

# Isomérisation et stéréoisomérisation

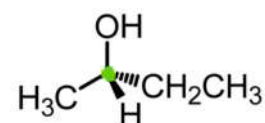
Bienvenue à nouveau dans le monde incroyable de la chimie, aujourd'hui un cours passionnant vous attend, c'est parti !

Une molécule a une structure **tridimensionnelle**. Il est donc nécessaire de pouvoir représenter spatialement ces molécules. De la même façon, nous verrons que cette représentation des structures dans l'espace implique des notions d'isomérisation et de stéréoisomérisation et que les molécules sont des objets dynamiques.

## A. Représentations spatiales des molécules

Considérons la molécule suivante : le **butan-2-ol**.

Le **carbone numéro 2** est lié à 4 groupements qui peuvent potentiellement adopter des positions dans l'espace différentes.



### 1) LA REPRÉSENTATION DE GRAM OU DU « COIN VOLANT »

C'est la représentation la plus courante en chimie.

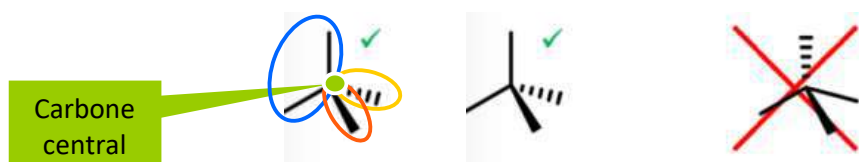
L'atome de **carbone** qui nous intéresse est positionné au **centre**.

On reprend ici la structure de la pyramide à base triangulaire. Deux des liaisons sont **dans le plan**, une est en **avant du plan** et la dernière est en **arrière du plan**.

Il existe une nomenclature bien particulière pour représenter les liaisons :

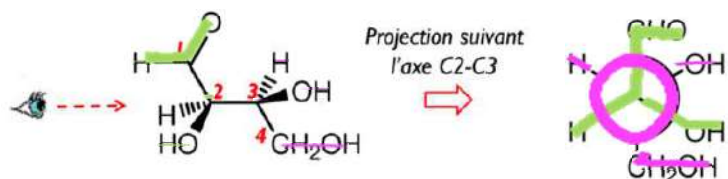
trait plein <b>simple</b>	liaison située dans le plan
trait triangulaire allongé <b>plein</b>	liaison entre un atome situé dans le plan et un atome situé en avant du plan
trait triangulaire allongé <b>hachuré</b>	liaison entre un atome situé dans le plan et un atome situé en arrière du plan

On représentera toujours les 2 liaisons dans le plan comme indiqué sur la figure de gauche



## 2) LA REPRÉSENTATION DE NEWMAN

On l'utilise pour des molécules un peu plus importantes avec plusieurs **centres stéréogènes** (on revoit ça plus tard tkt). Elle permet de représenter facilement 2 **carbones asymétriques**.



Caaaaaam ? C'est quoi un carbone asymétrique ?

C'est simple, c'est juste un carbone qui va être relié par des liaisons SIMPLES à des substituants différents (attention un substituant  $\neq$  un atome, c'est la chaîne entière d'atome reliée au C)

On projette la molécule sur un axe/liaison C-C.

🔗 Pour projeter tu imagines que tu regardes une liaison C – C, et que le carbone devant (ici le 2) cache le carbone à l'arrière, car ils sont alignés (pour imaginer tu prends une colle, et tu regardes le bouchon d'en haut, normalement tu ne vois que le bouchon



Cette représentation de Newman, basée sur la projection de l'axe C – C permet de représenter très facilement la molécule et avoir une vision assez rapide du positionnement relatif de tous les groupements les uns par rapport aux autres.

Elle obéit ainsi à une représentation bien particulière :

- Le C **en avant** (C2) est représenté par un point et ses liaisons par des traits longs
- Le C **en arrière** (C3) est représenté par un disque et ses liaisons par des traits courts

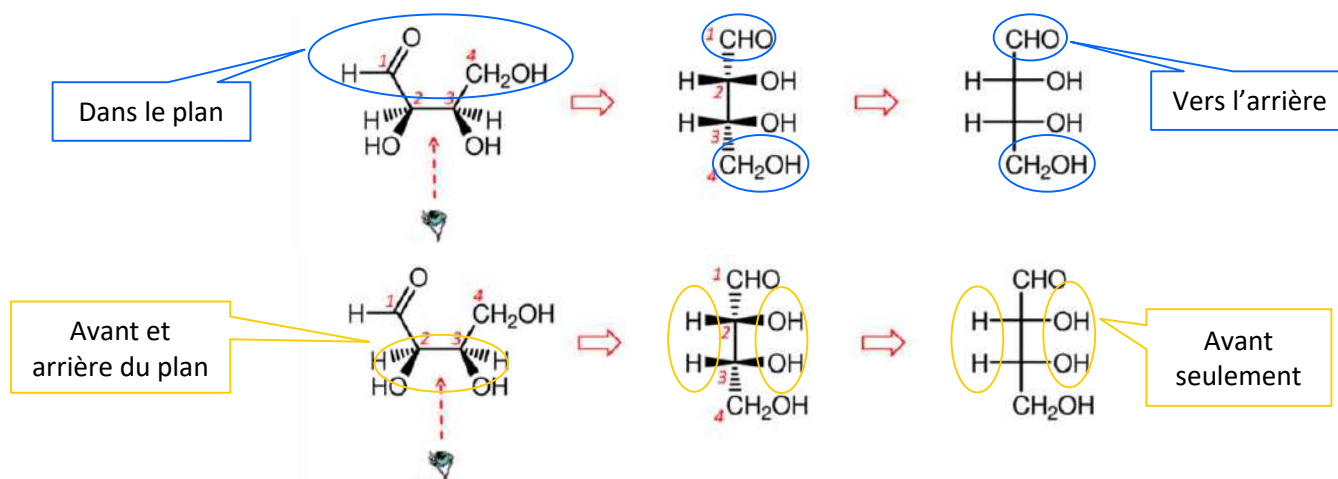
## 3) LA REPRÉSENTATION DE FISCHER

On l'utilise beaucoup pour les **sucres** ou les **acides aminés** puisqu'elle permet de représenter des chaînes d'oses facilement en évitant de dessiner liaisons en avant et en arrière.

