

ISOMÉRIE ET STÉRÉOCHIMIE

Coucou mes petits loups, on se retrouve pour un chapitre avec des notions assez importantes en chimie. Pour la plupart des étudiants ça sera la continuité des notions vu au lycée. J'espère pouvoir vous faire kiffer ce cours et courage !

Une molécule a une **structure tridimensionnelle**

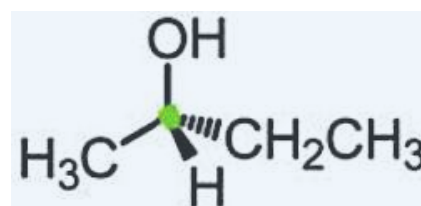
Il est donc nécessaire de pouvoir représenter spatialement ces molécules.

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.

I. 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.



LA REPRÉSENTATION DE CRAM 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 représente ici la structure de la pyramide à base triangulaire. Deux 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 :

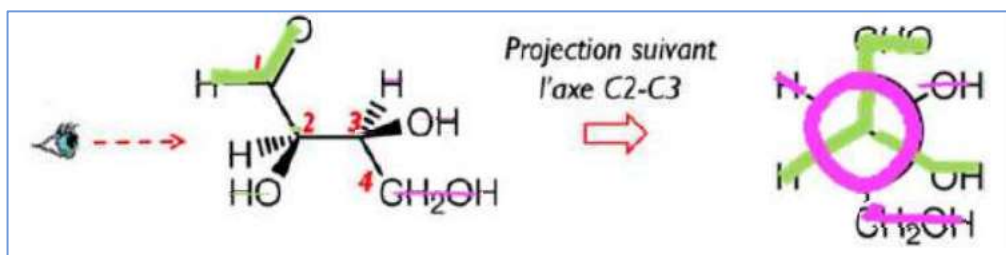
trait plein simple	liaison située dans le plan
trait triangulaire allongé plein	liaison entre un atome situé dans le plan et un atome situé en avant du plan
trait triangulaire allongé hachuré	liaison entre un atome situé dans le plan et un atome situé en arrière du plan

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



LA REPRÉSENTATION DE NEWMAN

On l'utilise pour des molécules un peu plus importantes avec **plusieurs centres stéréogènes** que nous allons aborder par la suite. Elle permet de représenter facilement **2 carbones asymétriques**.



Un carbone asymétrique : c'est un carbone qui va être relié par des liaisons simples à des substituants différents (un substituant ne désigne pas un atome mais un groupement donc une chaîne entière d'atome reliée au C).

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

Cette présentation 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.

On aura donc une représentation qui obéit à des règles bien particulière, reprenons la molécule de l'image ci-dessus :

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

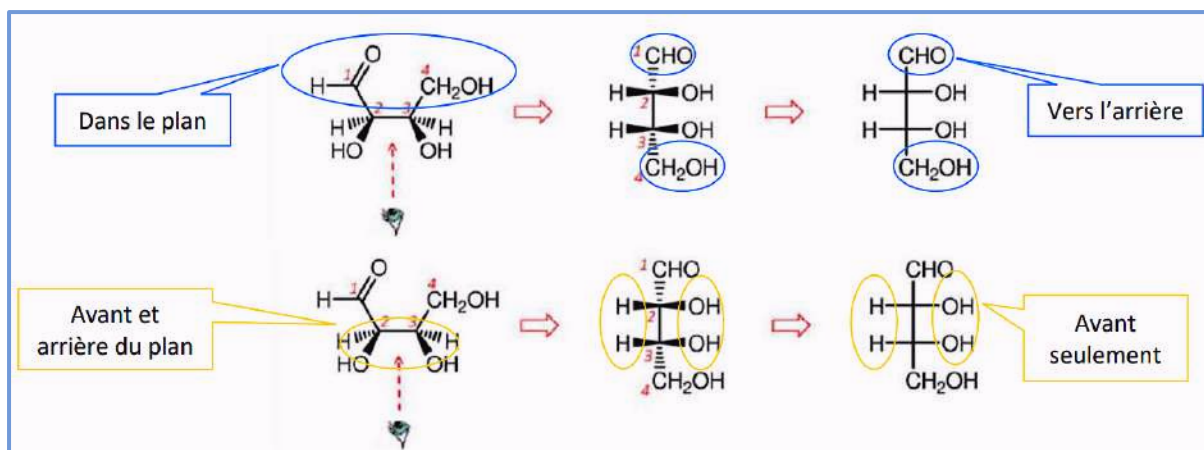
LA REPRÉSENTATION DE FISCHER

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 les 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.

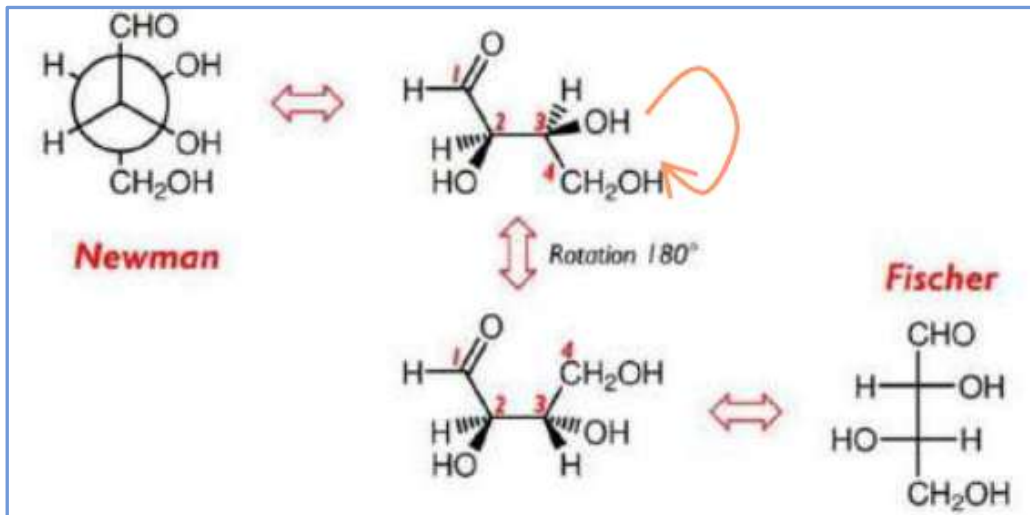


Bien évidemment, on peut représenter une molécule de différentes façons, il est donc important de savoir passer d'une représentation à l'autre.

