

Isomérisation et Stéréoisomérisation

On se retrouve aujourd'hui pour un cours +++, avec des notions qui tombent toutes les années. Entraînez-vous bien pour R/S et Z/E, et vous maîtriserez une notion super importante !

1. Isomérisation & Stéréoisomérisation

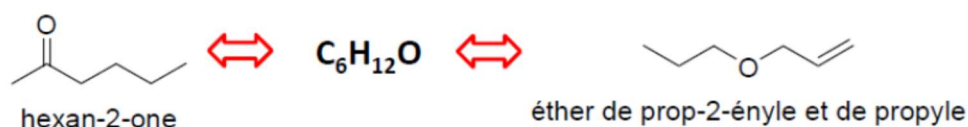
Lorsqu'on parle de molécule, on va parler de la **structure chimique** de ses atomes et donc de la **formule brute** (composition de la molécule). Ainsi, on peut potentiellement avoir pour une même formule brute des **isomères**.

On distinguera :

- **Isomères de constitution** : diffèrent par l'ordre ou la nature des liaisons.
- **Stéréoisomères** : diffèrent par la disposition des atomes dans l'espace (même connectivité entre atomes).

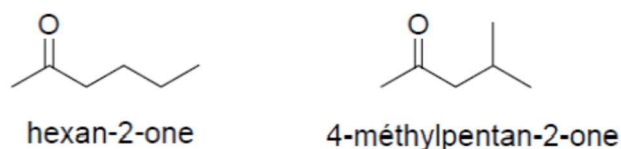
A. Les différents types d'isomérisation plane

- **Isomérisation de constitution** (= isomérisation de fonction) : même formule brute.



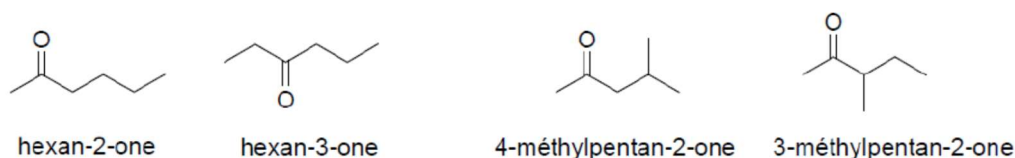
- **Isomérisation de chaîne** : même formule brute et même(s) fonction(s) chimique(s) mais qui diffèrent par leur **squelette**.

Exemple : pour la même formule brute $C_6H_{12}O$, on peut avoir l'hexan-2-one ou encore le 4-méthylpentan-2-one qui possèdent la même fonction chimique principale (cétone) mais diffèrent par la chaîne principale.



- **Isomérisation de position** : même formule brute, même(s) fonction(s) chimique(s) et même squelette mais différente **position des fonctions ou des substituants**.

Exemple : L'hexan-2-one et l'hexan-3-one possèdent le même squelette carboné mais la position de la cétone est différente. De la même façon, le 4-méthylpentan-2-one et le 3-méthylpentan-2-one ont la même chaîne carbonée, la fonction principale en même position mais la ramification méthylée en position différente.



Il faut donc être vigilant puisqu'à une même formule brute correspond plusieurs structures/molécules différentes.

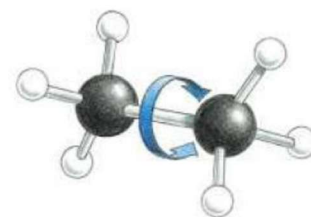
B. Les stéréoisomères

Pour une même formule brute, un même agencement des atomes et les mêmes fonctions/substituants, on peut avoir une **structure dans l'espace différente** puisque les

liaisons sont potentiellement mobiles et on peut avoir une disposition différente des 4 groupements sur l'atome de carbone si ces derniers sont de nature différente.

On distingue 2 types de stéréoisoméries :

- **Stéréoisomères de conformation** : qui diffèrent par la position dans l'espace de leurs atomes constitutifs, **lorsque celle-ci peut varier par suite de rotations** autour de liaisons simples. Le passage d'un conformère à un autre nécessite peu d'énergie (*on tourne les liaisons*).



- **Stéréoisomères de configuration** : qui diffèrent par la position dans l'espace de leurs atomes constitutifs, **sans tenir compte des différences liées aux rotations** autour de liaisons simples. Le passage d'un isomère à l'autre nécessite beaucoup d'énergie (*on casse les liaisons*).

Le petit mnemo des fafa : configuration y'a figure et on se casse la figure

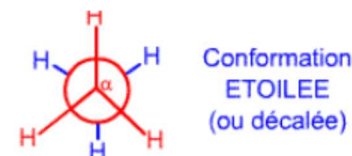
C. Les stéréo-isomères de conformation

a) Composés acycliques (= linéaires)

→ Molécule d'Éthane $\text{CH}_3\text{-CH}_3$: On a la possibilité d'avoir une **rotation libre autour de la liaison simple** entre les 2 carbones (la liaison n'est pas figée +++) qui va modifier la position relative dans l'espace des différents atomes d'Hydrogène. En projection de Newman, on distingue :

- **Conformation Étoilée = Décalée** : conformation de plus *basse* énergie.