Si on reprend la molécule précédente, on va cette fois-ci la regarder de manière à avoir les liaisons des substituants représentées horizontalement vers l'avant et les liaisons terminales (les extrémités de la chaîne principale) représentées verticalement vers l'arrière.

⚠ **Attention !** Les liaisons en avant ou en arrière ne sont pas représentées (traits pleins ou hachurés non schématisés) pour la projection de Fischer, mais elles sont importantes à prendre en compte pour pouvoir effectuer la projection !

On représente toutes les liaisons dans le plan pour simplifier la visualisation. Par ailleurs, lorsqu'on positionne la molécule, on va toujours faire en sorte que l'**atome de carbone avec le plus petit indice** (ici c'est C2) **soit placé en haut**.

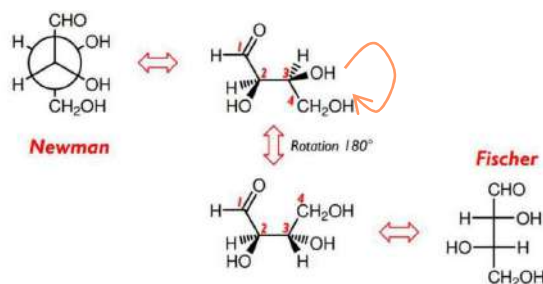


Bien évidemment, on peut représenter une molécule de différentes façons, il est donc important de savoir passer d'une représentation à l'autre.

### Exemple :

Prenons la molécule représentée ici :

- Si on fait pivoter l'axe C2-C3 (en fait cet axe C2-C3 n'est pas fixe, on peut le faire rouler, comme le tube de colle mdr, ce qui déplace donc visuellement nos substituants, on retourne juste la molécule, les liaisons et leur ordre ne changent pas, c'est comme si vous aviez la molécule dans vos mains et que vous la retourniez), on arrive à faire basculer le groupement du bas (CH<sub>2</sub>OH) vers le haut.
- Cela implique bien sûr d'inverser l'ordre de position du H et du OH également.
- Ce qui permet de positionner correctement les groupements pour passer de Cram à Fischer.



## B. 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**.

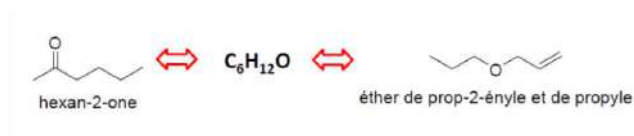
On distinguera :

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

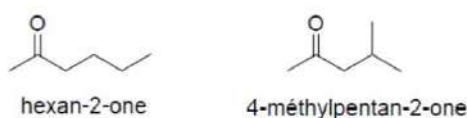
### 1) LES DIFFÉRENTS TYPES D'ISOMÉRIE PLANE

On distingue 3 types d'isomérisation plane :

- **Isomérisation de constitution** (= isomérisation de fonction) : composés qui partagent la même formule brute. Mais des **fonctions chimiques** différentes.

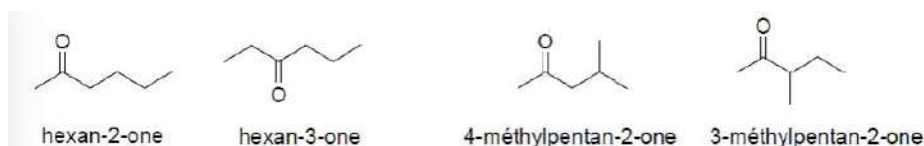


- **Isomérisation de chaîne** : composés qui partagent la même formule brute et la (les) même(s) fonction(s) chimique(s) mais qui diffèrent par leur **squelette** (*chaîne de carbone principale*).



- **Isomérisation de position** : composés qui partagent la même formule brute, la (les) même(s) fonction(s) chimique(s) et le même squelette mais diffèrent par la **position des fonctions** ou des **substituants**.

Exemple : on reprend toujours la même formule brute de base  $C_6H_{12}O$ . 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.



## 2) LES STÉRÉO-ISOMÈRES

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 stéréoisomérisation :

- ♥ **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.



🔔 *Mémo : on se casse la figure*

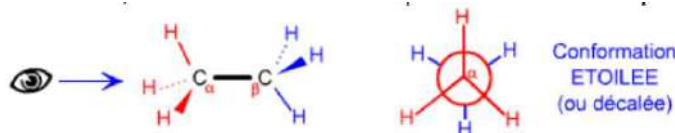
## 3) LES STÉRÉO-ISOMÈRES DE CONFORMATION

### a) Composés acycliques (= linéaires)

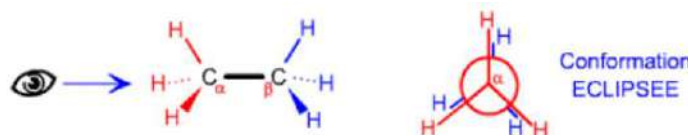
#### ▪ Molécule d'Éthane $\text{CH}_3\text{-CH}_3$

On a la possibilité d'avoir une **rotation libre** autour de la liaison simple entre les 2 carbones (*la liaison n'est pas figée et on peut donc avoir une rotation libre*) qui va modifier la position relative dans l'espace des différents atomes d'Hydrogène. Si on représente cette molécule en projection de Newman, on a plusieurs façons de la représenter, on distingue :

→ **Conformation Étoilée = Décalée** : conformation de plus **basse** énergie. Comme les atomes d'H sont le plus éloignés les uns des autres, on a le moins d'interactions stériques et donc la molécule est la plus **stable**.

