

Université Badji Mokhtar- ANNABA-



**Stéréochimie approfondie et analyse
conformationnelle
Code : UEO9**

Cours Master I. Chimie Organique.

Prof. M. MERABET-KHELASSI

Programme

Unité d'Enseignement : Fondamentale : UEF2

Nombre de crédits : 4.

Coefficient: 2

- 1- Introduction / enjeux de la chiralité.**
- 2- Historique de l'analyse conformationnelle et rappels**
- 3- Représentation des molécules. Conformation de quelques molécules (en série acyclique et cyclique). Isomérisme stérique : éléments de symétrie, configuration, conformation, chiralité (centrale, axiale, planaire).**
- 4- Différentiation des molécules (Topicité).**
- 5- Propriétés des énantiomères et des racémiques.**

Bibliographie

- 1- J. March - Advanced organic chemistry, Wiley Interscience.
- 2- F. A. Carey, R.J. Sundberg - Advanced organic chemistry, 3d edition (PP 1990).
- 3- H. Kagan - La stereochemie organique (PUF, 1975).
- 4- E. L. Eliel, S. H. Wilen, Stéréochimie des composés organiques (Tec et Doc).
- 5- K. Mislow - Introduction to stereochemistry (W. A Benjamin, New York, 1966).
- 6- J. Jacques - La molécule et son double (Hachette, 1992).

1- Introduction / enjeux de la chiralité.

2- Historique de l'analyse conformationnelle et rappels

3- Représentation des molécules. Conformation de quelques molécules (en série acyclique et cyclique). Isomérisme stérique : éléments de symétrie, configuration, conformation, chiralité (centrale, axiale, planaire).

4- Différentiation des molécules (Topicité).

5- Propriétés des énantiomères et des racémiques.

L'isomérie: Des isomères sont des composés possédant la même formule brute mais dont l'enchaînement des atomes est différent.

Isomérie

Stéréoisomérie

Stéréoisomérie de conformation

Stéréoisomérie configuration

Isomérie de constitution

Position

Fonction

Chaîne

La stéréochimie: Domaine de la chimie, qui concerne la nature tridimensionnelle des molécules. S'intéresse à la disposition des atomes d'une structure chimique dans l'espace (Stéréoisomères).

Il ne faut pas confondre "isomérisation" et "conformation"

Les isomères correspondent à **deux molécules différentes de même formule brute.**

Les conformères correspondent à des structures que prend **une même molécule sans qu'il y ait** rupture de liaison.

Les stéréoisomères sont des isomères qui ne diffèrent entre eux que par la disposition relative, dans l'espace, des groupes ou atomes qui les composent, lesquels restent identiques. Il existe des **stéréoisomères conformationnels** qui diffèrent par leurs conformations et des **stéréoisomères configurationnels** qui diffèrent par leurs configurations.

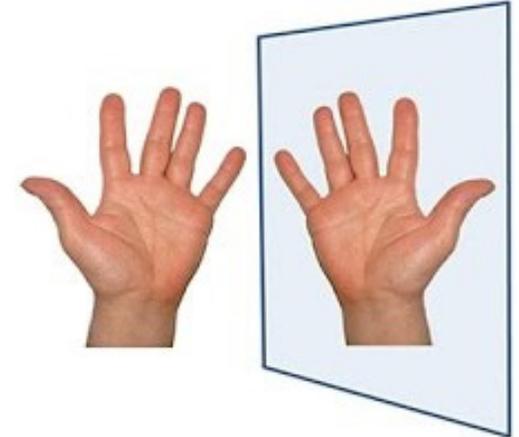
La chiralité et la vie:

Introduction/ Enjeux de la chiralité

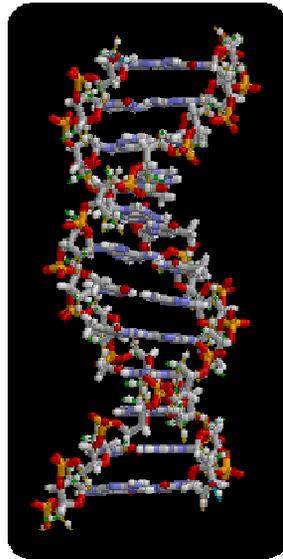


CHIRALITE: dérivé du grec “*cheir*= main ”

Propriété de tout objet non superposable à son image dans un miroir.



Coquilles dextre ou sénestre (enroulée vers la gauche) Rares sont les espèces sénestres. (12000/1)



ADN

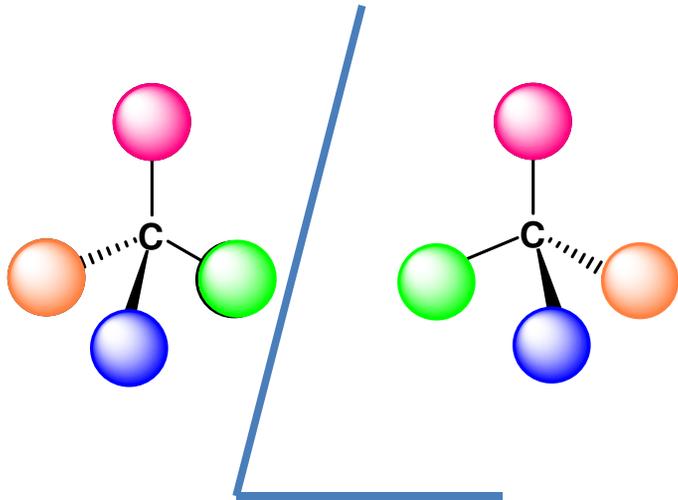


l-quartz et le *d*-quartz



Ces deux vis sont des objets chiraux opposés. Un écrou, chiral lui aussi, permet de les distinguer

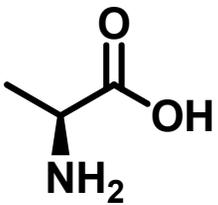
La chiralité et la chimie:



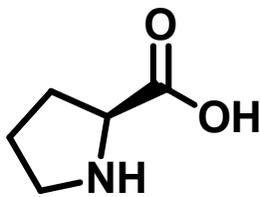
Une molécule chirale possède deux formes dites énantiomères ou antipodes (du grec Enantios = opposé).

Carbone asymétrique = carbone lié à 4 atomes ou 4 groupements différents

Aminoacides

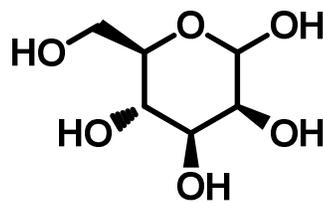


alanine

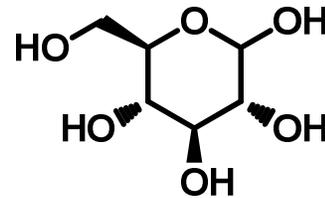


proline

Les sucres

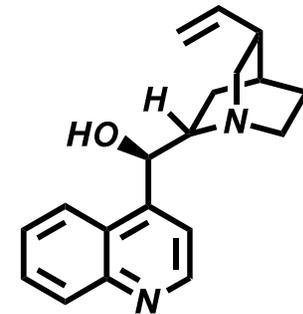


D-mannose

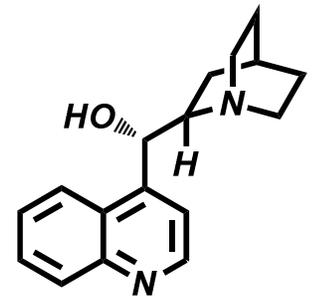


D-glucose

Les alcaloïdes



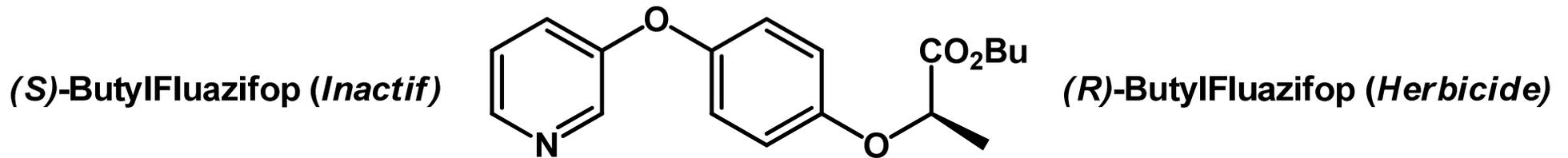
cinchonidine



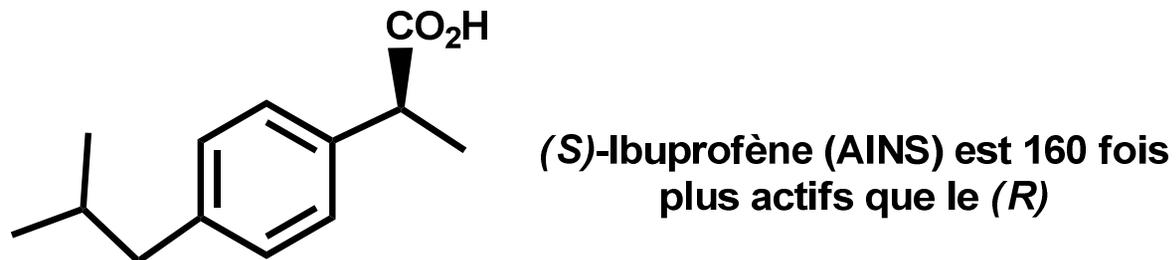
cinchonine

Les systèmes biologiques interagissent de manière différente entre deux énantiomères d'une molécule chirale:

1. L'un des énantiomères détient toute l'activité, l'autre est sans effets.

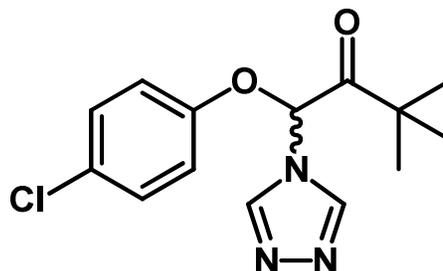


2. Les deux énantiomères, jouissent d'activités analogues, à des proportions différentes



Chiralité et activité biologique:

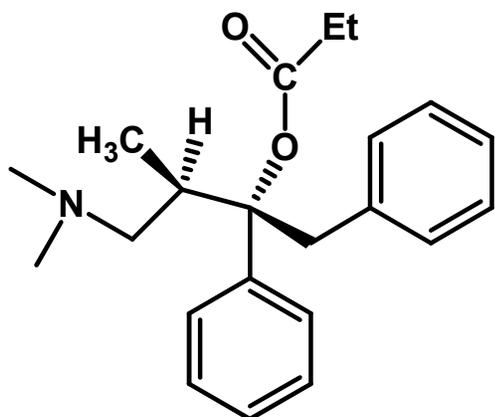
3. Les deux énantiomères possèdent la même (ou presque) activité biologique



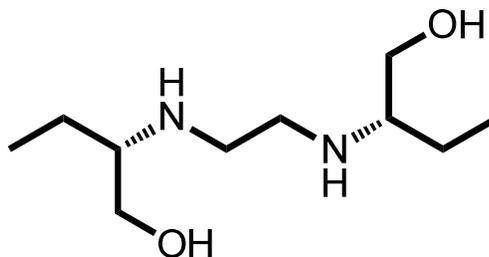
Triadiméfon (Fongicide)

4. Les propriétés caractéristiques des deux énantiomères sont complètement différentes

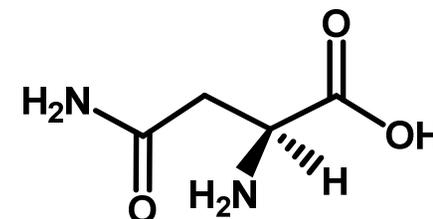
(2*S*, 3*R*)-(-)-lévopropoxyphène
(Antitussif)