Les atomes d'H sont le plus éloignés les uns des autres et on a le **moins d'interactions** stériques : la molécule est la **plus stable**.

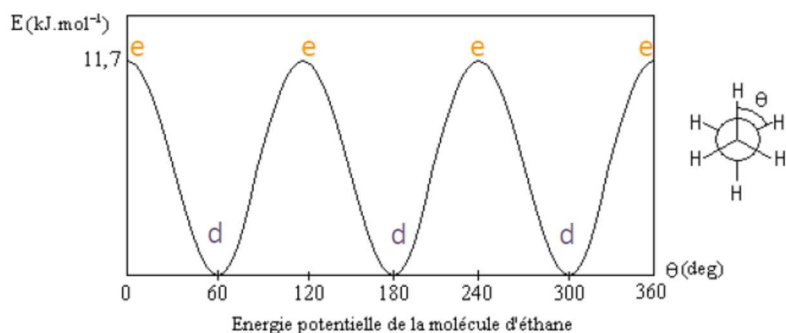


- **Conformation Éclipsée** : conformation de plus *haute* énergie.

Les atomes d'H sont le plus rapprochés les uns des autres, on a donc le **plus d'interactions** stériques : la molécule est la **moins stable**.



Si on regarde le diagramme d'énergie potentielle de la molécule d'éthane :



Entre ces 2 structures, il y a un **nombre infini** de positionnements des atomes d'H correspondant à la rotation autour de la liaison C-C.

Le positionnement est représenté par un **angle dièdre θ** qui va permettre de déterminer la distance entre les liaisons H. Cette variation de l'angle dièdre se traduit par une

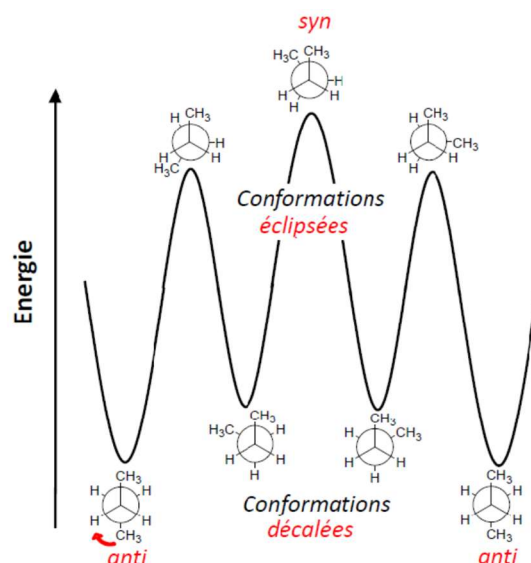
augmentation de l'énergie lorsque les atomes d'H se rapprochent (diminution de l'angle θ) et une diminution de l'énergie lorsque θ augmente (les atomes d'H s'éloignent).

→ Molécule de Butane $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$: On peut représenter cette molécule à la manière de Newman en effectuant **une projection sur l'axe C2- C3**. La disposition des groupements les uns par rapport aux autres se complique un peu puisqu'on est dans une situation où l'on n'a pas simplement des atomes d'H, mais on a également des **groupements méthyl** (CH_3), plus lourds et engendrant plus d'interactions stériques que de simples atomes d'H.

On distingue donc 4 types de conformations (de la plus stable à la moins stable) :

- **Anti** : la **plus stable**, les deux CH_3 sont opposés (le minimum de la gêne stérique).
- **Décalée** = **Étoilée** : un peu moins stable, les deux CH_3 sont plus proches.
- **Éclipsée** : encore moins stable.
- **Syn** : la **moins stable**, les deux CH_3 sont adjacents (le maximum de la gêne stérique)

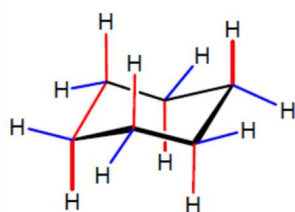
Le petit mnemo des fafa le retour : Adès (le dieu des enfer ui) : l'ordre des lettres pour se rappeler les conformations du plus au moins stable



La substitution d'un atome d'H par un autre groupement entraîne une augmentation de l'encombrement stérique qui va générer une surcharge d'énergie et se traduire par ce type de diagramme d'énergie beaucoup plus complexe.

b) Composés cycliques : cyclohexane et ses dérivés

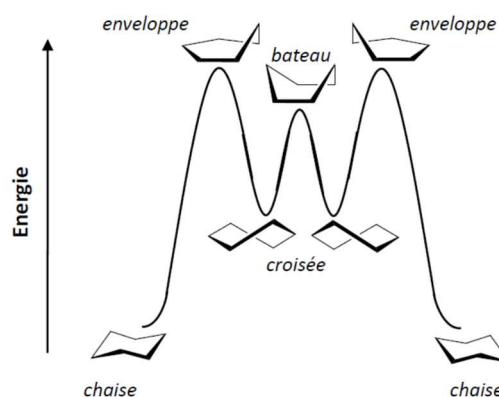
Les conformères les plus stables sont de **type chaise** (99% de la population).