Exemple :

Prenons la molécule représentée ici :

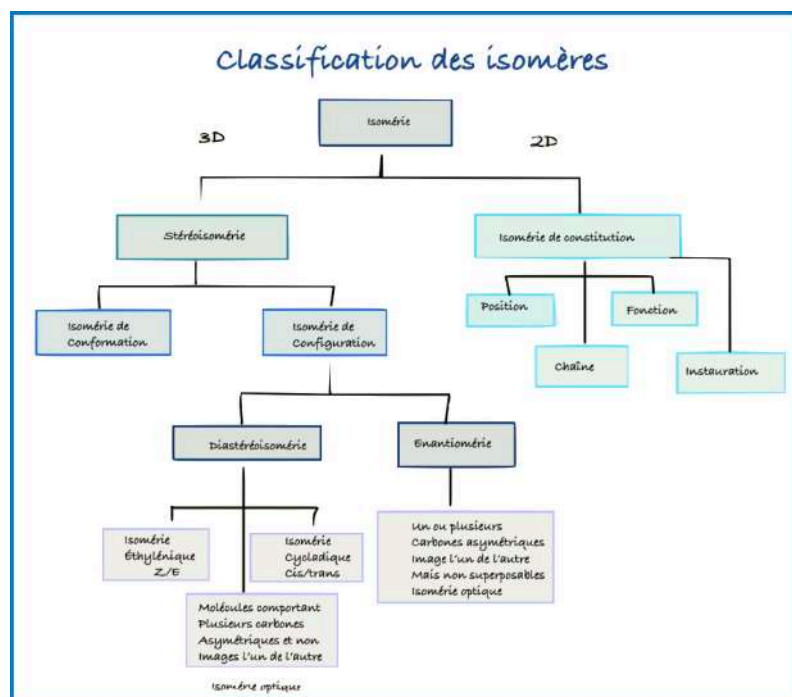
- Si on fait pivoter l'axe C2-C3 (en fait cet axe n'est pas fixe, on peut effectuer une rotation, ce qui déplace donc visuellement nos substituants, on retourne juste la molécule, les liaisons et leur ordre ne changent pas, c'est comme si vous aviez la molécule dans vos mains et que vous retourniez), on arrive à faire basculer le groupement du bas (CH₂OH) 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.



II. ISOMÉRIE & STÉRÉO-ISOMÉRIE

Les **isomères** sont des espèces chimiques de même formule brute qui diffèrent par :

- ♥ L'ordre ou la nature des liaisons (isomérisation de constitution ou isomérisation plane que l'on va voir ensuite).
- ♥ Ou par la disposition des atomes dans l'espace (stéréoisomérisation).



- ♥ Les **isomères de constitution** ou **plane** sont des molécules avec la même formule brute et **formule développée différentes**. Nous retrouvons les isoméries de constitution, de position et de chaîne.
- ♥ Les **isomères stérique** ou **stéréoisomérisation** ont une même formule brute mais des **formules développée identique**. Nous retrouvons les isoméries de conformation, de configuration.

Les différents types d'isomérisation plane

Isomérisation de constitution

2 isomères de constitution n'ont rien en commun si ce n'est leur formule brute :

- Famille chimique #
- Propriétés physique et chimiques #



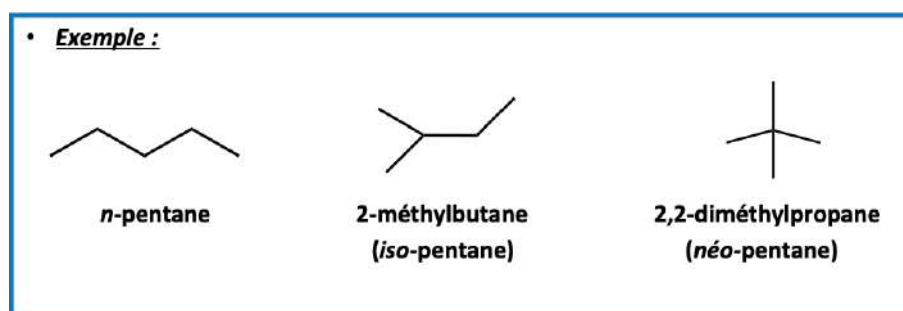
Ici, on constate que l'*acide butanoïque* et le *4-hydroxybut-2-en-1-ol* ont la même formule brute ($\text{C}_4\text{H}_8\text{O}_2$).

Cependant les familles chimiques sont différentes : un *acide carboxylique* pour la première molécule et deux *alcools* pour la deuxième.

Isomérisation de chaîne

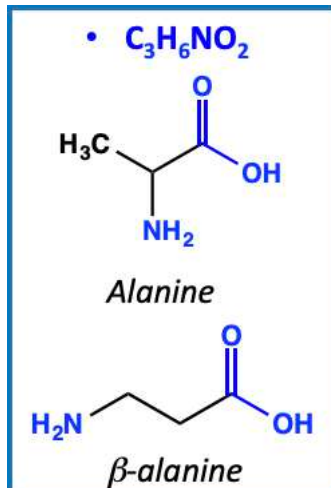
Des composés qui partagent la même formule brute et la/les même(s) fonction(s) chimique(s) mais différent par leur **squelette** (chaîne de carbone principale).

C'est un cas réservé aux hydrocarbures, c'est à dire aux molécules dont le squelette se compose de carbone et d'hydrogène.



Isométrie de position

Ils possèdent les mêmes familles chimiques mais avec différente position d'un ou plusieurs groupements sur la molécule et également des propriétés chimiques/réactivité voisines
MAIS propriétés physiques #



Ici on constate le changement de position du groupement amine. Sur l'Alanine, nous avons une amine secondaire et est placé en position 2 sur le squelette carboné. À la différence de la B-alanine où nous retrouvons une amine primaire et est situé en fin de chaîne c'est à dire en position 3.

LES STÉRÉO-ISOMÈRES

Lorsqu'on considère une molécule dans l'espace à 3 dimensions, de nouveaux cas d'isométrie peuvent apparaître. On parle d'isométrie spatiale ou de stéréoisométrie.

Des stéréoisomères ont :

- Même formule brute
- Même formule développée
- Même nomenclature
- Ne se distinguent qu'en 3D
- Mêmes propriétés/réactivité chimique MAIS propriétés physiques différentes (température de fusion, solubilité, densité...).

