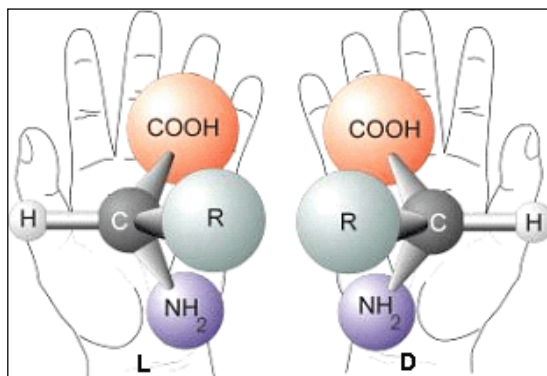


CHAP.01 : STEREOCHIMIE DES MOLECULES ORGANIQUES



Partie B : Stéréodescripteurs Polarimétrie

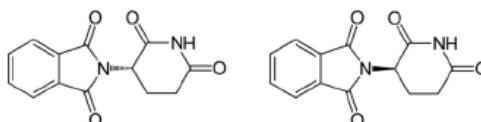
Rappel :

La **configuration** d'une molécule est la **disposition spatiale de ses atomes sans tenir compte des changements de conformation**. Pour changer de configuration, il faut **rompre et reformer des liaisons**. Cette rupture n'est pas possible à température ambiante : **deux configurations sont séparables**, elles n'ont pas exactement les mêmes propriétés : **elles ne correspondent pas à la même molécule**.



Pourquoi est-il nécessaire de nommer les configurations ?

La thalidomide (voir formule ci-dessous) est un médicament qui a été utilisé durant les années 1950 comme sédatif et anti-nauséeux, notamment chez les femmes enceintes. Prescrite sous forme d'un **mélange racémique**, on découvrit qu'il provoquait de graves malformations congénitales. **Seul un des deux énantiomères est dangereux**, le second n'ayant pas d'effet indésirable.



Enantiomère nocif

Enantiomère analgésique sans effets indésirables

Il est donc nécessaire de pouvoir **identifier** (voir document 5 sur la polarimétrie), **nommer** (voir ci-dessous) et **séparer** (voir Activité documentaire sur Dédoublément d'un mélange racémique) ces deux énantiomères.

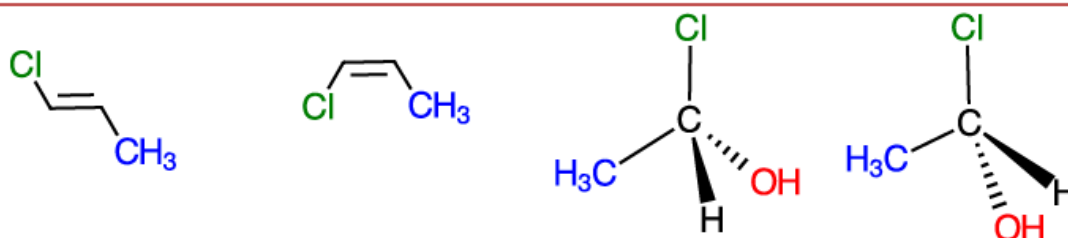


Les chaussures Kickers ont peut être permis aux enfants des années 70 de distinguer leur gauche et leur droite grâce à la pastille rouge posée sous la chaussure gauche et la pastille verte posée sous la chaussure droite.

Depuis l'année 1966, c'est la règle de **Cahn, Ingold et Prelog** qui permet de distinguer non pas deux chaussures, mais deux configurations d'un *centre stéréogène* d'une molécule.

On dit qu'un atome ou un groupe d'atomes est **stéréogène** s'il est à l'origine d'une stéréoisomérisation. Ainsi, la permutation de deux de ses substituants d'un atome de carbone asymétrique ou bien encore la permutation de deux substituants peuvent conduire à des stéréoisomères différents : ce sont alors des **centres stéréogènes**.

Illustration :



Aucune libre rotation n'est possible autour de la double liaison C=C donc si les substituants sont localisés du même côté ou de la double liaison ou bien du côté opposé, ce ne sont pas les mêmes stéréoisomères : **la double liaison C=C est stéréogène.**

En permutant les positions des groupes OH et H, on obtient deux stéréoisomères différents : **l'atome de carbone central est stéréogène.**