Sous sa forme chaise le cyclohexane présente deux types d'H : ceux en position **axiale** et ceux en position **équatoriale**. En passant d'une chaise à l'autre, les positions s'échangent.

Si on regarde le diagramme d'énergie, on a un diagramme complexe car pour passer d'une conformation chaise à une autre, on va passer par un ensemble de **structures intermédiaires** : enveloppe, croisée, bateau.

Si on a la présence de **substituants** sur le cycle, la structure la plus basse en énergie correspondra à celle où le maximum de substituants est en position **équatoriale** (moins d'encombrement stérique).



Si la règle précédente n'est pas respectée, on a une **déstabilisation en position axiale** à cause **d'interactions 1,3- diaxiales**. *Pour expliquer ce terme un peu barbare, on a deux substituants dans la même axe espacés d'un atome et qui font faire des interactions électrostatiques.*

Plus le substituant est volumineux plus la déstabilisation est importante, il est donc préférable que le **substituant le plus volumineux** soit en position équatoriale.

C'est donc la 2ème molécule qui est la plus stable.



D. Les stéréo-isomères de configuration

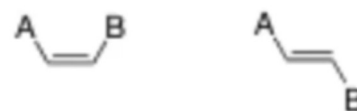
Dans le cas des stéréo-isomères de configuration, on ne peut pas passer librement avec une faible énergie d'une structure à l'autre par simple rotation carbone-carbone.

On va donc observer différents cas :

➤ Soit une stéréo-isomérisation de configuration portée par le carbone, que l'on va appeler **atome de carbone « asymétrique »** car l'ensemble des groupements portés par ce groupement sont tous différents ;



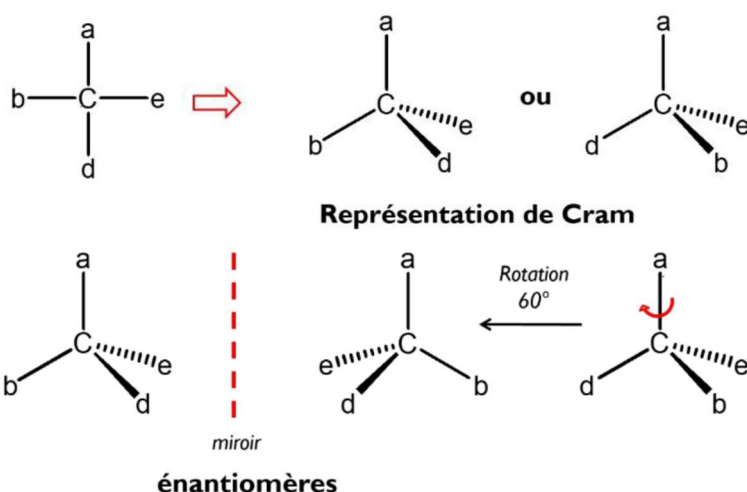
➤ Soit une stéréo-isomérisation de configuration avec les **double liaisons substituées par au moins deux groupements différents** sur chaque atome de carbone, car dans ce cas-là on ne pourra pas avoir de libre rotation carbone-carbone, et donc le système est figé.



2. La configuration absolue ou configuration R/S +++

Elle concerne les molécules qui possèdent un atome hybridé **sp³ tétraédrique asymétrique** (= lié à 4 groupements différents), principalement un atome de **carbone** (mais l'asymétrie n'est pas limitée à cet atome-là : soufre, phosphore ou silicium, *mais pas à l'azote sauf dans certains cas particuliers.*)

Donc si on représente notre atome, avec 4 groupements différents en structure de Cram, on a deux possibilités :



Ces deux molécules **ne pourront pas se superposer l'une à l'autre**, quoi que l'on fasse.

Pour passer de l'une à l'autre, **il faudra « casser » ou interchanger deux liaisons** : dans l'exemple suivant on interchange les liaisons avec les atomes b et d pour passer d'une molécule à l'autre. On dit donc que ces deux molécules sont **non-superposables mais images l'une de l'autre dans un miroir** → c'est ce qu'on appelle des **énantiomères**.

On peut donc disposer les molécules de

telle sorte que, au travers d'un miroir fictif plan, on a nos atomes qui sont images l'un de l'autre par rapport à ce plan.

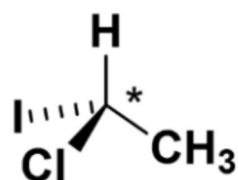
⚠ La rotation autour des liaisons ou l'angle de vue n'ont aucun effet sur la configuration. ⚠

Comment va-t-on nommer ces énantiomères ?

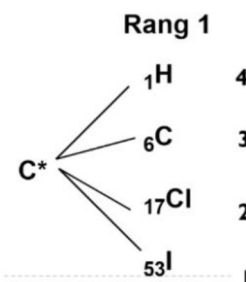
Ils obéissent à la **configuration R/S ou configuration absolue** (ATTENTION et non relative +++) qui suit **la règle de CIP (Cahn-Ingold-Prelog)**.

