

Un racémique peut-il être optiquement actif ?

Romain Gautier

Résumé À la question « Un racémique peut-il être optiquement actif ? », la plupart des chimistes répondront par la négative. En effet, la notion « *racémique = inactivité optique* » est enseignée dès le premier semestre de licence et est présent dans tout livre scolaire de chimie. Cependant, ce lien est loin d'être bien établi et, dans certains cas, il est tout simplement faux. Cet article montre comment, dans certains arrangements, les racémiques peuvent être optiquement actifs et quels en sont les proportions. Il présente également les travaux de recherche qui ont mis récemment en évidence cette activité optique.

Mots-clés **Racémique, activité optique, chiralité, cristal, kryptoracémique.**

Abstract **Can a racemate be optically active?**

At the question "Can a racemate be optically active?", most of the chemists would reply no. Thus, the relation "*racemates = optical inactivity*" is taught at undergraduate level and is presented in every textbook. However, this link is not well established and, in some cases, is wrong. This article shows how, in specific arrangements, the racemates can be optically active. Recent research works on the identification and characterization of the optically active racemates will also be discussed.

Keywords **Racemate, optical activity, chirality, crystal, kryptoracemate.**

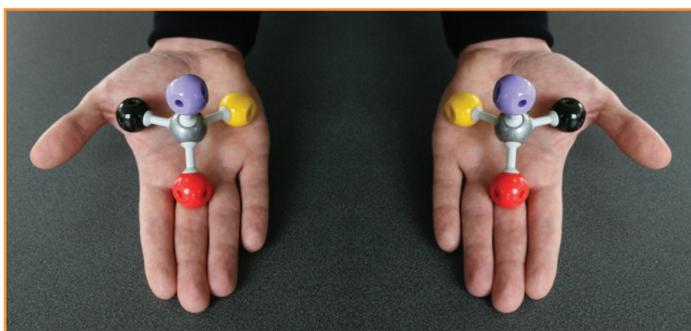


Figure 1 - Représentation de deux énantiomères images l'un de l'autre dans un miroir et non superposables.

Selon l'International Union of Pure and Applied Chemistry (IUPAC), un racémique est *un mélange équimolaire d'une paire d'énantiomères*, c'est-à-dire de deux molécules images l'une de l'autre dans un miroir mais non superposables (figure 1). Ce racémique peut se trouver sous les différents états de la matière et les molécules peuvent être ordonnées ou désordonnées. Il est admis qu'un des énantiomères induit une rotation de la polarisation de la lumière polarisée rectilignement (activité optique) dans le sens des aiguilles d'une montre (voir encadré 1). Il est alors qualifié de dextrogyre. À l'inverse, l'autre énantiomère induit une rotation strictement opposée. Il est alors qualifié de lévogyre. Un mélange lévogyres/dextrogyres avec un ratio 1/1, c'est-à-dire un racémique, induirait logiquement l'absence d'activité optique.

Premières observations de l'activité optique

L'activité optique a été observée pour la première fois par François Arago en 1811 pour un cristal de quartz. Par la suite, John Herschel fut le premier à noter que les cristaux

images les uns des autres dans un miroir présentent une activité optique égale mais opposée en directions [1]. En 1848, Louis Pasteur montra alors que, en séparant les cristaux d'acide tartrique en deux groupes selon leurs formes et en les mettant en solution, il était possible d'observer une activité optique opposée [2-3]. En effet, l'acide tartrique (anciennement nommé acide racémique) se présente sous forme d'un mélange d'énantiomères de configurations absolues opposées qui se séparent lors de la cristallisation. Le mélange des deux solutions conduisait alors à l'annulation de cette activité. Il en déduisit que les molécules existaient sous deux formes dissymétriques. En 1962, plus d'un siècle après les travaux de Pasteur, la première observation d'une activité optique par un matériau non énantiomorphe fut réalisée par Futama et Pepinsky avec le composé $\text{LiH}(\text{SeO}_3)_2$ [4]. Pour ce matériau, ils observèrent des pouvoirs rotatoires opposés selon différentes orientations.