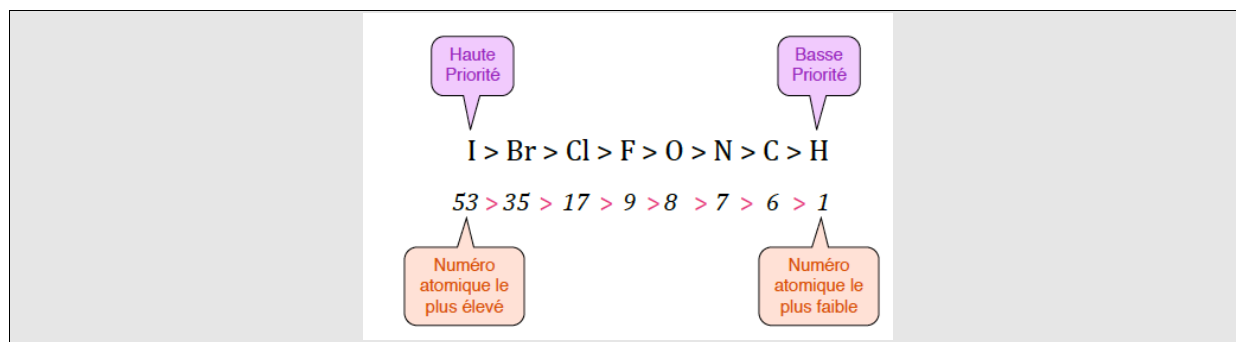
Comment précisément distinguer les 2 configurations d'une double liaison ou bien les 2 configurations d'un atome de carbone asymétrique ?

Document 1 : Règles séquentielles de Cahn, Ingold et Prelog (règles C.I.P.)

But : Classer par ordre de priorité décroissante les groupes d'atomes liés à un atome central.

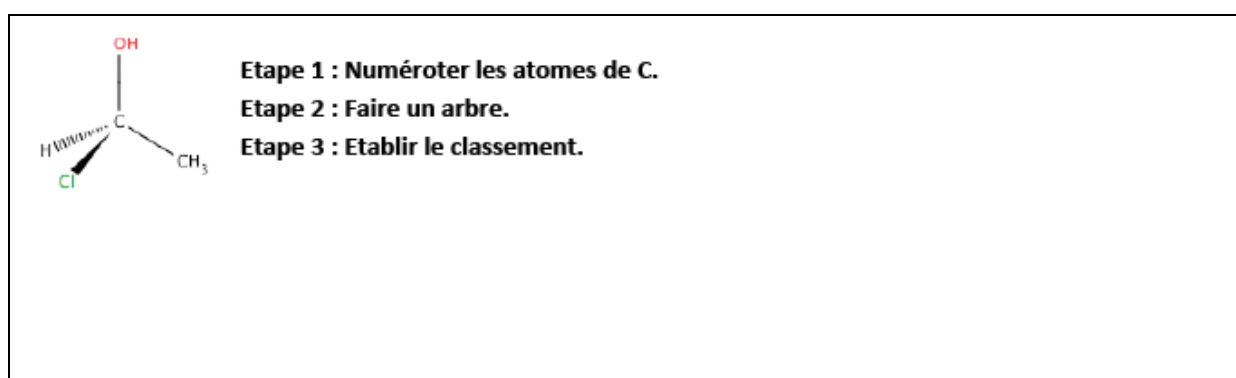
On commence par examiner la nature des atomes directement liés au centre stéréogène (appelés atomes de rang 1) et on **les classe par priorité** de la manière suivante :

Règle 1 : Pour un même rang considéré, l'atome prioritaire est celui de numéro atomique Z le plus grand.



Annexe à la règle 1 : L'isotope ayant un nombre de masse plus élevé est prioritaire devant l'isotope ayant un nombre de masse plus faible.

A vous de jouer ! 😊



Que faire si des atomes du rang 1 sont identiques ?

Règle 2 : Si certains atomes du rang 1 sont identiques, on étudie les atomes qui leur sont liés (rang 2). Les atomes prioritaires sont comparés entre eux jusqu'à observer une différence.

A vous de jouer ! 😊

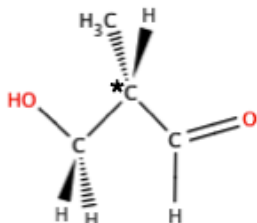
Classer les groupes substituants de l'atome de carbone n°2 du 2-éthyl-2-méthylpentan-1-ol.

Règle 3 : Si un atome X est lié à un atome Y par une liaison double (ou triple), on considère que l'atome X est lié à 2 (ou 3) atomes Y : un atome réel et des « répliques »

notées entre parenthèses. Les atomes répliques possèdent le même numéro atomique que les atomes réels mais ne portent pas de substituant.

A vous de jouer ! ☺

Classons les groupements liés à l'atome de C asymétrique du 3-hydroxy – 2-méthylpropanal.

