



# *Isoméris et stéréoisoméris*

## *Partie 2*



Plan :

Petites définitions

III. La configuration absolue ou configuration R/S

IV. Notion de chiralité

V. Configuration F/E

VI. La configuration Cis/Trans

VII. L'importance de la chiralité en chimie médicinale



## Petites définitions pour la route

Enantiomères: deux molécules **images l'une de l'autre** dans un miroir mais **non superposables**.

Diastéréo-isomères: terme **générique** qui définit **deux isomères de stéréochimie**.  
Son **image dans le miroir ne peut 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).

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).

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



Holà, on se retrouve pour une partie très importante de la chimie. On se pose et **ON PREND LE TEMPS** de bien comprendre. Si vous devez passer une journée là-dessus, faites le. Une fois que c'est compris vous aurez fait le plus dur. Ce cours nécessite beaucoup d'entraînement, j'essaierai de vous sortir un max de QCMs.

Bon courage 😊

### III. La configuration absolue ou configuration R/S

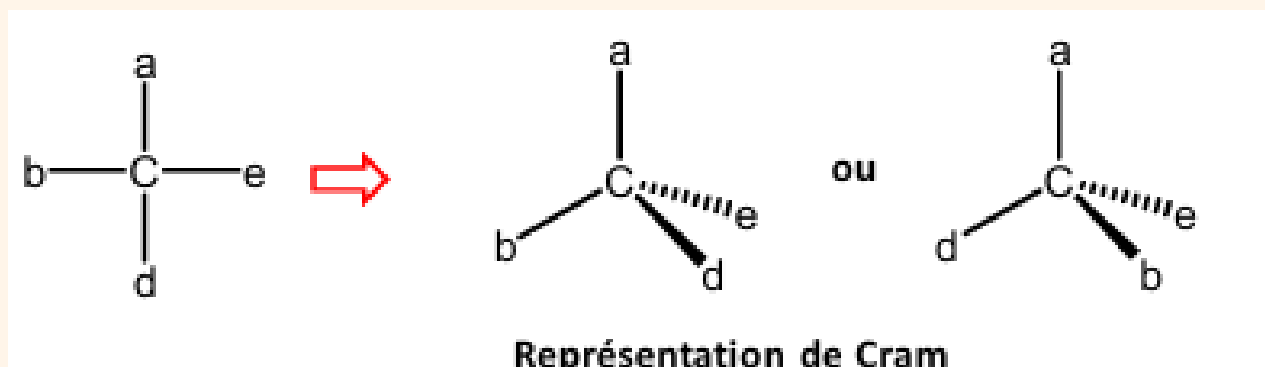
Tu'Rappel :

Pour les isomères de conformation, on passe facilement de l'un à l'autre par une rotation autour d'une simple liaison sigma alors que ce n'est pas le cas pour les isomères de configuration. Il y a deux cas possibles pour la stéréoisomérisation de configuration:

- au niveau d'un **carbone asymétrique** (lié à 4 groupements différents)
- autour d'une **double liaison**.

Nous allons utiliser des **stéréodescripteurs** pour pouvoir nommer les différents stéréoisomères de configuration. On utilisera soit le **stéréodescripteur R/S** soit le **stéréodescripteurs Z/E**. Vous aurez donc compris que l'on va d'abord s'intéresser au stéréodescripteurs R/S aussi appelé **configuration absolue**.

La configuration absolue s'utilise dans les cas où la stéréoisomérisation de configuration est liée à un **carbone asymétrique hybridé sp<sup>3</sup>** (lié à 4 groupements différents). Ce carbone va donc avoir deux configurations en représentations de **Cram** (coin volant): la **configuration R** ou la **configuration S**. Ces deux configurations ne seront **jamais superposables**.



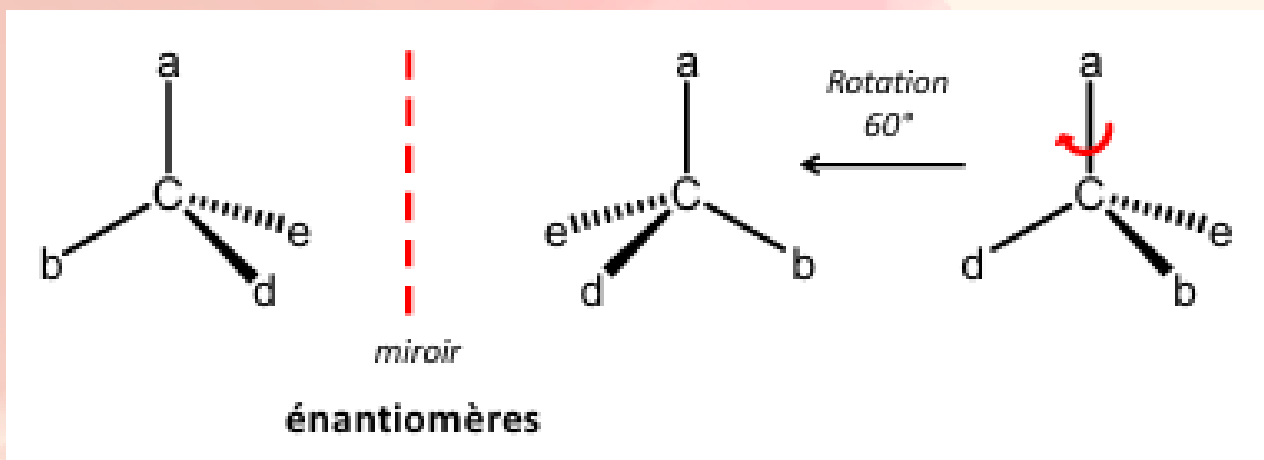
Pour passer de l'une à l'autre il va falloir **casser des liaisons** (contrairement aux stéréoisomères de conformation où on effectuait une simple rotation).