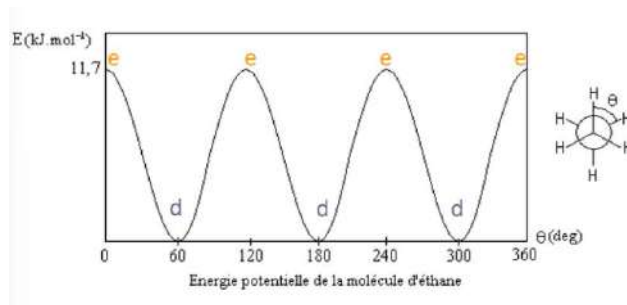


→ **Conformation Éclipsée** : conformation de plus **haute** énergie. Comme les atomes d'H sont le plus rapprochés les uns des autres, on a le plus d'interactions stériques et donc la molécule est la **moins stable**.



Si on regarde le diagramme d'énergie potentielle de la molécule d'éthane : dès que l'on passe d'une conformation décalée à éclipsée, on observe une augmentation de l'énergie pour atteindre un maximum, puis on rebaisse en énergie jusqu'à un minimum lorsque l'on repasse à une structure étoilée.

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.



D'ailleurs, un positionnement est représenté par un **angle dièdre  $\theta$**  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  $\theta$* ) et une diminution de l'énergie lorsque  $\theta$  augmente (*les atomes d'H s'éloignent*).

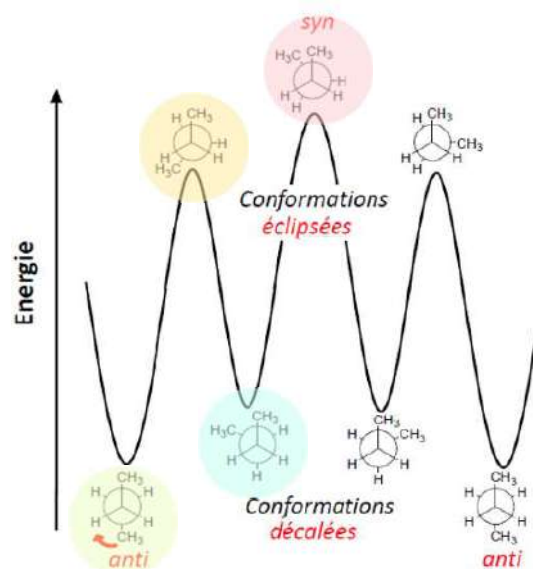
#### ▪ Molécule de Butane $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$

On peut également 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 méthyle ( $\text{CH}_3$ ), plus lourds et engendrant plus d'interactions stériques que de simples atomes d'Hydrogène.

On distingue donc 4 types de conformations :

stabilité ↑	Anti	la plus stable, les deux $\text{CH}_3$ sont opposés
	Décalée	Étoilée : un peu moins stable, les deux $\text{CH}_3$ sont plus proches
	Éclipsée	encore moins stable
	Syn	la moins stable, les deux $\text{CH}_3$ sont adjacents



On s'aperçoit que 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.

Mémo  
pour  
l'ordre  
: ADES

## b) Composés cycliques : cyclohexane et ses dérivés

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

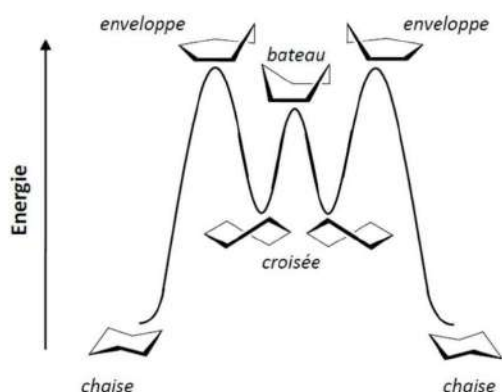


Sous sa forme chaise le cyclohexane la molécule *ci-contre* présente deux types d'hydrogène :

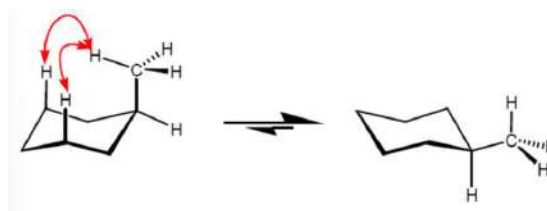
- ceux en position **axiale** (verticale par rapport au cycle)
- ceux en position **équatoriale** (horizontale par rapport au cycle).

La molécule n'est pas figée et peut bouger. D'ailleurs en passant d'une chaise à l'autre, les positions s'échangent : les substituants qui étaient en position **équatoriale** passent → en **axiale** et inversement.

Si on regarde le diagramme d'énergie d'une telle structure, 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** (car on a 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.

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.



(Me = Methyl = 1C, Pr = Propyl = 3C).

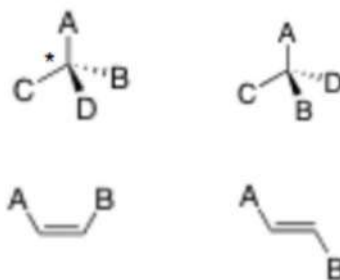
#### 4) LES STÉRÉO-ISOMÈRES DE CONFIGURATION

Contrairement aux stéréo-isomères de conformation, 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.

🔑 *Mémo : on casse les liaisons comme on se casse la configuration-ation*

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.



Mais on se retrouve avec un problème : La formule brute de ces stéréo-isomères est identique, leur nom est identique mais des structures 3D différentes :

➡ On va encore avoir une nomenclature pour nommer ces différentes structures.

#### C. La configuration absolue ou configuration R/S ++++++

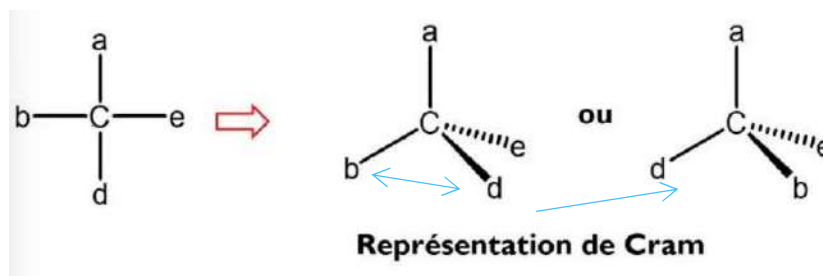
Elle concerne les molécules qui possèdent un atome hybridé **sp<sup>3</sup> tétraédrique Asymétrique** (= lié à 4 groupements différents).