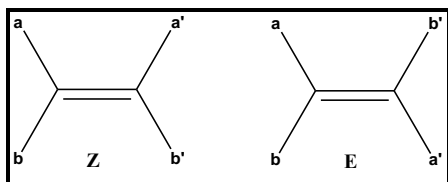


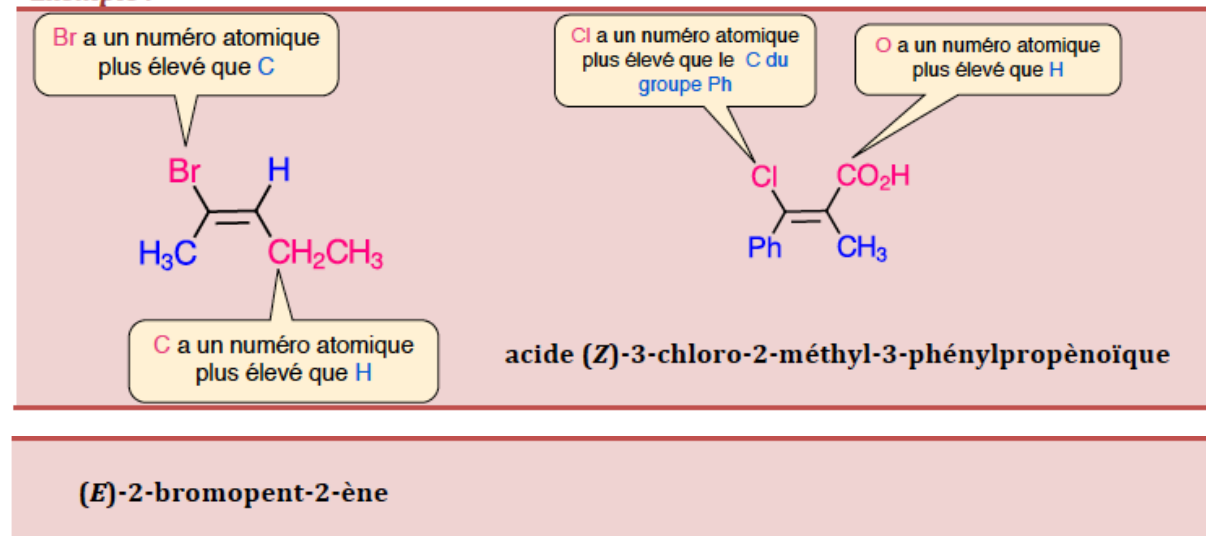
Règle complémentaire : Dans le cas où la distinction entre deux groupements est seulement d'ordre stéréochimique alors :

- La configuration Z a priorité sur la configuration E.
- Une configuration R a priorité sur une configuration S.

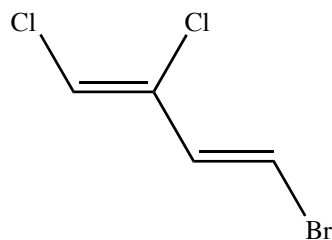
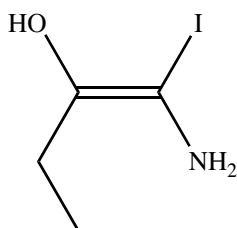
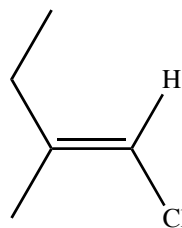
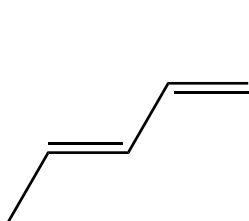
Document 2 : Détermination de la configuration absolue Z ou E d'une double liaison stéréogène

- Si les deux groupes prioritaires selon les règles CIP se trouvent **du même côté de la double liaison** (position *cis*) alors la configuration est **Z** (zusammen « ensemble » en allemand).
- Si ces groupes sont **de part et d'autre de la double liaison** (position *trans*), alors la configuration est **E** (entgegen « en face » en allemand).



Exemple :*A vous de jouer ! 😊*

Donner la configuration absolue des doubles liaisons stéréogènes des composés suivants :



Document 3 : Descripteur stéréochimique d'un carbone asymétrique

Méthode

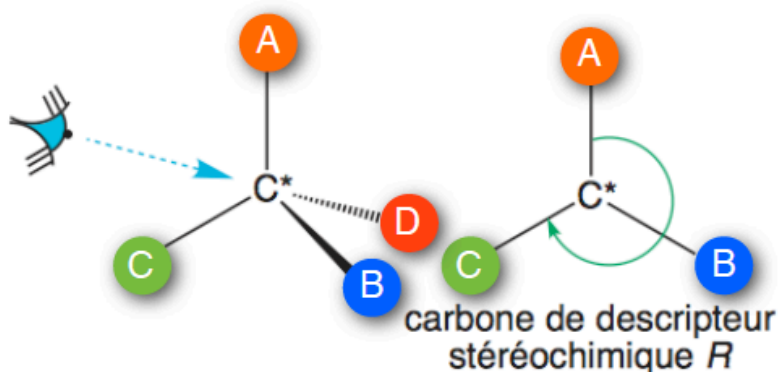
❶ Classer par ordre de priorité **décroissant** les groupes substituants liés à l'atome de carbone asymétrique C* selon les règles Cahn, Ingold et Prelog. ($a > b > c > d$).

❷ L'observateur regarde **dans l'axe C* → d**, d étant éclipsé par C*.

