

### Chiralité et prix Nobel

#### Préambule

Extrait du programme d'enseignement spécifique de physique-chimie de la série scientifique en classe terminale ([Bulletin officiel spécial n°8 du 13 octobre 2011](#))

#### Structure et transformation de la matière

Notions et contenus	Compétences exigibles
<p><b>Représentation spatiale des molécules</b></p> <p>Chiralité : définition, approche historique.</p> <p>Représentation de Cram.</p> <p>Carbone asymétrique.</p> <p>Chiralité des acides <math>\alpha</math>-aminés.</p> <p>Énantiomérie, mélange racémique, diastéréoisomérisation (<i>Z/E</i>, deux atomes de carbone asymétriques).</p> <p>Propriétés biologiques et stéréoisomérisation.</p>	<p>Reconnaître des espèces chirales à partir de leur représentation.</p> <p>Utiliser la représentation de Cram.</p> <p>Identifier les atomes de carbone asymétrique d'une molécule donnée.</p> <p>À partir d'un modèle moléculaire ou d'une représentation reconnaître si des molécules sont identiques, énantiomères ou diastéréoisomères.</p> <p>Extraire et exploiter des informations sur :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• les propriétés biologiques de stéréoisomères,</li> <li>• les conformations de molécules biologiques, pour mettre en évidence l'importance de la stéréoisomérisation dans la nature.</li> </ul>

#### Résumé

À partir d'un texte en anglais sur le prix Nobel de chimie 2001, extraire des informations liées à la catalyse, la chiralité et son importance dans le monde du vivant. Utilisation d'une animation, sous forme de jeu, pour chercher des couples d'énantiomères.

#### Mots clefs :

Chiralité, carbone asymétrique, énantiomérie, acide  $\alpha$ -aminé, anglais scientifique, chimie verte

## Compétences abordées

Cette activité permet d'évaluer les compétences suivantes :

Compétences attendues :				
1 – non maîtrisées				
2 – insuffisamment maîtrisées				
3 – maîtrisées				
4 – bien maîtrisées	1	2	3	4
Compétences générales :				
Rechercher, extraire et exploiter l'information				
Raisonner, argumenter et faire preuve d'esprit critique				

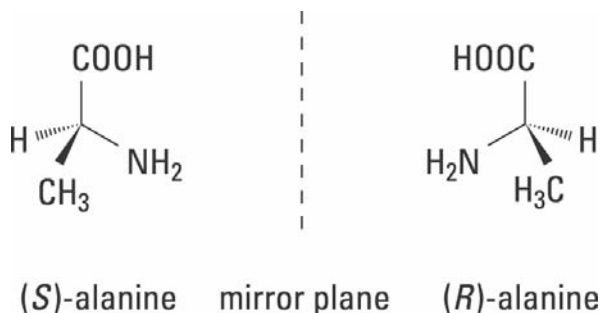
## 1. Documents

En 2001, le prix Nobel de chimie a récompensé trois scientifiques (...) pour leurs travaux sur la synthèse asymétrique<sup>1</sup>.

Le texte qui suit décrit les notions fondamentales de chimie liées aux travaux de ces scientifiques.

### Chiral<sup>2</sup> molecules

This year's<sup>3</sup> Nobel Prize in Chemistry concerns the way in which certain chiral molecules can be used to speed up and control important chemical reactions. The word *chiral* comes from the Greek word *cheir*, which means hand. Our hands are chiral – our right hand is a mirror image of our left hand – as are most of life's molecules. If, for example, we study the common amino acid alanine (figure 1), we see that it can occur in two forms: (*S*)-alanine and (*R*)-alanine, which are mirror images. [...]



**Figure 1.** Chirality in the amino acid alanine is illustrated with models of its two forms, which are mirror images of each other. They are designated (*S*) and (*R*).

Thus the amino acid alanine occurs in two forms, called enantiomers<sup>4</sup>. When alanine is produced in a laboratory under normal conditions, a mixture is obtained, half of which is (*S*)-alanine and the other (*R*)-alanine. The synthesis is symmetrical in the sense that it produces equal amounts of both enantiomers.

Asymmetric synthesis, on the other hand, deals with the production of an excess of one of the forms. Why is this so important? Let us go back to nature to find the answer.