Avec ces deux configurations, on aboutit à deux molécules **non superposables** mais **image l'une de l'autre dans un miroir**. C'est la définition même **d'énantiomères**.



Définition:

**Enantiomères**: deux molécules **images l'une de l'autre dans un miroir** mais **non superposables**.



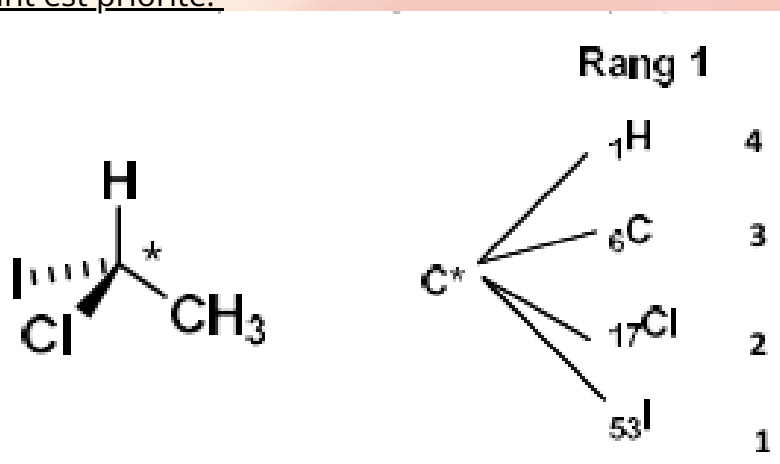
Tip's : pour comprendre la notion de non superposable mais image dans un miroir, vous pouvez utiliser un autre élément qu'une molécule, exemple:



On parle depuis tout à l'heure de **carbone asymétrique** mais la configuration R/S est également possible avec le **souffre**, un **phosphore** ou encore un **silicium**.

Pour décrire les configurations R/S, on va utiliser les règles de **Cahn-Ingold-Prelog** également appelées **CIP**.

**REGLE 1** : **Classer** les substituants par **ordre de priorité** selon le **numéro atomique Z**. Plus le Z est élevé et plus le substituant est priorisé.

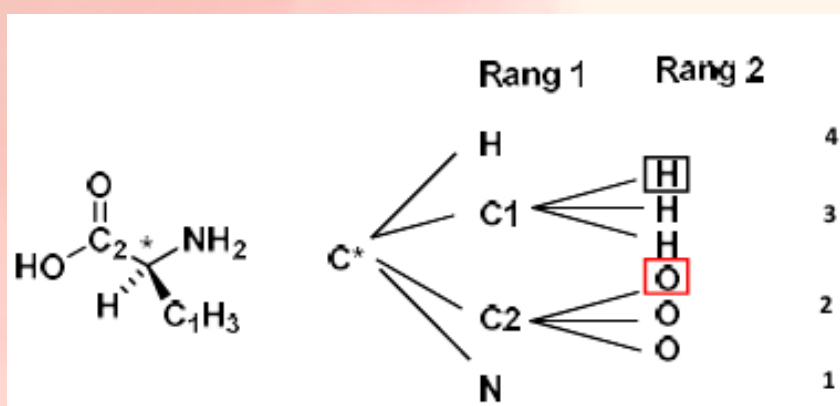




Ici, notre carbone est lié à un atome de chlore, un atome d'hydrogène, un atome d'iode et un groupement méthyl. Les substituants ont été classés par ordre de priorité (selon leurs numéros atomiques).

Mémo : si tout va bien, vous ne connaissez pas le tableau périodique par cœur. Pour retenir le classement des atomes selon leurs numéros atomiques, retenez la phrase suivante : **Issa Braille Clairement Fort, On Nous Cherche à l'Hôpital.**  
Iode>Brome>Chlore>Fluor>Oxygène>Azote (N)>Carbone>Hydrogène.

**REGLE 2** : S'il y a une **indétermination** au niveau du premier atome, on examine les atomes du **second rang** auquel la règle 1 est répétée (et ainsi de suite).



