

Les défis de la chiralité.

La chiralité joue un rôle clé dans les phénomènes de reconnaissance moléculaire dans le monde du vivant ; les chimistes s'efforcent donc de synthétiser un seul des énantiomères correspondant à une structure donnée.

Les entités utilisées et générées par le monde vivant sont souvent chirales (protéines, sucres, ADN, métabolites ...) ; donc si l'on veut concevoir des molécules intervenant dans des processus biologiques à des fins thérapeutiques, il est nécessaire de prendre en compte ce phénomène de chiralité.

Problématique :

A l'aide de vos connaissances, des documents fournis sous forme papier et sous forme numérique, et de ressources présentes sur Internet, préparer une présentation orale s'appuyant sur un diaporama et éventuellement des modèles moléculaires, et présentant :

- **La notion de chiralité,**
- **L'importance de la chiralité dans le vivant et dans la vie quotidienne,**
- **Différentes stratégies de synthèse mises en œuvre industriellement ou au laboratoire pour obtenir un produit énantiomériquement pur,**
- **La détermination de l'excès énantiomérique du produit formé dans la synthèse proposée et une méthode pour augmenter cet excès.**

CONSIGNES ET CONSEILS POUR LA PREPARATION DE L'EPREUVE

Le candidat peut écrire sur les documents, les surligner, mais il doit les remettre aux examinateurs en fin d'épreuve. Tous les supports produits (y compris les brouillons) pourront être conservés par le jury.

L'accès à Internet est autorisé tout au long de la durée de préparation, à l'exception de tout outil de communication avec une personne extérieure (courrier électronique, réseaux sociaux, etc). Un inventaire des sites consultés sera effectué par le jury pour chaque candidat.

Les supports numériques de présentation orale seront élaborés en salle de préparation, puis transférés sur la clé USB fournie.

En fin de préparation, le candidat doit rassembler et ordonner soigneusement tous les documents nécessaires à sa présentation orale.

A l'issue de l'épreuve, le candidat doit remettre aux examinateurs le dossier scientifique dans son intégralité.

Documents mis à disposition du candidat :

Document 1 :

La chiralité.

Source :

- Henri Kagan, Michel Tabart, Chiralité et synthèse asymétrique en chimie thérapeutique, *l'Actualité Chimique*, **2015** 393-394

Document 2 :

Resolution of racemates.

Sources :

- http://www.chemgapedia.de/vsengine/vlu/vsc/en/ch/12/oc/vlu_organik/stereochemie/trennung_enantiomere.vlu/Page/vsc/en/ch/12/oc/stereochemie/trennung_von_enantiomeren/trennung_von_enantiomeren.vscml.html
- http://chemwiki.ucdavis.edu/Core/Organic_Chemistry/Chirality/Stereoisomers/Chirality_and_Symmetry/Enantiomorphism/Resolution_of_Racemates

Document 3 :

Accès à un composé non racémique.

D'après :

Henri Kagan, Michel Tabart, Chiralité et synthèse asymétrique en chimie thérapeutique, *l'Actualité Chimique*, **2015** 393-394

Document 4 :

Synthèse énantiosélective d'un alcool.

Source :

Jacques Drouin, *Manipulations commentées de chimie organique*, De Boeck, **1999**.

Document 5 :

Glossaire.

Document 1 : La chiralité.

La notion de chiralité.

Le premier médicament utilisé par l'homme pour soulager la douleur est très vraisemblablement la morphine, alcaloïde extrait du pavot, dont les propriétés antalgiques sont dues à son action agoniste des récepteurs opiacés centraux, et plus particulièrement du récepteur μ , dont les ligands naturels sont les enképhalines (petits peptides constitués d'acides aminés chiraux). C'est une molécule chirale, c'est-à-dire un objet tridimensionnel non superposable à son image dans un miroir (comme une main droite et une main gauche, le terme de chiralité venant du grec *kheir* qui signifie précisément la main), ce qui se traduit en termes mathématiques par une absence de centre de symétrie ou de plan de symétrie. Le nombre maximal de stéréoisomères d'une molécule possédant n centres asymétriques est 2^n . Dans le cas de la molécule de morphine qui présente cinq carbones asymétriques, ce nombre est donc de 32, à minorer à 30 du fait de la présence d'un pont (figure 1).

