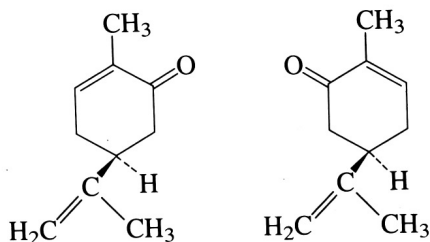


## De la géométrie des molécules à l'odeur de la menthe

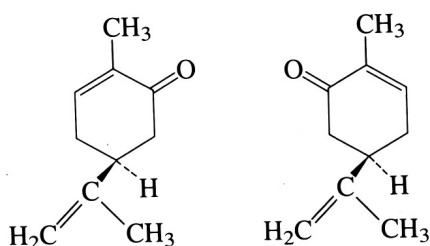
### Carvones (1) ?



### Questions :

- 1) Pourquoi, pour un atome de C impliqué dans une double liaison, les deux autres liaisons (simples) que réalise ce C se positionnent-elles dans un même plan contenant aussi la double liaison et pourquoi toutes ces liaisons s'orientent-elles à  $120^\circ$  les unes des autres ?
- 2) Comment se positionnent les 4 liaisons simples d'un C à simples liaisons ?
- 3) Comment dessiner tout cela avec un minimum de rigueur ? (**la projection de Cram**)
- 4) Qu'est-ce que la stéréochimie ?

### Carvones (2) ?



- 5) Formules brutes ? (*je maîtrise les formules topologiques ?*)

- 6) Qu'appelle-t-on isomères ?

Les différentes catégories d'isomérie :

- n-octane et iso-octane (chaîne) *discussion diesel/super*
- diéthyléther et butan-1-ol (fonction)
- butan-1-ol et butan-2-ol, propanal et propanone (position)

*D'autres exemples à deviner pendant la séance...*

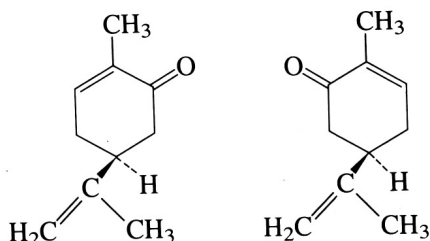
- 7) Les deux carvones, c'est quelle catégorie d'isomérie ?

*Discussion pendant la séance, prise de note indispensable.  
Avions-nous déjà rencontré ce type d'isomérie ?*

8) Mais alors, comment nommer ces deux carvones afin de les différencier ?

*La nomenclature R/S (voir pendant la séance, nous partirons de règles déjà utilisées pour la nomenclature Z/E)*

**Carvones (3) ?**



**Cette petite différence spatiale a-t-elle de l'importance ?**

- Mêmes propriétés physiques (on discutera de ce que l'on considère comme une propriété physique)

*Sauf une : la déviation du plan de polarisation d'une lumière polarisée plane...*

- Odeurs différentes (menthe et fenouil !)

Et c'est grave ??

Discussion : interaction avec l'organisme, récepteurs, etc.  
Cas des molécules à visées thérapeutiques.

9) Recherche web : « thalidomide »

*Un exemple parlant : on ne peut pas se serrer la main avec n'importe quelle main... afin ça dépend aussi de l'autre, de quelle main il présente... Il y a bien plusieurs type d'accrochages entre deux mains, ces différences n'existant pas, par exemple, entre deux morceaux de légo...*

Ainsi, à l'échelle moléculaire, certaines molécules peuvent se fixer sur un récepteur et provoque un effet donné alors qu'une molécule qui est juste stéréoisomère ne pourra pas réaliser le même accrochage.

