Les composés méso en stéréoisomérie, un vrai problème d'enseignement

Roger Barlet* *professeur*

Summary : **Meso-*compounds in stereoisomerism, a real problem for teaching***

Consideration of meso-*compounds constitues an important part of fundamental teaching about stereoisomerism at university. These compounds show both chiral and achiral conformations but are typically inactive in a polarimeter and should be seen as good examples of microscopic-macroscopic duality in stereochemistry.*

Pressure and restraints of teaching (curriculum, time...) lead hovewer a majority of teachers to be careless about this confrontation between a lonely molecule and a great collection of molecules. It is only in cyclohexanic serie that this confrontation is usually taken into account.

Some propositions are advanced in order to avoid, as much as possible, a too dogmatic teaching display and in order to prevent mistakes or misunderstanding of students.

Mots clés : ***Chiralité, conformations, dualité microscopique-macroscopique, populations, compensation racémique.***
Key-words : *Chirality, conformations, microscopic-macroscopic duality, conformers populations, racemic mixtures.*

Dans la partie diastéréoisomérie de tout cours de chimie organique, figure l'exemple classique des composés comportant deux centres stéréogènes [1], contigus ou non, portant les mêmes substituants. Dans le cas où ces centres (le plus souvent des carbones) présentent les configurations respectives *R* et *S*, on obtient un composé *méso* tandis que, si la configuration est la même, on obtient le couple racémique *RR/SS* appelé, dans la chimie des sucres, couple *thréo* (*figure 1*).

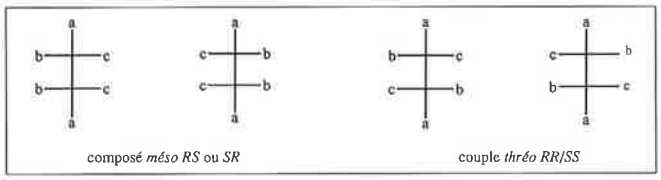

Figure 1.

L'exemple historiquement classique de l'acide *méso*tartrique (*RS*) et de l'acide (*D,L*)-tartrique (*RS* +*SS*) popularisé par Pasteur, lors de sa séparation sous binoculaire en 1848 du tartrate de potassium et d'ammonium racémique, illustre bien cette situation (*figure 2*).

Cet enseignement sur les composés *méso* et *thréo* nous paraît constituer un bel exemple de confrontation nécessaire entre la présentation microscopique (il serait plus exact de dire nanoscopique), au niveau de la molécule elle-même, et la présentation macroscopique, au niveau d'une collection gigantesque de molécules. C'est évidemment ce dernier

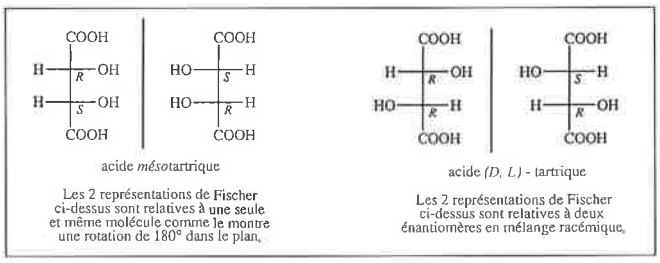

Figure 2.

niveau phénoménologique qui correspond à la réalité de notre observation expérimentale.

Cette dualité, très riche au plan didactique, est de nature à permettre à nos étudiants une bonne maîtrise des notions de configuration et conformation et une claire vision de la nécessaire entrée macroscopique de toute observation expérimentale. Pourtant, l'enseignement de la stéréochimie en reste souvent à une entrée microscopique, d'ailleurs très cohérente avec le concept de chiralité. Ce concept ne peut en effet s'appliquer au sens strict qu'à un objet ou une molécule isolée. Il ne peut se transférer à un composé, grand ensemble de molécules de conformations diverses, que sous l'aspect des conséquences expérimentales de la chiralité, en particulier l'activité optique.