### Nature is chiral

[...] When we study the molecules of the cells in close-up<sup>5</sup>, it is evident that nature mainly uses one of the two enantiomers. That is why we have – and this applies to all living material, both vegetable and animal – amino acids, and therefore peptides, enzymes and other proteins, only of one of the mirror image forms. Carbohydrates<sup>6</sup> and nucleic acids like DNA and RNA are other examples.

<sup>1</sup> Asymétrique : ce terme sera expliqué au cours de l'activité

<sup>2</sup> Chiral : chiral, e, aux (prononcer « kiral,o »)

<sup>3</sup> 2001

<sup>4</sup> Enantiomers : énantiomères

<sup>5</sup> Close-up : de près

<sup>6</sup> Carbohydrates : hydrates de carbone ; dans le texte, cela désigne les sucres

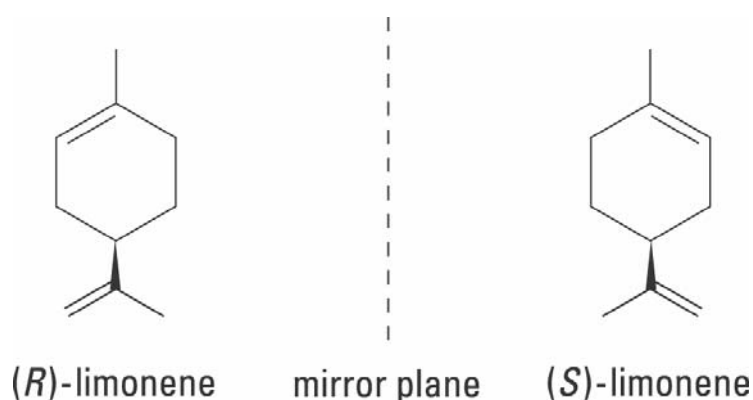
Thus the enzymes in our cells are chiral, as are other receptors that play an important part in cell machinery. This means that they prefer to bind to one of the enantiomers. In other words, the receptors are extremely selective; only one of the enantiomers fits the receptor's site like a key that fits a lock. (This metaphor comes from another Nobel Laureate in Chemistry, Emil Fischer, who was awarded the Prize in 1902.)

Since the two enantiomers of a chiral molecule often have totally different effects on cells, it is important to be able to produce each of the two forms pure.

### Drugs and the smell of lemons

Most drugs consist of chiral molecules. And since a drug must match the molecules it should bind to itself in the cells, it is often only one of the enantiomers that is of interest. In certain cases the other form may even be harmful<sup>7</sup>. This was the case, for example, with the drug thalidomide, which was sold in the 1960s to pregnant women. One of the enantiomers of thalidomide helped against nausea, while the other one could cause foetal damage.

There are other, less dramatic examples of how differently the two enantiomers can affect our cells. Limonene, for example, is chiral, but the two enantiomers can be difficult to distinguish at first glance (figure 2). The receptors in our nose are more sensitive. One form certainly smells of lemons but the other of oranges.



**Figure 2.** (R)-limonene smells of oranges while its enantiomer (S)-limonene smells of lemons

### Catalytic asymmetric synthesis - What is it?

It is very important for industry to be able to produce products as pure as possible. It is also important to be able to manufacture large quantities of a product. For this reason the use of catalysts is very important. A catalyst is a substance that increases the rate of the reaction without being consumed itself.

[...]

The Laureates have developed chiral catalysts for two important classes of reactions in organic chemistry: hydrogenations and oxidations.

### Knowles' pioneer work

[...] In 1968 [...] William S. Knowles [...] discovered that it was possible to use a transition metal<sup>8</sup> to produce a chiral catalyst that could transfer chirality to a non-chiral substrate and get a chiral product. The reaction was a hydrogenation in which the hydrogen atoms in H<sub>2</sub> are added to the carbons in a double bond. A single catalyst molecule can produce millions of molecules of the desired enantiomer.

### The first industrial catalytic asymmetric synthesis

[...] Knowles had in a short time succeeded in applying his own basic research and that of others to create an industrial synthesis of a drug. This was the first catalytic asymmetric synthesis. It has been succeeded by many others.

