

# Représentation spatiale des molécules

Lois et  
modèles

Comprendre

Les odeurs de la menthe et du muguet sont très différentes et pourtant elles peuvent être produites par deux molécules ayant la même formule semi-développée.

Pour comprendre les propriétés des espèces chimiques, comme celles des principes actifs des médicaments, il faut s'intéresser à l'arrangement spatial des atomes composant les molécules.

## 1 - Représentations des molécules

La formule brute renseigne sur le type et le nombre d'atomes au sein de la molécule ; la formule semi-développée permet de visualiser l'arrangement des atomes entre eux. Pour gagner du temps, les molécules organiques sont généralement représentées par leur formule topologique.

### 1.1 - La formule topologique

La chaîne carbonée est représentée par des lignes brisées dont les extrémités et les sommets symbolisent chacun un atome de carbone. Selon que la liaison est simple ou multiple, la ligne est simple, double ou triple.

Les symboles des atomes sont représentés, sauf ceux des atomes de carbone et d'hydrogène qui leur sont liés.

Formule semi-développée	
a.	
Chaîne carbonée	
b.	
Formule topologique	
c.	

Formule topologique	Formule semi-développée
a.	b.

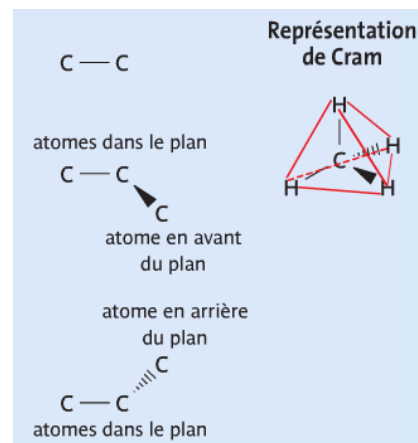
### 1.2 - Représentation de Cram

En 1874, les chimistes J. van't Hoff et J. A. Le Bel ont été les premiers à émettre l'hypothèse que le carbone est, dans de nombreuses molécules, au centre d'un tétraèdre. La représentation de Cram, née en 1953, permet de visualiser cette propriété en faisant appel aux règles de perspective.

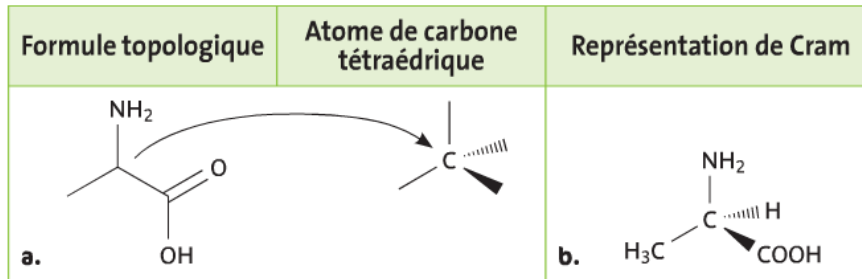
Les liaisons dans le plan de la feuille sont symbolisées par un trait simple.

Les liaisons pointant vers l'avant du plan sont symbolisées par un trait gras en forme de triangle.

Les liaisons pointant vers l'arrière du plan sont symbolisées par un trait pointillé, parfois en forme de triangle.



Exemple : représentation de Cram de l'alanine.



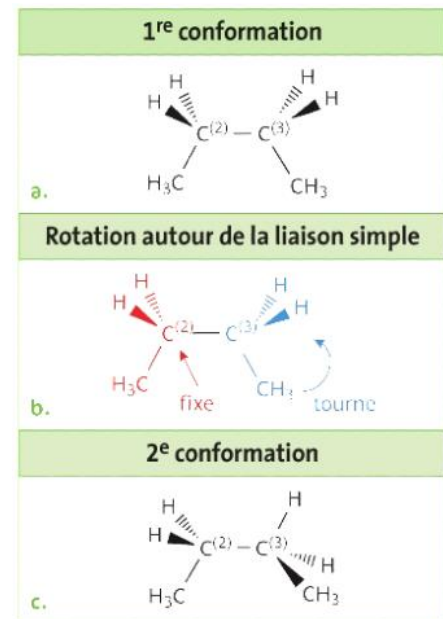
## 2 - Conformations

### 2.1 - Définition

Au sein d'une molécule, des mouvements de rotation ont lieu en permanence autour de chaque liaison simple et conduisent à des dispositions différentes des atomes les uns par rapport aux autres. Ces dispositions sont appelées conformations de la molécule.