Ce passage nécessaire entre l'entrée microscopique (la molécule chirale) et l'observation macroscopique, conséquence de cette chiralité, nous paraît particulièrement négligé dans l'enseignement de la stéréoisomérie tant en second qu'en premier cycle universitaire.

Nous nous proposons de montrer, à partir de l'enseignement sur les composés *méso*, l'intérêt d'une double entrée microscopique et macroscopique en stéréoisomérie. Nous avons constaté un déficit sur ce plan, à propos d'un autre tra-

* Laboratoire interdisciplinaire de didactique des sciences expérimentales, Université Joseph Fourier, Grenoble I.
Tél. : 04.76.51.48.35. Fax : 04.76.51.43.82.
E-mail : Roger.Barlet@ujf-grenoble.fr

vail sur la chimie structurale à l'université, dans la majorité des ouvrages d'enseignement [2].

La présentation microscopique

C'est la présentation habituelle qu'est amené à faire tout enseignant en stéréoisomérie. Si nous prenons le cas simple du 2,3-dibromobutane CH_3–CHBr–CHBr–CH_3 et si nous représentons les molécules correspondantes en projection de Newman, selon l'axe des 2 centres stéréogènes, nous sommes amenés à observer que seules certaines conformations, très particulières, du composé méso *RS* sont achirales tandis que toutes les conformations du composé thréo *RR* ou *SS* sont chirales (*figures 3* et *4*).

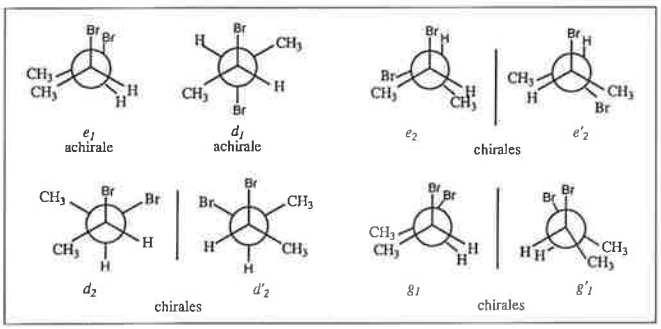

Figure 3.

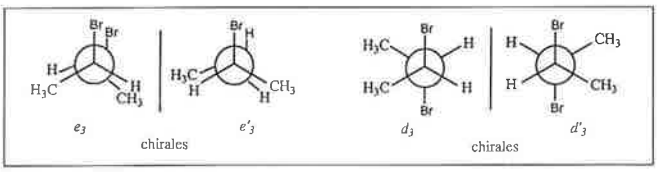

Figure 4.

Le composé *méso*

La *figure 3* montre que, parmi toutes les conformations, seules la conformation éclipsée e_1 et la conformation décalée antiparallèle d_1, possédant respectivement un plan et un centre de symétrie sont chirales. A noter d'ailleurs que la conformation éclipsée e_1 est très défavorisée énergétiquement (interaction stérique maximale entre les deux atomes de brome et les deux groupes méthyle). Toute autre conformation éclipsée (telle que e_2) décalée (telle que d_2) ou gauche telle que g_1, est chirale puisqu'elle n'est pas superposable à son image (respectivement e'_2, d'_2 et g'_1) obtenue par symétrie de réflexion.

On voit clairement ainsi qu'il y a beaucoup plus de conformations chirales que de conformations achirales pour tout composé *méso* et qu'on ne peut pas dire que le composé soit symétrique ce qui est affirmé trop souvent. Et pourtant, on sait bien que le composé *méso* est inactif. Il y a donc une explication statistique, macroscopique sur laquelle est souvent faite l'impasse et que nous verrons plus loin.

Les composés *thréo*

La *figure 4* montre, au contraire, que toutes les conformations de chacun des deux énantiomères *RR* et *SS* sont chirales. Seules sont représentées les conformations du composé *SS* et parmi elles les conformations éclipsées e_3 et e'_3 (éclipse Br–Br), mais il est clair que le résultat serait identique avec une éclipse Br–Me ou Br–H. Les conformations décalées représentées, d_3 et d'_3, mettent les 2 liaisons C–Br en position antiparallèles, mais le résultat serait identique avec un antiparallélisme C–Br, C–CH_3 et C–Br, C–H. Les conformations gauches conduisent au même résultat. Il en irait évidemment de même avec le composé *RR* et il suffirait pour cela, dans les représentations de Newman, de permuter 2 substituants sur chacun des carbones.