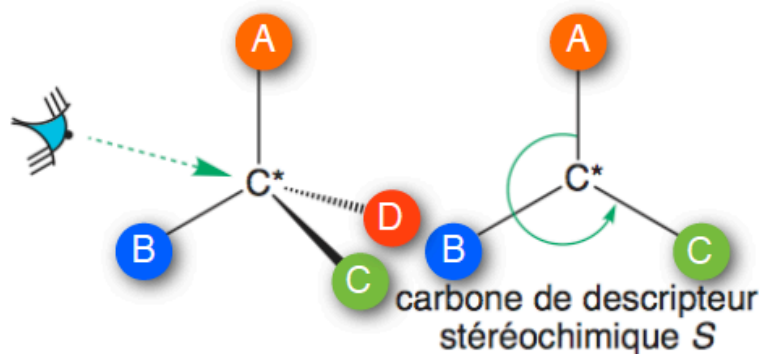
- Si la séquence $a \rightarrow b \rightarrow c$ est parcourue dans le sens des aiguilles d'une montre alors le descripteur de l'atome stéréogène est noté **R** (*Rectus*).

- Dans le cas contraire, il est noté **S** (*Sinister*).

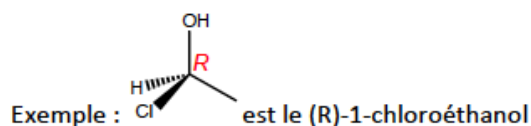
Si l'on rencontre les trois substituants **a, b et c** dans le sens des aiguilles d'une montre, la configuration de l'atome de carbone est dite **R** (du latin "Rectus"=droit).



Si l'on rencontre les trois substituants **a, b et c** dans le sens trigonométrique, la configuration de l'atome de carbone est dite **S** (du latin "Sinister"=gauche).

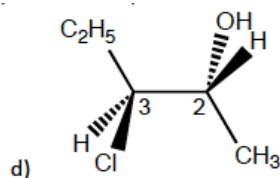
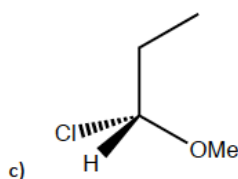
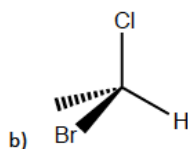
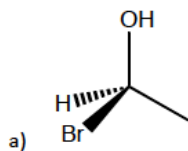


Nomenclature : le descripteur stéréochimique (précédé éventuellement du n° du C* s'il y en a plusieurs) est noté entre parenthèse, suivi d'un tiret.



A vous de jouer ! ☺

Identifier les atomes de carbone asymétriques et déterminer leur descripteur stéréochimique.



Descripteur cis ou trans pour un cycle disubstitué

Si deux substituants sont du même côté du plan moyen du cycle alors ils sont en position cis. Sinon, ils sont en position trans.

Représenter le 1,2-diméthylcyclopentane *cis*. Ce composé possède-t-il des atomes de carbone asymétriques ? Si oui, donner la configuration absolue de chaque atome de carbone asymétrique.

Document 4 : Exercices type 🤖

A vous de jouer ! 😊

Représenter les stéréoisomères de configuration du pent-2-ène. Quelle relation de stéréoisomérisation les lie ?.

A vous de jouer ! 😊

Donner la formule semi-développée plane du 3-méthylpentan-2-ol. Identifier les atomes de carbones asymétriques. Combien peut-on prévoir de stéréoisomères de configuration ?

Donner une représentation de Cram (judicieuse) pour chacun des stéréoisomères. Donner stéréodescripteur de chaque carbone asymétrique. Parmi ces stéréoisomères, lesquels sont chiraux ? Indiquer les relations de stéréoisomérisation entre les stéréoisomères pris deux à deux.

Attention : Bien suivre la méthode de présentation pour rédiger !!!!

Généralisation :

Une molécule comportant n centres stéréogènes (atome asymétrique ou double liaison Z/E) possède au maximum 2^n stéréoisomères de configuration.

Quand on a deux molécules énantiomères, TOUS les carbones asymétriques voient leur descripteur stéréochimique changer.

Même question pour l'acide 2,3-dihydroxybutandioïque (acide tartrique)

A vous de jouer ! 😊

Même question pour le 1,2-dichlorocyclobutane.

A vous de jouer ! 😊

Même question pour le 1,4-diméthylcyclohexane

Document 5 : Polarimétrie – Notion d'activité optique

1. Polarisation de la lumière

Une lumière monochromatique est une onde électromagnétique qui se propage : elle est constituée d'un champ électrique modélisé par le vecteur $\vec{E}$ et un champ magnétique modélisé par le vecteur $\vec{B}$; ces deux vecteurs sont perpendiculaires entre eux et à la direction de propagation de la lumière, matérialisée par le rayon lumineux (cf. figure 1).

