives des isomères atropiques. Les solutions apportées par les groupes de D. A. Evans (Université de Harvard) et K. C. Nicolaou (Institut de recherche Scripps) figurent parmi les résultats les plus remarquables obtenus en synthèse organique ces dernières années.

Molécules possédant un plan de chiralité

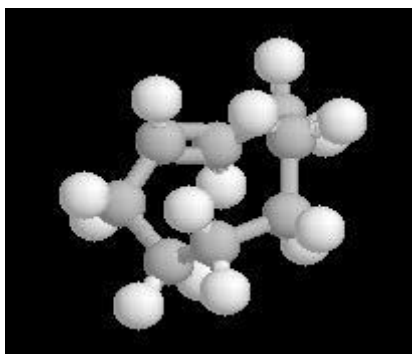
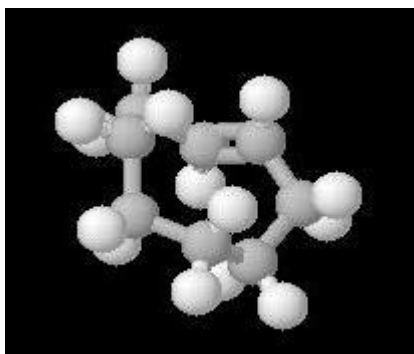
Un plan de chiralité peut être considéré comme résultant de la désymétrisation d'un plan de symétrie par suite d'une ou plusieurs modifications sur la molécule comme par exemple une substitution.

Cyclènes

Les cyclènes sont des hydrocarbures de formule brute C_nH_{2n-2} . Le (*E*)-cyclooctène est le plus petit des cyclènes *trans*. C'est un composé dans lequel la liaison double impose une contrainte importante et une certaine rigidité. L'interconversion entre les énantiomères I et II est rendue difficile car la molécule doit passer par une conformation particulièrement contrainte. Il a été préparé en 1953 par A. C. Cope en mettant à profit la réaction d'élimination d'Hofmann.

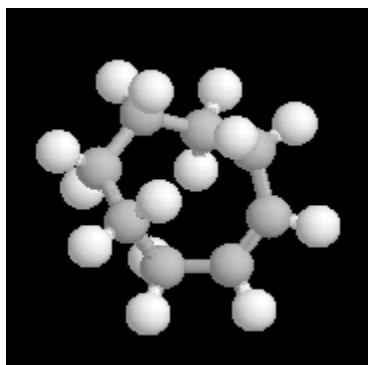
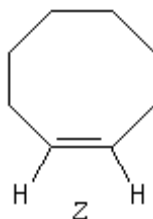


L'interconversion est suffisamment lente à la température ordinaire pour qu'on puisse séparer les énantiomères. Elle ne devient notable qu'à partir de 120 °C.



- à gauche, la molécule I est le (+)-*pS*-cyclooctène ;
- à droite, la molécule II est celle de (-)-*pR*-cyclooctène.

Modèle pdb D. Woodcock (Okanagan University)



La molécule de (*Z*)-cyclooctène, diastéréoisomère des deux précédentes, n'est pas chirale car il existe des conformations qui possèdent un plan de symétrie.

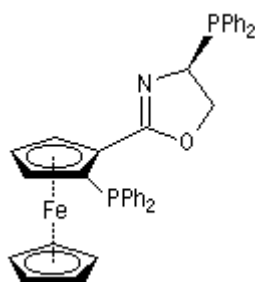
Le (*E*)-cyclodécène possède un cycle plus grand que le (*E*)-cyclooctène et il est par conséquent moins rigide. L'interconversion entre les deux énantiomères est rapide dès la température ordinaire puisque la demi-vie de racémisation est de l'ordre de 5 min à 0 °C.

Stéréochimie des métallocènes

Les métallocènes constituent un groupe important dont le représentant le plus connu est le ferrocène.

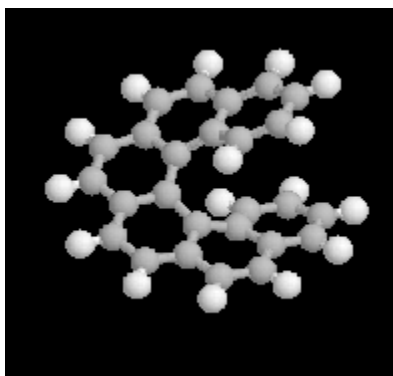
- le ferrocène lui-même est achiral (symétrie D_{5d}) ;
- les dérivés monosubstitués sont achiraux ;
- les dérivés disubstitués sur un cycle sont chiraux et le mélange racémique est dédoublable en deux énantiomères.

