

Retour sur quelques idées reçues

Les propriétés olfactives des énantiomères du limonène et l'inviolabilité de la règle de Bredt

Résumé Les propriétés biologiques des énantiomères, en particulier les odeurs, sont différentes et sont reliées à la chiralité. Par exemple, l'odeur du citron et celle de l'orange sont traditionnellement associées aux deux isomères du limonène, ce qui a été remis en question dans plusieurs publications. De même, l'obtention d'alcènes bicycliques avec une double liaison C=C « en tête de pont » est interdite par la règle de Bredt ; le piégeage d'une structure de ce type a pourtant été décrit récemment dans la littérature. Cette petite mise un point se veut une note bibliographique qui a pour but d'expliquer ces résultats.

Mots-clés Chiralité, limonène, odeurs, règle de Bredt, énergie de déformation, réaction de Diels-Alder.

Abstract Surprising questioning of the olfactory properties of limonene enantiomers and of the Bredt's rule

The biological properties of enantiomers, especially their odors, are related to chirality. Traditionally, the smell of lemon and that of orange are associated with the two enantiomers of limonene which has been called into question in a recent publication. Similarly, production of bicyclic bridgeheaded alkenes has been considered impossible. However, trapping of such a structure has recently been described in the literature. This short communication is intended to be a bibliographic study that aims to explain these results.

Keywords Chirality, limonene, odors, Bredt's rule, bonding deformation energy, Diels-Alder reaction.



© Estudio Bloom – Unsplash.

Pour définir si une molécule est chirale ou non, il est possible de considérer ses opérations de symétrie, plus précisément celles qui laissent la molécule inchangée : ainsi, une molécule est chirale si et seulement si elle ne possède pas d'axe impropre (ou alternant) de rotation S_n . Cette définition est sans équivoque et permet de préciser les principaux groupes ponctuels de symétrie auxquels appartiennent les molécules chirales et ceux qui regroupent les molécules achirales. Les groupes de « symétrie chirale » possèdent uniquement des rotations [2].

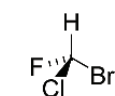
Ainsi, les molécules ne possédant qu'un atome de carbone « asymétrique » appartiennent au groupe C_1 (rappelons que Pasteur parlait plutôt de dissymétrie ! Par ailleurs, c'est l'environnement de l'atome qui est « asymétrique » mais pas l'atome en lui-même... raccourci de langage !) comme illustré sur l'exemple de la molécule de bromochlorofluorométhane (figure 1).

Un autre groupe de symétrie chirale est le groupe C_2 qui comprend une rotation C_2 (d'angle π autour d'un axe). Les allènes font partie de ce groupe, par exemple la phéromone de la bruche du haricot (figure 1) qui a un pouvoir rotatoire élevé [α]_D²⁰ = - 128°/hexane [3].

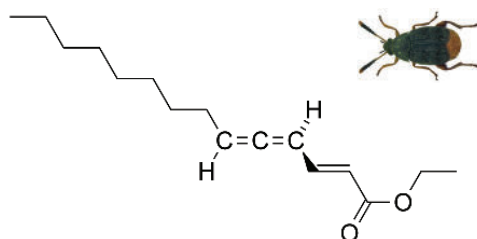
Odeurs et chiralité

Brefs rappels

Un objet est chiral quand il n'est pas superposable à son image dans un miroir. Le mot *chiralité* a été proposé par Lord Kelvin en 1884 [1].



les deux énantiomères
du bromochlorofluorométhane



structure moléculaire
de la phéromone de la bruche du haricot

Figure 1.