Nous verrons principalement dans notre cours l'atome de carbone, mais l'asymétrie n'est **pas** limitée à cet atome-là : elle s'applique également aux atomes de **soufre S**, de **phosphore P** ou de **silicium Si**, mais pas à ~~l'azote N~~ sauf dans certains cas particuliers



Donc si on représente notre atome, avec 4 groupements différents, et qu'on le représente en structure de Cram, on a deux possibilités : soit on dispose dans l'ordre a-b-d-e (molécule de gauche), soit dans l'ordre a-d-b-e (molécule de droite).

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.

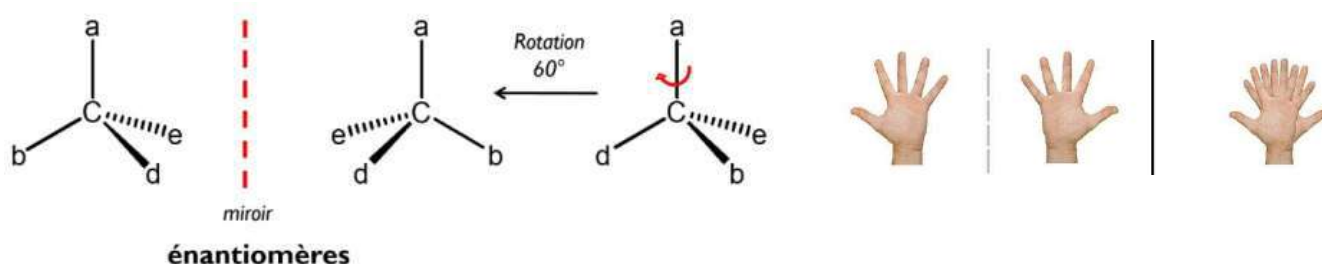


⚠ La rotation autour des liaisons ou l'angle de vue n'ont aucun effet sur la configuration

On dit donc que ces deux molécules sont des **énantiomères**.

*C'est quoi un énantiomères du coup ?*

♥ **Enantiomère** : molécules non-superposables mais images l'une de l'autre dans un miroir



→ Comment va-t-on nommer ces énantiomères ?

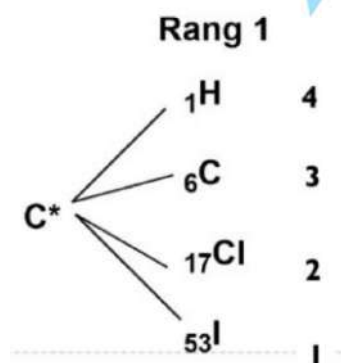
Ils obéissent à la **configuration R/S** ou configuration absolue qui suit la règle de CIP ou règle de Cahn-Ingold-Prelog.

Mémo ordre du Z du plus grand au plus petit :  
Issa Braille Clairement Fort, On  
Nous Cherche à l'Hôpital

### Etape 1

Si on prend la molécule suivante avec son atome de carbone asymétrique, on va **numéroter les différents atomes en fonction de leur numéro atomique**.

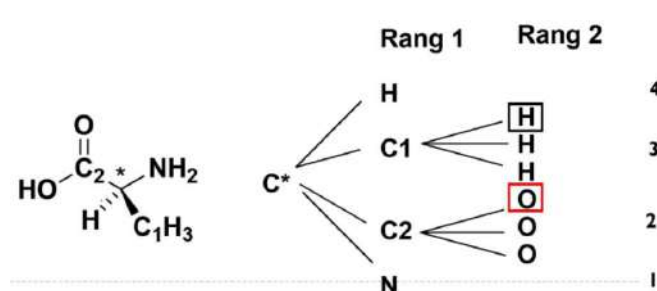
Donc dans le cas ci-contre, si l'on observe notre carbone, il est lié à un atome de chlore, un atome d'iode, un atome d'hydrogène et un groupement méthyl. Au premier rang, on a donc un atome d'hydrogène de numéro atomique 1, l'atome de carbone de numéro atomique 6, le chlore 17, et l'iode 53. Si on les 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 (par exemple deux carbones qui ont un numéro atomique de 6 donc on ne peut pas les classer car ils ont le même numéro atomique), on va appliquer cette règle au second rang.

### Késako « la règle du second rang ? » :



→ On regarde l'atome de C étoilé \*.

*Celui-ci va être relié à 2 Carbones, mais comment choisir ?*

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 1 :**
  - ✓ 3 liaisons C – H
- **Le Carbone 2 :**
  - ✓ Une double liaison C=O → Correspond à 2 liaisons C-O
  - ✓ 1 liaison simple C – O

**Règle 3 :** les liaisons multiples (doubles ou triples) sont artificiellement éclatées en autant de liaisons simples, pour représenter des atomes fictifs ou « fantômes ».  
Ex : 1 triple liaison = 3 simples liaisons

- Là on compare de nouveau : au deuxième rang, on a soit des oxygènes, soit des hydrogènes. Entre O et H, qui a son numéro atomique Z le ++ élevé ?
- C'est l'oxygène !
- Or, à qui est relié l'oxygène ?
- Au carbone 2, c'est donc lui qui passera en priorité !

🔔 Oubliez ce que je vous ai dit à la tut'entrée avec l'histoire des scores, ça marchait que dans mon exemple, mais pas dans d'autres situation, là juste vous devez retenir qu'il faut regarder le second rang et déterminer où se situe la molécule avec le Z le plus élevé (bien sûr si un C est relié à 2O et l'autre C à 3O, on choisira l'autre)

### Récap' des règles de CIP pour numérotter les substituants d'un carbone asymétrique :

- ✓ **Règle n°1 :** Un ordre de priorité des atomes et groupements (A, B, C et D) est établi par valeur décroissante (plus grand au plus petit) 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\*-n°4.

C'est-à-dire qu'on positionne toujours **l'atome de plus faible** priorité vers **L'ARRIÈRE**.