L'exemple ci-dessous concerne un ligand chiral utilisé dans certaines additions de Michaël énantiosélectives sur les α -énones.



Hélicité

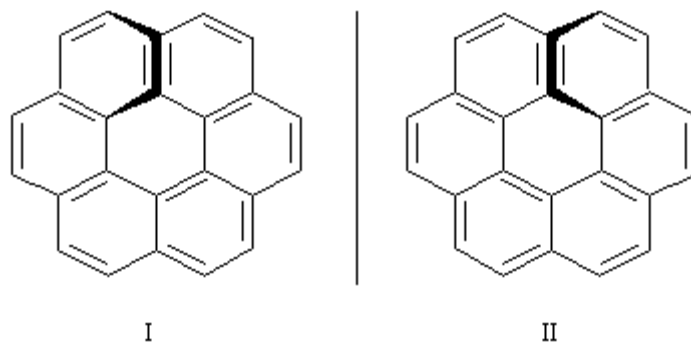
Les hélicènes sont des molécules hélicoïdales constituées de noyaux benzéniques accolés par un côté. Des hélices de différentes longueurs ont été synthétisées.



L'hexahélicène est un enchaînement ouvert de six cycles benzéniques accolés par un côté. La molécule adopte une conformation non plane à cause de la répulsion entre les cycles situés aux deux extrémités de la molécule. La molécule représentée correspond à une hélice *M*.

Les énantiomères correspondent aux deux sens d'enroulement de l'hélice :

- une hélice de pas droit (II) est notée *P* (plus) ;
- une hélice de pas gauche (I) est notée *M* (moins).



Ces énantiomères ont été effectivement séparés par les chimistes américains M. S. Newman et D. Lednicer en 1956. Ils se caractérisent par un pouvoir rotatoire spécifique exceptionnel $[\alpha] = 3700 \text{ }^\circ \cdot \text{g}^{-1} \cdot \text{dm} \cdot \text{cm}^3$.

Cette propriété remarquable a permis à H. Kagan de l'Université d'Orsay, de réaliser la première synthèse asymétrique d'hélicènes chiraux, induite par la lumière polarisée, en 1971. Le pouvoir rotatoire est très élevé bien que le rendement de la réaction soit très faible.

La chiralité liée à l'hélicité est un phénomène très général qu'on retrouve dans de nombreux polymères d'origine biologique comme les protéines et les acides nucléiques.

Distinction entre conformations et configurations

L'existence de l'atropisomérisation montre que la différence entre isomérisation de conformation et isomérisation de configuration est finalement assez théorique. Dans le cas des biphényles substitués, on peut passer graduellement de l'une à l'autre.

- A basse température, la rotation autour de la liaison simple est impossible. Pour passer d'un stéréoisomère à l'autre il faut rompre des liaisons. Ce sont donc deux configurations.
- A température plus élevée la rotation autour de la liaison simple devient possible. Il s'agit donc de deux conformations.

La distinction entre isomère de conformation et isomère de configuration repose essentiellement sur la hauteur de la barrière d'énergie qui sépare les isomères. Cette barrière est souvent faible pour des conformations, ce qui rend impossible la plupart du temps leur séparation effective à la température ordinaire. Elle est par contre nettement plus élevée pour la plupart des configurations si l'on excepte celles qui impliquent certains atomes pyramidaux comme l'azote.

Propriétés physiques comparées des énantiomères

Au sein de deux énantiomères, les distances interatomiques sont égales. Les énantiomères ont des propriétés physiques identiques vis à vis de phénomènes physiques non dissymétriques (fusion, solubilité dans un solvant achiral etc.)

En revanche des énantiomères ont des propriétés différentes vis à vis d'un phénomène physique dissymétrique. En particulier les pouvoirs rotatoires spécifiques des énantiomères sont opposés.

Le mélange équimolaire de deux énantiomères s'appelle mélange racémique.