Accrochez-vous, restez concentré parce que c'est THE partie du cours importante.

Règle n°1 : numéroté les différents atomes en fonction de leur numéro atomique.



Ici, il est lié à un atome de chlore, un atome d'iode, un atome d'hydrogène et un groupement méthyl. Au premier rang, on a donc un atome d'**hydrogène** de numéro atomique 1, l'atome de **carbone** de numéro atomique 6, le **chlore** 17, et l'**iode** 53.



Si on les classe par **numéro atomique décroissant**, l'iode portera le numéro 1, le chlore aura le numéro 2, le carbone le numéro 3 et l'hydrogène le numéro 4.

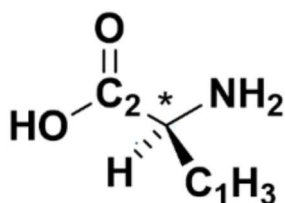
Il n'y a **pas de conflit au premier rang** car on arrive à distinguer tous les atomes.

Si par hasard on avait une **indétermination au niveau 1** (deux atomes identiques) on va **appliquer cette règle au second rang (Règle n°2)**.

Plusieurs petites astuces existent pour aller plus vite :

La première consiste à retenir quelques ordres de grandeur de numéros atomiques, avec le mnémo qui suit : **I > Br > Cl > S > F > O > N > C > H** (*Irene Braqua Calmement Son Flingue, On Nous Cacha à l'Hôtel*)

La deuxième consiste à assigner directement la **4ème position** au H s'il est lié directement au carbone asymétrique.

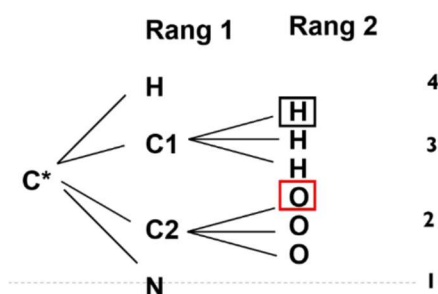


Si l'on regarde ici l'atome de carbone noté « * », il est asymétrique, mais il est lié à un hydrogène, une amine, et **deux carbones C1 et C2 qui portent le même numéro atomique**. Donc au rang 1, je ne suis pas capable de faire complètement mon classement : l'azote sera en premier, l'hydrogène en dernier, mais les **deux carbones sont au même niveau**.

Pour départager les deux carbones, il faut aller voir au rang suivant, c'est-à-dire qu'il faut aller voir quels sont les **substituants des atomes C1 et C2**.

➤ Le carbone C1 porte **3 atomes d'hydrogène**

➤ Le carbone C2 porte une **double liaison C=O et un OH** (c'est une fonction acide).



On va appliquer la **Règle n°3** : les **liaisons multiples (doubles ou triples) sont artificiellement éclatées en autant de liaisons simples**, pour représenter des atomes fictifs ou « fantômes ».

En gros, tout ça pour dire que lorsqu'on a une liaison double avec un oxygène par exemple, c'est comme si on avait deux liaisons simples avec deux oxygènes, l'oxygène sera compté 2 fois.

Au final le carbone C2 est relié fictivement à 3 oxygènes alors que le C1 est relié à 3 hydrogènes. L'oxygène ayant un numéro atomique bien supérieur à celui de l'hydrogène, le **C2 sera prioritaire sur le C1**.

Récap' des règles de CIP :

→ **Règle n°1** : Un ordre de priorité des atomes et groupements (A, B, C et D) est établi par valeur décroissante du numéro atomique Z (et du nombre de masse pour distinguer les isotopes).

→ **Règle n°2** : S'il y a indétermination au niveau du premier atome, il faut examiner les atomes du second rang auxquels la règle n°1 est appliquée à nouveau.

→ **Règle n°3** : Dans le cas de liaisons multiples (doubles ; triples), l'atome lié est répété (deux ; trois fois) en faisant apparaître les atomes fictifs ou « fantômes » entre parenthèses.

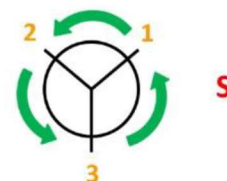
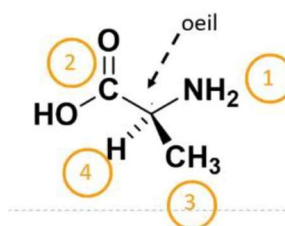
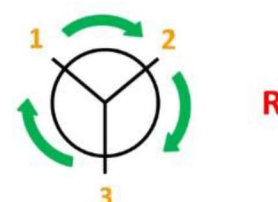
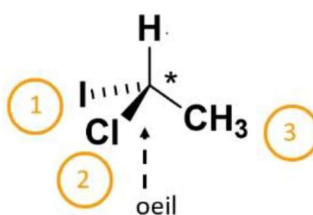
Une fois qu'on a effectué un classement des atomes, on va **projeter la molécule suivant l'axe C*-4** (c'est-à-dire qu'on positionne toujours **l'atome de plus faible priorité vers l'arrière**).