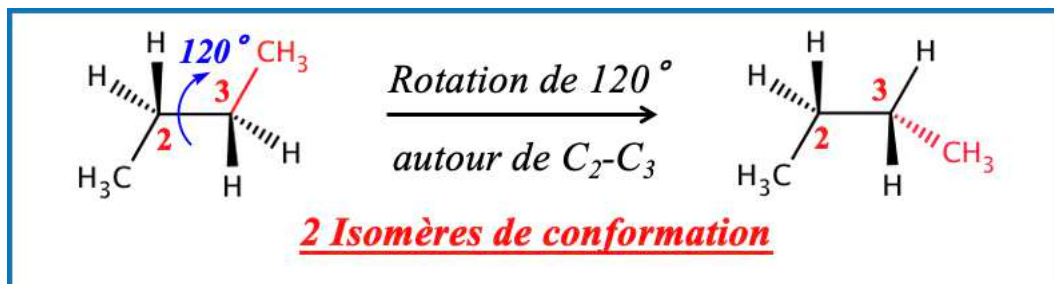
Il existe différentes manières de représenter les stéréoisomères dans l'espace : perspective cavalière, Cram, Newman, Fischer.

Stéréoisomère de conformation

Des **stéréoisomères de conformation** sont deux molécules dont on passe de l'une à l'autre par **libre rotation** autour d'une **liaison sigma (simple)**.

Les molécules vont ainsi différer par la position dans l'espace de leurs atomes constitutifs. Le passage d'un conformère à un autre nécessite peu d'énergie :

- On tourne les liaisons.

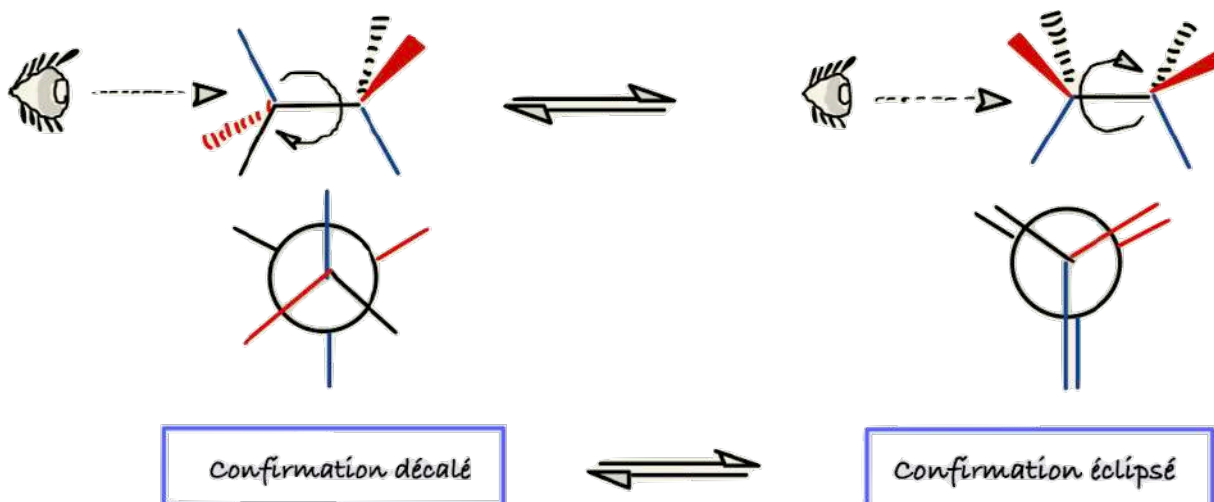


Une molécule, qui présente des libres rotations, peut exister sous forme d'une **infinité de conformation**.

Composés acycliques (ou linéaires)

On s'intéressera aux conformations remarquables :

- Les conformations **décalées** sont plus stables que les **éclipsées**
- Plus l'énergie est **basse** et plus la molécule est **stable**.



On passe ainsi d'un conformère à un autre par simple rotation autour de la liaison sigma ou simple.

Images de la même molécule vues à des instants différents.

- Les **Conformations Étoilée = Décalée** : conformation de plus basse énergie. Comme les groupements méthyle (-CH₃) sont le plus éloignés les uns des autres, on a le moins d'interactions stériques et donc la molécule la **plus stable**
- Les **Conformations Éclipsée** : conformation de plus haute énergie. Comme les groupements méthyle sont le plus rapprochés les uns des autres, on a le plus d'interactions stériques et donc la molécule est la **moins stable**.

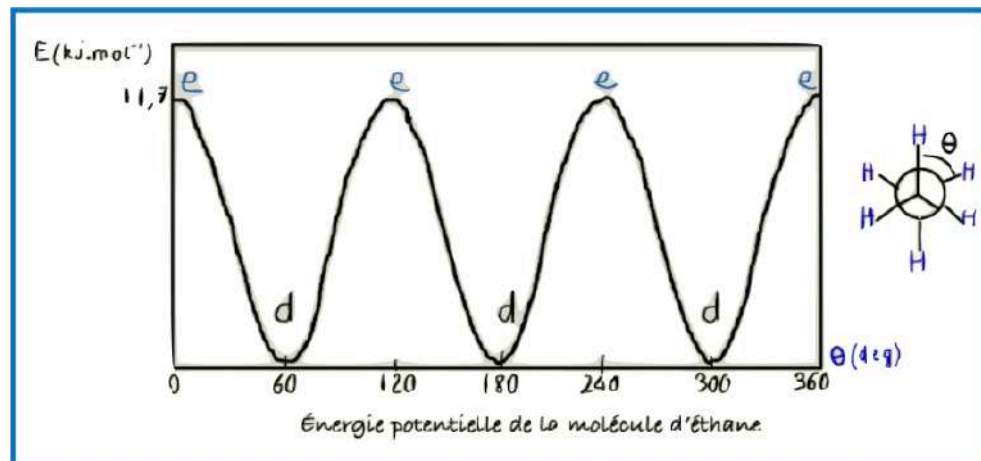


Diagramme d'énergie potentielle de la molécule d'éthane

Si on regarde le diagramme d'énergie potentielle de la molécule d'éthane ci-dessus : on peut voir qu'on passe d'une conformation décalée à éclipsée, il y a une augmentation de l'énergie pour atteindre un maximum, puis on rabaisse en énergie jusqu'à un minimum lorsque l'on repasse à une structure étoilée.