Dans ce cas, on n'observe donc pas de divorce entre l'examen microscopique (n'importe quelle conformation est chirale) et la réalité statistique macroscopique (un composé *thréo RR* ou *SS* est optiquement actif).

La présentation macroscopique

Le composé *méso*

Si la grande majorité des conformations d'un composé *méso* sont chirales et que, néanmoins, ce composé est dépourvu d'activité optique, l'explication de ce paradoxe apparent vient immédiatement si on considère un grand nombre de molécules :

– chacune des conformations chirales telles e_2, d_2 ou g_1, ne se distingue des autres qu'à une rotation près autour de l'axe des deux carbones stéréogènes ;

– chacune de ces conformations objet est associée à tout moment à son image qui présente exactement les mêmes interactions stériques et donc la même énergie potentielle et la même probabilité de présence (par exemple d_2 et d'_2) ;

– ce même raisonnement vaut pour n'importe quel couple de conformères ;

– un instantané, donnant la « photographie macroscopique » d'une grande quantité de molécules, montrerait une infinité d'associations deux à deux de molécules chirales de même population constituant autant de racémiques.

Au total, les conformations chirales se compensent deux à deux dans la « libre rotation » parce qu'elles ont même énergie et cette compensation conduit toujours à des racémiques parfaits.

Il est ainsi très discutable, sinon inexact, de parler de compensation interne à la molécule, de symétrie interne pour rendre compte de l'inactivité du composé *méso*. C'est bien la seule dimension macroscopique et « socio-moléculaire » qui rend compte des propriétés de ce composé.

Le composé *thréo*

Dans ce cas, il n'y a pas de problème pour expliquer l'activité optique du composé *RR* ou *SS* puisque chacune des conformations est chirale. Quelle que soit la rotation, on passera d'une conformation chirale à une autre et l'antagonisme précédent entre le comportement macroscopique et les propriétés microscopiques de chacune des conformations disparaît.

Il est cependant important de noter ici que la libre rotation ne fait pas passer d'une configuration *RR* à une configuration *SS*, à l'inverse du cas du *méso* où la rotation fait pas-

ser en permanence du *RS* au *SR*. Dans ce cas du *thréo*, il s'agit bien de deux composés différents, possédant l'un une configuration *RR*, l'autre une configuration *SS*, composés souvent associés dans les synthèses symétriques et constituant alors un racémique.

Le cas des cyclohexanes 1,2-disubstitués

Les cyclohexanes disubstitués de façon vicinale par deux substituants identiques présentent une situation assez voisine de celle des composés *méso* et *thréo*. Si on considère, à titre d'exemple, le 1,2-dichlorocyclohexane et qu'on se contente de figurer le plan moyen du cycle, on observe facilement que le composé *cis* (identifiable au *méso*) est unique alors que le composé *trans* (identifiable au *thréo*) peut exister sous forme de deux énantiomères (*figure 5*).

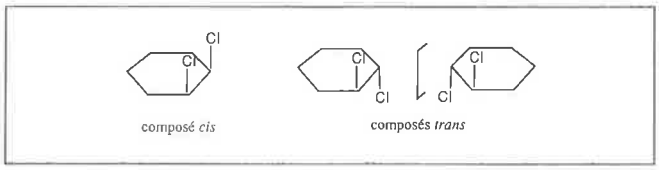

Figure 5.

Cette représentation d'un « plan moyen » permet d'accéder rapidement au nombre et à l'identification des stéréoisomères, mais c'est une présentation globale de type macroscopique transférée à une représentation moléculaire qui présente de multiples inconvénients :

– elle représente un plan qui ne correspond pas à un modèle précis et qui est simplement un effet de moyenne ;

– elle incline à représenter les liaisons de part et d'autre de ce plan, avec des angles voisins de 90°, ce qui correspond à une grossière approximation ;

– elle néglige les positions axiales et équatoriales du cyclohexane qui seules ont une validité microscopique et respectent l'angle tétraédrique.