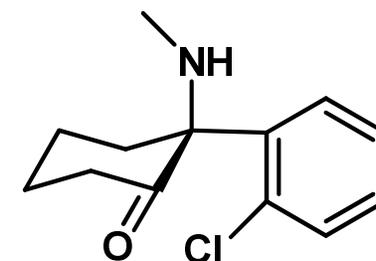
(2*S*, 3*S*)-(+)-dextropropoxyphène
(Analgésique)



(*S,S*)-Ethambutol (anti-tuberculonique)
(*R,R*)-Ethambutol (rend aveugle)



(*S*)-asparagine (amère)
(*R*)- asparagine (sucré)



(*S*)-Ketamine (anesthésique)
(*R*)-Ketamine (hallucinogène)

Chiralité et activité biologique:

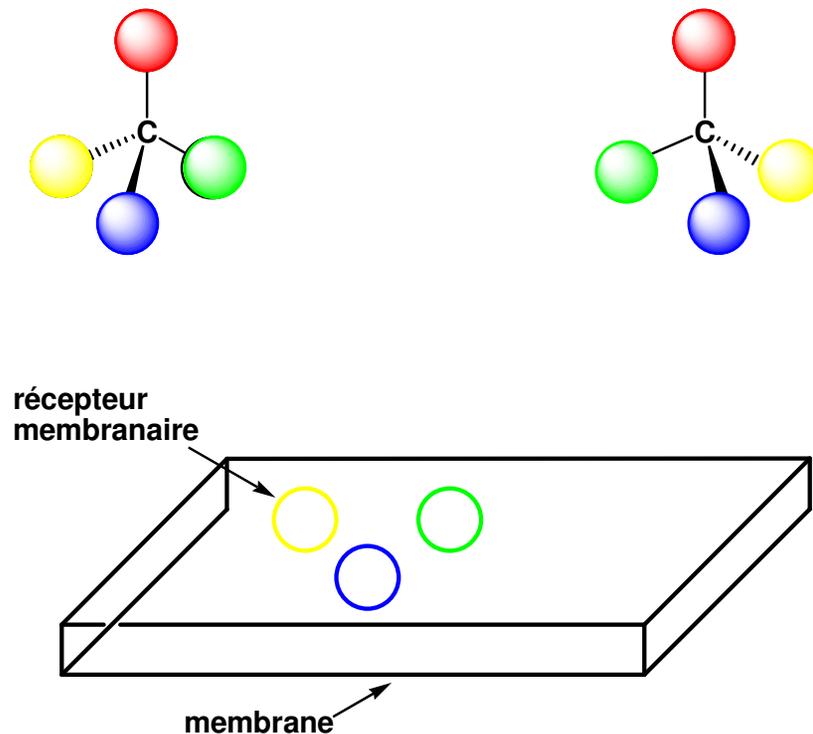
**Cela entraîne une baisse d'efficacité de l'énantiomère actif
et/ou des effets secondaires indésirables.**

Eutomère : représente l'énantiomère dont l'activité biologique est la plus forte ou dont l'affinité relative de liaison à un récepteur biologique ou une enzyme est la meilleure.

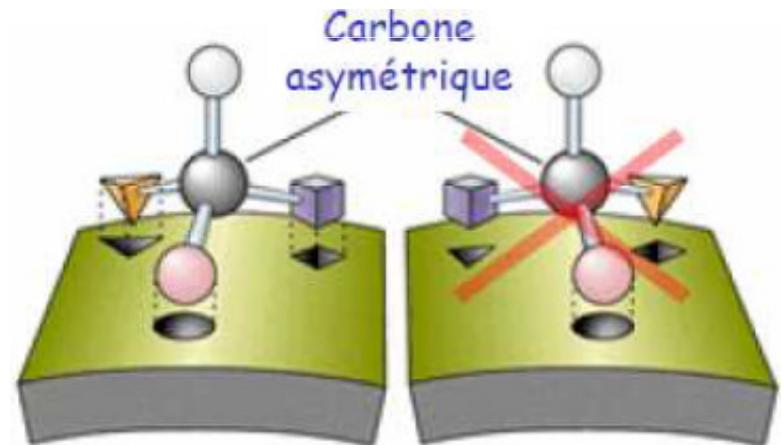
Distomère : représente l'énantiomère dont l'activité biologique est la moins forte ou dont l'affinité relative de liaison à un récepteur biologique ou une enzyme est la plus faible

Chiralité et activité biologique:

Activité biologique liée directement à la stéréochimie.

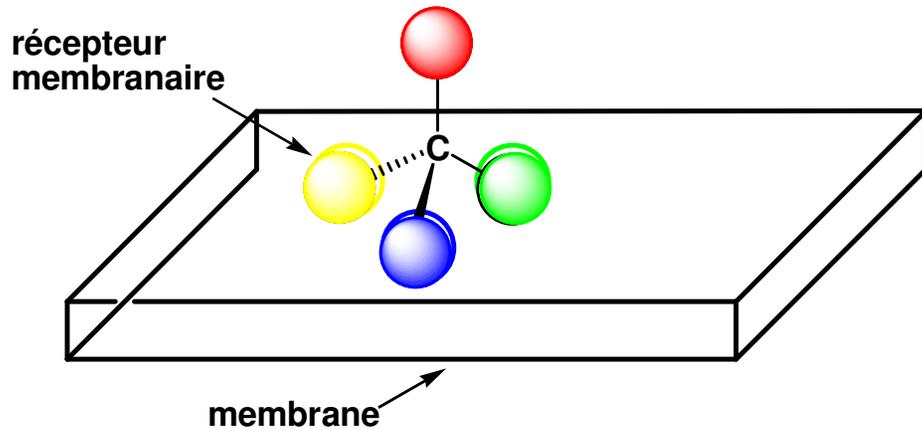
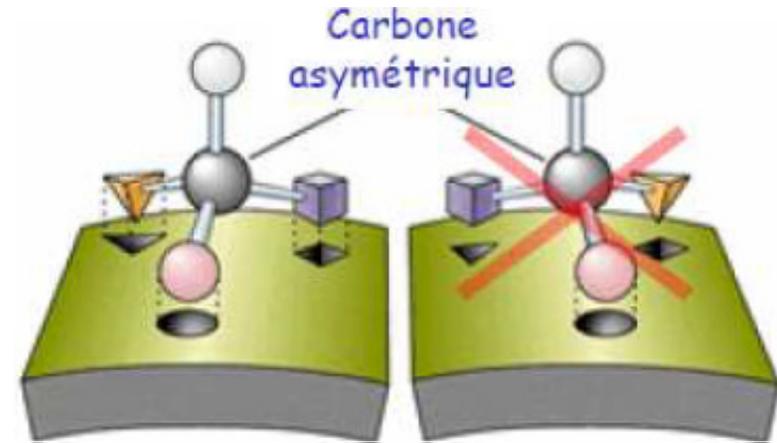
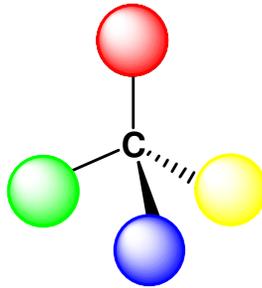


Pour qu'une molécule ait un effet biologique, elle doit interagir avec un site récepteur particulier de l'organisme (Enzyme-substrat, récepteur-ligand, médicament-protéine cible).



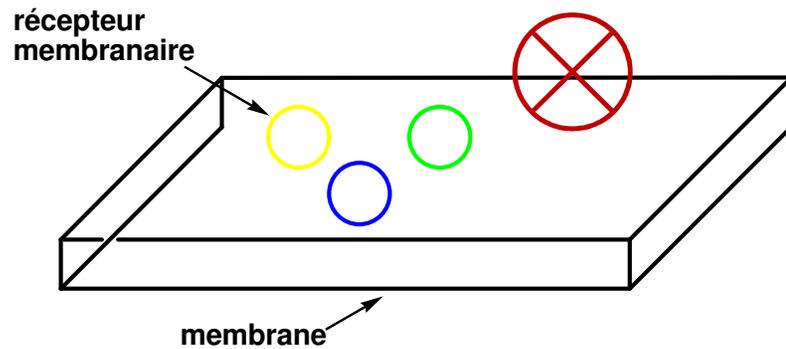
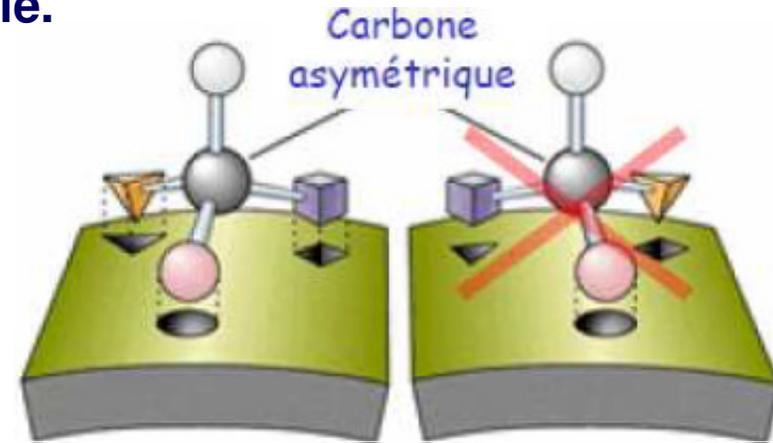
Chiralité et activité biologique:

Activité biologique liée directement à la stéréochimie.



Chiralité et activité biologique:

Activité biologique liée directement à la stéréochimie.



Enjeux de la chiralité

Introduction/ Enjeux de la chiralité

Important :

Induire la chiralité moléculaire
Mesurer la «chiralité» des molécules
Cibler les énantiomères actifs
Éliminer les énantiomères inutiles

Chiralité:

- ☞ Caractéristique des organismes vivants.
- ☞ Intègre tous les processus régulateurs de développement.