Encadré 1

Théorie cinématique de Fresnel

Différentes théories ont été décrites dans la littérature pour expliquer l'activité optique, la plus connue étant la théorie cinématique de Fresnel. Cette théorie, proposée par le Français Augustin-Jean Fresnel, est qualifiée de macroscopique car la description de l'interaction *onde/matière* n'est pas basée sur la mécanique quantique. Dans ce modèle, le vecteur champ électrique \mathbf{E} décrivant la lumière polarisée rectilignement peut être considéré comme la somme de deux vecteurs \mathbf{E}_G et \mathbf{E}_D décrivant deux ondes polarisées circulairement à gauche et à droite et ayant la même amplitude et fréquence. Pour un milieu optiquement actif, ces deux ondes ont des vitesses différentes. Il en résulte que l'un des champs électriques présente un déphasage φ par rapport à l'autre. La lumière émergente est toujours polarisée rectilignement, mais ce déphasage conduit à la rotation de la polarisation d'un angle $\alpha = \varphi/2$.

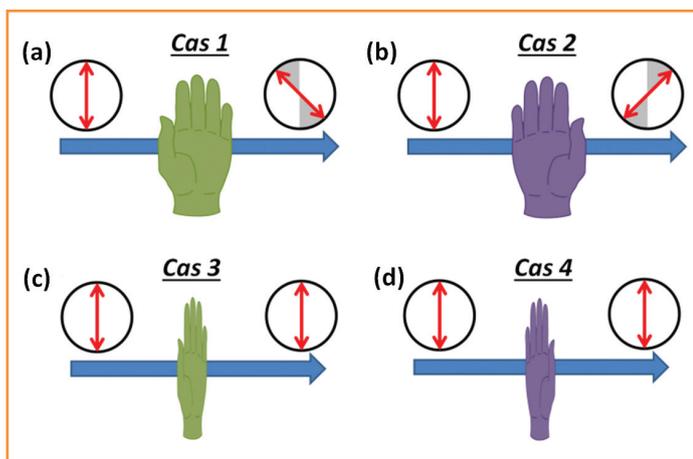


Figure 2 - Illustration de l'activité optique résultante lorsque l'onde se propage (a) selon l'axe optique d'un lévogyre, (b) selon l'axe optique d'un dextrogyre, et absence d'activité lorsque l'onde se propage (c) perpendiculairement à l'axe optique d'un lévogyre, (d) perpendiculairement à l'axe optique d'un dextrogyre.

Les racémiques optiquement actifs

À partir de ces précédents travaux, deux concepts importants peuvent être mis en avant : (i) le fait que les énantiomères lévogyre et dextrogyre ont des pouvoirs rotatoires égaux et strictement opposés ; et (ii) le fait que l'observation (ou non) de l'activité optique dépend de l'orientation des énantiomères (il est nécessaire d'orienter les cristaux énantiomorphes de quartz pour observer l'activité). En considérant ces deux concepts, il est possible de rechercher différents arrangements pour lesquels deux énantiomères de configurations absolues opposées (c'est-à-dire un racémique) seraient optiquement actifs. Par souci de simplification et comme le mot *chiralité* est dérivé du mot grec signifiant *main*, dans les graphiques qui illustrent cet article, l'énantiomère dextrogyre sera représenté par une main droite et l'énantiomère lévogyre par une main gauche. Pour représenter la notion d'anisotropie, une main avec la paume vers le lecteur indiquera que l'onde se propage selon l'axe optique de l'énantiomère (c'est-à-dire que l'activité optique est possible). Lorsque la main est orientée différemment, aucune activité optique n'est possible. Ainsi, quatre cas simples seront considérés :

- Cas 1 : l'onde se propage selon les axes optiques des énantiomères lévogyres (figure 2a) ;
- Cas 2 : l'onde se propage selon les axes optiques des énantiomères dextrogyres (figure 2b) ;
- Cas 3 : l'onde se propage perpendiculairement aux axes optiques des énantiomères lévogyres (figure 2c) ;
- Cas 4 : l'onde se propage perpendiculairement aux axes optiques des énantiomères dextrogyres (figure 2d).

Si l'on considère un racémique pour lequel les énantiomères sont orientés aléatoirement (ce qui est le cas pour les gaz, les liquides et certains solides), à chaque énantiomère du mélange peut être associé un autre énantiomère de configuration absolue opposée arrangé dans la même orientation (Cas 1 + Cas 2 + Cas 3 + Cas 4) (figure 3a). Ainsi, l'activité optique de chaque énantiomère sera annulée par l'activité optique de l'énantiomère de configuration absolue opposée (Cas 1 et Cas 2 se neutralisent alors que Cas 3 et Cas 4 n'ont pas d'effets).