Entre ces 2 structures (**ÉTOILÉE & ÉCLIPSÉE**), il y a un nombre infini de positionnement des atomes d'H correspondant à la rotation autour de la liaison C-C

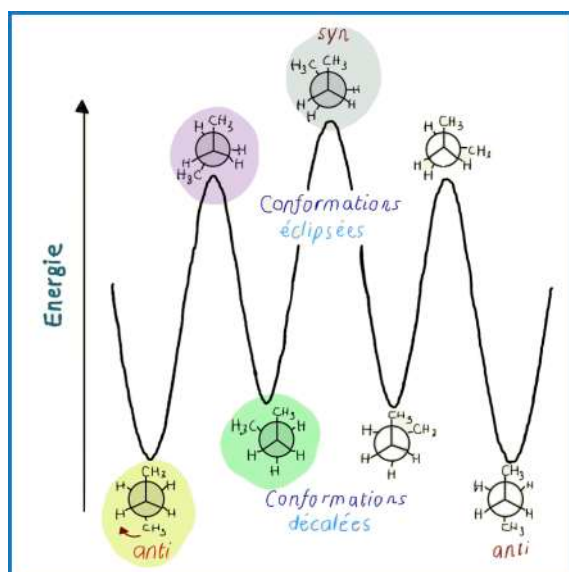
On peut constater également que les molécules ayant une énergie la plus forte c'est à dire une énergie maximale correspondent aux molécules ayant une conformation Éclipsée à la différence des structures Étoilée ou Décalée ayant des niveaux bas en énergie. Cela correspond à leur stabilité. Les conformères auront une énergie faible car ils en demandent moins que les conformères Éclipsée qui ont besoin de passer une barrière d'énergie suffisante afin de retomber à un état énergétique plus faible et une stabilité plus grande et un équilibre énergétique.

De plus, un 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 CH₃-CH₂-CH₂-CH₃

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 d'avantage puisqu'on est dans une situation où l'on n'a pas simplement des atomes d'hydrogène, mais on a également des groupements méthyle (CH₃), plus lourds et engendrant plus d'interactions stériques que de simples atomes d'hydrogène.



On peut distinguer 4 types de conformations :

Anti	La plus stable, les deux CH ₃ sont opposés
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

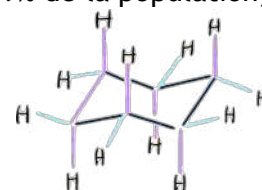
On peut s'apercevoir que la substitution d'un atome d'H par un autre groupement entraîne une augmentation de l'encombrement stérique qui va générer une surcharge d'énergie et se traduire par ce type de diagramme d'énergie qui est beaucoup plus complexe.

Composés cycliques : cyclohexane et ses dérivés

En réalité, le cyclohexane et ses dérivés peuvent se plier (ou se déformer) de manière à minimiser la « tension » entre tous les atomes de la structure.

De fait, il est possible de construire des structures non planes de la molécule de cyclohexane, dans lesquelles tous les angles de liaison C-C-C et H-C-H sont égaux de 109°.

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

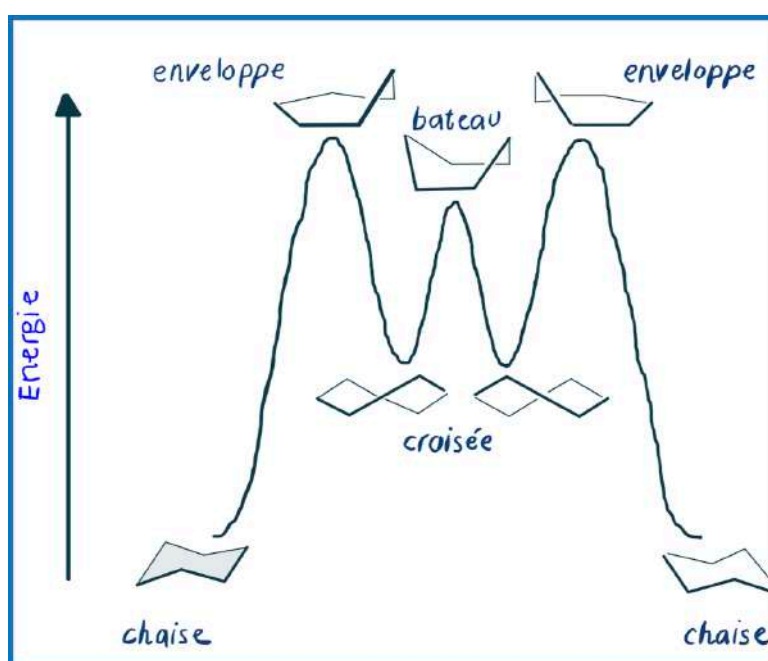


Sous sa forme chaise le cyclohexane présente deux types d'hydrogène :

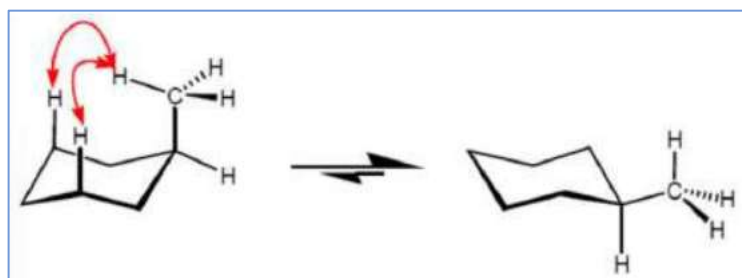
- Ceux en position **axiale** (verticale par rapport au cycle)
- Ceux en position **équatoriale** (horizontale par rapport au cycle)

La molécule n'est pas figée et peut ainsi 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*.

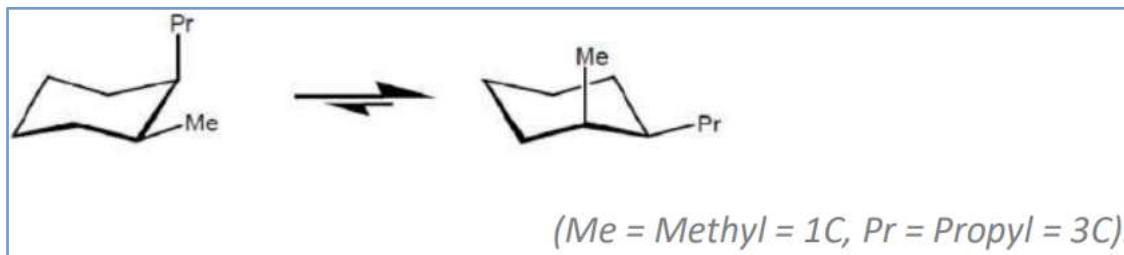


Si on a la présence de substituants sur le cycle, la structure **la plus basse en énergie** correspondra à celle où le maximum de substituants est en **position équatoriale** car c'est la position la plus favorable où il y a le moins d'encombrement stérique.