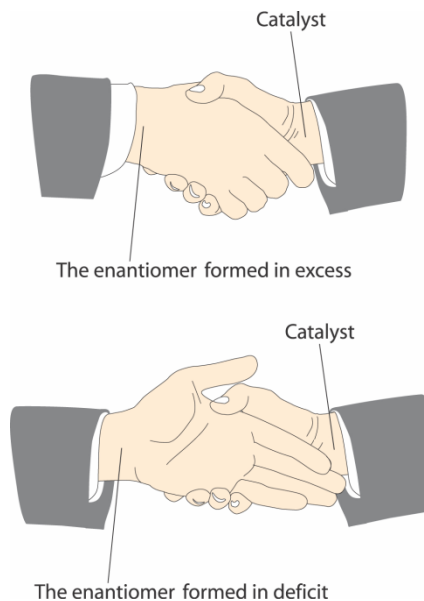
<sup>7</sup> Harmful : nuisible

<sup>8</sup> transition metal : les métaux de transition se trouvent approximativement au centre de la classification périodique ; le fer, le cuivre, le zinc, l'or, l'argent sont des exemples de métaux de transition. C'est le rhodium qui fût utilisé par Knowles pour la catalyse chirale. Le rhodium est un métal rare et (donc) cher : Paul Mc Cartney est le seul artiste au monde à avoir reçu un « disque de rhodium » certifiant ses ventes records de disques (source : Wikipedia).

### How does a chiral catalyst molecule work?

What part does the catalyst molecule itself actually play in asymmetric hydrogenation?

This can be compared with the hands in a handshake (figure 3). The hands in a handshake between two right hands match better than a handshake between a right and a left hand.



**Figure 3.** The hands on the right symbolise the catalyst and the hands on the left the products. They match better in the upper picture (the energy is lower) than in the lower picture.

Source : [www.nobelprize.org/nobel\\_prizes/chemistry/laureates/2001/advanced-chemistryprize2001.pdf](http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/2001/advanced-chemistryprize2001.pdf)

#### Pistes de questionnements possibles :

##### A. À propos de la catalyse

**A.1.** Qu'est-ce qu'un catalyseur ?

**A.2.** Expliciter la phrase « A single catalyst molecule can produce millions of molecules ».

**A.3.** Quel objectif de la chimie verte la catalyse peut-elle aider à atteindre ?

<http://lesmetiersdelachimie.com/fr/article/page/la-chimie-verte/un-credo-en-12-points>

ou [www.unice.fr/lcmba/antoniotti/cours%20chimie%20verte%202012.pdf](http://www.unice.fr/lcmba/antoniotti/cours%20chimie%20verte%202012.pdf)

##### B. Mise en évidence de la chiralité

**B.1.** Quelle est l'origine du mot chiral ? Donner un mot (français) dans lequel on retrouve la racine chir-.

**B.2.** À l'aide de modèles moléculaires, construire la molécule de (S)-alanine et de la (R)-alanine.

**B.3.** Comment faire pour passer de la (S)-alanine à la (R)-alanine ? A votre avis, cela peut-il se faire facilement ?

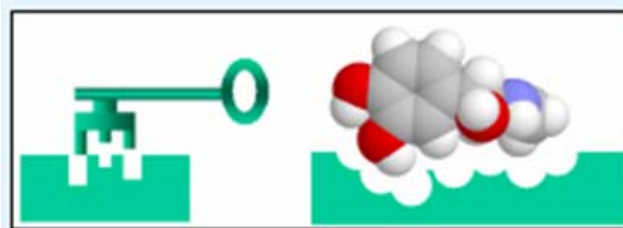
**B.4.** Pour mieux comprendre la notion de chiralité, cliquer sur le lien suivant et lancer le jeu proposé : [www.nobelprize.org/educational/chemistry/chiral/game/game.html](http://www.nobelprize.org/educational/chemistry/chiral/game/game.html)

**B.5.** En déduire la définition qui convient pour le terme énantiomères :

- Deux molécules énantiomères ne sont pas images l'une de l'autre dans un miroir ;
- Deux molécules énantiomères sont images l'une de l'autre dans un miroir ;
- Deux molécules énantiomères sont images l'une de l'autre dans un miroir mais ne sont pas identiques.