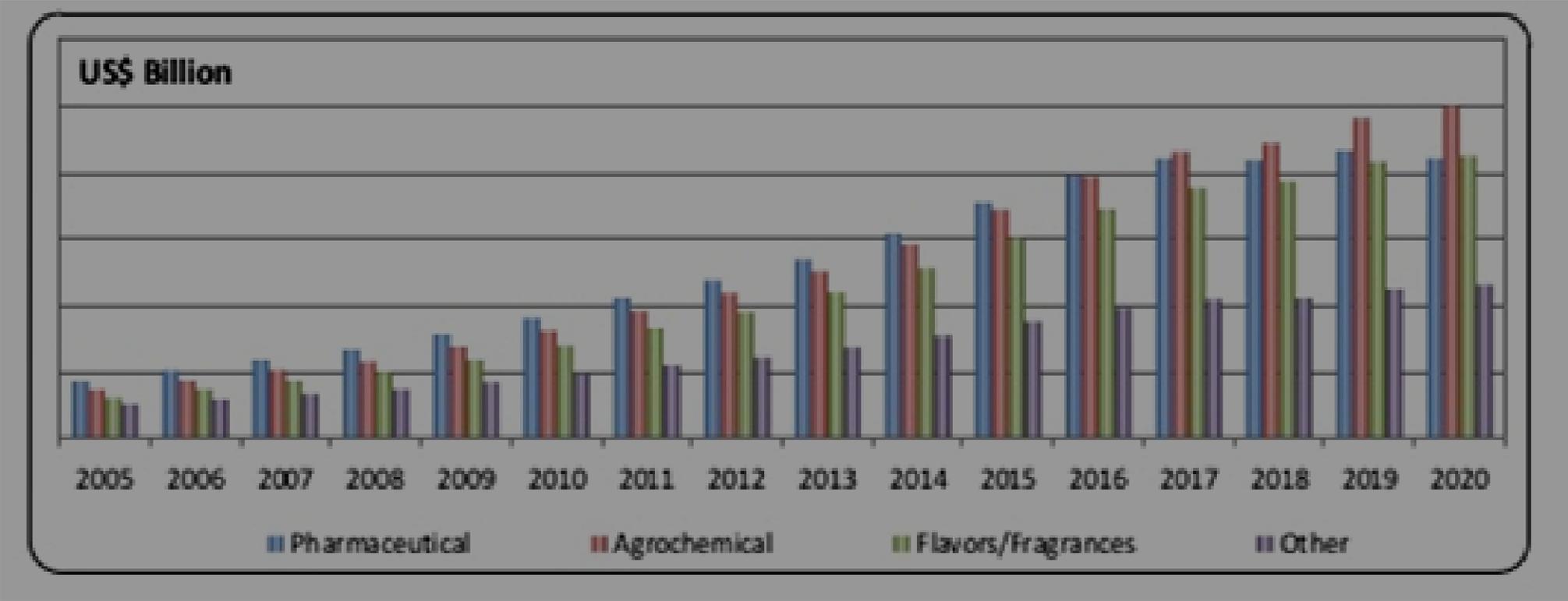
Vaste domaine d 'application

Santé : Médicaments chiraux. Vitamines

Agroalimentaire: Arômes. Additifs alimentaires

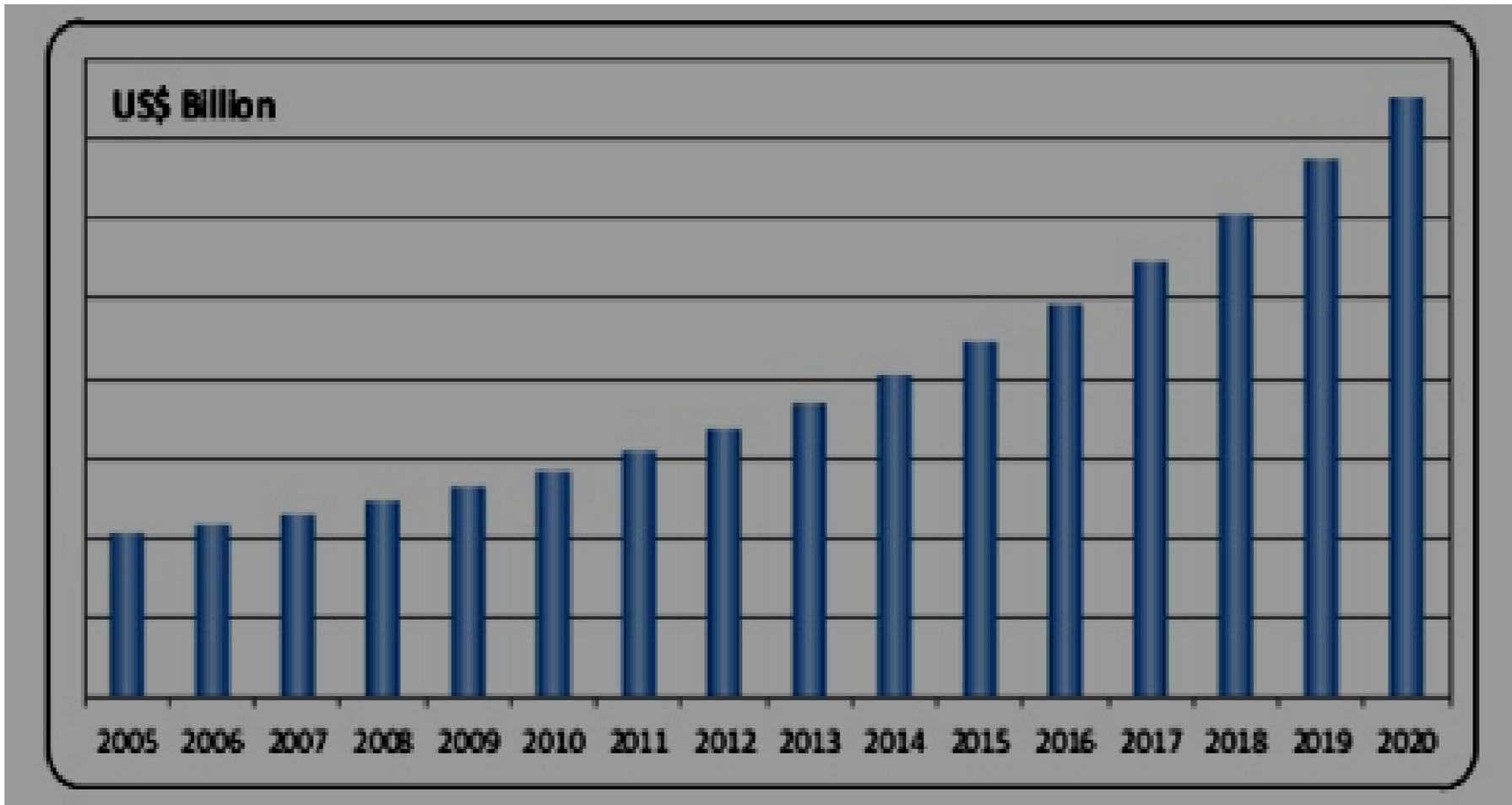
Cosmétiques: Parfums

Agronomie: Contrôle des insectes. Herbicides. Fongicides



Enjeux de la chiralité

Evolution de la demande des molécules chirales pour la période 2005-2020



Depuis 1993, nouvelle législation



Un racémique n'est commercialisé que s'il présente une activité analogue à celle de la molécule énantiomériquement pure, sans effets secondaires.

L'autorisation de mise sur le marché de nouveaux médicaments de synthèse est soumise à une réglementation très stricte; l'activité de chacun des énantiomères d'une nouvelle molécule chirale doit être évaluée.



Ces restrictions sont plus rigoureuses pour les molécules d'intérêt thérapeutique.

La chiralité moléculaire connaît un essor considérable

Difficulté:

Préparation et obtention des deux énantiomères de la molécule sous forme optiquement pure afin que leur activités biologiques soient examinées séparément.

Enjeux:

Enorme potentiel d'achat d'énantiomères dans tous les domaines d'application où interviennent des interactions entre molécules chirales et une forte hausse est attendue pour les prochaines années.

Emergence de la technologie du Chiral ou « *la Chirotechnologie* » stimulée par cette demande importante.

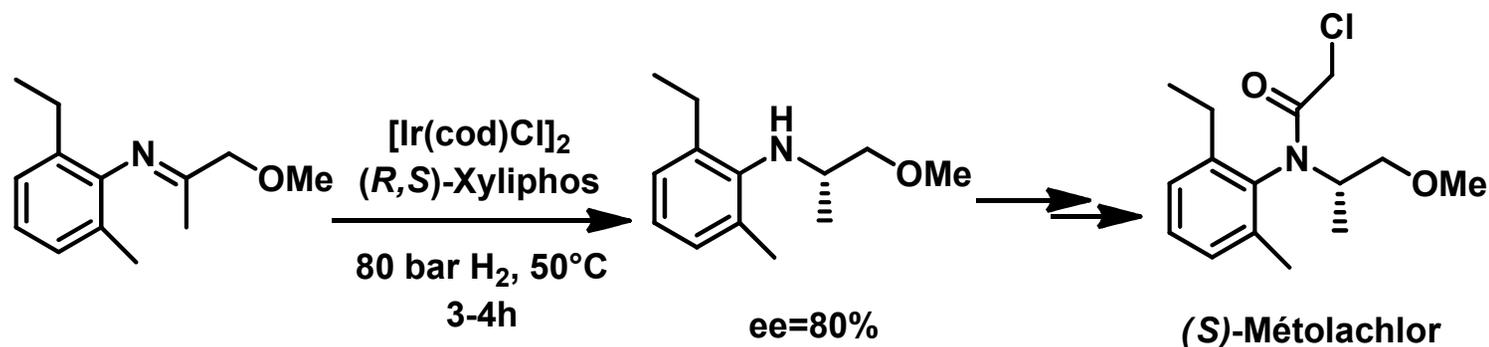
Intérêt majeur pour la chimie organique contemporaine.

Défi actuel / utiliser la catalyse en chimie fine

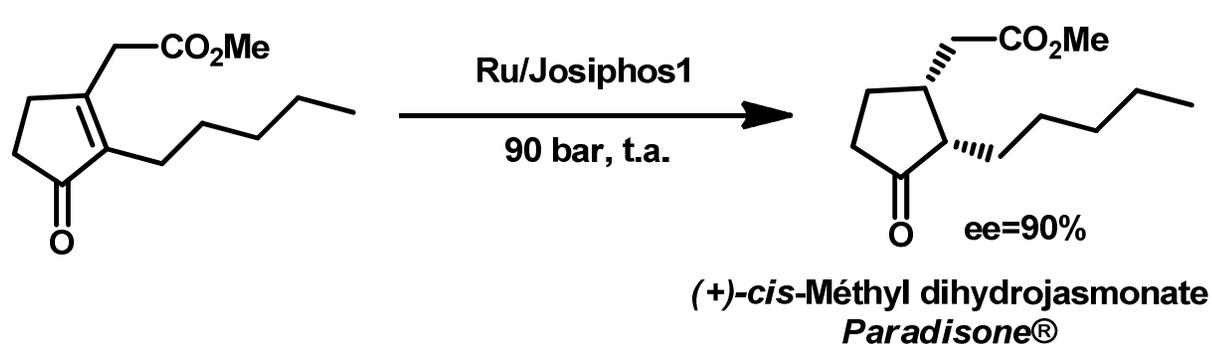
☞ synthèse plus propre de produits élaborés et complexes impliqués dans divers domaines: Sante / Agroalimentaire / Agronomie / Cosmétique

Quelques procédés industriels:

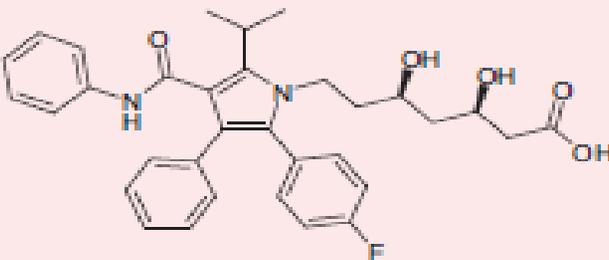
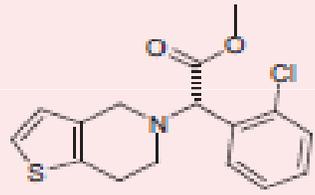
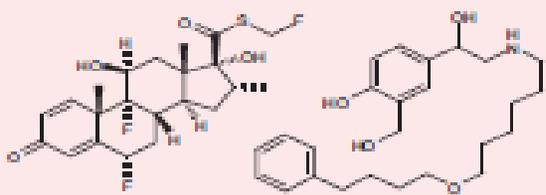
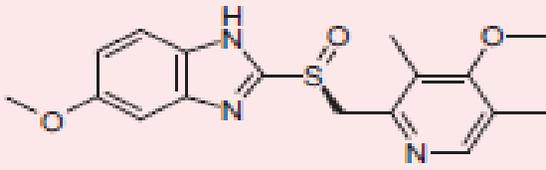
Production d'herbicide par la société Ciba-Geigy/Syngenta: plus de 10 000 tonnes par an



Production du parfum de la (+)-cis-méthyl dihydrojasmonate par Firmenich: 100 Kg/an



Médicaments les plus vendus en 2010:

Nom/DCI	Société	Ventes* 2010 Milliards \$	Indications Mode d'action	Structure
Lipitor® (atorvastatin)	Pfizer	12,7	Cardiologie Inhibiteur d'HMG CoA réductase	
Plavix® (clopidogrel)	Bristol-Myers Squibb/ Sanofi	8,8	Hématologie Prévention de A. Thrombotique P2Y12 de la purine	
Advair® (fluticasone/ salmeterol)	GlaxoSmith Kline	8,5	Asthme ; Agoniste du récepteur Bêta 2 adrénergique	
Nexium® (esomeprazole)	AstraZeneca	8,4	Infection à Helicobacter pylori ; Reflux Gastroenterologie Œsophagites Inhibiteur d'H ⁺ K ⁺ ATPase	

Conclusion

Importance de la chiralités dans tous les domaines de la vie

Nécessité de produire des composes chimiques sous forme d'un seul énantiomère pour :

Eviter des effets secondaires, voire antagonistes à celui désiré

- ✓ **Améliorer l'efficacité du produit**
- ✓ **Limiter les effets secondaires et la pollution.**

Application: Que remarquez vous?