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.

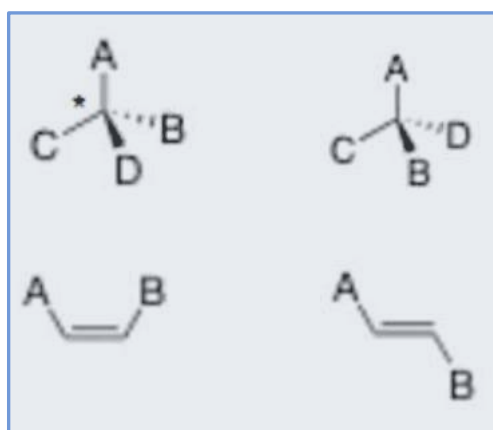


LES STÉRÉO-ISOMÈRES DE CONFIGURATION

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.

On va donc observer différents cas :

- Soit une stéréo-isomérie 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-isomérie de configuration avec **les doubles 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 :

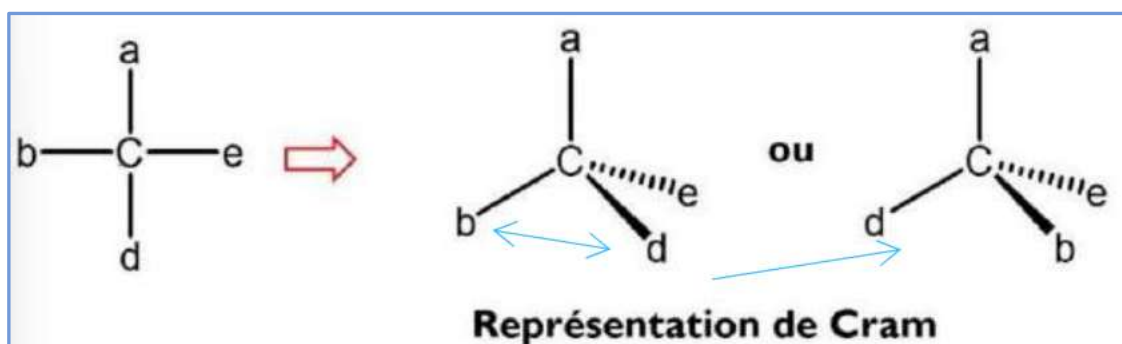
→ On va encore avoir une nomenclature pour nommer ces différentes structures.

III. LA CONFIGURATION ABSOLUE OU CONFIGURATION R/S

Elle concerne les molécules qui possèdent un atome hybridé sp^3 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.

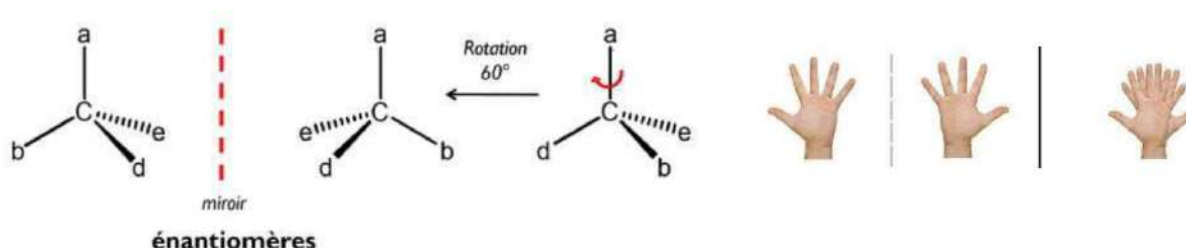


La rotation autour des liaisons ou l'angle de vue n'ont aucun effet sur la configuration.

On dit donc que ces deux molécules sont des énantiomères.

Qu'est-ce qu'un énantiomère :

Ce sont des molécules qui sont non-superposables mais images l'une de l'autre dans un miroir.



Comment va-t-on nommer ces énantiomères ?

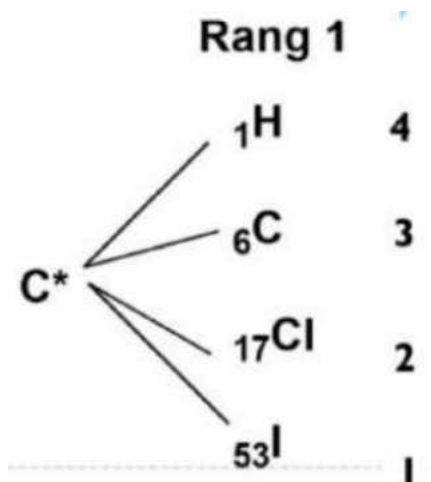
Ils obéissent à la configuration R/S ou configuration absolue qui suit la règle de CIP ou règle de Cahn-Ingold-Prelog.

Mémo ordre du Z du plus grand
au plus petit :
Issa **B**raill **C**lairement **F**ort, **O**n
Nous **C**herche à l'**H**ôpital

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**.

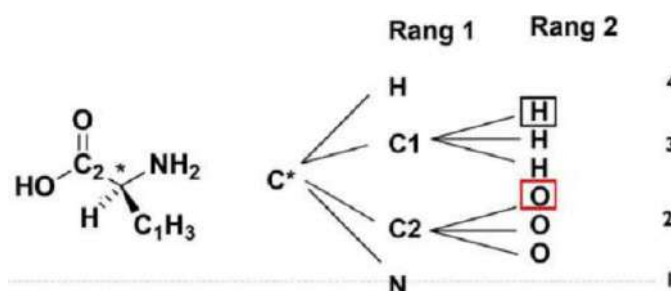
Donc dans le cas ci-contre, si l'on observe notre carbone, il est lié à un atome de chlore, un atome d'iode, un atome d'hydrogène et un groupement méthyl. Au premier rang, on a donc un atome d'hydrogène de numéro atomique 1, l'atome de carbone de numéro atomique 6, le chlore 17, et l'iode 53. Si on les 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 2 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 Liaison 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 passera en priorité !

Retenez ainsi qu'il faut regarder le second rang et déterminer où se situe la molécule avec le Z le plus élevé (bien sur si un C est relié à 2O et l'autre C à 3O, on choisira l'autre).

Récap des règles de CIP pour numéroter 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'ARRIERE**.

Dans le cas de cette molécule simple, 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.



