

LC12– STÉRÉOCHIMIE ET MOLÉCULES DU VIVANT

2 juin 2020

Aurélien Goerlinger & Yohann Faure

Niveau : Lycée (terminale S)

Extraits du programme

Structure et propriétés de la matière	
Représentation spatiale des molécules	
Chiralité : définition, approche historique.	Reconnaître des espèces chirales à partir de leur représentation.
Représentation de Cram.	Utiliser la représentation de Cram.
Carbone asymétrique. Chiralité des acides α -aminés.	Identifier les atomes de carbone asymétrique d'une molécule donnée.
Énantiomérisation, mélange racémique, diastéréoisomérisation (Z/E, deux atomes de carbone asymétriques).	À partir d'un modèle moléculaire ou d'une représentation, reconnaître si des molécules sont identiques, énantiomères ou diastéréoisomères. Pratiquer une démarche expérimentale pour mettre en évidence des propriétés différentes de diastéréoisomères.
Conformation : rotation autour d'une liaison simple ; conformation la plus stable.	Visualiser, à partir d'un modèle moléculaire ou d'un logiciel de simulation, les différentes conformations d'une molécule.
Formule topologique des molécules organiques.	Utiliser la représentation topologique des molécules organiques.
Propriétés biologiques et stéréoisomérisation.	Extraire et exploiter des informations sur : – les propriétés biologiques de stéréoisomères, – les conformations de molécules biologiques, pour mettre en évidence l'importance de la stéréoisomérisation dans la nature.

Bibliographie

- ♣ *Chimie TS*, **Belin** Tout le cours
- ♣ *Physique-Chimie TS*, **Hachette** pour des exemples en plus
- ♣ *Physique-Chimie TS*, **Sirius, Nathan**
- ♣ *La chimie expérimentale. 2. Chimie organique et générale*, Expériences.
JFLM

Prérequis

- Formule brute, semi-développée, topologique
- CCM
- Liaisons chimiques
- Isomérisation Z/E et isomérisation de constitution
- Fonctions chimiques

Expériences

- ☞ CCM du limonène
- ☞ Température de fusion des énantiomères du limonène
- ☞ Pouvoir rotatoire du limonène (peut être hors-programme)
- ☞ Mesures des pKa des acides fumarique et maléique

Table des matières

1	Stéréoisomère de conformation	3
1.1	Définition et exemple de l'éthane	3
1.2	Conformérisation des protéines	4
2	Stéréoisomérisation de configuration	5
2.1	Définition	5
2.2	Représentation de Cram	5
2.3	Chiralité	5
2.4	Énantiomérisation	6
2.4.1	Définition	6
2.4.2	Rôle dans le vivant	7
2.5	Diastéréoisomères de configuration	8
2.5.1	La diastéréoisomérisation générée par des carbones asymétriques	8
2.5.2	La diastéréoisomérisation Z/E	9

Introduction

Jusqu'à maintenant, vous avez vu comment les atomes se liaient entre eux pour former des molécules. Dès lors, vous avez pu constater que les mêmes atomes pouvaient former des molécules différentes, et qu'on pouvait décrire ces molécules avec les formules brutes ou les formules semi-développées. La notion d'isomérisation a également pu être définie, et plus précisément la notion d'isomérisation de constitution où deux molécules ont la même formule brute et une formule semi-développée différente, ce qui va d'ailleurs leur conférer des propriétés physico-chimiques différentes.

Cependant, est-ce suffisant pour différencier deux molécules ? Est-ce que deux molécules qui ont la même formule semi-développée sont forcément identiques ? Ont-elles les mêmes propriétés ?

On va voir dans cette leçon qu'il manque une information cruciale pour décrire une molécule : sa configuration dans l'espace en 3D. On va alors dire que deux molécules sont **stéréoisomères** si elles ont la même formule brute, la même formule développée mais un agencement spatial différent.

Prendre des exemples de molécules avec des modèles moléculaires.

1 Stéréoisomère de conformation

1.1 Définition et exemple de l'éthane

Définition : On parle de *stéréoisomérisation de conformation* si les stéréoisomères ne se distinguent que par des rotations autour de liaisons simples. Chaque géométrie est appelée une *conformation*. Toutes les conformations n'ont pas la même énergie, celle d'énergie minimale est la plus stable.