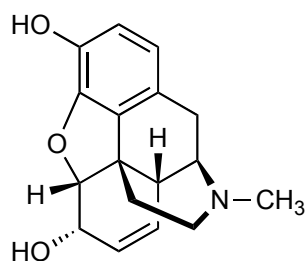


Figure 1

Pour se convaincre de l'importance cruciale de la notion de chiralité dans les phénomènes de reconnaissance moléculaire qui gouvernent les processus biologiques fondamentaux du vivant (comme par exemple le fonctionnement des enzymes ou la reconnaissance d'un antigène par un anticorps, processus de base de l'immunologie), il suffit d'essayer d'enfiler sa main droite dans un gant gauche : le gant gauche ne va qu'à la main gauche ! De la même façon, un récepteur ou une enzyme reconnaît le plus souvent un seul énantiomère de la molécule médicament.

Deux énantiomères ont les mêmes propriétés physico-chimiques vis-à-vis d'agents non chiraux ; seuls les agents eux-mêmes chiraux permettent en effet de les distinguer.

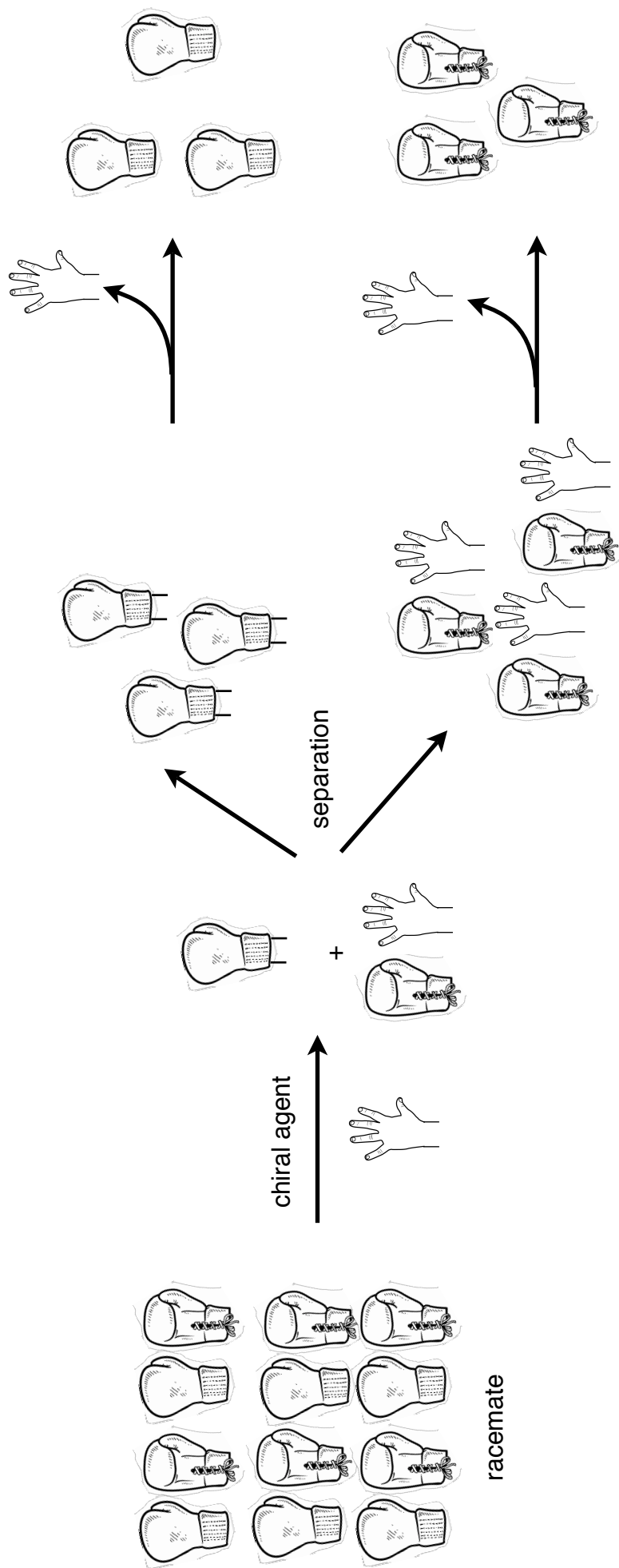
Document 3 : Resolution of Racemates.