Mémo : trouver d'abord l'ordre des atomes ensuite trouver le sens si c'est R ou S. Enfin selon la position de l'atome d'hydrogène s'il n'est pas situé en arrière vous inverser le sens trouver précédemment.

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.



IV. NOTION DE CHIRALITÉ

Chiralité : on dit qu'une molécule est chirale lorsque son image dans le miroir n'est pas superposable.

Un très grand nombre de molécules biologiques sont chirales, ex : Aa, 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 médicale.

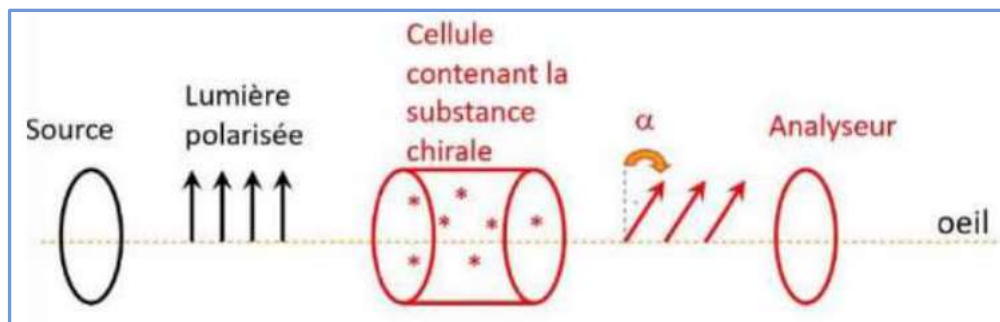
Le tutorat est gratuit, toute reproduction ou vente est interdite

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

Il y a cependant 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 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)

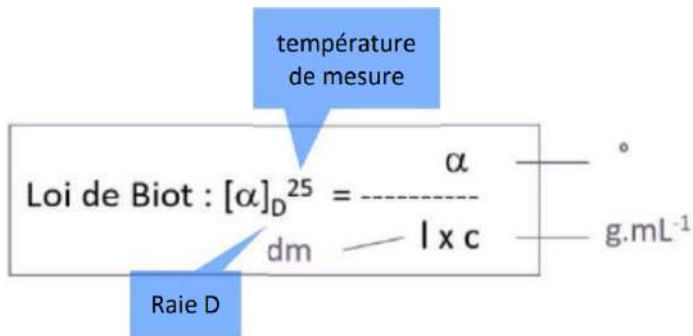
IMPORTANT : il ne faut pas confondre (d) et (l) avec D et L qui s'appliquent pour les acides aminés ou les sucres (vu en biochimie).

Le **pouvoir rotatoire α** de la molécule va être dépendant de la longueur de la cellule de mesure (l) et 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 λ de la lumière.

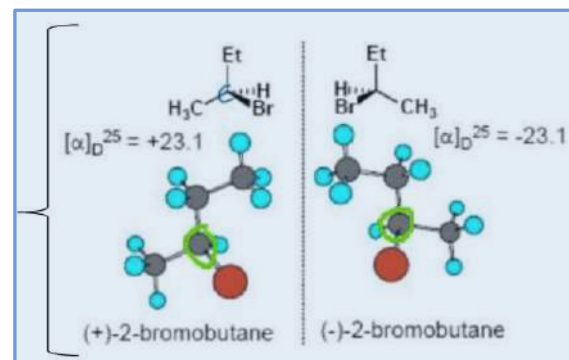
Pour trouver ce pouvoir rotatoire spécifique $[\alpha]$, on utilise la loi de Biot donnée ci-dessous : Le petit 25 correspond à la température de mesure et le petit D signifie qu'on a fait la mesure avec la raie D du sodium, ce qui nous permet de préciser la longueur d'onde utilisée pour la mesure.



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

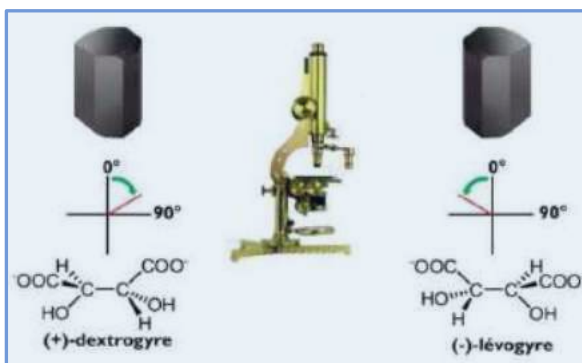
Ces deux paramètres sont importants à préciser car le Pouvoir spécifique rotatoire peut varier selon la Température et la longueur d'onde de mesure.

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.

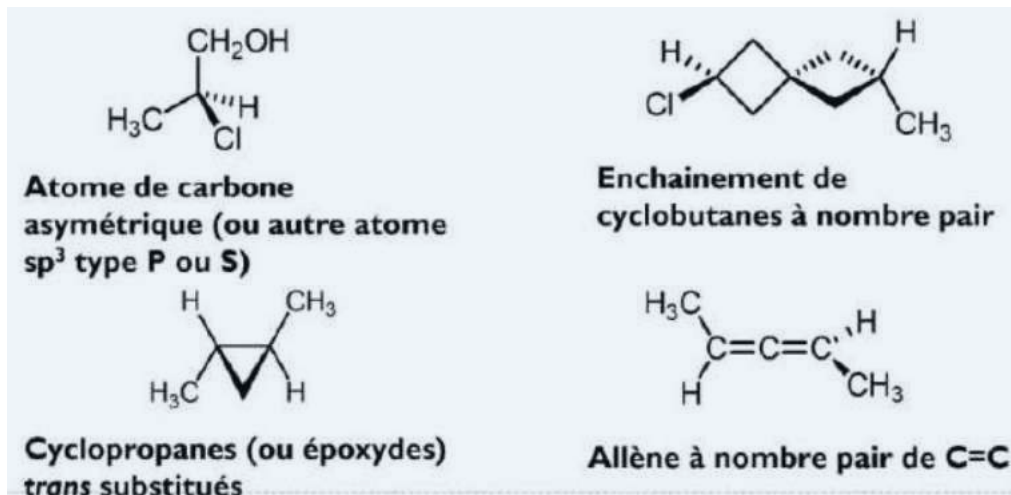


C'est Pasteur (en 1849) qui a mis en évidence en tout premier cette notion de chiralité en observant des cristaux d'acide tartrique au microscope. Il a pu ainsi voir que les cristaux avaient une structure tridimensionnelle différente et il les a même séparés manuellement avec une pince à épiler. Lorsqu'il 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.**

Peut être qualifié de chiral (un adjectif), il doit avoir en son sein au moins un « **centre stéréogène** ».

