

REPRESENTATION SPATIALE DES MOLECULES

- Niveau(x) : Terminale S
- Type d'activités : activités documentaire et de modélisation
- Support : modèles moléculaires et revues scientifiques
- Durée estimée : 1 h 30 si étude des documents préalablement préparée à la maison
- Prérequis :
 - molécules organiques colorées : structures moléculaires, molécules à liaison conjuguées ; liaison covalente ; formule de Lewis ; géométrie des molécules ; isomérie Z/E (programme de 2nde)
 - molécules simples ou complexes : structures et groupes caractéristiques ; formules et modèles moléculaires ; formules développées et semi-développées ; isomérie (programme de 1^{ère} S)
- Compétences exigibles (BO) :
 - A 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.
 - Visualiser, à partir d'un modèle moléculaire ou d'un logiciel de simulation, les différentes conformations d'une molécule.
- Compétences travaillées : Extraire et exploiter ; utiliser un modèle moléculaire pour comprendre

Résumé :

Lors de ce TP, les élèves découvrent par la manipulation de modèles moléculaires l'existence d'isomères qui se distinguent uniquement par une représentation spatiale des atomes : les stéréoisomères.

Une étude de documents sera également l'occasion de mentionner l'importance des conformations et configurations dans le milieu biologique.

“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 ?

Extrait de « Le monde de la chiralité »

Auteurs : Claude Gros doctorant, Gilles Boni docteur ès sciences



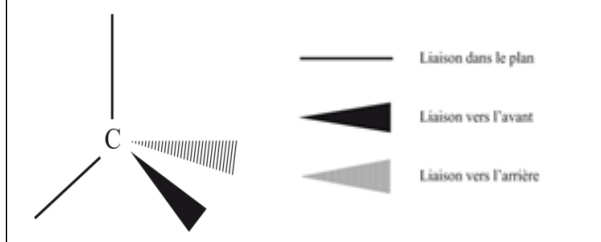
Introduction :

En seconde et en première, nous avons défini des isomères comme étant des molécules de mêmes formules brutes mais de formules semi-développées différentes. Une représentation plane suffit pour distinguer ces isomères de constitution (de chaîne, de position et de fonction). Il existe d'autres isomères qui se distinguent uniquement par une représentation spatiale des atomes : ce sont les stéréoisomères. Il y a les stéréoisomères de configuration (énantiomères et diastéréoisomères) et les stéréoisomères de conformation. Les stéréoisomères peuvent avoir des propriétés physiques, chimiques et biochimiques différentes.

Quelques indications:

- Modifier la **configuration** d'un carbone revient à casser deux liaisons pour les intervertir.
- Modifier la **conformation** d'une molécule revient à faire une rotation autour d'une liaison simple C-C.
- Un **carbone asymétrique C*** est un carbone lié à quatre atomes ou groupes d'atomes différents.
- Une molécule est **chirale** si elle n'est pas superposable à son symétrique dans un miroir, quelle que soit sa conformation.

Représentation de Cram :

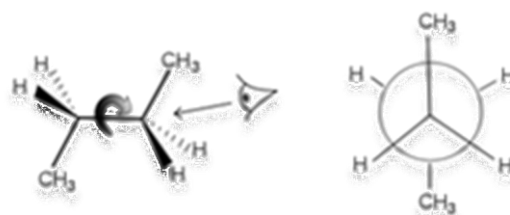


Représentation de Newman :

On regarde la molécule vue dans l'**axe de rotation C-C**.

Le carbone à l'arrière est représenté par un cercle.

Le carbone à l'avant est représenté par un point.



Dans la suite du TP, vous utiliserez la boîte de modèle moléculaire mise à votre disposition dont le code couleur est le suivant :

Boule verte : Cl
Boule rouge : Br
Boule bleu : I

1. Stéréoisomères de configuration

1.1. Molécule chirale

Pour chacune des molécules suivantes : CH_2BrI , CHBrCl , CHClBr-CHClBr (deux cas de figure), construire la molécule A à l'aide de la boîte de modèles moléculaires puis son symétrique B dans un miroir et compléter le tableau.

Molécules A	Représentation de Cram	Plan ou centre de symétrie ?	Nombre de carbones asymétriques ?	Représentation de Cram du symétrique B dans un miroir	Chirale ?
CH_2BrI					
CHBrCl					
CHClBr-CHClBr					
CHClBr-CHClBr					

- Quel lien y a-t-il entre plan ou centre de symétrie, chiralité et nombre de carbones asymétriques ?