Dans les molécules du vivant, on trouve une majorité de molécules avec des squelettes carbonés. Ainsi, on va prendre comme exemple une liaison C-C, et quoi de plus simple que l'éthane pour étudier les rotations de cette liaison.



Faire le modèle moléculaire de l'éthane, de préférence en marquant les hydrogènes de couleurs différentes pour pouvoir les différencier. Montrer les différentes conformations possibles par rotation autour de la liaison C-C.

On note deux conformations limites :

- **conformation éclipsée** : les liaisons C-H de chaque carbone sont les unes en face des autres \Rightarrow maximum d'énergie
- **conformation décalée** : les liaisons C-H de chaque carbone sont décalées les unes par rapport aux autres \Rightarrow minimum d'énergie

C'est l'occasion de montrer des projections de Newman.

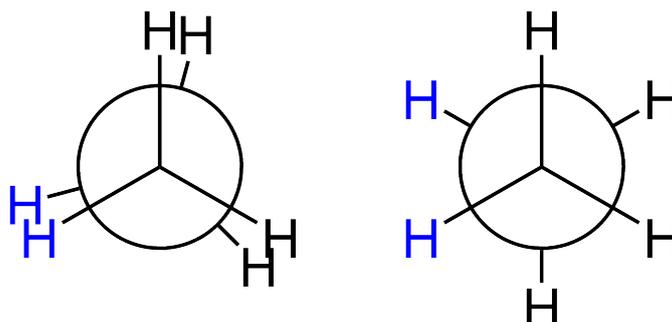


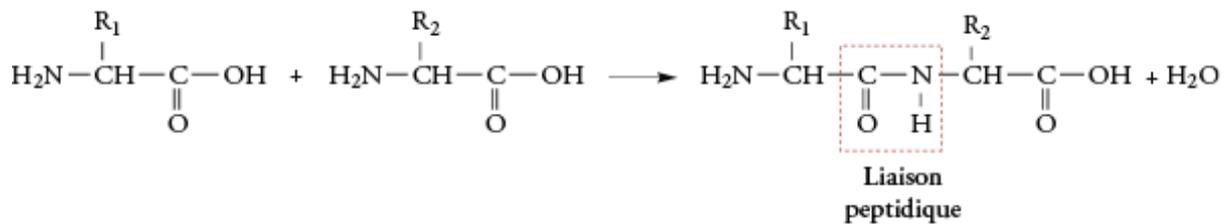
FIGURE 1 – Les deux conformations limites de l'éthane : éclipsée à gauche et décalée à droite.

Remarque

En première approximation, cette stabilité de la conformation décalée est due à la répulsion électronique. L'ordre de grandeur de la barrière est de 12 kJ/mol, 10 fois plus que $k_B T$ (cf Belin pour les OdG). A température ambiante, on a environ 10^{10} rotations par seconde donc on ne peut pas isoler une conformation.

1.2 Conformérie des protéines

Prenons un autre exemple de molécules du vivant : les protéines. Les protéines sont des assemblages d'acide aminés et sont omniprésentes en biologie, au sein des tissus (collagène, kératine), des catalyseurs (enzymes), sous la forme de récepteurs membranaires ou encore comme molécules de transport (hémoglobine). Ces propriétés variées sont directement liées à la stéréoisomérisation des protéines. Une protéine se forme à partir de réactions du type :



On a formé ce qu'on appelle une *liaison peptidique*. C'est une liaison plane qui impose une géométrie particulière à la protéine. On peut alors obtenir deux conformations qui ont des propriétés différentes :

- une conformation en hélice, où des liaisons H se forment entre les groupements de 2 liaisons peptidiques et donnent une forme globulaire à la protéine. La protéine est alors soluble dans l'eau et est plus adaptée à la catalyse et aux phénomènes de transport
- une conformation plane, où peu de liaisons H se forment. La protéine n'est pas soluble dans l'eau et forme les tissus vivants.