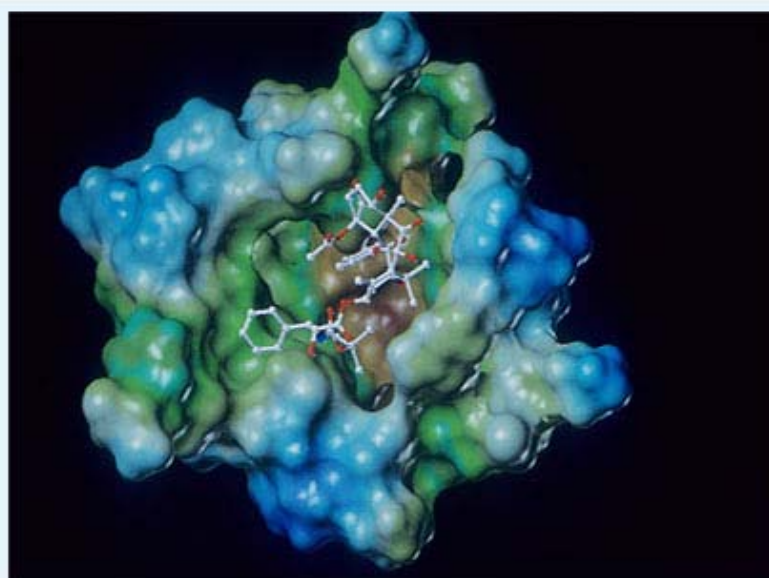
### C. Synthèse racémique et asymétrique

- C.1. Expliquer les termes synthèse racémique.
- C.2. Qu'est-ce qu'une synthèse asymétrique ?
- C.3. Dans la nature, trouve-t-on, la plupart du temps, les deux énantiomères en même quantité ?
- C.4. Donner quelques exemples de molécules naturelles qui présentent une asymétrie.
- C.5. Quel fut le problème, dans les années 60, avec la thalidomide ?
- C.6. À quelle phrase du texte se rapporte le schéma suivant ?



Source : D. Laage – ENS Paris ([www.lptl.jussieu.fr/user/lesne/laage.pdf](http://www.lptl.jussieu.fr/user/lesne/laage.pdf))

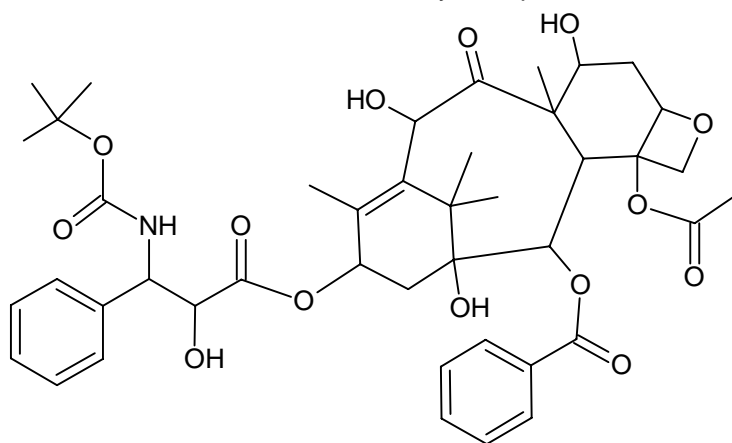
- C.7. Dans la figure suivante, quelle est la clé et quelle est la serrure ?



Modélisation de l'interaction entre la tubuline, une protéine de la division cellulaire, et un médicament anti-cancéreux, le Docétaxel, obtenu par hémisynthèse à partir de feuilles d'if.

Source : © CNRS Photothèque / MEDARD Laurence, UPR2301 - Institut de chimie des substances naturelles (ICSN), GIF-SUR-YVETTE

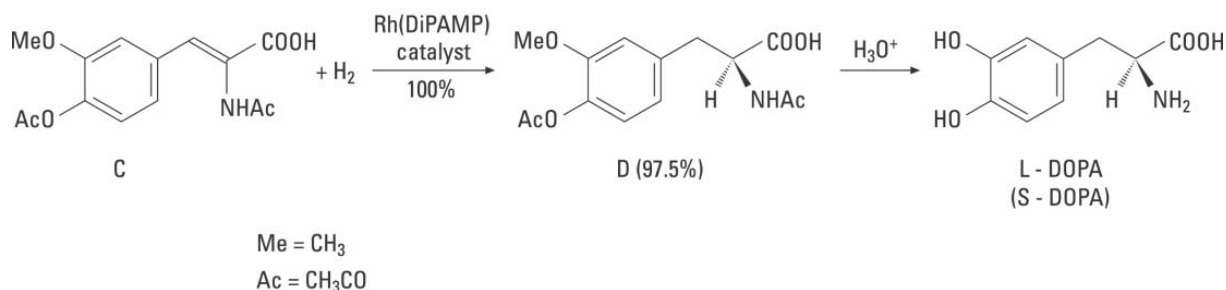
- C.8. La molécule de docétaxel contient 11 carbones asymétriques ... à vous de les retrouver !