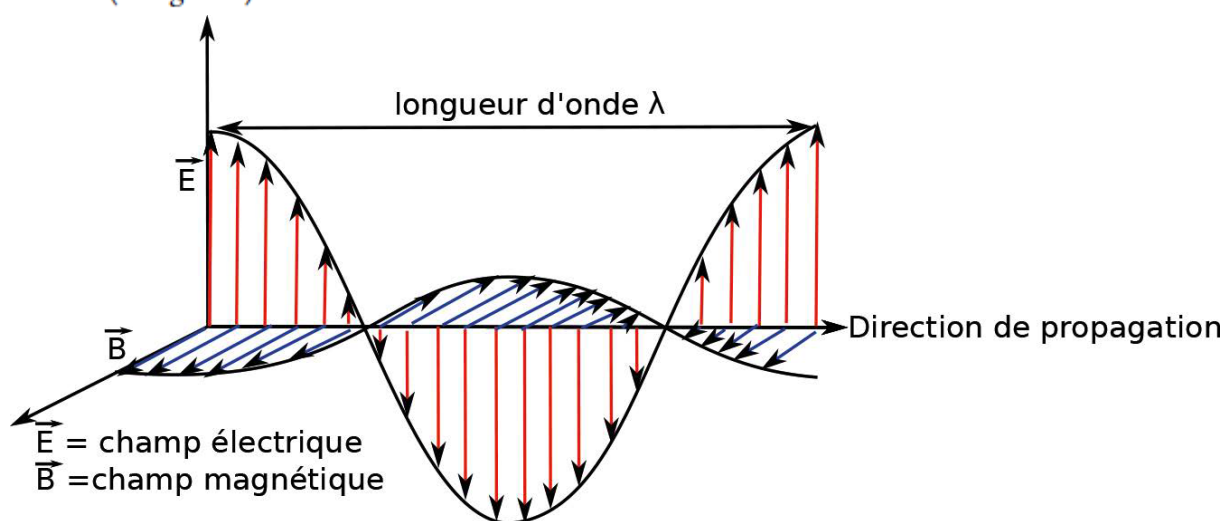


Figure 1 : Onde électromagnétique

Dans une lumière naturelle, le vecteur E (celui auquel l'œil est sensible) prend toutes les directions autour de la direction de propagation. Dans une lumière polarisée rectilignement, la direction de E par rapport à la direction de propagation est déterminée. Le plan formé par la direction de E et le rayon lumineux est appelé plan de polarisation.

Pour polariser la lumière, on fait passer la lumière à travers un polariseur : le polariseur ne laisse passer que les ondes polarisées selon un certain plan (cf. figure 2).

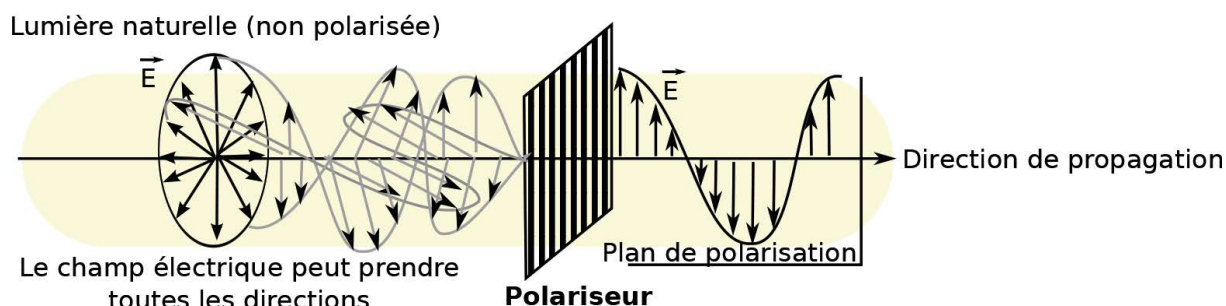


Figure 2 : Polarisation de la lumière

2. Manifestation expérimentale de la chiralité : l'activité optique

a. Généralités

En 1812, Jean-Baptiste Biot (physicien français, 1774–1862) a découvert qu'une solution d'une espèce chirale possède la propriété de dévier d'un angle α le plan de polarisation d'une lumière incidente polarisée rectilignement : on dit que la solution possède un pouvoir rotatoire α (cf. figure 3).

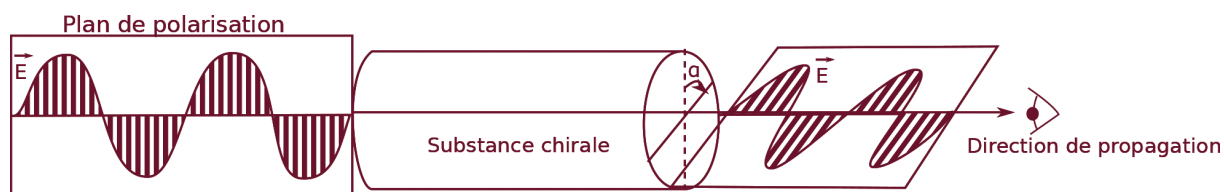


Figure 3 : Pouvoir rotatoire d'une substance chirale

Une substance chirale fait tourner le plan de polarisation d'une lumière polarisée rectilignement : on dit que cette substance est **optiquement active**, ou qu'elle possède un **pouvoir rotatoire**.

Un composé optiquement actif est **dextrogyre** s'il dévie le plan de polarisation de la lumière vers la **droite** (sens des aiguilles d'une montre pour l'observateur recevant le faisceau lumineux dans l'œil).