1.2. Enantiomères

Une molécule chirale A, a deux énantiomères : elle-même et son symétrique B dans un miroir.

- Construire et représenter les deux énantiomères A et B de la molécule chirale CHCl-CHClBr .

1.3. Diastéréoisomères

La molécule chirale CHCl-CHClBr a deux autres stéréoisomères C et D, différents de ses énantiomères A et B (non superposables) : ce sont des diastéréoisomères.

Consignes :

- En vous regroupant avec la table voisine, construire trois molécules A identiques et une molécule B, énantiomère de A.
- Modifier la configuration d'un seul carbone asymétrique d'une molécule A pour obtenir une nouvelle molécule C.
- Construire la molécule D.

1.3.1. Donner la représentation de Cram de chaque molécule.

1.3.2. Qu'obtiendra-t-on si on modifie la configuration des deux carbones asymétriques de A ? Vérifiez-le.

1.3.3. Pour les plus rapides, vérifier que CHBrCl-CHBrCl n'a que trois stéréoisomères, sans construction, à partir du 1.3.1.

1.4. Diastéréoisomères Z, E

La rotation autour d'une double liaison C=C étant impossible,

- construire puis représenter les deux stéréoisomères possibles du 1,2-dibromoéthène CHBr=CHBr ;
- indiquez leurs noms.
- conclure : cette molécule est-elle chirale ?

2. Stéréoisomères de conformation

A l'aide de la boîte de modèles moléculaires, construire la molécule d'éthane $\text{CH}_3\text{-CH}_3$ et modifier sa conformation.

- Représentez sa conformation la moins stable et sa conformation la plus stable en utilisant la représentation de Newman.

- Quelle est d'après vous la conformation qui a la plus grande proportion dans un échantillon d'éthane ? Justifier.

3. Propriétés différentes de diastéréoisomères

Matériels : balance, capsule, tubes à essais, éprouvette graduée, papier pH, verre de montre, pipette simple, eau distillée, acide fumarique A et acide maléique B en poudre. **A et B sont deux diastéréoisomères Z/E.**

Consignes :

- Suggest a protocol allowing to determine which of A or B is the more soluble in water. Please, do this experiment only after your teacher's approval.
- Suggest a protocol allowing to determine which of A or B is more acidic in water. Please, do this experiment only after your teacher's approval.
- Conclure sur les propriétés physiques des diastéréoisomères.

Etude de documents

Document 1 :

Historique : le mystère de l'acide racémique

La lumière « naturelle » peut être décrite comme une onde qui vibre dans toutes les directions perpendiculaires à sa direction de propagation. Une lumière polarisée ne vibre que dans une seule direction. Dès le début du XIX^e siècle, les Savants comme Jean-Baptiste Biot en 1815 constatèrent que certains composés (cristal de quartz, essence de térébenthine) font tourner la direction de vibration de la lumière polarisée qui les traverse alors que d'autres (éthanol, eau) ne la modifient pas (Fig.1).

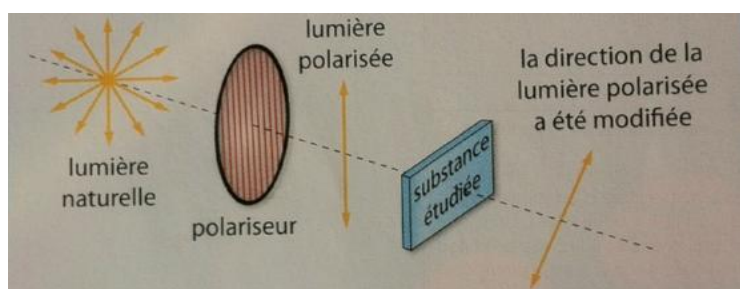


Fig.1 Déviation de la direction d'une lumière polarisée.

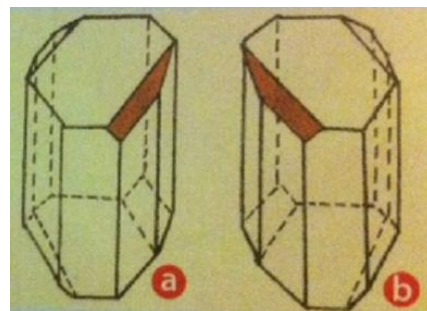
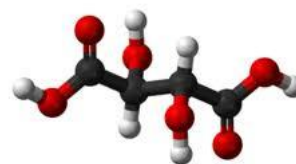


Fig.2. Dessins de cristaux d'acide tartrique.