docétaxel

D. En utilisant la phrase « The reaction was a hydrogenation in which the hydrogen atoms in H<sub>2</sub> are added to the carbons in a double bond », donner l'équation de la réaction d'hydrogénation de l'éthène. À quelle famille de réactions, appartient l'hydrogénation ?

E. Les découvertes de Knowles et ses collègues ont permis la synthèse de la L-DOPA, principe actif utilisé dans le traitement de la maladie de Parkinson. Une des étapes de cette synthèse est représentée ci-dessous.



E.1. Dans la molécule C, entourer la double liaison carbone-carbone qui va subir l'hydrogénation.

E.2. Dans la molécule D, mettre en évidence les deux atomes d'hydrogène venus se fixer.

E.3. En utilisant la catalyse asymétrique, l'énantiomère L-DOPA est obtenu. Repérer par un astérisque (\*) le carbone asymétrique de la L-DOPA. Représenter l'autre énantiomère (la D-DOPA ou R-DOPA).

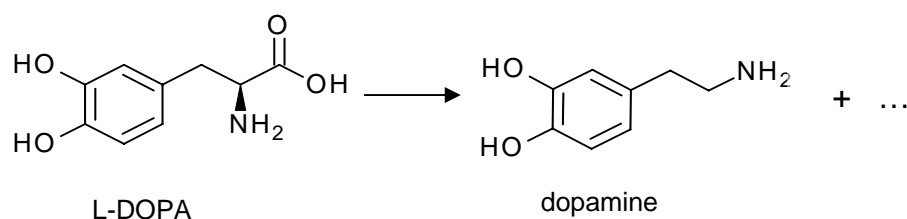
### F. L'explication du frisson musical

« Qu'est ce qu'un tube ? Les plus cyniques d'entre nous répondront qu'un tube est une chanson avec laquelle on nous harcèle via la radio (forcément, à la longue, ça finit par rentrer). Les plus poétiques d'entre nous répondront qu'un tube est une chanson qu'on a envie (ou besoin) d'écouter encore et encore.

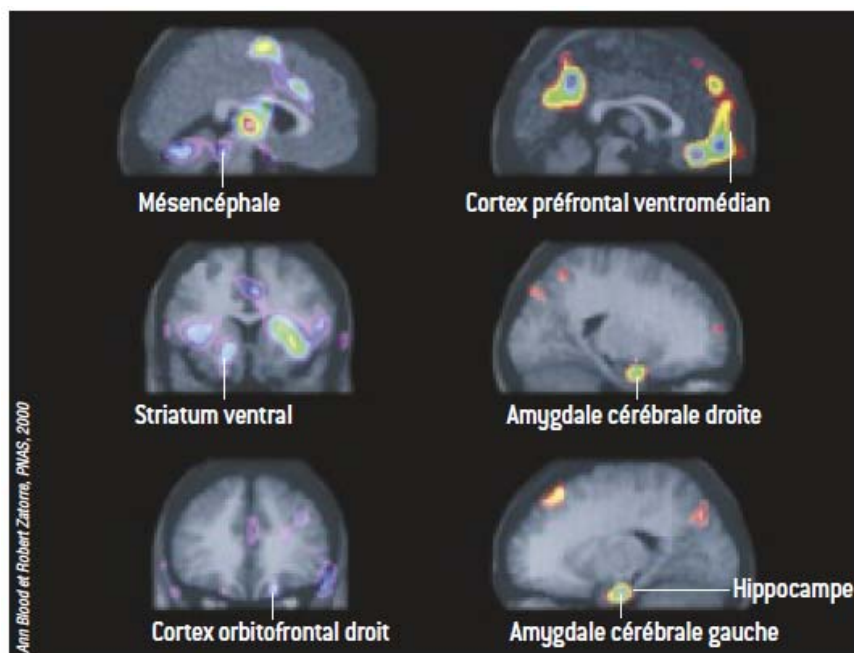
Eh bien, selon des neuroscientifiques, cette envie d'écouter toujours la même chanson s'explique par le simple fait qu'écouter certaines musiques nous fait ressentir des émotions et que ces émotions provoquent dans notre corps la libération de dopamine. La dopamine étant une substance chimique associée au plaisir... normal qu'on ait envie de remettre ça. »

D'après le magazine *Pour la science* (février 2012)

F.1. La dopamine est produite naturellement dans le corps à partir de la L-DOPA grâce à la présence d'une enzyme, la DOPA-décarboxylase, suivant l'équation de réaction suivante :



Compléter cette équation de réaction en indiquant la formule et le nom du produit manquant.