Plus une molécule comporte de liaisons simples, plus le nombre de conformations de cette molécule est élevé.

Nous nous intéresserons ici uniquement aux rotations autour des liaisons simples carbone-carbone.

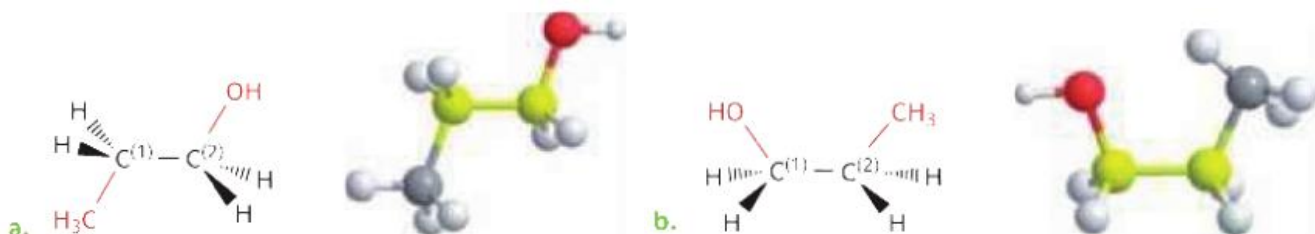


### 2.2 - Stabilité d'une conformation

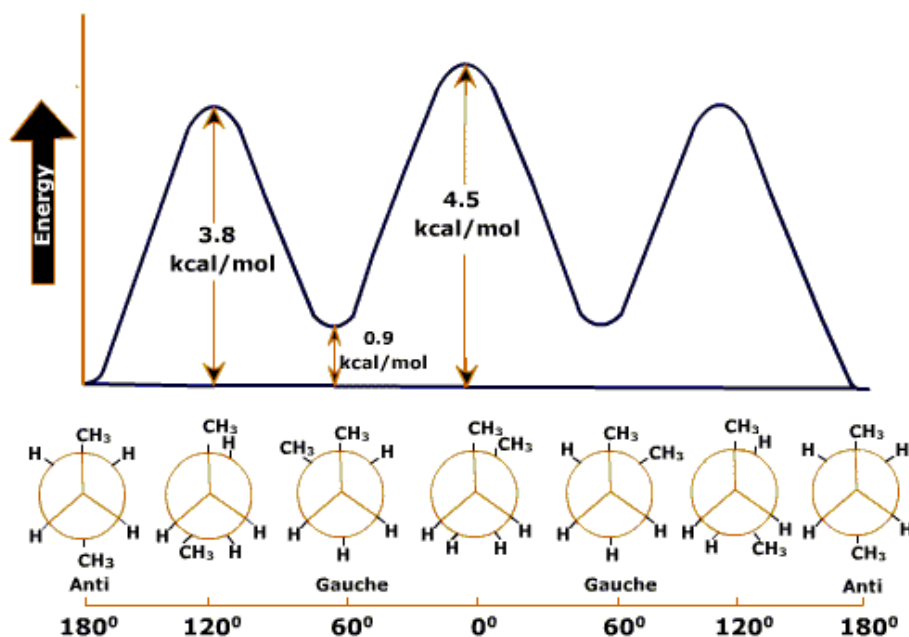
Toutes les conformations d'une molécule n'ont pas la même stabilité. La molécule adopte plus fréquemment une conformation dans laquelle les groupes d'atomes les plus volumineux sont le plus éloignés les uns des autres.

Chaque conformation possède une énergie potentielle ; cette énergie est au plus bas quand la molécule est dans sa conformation la plus stable, et au plus haut quand la molécule adopte la conformation la moins stable, c'est-à-dire quand les groupes d'atomes les plus volumineux sont en vis-à-vis.

Exemple : le propan-1-ol.