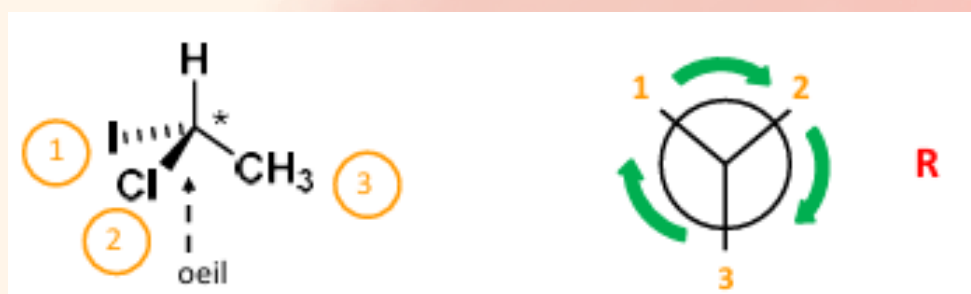
Ici, nous pouvons voir que le premier rang ne permet pas d'établir de priorité entre les atomes étant donné qu'on a deux carbone (C1 et C2). On regarde donc le second rang, C2 étant lié à 3 oxygènes est prioritaire au carbone C1 lié à 3 hydrogène (l'oxygène ayant un numéro atomique supérieur à l'hydrogène).

**REGLE 3** : les **liaisons multiples** (doubles ou triples) comptent pour **plusieurs liaisons**. On fait ainsi apparaître les **atomes fictifs** ou "**fantômes**" entre parenthèses.

Ainsi, un carbone lié par une **double liaison à un oxygène** sera pour nous lié **deux fois à un oxygène**.

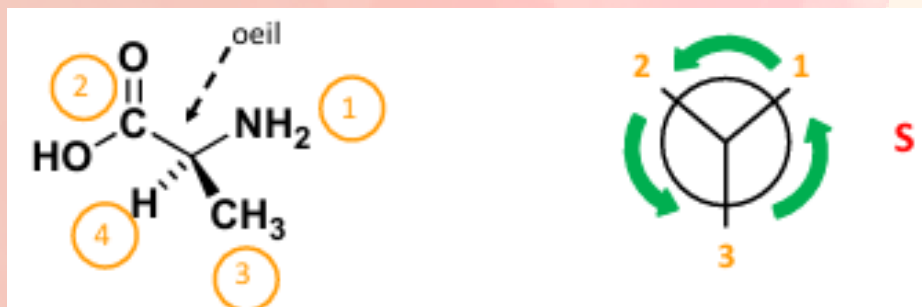
Une fois que l'on a effectué le **classement** des substituants par ordre de **priorité**, on va projeter la molécule de manière à ce que le substituant avec **le plus petit indice soit placé en arrière du plan**.

Pour déterminer si la **configuration est R ou S**, on va ensuite projeter la molécule selon la représentation de **Newman**.





Dans l'exemple ci-dessus, l'hydrogène est placé en arrière sur la représentation de Newman (regardez bien où on place l'œil sur la représentation de Cram à gauche). Une fois le dernier substituant en arrière, on peut observer les trois premiers et voir que la priorité peut avoir un sens **horaire** ou **anti-horaire**. Ici, le mouvement suit le sens des **aiguilles d'une montre (horaire)**, il est donc de configuration **R pour Rictus**.



A contrario, ici, le mouvement est **anti-horaire** (inverse aux aiguilles d'une montre), la molécule est donc de configuration **S pour Sinister**.

Mémos :

Pour les latinistes: **sinister= gauche** en latin et **rictus=droite** en latin

Pour les italiens: **sinistra=gauche**

Pour les anglais : **Right= droite**

Pour les horloger: **Rolex=les aiguilles tournent vers la droite**

**ATTENTION : si le groupement ayant le numéro atomique le plus petit est en avant du plan, on inverse la configuration. Une configuration R avec le plus petit groupement vers l'avant est en réalité une configuration S.**

**Bon, on vient de faire une partie méga importante de la chimie qui tombe vraiment chaque année. Au début, ça peut paraître très flou mais avec de l'entraînement vous le ferez très facilement, sans avoir besoin de passer par la représentation de Newman et sans avoir besoin de moyens mnémotechniques. S'il y a la moindre incompréhension, posez des questions, je suis là pour ça. Le plus dur pour cette partie reste la visualisation.**

**J'essaierai de vous sortir une fiche récap là-dessus avec une aide à la visualisation et tout plein d'entraînements. La chimie est une matière qui peut vraiment faire la différence le jour de l'examen, même si elle peut faire peur. On ne la néglige pas svp!**

**Sur ce, on continue...**



## IV. Notion de Chiralité

On peut maintenant se demander pourquoi on s'est tant intéressé à la stéréochimie. En fait, tout ce que l'on a vu précédemment va avoir une **implication très importante dans le monde du vivant**. Nous allons ici introduire la notion de **chiralité** : une molécule est chirale lorsque **son image dans le miroir n'est pas superposable**. Une molécule chirale et son image son deux **énantiomères** qui possèdent:

- **les mêmes propriétés chimiques**
- **les mêmes propriétés physiques**
- **des propriétés biologiques différentes**

Cette dernière caractéristique est **fondamentale** en chimie médicinale.

En effet, la chiralité à un **grand rôle dans le vivant** (AA, acides nucléiques, molécules de médicaments, etc.) La chiralité va par définition être définie comme **l'absence d'axe ou de plan de symétrie**. Beaucoup disent que la vie n'aurait pas pu apparaître dans un univers symétrique : **l'univers est asymétrique**.