D'ailleurs à propos de la main... Un peu de cours et de définitions :  
(Vous y trouverez quelques questions et exercices qui seront traités au cours des séances)

## **A- Chiralité**

### *a) Introduction*

*Un objet est dit chiral (ou dissymétrique) s'il n'est pas superposable à son image dans un miroir.*

*kheir : la main en grec. L'image d'une main droite est une main différente, gauche. L'image d'une balle de ping pong est une balle identique : la balle n'est pas chirale. Une tasse à café blanche avec une anse ? Une tasse à café avec un dessin sur un côté ?*

*Au niveau microscopique, il est possible de constater ce phénomène pour certaines molécules.*

### *b) C tétraédrique et chiralité*

*Les 4 liaisons simples que peut réaliser un atome de C se disposent dans l'espace de manière à minimiser les interactions entre les nuages électroniques qui les constituent. Il en résulte une disposition à trois dimensions en tétraèdre (le C est alors dit tétraédrique).*

*Si un atome de C d'une molécule est lié à 4 groupes (ou substituants) différents, la molécule devient chirale !*

### *a) Stéréoisomérisation, énantiomérisation*

*Rappel : deux molécules sont isomères si elles ont la même formule brute mais des formules développées différentes. Les sources d'isomérisation sont diverses : nature de la chaîne (en ligne, ramifiée, ...), nature du groupe caractéristique, position du groupe caractéristique.*

*Nous venons de mettre en évidence une nouvelle catégorie d'isomérisation : l'isomérisation due à la position dans l'espace des atomes (alors que l'enchaînement d'atomes, les positions sur la chaîne, etc. sont les mêmes) : la stéréoisomérisation.*

*Lorsque deux molécules stéréoisomères (différentes à cause de la disposition spatiale des atomes) sont images l'une de l'autre dans un miroir, elles sont dites **énantiomères**.*

### *b) Conclusion*

*Une molécule chirale possède obligatoirement un énantiomère.*

*La source la plus simple de chiralité d'une molécule est la présence d'un C lié à 4 groupes différents, un C asymétrique. (noté souvent « C\* »)*

### *c) Pourquoi est-ce important ?*

*Parce que cette différence, qui semble minime, peut avoir des effets importants sur l'organisme (déjà discuté).*

*10) Un autre exemple célèbre à discuter : nous digérons l'amidon, mais pas la cellulose...)*

## **B - Autres formes de stéréoisomérisation**

Deux molécules peuvent être stéréoisomères l'une de l'autre sans être images optiques l'une de l'autre. Elles sont alors dites diastéréoisomères.

Deux diastéréoisomères peuvent être différenciés par des propriétés physiques traditionnelles (températures de fusion ou d'ébullition, polarité, ...)

a) Isomérisation Z/E pour les alcènes.

Voir cours de physique-chimie de 1<sup>ère</sup> S

b) Plusieurs C asymétriques dans une molécule  
(nous nous contenterons de 2...)

### **11) Représenter en Cram tous les stéréoisomères du 2,3-dichloropentane.**

Contraintes de représentation imposées :

- Liaison C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub> horizontale et dans le plan.
- Les deux liaisons C-Cl dans le plan de la feuille, vers le haut par rapport à la liaison C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub> horizontale.
- Le groupe carboné du C<sub>1</sub>, un groupe CH<sub>3</sub>, sera noté Me (comme « méthyle »).
- Le groupe carboné des C<sub>4</sub> et C<sub>5</sub> sera noté Et (« éthyle »).

### **12) Nommer tous ces stéréoisomères.**

**13) Représenter ces stéréoisomères en projection de Newman (après avoir suivi les explications sur ce qu'est la représentation de Newman)**

14) Recherche web : existe-t-il d'autres méthodes de représentation spatiales des molécules ? (domaine de recherche proposé : les oses en forme ouverte, l'exemple le plus connu étant le glucose)

+ : autres exemples

**Dans les situations qui ont précédé (énantiomérisation, diastéréoisomérisation), nous constatons que le passage d'un stéréoisomère à l'autre suppose obligatoirement la rupture de liaisons suivie de leur reformation. On regroupe ces cas dans la catégorie stéréoisomérisation de configuration.**