Ecrit: CHOIX ABSURDE

papier: normal

miroir: CHOIX correct mais pas ABSURDE

Ecrit: CODE SECRET

papier: normal

miroir: CODE lisible mais pas SECRET

Lettres majuscules de l'alphabet invariante
dans un miroir: BCDEHIOX 8 lettres

1- Introduction / enjeux de la chiralité.

2- Historique de l'analyse conformationnelle et rappels

3- Représentation des molécules. Conformation de quelques molécules (en série acyclique et cyclique). Isomérisme stérique : éléments de symétrie, configuration, conformation, chiralité (centrale, axiale, planaire).

4- Différentiation des molécules (Topicité).

5- Propriétés des énantiomères et des racémiques.

Histoire de l'analyse conformationnelle

1801: R-J. Haüy: Note le phénomène de l'hémiédrie des quartz.

1804: Imanuel Kant: Etudie la nature et les implications du miroir symétrique.

1809: E. L. Malus: Découverte de la lumière polarisée plane.

1811-1812: F. Arago et J-B. Biot: Rotation optique à travers une lame de quartz plat

1822: John W.F. Herschel: Observation d'une relation entre la rotation optique et hémiédrie

1848: Louis Pasteur: Découverte de la dissymétrie moléculaire avec les tartrates d'ammonium et de sodium, cristaux énantiomorphes.

1874-1875: J. H. Van't Hoff et Le Bel: Proposent le modèle du tétraèdre régulier où sont orientées les quatre liaisons d'un atome de carbone.

1901: Jacobus H. Van't Hoff: Découverte du carbone tétraédrique, l'isométrie optique. **Prix Nobel de chimie.**

1902: Emil Fischer: **Prix Nobel de chimie.**

Histoire de l'analyse conformationnelle

1907: Sir William Thomson Lord Kelvin: A utilise pour la première fois le terme « Chiral , Chiralité »

1965: K. Mislow: Réintroduction du terme chiral dans la littérature chimique.

1966: Cahn, Ingold et Prelog: Mémoire descriptif sur la chiralité moléculaire liée à l'absence de d'élément de symétrie.

1969: Derek Barton et Odd Hassel. Analyse conformationnelle des stéroïdes. Prix Nobel de chimie.

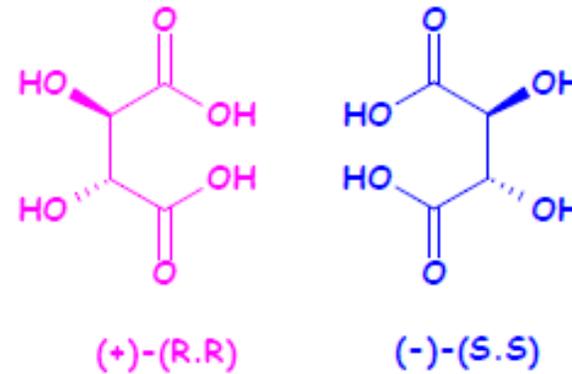
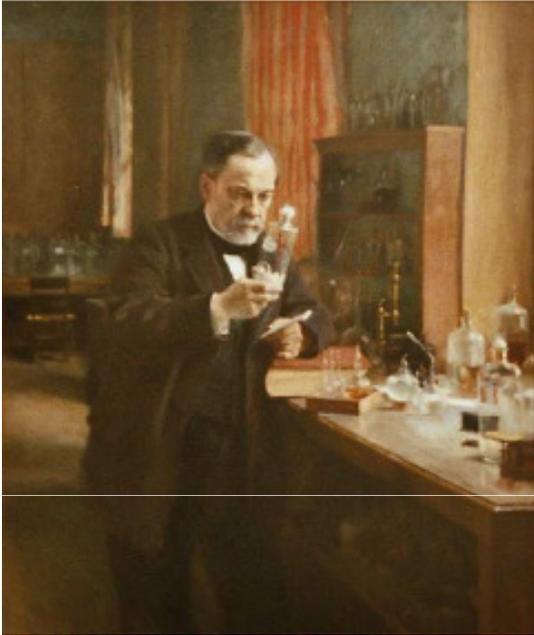
La science de la chiralité

Domaine qui demeure en pleine expansion.

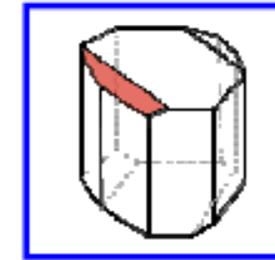
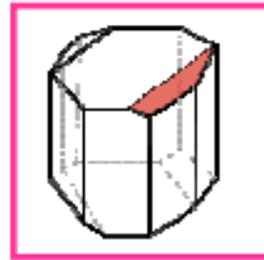
Les bases de la stéréochimie étaient acquises dans les années 1970

L'analyse conformationnelle: Historique

Pasteur : a permis d'étendre les observations liées à l'hémiédrie des cristaux de quartz, au domaine des molécules.



Pasteur sépare les 2 formes de cristaux d'acide tartrique



La forme dextrogyre:
dévie la lumière
polarisée vers la droite.

La forme lévogyre:
dévie la lumière
polarisée vers la gauche.

Un mélange des deux solutions ne dévie pas cette lumière.

Alors que le quartz ne fait tourner le plan de polarisation de la lumière qu'à l'état solide, les acides tartrique dextrogyre (+) et lévogyre (-), font tourner le plan de polarisation de la lumière à l'état solide et en solution.

Pasteur

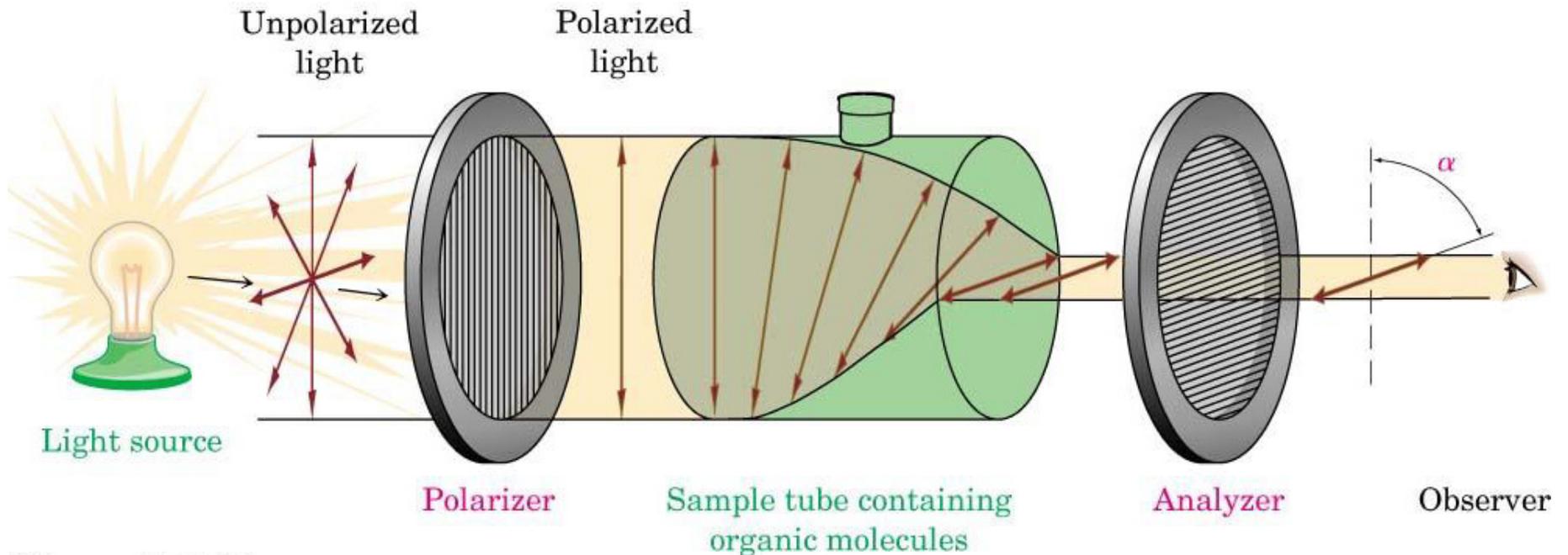
- ✓ s'aperçoit de la structure hémihédrique de gros cristaux de sels d'acide tartrique sous un microscope, sont analogues à celle du quartz.
- ✓ Il réussit à séparer deux types de cristaux dont les facettes dissymétriques inclinées vers la droite ou vers la gauche.
- ✓ Ces deux sortes de cristaux dissous séparément donnent des solutions qui font tourner le plan de polarisation de la lumière, l'une vers la droite et l'autre vers la gauche.
- ✓ En 1815, on pouvait donc dire que l'acide lactique, en tant que substance, avait un pouvoir rotatoire spécifique $\alpha = 3,3 \text{ }^\circ \cdot \text{dm}^{-1} \cdot \text{g}^{-1} \cdot \text{cm}^3$.
- ✓ On pouvait déjà le qualifier d'acide (+)-lactique, on ne savait pas encore que ce phénomène était d'origine moléculaire.
- ✓ Découverte d'une relation stéréochimique entre deux énantiomères: le concept d'une relation énantiomorphe entre les deux acides est né.



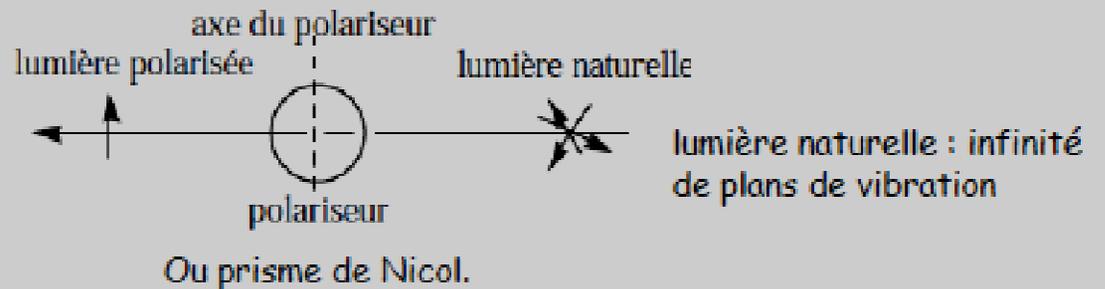
Il faudra attendre 1982 pour qu'à partir de données cristallines on puisse déduire une configuration.