## Exemple : conformations du butane



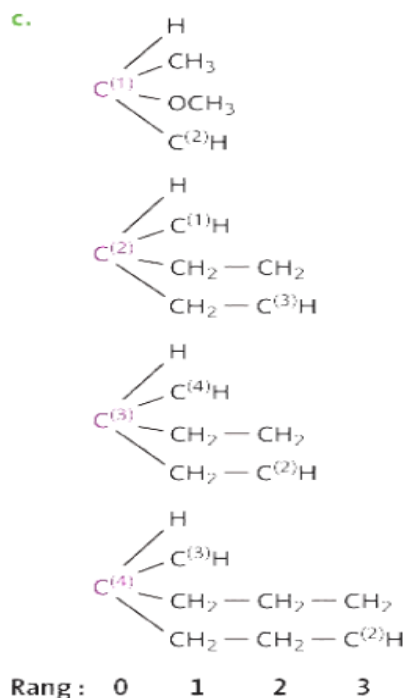
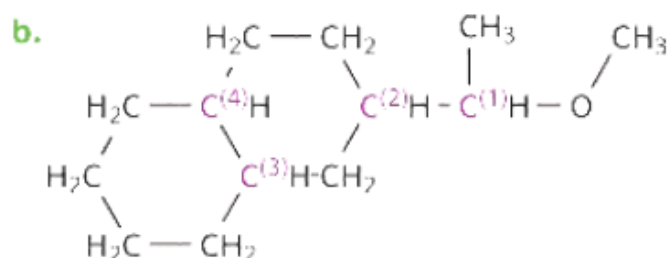
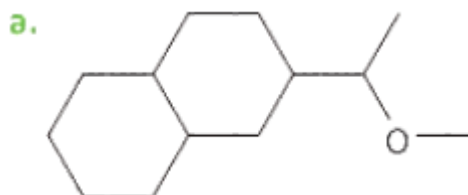
Projection de Newman

## 3 - Carbone asymétrique et chiralité

### 3.1 - Atome de carbone symétrique

Un atome de carbone lié à quatre atomes ou groupes d'atomes différents est dit asymétrique. Il est généralement repéré par une étoile ou un astérisque.

Une molécule peut avoir plusieurs carbones asymétriques.



Cette molécule comporte donc 4 carbones asymétriques.

### 3.2 - Chiralité

Un objet qui n'est pas superposable à son image dans un miroir est chiral.

Le mot vient du grec *cheir* signifiant « main » : la main gauche est en effet l'image dans un miroir de la main droite, mais les deux mains ne sont pas superposables.

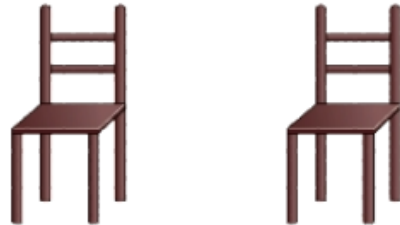
Un objet qui ne présente pas cette propriété est dit achiral.

Une molécule possédant un unique atome de carbone asymétrique est chirale.

Une molécule présentant un plan de symétrie est nécessairement achirale.



Ces coquillages sont chiraux.

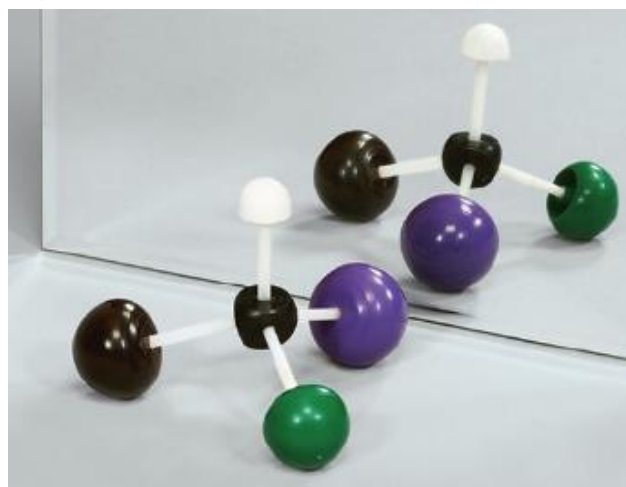
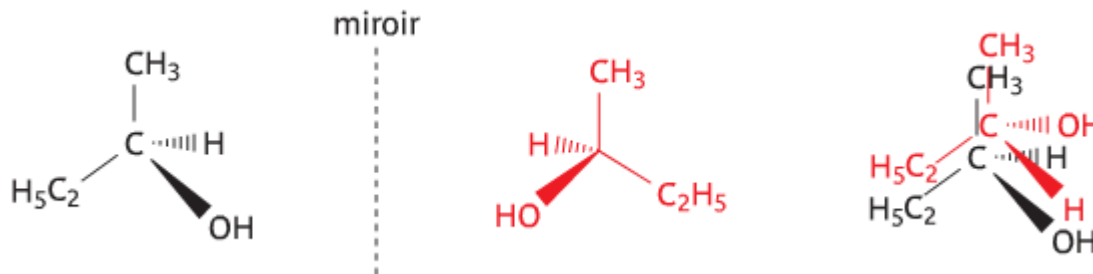


Ces chaises sont achirales.