L'angle α sera compté positivement et le composé sera noté **(+)**.

Un composé optiquement actif est **lévogyre** s'il dévie le plan de polarisation de la lumière vers la **gauche** (sens trigonométrique pour l'observateur recevant le faisceau lumineux dans l'œil).

Dans ce cas l'angle α sera compté négativement et le composé sera noté **(-)**.

■ Cet angle α dépend de plusieurs facteurs :

- Longueur d'onde de la lumière utilisée : c'est souvent la radiation jaune émise par la vapeur de sodium : elle correspond à $\lambda = 589 \text{ nm}$, c'est la raie **D** du sodium (en fait, doublet à 589 et 589,6 nm).
- Trajet l parcouru par la lumière dans la solution qui contient la substance.
- Température T

☛ Attention : **Il n'y a aucun lien entre (+) – (-) et (R) ou (S) !!**

b. Mesure du pouvoir rotatoire : principe du polarimètre

Un faisceau de lumière monochromatique traverse successivement un **polariseur P** et un **analyseur A** ; le premier polarise la lumière, le second permet de repérer la direction du plan de polarisation de la lumière obtenue après passage par la solution.

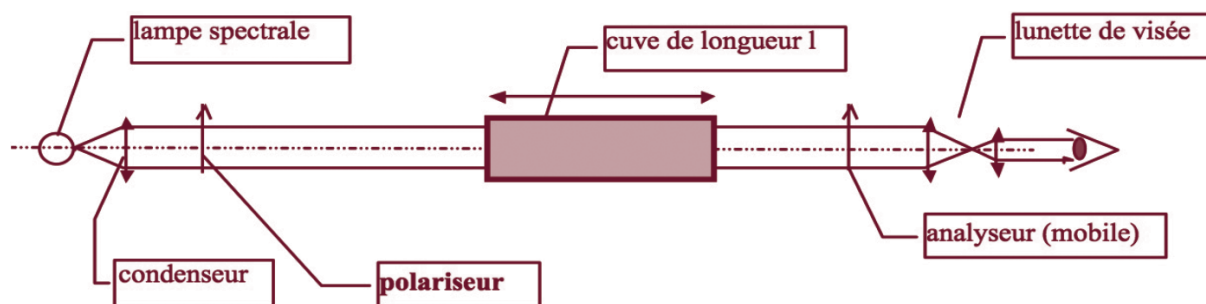
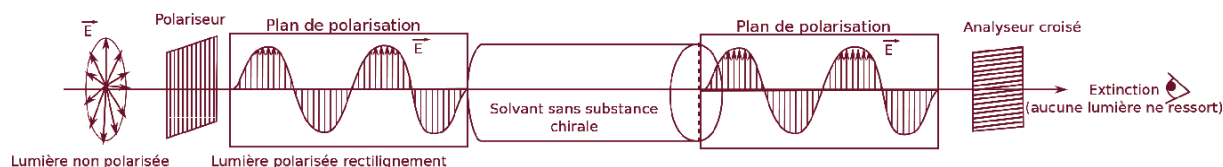


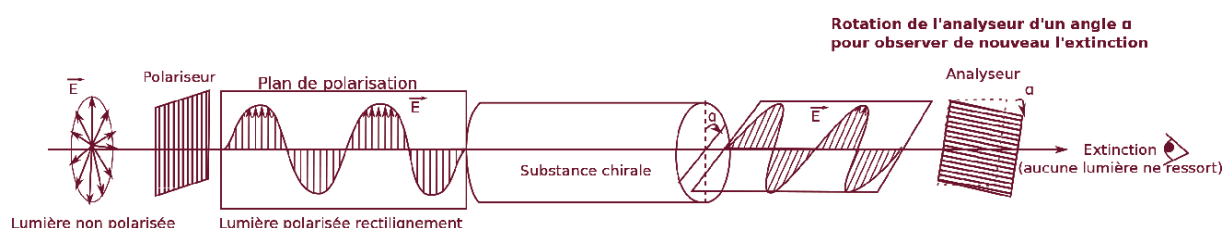
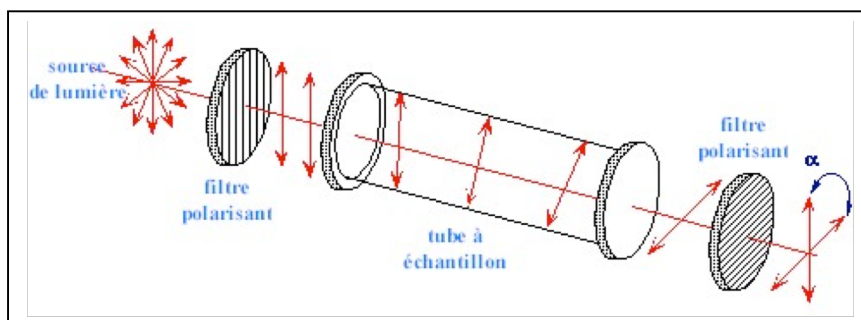
Figure 4 : Schéma de principe d'un polarimètre

Lorsque le polariseur et l'analyseur sont croisés, aucune lumière ne sort. Disposons entre polariseur et analyseur une cuve remplie de solvant sans substance chirale : l'écran reste sombre car le solvant n'a pas d'activité optique (figure 5).