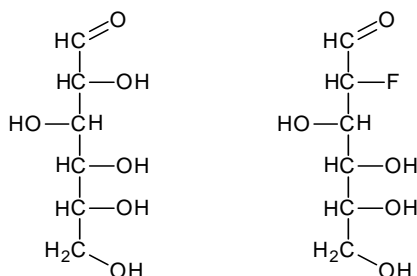


4. L'IMAGERIE CÉRÉBRALE révèle les aires activées par différents types de musiques. Ici, le sujet écoutait une musique très plaisante. On a constaté que dans certaines aires – le mésencéphale, le striatum et le cortex orbitofrontal droit –, le débit sanguin augmentait, tandis qu'il décroissait dans le cortex préfrontal ventromédian, l'amygdale cérébrale et l'hippocampe.

**F.2.** La dopamine est-elle une molécule chirale ? Expliquer.

**F.3.** Pourquoi cherche-t-on à synthétiser un seul des énantiomères de la DOPA ?

**F.4.** Pour étudier la libération de dopamine à l'écoute d'une musique qui nous touche, les neurologues ont utilisé des techniques d'imagerie cérébrale ; entre autres, la tomographie par émission de positons (T.E.P.). Dans cette technique, on utilise un traceur radioactif : par exemple, une molécule de glucose marqué au fluor 18, un isotope radioactif (émetteur  $\beta^-$ ) du fluor. Cette molécule est synthétisée à partir du glucose.



glucose et le  $^{18}\text{F}$ -fluorodésoxyglucose

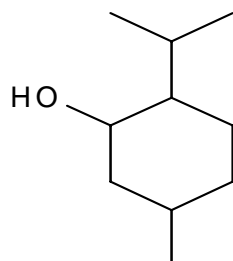
Source : Pour la science – Nov. 2008

**F.4.1.** À quelle famille de biomolécules appartient le glucose ?

**F.4.2.** Repérer par un astérisque (\*) les carbones asymétriques de ces deux molécules.

**F.4.3.** En se référant au paragraphe Nature is chiral, pourquoi est-il important que la synthèse du  $^{18}\text{F}$ -fluorodésoxyglucose soit énantiosélective ?

G. En 2011, le prix Nobel de chimie a été attribué à M. Knowles, mais aussi à M. Noyori et M. Sharpless, tous les trois ayant réalisé des découvertes fondamentales dans la synthèse catalysée asymétrique. Le catalyseur mis au point par M. Noyori est utilisé notamment pour produire de façon industrielle le menthol. En effet, comme beaucoup de produits naturels employés couramment, la demande de menthol excède considérablement l'approvisionnement des sources naturelles. Le menthol est fabriqué comme énantiomère simple [...] sur une échelle de 400 tonnes par an.

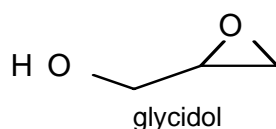


menthol

G.1. Repérer par un astérisque (\*) les carbones asymétriques contenus dans la molécule de menthol.

G.2. Déduire du nombre de carbones asymétriques, le nombre de stéréoisomères possibles du menthol.

H. Le dernier des trois lauréats du prix Nobel de chimie 2001 est K. Barry Sharpless. Il a réussi à synthétiser le (R)-glycidol qui est utilisé dans l'industrie pharmaceutique pour produire des bêta-bloquants, qui sont utilisés en médecine cardiaque.



glycidol

H.1. Repérer par un astérisque (\*) le carbone asymétrique contenu dans la molécule de glycidol.

H.2. Représenter les deux énantiomères du glycidol.



[www.nobelprize.org/educational/chemistry/chiral/game/game.html](http://www.nobelprize.org/educational/chemistry/chiral/game/game.html)