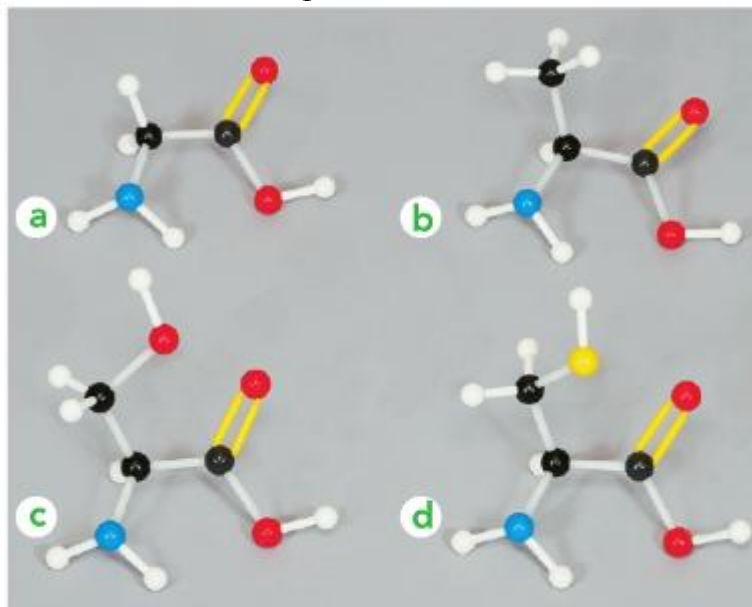
La chiralité dans la nature : enroulement des coquilles d'escargot dans le sens des aiguilles d'une montre (b) ou sens inverse (a). L'enroulement (a) se rencontre une fois sur 57 000 animaux...

Exemple : le butan-2-ol



Le bromochloriodoéthane est chiral.

Exercice : parmi ces 4 acides  $\alpha$ -aminés, lesquels sont chiraux ?



(a) : glycine (b) : alanine (c) : serine (d) : cystéine

Réponse

Les acides  $\alpha$ -aminés sont les constituants des protéines. Tous les acides  $\alpha$ -aminés naturels présentent, sur le même atome de carbone appelé carbone  $\alpha$ , le groupe caractéristique carboxyle  $-\text{COOH}$  et le groupe caractéristique amino  $-\text{NH}_2$ .

A l'exception de la glycine, tous les acide  $\alpha$ -aminés naturels présentent un carbone asymétrique et sont donc chiraux.

La plupart des acides  $\alpha$ -aminés naturels existent sous la forme de deux énantiomères, traditionnellement appelés D et L (pour Dextrogyre et Lévoogyre), selon l'agencement des groupes d'atomes autour de l'atome de carbone asymétrique ; les acides L représentent la quasi-totalité des acides  $\alpha$ -aminés présents dans les protéines. Ceci s'explique par le fait que des enzymes dégradent systématiquement les acides  $\alpha$ -aminés D.

Remarque : Louis Pasteur (1822-1895)

Associé à la découverte du vaccin antirabique, le chimiste français Louis Pasteur a également découvert la chiralité moléculaire.

Vers 1840, il savait que certaines espèces dissoutes existent sous deux formes ayant des caractéristiques optiques différentes. En les observant à nouveau à l'échelle macroscopique après cristallisation, il mit en évidence deux structures cristallines différentes, l'une étant l'image de l'autre dans un miroir plan.

Après avoir trié manuellement les cristaux en fonction de leur forme puis dissous chaque type de cristaux, Pasteur vérifia que les propriétés optiques des deux solutions obtenues étaient différentes : il établit ainsi un lien entre la dissymétrie d'un cristal et celle des molécules qui le constituent.

*« Dans les champs de l'observation, le hasard ne favorise que les esprits préparés. »*

#### 4 - Stéréoisomères

Des isomères qui ont la même formule semi-développée et ne diffèrent que par l'arrangement spatial de leurs atomes sont des stéréoisomères ; il en existe deux sortes : les énantiomères et les diastéréoisomères.