**Figure 5**

En revanche, si on place une solution d'une substance chirale dans la cuve, la lumière sort du polarimètre : la solution possède un pouvoir rotatoire, elle a fait tourner le plan de polarisation de la lumière, qui n'est plus perpendiculaire à l'axe de l'analyseur : la lumière peut traverser.

Pour obtenir à nouveau un écran sombre (figure 6), il faut tourner l'analyseur d'un angle α correspondant au **pouvoir rotatoire de la solution**.

**Figure 6**

Pour une substance chirale donnée, le pouvoir rotatoire α dépend des conditions expérimentales : concentration en substance chirale, longueur de la cuve, température, nature du solvant, longueur d'onde de la lumière utilisée.

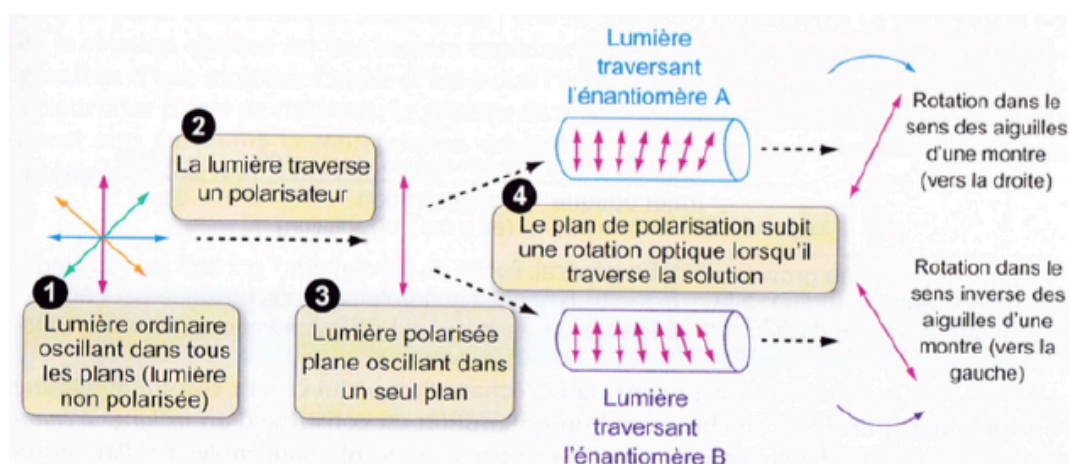
La plupart des substances suivent **la loi de Biot** :

2. Pouvoir rotatoire spécifique de deux énantiomères

Contrairement aux diastéréoisomères qui possèdent des propriétés physiques et chimiques complètement différentes, **deux énantiomères présentent des propriétés physiques et chimiques identiques, sauf vis-à-vis d'une lumière polarisée rectilignement.**

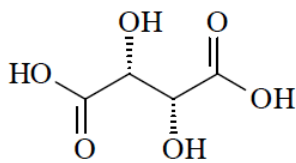
☼ Deux énantiomères ont des pouvoirs rotatoires spécifiques opposés, c'est pour ça qu'on les qualifie d'inverses optiques.

Soit, résumé schématiquement :



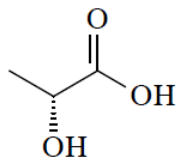
☼ Conséquence de ce qui précède : **Un mélange racémique, noté ($\pm$) est optiquement inactif : son pouvoir rotatoire est nul par compensation.**

Exemple :



L'acide (2R,3R) tartrique :

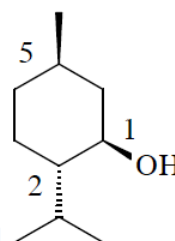
On peut le nommer acide (+) tartrique.

est dextrogyre $\alpha_{D,25^\circ C}^0 = +12.7^\circ \text{ g}^{-1} \text{ cm}^3 \text{ dm}^{-1}$ 

L'acide R lactique :

 $\alpha_{D,15^\circ C}^0 = -3.8^\circ \text{ g}^{-1} \text{ cm}^3 \text{ dm}^{-1}$

est lévogyre, on peut donc le nommer acide (-) lactique.



Le menthol : (1R,2S,5R)-5-méthyl-2-(propan-2-yl)cyclohexanol est lévogyre. On le nomme (-) menthol. $\alpha = -48^\circ$ pour la raie D du sodium, à 10 mol/l dans l'éthanol et à 23°C.

Notations : **(-)-butan-2-ol** désigne l'**énantiomère lévogyre** du butan-2-ol ; il se trouve qu'il s'agit de l'énantiomère *R*.

