



HAL
open science

L'art de discriminer des énantiomères

Philippe Lesot

► **To cite this version:**

| Philippe Lesot. L'art de discriminer des énantiomères. 2002, pp.18-19. hal-02321156

HAL Id: hal-02321156

<https://hal.science/hal-02321156>

Submitted on 24 Feb 2022

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

L'art de discriminer des énantiomères

Une molécule est chirale (du grec kheir, main) si elle existe sous deux formes images l'une de l'autre dans un miroir, mais non superposables ; comme le sont nos deux mains. Du point de vue de la pharmacologie, ces formes dites énantiomères peuvent présenter une activité biologique différente, voire même radicalement opposée. Comme le principe actif d'un médicament est très souvent une molécule chirale, il est crucial d'en déterminer la pureté énantiomérique.

Durant ces vingt dernières années, la synthèse organique asymétrique, c'est-à-dire la production de molécules chirales énantiomériquement pures, a connu un développement considérable. En corollaire, le contrôle de la pureté énantiomérique est devenu un défi tout aussi important.

Le choix d'une technique : la spectroscopie RMN

La résonance magnétique nucléaire (RMN) est une technique analytique performante capable sous certaines conditions de détecter la présence d'énantiomères, et donc d'en déterminer la proportion relative. Dans un environnement achiral isotrope (un liquide est isotope !), des énantiomères ont des propriétés magnétiques identiques, et par conséquent la RMN est incapable de discriminer leurs signaux. En revanche, des diastéréoisomères (molécules non énantiomères) ont des propriétés RMN différentes que leur environnement soit chiral ou achiral. Une solution possible pour observer des énantiomères par RMN consiste à faire interagir des énantiomères avec une molécule chirale énantiomériquement pure pour former des entités diastéréoisomères temporaires mais suffisamment stables pour être détectées spectroscopiquement. L'approche que nous proposons consiste à utiliser des milieux anisotropes chiraux homogènes, tels que les cristaux liquides chiraux (CLC), comme solvant de RMN. Le principe de la reconnaissance chirale par RMN dans un CLC repose sur le fait que les interactions énantiosélectives entre les molécules chirales du solvant et des énantiomères sont différentes, et génèrent un effet d'orientation différentiel suffisamment grand pour visualiser deux spectres de RMN, un pour chaque énantiomère. L'intérêt est de bénéficier d'un environnement moléculaire pré-

sentant simultanément certaines propriétés du solide telles que l'anisotropie, et une mobilité moléculaire suffisante (proche du liquide) pour obtenir des spectres RMN haute résolution.

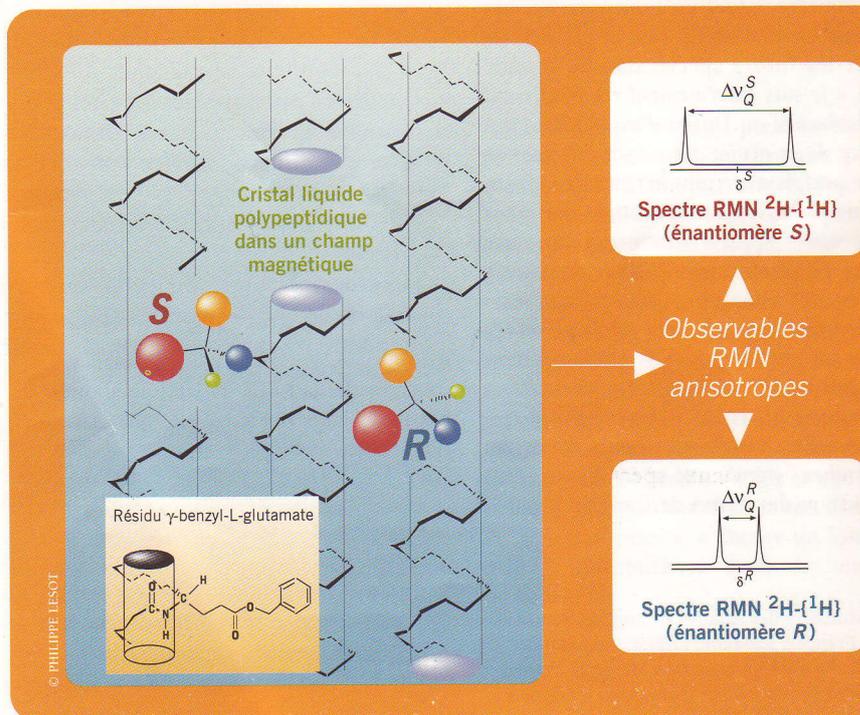
Le choix d'un solvant : Les cristaux liquides polypeptidiques