Si l'on considère un racémique après résolution chirale (c'est-à-dire une séparation des énantiomères) lors de la

cristallisation, des cristaux énantiomériquement purs seront obtenus en proportions égales (conglomérat racémique) (figure 3b). Quels que soient les arrangements des énantiomères dans ces cristaux, une activité optique sera observée pour chacun d'entre eux (Cas 1 + Cas 3 séparé de Cas 2 + Cas 4). Si les cristaux sont mélangés, l'activité optique est annulée.

Si l'on considère un composé racémique (c'est-à-dire un matériau avec les deux énantiomères), deux arrangements peuvent être envisagés : (Cas 1 + Cas 2) (qui en tournant de 90° donnera Cas 3 + Cas 4) (figure 3c) ou bien (Cas 1 + Cas 4) (qui en tournant de 90° donnera Cas 2 + Cas 3) (figure 3d). Avec cette représentation, il est ainsi possible de comprendre simplement pourquoi un même racémique peut être optiquement inactif dans certains arrangements et optiquement actif dans d'autres. Dans le premier exemple (figure 3c), les deux énantiomères s'annulent l'un par rapport à l'autre lorsque le faisceau polarisé est orienté selon leurs axes optiques (Cas 1 et Cas 2 se neutralisent). Après une rotation de 90° , l'onde se propage perpendiculairement aux axes optiques des deux énantiomères et aucune activité ne peut être observée par l'un ou l'autre (Cas 3 et Cas 4 n'ont pas d'effets). Dans le deuxième exemple (figure 3d), l'onde se propage selon l'axe optique de l'énantiomère lévogyre mais perpendiculairement à l'axe optique de l'énantiomère dextrogyre. Ainsi, l'activité optique du lévogyre est « visible » mais pas celle du dextrogyre (Cas 1 n'est pas annulé par Cas 4). Après une rotation de 90° , l'onde se propage selon l'axe optique de l'énantiomère dextrogyre mais perpendiculairement à l'axe optique de l'énantiomère lévogyre. Ainsi, l'activité optique du dextrogyre est « visible » mais pas celle du lévogyre (Cas 2 n'est pas annulé par Cas 3).

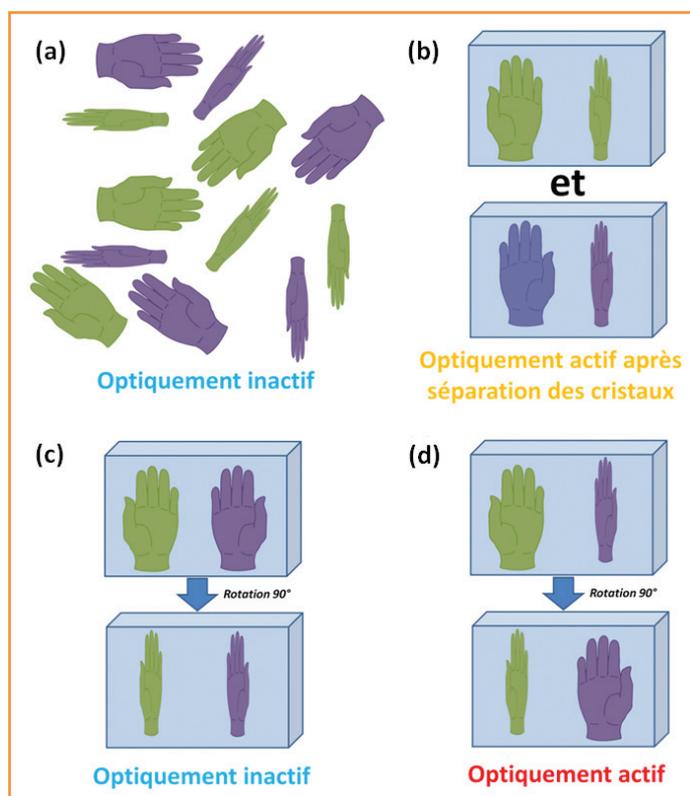


Figure 3 - Arrangements de racémiques (a) avec orientation aléatoire, (b) après résolution chirale, (c) ordonnées avec les deux énantiomères ayant leur axes optiques alignés dans la même direction, (d) ordonnées avec les deux énantiomères alignés selon leurs axes optiques dans deux directions perpendiculaires.

Identification et caractérisation des racémiques optiquement actifs

L'arrangement des molécules dans un cristal peut être décrit par l'un des 32 groupes ponctuels cristallographiques⁽¹⁾. Ces groupes contiennent les opérations de symétrie du cristal qui sont classées en deux catégories : les opérations de symétrie propres (rotations), qui ne modifient pas la configuration absolue d'un énantiomère, et les opérations de symétrie impropres (réflexion, centre d'inversion et rotoinversions), qui la modifient (voir encadré 2). Ainsi, un matériau présentant une molécule chirale et au moins une opération de symétrie impropre sera forcément un composé racémique, alors qu'un matériau présentant une molécule chirale et aucune opération de symétrie impropre sera forcément énantiomériquement pur.