(+)-butan-2-ol désigne l'**énantiomère dextrogyre** du butan-2-ol ; il se trouve qu'il s'agit de l'énantiomère *S*.

(±) désigne le **mélange racémique** du butan-2-ol.

A savoir :

**Approche documentaire sur la
séparation de deux énantiomères par dédoublement racémique**

Approche documentaire

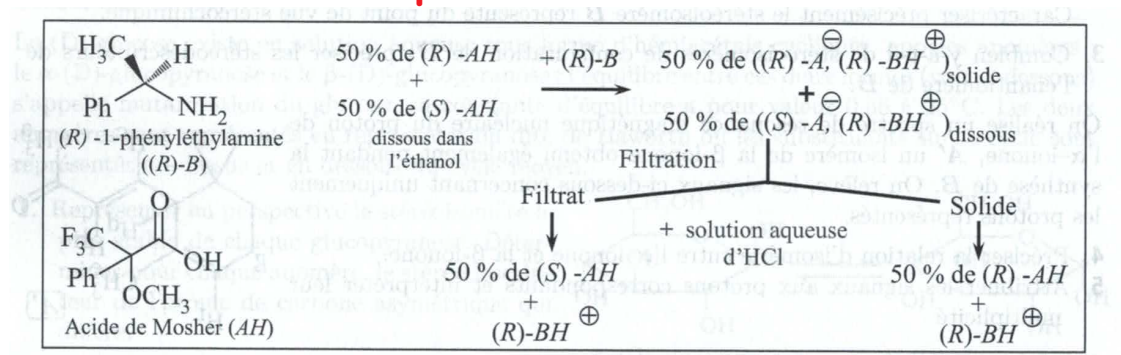
Synthèse énantiosélective, résolution d'un racémique

Travail à réaliser

1. Préciser la nature des réactions réalisées et celle des groupements réagissant dans le document 1. Quelle est la relation de stéréoisomérisie reliant les produits 1 et 2 obtenus lors de la première étape ?
2. Sur quelle propriété est basée la séparation des produits 1 et 2 ? Que permet la seconde réaction réalisée ? Justifier le nom de la méthode réalisée dans ce document 1.
3. Comparer le caractère énantiosélectif des synthèses proposées du zingerol. Déterminer les fractions molaires des énantiomères obtenus dans chaque cas et les pouvoirs rotatoires spécifiques de chaque énantiomère dans les conditions considérées.
4. Quel traitement supplémentaire faudrait-il ajouter à la synthèse avec NaBH_4 pour rendre la synthèse énantiosélective ?
5. Quel est l'autre avantage de la méthode avec les champignons par rapport à celle utilisant NaBH_4 ?
6. Justifier l'importance des synthèses énantiosélectives ou des résolutions de racémique.

Sources : <http://www.sigmaaldrich.com> ; wikipédia ; Laura A. Svetaz et al. (2014). Efficient Production of the Flavoring Agent Zingerone and of both (*R*)- and (*S*)-Zingerols via Green Fungal Biocatalysis. Comparative Antifungal Activities between Enantiomers. *Int. J. Mol. Sci* ; sujet ENS.

Documents

Document 1 : Résolution d'un racémique :
Exemple de l'acide de Mosher

Document 2 : Définitions

Définition 1 : Une réaction est dite énantiosélective si elle permet la formation d'un mélange de deux énantiomères avec un pourcentage plus élevé pour l'un des deux.

Définition 2 : L'excès énantiomérique (noté e.e), pour un mélange des énantiomères E_d et E_ℓ d'un même couple est défini par la relation :

$$e.e = \frac{n_d - n_\ell}{n_d + n_\ell} \quad \text{où } n_d \text{ est la quantité de matière d'énantiomère dextrogyre } E_d \text{ en excès et } n_\ell \text{ la quantité de matière d'énantiomère lévogyre } E_\ell \text{ dans l'échantillon.}$$

Document 3 : Synthèse du zingerol

zingerone → Réactif → zingerol

Réactif		Pouvoir rotatoire spécifique $[\alpha]$ ($^{\circ}\text{mL.g}^{-1}.\text{dm}^{-1}$) du mélange des produits de réaction dans CHCl_3 à 20 °C pour $\lambda = 589 \text{ nm}$	e.e
Champignons filamenteux	<i>A. Niger</i>	-15,5 (énantiomère (R) en excès)	0,940
	<i>R. oryzae</i>	+ 14,2 (énantiomère (S) en excès)	0,880
NaBH ₄		0	0

- Pouvoir rotatoire spécifique du mélange : $[\alpha] = \frac{\alpha}{c \times \ell}$ avec α pouvoir rotatoire du mélange, c la concentration massique totale en zingerol du mélange et ℓ la longueur du tube polarimétrique.
- NaBH₄ : composé de synthèse ; toxicité aigüe par contact, inhalation et ingestion.

Document 4 : Activité antifongique du zingerol

Anti-fongicide contre les maladies de la peau liées à des champignons :

- (R) - zingerol : bon
- (S) - zingerol : inactif