Exemples de changement de propriété due à un changement de conformation

- la maladie de la vache folle : la sialoglycoprotéine est normalement en conformation hélice et participe à l'adhésion cellulaire. Cependant, lorsqu'elle passe en conformation plane, elle s'accumule dans les tissus cérébraux et provoque la mort des neurones
- le blanc d'oeuf : l'ovalbumine est normalement en conformation hélice. Cependant, la cuisson rompt les liaisons H et fait la fait passer en conformation plane : l'ovalbumine devient hydrophobe et engendre alors le processus de coagulation, et le blanc d'oeuf devient ferme.

<https://youtu.be/meNEUTn9Atg> (optionnel)

↓
 Pour le moment, on a pas brisé une seule liaison chimique, et les conformères ne sont finalement que des représentations différentes de la même molécule. Il se passe quoi si on se donne le droit de casser des liaisons ?

2 Stéréoisomérisation de configuration

2.1 Définition

Exemple introductif : On prend une molécule quelconque, et on la dessine en formule semi-développée. On échange deux pattes d'un de ses carbones asymétriques, et on la redessine, c'est la même chose, pourtant c'est plus la même molécule !

Définition : On nomme *stéréoisomères de configuration* deux molécules qui ont la même formule développée, mais qui diffèrent en cela qu'il faut casser une liaison chimique pour passer de l'une à l'autre.

Contrairement au cas de la *conformation*, la *configuration* ajoute cette information de rupture, et on crée des atomes asymétriques. Ces atomes seront, à notre niveau, toujours des carbones à 4 pattes (tétravalents), mais ce qui va être dit avec les carbones peut tout à fait s'appliquer à d'autres atomes comme le Silicium. On appelle ça un *centre stéréogène*.

↓ Mais comment repérer la différence entre deux stéréoisomères sur le papier ? Il nous faut une notation...



2.2 Représentation de Cram

Lorsque l'on a un carbone asymétrique, que l'on note C^* , donc lié à quatre groupes différents (que l'on nomme *substituants*), on en a deux dans le plan, et deux en relief.

Sortir le modèle moléculaire d'un carbone asymétrique.

Pour le représenter sur le papier, on va essayer de représenter ce relief. Mais comme on est pas des De Vinci (plutôt des Picasso), on va représenter ça de manière symbolique (Peintre symboliste : Gustave Moreau).

Faire un dessin de la molécule

Cette représentation c'est ce que l'on appelle la représentation de Cram. Elle est fort utile pour représenter en 2D une structure 3D.

Faire un autre exemple, avec une molécule plus complexe ?

2.3 Chiralité

Associée à cette notion, il y a la notion de *Chiralité*.



Coup du miroir



⊖ 1mn

Prendre un miroir et regarder le c^* de tout à l'heure dedans. On voit que l'on a une autre molécule, qui est un stéréoisomère de configuration.

Faire l'autre molécule en modèle et montrer qu'on ne peut pas les superposer.

Définition : On dit qu'une molécule est chirale si on ne peut pas la superposer avec son image dans un miroir. Exemple d'objet chiral : une main. Dans le cas contraire, on dit qu'elle est *achirale*.

Les molécules avec des carbones asymétriques sont presque toutes chirales, mais pas toutes !

Contreexemple : L'acide tartrique ! On appelle ces composés, qui ont des carbones asymétriques mais ne sont pas chiraux, des *composés méso*.

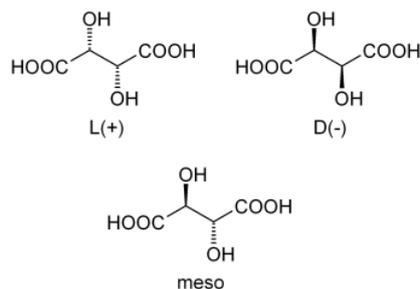


FIGURE 2 – L'acide Tartrique.

Mais Jamy, comment on nomme deux molécules qui sont images l'une de l'autre ?

2.4 Énantiométrie

2.4.1 Définition

Définition : Deux molécules sont dites *Énantiomères* si elles sont différentes et images l'une de l'autre dans un miroir.

Les propriétés physico-chimiques de deux molécules énantiomères sont exactement les mêmes, si on les fait réagir avec des molécules achirales. Cependant sur des molécules chirales, deux énantiomères peuvent réagir différemment.