L'acide tartrique est une molécule présente dans de nombreuses plantes ; elle peut aussi être synthétisée. Vers 1820, un industriel constata l'apparition d'un nouvel acide dans ses préparations d'acide tartrique. Les chimistes s'y intéressèrent et l'appelèrent acide racémique : ils constatèrent qu'il avait la même formule brute que l'acide tartrique ($C_4H_6O_6$) mais était sans effet sur la lumière polarisée alors qu'une solution d'acide tartrique naturel déviait la direction de polarisation vers la droite. En 1848, en examinant à la loupe un dérivé d'acide tartrique, Louis Pasteur constata que les minuscules cristaux qui le constituaient présentaient une dissymétrie, toujours orientée de la même façon (**Fig.2**). Dans le même dérivé d'acide racémique, Pasteur observa la coexistence de deux types de minuscules cristaux en quantités égales : l'un était celui du dérivé d'acide tartrique, l'autre était son image dans un miroir (**Fig. 2b**). Ces deux formes étaient non superposables. Pasteur sépara à la pince les deux types de cristaux : la solution dans l'eau d'une des formes fit tourner la direction de polarisation de la lumière vers la gauche (**Lévogyre**). L'autre solution la fit tourner en sens inverse (**Dextrogyre**). Pasteur venait de mettre en évidence le lien entre l'activité optique et la chiralité, qui est la propriété des corps qui ne sont pas superposables à leur image dans un miroir plan, dénommés énantiomères ou antipodes optiques.

*D'après « Molécules chirales : Stéréochimie et propriétés »
Auteurs : André Collet, Jeanne Crassous, Jean-Pierre Dutasta, Laure Guy*

Document 2 : Propriétés physiques de l'acide tartrique



Composé	TF ($^{\circ}C$)	Densité d	Solubilité (g/100 g)	$[a]$ ($^{\circ}.dm^{-1}.g^{-1}.cm^3$)
(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

1. Qu'est-ce qu'un mélange racémique?
2. Que peut-on dire sur les propriétés physiques de deux énantiomères ?
3. Comment expliquer que l'acide tartrique racémique n'a pas d'effet sur la lumière polarisée ?
4. Identifier le ou les carbones asymétriques sur la représentation de la molécule d'acide tartrique ?

Document 3:

Propriétés biologiques des énantiomères

Au XIX^{ème} siècle, on utilisait déjà des principes actifs chiraux comme la morphine, administrée comme antidouleur et extraite du pavot ou la quinine, prescrite comme antipaludique et extraite des écorces de quinquina. La structure chimique et tridimensionnelle de ces molécules n'était cependant pas connue. Malgré les idées énoncées par Pasteur à la fin du XIX^{ème}, les chimistes ont mis beaucoup de temps pour comprendre que la chiralité pouvait avoir un impact considérable sur les organismes vivants. Cette prise de conscience a eu lieu dans les années 1960 avec le drame de la thalidomide, médicament qui fut administré aux femmes enceintes comme anti-vomitif, et qui provoqua chez les nouveau-nés de graves malformations. On connaît aujourd'hui la raison de ce drame : alors que l'énantiomère R* est bien anti-vomitif, l'énantiomère S* est tératogène ! Beaucoup de médicaments possèdent des propriétés thérapeutiques différentes selon leur forme énantiomère. Les acides carboxyliques aromatiques comme le naproxène ou l'ibuprofène sont connus pour avoir un effet anti-inflammatoire sous leur forme S et sans effet important sous leur forme R. L'administration du composé sous forme racémique est peu intéressante car le patient ingère 50% de substance dont il ne tire aucun bénéfice mais qui au contraire possède généralement des effets secondaires. Les aminoalcools aromatiques comme le propranolol sont connus pour avoir un effet β -bloquant (contre les migraines, l'hypertension) sous leur forme S et contraceptif masculin sous leur forme R. Ils sont donc administrés sous forme énantiopure. Les herbicides et les phéromones possèdent également des activités différentes selon leur forme énantiomère.