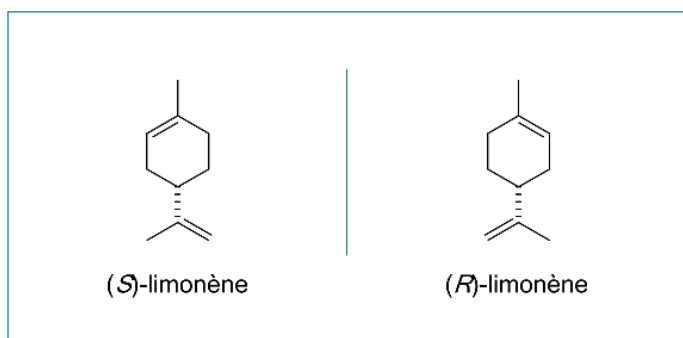


Figure 2 - Les deux énantiomères du limonène. Le pouvoir rotatoire du (*R*)-limonène à 20 °C est de + 105,5° à une concentration de 10 % dans l'éthanol.

À propos des odeurs du limonène

Les huiles essentielles sont constituées, entre autres, de composés terpéniques qui existent dans la nature essentiellement sous une configuration stéréochimique unique. Le limonène (dont le nom systématique est 1-méthyl-4-(prop-1-én-2-yl)cyclohex-1-ène) est un monoterpène monocyclique parmi les plus abondants dans le règne végétal : il est présent dans 300 huiles essentielles. Le (*R*)-limonène est le plus répandu dans les agrumes, au contraire du (*S*)-limonène qui y est peu présent [4] (figure 2).

Les progrès de la recherche au cours des trente dernières années ont permis de comprendre le rôle de la chiralité dans des réactions biologiques. Ce sont principalement le résultat d'associations entre une molécule chirale et une protéine, composée d'acides aminés chiraux et dont la structure spatiale présente des cavités elles-mêmes chirales. Il en résulte la formation de deux complexes faiblement liés (protéine-molécule bioactive) qui sont des diastéréoisomères. La reconnaissance moléculaire peut être définie ici comme la reconnaissance sélective de deux énantiomères que l'on peut appeler préférence homochirale. On définit un eutomère comme l'énantiomère dont l'activité biologique est la plus forte, alors qu'on parle de distomère pour l'autre énantiomère moins actif ou inactif.

L'olfaction résulte d'une interaction de la molécule odorante chirale avec le récepteur chirale, suivie d'une cascade d'événements moléculaires qui conduisent à la transmission du signal sensitif par une cellule sensorielle spécifique, située dans l'épithélium nasal, vers des microdomaines du bulbe olfactif situé à la base du cerveau. Les travaux sur le fonctionnement de l'olfaction ont valu à Richard Axel et à Linda Buck le prix Nobel de médecine en 2004 [5].

Le nez humain ne détecte donc pas deux énantiomères de la même façon. L'analyse chromatographique (CPV, HPLC, HPLCSC) utilise des phases stationnaires chirales permettant une analyse de deux énantiomères. Le mécanisme de reconnaissance sur une phase stationnaire chirale est basé sur le même principe, à savoir que les deux énantiomères ont des affinités différentes avec un sélecteur chirale greffé sur la phase stationnaire, permettant la formation de structures complexes diastéréoisomères. Il s'ensuit une élution des deux énantiomères à des vitesses différentes.

C'est ainsi qu'un profil énantiomérique d'une huile essentielle peut être établi et des normes voient le jour sur des colonnes de référence. Les nez électroniques sont apparus dans les années 1980, complétés dans les années 2000 par l'utilisation de la FAST-GC (chromatographie en phase gazeuse ultra-rapide) qui permet l'analyse des huiles essentielles, vérifie leur authenticité et conduit à la détection des fraudes [6].

L'hydrodistillation d'écorces d'agrumes permet l'extraction du limonène. La CPG a révélé des résultats surprenants. Pour effectuer une étude expérimentale rigoureuse, les auteurs ont utilisé des énantiomères de qualité analytique. Ils ont pu alors montrer que l'énantiomère lévogyre énantio-pur ne possède pas d'odeur de citron ! De même, l'isomère dextrogyre n'a pas de profil odorant d'odeur d'orange. Ils ont pu déterminer que l'odeur de citron dans le citron était due à d'autres terpènes présents à raison de 2 % de citral et de géraniol [7].