On donne ci-dessous quelques propriétés des acides (+)-(2*R*, 3*R*)-2,3-dihydroxybutanedioïque et (-)-(2*S*, 3*S*)-2,3-dihydroxybutanedioïque énantiomères ou acides tartriques et de leur mélange racémique.

Composé	TF (°C)	Densité	Solubilité (g/100 g)	[α] (°·dm ⁻¹ ·g ⁻¹ ·cm ³)
(2 <i>R</i> , 3 <i>R</i>)-tartrique	170	1,76	147	+12
(2 <i>S</i> , 3 <i>S</i>)-tartrique	170	1,76	147	-12
mélange racémique	205	1,68	25	0

Mélanges racémiques

Généralités

Le mélange équimolaire de deux énantiomères s'appelle mélange racémique. Les propriétés physiques d'un mélange racémique sont souvent complètement différentes de celles des énantiomères purs. Les pouvoirs rotatoires spécifiques de deux énantiomères sont égaux en valeur absolue mais de signes opposés. De ce fait, le pouvoir rotatoire spécifique d'un mélange racémique est nul par compensation. Le passage d'un composé énantiopur au mélange des deux énantiomères en quantités égales s'appelle racémisation.

La séparation de deux énantiomères d'un mélange racémique s'appelle dédoublement (en anglais : resolution). Le premier exemple de dédoublement d'un mélange racémique a été effectué par le chimiste français L. 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. Ce mélange racémique est constitué d'un conglomérat de cristaux dissymétriques non superposables. 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. La réussite d'une telle méthode de dédoublement reste cependant exceptionnelle. On distingue principalement deux types de mélanges racémiques :

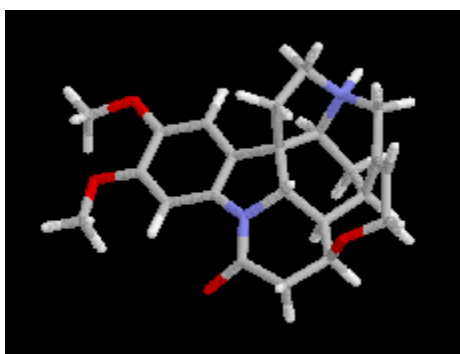
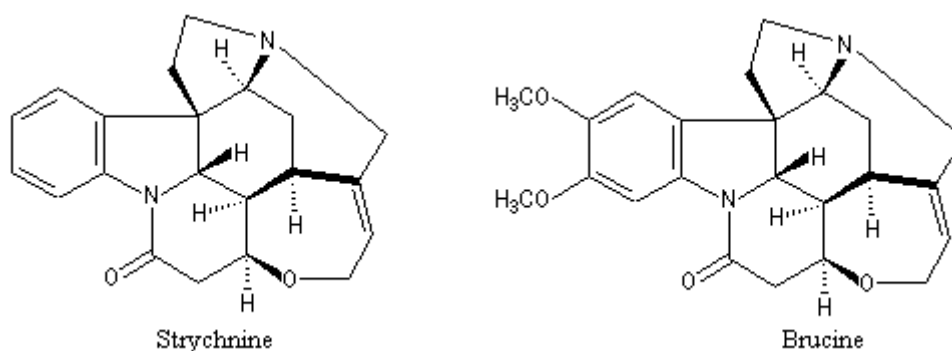
- dans un conglomérat, chaque cristal est composé de molécules énantiopures ;
- dans un racémate, chaque cristal est composé d'une quantité égale des deux énantiomères.

Dédoublement par formation de diastéréoisomères

Une méthode générale de dédoublement d'un mélange racémique consiste à effectuer une

réaction entre les deux énantiomères du mélange et un agent résolvant chiral. On obtient ainsi deux composés diastéréo-isomères dont les propriétés physiques sont différentes. La réaction ne doit évidemment pas modifier la stéréochimie des centres, des axes ou des plans de chiralité.