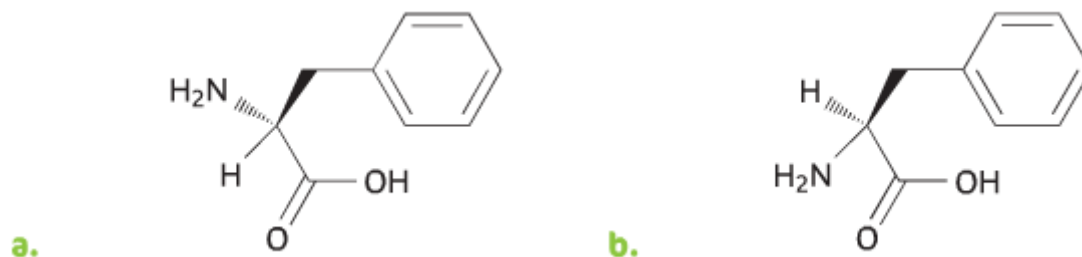
## 4.1 - Enantiomères

Une molécule chirale et son image par un miroir plan sont liées par une relation d'isomérisie appelée énantiomérisie.

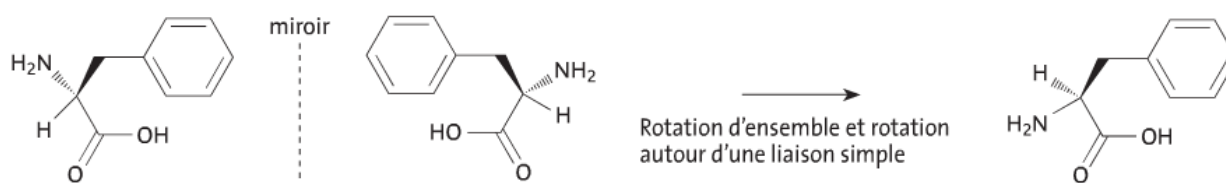
Une molécule chirale ne possède qu'un seul énantiomère.

Un mélange équimolaire de deux énantiomères est appelé mélange racémique.

Exercice : ces deux représentations de la phénylalanine sont-elles énantiomères ?



Réponse : oui.



## 4.2 - Diastéréoisomères

Les stéréoisomères qui ne sont pas énantiomères sont appelés diastéréoisomères.

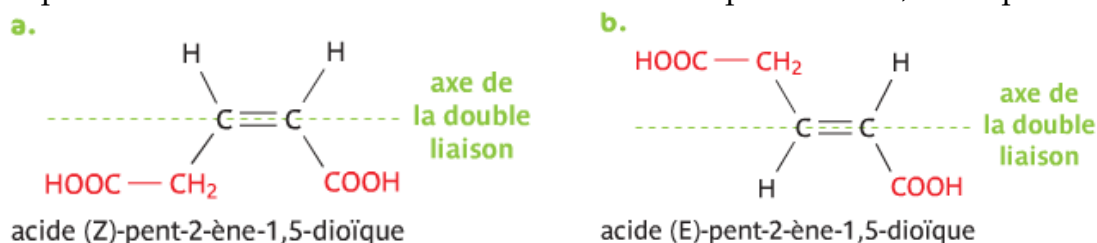
### 4.2.1 - Diastéréoisomérisie Z/E

Contrairement à la simple liaison, la double liaison carbone-carbone ne permet pas de libre rotation autour de son axe.

Les positions relatives des groupes autour d'une double liaison carbone-carbone sont décrites par la lettre E lorsque les groupes sont de part et d'autre (« entgegen ») de l'axe de la liaison, et par la lettre Z lorsqu'ils sont du même côté (« zusammen ») de l'axe de la liaison.

Les isomères Z et E d'une molécule qui possède une double liaison carbone-carbone sont des diastéréoisomères.