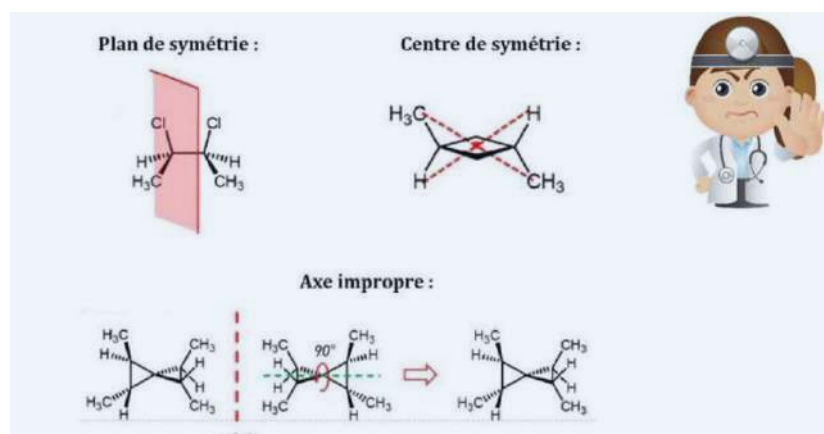
- Un atome de carbone asymétrique ou tout autre atome pouvant être asymétrique ;
- Une enchaînement de cyclobutanes (cycle à 4C) à nombre **pair** ;
- Des cyclopropanes trans-substitués
- Ou des allènes (enchaînements de doubles liaisons C=C à nb **pair**).



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.

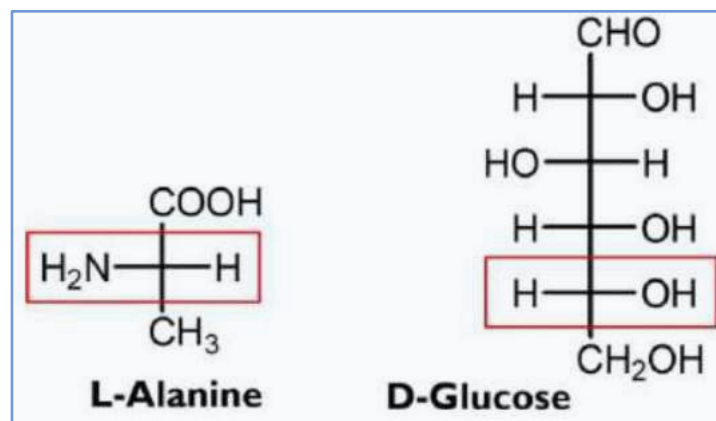


Le tutorat est gratuit, toute reproduction ou vente est interdite

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^n stéréoisomères**.

Quelques définitions :

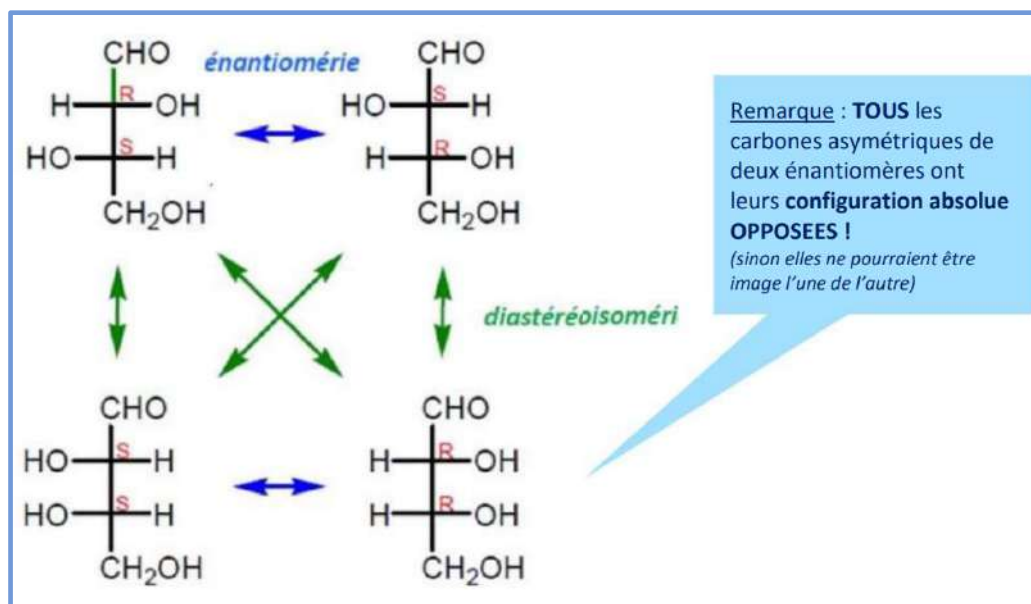
- ♥ **Diastéréo-isomères** : terme générique qui définit deux isomères de stéréochimie. Son image dans le miroir peut ne pas être identique.
- ♥ **Épimères** : deux molécules dont la configuration **d'un seul carbone asymétrique** diffère (s'emploie dans le cas où les molécules présentent plus de 2 carbones asymétriques).
- ♥ **Énantiomères** : 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 part égales (50-50) des deux énantiomères 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 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.



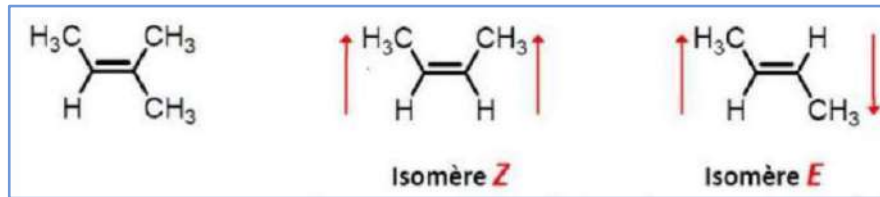
LA CONFIGURATION Z/E

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

Il s'agit d'une **configuration relative** (# 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 => 1**.

- Lorsque les flèches des 2 cotés 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 entegegen = opposés.



Mémo : j'espère que mon mémo sera assez convainquant, les Zamis sont du même côté et les Ennemis ne sont pas du même côté.