As noted earlier, chiral compounds synthesized from achiral starting materials and reagents are generally racemic (i.e. a 50:50 mixture of enantiomers). Separation of racemates into their component enantiomers is a process called **resolution**. Since enantiomers have identical physical properties, such as solubility and melting point, resolution is extremely difficult. Diastereomers, on the other hand, have different physical properties, and this fact is used to achieve resolution of racemates. Reaction of a racemate with an enantiomerically pure chiral reagent gives a mixture of diastereomers, which can be separated. Reversing the first reaction then leads to the separated enantiomers plus the recovered reagent.

How could a mixture of gloves be sorted out into left-hand and right-hand gloves with your eyes closed?

A pile of the same amount of left-hand and right-hand gloves represents a [racemate](#). The enantiomers, here either a left-hand or right-hand glove, cannot be distinguished by their physical properties, such as their weight and density. In the case of sorting out gloves with one's eyes shut, the gloves may be distinguished by putting each glove on the left hand. If it fits, it is a left-hand glove; otherwise it is a right-hand glove. That is, the left hand serves as an enantiomerically pure, chiral auxiliary to separating the racemate into the enantiomers. This is called the resolution of racemates.

The following diagram illustrates this general principle by showing how a left hand could serve as a "reagent" to discriminate and separate a mixture of right- and left-handed gloves of identical size and weight. Only the two right-handed partners can interact to give a fully-threaded intermediate, so separation is fairly simple. The resolving moiety, i.e. the hand, is then removed, leaving the gloves separated into their right and left-handed forms. Chemical reactions of enantiomers are normally not so dramatically different, but a practical distinction is nevertheless possible.



Principle of racemate resolution

Document 3 : Obtention d'un produit énantiomériquement pur.

La synthèse asymétrique consiste à préparer un seul énantiomère à partir d'un composé non chiral, ce qui implique à une étape de la synthèse l'utilisation en quantité stœchiométrique ou catalytique d'un composé déjà chiral et non racémique qui va transmettre l'information "droite" ou "gauche". En résumé, on ne crée pas un excès d'un énantiomère par rapport à l'autre sans utiliser un agent déjà chiral et non racémique.

Pour obtenir un seul énantiomère ou un mélange comportant un des deux énantiomères de manière prépondérante, les chimistes disposent de trois stratégies : la séparation des énantiomères, la synthèse asymétrique stœchiométrique et la catalyse asymétrique.

Séparation de deux énantiomères d'un mélange racémique.

Cette séparation est effectuée selon trois méthodes :

- soit par cristallisation directe dans le cas où la cristallisation aboutit à un mélange de cristaux énantiomères (situation du conglomerat), ce qui a été utilisé par Pasteur pour séparer à la pince à épiler les énantiomères du tartrate de sodium et d'ammonium. Cette méthode "historique" concerne un cas rare, elle est peu utilisée, contrairement à celle de Gernez (élève de Pasteur) qui consiste à initier la cristallisation de l'énantiomère désiré par l'ajout d'une faible quantité de cet énantiomère à une solution sursaturée de mélange racémique ;
- soit par formation de sels diastéréoisomères (ou de composés covalents) puis cristallisation suivie de la libération de l'énantiomère séparé ;
- soit par chromatographie sur phase fixe chirale.