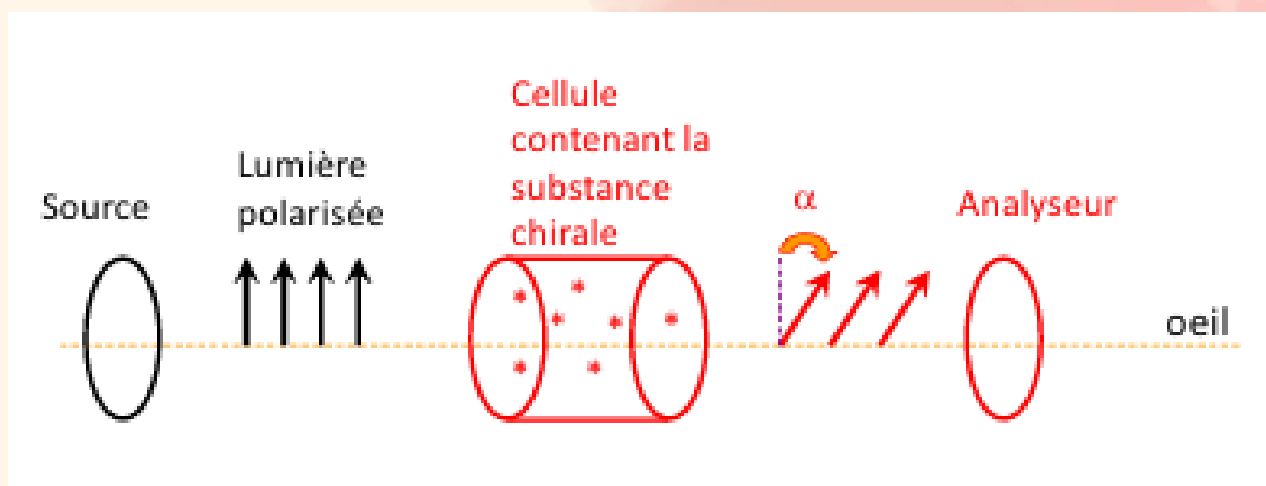
Mémo (hérité de mes vieux): au lycée, la physique et la chimie sont une **même** matière alors que la biologie (SVT) est **différente**

Définition :

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

ATTENTION : il existe une **exception** (sinon c'est pas drôle). Il y a bien une **propriété physico-chimique qui diffère** entre deux molécules chirales : il s'agit de leur **capacité à dévier la lumière polarisée**, aussi appelée **activité optique**.

Une molécule chirale ayant la capacité de dévier la lumière, on dira qu'elle est **optiquement active**.





Une petite explication s'impose. Le professeur AZOULAY estime que ce sont des rappels de lycée, mais bon je ne suis pas si sûre que tout le monde l'ait vu. On va se référer au schéma que j'ai pris dans la diapo du prof. Vous avez une source de lumière qui va émettre de la lumière polarisée. Lorsque cette lumière traverse une molécule chirale, elle va être déviée d'un angle alpha ( $\alpha$ ). La molécule est dite optiquement active car elle dévie la lumière. On nomme l'angle alpha ( $\alpha$ ) l'angle de déviation, c'est le pouvoir rotatoire. Si alpha est positif, la substance est dextrogyre (+) ou (d). Si alpha est négatif, la substance est lévogyre (-) ou (l).

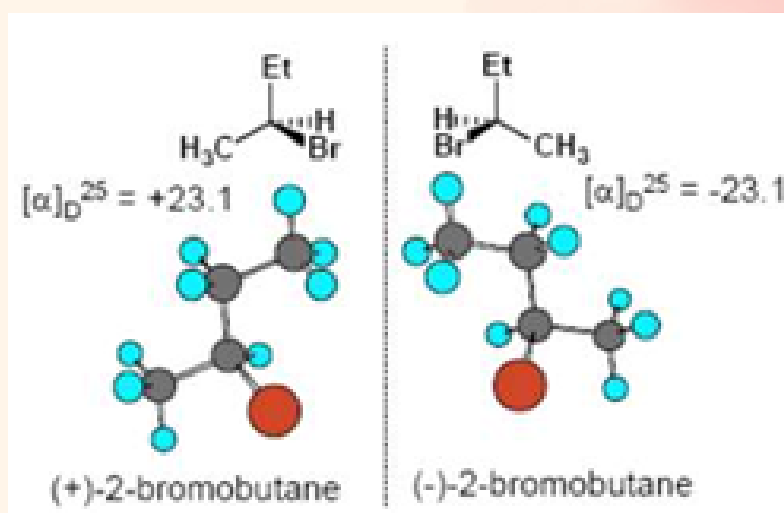
**ATTENTION : on différencie bien (d) et (l) avec D et L que vous voyez en biochimie.**

Le **pouvoir rotatoire alpha** va être dépendant de la **longueur de la cellule de mesure (en dm)** et de la **concentration de l'échantillon (en g/ml)**. Le pouvoir rotatoire s'exprime donc en **°/dm.g/ml**. On va normaliser le pouvoir rotatoire en utilisant le **pouvoir rotatoire spécifique [alpha]** qui dépend de la **température** et de la **longueur d'onde**. Pour pouvoir trouver le pouvoir rotatoire spécifique, on utilise la **loi de Biot** ci-dessous. Quand [alpha] vaut **25D**, ça veut dire que la mesure est faite à **25 degrés Celsius** et le D correspond à la **raie D de l'onde de Sodium**, ce qui nous permet de préciser la longueur d'onde utilisée.