Le limonène

🔗 Ma blonde tête

⊖ 15mn

En préparation.

Matériel : CCM, limonène, KMnO₄.

On se sert de la CCM pour illustrer le fait que deux énantiomères ont les mêmes propriétés physico-chimiques. Ici, cela se traduit par un même rapport frontal.

- On fait la cuve à chromato, attention il faut saturer la cuve en vapeur d'éluant. D'ailleurs on prend du... cyclohexane !
- Dépôt de + et - limonène sur la silice, et laisser éluer.
- Une fois fini, tremper dans une solution de KMnO₄ et sécher. On a des tâches brunes.

Même propriété physicochimiques face à la silice, mais odeur différente, car les récepteurs d'odeur sont des molécules chirales aussi ! Ainsi on voit que dans le vivant, seule une relation de stéréochimie fait la différence entre l'odeur d'un pin et l'odeur du citron.

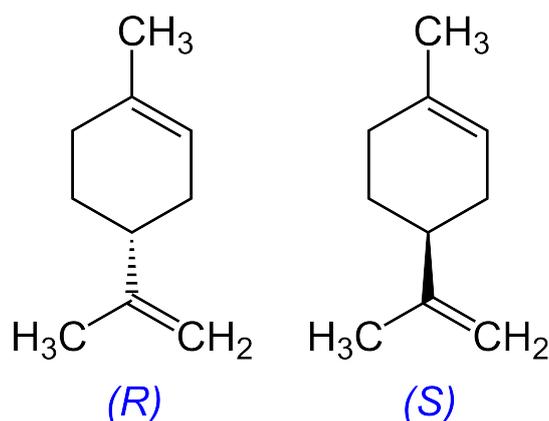


FIGURE 3 – La structure du Limonène

Une autre façon de distinguer les énantiomères, c'est le pouvoir rotatoire! Alors on a une dénomination. Un énantiomère fait tourner vers la gauche, il est lévogyre, on le note (-) ou L, et l'autre est dextrogyre, (+) ou D.



Pouvoir rotatoire de deux énantiomères

☞ Encore cette foutue tête

⊖ 2mn

Tu connais le montage. Mais c'est pas trop au programme, donc à voir...

Pour montrer les propriétés physicochimiques semblables :



Mesure de la température de fusion de l'acide tartrique

☞ JFLM 2, p.21

⊖ 2mn

On place successivement les deux énantiomères sur un banc Kofler préalablement étalonné. Le point de fusion attendu est autour de 171 à 173°C pour L et D (206°C pour un mélange racémique des deux énantiomères, et 172°C pour le méso).

Pour le diagramme binaire complet du mélange. Il y a 2 eutectiques.

2.4.2 Rôle dans le vivant

Bien que les propriétés physico-chimiques de deux énantiomères soient les mêmes dans un milieu achiral, les systèmes biologiques sont rarement achiraux. Dans ce cas, deux énantiomères peuvent jouer des rôles très différents.

exemples :

- À l'exception de la glycine, tous les acides aminés naturels possèdent un atome de C*. Les acides aminés L représentent la quasi-totalité des acides aminés présents dans les protéines, puisque les enzymes ont tendances à dégrader préférentiellement les acides aminés D
- La thalidomide, dont l'énantiomère (-) a des effets sédatifs et antivomitifs tandis que l'autre est tératogène (il déforme les bébés). Par contre, on peut passer d'une forme à l'autre in-vivo donc même avec une synthèse énantio-sélective le médicament reste pourri. Mais par contre bis, on s'y ré-intéresse pour traiter des trucs comme la lèpre ou la maladie de Crohn.
- La L-Dopa (ci-dessous) permet de traiter la maladie de Parkinson, alors que son énantiomère est toxique. D'où l'importance de savoir parfaitement isoler un énantiomère.