Ceci infirme tout ce que l'on trouve dans les livres d'enseignement. Cependant, Sell, dans son livre, mentionnait dès 2014 l'existence de ce problème [8]. Cet exemple montre que « la percolation » des publications primaires de la littérature de recherche a du mal à se faire.

À propos des bicycloalcènes

Un peu d'histoire

En 1924, dans un article publié dans *Liebigs Annalen der Chemie* [9], Julius Bredt énonçait la règle suivante, appelée depuis « règle de Bredt » : dans une molécule bicyclique, il n'est pas possible de créer une double liaison C=C en « tête de pont ». Selon Bredt, la raison en était l'encombrement stérique, comme l'indique le titre de son article (« Über sterische Hinderung in Brückenringen »...)

Ainsi, la déshydratation du 4,7,7-triméthylbicyclo[2.2.1]heptan-2-ol ne peut pas conduire au 4,7,7-triméthylbicyclo[2.2.1]hept-1-ène [9] (figure 3) !

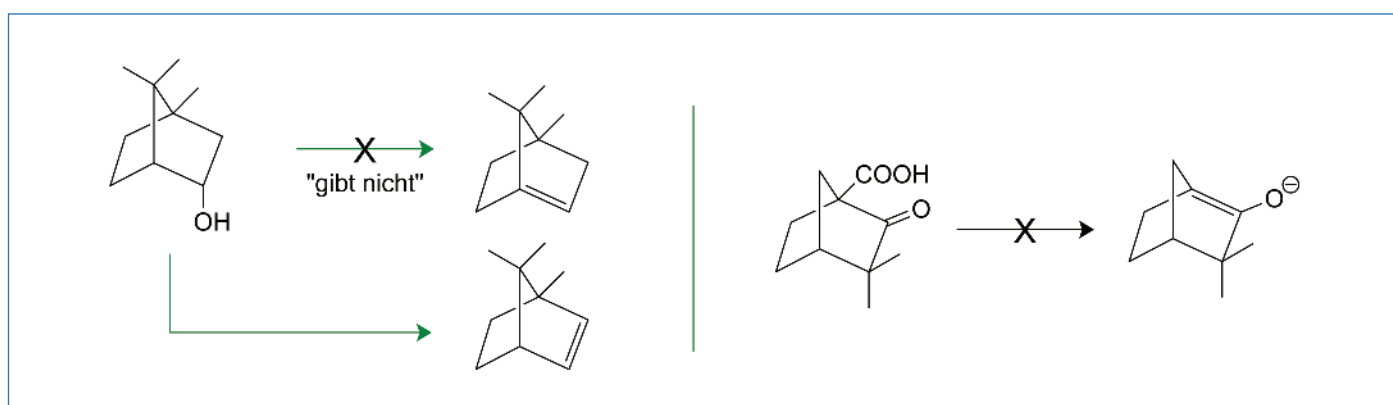


Figure 3 - Deux exemples historiques à la base de l'énoncé de la règle de Bredt.

Pour la même raison, la réaction de décarboxylation en milieu basique du β -cétacide dont la structure est représentée sur la *figure 3* est impossible car l'intermédiaire formé serait un énolate en tête de pont [9].

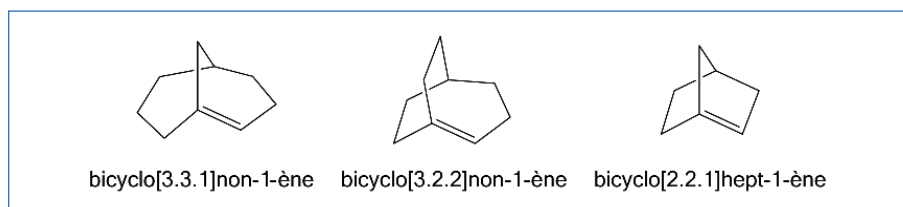


Figure 4 - Quelques exemples d'alcènes anti-Bredt dont l'existence plus ou moins transitoire est avérée.