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

*Ne vous prenez pas trop la tête avec ça les amis*

Deux énantiomères vont avoir un **pouvoir rotatoire identique en valeur absolue**, mais de **signe contraire en valeur relative**.

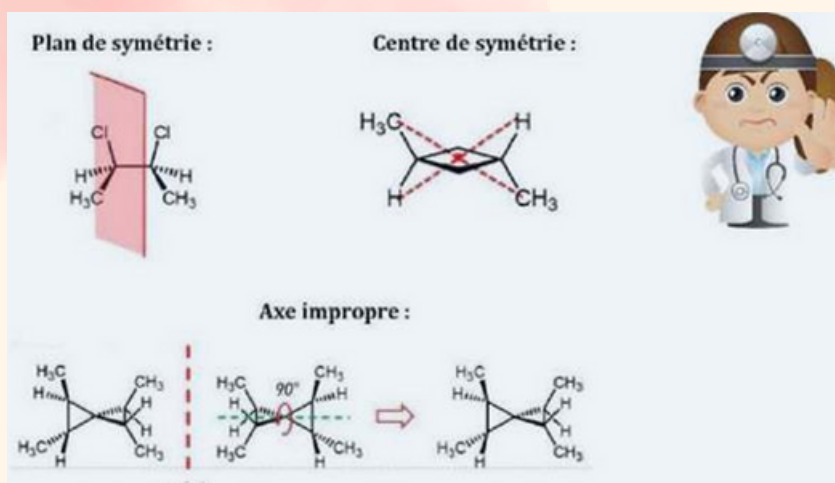
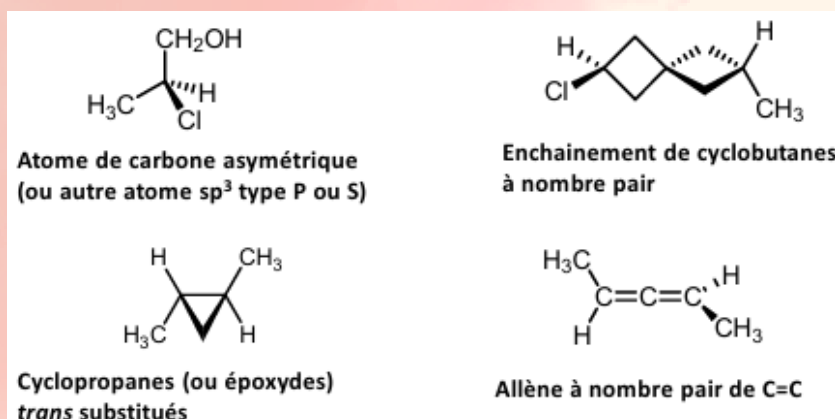


C'est **Pasteur** (en 1849) qui a identifié en premier cette notion de **chiralité** en observant des **cristaux d'acide tartrique au microscope**. Il a pu ainsi voir que les cristaux avaient une structure **tridimensionnelle différente** et il les a même séparés manuellement avec une pince à épiler. Lorsqu'il a mesuré la **déviations de la lumière** de ces deux solutions de cristaux séparées, il a remarqué qu'elles avaient un **pouvoir rotatoire différent**.



Pour être qualifié de chiral, tout objet doit avoir en son sein un **centre stéréogène** qui correspond au fait que la molécule n'ait **aucun axe ou plan de symétrie, aucun centre de symétrie et aucun axe impropre** (combinaison d'un plan et d'un centre de symétrie). Ca peut être:

- un atome de **carbone asymétrique** ou tout atome pouvant être **asymétrique**
- Un **enchaînement de cyclobutanes à nombre pair** (en gros un nombre pair de cycle à 4 C)
- Des **cyclopropanes trans-substitués** (vous allez comprendre ça plus tard dans le cours)
- Des **allènes** (enchaînement de doubles liaisons C=C à nombre pair).



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

Récap :

Voici les différentes façons d'exprimer la configuration d'une molécule:

- par le biais de son **activité optique** : dextrogyre, (d), (+) ou lévogyre, (l), (-).
- Par la **configuration absolue**: R ou S
- Avec la dénomination de **Fisher**: D ou L en fonction de la position du dernier groupement sur le carbone de plus fort indice (cf. bioch)



Une molécule possédant n carbones asymétriques peut avoir jusqu'à  $2^n$  stéréoisomères.