On utilise la **projection de Newman**, de telle sorte à ce que, ici, l'atome d'hydrogène se retrouve en arrière, et les trois atomes de plus grande priorité se retrouvent en avant.

Si l'on suit le mouvement 1 → 2 → 3, on tourne dans le sens des aiguilles d'une montre. On est en configuration R (Rectus) qui signifie droite.

Si on regarde maintenant cette molécule-là, c'est la même chose : si on projette suivant l'axe C*-4, on aura donc notre NH₂ en haut à droite, notre acide en haut à gauche, et notre CH₃ en bas.

Si tourne dans le sens 1 → 2 → 3, ce sera dans le sens inverse des aiguilles d'une montre, et on sera de configuration S (Sinister), qui veut dire gauche en latin.



Le retour des petits mnémo d'alombre <3 :

R → **Right** = droite en anglais (ou Rectus en latin), donc on tourne vers la droite/sens horaire. Vous pouvez aussi retenir que dans la configuration R, on tourne dans le même sens que l'on fait la boucle du R majuscule

S → **Sinistra** en italien ou **Sinister** pour les latinistes (ouais parfois ça peut servir le latin), qui signifie gauche, donc on tourne vers la gauche/sens anti-horaire. Et vous pouvez aussi retenir qu'on va dans le même sens que lorsqu'on commence un S majuscule.

Et encore une astuce pour vous saucer : Dans le cas où l'atome/groupe d'atome le plus petit dans l'ordre déterminé est en avant du plan en représentation CRAM, on effectue les mêmes étapes que vue précédemment, mais on inverse à la fin la configuration obtenue (c'est-à-dire R devient S et vice-versa) afin d'aller un peu plus vite

3. Notion de chiralité

A. Définitions & exemples

Définition de la chiralité : on dit qu'une molécule est chirale lorsque **son image dans un miroir ne peut lui être superposée**. Genre comme l'image d'une main dans le miroir et la main d'origine

Un très grand nombre de **molécules biologiques** sont chirales (ex : *acides aminés, sucres, acides nucléiques, médicaments, etc...*).

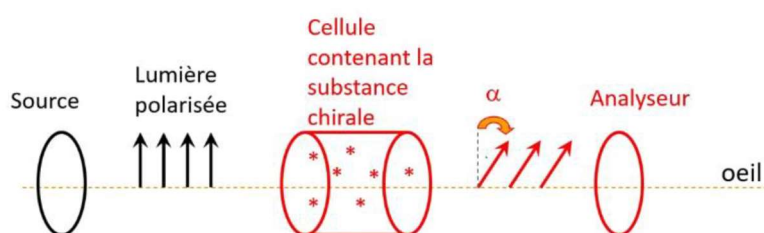
Une molécule chirale et son image sont **deux énantiomères** qui possèdent :

- les mêmes propriétés **physiques** et **chimiques**
- mais des **propriétés biologiques différentes**, et cette caractéristique est fondamentale en chimie médicinale.

ATTENTION exception : il y a une seule propriété physico-chimique qui diffère dans deux molécules chirales : il s'agit de leur **capacité à dévier la lumière polarisée**, aussi appelée **activité optique**. Une molécule chirale est dite optiquement active.

Si on prend une source de lumière, lorsqu'elle n'est pas traitée elle va émettre des rayons lumineux dans toutes les directions de l'espace.

On peut traiter ces rayons lumineux (= les **polariser**) et avoir des ondes lumineuses qui sont strictement dirigées dans une même direction. Si on fait traverser cette lumière polarisée à travers une solution qui contient une substance chirale, cette substance va **faire dévier la lumière polarisée d'un certain angle α** . On dit donc qu'elle est optiquement active parce qu'elle dévie la lumière polarisée.



α se nomme le **pouvoir rotatoire** de la substance :

- Si α **est positif**, la substance est **dextrogyre (+) ou (d)**
- Si α **est négatif**, la substance est **lévogyre (-) ou (l)**

⚠ Il ne faut **pas confondre (d) et (l) avec D et L** qui s'appliquent pour les acides aminés ou les sucres (cc la biochimie)

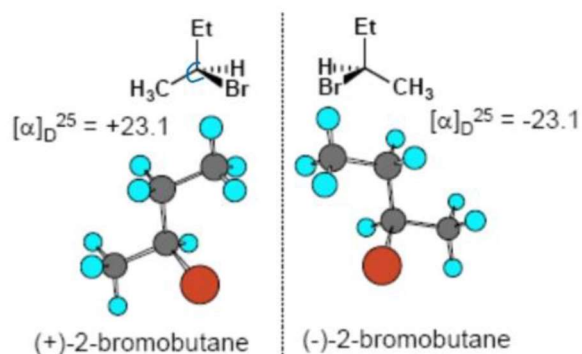
Le pouvoir rotatoire de la molécule va être dépendant de la longueur de la cellule de mesure et de la concentration de l'échantillon. On va normaliser cette valeur en utilisant le **pouvoir rotatoire spécifique $[\alpha]$** , qui lui ne dépend plus que de la température et de la longueur d'onde de la lumière. Pour trouver ce pouvoir rotatoire spécifique $[\alpha]$, on utilise la **loi de Biot** :

$$\text{Loi de Biot : } [\alpha]_D^{25} = \frac{\alpha}{l \times c} \quad \left[\frac{^\circ}{\text{dm} \cdot \text{g} \cdot \text{ml}^{-1}} \right]$$

Sur cette molécule simple de 2-bromobutane, on a un atome de carbone asymétrique.