L'analyse conformationnelle: Historique

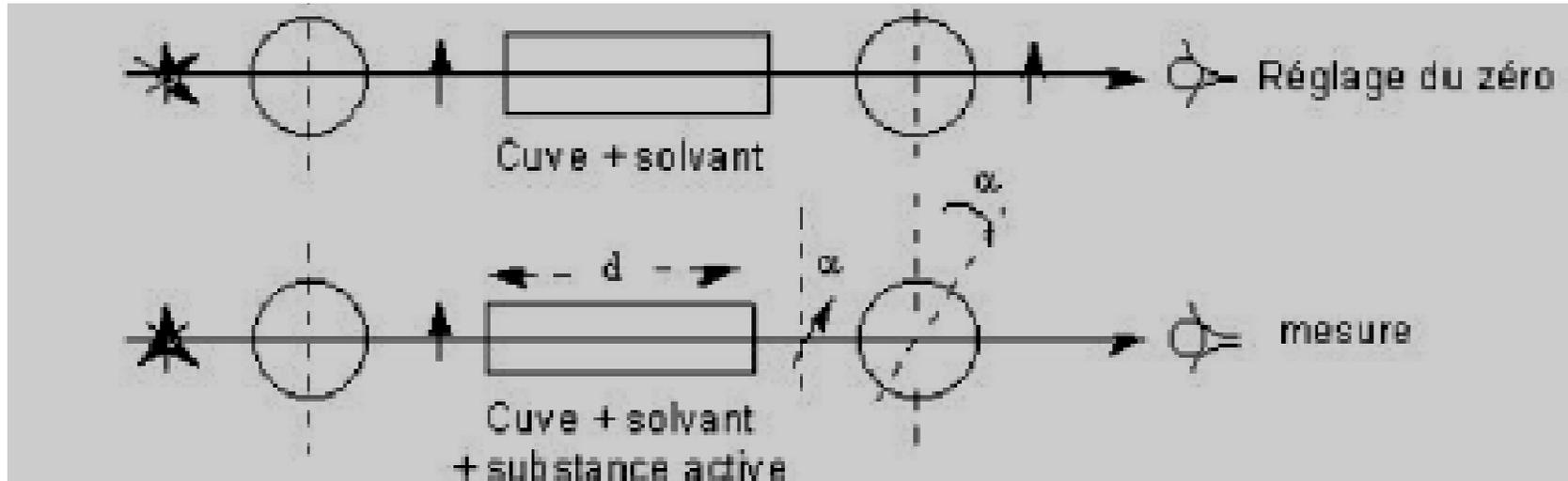
Action des molécules sur la lumière polarisée découverte par Louis Pasteur en 1848



La polarisation de la lumière : la vibration ne se produit plus que dans une seule direction



Action des molécules sur la lumière polarisée découverte par Louis Pasteur en 1848



La valeur de cet angle α dépend de

- 1) l'espèce optiquement active
- 2) la longueur de solution traversée d .
- 3) la concentration en substance active, c .

Loi de Biot permet de mesurer l'action spécifique de la substance étudiée

$$[\alpha]_{\lambda}^t = \frac{\alpha}{l \cdot c}$$

- α : angle de rotation optique observée (en degrés)
 l : longueur de la cuve contenant la solution (en dm).
 c : concentration de la solution (en g/mL).
 t : température (°C)
 λ : longueur d'onde de la lumière incidente.

Action des molécules sur la lumière polarisée
découverte par Louis Pasteur en 1848

L'analyse conformationnelle: Historique

Loi de Biot permet de mesurer l'action spécifique de la substance étudiée

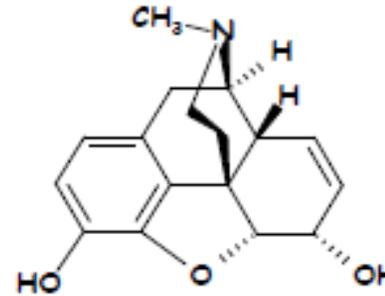
$$[\alpha]_{\lambda}^t = \frac{\alpha}{l \cdot c}$$

- ↪ Si $\alpha > 0$, la substance est dite dextrogyre (+)
- ↪ Si $\alpha < 0$, la substance est dite levogyre (-)
- ↪ Le pouvoir rotatoire d'un mélange racémique est nul par compensation.

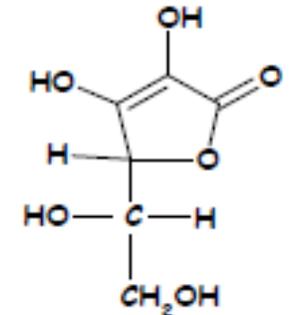
L'analyse conformationnelle: Historique

Premières molécules chirales ayant une activité biologique: des molécules naturelles

1806 - la morphine - isolée de l'Opium, sa structure a été déterminée en 1925 par KNORR et ROBINSON. Seule la (-)-morphine (naturelle) possède une activité analgésique, son isomère de synthèse (+) en est dépourvu.



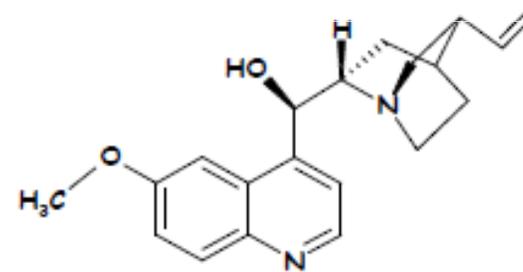
(-)-Morphine



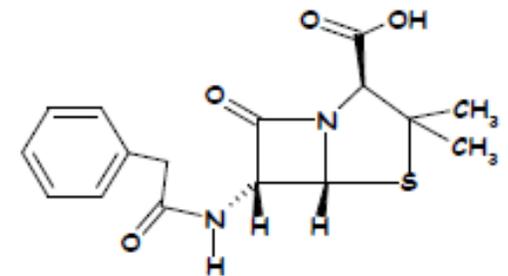
(L)-acide ascorbique

La quinine (contre la paludisme) extraite de l'écorce de quinquina en 1820 par PELLETIER et CAVENTOU

(L)-acide ascorbique (combat le Scorbut) est trouvée par Norman Haworth et Paul Karrer. Prix Nobel de chimie en **1937**



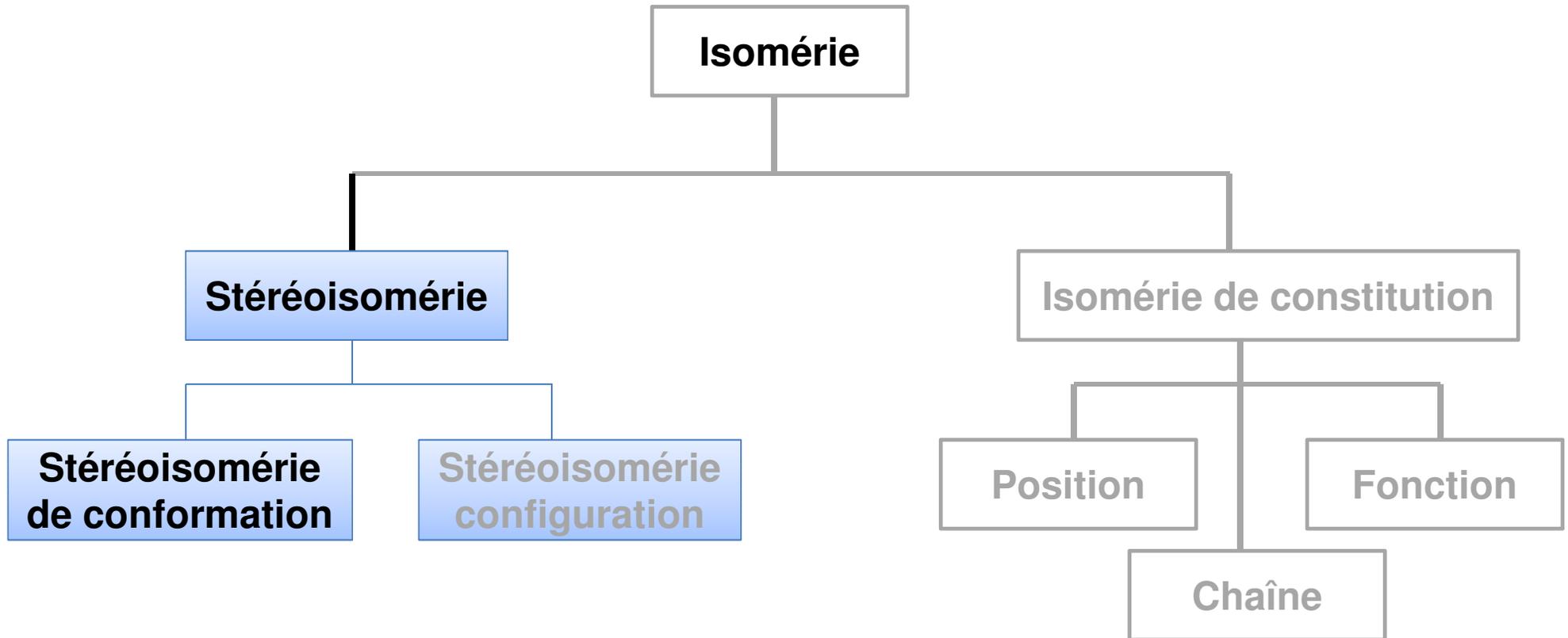
Quinine



Pénicilline G

La Pénicilline G, antibiotique provenant d'une moisissure est découverte en **1928** par Sir Alexander FLEMING. Prix Nobel de médecine en **1945**

- 1- Introduction / enjeux de la chiralité.
- 2- Historique de l'analyse conformationnelle et rappels
- 3- Représentation des molécules. Conformation de quelques molécules (en série acyclique et cyclique). Isomérisme stérique : éléments de symétrie, configuration, conformation, chiralité (centrale, axiale, planaire).**
- 4- Différentiation des molécules (Topicité).
- 5- Propriétés des énantiomères et des racémiques.



Stéréoisomères conformationnels, Conformères, Rotamères:

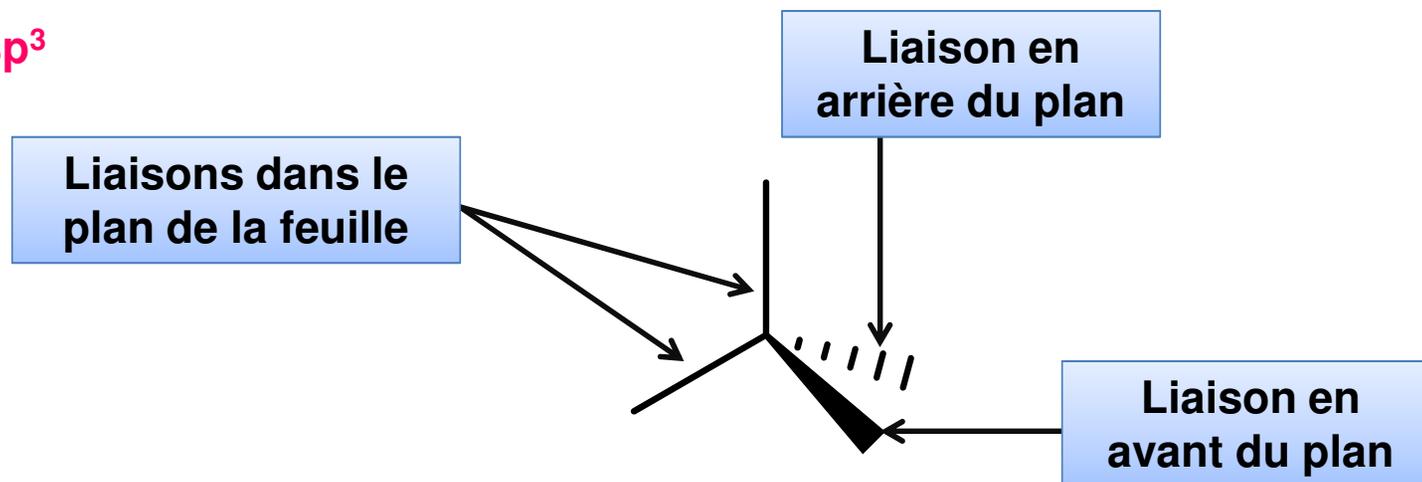
Représentation des molécules L'analyse conformationnelle

Les molécules qui peuvent former divers **stéréoisomères** par simple(s) rotation(s) autour de leurs liaisons simples σ sont dites « *molécules flexibles* » : les différentes structures spatiales qui en résultent sont appelées **conformations**.

Deux stéréoisomères de conformations différentes sont appelés **conformères** ou **rotamères**.

