

# Chapitre D1. Représentation spatiale des molécules

## Activité 1 : Représentations topologique et de Cram des molécules organiques

Lire le paragraphe 1 du modèle

On considère diverses représentations de molécules organiques.

✎ A l'aide des modèles moléculaires, construire les molécules puis remplir ci-dessous.

| Représentation des molécules | méthanol | Acide 2-hydroxypropanoïque | glycine | (Z)-but-2-ène |
|------------------------------|----------|----------------------------|---------|---------------|
| Formule semi-développée      |          |                            |         |               |
| Représentation topologique   |          |                            |         |               |

Lire le paragraphe 2 du modèle puis remplir la ligne ci-dessous

| Représentation de Cram pour le carbone désigné par la flèche |  |   |   |   |   |
|--|--|---|---|---|---|
| Activité 4   | Possibilité d'avoir deux énantiomères, si oui les représenter      | <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non | <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non | <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non | <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non |
|  | Possibilité d'avoir deux diastéréoisomères, si oui les représenter | <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non | <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non | <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non | <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non |

## Activité 2 : Conformation d'une molécule

Lire les paragraphes 3., 4.1. et 4.2. du modèle

Pour une molécule donnée, les différents arrangements spatiaux des atomes, obtenus par rotation autour d'une liaison simple carbone-carbone ne sont pas tous équivalents du point de vue énergétique.

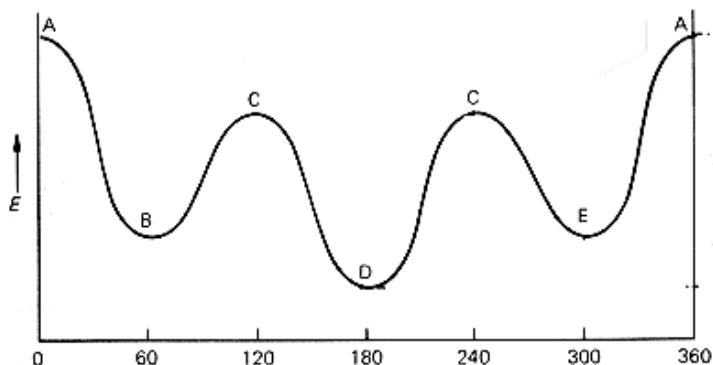
La conformation la plus stable est celle qui correspond à l'énergie minimale ; les atomes ou groupes d'atomes portés par les atomes de la liaison carbone-carbone autour de laquelle se fait la rotation sont alors en général le plus éloignés possible.

Le graphe ci-contre indique la variation de l'énergie potentielle d'une molécule de butane en fonction d'un angle  $\alpha$ .

✎ Construire la molécule de butane avec les modèles moléculaires.

✎ À l'aide des indications données en début d'activités, faire le stéréoisomère le plus stable.

1. En déduire ce que désigne l'angle  $\alpha$  indiqué en abscisse de la courbe.
2. En utilisant la représentation de Cram, représenter le stéréoisomère de conformation le plus stable puis le stéréoisomère le moins stable.
3. Identifier avec les modèles moléculaires les stéréoisomères de conformation désignés par les lettres B, C et E sur la courbe.



**Activité 3 : A propos de chiralité****1. « Le monde de la chiralité »**

« Celui qui n'éclate pas de rire, lorsqu'il se penche pour regarder ses pieds nus, celui-là n'a soit aucun sens de l'humour, soit aucun sens de la symétrie. » C'est par cette phrase humoristique que le mathématicien et philosophe Descartes (1596- 1650) exprima le premier, sans le nommer, le phénomène de **chiralité**. Mais qu'entend-on par chiralité ?

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

Le physicien Lord Kelvin (1824-1907) donna, en 1898, un nom à cette propriété : il l'appela « chiralité ». Ce mot vient du grec « Kheir » qui signifie la main. [...]