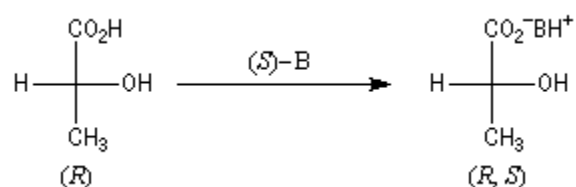
Lorsque les énantiomères possèdent une fonction basique on utilise des agents résolvents acides comme les acides (+)-tartrique et (-)-tartrique. Lorsque les énantiomères possèdent une fonction acide, on utilise des amines chirales comme la brucine ou la strychnine qui existent à l'état naturel. L'inversion de l'atome d'azote de ces composés est rendue impossible du fait de l'existence d'un système ponté rigide à l'exemple de la base de Tröger. Les structures de la brucine et de la strychnine sont données ci-dessous.

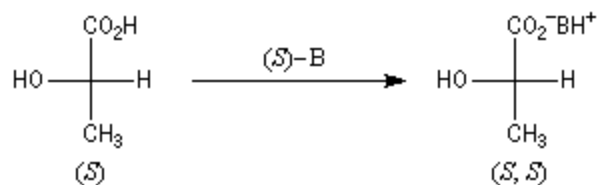


La brucine (image de gauche) et la strychnine sont des alcaloïdes (de *alcali* : base) présents à l'état naturel dans la noix vomique (*strychnus Nux-vomica*), fruit du vomiquier. Ce sont tous les deux des poisons violents. La strychnine a été utilisée dans certains poisons de flèches. Leur structure a été établie par R. Robinson en 1932. R. B.

Woodward en a effectué la synthèse totale en 1954.

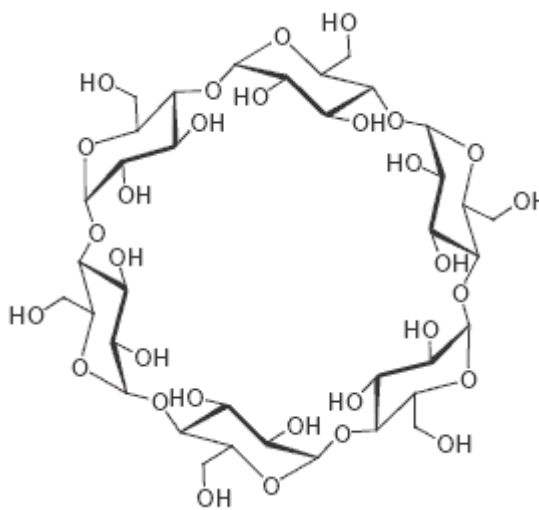
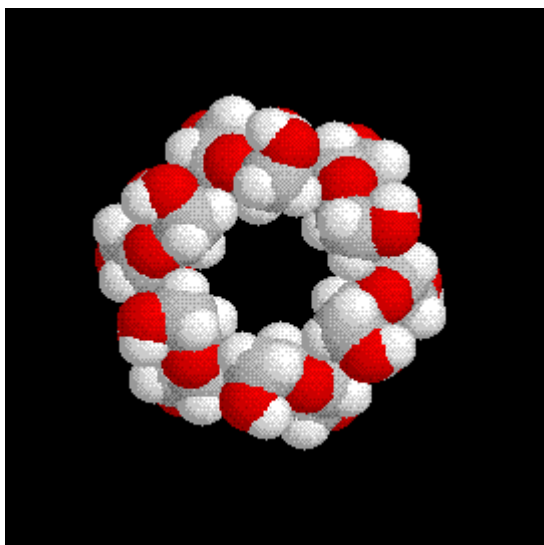
L'exemple ci-dessous concerne le dédoublement de l'acide lactique racémique par la (*S*)-brucine symbolisée par (*S*)-B.