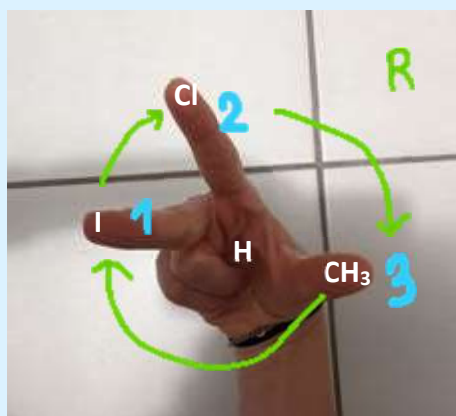
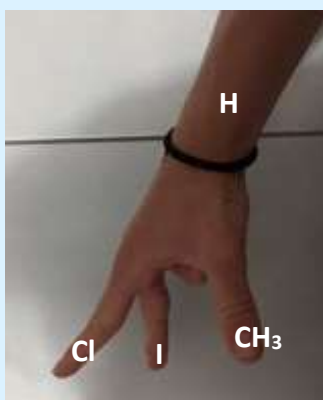
*c'est l'atome d'hydrogène qui a la priorité la plus faible et qui va être projeté.*

On utilise la projection de Newman, de telle sorte à ce que 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.



🔗 Pour vous aider à visualiser la molécule vous pouvez utiliser vos mains :

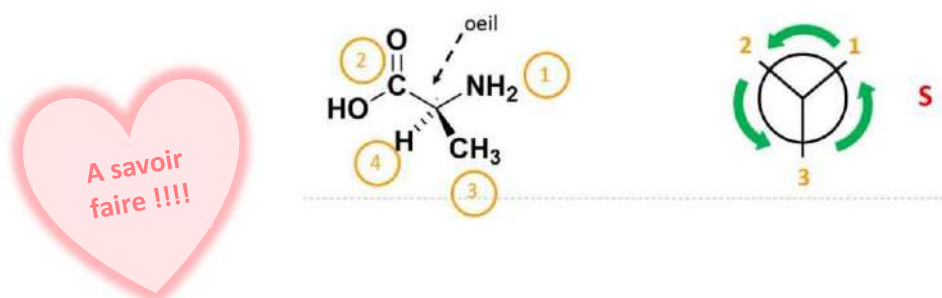


*C'est simple, maintenant vous orientez la main de manière à avoir l'atome le plus faible en arrière, et que vous ayez face à vous les 3 autres.*

*Ensuite vous avez juste à numéroté, et à trouver dans quel sens ça tourne.*

Si on regarde maintenant cette molécule-là, c'est la même chose : si on projette suivant l'axe C\*-4, on aura donc notre NH<sub>2</sub> en haut à droite, notre acide en haut à gauche, et notre CH<sub>3</sub> 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.

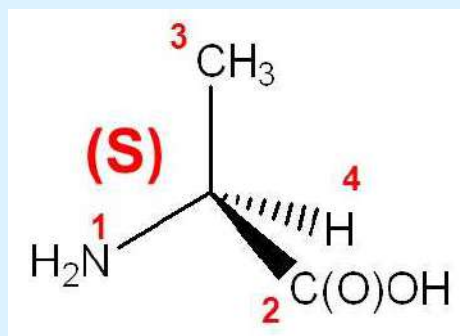


A savoir  
faire !!!!

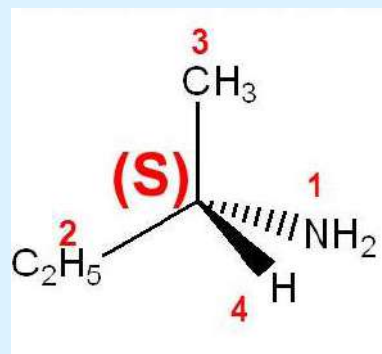
Si vous avez du mal à visualiser, c'est NORMAL ! Cela ne vous empêche pas de trouver la configuration R/S. Si l'atome le + faible (ici H) est déjà en arrière du plan (triangle hachuré), vous n'avez qu'à numéroter les autres directement sur la molécule, et lire dans le sens  $1 \rightarrow 2 \rightarrow 3$ .

Par contre ! Si H avait été en avant du plan (triangle plein), il aurait fallu lire dans l'autre sens :  $3 \rightarrow 2 \rightarrow 1$ .

Exemple :



Ici H est en arrière,  
on lit de 1 à 3



Ici H est en avant, on  
lit de 3 à 1

## D. Notion de chiralité

### 1) DÉFINITIONS & EXEMPLES

- ♥ **Définition de la chiralité** : on dit qu'une molécule est chirale lorsque son image dans un miroir ne peut PAS lui être *superposée*.

Un très grand nombre de molécules biologiques sont chirales *ex : acides aminés, sucres, acides nucléiques... et très souvent les molécules médicaments*). La vie n'aurait pas pu apparaître dans un univers symétrique.

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

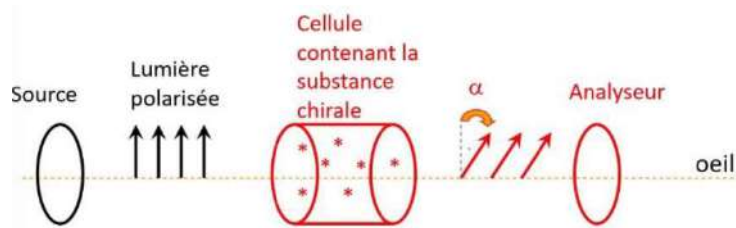
- ✓ les mêmes **propriétés physiques** ;
- ✓ les mêmes **propriétés chimiques** ;
- ✗ mais des **propriétés biologiques** différentes, et cette caractéristique est fondamentale en chimie médicinale.

🔔 **Mémo** : au lycée la physique et la chimie c'était la même matière, tandis que la biologie (SVT) était différente.

- ① Il y a quand même une 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  $\alpha$** . On dit donc qu'elle est optiquement active parce qu'elle dévie la lumière polarisée.