Nous vivons dans un **monde chiral**. La chiralité est, en effet, une propriété qui existe à toutes les échelles de grandeur et les formes chirales nous entourent sans que nous en soyons toujours conscients. Par exemple, la rotation des anticyclones se fait dans le sens des aiguilles d'une montre dans l'hémisphère nord et dans le sens contraire dans l'hémisphère sud. De même, on retrouve la chiralité dans l'essence même de la vie puisque la molécule d'ADN enroulée de façon hélicoïdale (hélice  $\alpha$ )<sup>(2)</sup> est chirale.

*L'Actualité chimique, Mars 1995, Claude Gros et Gilles Boni*

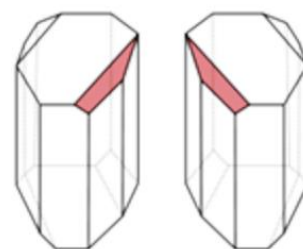
(1) *Enantiomères : se dit de deux objets images l'un de l'autre dans un miroir et non superposables*

(2) *Hélice  $\alpha$  : enroulement en sens inverse des aiguilles d'une montre lorsqu'on parcourt l'hélice dans le sens ascendant*

**2. Pasteur et la chiralité**

Pour les chimistes, Pasteur est en premier lieu considéré comme l'un des pères de la stéréochimie, domaine de la chimie moderne basé sur l'arrangement en trois dimensions des molécules. En séparant manuellement les deux sortes de cristaux d'acides tartriques, Pasteur découvre la dissymétrie moléculaire. Le seul acide tartrique qu'on connaissait à l'époque était un sous-produit classique de la vinification, utilisé dans la teinturerie. Il établit que la dissymétrie de la forme cristalline correspond à une dissymétrie interne de la molécule et montre la relation entre la constitution des cristaux et l'orientation de la lumière polarisée. La notion de chiralité apparaît par la mise en évidence qu'une molécule peut exister sous deux formes dissymétriques inverses l'une de l'autre.

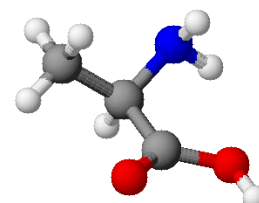
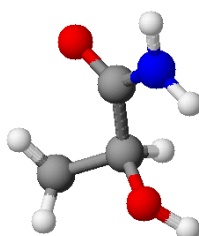
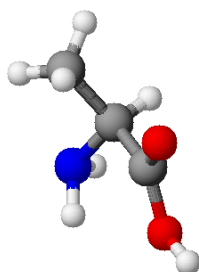
*Extrait du concours « Saga de la chimie moderne » (AIC 2011), ENSCR Rennes*



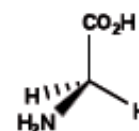
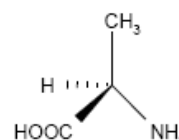
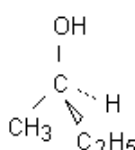
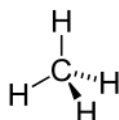
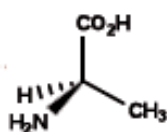
**1.** Représenter l'image dans un miroir (figuré par un pointillé) des objets ou mots ci-dessous. Préciser si ces images sont superposables ou non, s'ils possèdent un axe de symétrie (dans ce cas le représenter). Quels sont en conséquence les objets ou mots chiraux ? (Voir aussi page 256 d'autres exemples pour s'entraîner)

|   |   |   |        |   |
|---|---|---|--------|---|
|  |  |  | Mots : |  |
|   |   |   | TÔT    |   |
|   |   |   | TARD   |   |

**2.** Parmi les trois molécules ci-dessous, deux sont images l'une de l'autre dans un miroir et non superposables. Lesquelles ?



**3.** Parmi les molécules ci-dessous (données en représentations de Cram), trois sont chirales. Lesquelles ?



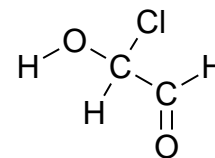
**4.** En déduire une condition portant sur l'un des atomes de carbone de la molécule pour qu'une molécule soit chirale.

**Activité 4 : Molécules chirales, carbone asymétrique, énantiomères, diastéréoisomères...**

Lire les paragraphes 5.1 et 5.2 du modèle.

Vous disposez d'une boîte de modèles moléculaires et d'un miroir.