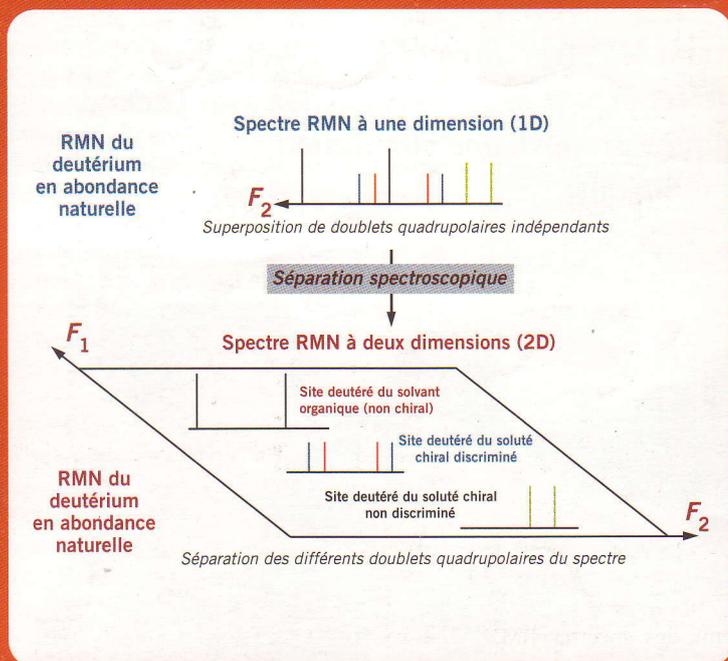
Dans notre cas, le problème était de trouver un CLC capable de dissoudre une très large gamme de molécules organiques, et suffisamment énantiosélectif pour discriminer des énantiomères, quelques soient leur nature chimique ou leur structure. Après divers essais, nous avons montré que des solutions organiques de polybenzyl-L-glutamate, un « polypeptide » de synthèse (commercial), pouvaient répondre à ces deux critères.

Le choix d'un noyau magnétiquement actif : le deutérium

Les discriminations énantiomériques visibles sur les spectres RMN enregistrés dans un CLC ont pour origine une différence d'observables dites anisotropes, telles que l'interaction quadrupolaire (associée à des noyaux de spin $I > 1/2$), l'interaction dipolaire ou l'anisotropie de déplacement chimique. En pratique, cette reconnaissance chirale se traduit par l'existence de deux spectres, un par énantiomère. Lorsque les séparations spectrales sont suffisantes, la détermination de la pureté énantiomérique du mélange devient possible.

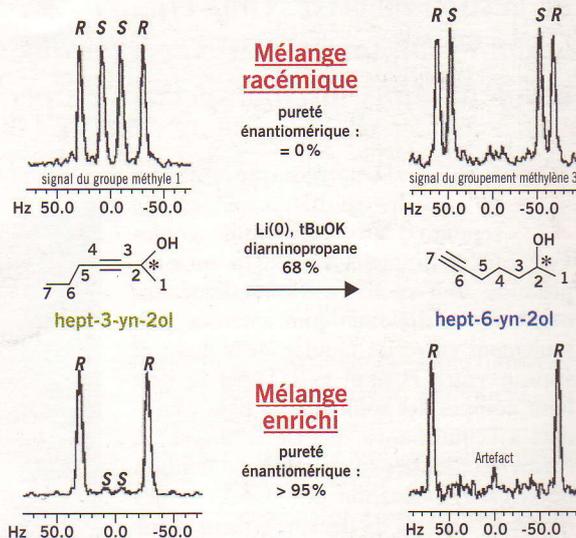
A ce stade de la réflexion, le second problème qui se pose est de savoir quel noyau de la molécule doit-on observer pour s'assurer efficacement des discriminations chirales recherchées ? En effet, la sensibilité des observables anisotropes vis-à-vis de l'orientation des molécules dépend du noyau détecté. Du point de vue de la différenciation chirale, c'est l'interaction quadrupolaire qui est la plus sensible. C'est pourquoi les premières expériences menées au laboratoire consistaient à enregistrer le spectre deutérium (spin $I = 1$) découplé des protons ($^2\text{H}\{-^1\text{H}\}$) de molécules chirales dans lesquelles on avait préalablement remplacé un atome d'hydrogène par un atome de deutérium. L'analyse spectrale de molécules ainsi marquées est très simple, puisque si les énantiomères sont orientés différemment dans le CLC,