La recherche des arrangements dans lesquels un racémique peut être optiquement actif est réalisée à partir de considérations sur ces groupes ponctuels (figure 4). Comme ceci est bien connu des chimistes, les composés dans un groupe ponctuel chiral (en orange sur la figure 4) peuvent présenter une activité optique. Cependant, il est moins connu que d'autres symétries peuvent également conduire à une activité optique. C'est le cas des composés dans les groupes ponctuels -4 , m , $mm2$ ou bien $-42m$ (en rouge sur la figure 4) [5]. Ceux-ci sont particulièrement intéressants car ils possèdent des opérations de symétrie impropres qui peuvent relier symétriquement un énantiomère lévogyre à son équivalent dextrogyre. En d'autres termes, il est possible de considérer un racémique dans ces arrangements pouvant être optiquement actifs.

Les bases de données de structures cristallines permettent d'identifier simplement les racémiques cristallisant dans ces symétries. La croissance cristalline peut être ensuite menée en suivant les spécificités de chaque système et l'activité optique peut être mesurée. Ainsi, notre équipe, en collaboration avec l'Université Northwestern (Illinois, E.-U.), a pu récemment montrer que les racémiques pouvaient induire un arrangement avec pour groupe ponctuel -4 , m , $mm2$ ou bien $-42m$, et nous avons pu observer pour la première fois une activité optique d'un racémique en étudiant des complexes chiraux métal-bipyridine [6-7]. Comme attendu, aucune activité n'a été observée pour les arrangements où les énantiomères sont reliés par un centre d'inversion. Dans le cas des symétries m , $mm2$, -4 ou $-42m$, le tenseur décrivant l'activité optique est toujours de symétrie $-4m$ (figure 5). L'activité optique sera donc toujours opposée dans deux directions perpendiculaires du monocristal. Cela signifie que lorsque le

Encadré 2

Les opérations de symétrie

Opération de symétrie impropre : opération de symétrie qui convertit un objet chiral d'une configuration absolue donnée en un objet de configuration absolue opposée (par exemple, une main droite en une main gauche). Les éléments de symétrie associés incluent les plans miroirs symbolisés m , les centres d'inversion symbolisés -1 , les axes de rotoinversions (rotations $2\pi/n$ suivies d'une inversion) symbolisés $-n$ (où $n = 3, 4$ ou 6).

Opération de symétrie propre : opération de symétrie qui convertit un objet chiral d'une configuration absolue donnée en un objet de configuration absolue identique (par exemple, une main droite en une main droite). Les éléments de symétrie associés incluent les axes de rotation $2\pi/n$ symbolisés n (où $n = 1, 2, 3, 4$ ou 6).

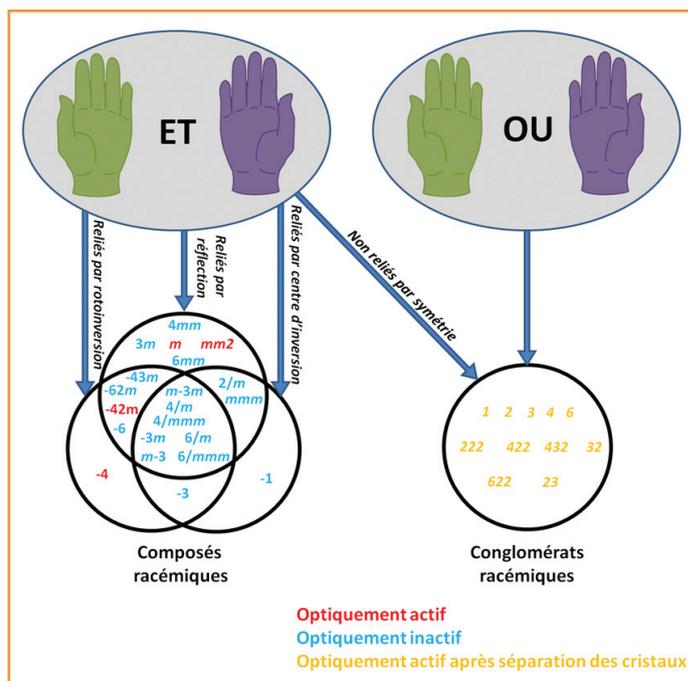


Figure 4 - Arrangements des racémiques dans les matériaux cristallins sous formes de composés racémiques ou de conglomérats racémiques. Les 32 groupes ponctuels sont représentés. Pour un racémique, les énantiomères lévogyre et dextrogyre peuvent être reliés symétriquement par des plans miroirs m , des centres d'inversions -1 et des rotoinversions $-n$.