L'inconvénient de ces deux dernières méthodes est la perte de la moitié de la masse synthétisée, sauf si l'on sait "racémiser" l'énantiomère non désiré afin de le recycler.

Synthèse asymétrique.

Cette synthèse utilise des matières premières ou des réactifs chiraux en quantité stœchiométrique pour obtenir l'énantiomère désiré ; les réactifs chiraux sont toutefois rares et chers.

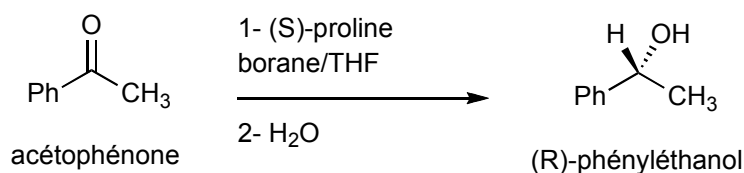
Catalyse asymétrique.

La catalyse asymétrique consiste à partir d'une faible quantité de catalyseur chiral – qui peut être une enzyme extraite d'un organisme vivant, comme l'estérase de foie de porc, ou bien une molécule organique ou un complexe organométallique chiral(e) spécialement synthétisé(e) à cet effet –, à produire de grandes quantités d'un énantiomère.

Le dédoublement cinétique d'un mélange racémique est un cas particulier de catalyse asymétrique. Il consiste à utiliser par exemple une enzyme pour transformer sélectivement un énantiomère d'un mélange racémique en un composé possédant une fonction chimique différente (cas de l'estérase qui peut hydrolyser un ester en acide), que l'on peut séparer de l'autre énantiomère inchangé par les techniques classiques. Ce procédé est basé sur la différence de vitesse de réaction de chaque énantiomère catalysée par un composé chiral.

Document 4 : Synthèse énantiosélective d'un alcool.

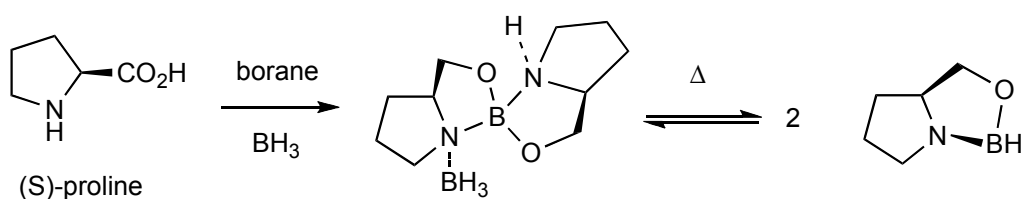
L'objectif de la synthèse est de réduire une cétone achirale en un alcool énantiomériquement pur.



Préparation du réducteur :

Dans un bicol de 50 mL, peser 85 mg (0,83 mmol) de (S)-(-)-proline anhydre. Munir le ballon d'un barreau magnétique, d'un bouchon et d'un réfrigérant à eau surmonté d'une arrivée de diazote. A l'aide d'une seringue de 10 mL étanche aux gaz, prélever, sous atmosphère de diazote, 6 mL de toluène anhydre et les introduire dans le ballon. A l'aide d'une autre seringue de 10 mL étanche aux gaz, prélever, sous atmosphère de diazote, 2 mL d'une solution de borane BH_3 dans le THF et l'ajouter goutte à goutte, en 1 à 2 minutes, sous agitation, à la suspension de proline.

Agiter 5 minutes à température ambiante.