### ***C - Stéréoisomérisation de conformation***

*Il existe une autre catégorie de stéréoisomères pour lesquels l'énergie nécessaire permettant de passer de l'un à l'autre est beaucoup plus faible : Les stéréoisomères de conformation. Il s'agit juste ici de donner à la même chaîne (ou partie de chaîne) une forme particulière et de constater l'existence de différentes formes possibles dont certaines sont plus favorables que d'autres, on considèrera donc différentes conformations d'une même molécule. On peut passer d'une forme à l'autre sans casser de liaison dans la mesure où toutes les liaisons sont simples et n'empêche pas la rotation.*

*Discussion : liaisons axiale /transversale, explication du blocage de la « libre rotation » dans les alcènes.*

*Questions :*

*15) Pourquoi la forme la plus stable de l'octane consiste-t-elle en un enchaînement de conformations toutes décalées sur l'ensemble de la chaîne ?*

*16) Pourquoi un plastique du genre celui des bouteilles de coca ramollit lorsqu'on le chauffe ?*

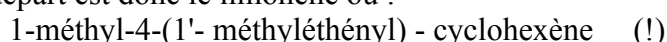
*17) Les acides gras :*

## Annexe 1 : à propos de la carvone

La carvone, sous une de ses formes stéréoisomères, a une odeur évoquant la menthe (en fait, elle pourrait plutôt vous rappeler les chewing-gum à la chlorophylle) cette forme de la carvone est facilement synthétisée à partir du limonène, une molécule qui est à l'origine de l'odeur officielle du citron (attention : pas le goût, l'odeur, celle que l'on sent lorsque l'on ouvre un citron).

### Présentation plus détaillée des deux molécules

Le réactif de départ est donc le limonène ou :



Cette molécule possède un carbone asymétrique (le n°4) et pour réussir notre synthèse nous partons exclusivement du (+) limonène pour lequel la configuration du carbone asymétrique est (R). Ce carbone n'est pas concerné par les réactions effectuées et sa configuration sera donc toujours (R) dans la molécule de carvone (2-méthyl-5-(méthyléthényl)-cyclohex-2-énone, le carbone asymétrique est devenu le n°5.

On synthétise de la carvone (R) qui sent la menthe...Ça tombe bien, la carvone (S) sent le fenouil! C'est très concret et pourtant ! nous aurons du mal à trouver d'autres différences détectables et mesurables entre ces deux isomères.

18) Représenter le limonène (R)

## Annexe 2 : la polarimétrie (mesures à l'aide d'un polarimètre)

### - Réglages préliminaires

ATTENTION : LA CUVE EST TRES FRAGILE -Positionner la cuve de 2 dm vide dans l'appareil et régler l'appareil pour :

- observer correctement les réticules noirs par mise au point de la lunette
- observer l'équipénombre des 2 zones visibles (égalité de l'intensité lumineuse des 2 zones observables) en tournant le bouton approprié.
- Relever la valeur de l'angle  $\alpha_0$  lu (l'appareil n'est pas forcément parfaitement étalonné) : il faudra soustraire cette valeur à toutes les valeurs lues.

### - Dosage

Les solutions étalons  $S_0$ ,  $S_1$ ,  $S_2$ .

On dispose d'une solution mère  $S_0$  de saccharose de concentration massique  $400 \text{ g.L}^{-1}$ . A l'aide d'un matériel adapté et à partir de  $S_0$ , vous réaliserez 50,0 mL d'une solution  $S_1$  de saccharose à  $200 \text{ g.L}^{-1}$  et 100,0 mL d'une solution  $S_2$  de saccharose à  $100 \text{ g.L}^{-1}$ .

Mesures de déviations. On réalisera la série d'opérations pour les trois solutions étalon ainsi que pour la solution d'isostar « 1 sachet pour 100 mL ».

-Rincer la cuve avec la solution qui va être utilisée.