Dédoublément par chromatographie sur phase stationnaire chirale

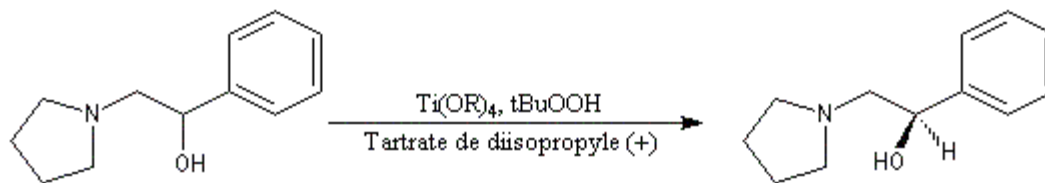
Cette technique relativement récente, qui peut être utilisée à l'échelle industrielle, consiste à utiliser la chromatographie liquide haute performance (HPLC) avec une phase stationnaire chirale. Les cyclodextrines sont fréquemment utilisées. Ces composés sont des molécules cycliques qu'on peut considérer comme des oligomères du glucose. L' α -cyclodextrine, représentée ci-dessous, comporte 6 unités de *D*-glucose, la β -cyclodextrine en comporte 7 et la γ -cyclodextrine 8. Il s'agit d'une structure chirale. La molécule se présente sous la forme d'une cavité dont la géométrie est en tronc de cône ce qui lui permet de jouer le rôle de molécule-hôte. On notera que groupes hydroxyles polaires sont plutôt situés à l'extérieur de cette cavité tandis que l'intérieur de celle-ci comporte des groupes hydrophobes. Deux molécules chirales énantiomères forment avec leur hôte des complexes diastéréo-isomères. Les constantes d'équilibre entre la molécule hôte et la molécule invitée sont donc différentes, ce qui permet de les séparer.



On peut remarquer que la nature de l'interaction entre la molécule hôte et la molécule invitée appartient à la famille des interactions de type supramoléculaire déjà rencontré avec les éthers couronnes et les cryptands.

Dédoublément cinétique

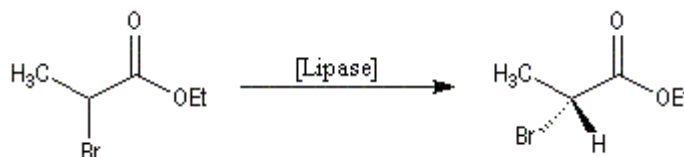
Il est basé sur la différence de vitesse de réaction de chaque énantiomère vis à vis d'un même réactif chirale. Les états de transition correspondants sont des diastéréo-isomères qui possèdent des énergies différentes.



L'excès énantiomérique est supérieur à 95 %.

Dédoublément enzymatique

Le dédoublement enzymatique peut être considéré comme un cas particulier du précédent dans lequel le catalyseur est une enzyme.



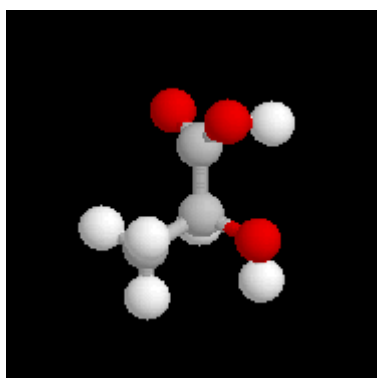
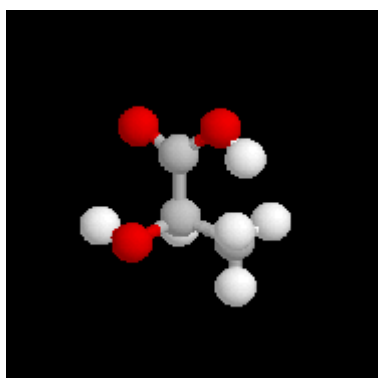
Dédoublément cinétique dynamique

Ce sujet est abordé dans le chapitre consacré à la stéréochimie dynamique.

Propriétés chimiques comparées des énantiomères

Les propriétés chimiques des énantiomères sont les mêmes vis à vis d'un réactif non chiral. En revanche, vis à vis d'un réactif chiral, elles peuvent être très différentes.

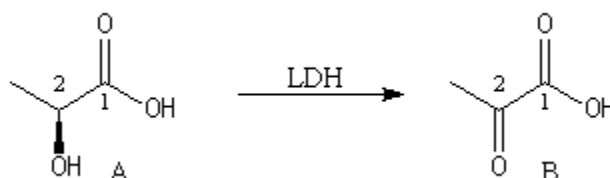
Les pK_a des couples impliquant les acides (2*S*)-2-hydroxypropanoïque et (2*R*)-2-hydroxypropanoïque énantiomères (acides lactiques) sont égaux. Leur vitesses d'estérification par le méthanol sont les mêmes.