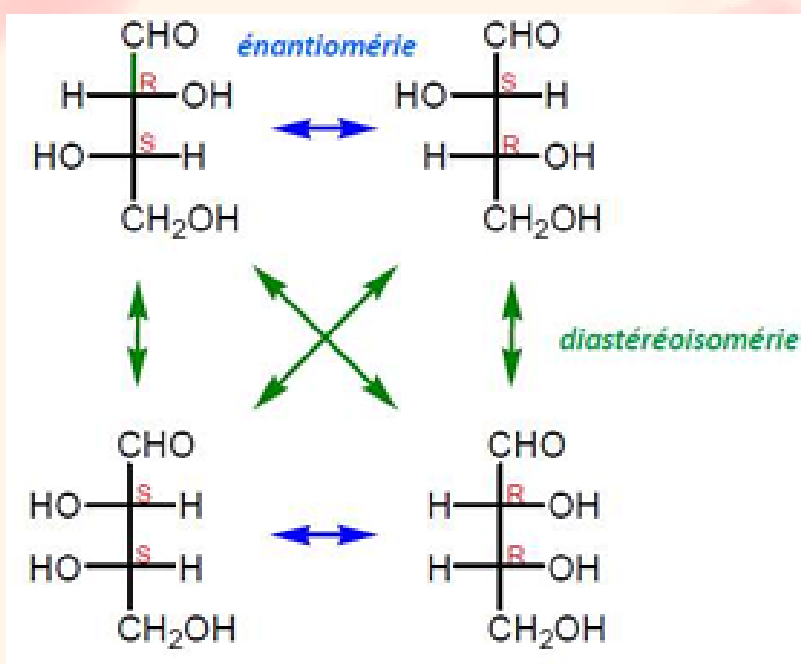
Définitions:

Diastéréo-isomères: terme **générique** qui définit **deux isomères de stéréochimie**. Son **image dans le miroir ne peut 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**. (on se rappelle, en absolue même angle alpha mais de signe différent)

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).



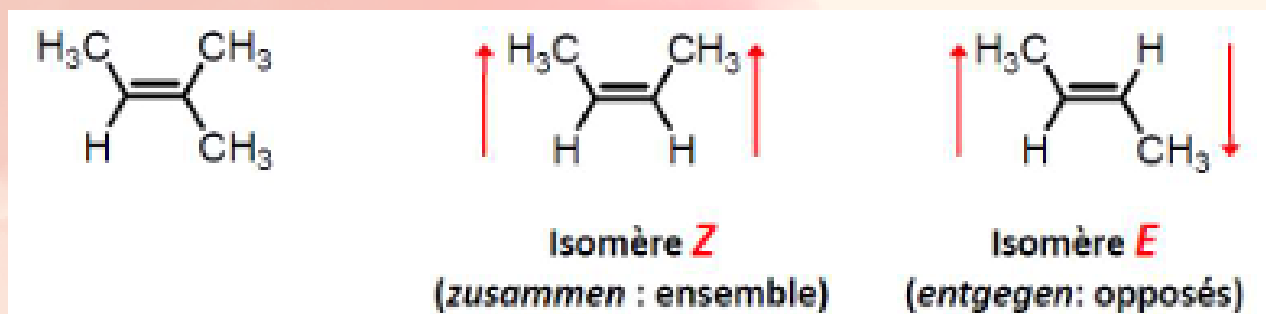
Cette partie est bien lourde comme il le faut, j'ai essayé de faire au mieux, mais au moindre problème on pose ses questions. Ce n'est pas la partie la plus importante de la chimie, loin de là. Il faudra bien entendu la connaître sur le bout des doigts pour l'exam mais allez y tranquillement.

C'est bientôt fini, promis. Prenez une petite pause avant la suite 😊

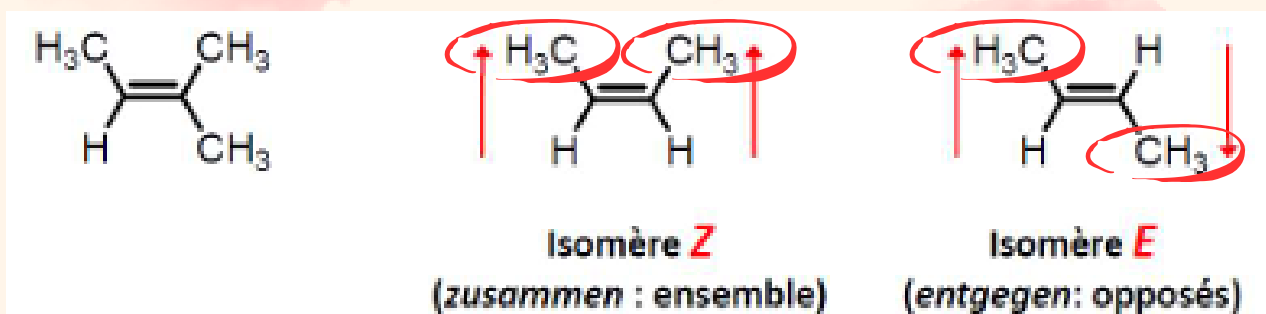


## V. Configuration Z/E

La configuration Z/E concerne les molécules qui présentent une **double liaison C=C** et dont les **substituants sont différents deux à deux**. Il s'agit de la **configuration relative** (absolue=R/S, relative=Z/E). On va déterminer la **priorité** des substituants **de chaque côté de la liaison** (on aura le substituant 1 et le substituant 2). Ensuite, de chaque côté on va dessiner une **flèche qui montre le groupement prioritaire**. Lorsque les deux flèches vont dans le **même sens**, on parle d'**isomère Z** (de l'allemand Zusammen=ensemble). Lorsque les flèches sont de **sens opposés**, on parle de l'**isomère E** (de l'allemand Entgegen=opposés).