Énergie de déformation

La présence d'un système ponté bicyclic impose, pour une double liaison en tête de pont, une déformation d'autant plus grande que le cycle insaturé possède peu de chaînons. En 1967, le groupe de Marshall prépare le bicyclo[3.3.1]non-1-ène (*figure 4*), premier exemple d'alcène « anti-Bredt » isolable. Dans cette molécule, le cycle insaturé de taille la plus grande possède huit chaînons [10]. En 1969, le groupe de Wiseman a pu observer par RMN à $-80\text{ }^\circ\text{C}$ le bicyclo[3.3.2]non-1-ène dont la structure est représentée *figure 4*. Ici, le plus grand cycle insaturé ne possède plus que sept chaînons (c'est d'ailleurs, à ce jour, le plus petit alcène anti-Bredt non isolable qui a pu être détecté) et, à température ambiante, la molécule se dimérise totalement [11].

Des études menées en mécanique moléculaire ou, plus récemment, par utilisation de la DFT [12], permettent d'estimer la valeur de cette énergie de déformation, liée d'une part à la torsion de la double liaison autour de l'axe C—C et, d'autre part, à la pyramidalisation autour de l'atome de carbone en tête de pont. On peut ainsi estimer à 100 kJ mol^{-1} cette énergie pour le bicyclo[3.3.1]non-1-ène et à 225 kJ mol^{-1} pour le bicyclo[2.2.1]hept-1-ène dont le cycle insaturé ne comporte plus que six chaînons (*figure 4*). Ces énergies de déformation reflètent assez bien la stabilité (ou l'instabilité) des molécules correspondantes [13].

Mise en évidence de l'existence des alcènes anti-Bredt

Ces dernières décennies ont vu l'apparition de publications montrant que l'existence plus ou moins transitoire de structures bicyclics insaturées en tête de pont était possible en dépit d'une instabilité marquée. Une mise au point publiée dans la revue *Science* en 2024 rassemble les résultats connus dans ce domaine et, ce qui est nouveau, démontre que des structures de ce type, particulièrement instables, doivent être envisagées comme intermédiaires réactionnels dans des cycloadditions dont les rendements sont bons voire excellents [12].

Ainsi, par exemple, le composé silylé dont la structure est représentée *figure 5* subit une β -élimination, amorcée par la formation d'une liaison Si—F, conduisant à un alcène anti-Bredt, piégé *in situ* par un diénophile (tel que l'antracène) selon une réaction de cycloaddition de Diels-Alder. Le rendement en produit est de 68 % (et peut même s'élever à 91 % si les conditions sont durcies – chauffage et compression).

Le mécanisme de l'élimination semble en accord avec un mécanisme de type E2 une fois la liaison Si—F créée, même si on ne peut exclure totalement la participation d'un mécanisme E1, l'ion carbénium en position β de l'atome du silicium étant stabilisé par hyperconjugaison entre l'orbitale p^* vacante sur l'atome de carbone et l'orbitale sigma liante de la liaison C—Si.

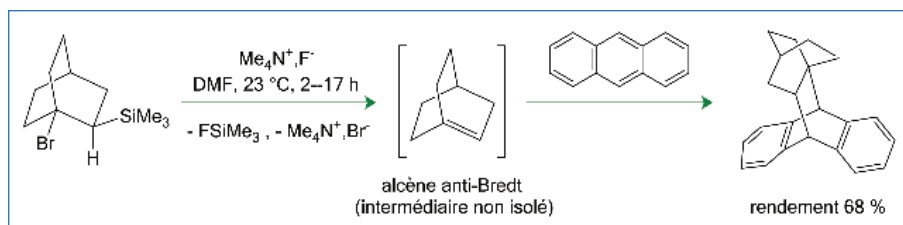


Figure 5 - Exemple de piégeage d'un alcène anti-Bredt particulièrement instable par un diénophile.