L'inversion conformationnelle du cyclohexane

De fait, on sait que la conformation chaise du cyclohexane (très largement majoritaire par rapport aux conformation bateau et croisée qui sont négligeables) échange en permanence ses positions axiales et équatoriales, à température ordinaire, par inversion rapide de cycle. Cette inversion permet de rendre compte de façon précise de l'observation macroscopique statistique de composés tels que le 1,2-dichlorocyclohexane à partir de leur situation microscopique.

Cas du *(cis)*-1,2-dichlorocyclohexane

Dans le cas où deux substituants voisins sont identiques et en position *cis*, l'équilibre conformationnel $a_1e_2 \Leftrightarrow e_1a_2$ conduit à deux conformères d'énergie potentielle strictement identique qui seront donc en mélange équimoléculaire (*figure 6*). Ces deux conformères sont, en même temps, deux énantiomères *RS* qui s'échangent en permanence l'un

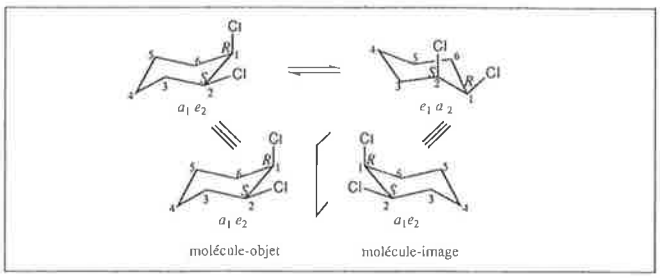

Figure 6.

dans l'autre. On voit que la molécule-objet a_1e_2 et la molécule-image sont chirales, puisque non superposables, et que la molécule-image est superposable au conformère e_1a_2 (pour obtenir une superposition totale on amène C_1 de la molécule-image de configuration *S* sur C_2 du conformère e_1a_2 de configuration également *S*).

L'équilibre rapide entre les deux conformations est, en fait, un équilibre entre les deux configurations en proportion racémique. On a donc là encore, comme pour les composés *méso* aliphatiques, une compensation statistique par échange conformationnel entre deux conformations chirales. Ici, cependant, on dispose uniquement d'un couple de conformations énantiomères en même proportion (50 % de chacune d'entre elle) et non d'une infinité de conformations racémiques deux à deux car la mobilité conformationnelle du cycle est beaucoup plus réduite.

Cas du *(trans)*-1,2-dichlorocyclohexane

Dans ce cas, les deux halogènes sont obligatoirement dans la même position axiale ou équatoriale et l'échange conformationnel $aa \rightleftharpoons ee$ ne peut pas échanger deux énantiomères et s'exerce à partir d'une configuration donnée (*RR* ou *SS*) qui existe sous deux conformations (*figure 7*). Le composé *trans* existe ainsi sous deux configurations comme le composé *thréo* mais chacune de ces configurations existe seulement sous deux conformations dont l'une *ee* est largement dominante (81 % si on fait intervenir deux fois le facteur A de Eliel de 1,8 kJ.mol^{-1} pour le chlore).

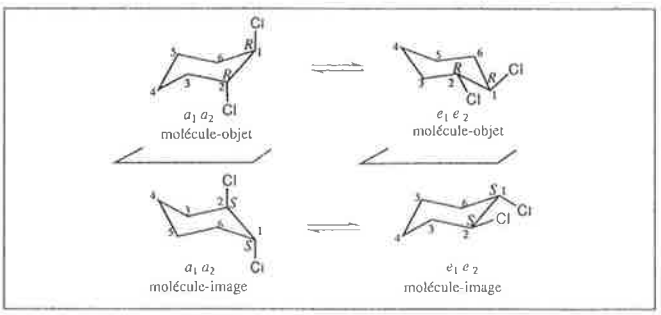

Figure 7.