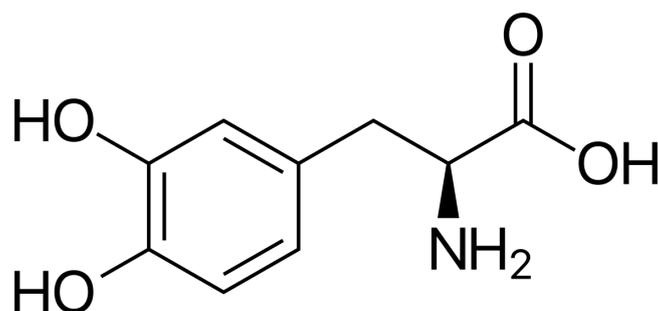


FIGURE 4 – (S)-2-Amino-3-(3,4-dihydroxyphenyl)propanoic acid, ou L-Dopa, précurseur de la Dopamine.

Explication de la sélectivité

On peut expliquer cela par un mécanisme clef-serrure ou pied-chaussure.

2.5 Diastéréoisomères de configuration

Deux stéréoisomères de configuration ne sont pas forcément des énantiomères. lorsque ce n'est pas le cas, on dit que ce sont des *diastéréoisomères*. Contrairement aux énantiomères, 2 diastéréoisomères ont des propriétés physico-chimiques différentes et donc sont plus faciles à séparer.

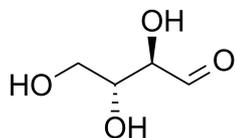
2.5.1 La diastérisométrie générée par des carbones asymétriques

Quand une molécule a au moins 2 carbones asymétriques, elle peut avoir des configurations différentes mais qui ne sont pas images l'une de l'autre dans un miroir plan.

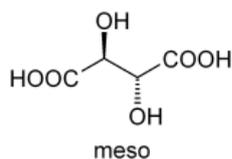
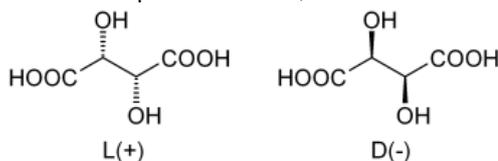
De manière générale, quand une molécule possède n carbones asymétriques, elle a au maximum 2^n configurations possibles. Le "au maximum" fait référence à l'existence des composés méso ou bien le fait que certaines configurations soient bloquées (par exemple par un cycle), ce qui explique pourquoi on n'a pas toujours 2^n configurations.

Exemples

- 2,3,4-tri-hydroxybutanal : il a 2 carbones asymétriques, donc 4 stéréoisomères de configuration. **Dessiner les 4 configurations au tableau et donner leur relation de stéréoisométrie**



- acide tartrique : on a tout, diastéréoisomères composé meso, énantiomères...



↓ Cependant, les carbones asymétriques ne sont pas les seuls sites créateurs de stéréoisométries.



2.5.2 La diastéréosimérisation Z/E

C'est une notion qui a déjà été vue en première. On peut la remonter avec un modèle moléculaire. On va prendre l'exemple de l'acide fumarique (diastéréoisomère E) et de l'acide maléique (diastéréoisomère Z).

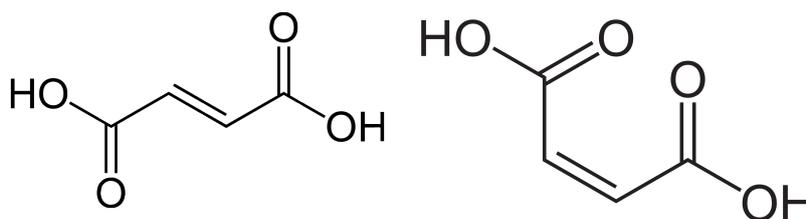


FIGURE 5 – À gauche : acide fumarique (diastéréoisomère E). À droite : acide maléique (diastéréoisomère Z)