-Remplir la cuve avec la solution, faire « bomber » le liquide, faire glisser la lentille et refermer la cuve (il ne doit pas y avoir d'air).

-Placer la cuve dans l'appareil. L'équipénombre n'est plus réalisée. Faire tourner l'analyseur pour revenir à l'équipénombre. L'angle  $\alpha_{lu}$  est le pouvoir rotatoire de la solution.

-Calculer  $\alpha_{\text{corrigé}}$  qui tient compte du réglage préliminaire.

- Construire la droite d'étalonnage, placer le point correspondant à  $\alpha_{\text{isostar}}$  et déterminer la concentration en saccharose dans la solution testée. Conclure quant à la masse de saccharose dans un sachet.

Remarque :

Si l'angle mesuré consiste en une déviation vers la droite (du point de vue de l'observateur), la molécule est dite dextrogyre (et notée « d », ou « + »)

Si l'angle mesuré consiste en une déviation vers la gauche (du point de vue de l'observateur), la molécule est dite levogyre (et notée « l », ou « - »)

### Annexe 3 : la nomenclature des molécules chirales

#### *1<sup>ère</sup> méthode : règles de Cahn, Ingold et Prelog, règles séquentielles R, S.*

On classe d'abord les 4 substituants selon un ordre décroissant de priorité, par exemple:

a, b, c, d.

On positionne la molécule de manière à voir la liaison C-d partir vers l'arrière.

On considère alors les trois autres substituants, et on regarde dans quel sens on tourne pour passer de l'un à l'autre dans l'ordre de priorité décroissante (a-b-c).

Si on tourne vers la gauche (comme un volant), c'est à dire dans le sens trigonométrique : l'isomère a la configuration absolue S (sinister).

Si on tourne vers la droite, dans le sens des aiguilles d'une montre: l'isomère a la configuration absolue R (rectus)

On peut alors rajouter à la suite du nom: -(R) ou -(S).

Il faut donc savoir comment établir les priorités afin d'établir l'ordre « a, b, c, d »

C'est le numéro atomique (et en cas d'isotopes, le nombre de masse) qui nous guide.

On donne le rang n°1 au substituant lié au C\* par l'atome ayant la plus grande valeur de Z et ainsi de suite.

En cas d'égalité, on regarde les liaisons suivantes pour chaque substituant (on parcourt les chaînes substitutives jusqu'à trouver des différences.

#### *Nombreux exemples et attention aux pièges:*

- il suffit d'un atome "lourd pour prendre la priorité, il ne s'agit pas de considérer le "poids" de l'ensemble d'un substituant.

ex - CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>Cl prioritaire devant CH<sub>2</sub>-COOH

- une double liaison avec un O équivaut à deux liaisons avec un O.

ex: -CH<sub>2</sub>-CHO prioritaire devant -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-OH.

#### *Deuxième méthode: nomenclature D, L (ne pas confondre avec d, l)*

C'est un système plus ancien adapté dans un premier temps aux glucides, on l'a d'abord défini pour le glycéraldéhyde (on a trouvé D pour le d, et L pour le l, mais c'est un hasard et ce n'est pas toujours le cas).

Principe: On projette en Fischer:      - fonction la plus oxygénée en haut  
  - reste de la chaîne en bas  
  - hétéroatome à droite, H à gauche: isomère D  
  - hétéroatome à gauche, H à droite: isomère L

Mettre en relation avec R/S (il y a peut être des exceptions ?)

**Attention: aucun lien entre D/L et d/l (+/-)**



#### **Annexe 4 : Présence de deux centres asymétriques - différentes relations de stéréoisomérisie**

Il y a maintenant deux C\* (nous nous intéresserons essentiellement au cas où ce sont deux C\* voisins), il y a quatre stéréoisomères: le R/R, le R/S, le S/R, le S/S.