Représentation perspective selon Cram:

Exp: **C** hybridé sp^3



Stéréoisomères conformationnels, Conformères, Rotamères:

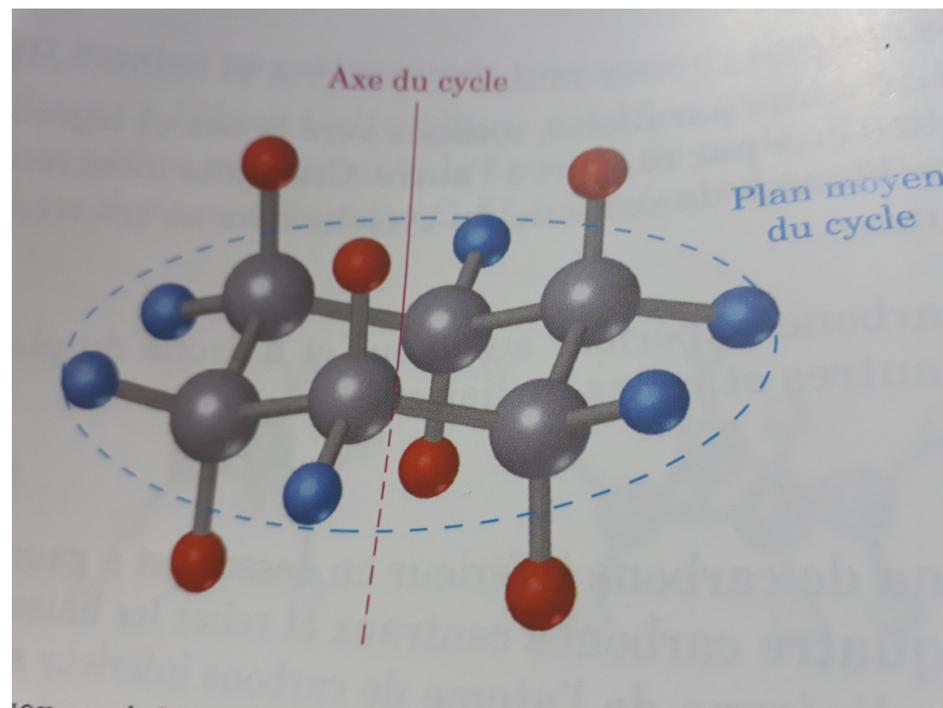
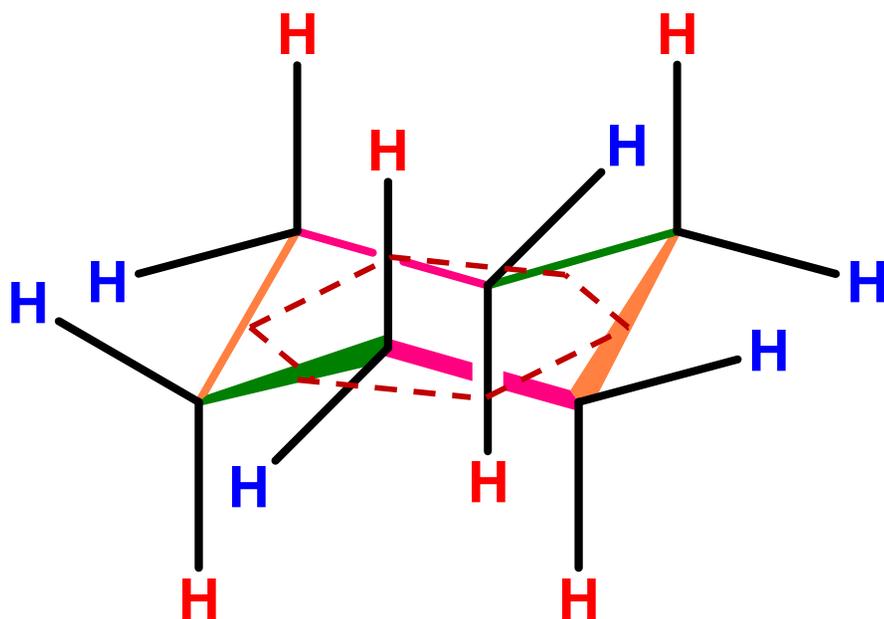
Représentation des molécules L'analyse conformationnelle

Représentation semi-perspective :

Mode très utilisés pour les cycles, car il permet une visualisation rapide de la distribution spatiale des substituants.

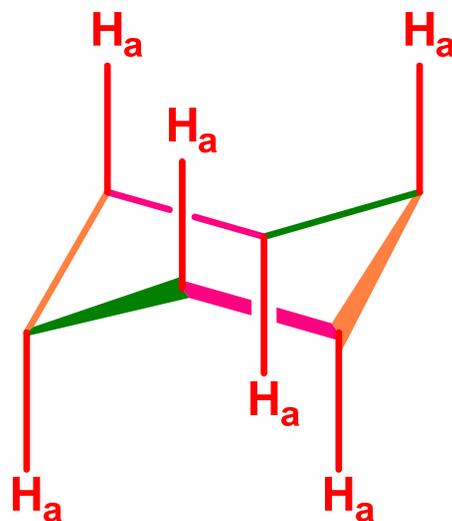
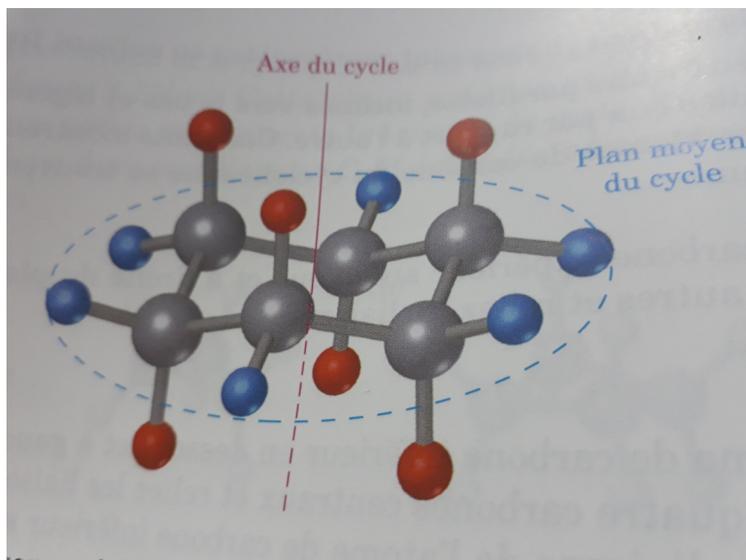
Les cycles sont schématisés par leur projection sur un plan, dit plan moyen du cycle.

Exp: Forme chaise du Cyclohexane.

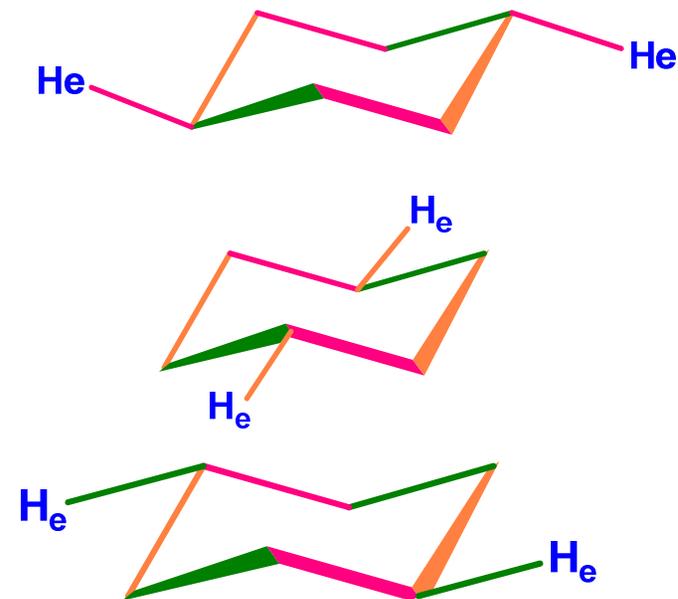


Stéréoisomères conformationnels, Conformères, Rotamères:

Représentation semi-perspective :



Représentation des molécules L'analyse conformationnelle



Liaisons axiales: les 6 liaisons axiales, une pour chaque carbone, sont parallèles et dirigées alternativement vers le haut et vers le bas.

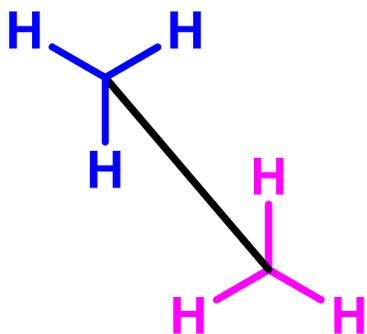
Liaisons équatoriales: les 6 liaisons équatoriales, une pour chaque carbone, se regroupent en trois paires de traits parallèles. Chaque paire est aussi parallèle à deux liaisons du cycle. Les liaisons équatoriales pointent alternativement vers le haut et vers le bas.

Stéréoisomères conformationnels, Conformères, Rotamères:

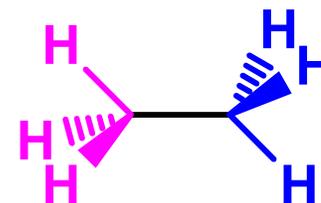
Représentation des molécules L'analyse conformationnelle

Représentation semi-perspective :

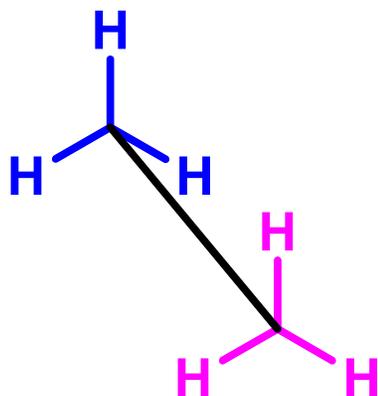
Exp: La molécule d'éthane en **perspective cavalière**.



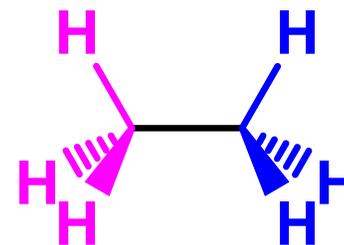
Conformation
Décalée



Cram



Conformation
Eclipsée

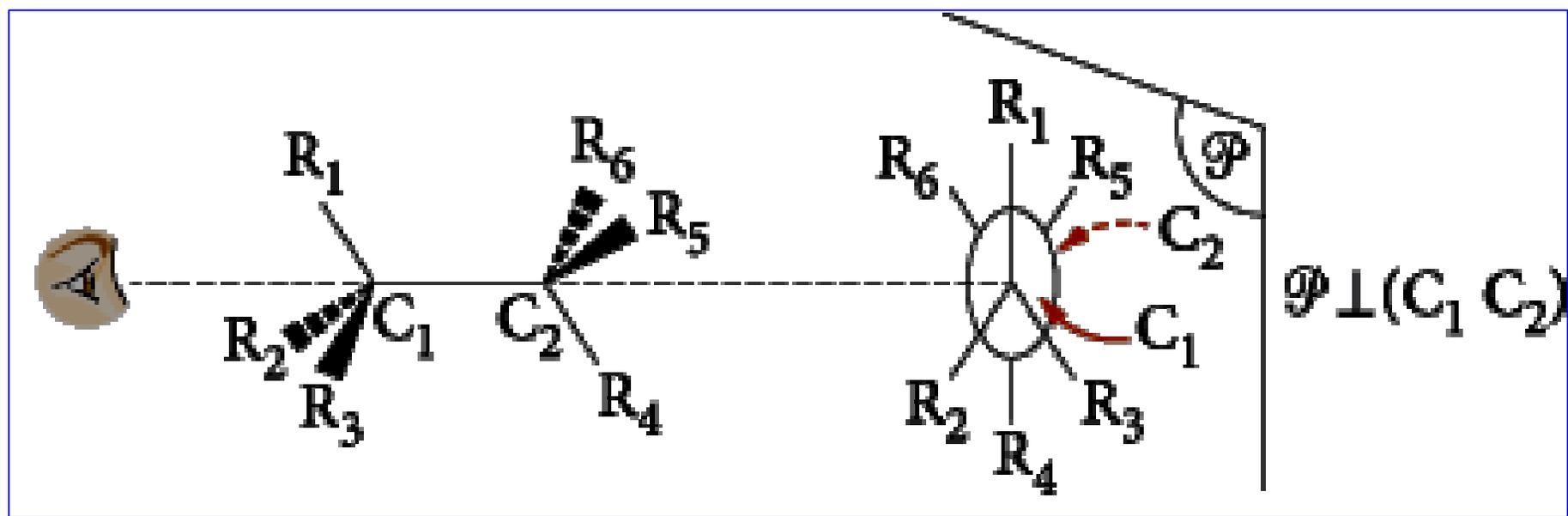


Stéréoisomères conformationnels, Conformères, Rotamères:

**Représentation des molécules
L'analyse conformationnelle**

Représentation de Newman: Meilleure, facile pour présenter les différentes formes conformères

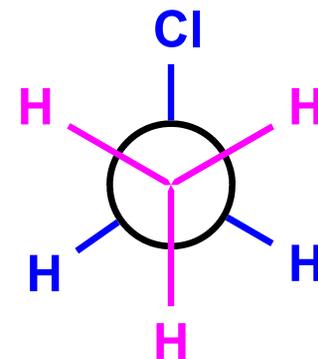
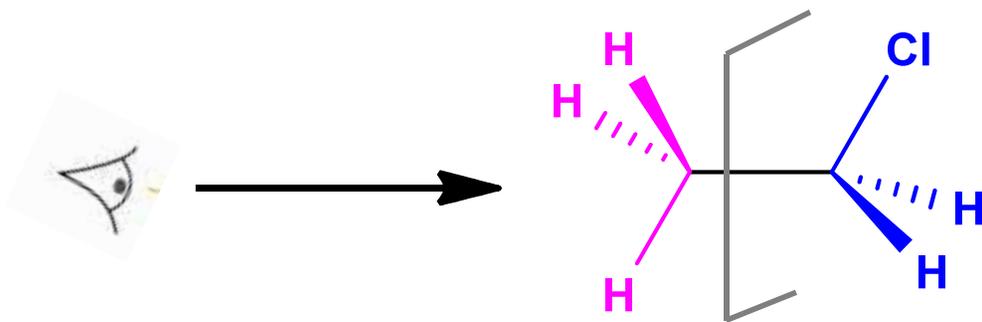
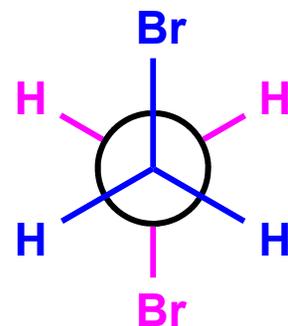
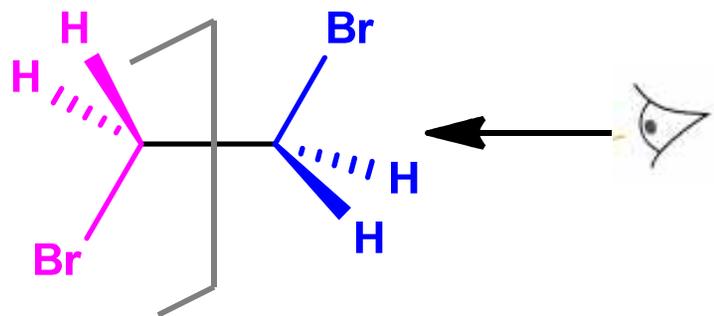
Principe: consiste à projeter la molécule sur un plan perpendiculaire à une liaison carbone - carbone



Stéréoisomères conformationnels, Conformères, Rotamères:

Représentation de Newman:

Application:



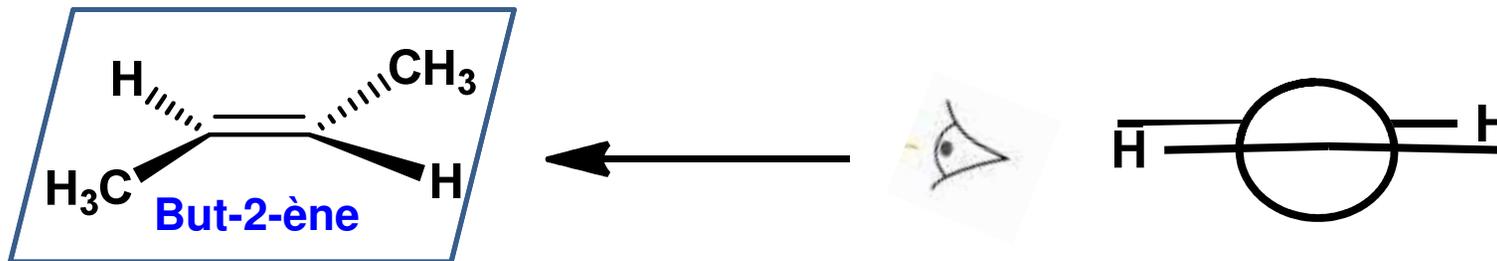
Représentation des molécules L'analyse conformationnelle

Stéréoisomères conformationnels, Conformères, Rotamères:

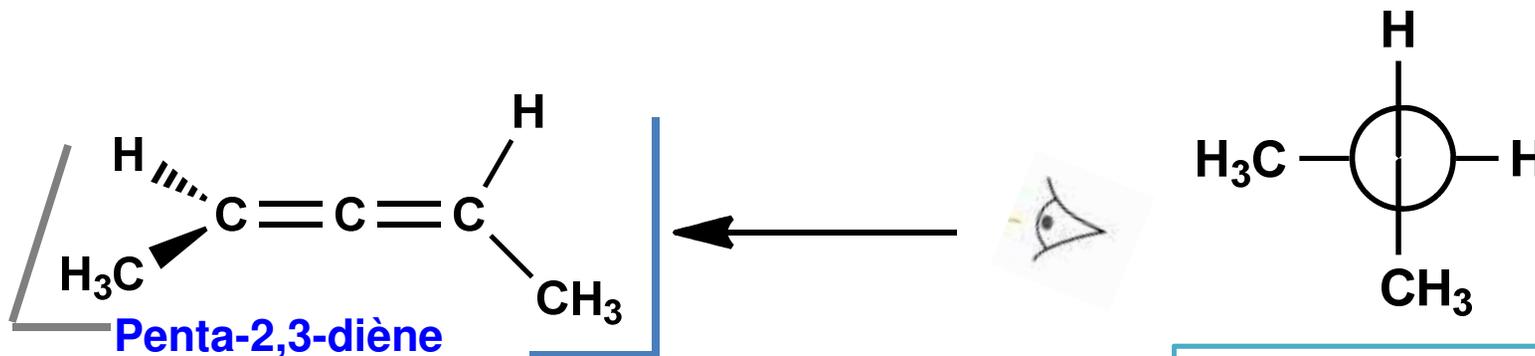
Représentation des molécules L'analyse conformationnelle

Représentation de Newman:

La projection selon une double liaison C=C est aussi réalisable. Ce système étant plan, les projections des liaisons de chaque carbone éthylénique forment entre elles un angle de 180° .



Les systèmes allène se représentent également par une projection Newman. Les carbones terminaux sont hybridés sp^2 alors que le carbone central est sp . Les substituants des carbones éthyléniques sont situés dans deux plans perpendiculaires.

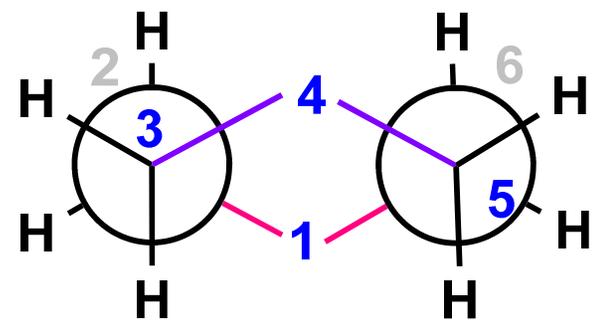
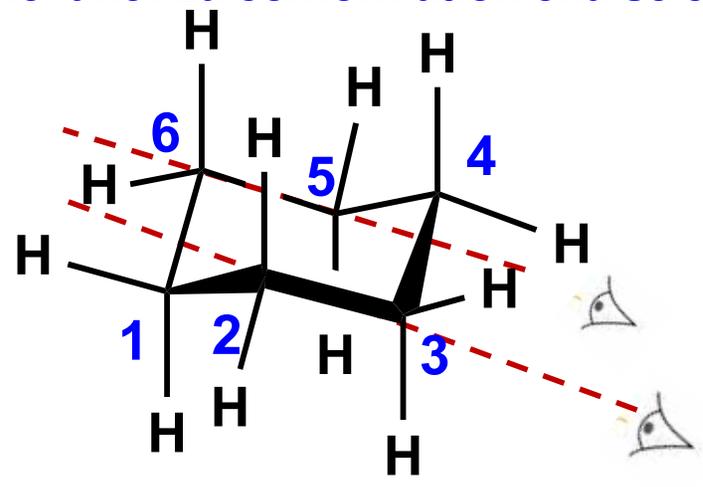


Stéréoisomères conformationnels, Conformères, Rotamères:

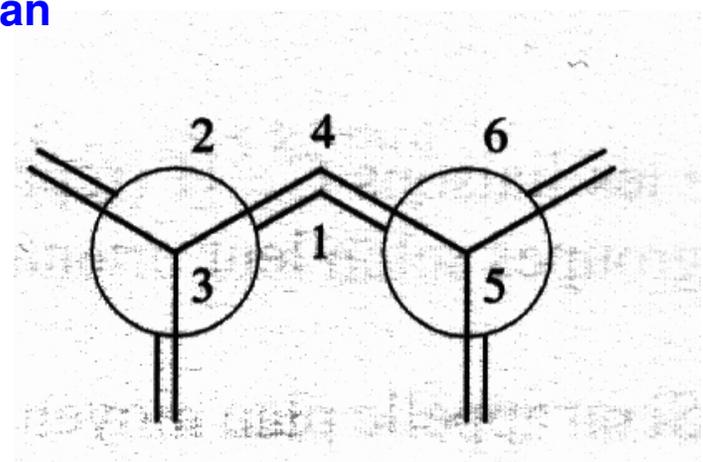
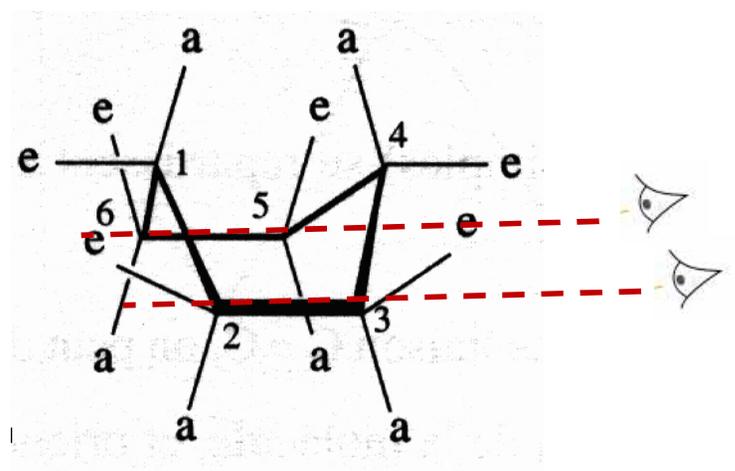
Représentation des molécules L'analyse conformationnelle

Représentation de Newman:

Cyclohexane: La conformation chaise en projection de Newman



La conformation bateau en projection de Newman



Stéréoisomères conformationnels, Conformères, Rotamères: Conformation de quelques molécules :