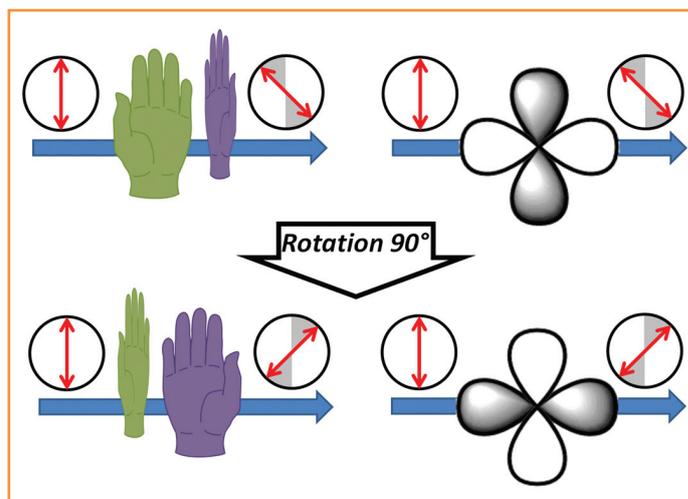


Figure 5 - Représentation du tenseur de l'activité optique dans le cas de racémiques dans les groupes ponctuels m , $mm2$, -4 ou $-42m$.

matériau est sous forme de poudre (correspondant à une multitude de cristaux orientés aléatoirement), l'activité optique sera annulée. En effet, statistiquement, l'activité d'un cristal sera opposée à celle d'un autre cristal orienté perpendiculairement. À partir des bases de données, il est également possible d'estimer le pourcentage de racémiques pouvant présenter une activité optique. Celui-ci correspond à environ 5 %, ce qui est relativement important lorsque l'on considère qu'il existe plusieurs centaines de milliers de composés racémiques (figure 6).

Une autre catégorie de racémiques optiquement actifs est appelée kryptoracémiques [8-9], le préfixe *krypto-* signifiant *caché* en grec. En effet, les énantiomères sont cachés les uns des autres puisqu'ils ne sont pas reliés par des opérations de

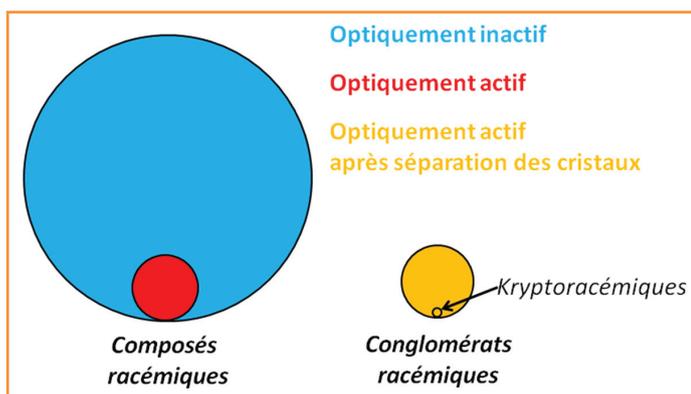


Figure 6 - Proportions des racémiques cristallisant sous forme de composés racémiques (optiquement actifs ou pas) ou sous forme de conglomerats racémiques (optiquement actifs après séparation des cristaux énantiomorphes).

symétrie impropres et le composé résultant de cet arrangement de racémiques est alors énantiomorphe. Pour cette raison, ils ne sont pas toujours considérés comme des racémiques car les énantiomères ne sont pas strictement images les uns des autres dans un miroir. Un exemple concret est le complexe $[\text{Fe}(\text{HL})_2](\text{PF}_6)_2$ (où HL correspond à 2-pyridyl-méthylidènehydrazono-4-(2-méthylimidazolyl)méthane) [10]. Dans ce composé, les deux énantiomères s'arrangent ensemble sous forme d'une hélice. On obtient donc un racémique qui présente une chiralité. Contrairement aux racémiques non énantiomorphes, les kryptoracémiques cristallisent sous forme de conglomerats racémiques (c'est-à-dire d'un mélange équimolaire de cristaux ayant des structures absolues opposées). Ils sont également très rares (0,1 % des racémiques) (figure 6). Récemment, l'activité optique de matériaux kryptoracémiques a également été mesurée pour la première fois [10]. Dans ce cas, des mesures sur poudre peuvent être réalisées mais les cristaux ayant des structures absolues opposées doivent être séparés auparavant.