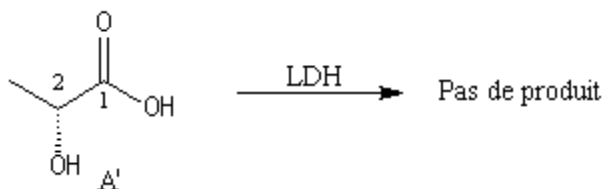
L'acide (2*R*)-lactique est l'acide (2*R*)-2-hydroxypropanoïque, représenté sur l'image de gauche. Il est *lévogyre* (-). Ce composé a été découvert par Scheele dans le lait laissé longtemps à l'air (on dit que "le lait est tourné"). Son énantiomère, l'acide (2*S*)-lactique (image de droite) est *dextrogyre* (+). On le trouve dans le sang. Son accumulation dans les muscles, chez les sportifs soumis à un long effort est à l'origine des crampes. La polymérisation de

l'acide lactique fournit un polymère biodégradable, le PLA.

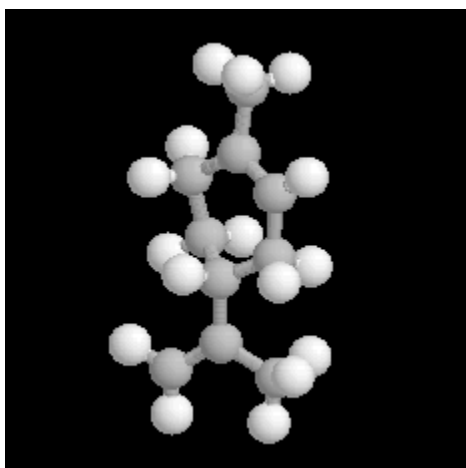
En milieu biologique, l'acide (2*S*)-2-hydroxypropanoïque ou (2*S*)-lactique A peut être oxydé en acide 2-oxopropanoïque ou acide pyruvique B par la forme oxydée du nicotinamide adénine-dinucléotide NAD⁺ grâce à la présence d'une molécule chirale : l'enzyme lactate déshydrogénase (LDH).



Son énantiomère, l'acide (2*R*)-2-hydroxypropanoïque ou (2*R*)-lactique A', dans les mêmes conditions, n'est pas oxydé. Il s'agit d'un exemple de réaction énantiosélective.

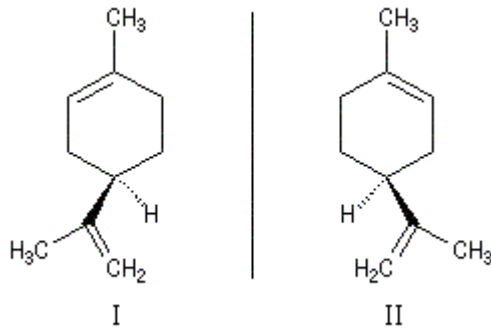


Les mécanismes de la perception des odeurs ne sont pas parfaitement élucidés. On constate expérimentalement que des énantiomères ont des odeurs différentes.

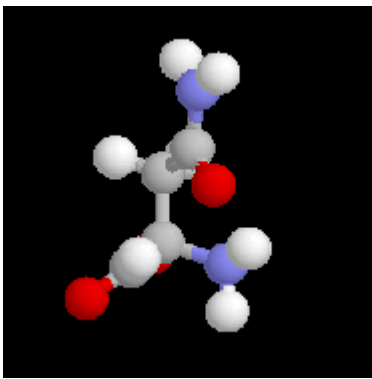


Le limonène est constitué de deux énantiomères qui sont utilisés dans l'industrie des parfums :

- le (*R*)-limonène (image ci-contre) possède une odeur d'orange ;
- le (*S*)-limonène a une odeur de citron.

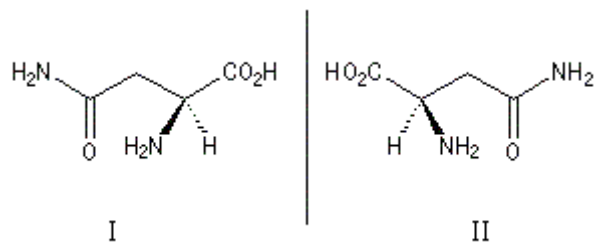


Il en est de même des récepteurs du goût.