✎ Construire avec le modèle moléculaire la molécule ci-contre.



1. Indiquer sur le schéma par une étoile \* le carbone asymétrique.

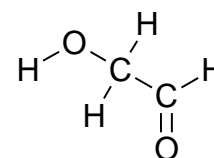
2. Représenter cette molécule en représentation de Cram (on mettra les deux carbones et l'oxygène dans le plan de la feuille).

✎ Placer la molécule construite devant le miroir plan puis construire une molécule identique à l'image renvoyée par le miroir. Pouvez-vous superposer les deux modèles moléculaires (ne pas hésiter à essayer différents *stéréoisomères de conformation*) ?

3. Représenter face à face les deux molécules avec la représentation de Cram.

4. Refaire la même démarche avec la molécule ci-contre en répondant aux mêmes questions.

Cette molécule est-elle chirale ? Justifier.



Lire le paragraphe 6. du modèle

5. Remplir les deux dernières ligne du tableau de l'activité 1.

**Activité 5 : Stéréoisomères de molécules à deux carbones asymétriques****1er cas**

Le 1-bromo-1,2-dichloro-2-fluoroéthane contient deux carbones asymétriques.

1. Donner une représentation développée de cette molécule.
2. En utilisant la représentation de Cram pour chacun des deux carbones, représenter un stéréoisomère de cette molécule.

✎ Construire le modèle moléculaire du stéréoisomère que vous venez de représenter.

3. En utilisant le §6 du modèle, proposer une représentation de Cram d'un énantiomère du stéréoisomère précédent.
4. Proposer la représentation de Cram d'un troisième stéréoisomère de configuration.
5. Y a-t-il un quatrième stéréoisomère de configuration ?

**Activité 5 - 2<sup>e</sup> cas**

La molécule d'acide tartrique, grâce à laquelle Pasteur fait émerger la notion de chiralité, a pour formule semi-développée HOOC-CHOH-CHOH-COOH. Son nom systématique est l'acide 2,3-dihydroxybutanedioïque.

1. Combien d'atomes de carbone asymétriques sont présents dans la molécule d'acide tartrique.
2. Cette molécule est-elle chirale ?
3. Faire la représentation de Cram du stéréoisomère ayant un plan de symétrie.
4. Rechercher et représenter tous les stéréoisomères de configuration de cette molécule et indiquer leurs relations d'énantiomérisme ou de diastéréoisomérisme.

**Activité 5 - 3<sup>e</sup> cas : deux carbones asymétriques particuliers**

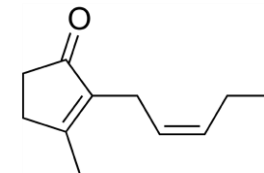
La molécule d'acide tartrique, grâce à laquelle Pasteur fait émerger la notion de chiralité, a pour formule semi-développée HOOC-CHOH-CHOH-COOH. Son nom systématique est l'acide 2,3-dihydroxybutanedioïque.

1. Combien d'atomes de carbone asymétriques sont présents dans la molécule d'acide tartrique.
2. Cette molécule est-elle chirale ?
3. Faire la représentation de Cram du stéréoisomère ayant un plan de symétrie.
4. Rechercher et représenter tous les stéréoisomères de configuration de cette molécule et indiquer leurs relations d'énantiomérisme ou de diastéréoisomérisme.

## Activité 6 : Stéréoisomères de la jasmone

La jasmone est une molécule odorante qui peut être extraite du jasmin.

Sa formule topologique est donnée ci-contre.



- Déterminer le groupe caractéristique présent dans cette molécule.
- Écrire la formule semi-développée.
- A quel type de stéréoisomérisation cette molécule donne-t-elle lieu ? Justifier.
- La jasmone est également obtenue par synthèse. Le produit obtenu est alors un mélange des deux stéréoisomères. Donner la représentation topologique de l'autre stéréoisomère et le nommer.
- Comment peut-on qualifier ces deux stéréoisomères ?
- Que pouvez-vous dire à propos de leurs propriétés physiques et chimiques ?