Conclusion

Le lien entre *racémique* et *inactivité optique* est ancré chez tous les chimistes puisqu'il est enseigné dès les premières années d'études universitaires. Cependant, ce lien est incorrect et l'inexactitude de cette relation aurait pu être mise en évidence bien plus tôt. En effet, à partir des deux concepts « *configuration absolue opposée = activité optique opposée* » et « *anisotropie de l'activité optique* » qui ont été définis il y a plus de 150 ans, il aurait été possible de prédire et de mesurer l'activité optique à partir de composés racémiques. Les mesures étant le plus souvent réalisées en solution, cette activité est donc passée inaperçue pendant plus d'un siècle.

Ceci est d'autant plus étonnant que les premières mesures d'activité optique réalisées par Arago, Herschel ou Pasteur ont toutes nécessité des matériaux cristallins. Il est également important de noter que l'obtention de conglomerats racémiques permettant une résolution chirale, procédé qui est très souvent utilisé pour obtenir des énantiomères purs ayant une activité optique, est à peine statistiquement plus favorable que l'obtention de composés racémiques optiquement actifs (on estime que sur la totalité des racémiques, environ 6 % sont des conglomerats racémiques et 5 % des composés racémiques optiquement actifs).

L'enseignement des exceptions à la règle « *énantiomère = activité optique* » et « *racémique = inactivité optique* » aux nouvelles générations de chimistes peut donc présenter un intérêt car cette règle présente des exceptions. Les technologies actuelles telles que les écrans LCD qui se sont développées sur cette règle ne seront évidemment pas (ou peu) impactées, mais de nouvelles perspectives pourraient ainsi plus facilement voir le jour.

Note et références

- (1) Il n'est pas nécessaire de considérer le réseau de Bravais pour étudier les relations activité optique/structure cristalline.
- [1] Herschel J.F.W., On the rotation impressed by plates of rock crystal on the planes of polarization of the rays of light, as connected with certain peculiarities in its crystallization, *Trans. Camb. Philos. Soc.*, **1822**, 1, p. 43.
- [2] Pasteur L., Sur les relations qui peuvent exister entre la forme cristalline, la composition chimique et le sens de la polarisation rotatoire, *Ann. Chim. Phys.*, **1848**, 24, p. 442.
- [3] Pasteur L., Recherches sur les propriétés spécifiques des deux acides qui composent l'acide racémique, *Ann. Chim. Phys.*, **1850**, 28, p. 56.
- [4] Futama H., Pepinsky R., Optical activity in ferroelectric $\text{LiH}_3(\text{SeO}_3)_2$, *J. Phys. Soc. Jpn.*, **1962**, 17, p. 725.
- [5] Authier A., *International Tables for Crystallography 2nd ed.*, Vol. D, Chap. A.A, Wiley, **2013**.
- [6] Gautier R., Norquist A.J., Poeppelmeier K.R., From racemic units to polar materials, *Cryst. Growth Des.*, **2012**, 12, p. 6267.
- [7] Gautier R., Klingsporn J.M., Van Duyne R.P., Poeppelmeier K.R., Optical activity from racemates, *Nat. Mater.*, **2016**, 15, p. 591.
- [8] Fábíán L., Brock C.P., A list of organic kryptoracemates, *Acta Crystallogr. B*, **2010**, 66, p. 94.
- [9] Brock C.P., Kelley S.P., Fábíán L., Unexpected crystals: kryptoracemates and co-crystals of isomers, *Acta Crystallogr. A*, **2011**, 67, p. 252.
- [10] Sunatsuki Y. et al., Chiral crystal structure of a P₂,2₁,2₁ kryptoracemate iron(II) complex with an unsymmetric azine ligand and the observation of chiral single crystal circular dichroism, *Cryst. Growth Des.*, **2014**, 14, p. 3692.



Romain Gautier

est chargé de recherche au CNRS à l'Institut des Matériaux Jean Rouxel, Nantes*.

* Institut des Matériaux Jean Rouxel (IMN), Université de Nantes, CNRS, 2 rue de la Houssinière, BP 32229, F-44322 Nantes Cedex 3.
Courriel : Romain.Gautier@cnrs-imn.fr