Les goûts et les odeurs ont également un rapport avec la chiralité. L'asparagine a le goût amer caractéristique de l'asperge sous sa forme S et possède un goût plutôt sucré sous sa forme R. De même, l'énantiomère S de la carvone a une odeur de cumin, alors que l'énantiomère R une odeur de menthe verte. Le limonène (composé issu du citron) a effectivement une odeur de citron sous sa forme S, mais plutôt une odeur d'orange sous sa forme R. De même la forme S de l'aspartame est sucrée alors que la forme R est amère.

*D'après « Molécules chirales : Stéréochimie et propriétés »
Auteurs : André Collet, Jeanne Crassous, Jean-Pierre Dutasta, Laure Guy*

* Les lettres R et S correspondent à une nomenclature spécifique pour un couple d'énantiomères. Les énantiomères R et S sont images l'un de l'autre dans un miroir plan et ils ne sont pas superposables.

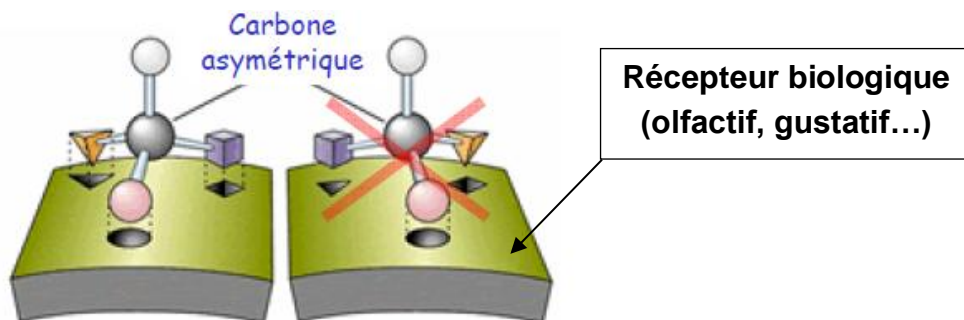
Document 4 :

Prix de Nobel de Chimie 2001 et chiralité

Le prix Nobel de chimie 2001 a été attribué pour moitié à l'Américain William S. Knowles et au Japonais Ryoji Noyori, et pour l'autre moitié à l'Américain K. Barry Sharpless. Les trois chercheurs sont ainsi récompensés par l'Académie des sciences de Suède pour leurs travaux sur la synthèse des molécules chirales.

Il arrive que pour une même formule chimique il existe deux molécules différentes qui sont l'image l'une de l'autre dans un miroir. On les appelle des molécules chirales. Lors de la synthèse de base de ces molécules chirales, les deux formes sont présentes en quantités égales. Les travaux de William S. Knowles, effectués en 1968 et perfectionnés en 1980 par Ryoji Noyori, ont montré qu'il était possible de favoriser un type de molécule chirale au détriment de l'autre grâce à des métaux dits « de transition » qui catalysent la réaction. Ils ont particulièrement développé cette technique pour un type majeur de réactions chimiques appelées hydrogénations.

En 1980, K. Barry Sharpless a développé des catalyseurs métalliques pour d'autres réactions importantes : les oxydations. Aujourd'hui, ces techniques de catalyse par chiralité sont largement utilisées dans l'industrie pharmaceutique car la structure précise des molécules actives dans un médicament est pour beaucoup dans son efficacité. En effet, dans le corps humain, les sites récepteurs chiraux interagissent uniquement avec les molécules de médicaments ayant exactement la structure requise, entraînant des différences marquées dans l'activité pharmacologique de deux énantiomères.



D'après le Discours de remise du Prix Nobel de R. Noyori, co-lauréat du Prix Nobel de Chimie 2001. The Nobel Foundation.

5. Pourquoi, d'après vous, est-il difficile de séparer des énantiomères ?
6. Quelle spécificité des récepteurs biologiques explique qu'ils réagissent différemment avec deux énantiomères ?
7. Des énantiomères ont-ils les mêmes propriétés ?

Document 5:

Conformations des molécules biologiques

Les protéines sont des macromolécules biologiques formées à partir d'acides α -aminés liés entre eux par des liaisons peptidiques (fig.1).

Les acides α -aminés possèdent une fonction amine (NH_2) et une fonction acide carboxylique (COOH). Leur nom provient du fait que leur groupe amine est lié à l'atome de carbone adjacent au groupe acide carboxylique (le carbone α).

Ils se distinguent par leur chaîne latérale, R, qui peut être un simple atome d'hydrogène (c'est la glycine), ou bien plus complexe (fig.2).