Quelques conclusions didactiques

Même sur un cas de figure relativement classique et simple comme celui des composés *méso*, nous espérons avoir montré que l'enseignement de la stéréoisomérie est délicat et mérite des précautions. Nous avons pu montrer, dans un article récent [3], que la dualité microscopique-

macroscopique représente un obstacle important pour les étudiants, en stéréoisomérie comme dans d'autres domaines (équilibres chimiques, mélanges de gaz...). Il est vrai que le choix, pour les composés *méso*, d'une présentation limitée à la conformation éclipsée est très commode pour l'enseignement et semble très bien passer auprès des étudiants. Mais nous avons vu qu'elle est redoutablement réductrice. Il est curieux, d'ailleurs, de constater qu'en série aliphatique l'aspect socio-moléculaire est négligé dans l'enseignement alors qu'il ne l'est pas en série cyclohexanique où les conséquences macroscopiques de l'inversion conformationnelle sont traditionnellement évoquées. L'explicitation, en série ouverte, de conformations très diverses, dont les unes sont chirales et les autres non chirales, peut paraître complexe et déstabilisante pour les étudiants mais c'est bien la seule qui soit rigoureusement exacte. N'avons-nous le choix, dans ce cas là comme dans beaucoup d'autres, qu'entre le réductionnisme rassurant et la complexité dérangeante ?

Nous pensons qu'il est possible de trouver un compromis didactique qui, s'exerçant dans un champ limité, soit cependant en mesure de donner une idée exacte des phénomènes mis en jeu. Pour cela nous proposons plusieurs directions :

– ne pas se contenter d'une entrée purement microscopique de la stéréochimie qui laisse de côté la réalité socio-moléculaire ;

– pratiquer un nécessaire va-et-vient entre le microscopique, utile pour la modélisation, et le macroscopique, niveau de l'expérimental ;

– éviter les représentations dominantes au moyen de conformations particulièrement instables, telles que les conformations éclipsées, ou alors clairement alerter sur leurs limites ;

– se contenter d'exemples simples mais traités dans leur globalité en explicitant, par exemple, les *figures 3* et *4* (détermination des molécules chirales ou non par comparaison avec les molécules images, passage au composé et explication de son éventuelle activité optique, prise en compte de la mobilité et diversité conformationnelles).

Nous sommes tous amenés dans nos cours, sous la pression des contraintes de programmes et des contraintes horaires, à opérer des raccourcis et des simplifications. Prenons simplement garde au fait que les étudiants ne sont pas armés pour faire la part des choses et que nous risquons, ainsi, de développer chez eux des réflexes de généralisation qui peuvent être source de dogmatisme et d'erreurs. Il nous semblait nécessaire d'alerter, sur ce problème, fréquemment rencontré, des composés *méso* et d'inviter à un devoir de « vigilance épistémologique », particulièrement important en chimie organique où la complexité et la diversité désarçonnent souvent les étudiants et rendent l'enseignement difficile.

Références

[1] Un centre stéréogène est un atome autour duquel l'échange de deux substituants quelconques donne naissance à un nouveau stéréoisomère de configuration. Si le centre stéréogène engendre la chiralité, on parle de centre de chiralité.

[2] Barlet R., soumis à *Didaskalia*, **1998**.

[3] Barlet R., Plouin D., *Aster*, **1998**, *25*, p.133-159.

• La sécurité dans les laboratoires
• Produits chimiques et danger
• Chimie et environnement

A l'occasion des 15e Jirec (Besançon, mai 1998), des articles parus dans *L'Actualité Chimique* de 1980 à 1998 ont été sélectionnés et regroupés (317 pages), et sont maintenant disponibles à la SFC au prix de 100 F (+ 30 F de frais de port).

Réalisation : Nicolas Cheymol, Bernard Montfort.

Société Française de Chimie, 250, rue Saint-Jacques, 75005 Paris. Tél. : 01.40.46.71.60. Fax : 01.40.46.71.61.
E-mail : sfc@sfc.fr