Bon, en ce qui me concerne j'aimais pas les flèches, je trouvais ça trop sujet à erreur, donc j'entourais juste le groupement prioritaire de chaque côté de la liaison. Dans l'exemple ci-dessus, les groupes méthyles sont prioritaires face aux hydrogènes. Avec ma méthode, ça aurait donné ça :



Mémo: (de mes vieux)

Les **Zamis** sont du **même côté** et les **Ennemis** sont **opposés**.

Les **Zombies** ont les **bras du même côté**:



Les **Egyptiens** ont les **bras opposés** :



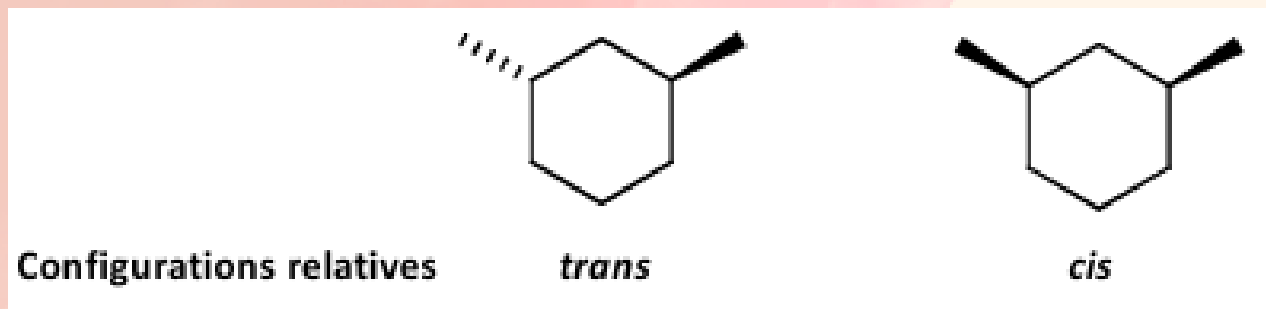
Pour pouvoir passer d'un isomère Z à un isomère E, on est obligé de **casser le système  $\pi$**  (on reverra ça ensemble dans le cours sur les effets électroniques, ici on fait référence à la double liaison). On ne peut pas faire de rotation, il y aura donc une **demande importante en énergie lors d'un changement de conformation**.



## VI. 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.

Si les substituants sont du **même côté** par rapport au plan du cycle, on utilisera la configuration **Cis**. S'ils sont **chacun d'un côté du plan** du cycle alors on parlera de configuration **Trans**.



### Récap :

Configuration absolue = R/S

Configuration relative = Z/E ou Cis/Trans

**Vous êtes prévenus 😊**

**On a fini le plus gros de cette fiche! Si jusque là tout va bien alors vous êtes plus ou moins tranquilles. Il ne nous reste plus que la partie sur l'application médicale.**

**On s'accroche!**



## VII. Importance de la chiralité en chimie médicinale

La chiralité est **importante** en chimie médicinale car, comme on le disait plus tôt, les énantiomères ont les **mêmes propriétés chimique et physique**, mais vont avoir une **activité biologiques sur les récepteurs qui sera différente**.

Ces récepteurs biologiques sont des **protéines composées d'acides aminés chiraux**. Ainsi, ils vont avoir une **forme bien particulière dans l'espace** et une **structure tridimensionnelle bien précise**, ils vont donc **interagir de manières différentes avec les molécules**.

Ainsi, l'**énantiomère actif** est appelé **eutomère**. Tandis que celui qui n'a **pas les propriétés biologiques recherchées** est appelé **distomère**. Le rapport d'efficacité de deux énantiomères est le **rapport eudismique**.

Mémo :

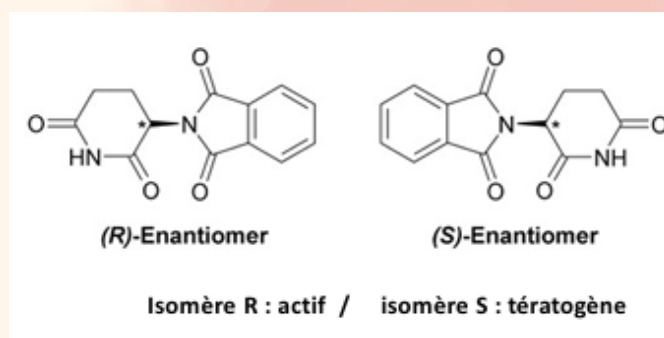
Je me disais que le **distomère** est celui qui n'a pas les bonnes propriétés biologiques car il est **défectueux** (ça commence pareil).

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-limonène** va avoir une odeur prononcée **d'orange** alors que le **R-limonène** a une odeur de **citron**.