$\alpha$  se nomme le **pouvoir rotatoire de la substance**

→ Si  $\alpha$  est positif, la substance est dextrogyre (+) ou (d)

→ Si  $\alpha$  est négatif, la substance est lévogyre (-) ou (l)

🔑 **Mémo bizarre** : les **dinosaures** (**dextrogyre**) c'est + dangereux que les **lapins** (**lévogyre**), eux sont - dangereux. (le signe du niveau de danger correspond au signe de  $\alpha$ )

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

Le **pouvoir rotatoire  $\alpha$**  de la molécule va être dépendant de la longueur de la cellule de mesure (l) et de la concentration de l'échantillon (c).

On va normaliser cette valeur en utilisant le **pouvoir rotatoire spécifique  $[\alpha]$** , qui lui ne dépend plus que :

- de la température T
- de la longueur d'onde  $\lambda$  de la lumière.

Pour trouver ce pouvoir rotatoire spécifique  $[\alpha]$ , on utilise la loi de Biot donnée ci-dessous : Le petit 25 correspond à la température de mesure et le petit D signifie qu'on a fait la mesure avec la raie D du sodium, ce qui nous permet de préciser la longueur d'onde utilisée pour la mesure.

Loi de Biot :  $[\alpha]_D^{25} = \frac{\alpha}{l \times c}$

g.mL<sup>-1</sup>

°

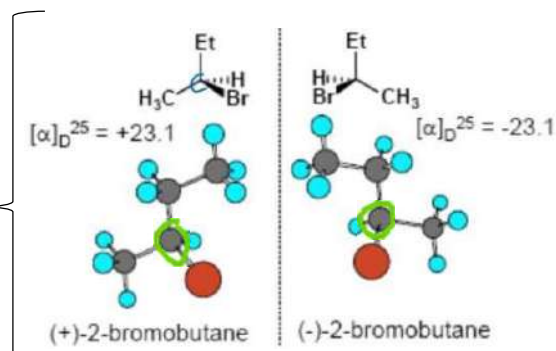
température de mesure

Raie D

Cette formule n'est (**je crois**) jamais tombée en QCMs, ne vous prenez pas trop la tête dessus !

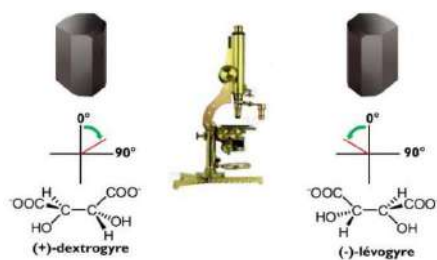
Ces deux paramètres sont importants à préciser car le pouvoir spécifique rotatoire peut varier selon la température et la longueur d'onde de mesure.

Sur cette molécule simple de 2-bromobutane, on a un atome de carbone asymétrique (*en vert*) qui comporte 4 substituants différents.



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.

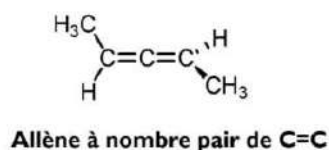
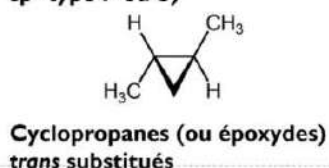
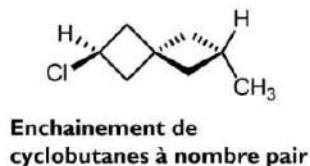
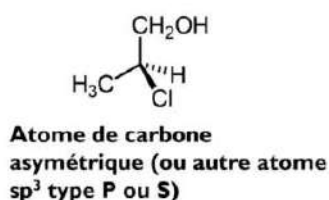


C'est Pasteur (en 1849) qui a mis en évidence en tout premier cette notion de chiralité en observant des cristaux d'acide tartrique au microscope. Il a pu ainsi voir que les cristaux avaient une structure tridimensionnelle différente et il les a même séparés manuellement avec une pince à épiler. Lorsqu'il 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 (un adjectif), 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 (*cycle à 4C*) à nombre **pair** ;
- Des cyclopropanes trans-substitués
- Ou des allènes (*enchaînements de doubles liaisons C=C* à nombre **pair**).

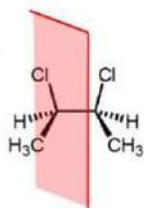


→ Comment avoir un « centre stéréogène » ?

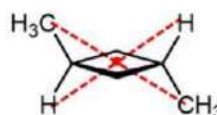
Un « centre stéréogène » signifie que la molécule ne doit posséder en son sein :

- ✗ **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.

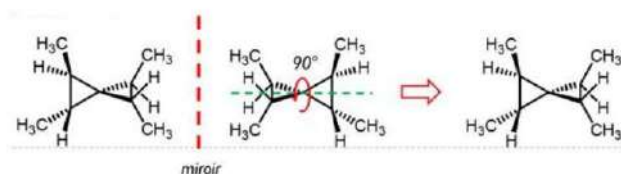
Plan de symétrie :



Centre de symétrie :



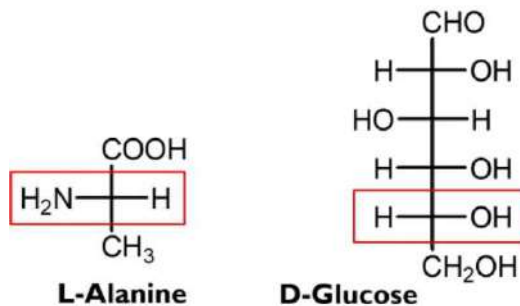
Axe impropre :



- ① 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 (la notation (d) et (l) n'est pas vraiment recommandée car elle peut être confondue avec (D) et (L))
- **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 (+)/(-) ! Par exemple un carbone R peut aussi bien être (+) ou (-), les carbones R ne seront pas toujours (+) ou toujours (-). ⚠