Il existe une centaine d'acides aminés, mais seuls 22 sont codés par le génome des organismes vivants. Les protéines sont

des éléments essentiels de la vie de la cellule : elles peuvent jouer un rôle structurel (comme l'actine), un rôle dans la mobilité (comme la myosine), un rôle catalytique (les enzymes), un rôle de régulation de l'ADN (les histones) ou d'expression des gènes (les facteurs de transcription)...etc.

En somme, l'immense majorité des fonctions cellulaires sont assurées par des protéines.

Chaque acide aminé confère à la protéine des propriétés chimiques spécifiques, et l'ordre d'assemblage lui donne une fonction bien précise.

Sous l'effet de différentes interactions intra ou intermoléculaire (forces électrostatiques, liaisons hydrogène, interactions de Van der Waals), les longues molécules de protéine acquièrent une structure tridimensionnelle repliée (Fig.3a), sans laquelle la protéine ne peut remplir sa fonction biologique.

L'activité biologique des protéines est donc étroitement dépendante de leur conformation.

Sous l'influence de divers facteurs comme la température ou le solvant, la protéine peut passer de la forme active repliée à la forme inactive dépliée, la protéine est alors dénaturée.

L'importance de la conformation sur les propriétés des protéines a été apportée par la protéine prion impliquée dans la tremblante du mouton (maladie de la vache folle). Cette protéine présente deux conformations différentes : quand les liaisons hydrogène intramoléculaires prédominent, la protéine marque une tendance à l'organisation spontanée en hélice α , (Fig.3a) tandis que la prédominance de liaisons intermoléculaires induit une organisation en feuillet plissé, dit feuillets β , (Fig.3b) :

- l'une, qui est la forme cellulaire normale, présente une conformation de type hélice α , et très peu de conformations de type feuillets β .

- l'autre, pathogène, avec plus de 45 % de feuillets β s'accumule lentement, puis s'agglomère et se dépose dans les tissus cérébraux.

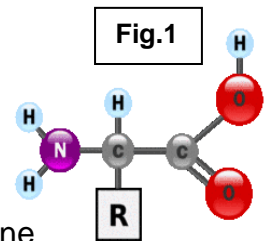
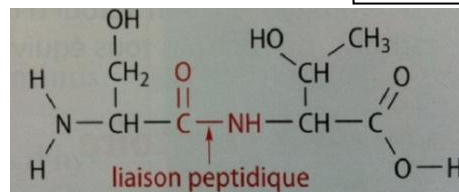


Fig.2



H-	glycine
CH ₃ -	alanine
(CH ₃) ₂ CH-	valine
(CH ₃) ₂ CHCH ₂ -	leucine
HOCH ₂ -	sérine
HO ₂ CCH ₂ -	ac. aspartique
HO ₂ C(CH ₂) ₂ -	ac. glutamique

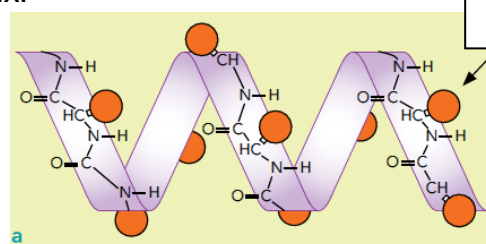
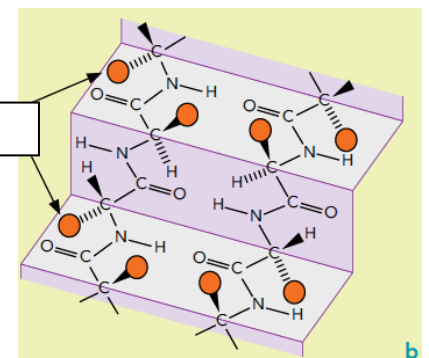


Fig.3



Extrait de J. Drouin, Introduction à La chimie organique, Librairie du Cèdre, 2005.

8. Quel est, de tous les acides aminés de la figure 2, celui qui n'est pas chiral ?
9. Quand dit-on qu'une protéine est dénaturée ?
10. Le passage de la forme dépliée de la protéine à la forme repliée, correspond-il à un changement de configuration de la molécule ou à un changement de conformation ?
11. Qu'est-ce qui permet à la protéine de passer de sa forme dépliée à sa forme repliée active ?
12. Représentez sur les figures a et b, quelques liaisons hydrogènes.
13. Deux conformations d'une même molécule peuvent-elles avoir des propriétés différentes ?