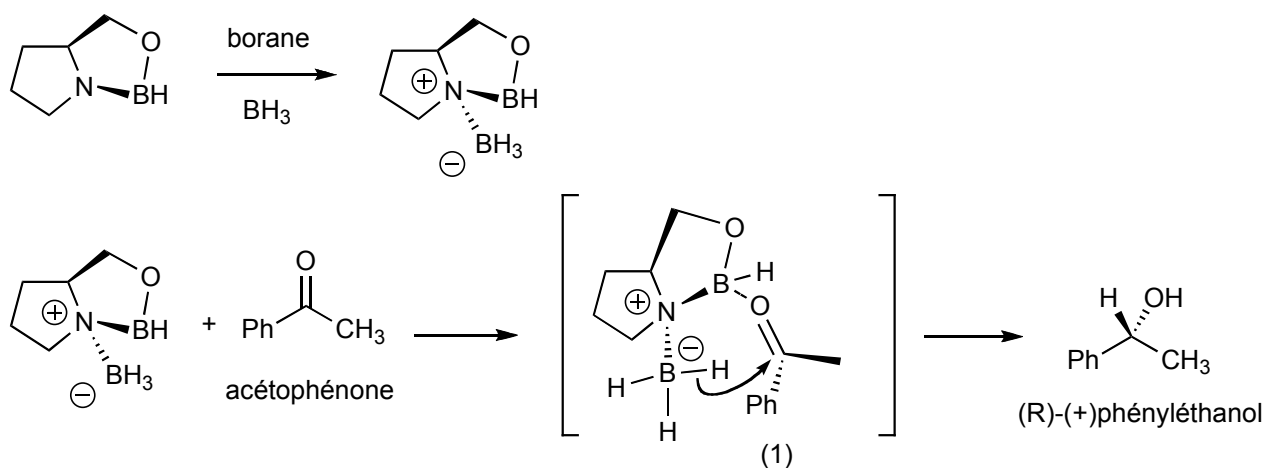


Réduction de l'acétophénone :

Dans un erlenmeyer de 25 mL, introduire 1,00 g (8,3 mmol) d'acétophénone. Boucher l'erlenmeyer à l'aide d'un bouchon. A l'aide d'une seringue de 10 mL étanche aux gaz, prélever, sous atmosphère de diazote 4 mL, de toluène anhydre et les introduire dans l'erlenmeyer.

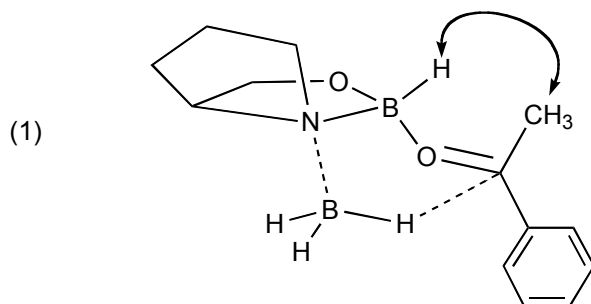
Porter le ballon contenant le réducteur à reflux à l'aide d'un bain d'huile thermostaté à 120°C, et ajouter, à cette température, au goutte à goutte, en 1 minute environ, la solution d'acétophénone.

Ajouter ensuite au goutte à goutte, en 15 minutes, 8,5 mL (8,5 mmol) de la solution de borane. Maintenir l'agitation 5 minutes puis ôter le bain d'huile, essuyer le ballon et le refroidir à l'aide d'un bain de glace. Oter le bouchon, et introduire goutte à goutte avec précaution 10 mL d'éther technique, puis 5 mL de solution aqueuse saturée d'hydrogénocarbonate de sodium. Eliminer le solvant à l'évaporateur rotatif.



Interprétation :

interaction stérique



Ph est plus "gros" que CH₃

Purification.

Chromatographie sur colonne de silice : 10 g pour 1,3 g de produit brut. Volume des fractions 10 mL. Eluant pentane/ether 70/30 (100 mL). Le produit se trouve dans les fractions 4 et 5.

Résultats expérimentaux.

Masse de produit obtenue : $m = 0,768$ g

Pouvoir rotatoire :

La totalité du produit obtenu est placée dans une fiole jaugée de 10 mL et on complète jusqu'au trait de jauge à l'aide d'éther.

La solution obtenue est placée dans une cuve pour polarimètre de 20 cm de long. Le pouvoir rotatoire mesuré vaut $+6,2^\circ$.