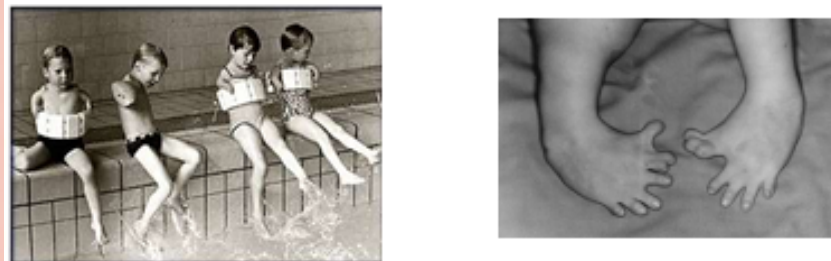
Un changement de configuration absolue a un **gros impact sur nos récepteurs**. Mais, ici, ce n'est pas forcément très important. Par contre, ce phénomène se rencontre également avec des **médicaments** où le **distomère peut être inutile voir toxique**.

C'est la cas du **Thalidomide**. Cette molécule est **prescrite sous forme racémique** dans les années 60 (c'est-à-dire autant de S que de R). Le Thalidomide est un **sédatif** et **anti-nauséux** qui était donné aux femmes enceintes. Seulement, on a découvert que l'**énantiomère R était actif** pendant que le **S était tératogène**. En effet, l'énantiomère S induisait des **modifications génétiques chez l'embryon**.





Ce phénomène a donné un des premiers **scandales** en chimie médicinale. On a relevé un **nombre très important de décès** et un **nombre conséquent d'enfants très sévèrement atteints**, avec notamment des **malformations** graves comme : pas de bras, malformation des mains, malformations des pieds, etc.



Même si la molécule avait été prescrite sous forme énantiopure (avec uniquement l'eutomère), la molécule passe d'un stéréo-isomère à l'autre **en moins de 10 min dans l'organisme**. Ce problème était donc sans solution, mais il 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 éventuellement qu'un seul énantiomère**.

A la suite de ce scandale sanitaire, toutes les molécules mises sur le marché devaient au préalable montrer une **étude de non toxicité** des deux énantiomères ou alors de potentiellement **commercialiser que l'eutomère**.

La majorité des molécules vendues aujourd'hui sont sous la forme d'**un seul énantiomère** et **rare sont les molécules achirales**. Plus de **50%** des produits pharmaceutiques actuellement vendus sont **chiraux** et **administrés sous forme d'énantiomère 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 les molécules racémiques approuvées sont devenues très rares et on va retrouvé de plus en plus de molécules chirales.

**C'est fini les amis. Je sais que ctte fiche est hyper dense, j'ai essayé de ne pas trop m'éparpiller tout en vous expliquant bien tout. J'espère vraiment que tout sera plus ou moins clair. N'oubliez pas que vous pouvez poser vos petites questions, j'essaierai toujours de vous répondre le plus vite possible. Cette fiche est très longue, si jamais, la fiche de ma vieille était beaucoup plus condensée. Pour ce cours, je pense vous sortir encore au minimum :**

- Une fiche pour vous aider à tout bien visualiser
- Une fiche avec des exemples expliqués de configurations absolues et relatives
- Une fiche avec juste les définitions
- Une fiche récap avec le plus important (sans doute à la fin du semestre)
- Et tout plein de QCMs.

**La chimie n'est certes pas la matière la plus simple/agréable au début mais accrochez-vous, elle vous le rendra. Sur ce, je vous laisse tranquille 😊 (pour l'instant)**

**Place aux déiiiiis!**

**Dédi à Claudia (que vous rencontrerez au S2 en biostat... elle n'a pas de nom de tut quand j'écris cette fiche et ne semble pas emballée par Claudiahrée) et à Maram, vous êtes les premières que l'on a vu avec Célia en rentrant en LAS2 et bah je crois que l'on s'est adoptées.**

**Dédi à Célia(phasie) (oui elle risque d'être là dans chaque fiche) qui relis mes fiches avec une attention incroyable alors qu'elle déteste la chimie... (elle n'a rien compris, ne faites pas comme elle).**



Dédi aux (nombreux) parrains/marraines que j'ai eu en l'espace de deux LAS: Killian et sa patience (il n'a pas été épargné le pauvre), Sofia et Romain, un duo de choc qui nous a bien fait rire pendant notre LAS1 et Lyne une marraine toute discrète, qui nous surveillait de loin.

Dédi toute particulière à Greg, son optimisme à toute épreuve et sa joie de vivre. C'est peut-être le moment où j'avoue que j'étais persuadée que l'on ne pourrait pas se saquer. Mais bon je crois que finalement ça va (n'utilisez pas trop d'expressions avec lui, toutes ne sont pas toujours bien interprétées...😅), merci pour tout 🍷

Et pour finir dédis à vous, qui osez tenter cette année, ce ne sera pas de tout repos, mais ça vaut le coup.

Dédis aux LAS2, vous êtes la preuve d'un acharnement sans faille et d'une persévérance incroyable, n'en doutez jamais.

La bise 🤗