Plus largement, avec n C\*, on aura  $2^n$  stéréoisomères, mais attention, il peut y avoir des exceptions...

Remarques:

- **L'exemple de l'acide tartrique, le composé méso.**
- **La nomenclature « érythro/thréo »**

S'il existe une conformation éclipsée telle que les substituants de même rang s'éclipsent mutuellement, c'est l'isomère érythro (R/S ou S/R). Si ce n'est pas le cas, c'est l'isomère thréo (R/R ou S/S).

Origine: toujours les sucres (les oses), en particulier le 2,3,4-trihydroxybutanal (un aldotétrose), il y a l'érythrose et le thréose (représentations)

Remarque: utilisation de la nomenclature D/L pour les sucres à plusieurs centres asymétriques: on applique la règle mais à un seul des C\*: le plus éloigné de la fonction la plus oxygénée. Ainsi, pour le 2,3,4-trihydroxybutanal, on aura:

- le 2R, 3R - D - érythrose (-)
- le 2S, 3S - L - érythrose (+)
- le 2S, 3R - D - thréose (-)
- le 2R, 3S - L - thréose (+)

Il y a donc quatre stéréoisomères

les deux premiers sont inverses optiques: ce sont deux **énantiomères**

les deux derniers: idem

le premier et le troisième sont différents tout en n'étant pas énantiomères l'un de l'autre: ce sont des **diastéréoisomères**.

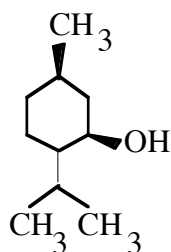
**diastéréoisomérisie: relation de stéréoisomérisie différente de l'énantiomérisie.**

## Annexe 5 exemples

- Alcènes Z/E : le caoutchouc et le gutta-percha
- Cyclanes: 1-bromo-2-cyclobutane
- Lien entre chiralité et activité biologique

Les activités biologiques des molécules organiques sont extrêmement variées et sont très sensibles à leur stéréochimie. Très souvent, un énantiomère donné possède essentiellement toute l'activité biologique, le deuxième énantiomère étant inactif, ou ayant des propriétés biologiques nouvelles. Cette spécificité remarquable tient au fait que les récepteurs biologiques, si complexes soient-ils, sont eux-mêmes chiraux, car ils mettent en jeu des macromolécules à base de polypeptides ou de polysaccharides. Il est donc essentiel de contrôler la synthèse d'un composé à action thérapeutique, afin d'éviter de l'obtenir sous forme racémique. Quelques exemples peuvent servir à illustrer les relations entre la chiralité et l'activité biologique. Le (-)-citronnellol (lévogyre) a une odeur de géranium, alors que le (+)-citronnellol (dextrogyre) a une odeur d'huile de citronnelle. Il a été rigoureusement établi que cette différence d'odeur entre énantiomères n'était pas due à des traces d'impuretés variables selon l'énantiomère considéré. Le (-)-menthol possède l'odeur mentholée bien connue alors que le (+)-menthol est inodore ou a une odeur désagréable (selon les individus). L'asparagine est un acide aminé important : un de ses antipodes (D) a un goût sucré alors que l'autre (L) a un goût amer.

### **Menthol:**



**Carvone** : 2-méthyl-5-(1-méthyléthényl)-cyclohex-2-ènone; le S: odeur de carvi (fenouil)

le R: arôme de menthe.

**Acide lactique** (acide 2-hydroxypropanoïque): dans le sang et les muscles sous la forme d'un seul énantiomère, dans les fruits et les plantes sous les deux formes.

**acide tartrique dextrogyre** (c'est le R, R) est très répandu en tant qu'"acide des fruits", les deux autres stéréoisomères sont rares.

**$\gamma$ -Lindane**, insecticide: il s'agit d'un stéréoisomère du 1,2,3,4,5,6-hexachlorocyclohexane: le aaaaaa en conformation chaise (environ 10-18% du mélange synthétisé par photochloration du benzène).