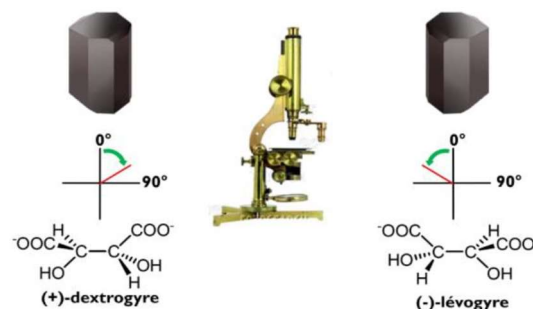
On voit ses deux énantiomères, images l'un de l'autre par rapport à un miroir, et on voit que le pouvoir rotatoire est identique en valeur absolue (23,1) mais en valeur relative on se rend compte que l'un des énantiomères a une valeur positive (23,1), et l'autre a une valeur négative (-23,1).

En gros, **deux énantiomères ont un pouvoir rotatoire spécifique de même valeur mais de signe opposé**.



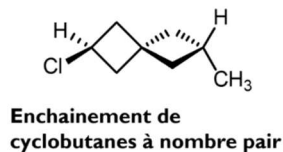
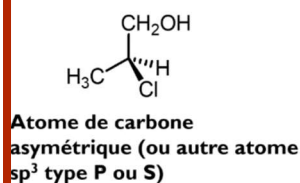
C'est **Pasteur** (en 1849) qui a mis en évidence en tout premier cette notion de chiralité en observant des cristaux d'acide tartrique au microscope.

Il a pu ainsi voir que les cristaux avaient une structure tridimensionnelle différente et il les a même séparés manuellement avec une pince à épiler. Lorsqu'il a mesuré la déviation de la lumière de ces deux solutions de cristaux séparées, il a remarqué qu'elles avaient un pouvoir rotatoire différent.

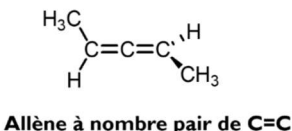
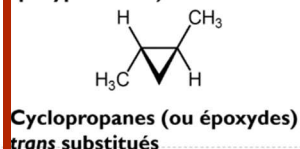


Donc : **tout objet chiral a la propriété de dévier la lumière polarisée.**

Pour être qualifié de chiral, il doit avoir en son sein au moins un **centre stéréogène**. Cela peut être :



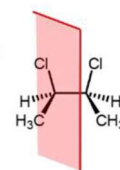
- Un atome de **carbone asymétrique** ou tout autre atome pouvant être asymétrique ;
- Un **enchaînement de cyclobutanes à nombre pair** ;
- Des **cyclopropanes** trans-substitués
- Ou des **allènes** (enchaînements de doubles liaisons C=C à nombre pair).



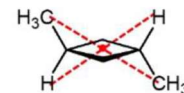
Un « centre stéréogène » signifie que la molécule ne doit posséder en son sein :

- **Aucun plan de symétrie** : on peut avoir une molécule où l'on a deux carbones asymétriques, mais cette molécule va posséder un plan de symétrie. Elle ne sera donc pas chirale malgré la présence de carbones asymétriques.
- **Aucun centre de symétrie**
- **Aucun axe impropre**, qui serait la résultante d'une combinaison d'un plan et d'un centre de symétrie.

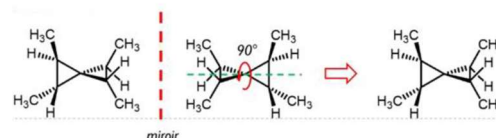
Plan de symétrie :



Centre de symétrie :



Axe impropre :



Il faut retenir que la présence de **carbones asymétriques** dans une molécule n'est **pas forcément source de chiralité** car il faut veiller à ce qu'il n'y ait pas de plan de symétrie, de centre de symétrie ou d'axe impropre.

Les différentes manières d'exprimer la configuration d'une molécule

- Par le biais de son **activité optique** :
 - **(+)** ou (*d*) ou dextrogyre
 - **(-)** ou (*l*) ou lévogyre

- Par sa **configuration absolue** :
 - **(R)** pour Rectus
 - **(S)** pour Sinister

• Avec la **dénomination de Fischer** : **(D)** ou **(L)**, celle-ci est liée à la position du dernier groupement sur le carbone de plus fort indice.