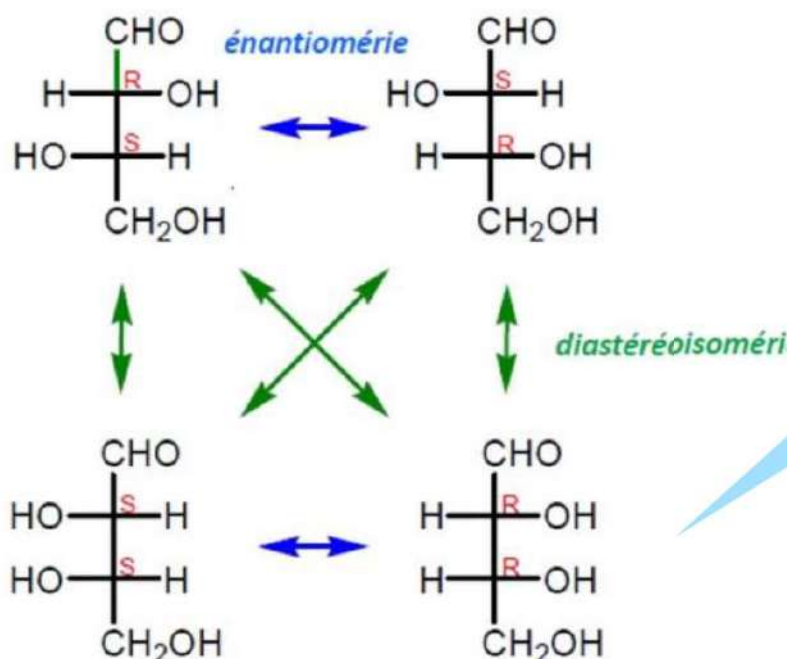
Comme on l'a vu, une molécule peut avoir plusieurs atomes de carbone asymétriques. Ainsi, une molécule qui a **n atomes de carbone asymétriques** peut avoir jusqu'à **2<sup>n</sup> stéréoisomères**.

#### L'instant définitions +++ :

- ♥ **Diastéréo-isomères** : terme générique qui définit deux isomères de stéréochimie. *Son image dans le miroir peut ne pas être identique.*
- ♥ **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*).
- ♥ **Énantionères** : deux molécules **images** l'une de l'autre dans un miroir (contrairement au diastéréo-isomère). Les configurations sont totalement opposées.
- ♥ **Mélange racémique** : mélange composé à parts égales (50-50) des deux énantionères d'une substance chirale (*= molécule non superposable à son reflet dans un miroir*).

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



**Remarque : TOUS** les carbones asymétriques de deux énantionères ont leurs **configuration absolue OPPOSEES !**

(sinon elles ne pourraient être image l'une de l'autre)



## 2) LA CONFIGURATION Z/E

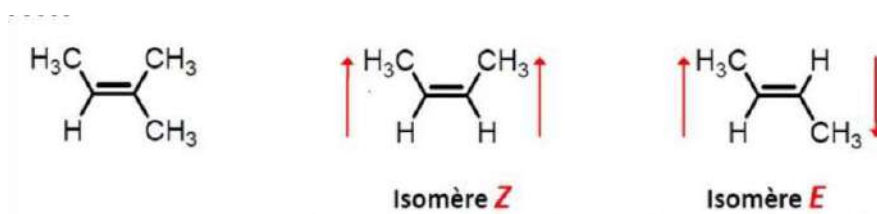
Elle concerne les molécules qui présentent une **double liaison C=C** (rarement avec des hétéroatomes) et dont les **substituants sont différents 2 à 2**.

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**  $\rightarrow$  **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.

🔑 Mémo : E de « échange » pour les flèches qui échangent de sens.



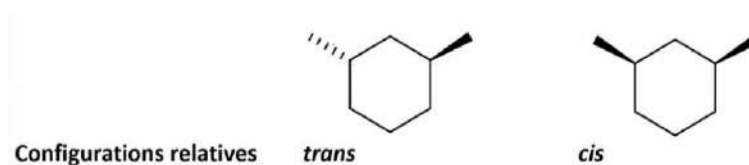
Pour passer d'un isomère Z à un isomère E, on ne peut pas le faire simplement (**PAS DE ROTATION**), il faudrait casser le système  $\pi$ , d'où une demande d'énergie plus importante que lors d'un changement de conformation

## 3) 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 (mémo : *cis* comme « sister », elle sont sœur donc du même côté du plan)
- 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.



#### 4) 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.

♥ **eutomère** : l'énantiomère actif

♥ **distomère** : celui qui n'a pas les propriétés recherchées

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. Si on prend une molécule très simple comme le limonène, on voit qu'il possède un carbone asymétrique et peut donc avoir deux énantiomères : le S et le R.

Cette simple variation de structuration dans l'espace introduit une différence fondamentale sur les propriétés organoleptiques de cette molécule : le S-limonène a une odeur prononcée d'orange, et le R-limonène a une odeur de citron !

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.

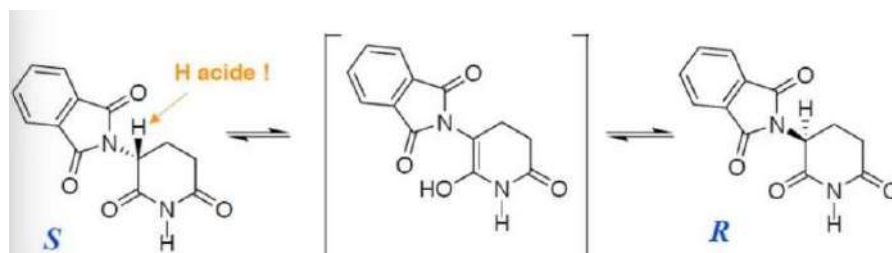
Le problème vient surtout lorsque l'on travaille avec des molécules médicaments où le distomère peut être au mieux une molécule inactive et inutile, ou dans le pire des cas, il peut être une molécule toxique.

#### 📖 Le cas du 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-nauséuses.

Cependant, l'énantiomère **S** était **tératogène** = il induisait des modifications génétiques chez l'embryon. Ingérer une molécule tératogène à l'âge adulte n'a que très peu d'impact.