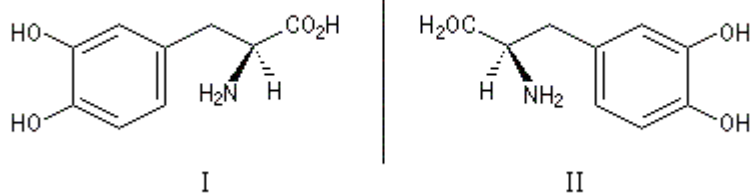
La (*S*)-asparagine (I) représentée ci-contre, se trouve à l'état naturel dans les jeunes asperges auxquelles elle confère une saveur amère caractéristique.

A. Piutti découvrit en 1886 que son énantiomère d'origine synthétique, la (*R*)-asparagine (II), possède un goût sucré.

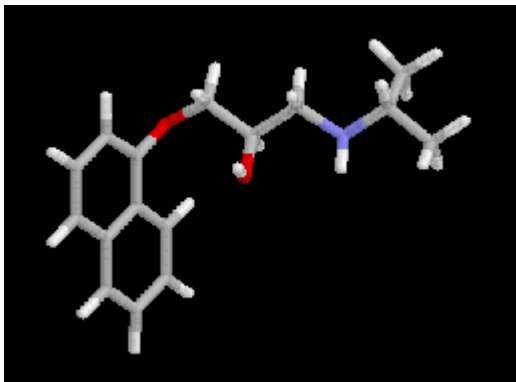


Les propriétés pharmaceutiques de deux énantiomères peuvent être très différentes. Lorsqu'on est certain de l'innocuité de l'énantiomère d'une molécule active, le médicament est prescrit sous forme racémique (ce qui constitue la majorité des cas). Mais il peut arriver que l'un des énantiomères ait une activité thérapeutique complètement différente de celle de l'autre ou bien soit toxique : exemple de la thalidomide.

Un précurseur de la dopamine, utilisé comme traitement dans la maladie de Parkinson, existe sous deux formes énantiomères. Seul l'énantiomère I, appelé L-DOPA a une activité thérapeutique, l'autre est toxique.



Notons qu'il existe des cas où bien que le principe actif soit constitué de l'un des énantiomères pur, une racémisation intervient in-vivo.

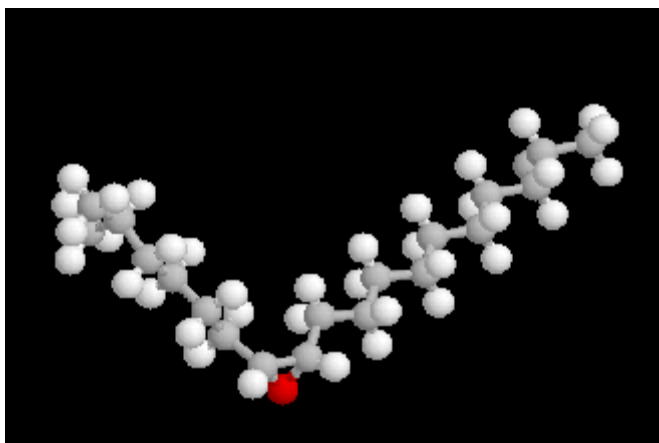
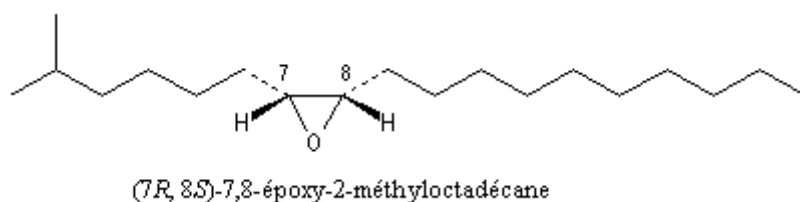


Il existe deux molécules de propranolol énantiomères. Leurs effets physiologiques sont différents :

- le (*R*)-propranolol (représenté à gauche) est un contraceptif ;
- le (*S*)-propranolol est un b-bloquant.

Phéromones

Les phéromones (du grec *phrein* : transférer et *horman* : exciter) sont secrétées par les insectes. Leur activité biologique est généralement liée à une stéréochimie bien définie. La disparlure est une phéromone d'attraction sexuelle représentée ci-dessous :



Le (+)-(7*R*, 8*S*)-7,8-époxy-2-méthyl-octadécane ou disparlure est une phéromone sexuelle du *Bombyx disparate*. Sa structure a été établie par Beroza et coll. en 1970 à partir de 78 000 insectes.