## Activité supplémentaire pour s'entraîner : Stéréoisomères et médicaments

L'examen des différents médicaments chiraux commercialisés jusqu'à ces dernières années montre qu'il s'agit le plus souvent de **mélanges racémiques** constitués d'égaux proportions des deux énantiomères. Avec le développement de méthodes de **synthèse énantiosélectives** ainsi que le perfectionnement des techniques de séparation, la préparation de quantités importantes de composés optiquement purs a été possible, permettant l'étude des propriétés biologiques propres de chaque énantiomère.

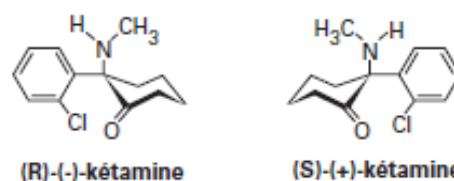
De fait, depuis quelques années, la commercialisation d'un énantiomère pur de préférence au mélange racémique a pris un grand essor. De multiples raisons sont à l'origine de cette orientation. Outre la plus grande facilité d'obtention des énantiomères purs précédemment évoquée, il convient de citer principalement celui de son intérêt thérapeutique, conséquence d'une meilleure prise en compte des propriétés pharmacologiques, toxicologiques, d'effets indésirables et d'interactions médicamenteuses propres à chaque énantiomère. Par ailleurs, cette approche présente un aspect économique pour le fabricant, dans la mesure où un médicament comportant un seul énantiomère en lieu et place du racémique est considéré comme un principe actif nouveau, prolongeant la durée de vie du brevet d'exploitation.(...)

Du point de vue historique, c'est à Jean-Baptiste Biot que l'on doit la découverte, dès 1815, de l'aptitude que possède une substance de **dévier la lumière polarisée** et à Louis Pasteur, dès 1848, celle de l'existence de structures, images l'une de l'autre et non superposables, dénommées **énantiomères ou antipodes optiques**.(...)

D'un point de vue conceptuel, il faut attendre le début du XX<sup>e</sup> siècle pour noter avec Ehrlich l'importance des **rapports entre la structure d'une substance et son activité**. (...) Mais c'est à partir de 1984 que Ariens soulignait l'importance de la stéréoisomérisation en pharmacologie, en considérant que, lorsque l'activité est présente chez un seul énantiomère, l'autre antipode peut être dépourvu d'activité voire donner lieu à des effets indésirables et représenter ainsi par sa présence dans un médicament racémique 50 % d'impuretés.

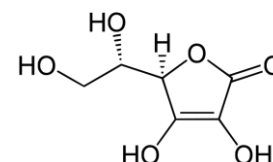
### Exemple 1

La kétamine est un anesthésique général de synthèse de courte durée d'action, employé par voie intraveineuse sous forme racémique. Des études ont montré que la (S)-(+)-kétamine possède un pouvoir anesthésique plus puissant que l'énantiomère (R)-(-). Par ailleurs, ce même isomère (S)-(+) donne lieu à l'apparition de moins d'effets indésirables (agitation, hallucinations) après le réveil.



### Exemple 2

Dans le cas de l'acide ascorbique ou vitamine C seul l'énantiomère L-(+)- est actif tandis que l'acide D-(-)-ascorbique est dépourvu d'action vitaminique.



### Exemple 3

L'activité du salbutamol est mise à profit dans le traitement de l'asthme en raison de son effet bronchodilatateur par action sur la musculature lisse bronchique. Alors que le (R)-(-)-salbutamol ou lévosalbutamol possède l'action bronchodilatatrice, l'énantiomère (S)-(+) est responsable des effets secondaires néfastes tels que le bronchospasme et les effets réagiques sévères. L'usage de l'énantiomère lévogyre est donc préférable au racémique en vue de bénéficier des effets curatifs.

- De quoi étaient composés les différents médicaments chiraux commercialisés il y a quelques années ?
- Quelle propriété physique des énantiomères a permis de procéder à leur distinction ?
- À partir des exemples, indiquer l'intérêt pharmaceutique de n'utiliser qu'un des énantiomères.
- Dans les molécules de kétamine et d'acide ascorbique identifier le (ou les) carbones asymétriques.