C'est pour ça que quand les études ont été réalisées, le médicament n'avait pas été testé chez la femme enceinte et tout avait l'air normal. Mais lorsqu'on administrait cette molécule à des femmes enceintes d'un embryon en pleine croissance, les conséquences ont été désastreuses.

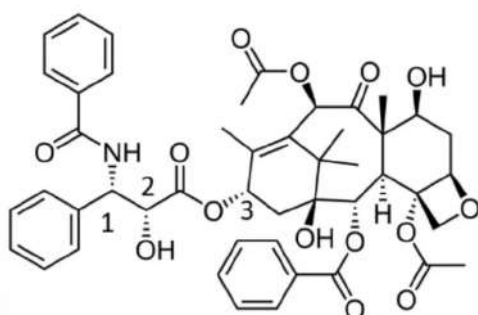
Cela a donné un des premiers scandales en chimie médicinale où on a eu un nombre très important de décès, et un nombre conséquent d'enfants (entre 10 000 et 20 000 !) très sévèrement atteints de malformations graves : pas de bras, malformations des mains, des pieds... Même si la molécule avait été donnée 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. Plus de **50%** des produits pharmaceutiques actuellement sur le marché sont chiraux et administrés sous **d'énantiomères purs** ou **racémates**. **20** des **35** produits pharmaceutiques approuvés par la **FDA** en 2020 sont **chiraux**. On s'aperçoit aussi qu'au cours des années, le rapport entre les médicaments racémiques, achiraux et chiraux a largement évolué pour obtenir en **majorité des molécules chirales**, les molécules racémiques approuvées sont devenues très rares.

## 5) EXEMPLE DE CONFIGURATION R : S



Taxol (paclitaxel)  
anticancéreux

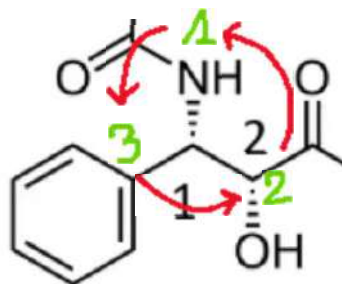
### ▪ Configuration du carbone 1 :

Le groupement H qui est le groupement de plus faible priorité n'est pas dessiné, mais vu que le groupement NH pointe vers l'arrière, celui-ci (H) va pointer vers l'avant. A la fin, il faudra donc inverser la configuration que l'on trouve. Si on cherche à numéroter nos atomes, la première priorité sera donnée au N.

On a ensuite deux carbones à départager : à gauche on a un carbone qui ne voit que des carbones, et à droite on a un carbone qui voit un oxygène, un carbone et un hydrogène.

L'oxygène ayant un numéro atomique plus important que le carbone, c'est celui de droite qui aura le numéro 2, et celui de gauche aura le numéro 3. En reliant de 1 vers 2 vers 3 on tourne dans le sens des aiguilles d'une montre, on est donc R, **mais on n'oublie pas d'inverser la configuration à la fin car l'hydrogène se trouve en avant ++**

→ Le carbone est donc **S**.



#### ▪ Configuration du carbone 2 :

On a un groupement alcool qui pointe vers l'arrière.

Le groupement H de plus faible priorité n'est pas dessiné mais il pointe donc vers l'avant.

Maintenant pour l'ordre de priorité on met :

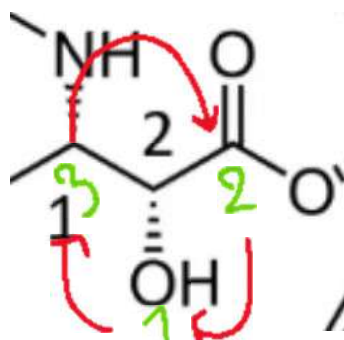
- ↪ le numéro 1 à l'oxygène
- ↪ le numéro 4 à l'hydrogène

Ensuite, on a à droite un carbone qui ne voit que des oxygènes (il en voit fictivement 3) et à gauche un carbone qui voit un azote, un carbone et un hydrogène.

- ↪ le numéro 2 sera porté par le carbone de droite
- ↪ le numéro 3 par le carbone de gauche.

En reliant de 1 vers 2 vers 3 on tourne dans le sens inverse des aiguilles d'une montre, on est donc normalement S, mais il faut aussi **inverser la configuration**, car l'atome le + faible : l'hydrogène, est encore en avant.

→ Le carbone est **R** !

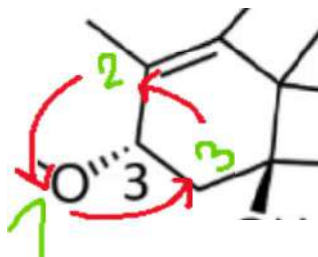


▪ **Configuration du carbone 3 :**

Toujours pareil, le H de plus faible priorité pointe encore vers l'avant car on a un autre groupement qui pointe vers l'arrière.

Le n°1 est attribué à l'oxygène. Ensuite, en bas on a un carbone qui voit un autre carbone et des hydrogènes et en haut on a un carbone qui voit trois carbones. Le n°2 sera donc attribué au carbone du haut (*car le carbone passe avant l'hydrogène*) et le n°3 au carbone du bas.

Vu que le n°4 est en avant on tourne à l'envers, de 3 à 1 : le carbone est **S**.



Place aux déiiiiiiiis :

Dédi à mon parrain Dydou, je savais t'étais en med tkt MDRR.

Dédi à Manon aka manix pour avoir lu mes fiches <3

Dédi à Louuu ! Team ECUE 2 à fond (+ MN, Bryan, et Axou)

Dédi à Alexandre qui à réussi à supporter ma panique pour ces fiches mdr

Dédi à mon nouveau chat (qui arrête pas de marcher sur mon clavier haha je deviens folle)

Dédi encore à Clara parce que t'es incroyable meuf

Pas dédi à mon sommeil sacrifié

Dédi à tous les tuteurs et à cette année qui nous attend !

Dédi à Othmane parce qu'il sauve des mascottes

Dédi à Noa, Luna, Enzo, Seldjan, Salah et Dorian mes fillots les plus beaux <3

Bisous et courage pour l'EB les loulous !!