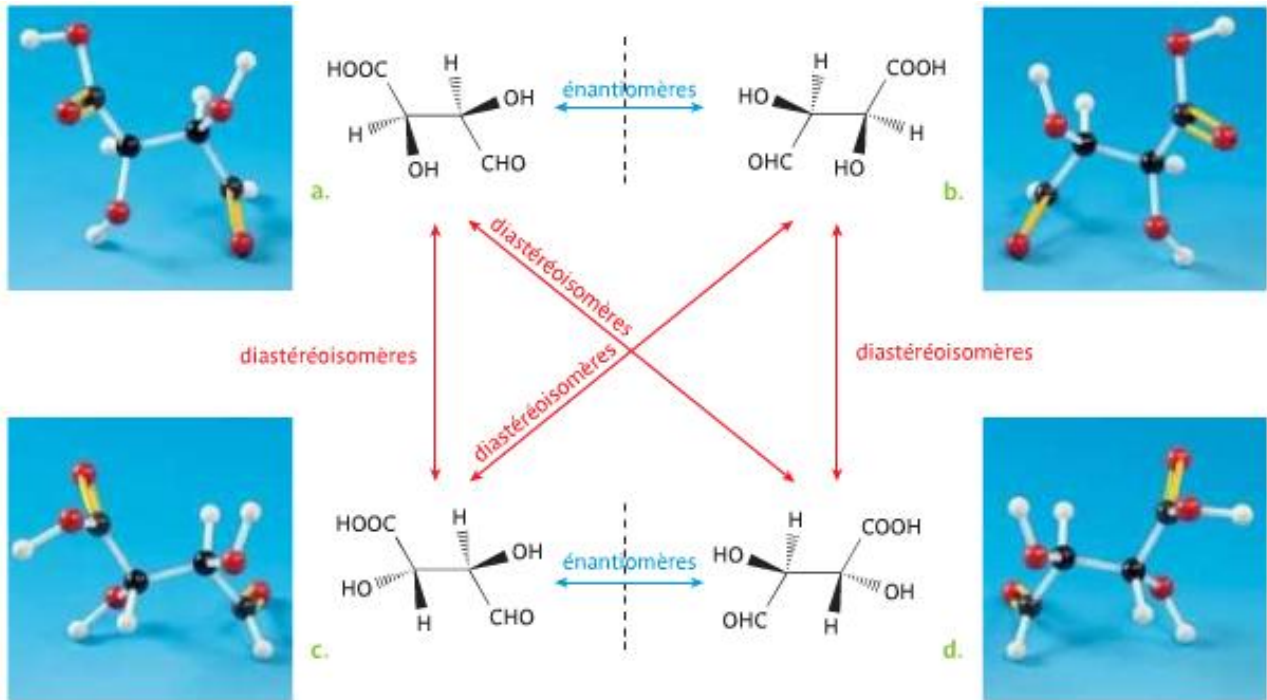
Exercice : représenter les diastéréoisomères Z et E de l'acide pent-2-ène-1,5-dioïque.



### 4.2.2 - Diastéréoisomérisie à plusieurs carbones asymétriques

Un composé comportant deux atomes de carbone asymétrique peut avoir trois ou quatre diastéréoisomères.

C'est le cas, par exemple, pour l'acide 2,3-dihydroxy-3-oxopropanoïque.



Comment procéder ?

1. Représenter la molécule a. selon Cram.
2. Après s'être assuré que a. est bien chirale, déterminer la structure de son énantiomère b.
3. A partir de a., échanger 2 groupes sur le premier C\* : on obtient le diastéréoisomère c. de a. et b.
4. Après s'être assuré que c. est chirale, représenter son énantiomère d., diastéréoisomère de a. et b.

Il arrive que a. ou c. soient achirales : dans ce cas, seuls trois diastéréoisomères existent.

## 5 - Propriétés comparées des stéréoisomères

### 5.1 - Propriétés physiques et chimiques

	Températures de changement d'état	Propriétés chimiques (réactivité, interactions)
Diastéréoisomères	Différentes	Différentes
Enantiomères	Identiques	Identiques, sauf avec une autre molécule chirale

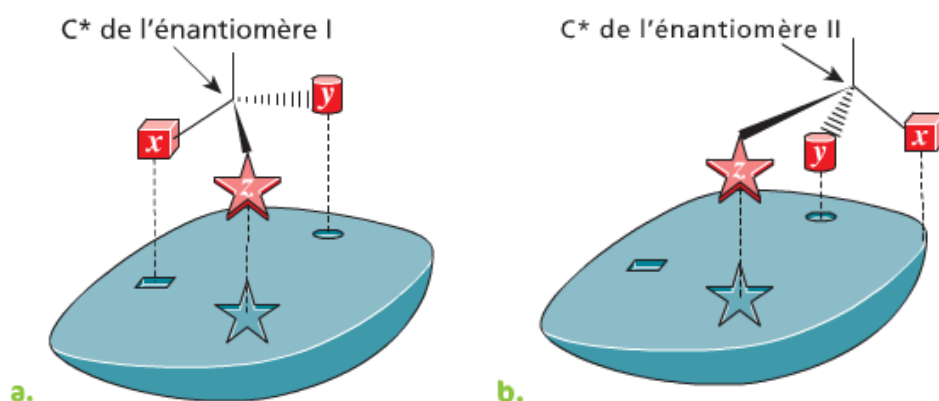
### 5.2 - Propriétés biologiques

On s'intéresse ici plus particulièrement aux interactions avec les molécules biologiques telles que les protéines, dont bon nombre sont des récepteurs ; les propriétés biologiques s'expliquent à partir des propriétés chimiques des molécules chirales.