© PHILIPPE LESOT

Signaux extraits du spectre RMN 2D deutérium en abondance naturelle



nous observons généralement deux doublets quadropolaires distincts, centrés approximativement sur le même déplacement chimique. Les résultats obtenus par cette approche sont remarquables, puisque 90 % des molécules chirales testées ont été discriminées par RMN, quelque soit leurs caractéristiques (polaire ou apolaire, rigide ou flexible, avec ou sans atome de carbone asymétrique...), ce qui confère à notre méthode un caractère très généraliste.

La confirmation d'une nature généreuse...

La deutération sélective d'une molécule n'est intéressante que si cette étape n'est ni trop fastidieuse, ni trop coûteuse, et si évidemment elle ne risque pas de modifier la composition énantiomérique du mélange étudié. Heureusement la nature est généreuse car, en fait, le deutérium, premier isotope de l'hydrogène, est présent naturellement à hauteur de 0,015 % dans toutes les molécules organiques. Même si cette proportion semble très faible, la sensibilité des spectromètres RMN « de routine » permet leur détection.

Depuis les premiers spectres obtenus fin 1997 avec un vieux spectromètre de 250 MHz, la qualité des résultats a nettement progressé grâce à l'utilisation d'appareillages plus modernes (400 MHz) et au partenariat avec la société BRUKER, premier constructeur mondial de spectromètre RMN, qui a développé pour nos recherches une sonde de mesure RMN ^2H spécifique optimisée.

Contrairement à la RMN ^1H - $\{^1\text{H}\}$ de molécules chirales sélectivement marquées, nous observons simultanément le signal de tous les deutériums non équivalents d'une molécule en RMN en abondance naturelle. Cette situation accroît ainsi la possibilité de visualiser une discrimination énantiomérique, mais complique considérablement l'analyse du spectre à une dimension. Pour y remédier, différentes expériences RMN à deux dimensions ont été mises au point afin d'éclater l'information spectrale sur deux domaines de fréquence et donc de simplifier l'analyse. Cette solution permet ainsi de corréler les deux composantes d'un doublet quadropolaire, puis d'attribuer chaque doublet sur la base de leur déplacement chimique.

Les premières applications analytiques

La synthèse de molécules chirales bioactives passe irrémédiablement par la préparation de « blocs » chiraux de faible poids moléculaire, mais dont le contrôle de la pureté énantiomérique est crucial. C'est à ce stade que la RMN ^1H - $\{^1\text{H}\}$ en abondance naturelle dans nos CLC peut intervenir le plus efficacement, compte tenu de la sensibilité accessible avec le spectromètre de 400 MHz que nous utilisons en recherche à l'Institut de Chimie Moléculaire et des Matériaux d'Orsay. C'est une équipe de l'Institut de Chimie des Substances Naturelles, basée à Gif-sur-Yvette, qui nous a proposée une étude intéressante, dans le cadre de la synthèse de la dolastatine 14, une substance potentiellement active dans

le traitement de certains cancers. L'objectif de ce challenge consistait à contrôler la pureté énantiomérique de deux précurseurs chiraux utilisés dans la préparation de cette macromolécule. Nous avons ainsi pu vérifier avec succès que la réaction de migration de la triple liaison qui permet de transformer l'hept-3-yn-2-ol en hept-6-yn-2-ol n'était pas racémisante.

Et demain ?

Les esprits chagrins affirmeront que cette méthode manque chroniquement de sensibilité, et que son domaine d'application restera limité aux molécules de faibles poids moléculaire. Ne doutons pas cependant que l'utilisation conjointe de spectromètres travaillant à « hauts champs magnétiques » (> 500 MHz) et d'une crysonde deutérium (tête de mesure) capable de limiter considérablement le bruit électronique et d'améliorer la détection du signal RMN, permettra bientôt de résoudre ce problème, rendant cette méthodologie incontournable.

Philippe Lesot

Contact

PHILIPPE LESOT
 LABORATOIRE DE CHIMIE STRUCTURALE
 ORGANIQUE
 FACULTE D'ORSAY
 Tél. : 01 69 15 47 59
 philesot@icmo.u-psud.fr