Perspectives

Ces deux exemples montrent le rôle essentiel de la recherche pour la formation des enseignants. Les Colloques « De la recherche à l'enseignement » organisés chaque année par la Société Chimique de France (SCF) à l'attention des professeurs de lycée, plus particulièrement de classes préparatoires, en sont un autre exemple. Il serait aussi souhaitable d'organiser chaque année des Écoles d'été à l'initiative des groupes thématiques de la SCF telle que celle entreprise il y a quelques années par le Groupe Français d'Études et d'Applications des Polymères.

Nous tenons à remercier Jean-Marc Paris pour sa relecture bienveillante.

- [1] A. Zehacker, *Lumière sur les molécules chirales*, *L'Act. Chim.*, **2023**, *480*, p. 9-15.
- [2] A. Collet, J. Crassous, J.-P. Dutasta, L. Guy, *Molécules chirales : stéréochimie et propriétés*, CNRS Éditions/EDP Sciences, **2006**.
- [3] W.H. Pirkle, C.W. Boeder, Synthesis and absolute configuration of (-)-methyl (E)-2,4,5-tetradecatrienoate, the sex attractant of the male dried bean weevil, *J. Org. Chem.*, **1978**, *43(11)*, p. 2091-2093.
- [4] L. Aribi-Zouiouche, Le limonène dans les huiles essentielles : énantiomères et activités biologiques, *C.R. Acad. Sci.*, **2024**, *27*, p. 129-140 ; L. Aribi-Zouiouche, F. Couic-Mariner, *C.R. Acad. Sci.*, **2021**, *24*, p. 397-414.
- [5] P. MacLeod, Prix Nobel de médecine 2004 : Richard Axel et Linda B. Buck. Enfin un podium pour l'olfaction !, *M/S : médecine sciences*, **2004**, *20(11)*, p. 1045.
- [6] H. Abi Rizk, F. Ajeji, M. Lacroix, C.B.Y. Cordella, Innovation sensorielle et technologique : l'intégration des systèmes électroniques dans l'industrie agroalimentaire, *L'Act. Chim.*, **2024**, *495*, p. 29-36.
- [7] a) L. Kvittingen, B.J. Sjørnes, R. Schmidt, Limonene in citrus: a string of unchecked literature citations?, *J. Chem. Educ.*, **2021**, *98*, p. 3600-3607 ; b) P. Avenas, À propos de limonènes, *L'Act. Chim.*, **2022**, *479*, p. 3.
- [8] C.S. Sell, *Chemistry of the sense of smell*, John Wiley & Sons, **2014**, p. 197.
- [9] J. Bredt, Über sterische Hinderung in Brückenringen (Bredt'sche Regel) und über die meso-trans-Stellung in kondensierten Ringsystemen des Hexamethylens, *Liebigs Ann. Chem.*, **1924**, *437*, p. 1-13.
- [10] J.A. Marshall, H. Faubl, Bicyclo[3.3.1]non-1-ene, *J. Am. Chem. Soc.*, **1967**, *89(23)*, p. 5965-5966.
- [11] J.R. Wiseman, J.A. Chong, Bredt's rule. IV. Bicyclo[3.2.2]non-1-ene and bicyclo[3.2.2]non-1(7)-ene. Examples of bridged non-cycloheptenes, *J. Am. Chem. Soc.*, **1969**, *91*, p. 7775-7777.
- [12] L. McDermott *et al.*, A solution to the anti-Bredt olefin synthesis problem, *Science*, **2024**, *386(6721)*, <https://doi.org/10.1126/science.adq3519>
- [13] P. Vogel, *Chimie organique : Méthodes et modèles*, DeBoeck Université, **1997**.

Jean-Pierre FOULON* et Julien LALANDE,
professeurs retraités de chimie en CPGE.

*jpfoulon@wanadoo.fr