Par exemple, l'asparagine est une molécule que l'on trouve sous forme d'un énantiomère I dans les jeunes pousses d'asperges : elle est responsable de leur amertume. L'énantiomère II, quant à lui, a un goût sucré. Cette différence de goût s'explique par des interactions distinctes de chacun des énantiomères avec les molécules chirales que sont les récepteurs du goût.

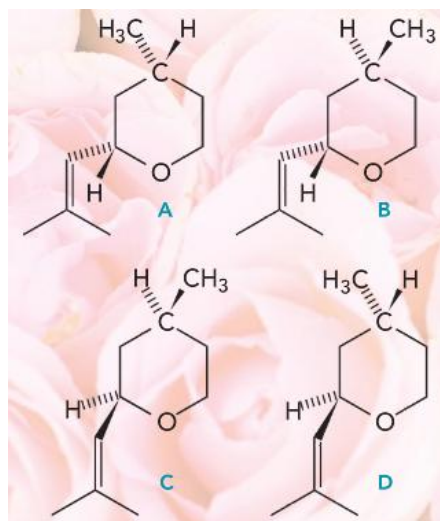
Le schéma ci-dessous figure la reconnaissance de l'énantiomère I par un récepteur de la langue situé dans la zone de détection de l'amertume. A l'inverse, l'énantiomère II ne possède pas le

bon agencement spatial pour être reconnu par le même récepteur. C'est le caractère chiral des récepteurs qui permet de différencier le goût des deux énantiomères. Puisqu'ils sont reconnus par des récepteurs différents, des informations distinctes sont envoyées au cerveau selon l'énantiomère en présence : dans un cas, l'information est « amer », dans l'autre c'est « sucré ».



« La configuration des molécules chirales, qui arrivent au contact d'un organisme, joue généralement un rôle important dans leurs interactions avec celui-ci.

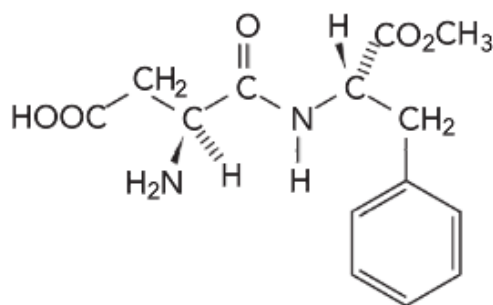
Une fonction apparemment aussi triviale que l'odorat, qui dépend de récepteur chiraux, est influencée par la configuration d'une molécule odorante, propriété qui résulte d'une complémentarité de forme avec l'un des types de récepteurs olfactifs. [...] La différence entre énantiomères ne se limite pas à la qualité de leurs odeurs : leurs pouvoirs odorants peuvent aussi différer très fortement [...].



Stéréoisomère	Odeur	Seuil de perception (ppb)
A	de rose puissante et nette.	0,5
B	fruitée, herbacée, rose/c tron.	80
C	de foin verte, lourde et terreuse.	50
D	herbacée, verte, mentholée, fruitée.	160

Les récepteurs du goût ne sont pas moins sensibles à la chiralité de leurs hôtes que ceux de l'odorat, [...] ainsi les trois stéréoisomères de l'aspartame, édulcorant au pouvoir sucrant 200 fois supérieur à celui du saccharose, sont amers. »





« La différence entre énantiomères revêt une importance encore plus grande en pharmacologie, l'un d'eux pouvant présenter une action désirable, et l'autre néfaste. [...] Le lévalbutérol [...] est commercialisé depuis 40 ans sous forme d'un mélange [équimolaire des deux énantiomères] et prescrit pour lutter contre les bronchites et l'asthme. [...] [Il a été] montré que l'un des deux énantiomères qui réside plus longtemps dans l'organisme, car il est métabolisé dix fois plus lentement que l'autre, accroît la fréquence cardiaque et l'intensité des crises d'asthme ; il a donc un effet néfaste sur le malade. »

J. Drouin, *Introduction à la chimie organique*, Librairie du Cèdre, 2005.

### A retenir

- Les systèmes biologiques sont constitués de molécules chirales : protéines, glucides, acides nucléiques, etc.
- Lors des processus de reconnaissance entre une molécule et des sites récepteurs (d'une enzyme par exemple), la réponse physiologique peut être différente selon l'énantiomère impliqué.
- Le pouvoir tératogène, toxique ou thérapeutique, ou encore l'odeur sont ainsi différents selon l'énantiomère qui interagit avec le site récepteur.