⚠ Il n'y a **aucune relation entre (D) et (d) ou entre (L) et (l)**. De la même façon, il n'y a **aucun lien entre la configuration R/S et l'activité optique (+)/(-)**

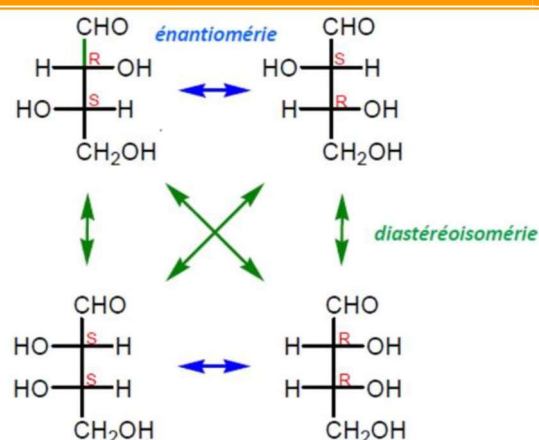
Comme on l'a vu, une molécule peut avoir plusieurs atomes de carbone asymétriques. Ainsi, une molécule qui a **n atomes de carbone asymétriques** peut avoir jusqu'à **2ⁿ stéréoisomères**.

On va donc introduire des nouvelles définitions (*très importantes à connaître +++*) :

- **Diastéréo-isomères** = terme **générique** qui définit deux isomères de stéréochimie.
- **Épimères** = deux molécules dont la **configuration d'un seul carbone asymétrique diffère** (s'emploie dans le cas où les molécules présentent plus de 2 carbones asymétriques).
- **Énantiomères** = deux molécules **images l'une de l'autre dans un miroir**. Les configurations sont totalement opposées.
- **Mélange racémique** : mélange composé à **parts égales (50-50) des deux énantiomères d'une substance chirale**.

Si on représente deux molécules images l'une de l'autre dans un miroir et que l'on détermine les configurations R/S, on s'aperçoit que **lorsqu'un carbone asymétrique est R, son image est S et inversement**. Ce sont deux énantiomères.

Si on prend maintenant deux autres énantiomères, on observe aussi une **relation de diastéréoisomérisation** entre toutes les molécules représentées par le schéma ci-dessous.



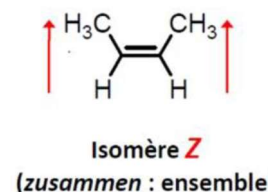
B. La configuration Z/E

Elle concerne les molécules qui présentent **une double liaison C=C** (rarement avec des hétéroatomes) et dont **les substituants sont différents 2 à 2**. Il s'agit d'une configuration **relative** (\neq absolue)

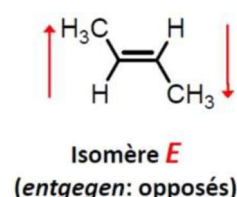
On va toujours déterminer **les priorités des atomes avec les numéros atomiques** pour chaque côté de la liaison. (*Donc à gauche on numérote les atomes soit 1 soit 2 et à droite pareil*).

Ensuite, de chaque côté, on va dessiner une **flèche qui va de l'atome de priorité 2 à l'atome de priorité 1**.

➤ Lorsque les flèches des deux côtés **vont dans le même sens** : on a affaire à **l'isomère Z** qui dérive de l'allemand *zusammen* = ensemble ;



➤ Lorsque les flèches **vont dans des directions opposées** : il s'agit de **l'isomère E**, qui vient de l'allemand *entgegen* = opposés.



Petit mnémo claqué au sol mais utile : quand vous faites un Z, les deux barres horizontales font faces dans le même sens, donc les flèches vont dans le même sens.

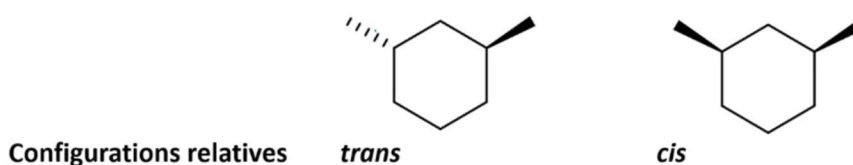
Pour passer d'un isomère Z à un isomère E, on ne peut pas le faire simplement, il faudrait **casser le système π** , d'où une demande d'énergie plus importante que lors d'un changement de conformation.

C. La configuration cis/trans

Lorsque plusieurs substituants sont placés sur un cycle, on peut **comparer la position relative des substituants par rapport au plan moyen du cycle**. C'est aussi une configuration **relative**.

- On utilisera **cis** si les substituants sont tous les deux **du même côté du plan moyen du cycle** ;
- On utilisera **trans** si les substituants sont **de part et d'autre du plan moyen du cycle**.

⚠ On ne possède pas d'informations sur la configuration absolue R ou S des carbones asymétriques lorsqu'on parle des configurations trans ou cis.



D. Importance de la chiralité en chimie médicinale

Les **récepteurs biologiques** sont des protéines composées d'acides aminés chiraux. Ces récepteurs vont donc avoir une forme bien particulière dans l'espace et une structure tridimensionnelle bien précise. Les deux complexes qui peuvent se former entre un récepteur biologique et deux énantiomères différents, seront des **diastéréoisomères** caractérisés par **des énergies et des propriétés physico-chimiques différentes**.