Mesure des pK_A des acides fumarique et maléique

☞ La chimie expérimentale 2, JFLM

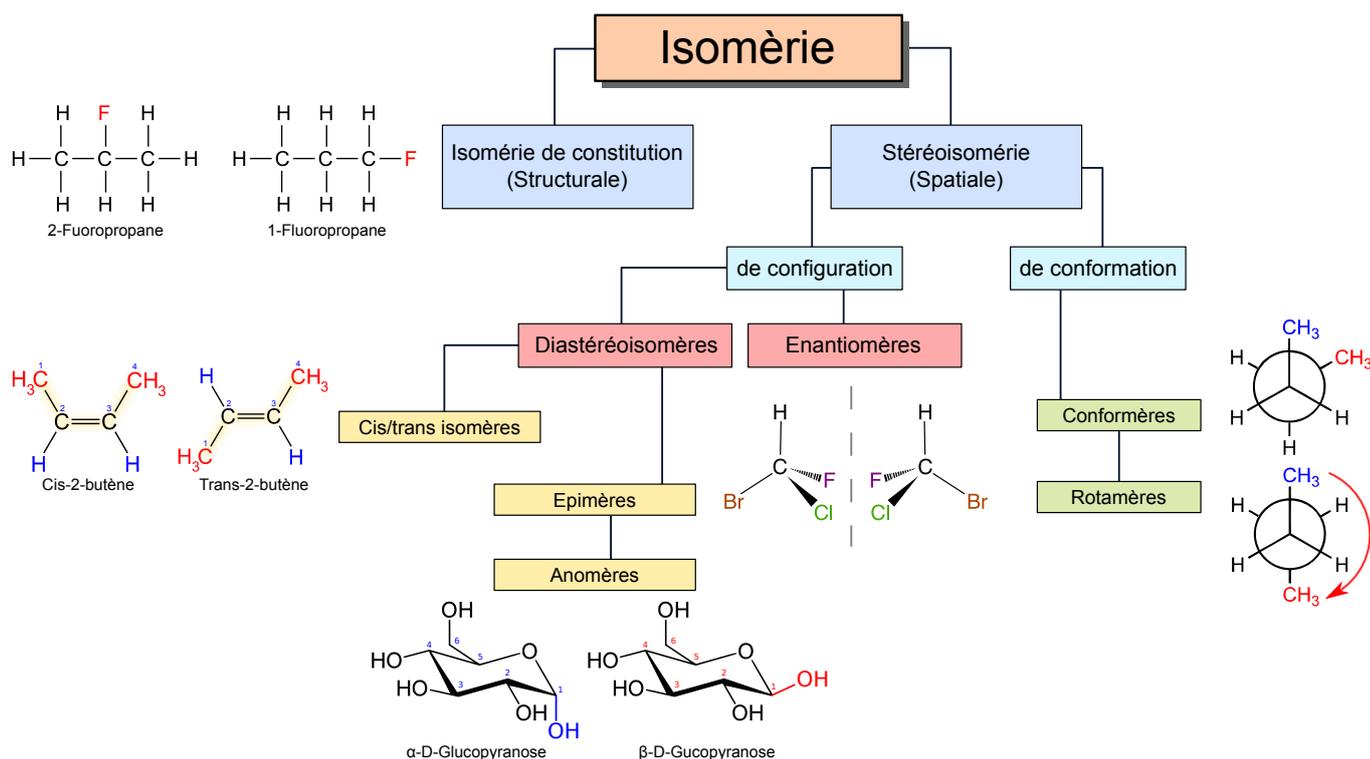
⊖ 10 min

Tracer les courbes de pH pour els 2 acides en titrant avec de la soude.

Pour l'acide fumarique, les deux groupes carboxyliques sont éloignés et ont des dispositions similaires, les deux pK_A sont donc proches. Un seul saut de pH est obtenu car $\Delta pK_A < 4$.

En revanche, l'acide maléique est stabilisé par liaison hydrogène lors de la protonisation du premier groupe carboxylique. La protonisation du deuxième groupe carboxylique déstabilise la molécule : les deux pK_A sont alors différenciables et on obtient deux sauts de pH.

Conclusion



On a réussi à mettre en évidence l'importance de la stéréoisomérisation dans les propriétés des molécules. Ces propriétés ne sont pas seulement dues aux atomes qui les constituent, mais aussi à leur agencement dans l'espace. Ces propriétés ont une importance toute particulière dans le vivant, où de nombreux mécanismes dépendent de la stéréochimie. La stéréochimie ne se limite néanmoins pas à l'étude du vivant, mais est un outil puissant pour étudier et concevoir des synthèses organiques, ou encore isoler des composés.