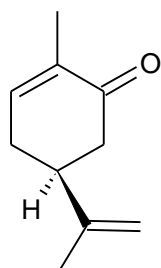
### Exemples

→ L-dopa : l'un des énantiomères traite la maladie de Parkinson, l'autre est toxique.

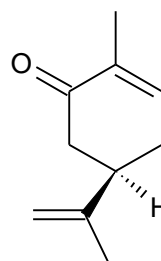
→ Maxiton : un énantiomère est psychostimulant, l'autre inactif.

→ Citronellol : un énantiomère sent la citronnelle, l'autre le géranium.

→ Carvone



odeur de cumin



odeur de menthe fraîche

### 5.3 - Conformations de molécules biologiques

Une protéine est une molécule biologique constituée d'un enchaînement d'acides aminés. Par exemple, l'albumine humaine en contient 610.

Une protéine existe principalement dans une conformation qui lui donne sa structure tridimensionnelle, et ses propriétés sont liées à cette structure. Ainsi, l'albumine confère au blanc d'œuf son aspect gluant. Un chauffage à 71°C suffit pour lui faire perdre définitivement sa conformation de référence : elle coagule et le blanc d'œuf devient dur.

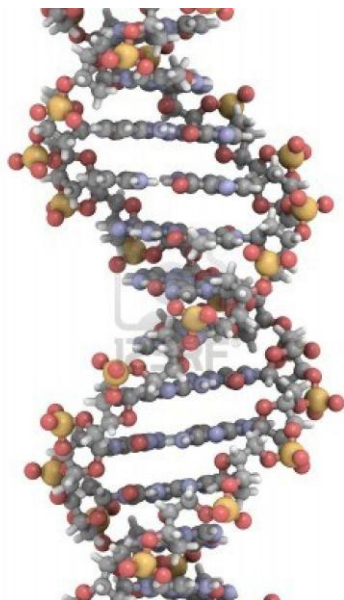
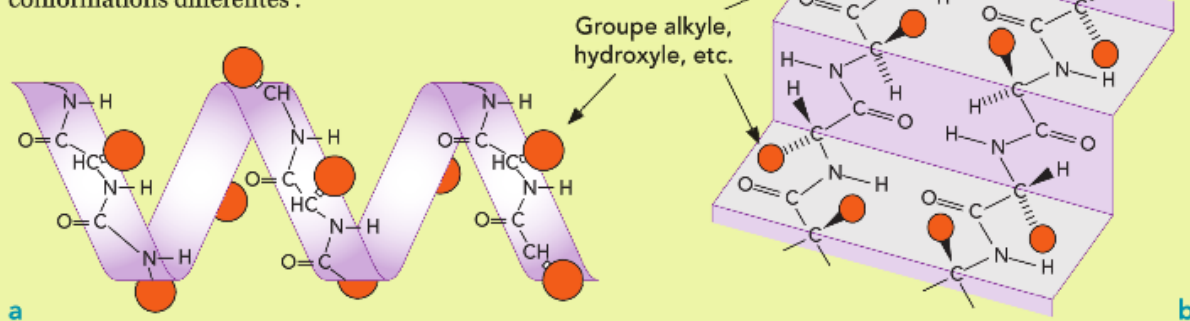
La conséquence de la perte de la conformation de référence d'une protéine peut avoir des conséquences aussi graves que l'apparition de la maladie d'Alzheimer ou de Parkinson.

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

Quand les liaisons hydrogène intramoléculaires prédominent, la protéine marque une tendance à l'organisation spontanée en hélice  $\alpha$ , (a) tandis que la prédominance de liaisons intermoléculaires induit une organisation en feuillet plissé, dit feuillets  $\beta$  (b). 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 :

– l'une, qui est la forme cellulaire normale, présente une conformation de type hélice  $\alpha$  et très peu de conformations de type feuillets  $\beta$  ;  
– l'autre, pathogène, avec plus de 45 % de feuillets  $\beta$  s'accumule lentement, puis s'agglomère et se dépose dans les tissus cérébraux. »

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



L'ADN, qui stocke l'information génétique d'un organisme, est composé de deux brins se faisant face à face et formant une double hélice. Cette conformation des chaînes carbonées en vis-à-vis est imposée par les interactions d'origine électrostatique entre atomes.