Seul l'énantiomère (+) est actif. L'énantiomère (-) n'a aucune action biochimique même si sa concentration est 10^6 fois plus grande que celle de l'énantiomère (+). Sa synthèse a constitué l'une des premières applications de

l'époxydation de Sharpless.

Le premier exemple d'extraction puis d'identification d'une phéromone d'insecte est celle du bombykol, une phéromone sexuelle du Bombyx du mûrier par A. F. J. Butenandt en 1959. Depuis cette date, de nombreuses phéromones ont été étudiées et synthétisées. La synthèse asymétrique énantiosélective de la frontaline a été réalisée de plusieurs manières. L'une d'entre-elles met à profit la dihydroxylation de Sharpless.

La frontaline est une phéromone d'agrégation de certains coléoptères appartenant à la famille des scolytidae. Parmi ces insectes, le scarabée *Dendroctonus frontalis* Zimmermann (Southern Pine Beetle) est l'insecte le plus destructeur de forêts de pins dans le sud des USA.

L'élucidation de la structure des phéromones et leur synthèse sont à l'origine d'une méthode élégante de contrôle des populations d'insectes. Ce contrôle est très important car certains ravagent des cultures, d'autres transmettent des maladies. La technique consiste à attirer les insectes mâles avec une phéromone synthétique et les détourner ainsi des femelles. Cette méthode entraîne beaucoup moins d'effets secondaires que l'utilisation des insecticides classiques.

Bibliographie

Ouvrages théoriques

- Baltimore Lectures on Molecular Dynamics and the Wave Theory of Light, C. J. Clay and Sons, Cambridge University Press Warehouse, London 1904
- Stereochemistry of Organic Compounds, Ernest L. Eliel and Samuel H. Wilen, Wiley, New York, 1994
- J. March, Advanced organic chemistry, Wiley Interscience.
- F. A. Carey, R.J. Sundberg, Advanced organic chemistry, 3d edition, Plenum Press, 1990.
- H. Kagan, La stéréochimie organique, PUF, 1975.
- J. L. Pierre, Principes de stéréochimie organique statique, A. Colin, 1971.
- A. Kirmann, J. Cantacuzène, P. Duhamel - Chimie organique T 1, A. Colin, 1971.
- K. Mislow, Introduction to stereochemistry, W. A Benjamin, New York, 1966.
- J. Jacques, La molécule et son double, Hachette, 1992.
- J. Jacques, A. Collet, S. H. Wilen, Enantiomers Racemates and Resolutions, Wiley-Intersciences, New York, 1981.

Sur la toile

- [1] Chirality in Chemistry by V. Prelog
- Cours de stéréochimie de J. C. Gressier
- Synthèse des allènes de Doering
- Basic Terminology of Stereochemistry IUPAC Recommendations 1996
- Termes utilisés en stéréochimie
- J. H. van't Hoff The Nobel Prize in Chemistry 1901
- Archives néerlandaises des sciences exactes et naturelles

trans-Cyclooctene by Arthur C. Cope and Robert D. Bach
E. Fischer, The Nobel Prize in Chemistry 1901
A. Butenandt, The Nobel Prize in Chemistry 1939
Helicènes by Hens Borkent
< A>Stereochemicals principles
The Nobel Prize in Chemistry 1939
R(+)- and S(-)-phenylethylamine by Addison Ault.
Lipase Katalysed kinetic resolution of alcohols via chloroacetate esters by A. Schwartz, P. Madan, J. K. Whitesell, and R. M. Lawrence.
Chirality and odour perception
Atropoisomerism, biphenyls and the Suzuki coupling : peptide antibiotics
Louis Pasteur did it for us especially R. G. Kostyanovsky

Articles

Van't Hoff, Le Bel Centennial, O. B. Ramsay, American Chemical Society, Washington D. C., 1975.
A. Collet - Chiralité et médicaments, *Revue du Palais de la Découverte* 237 p 23 (1996).
Asymmetric Synthesis of hexahelicen. *J. Am. Soc.*, 1971, 93, 2353.