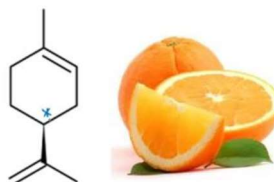
Leur constante de dissociation va aussi être différentes, et ils pourront même avoir des sites d'affinité différents.

Lorsqu'on fait de la chimie médicinale et qu'on produit des molécules biologiquement actives, **l'énantiomère actif sera appelé eutomère**, tandis que **celui qui n'a pas les propriétés recherchées sera qualifié de distomère**.

Le **rapport d'efficacité de deux énantiomères** est appelé le **rapport eudismique**.

Plus concrètement, étant donné que les récepteurs biologiques sont des molécules chirales, ils répondent différemment aux énantiomères d'une même molécule. *La réponse biologique est fonction de la nature des interactions établies.*

S-limonène : odeur d'orange



R-limonène : odeur de citron

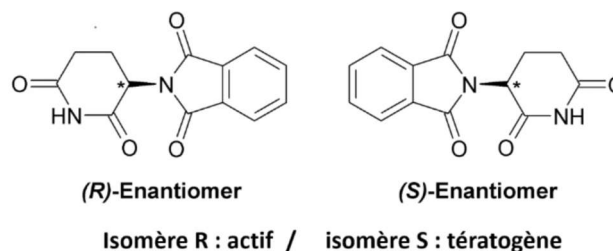


Donc on voit bien que le **simple changement de configuration absolue a un impact fort sur l'interaction avec nos récepteurs**. Dans le cas présent, ce n'est pas très grave et même plutôt amusant.

Le problème vient surtout lorsque l'on travaille avec des **molécules médicaments** où le distomère peut être au mieux une molécule inactive et inutile, ou dans le pire des cas, il peut être une **molécule toxique**.

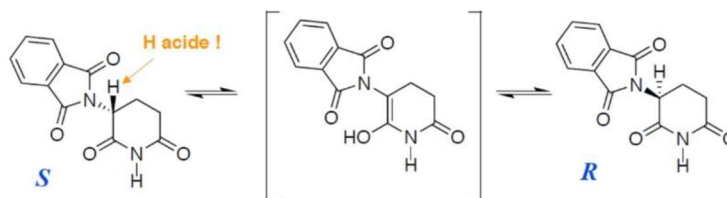
C'est le cas tristement célèbre de la **thalidomide**. Cette molécule était prescrite sous forme racémique dans les années 60. Il s'agit d'un sédatif et anti-nauséeux qui était donné chez la femme enceinte. Il se trouve que l'énantiomère R qui était l'énantiomère actif avait les propriétés sédatives et anti-nauséeuses.

En revanche, **l'énantiomère S était tératogène = il induisait des modifications génétiques chez l'embryon, qui ne pouvait pas être détecté lors d'essais cliniques sur les adultes.**



Cela a donné **un des premiers scandales** en chimie médicinale où on a eu un nombre très important de **décès**, et un nombre conséquent d'enfants (entre 10 000 et 20 000 !) très sévèrement atteints de **malformations graves** : pas de bras, malformations des mains, des pieds...

Même si la molécule avait été donnée sous forme énantiopure (= uniquement avec l'énantiomère R), malheureusement la molécule passe d'un stéréo-isomère à l'autre en moins de 10 minutes dans l'organisme. Donc ça n'aurait pas réglé le problème.



Ce scandale sanitaire a fait prendre conscience de **l'importance des énantiomères et de la nécessité de connaître et de caractériser les deux formes énantiomériques** en chimie médicinale et de produire potentiellement un seul des deux énantiomères.

A la suite de ça, toutes les molécules qui ont été mises sur le marché devaient au préalable montrer une **étude de non-toxicité des deux énantiomères** et potentiellement de ne commercialiser qu'un seul énantiomère et pas la forme chirale. On a donc vu de plus en plus l'apparition de molécules qui sont vendues uniquement sous la forme d'un seul énantiomère. La majorité des molécules vendues aujourd'hui se présentent sous la forme d'un seul énantiomère et rares sont les molécules achirales.

Environ **1/3** des molécules médicaments sont **chirales**.

8/10 des **médicaments les plus vendus** ont un **principe actif chirale**.

Y'a un petit classement des molécules de médicaments, mais en vrai on s'en fiche un peu... regardez vite fait sur le diapo si ça vous intéresse

On s'aperçoit aussi qu'au cours des années, le rapport entre les médicaments racémiques, achirales et chirales a largement évolué pour obtenir **en majorité des molécules chirales**, les molécules racémiques approuvées sont devenues très rares.

C'est tout pour ce cours <3 Vraiment, taffez le moi +++, déterminer R/S c'est essentiel : ça tombe chaque année, et avec de l'entraînement c'est vraiment easy ! Je vous sortirai une fiche récap rien que pour cette notion. Z/E, cis/trans et la notion d'énantionmérie sont aussi importantes pour comprendre la réactivité avancée.