Données :

Réactifs	M (g.mol ⁻¹)	d	n _D ²⁰	T _{fus} (°C)	T _{eb} (°C)
acétophénone	120,15	1,03	1,5325	19,6	202
borane BH ₃ dans le THF		0,9			
(-)-proline	115,3			228	
THF anhydre	72,11	0,89	1,407	-108	66
toluène anhydre	92,14	0,87	1,4965	-93	110

Pouvoir rotatoire spécifique du (*R*)-phényléthanol.

$$[\alpha]_{25^\circ\text{C}}^D_{\text{R}} = + 42^\circ \cdot \text{g}^{-1} \cdot \text{mL} \cdot \text{dm}^{-1}$$

Pouvoir rotatoire spécifique du (*S*)-phényléthanol.

$$[\alpha]_{25^\circ\text{C}}^D_{\text{S}} = - 42^\circ \cdot \text{g}^{-1} \cdot \text{mL} \cdot \text{dm}^{-1}$$

Document 5 : Glossaire.

Loi de Biot :

L'activité optique d'une solution permet de déterminer sa composition grâce à la [loi de Biot](#) :

$$\alpha = [\alpha]lc$$

Où α est le pouvoir rotatoire de la solution en degré, $[\alpha]$ le pouvoir rotatoire spécifique qui dépend lui-même de la température, de la longueur d'onde utilisée, et du solvant notamment (on donne souvent dans les tables ce pouvoir rotatoire spécifique à 20 °C et pour la longueur d'onde de la raie jaune du [sodium](#) à 589,3 nm, notée raie D), l la longueur de la cuve en décimètre et c la concentration en gramme par millilitre. La loi de Biot est additive, c'est-à-dire que pour un mélange de différentes espèces chirales, le pouvoir rotatoire du mélange est la somme des pouvoirs rotatoires des espèces séparés. Par exemple, avec deux espèces notées 1 et 2 :

$$\alpha = [\alpha]_1lc_1 + [\alpha]_2lc_2$$

Enfin, deux énantiomères ont la propriété d'avoir des pouvoirs rotatoires spécifiques opposés :

$$[\alpha]_{(+)} = -[\alpha]_{(-)}$$

où (+) et (-) désignent les énantiomères dextrogyre et lévogyre respectivement. Dextrogyre signifie que l'énantiomère (+) fait tourner le plan de polarisation d'une lumière polarisée rectilignement vers la droite, lévogyre le faisant vers la gauche.

Excès énantiomérique :

L'excès énantiomérique (abréviation ee) mesure l'énantiosélectivité d'une réaction chimique, en quantifiant, dans un milieu réactionnel ou dans un produit, la quantité de l'énantiomère dominant par rapport à l'autre l'énantiomère :

$$ee = \frac{|n_+ - n_-|}{|n_+ + n_-|} \times 100\%$$

où n_+ et n_- désignent les quantités des énantiomères dextrogyre et lévogyre, respectivement.

Si ee = 90%, et que le pouvoir rotatoire est positif, on a un mélange de 95% de (+) et 5% de (-). Si ee = 100%, cela signifie que la méthode de mesure utilisée n'a pas permis de détecter l'énantiomère (-).

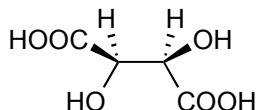
Diastéréoisomères.

Des diastéréoisomères sont des stéréoisomères qui ne sont pas images l'un de l'autre par un miroir plan.

Exemples : le but-2-ène peut exister sous deux formes diastéréoisomères, notées *Z* et *E*.

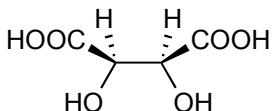
L'acide tartrique ou acide 2,3-dihydroxybutanedioïque possède plusieurs stéréoisomères. Parmi eux,

l'acide (+) (*2R,3R*)-2,3-dihydroxybutanedioïque



et

l'acide (*2R,3S*)-2,3-dihydroxybutanedioïque



sont diastéréoisomères.