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

LA CONFIGURATION CIS/TRANS

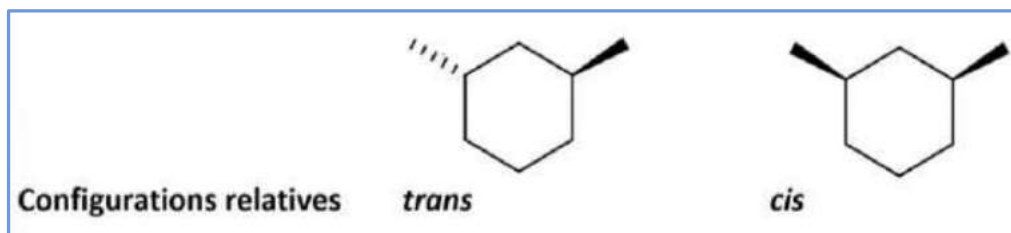
Lorsque plusieurs substituants sont placés sur un cycle, on peut comparer la position relative des substituants par rapport au plan moyen du cycle. C'est aussi **une configuration relative**.

- 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.

Lorsque l'on parle des **configurations trans et cis** dans des molécules ayant des doubles liaisons ou des groupes substituants, on se réfère généralement à la disposition spatiale des groupes autour de la double liaison ou de la liaison carbone-carbone.

Ces termes (trans et cis) décrivent la position relative de ces groupes et ne fournissent pas d'informations spécifiques sur la configuration absolue (R ou S) des atomes de carbone asymétriques.



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 récepteur

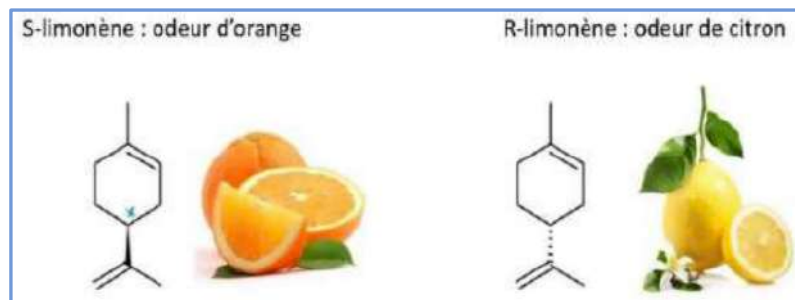
biologique et deux énantiomères différents, seront **des diastéréoisomères** caractérisés par des énergies et des propriétés physico-chimiques différentes.

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 2 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 !



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.

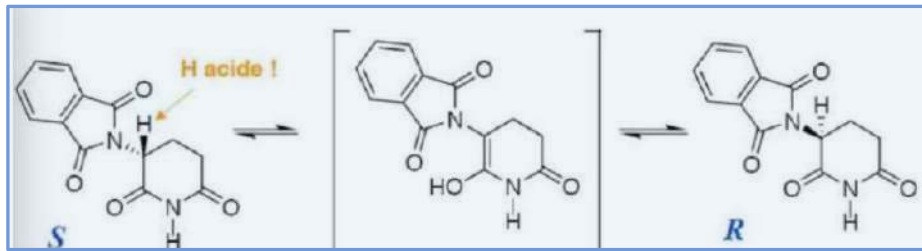
LE CAS DU THALIDOMIDE :

Cette molécule était prescrite **sous forme racémique** dans les années 60.

Il s'agit d'un **sédatif** et **anti-nauséux** 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.

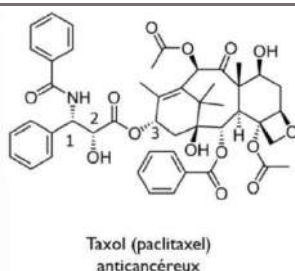
Cela a donné un des premiers scandales en chimie médicinale où on a eu un nombre très important de décès, et un nombre conséquent d'enfants (entre 10 000 et 20 000 !) très sévèrement atteints de malformations graves : pas de bras, malformations des mains, des pieds... Même si la molécule avait été donnée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

EXEMPLE DE CONFIGURATION R/S :



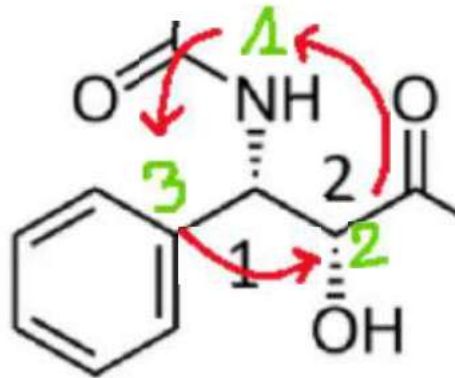
Configuration du carbone 1 :

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 :

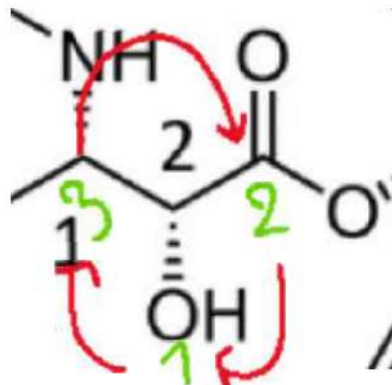
- ⇒ Le numéro 1 à l'oxygène
- ⇒ Le numéro 4 à l'hydrogène

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** !

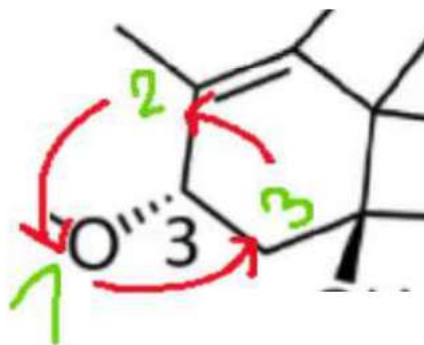


Configuration du carbone 3 :

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**

**Moment déiiiiiii :**

Merci à Camilya, une marraine en or tjrs là pour me soutenir et m'a motivé et m'a donné d'avantages confiance en moi. Elle est incroyable, le cœur sur la main vraiment ! ça va devenir un médecin avec tellement de bienveillance.

Dédi à mes fillooooots encoooore : Célia, Emilie, Manon, téa, Emna, Lina, Nathan !!! Je vous adore, continuez ainsi ! Bande de stars

Dédi à mon co-parrain aka Alexis, le mec le plus stylé du tut. Écoutez Kendrick Lamar comme lui si vous voulez être de bonne humeur tout le temps et à avoir du style.

Dédi à vous, vous méritez cette dédi pour votre acharnement dans votre travail, wow je suis impressionné.

Dédi à Manon, votre vieille de BDR, good vibes only !!!