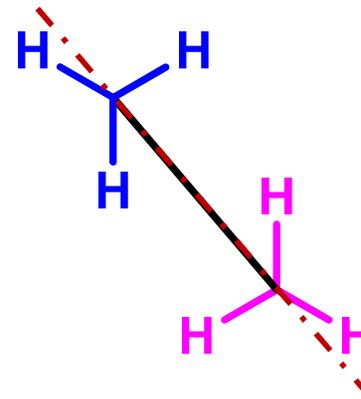
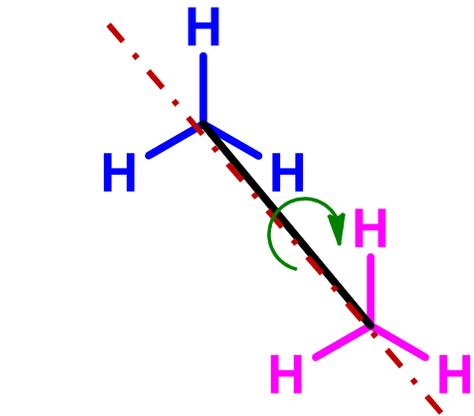
**Représentation des molécules
L'analyse conformationnelle**

En série acyclique:

Θ : l'angle de rotation ou l'angle dièdre

Analyse conformationnelle de l'éthane

Rotation du carbone
arrière de 60°

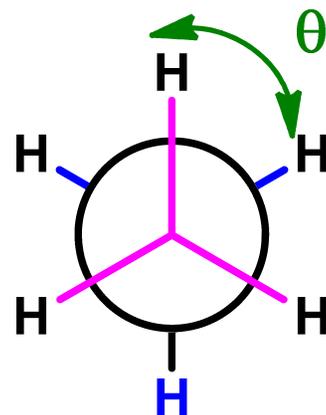
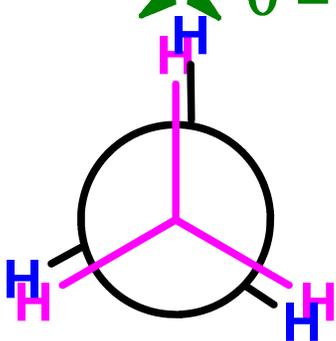


$\theta = 0^\circ$

$\theta = 60^\circ$

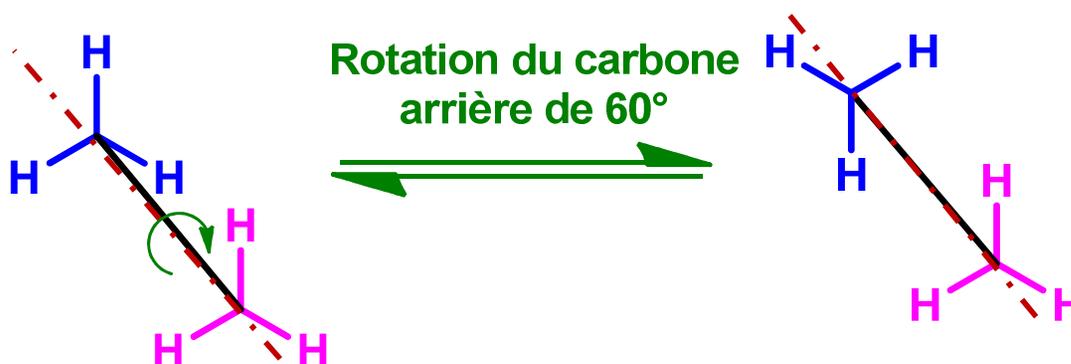
Conformation
Eclipsée

Conformation
Décalée



En série acyclique:

Analyse conformationnelle de l'éthane



Libre rotation autour des liaisons C-C à température ambiante



Infinité de structures pour cette molécule obtenue par rotation autour de la liaison C-C = conformères.

$\Theta = 0^\circ; 60^\circ; 120^\circ; 180^\circ; 240^\circ; 300^\circ; 360^\circ$

Stéréoisomères conformationnels, Conformères, Rotamères: Conformation de quelques molécules :

Représentation des molécules L'analyse conformationnelle

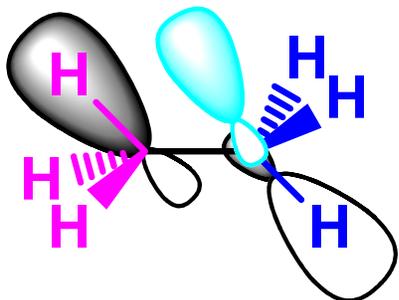
En série acyclique:

Analyse conformationnelle de l'éthane

Différence d'énergie entre les conformations :

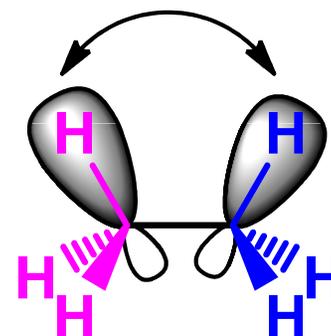
- ✓ répulsions électroniques entre les doublets de liaisons (et/ou non liants) ;
- ✓ gêne stérique.

Interaction stabilisante entre l'orbitale liante pleine σ C-H



Et l'orbitale anti liante vide σ^* C-H

Conformation
Décalée



Les orbitales pleines se repoussent

Conformation
Eclipsée

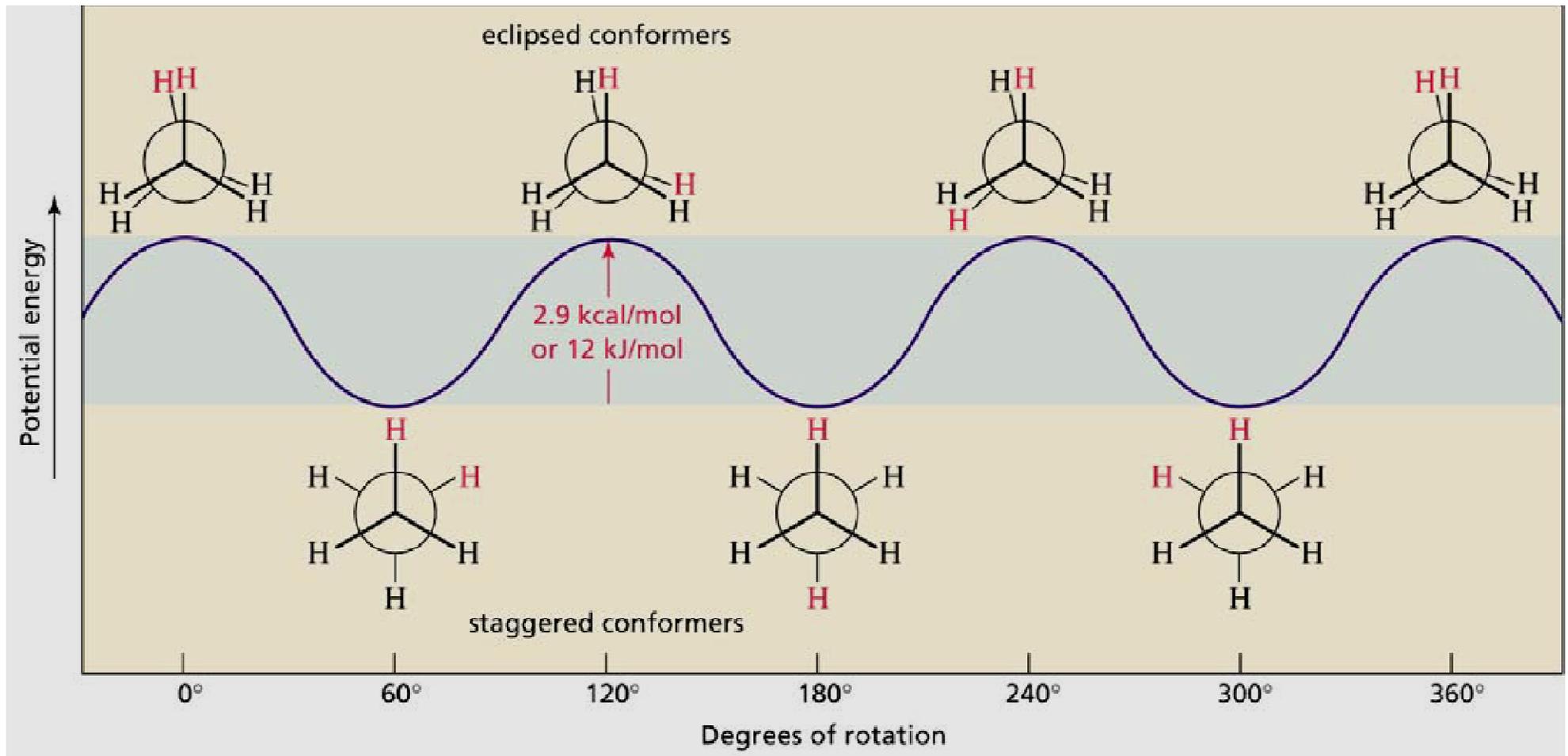
La conformation éclipsée représente l'état énergétique le plus élevé.

Stéréoisomères conformationnels, Conformères, Rotamères: Conformation de quelques molécules :

**Représentation des molécules
L'analyse conformationnelle**

Énergie potentielle de la molécule d'éthane en fonction de l'angle dièdre entre les deux atomes de carbone :

La variation d'énergie potentielle en fonction de l'angle de rotation autour de la liaison C-C est d'allure sinusoïdale

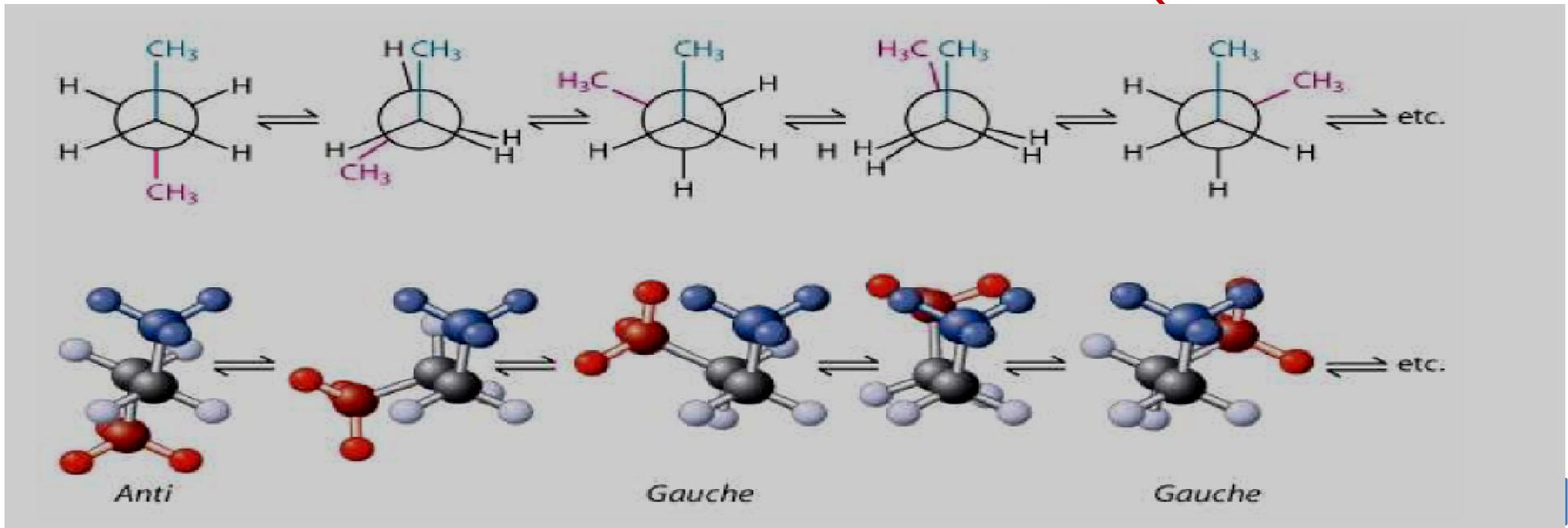


Stéréoisomères conformationnels, Conformères, Rotamères: Conformation de quelques molécules :

**Représentation des molécules
L'analyse conformationnelle**

En série acyclique:

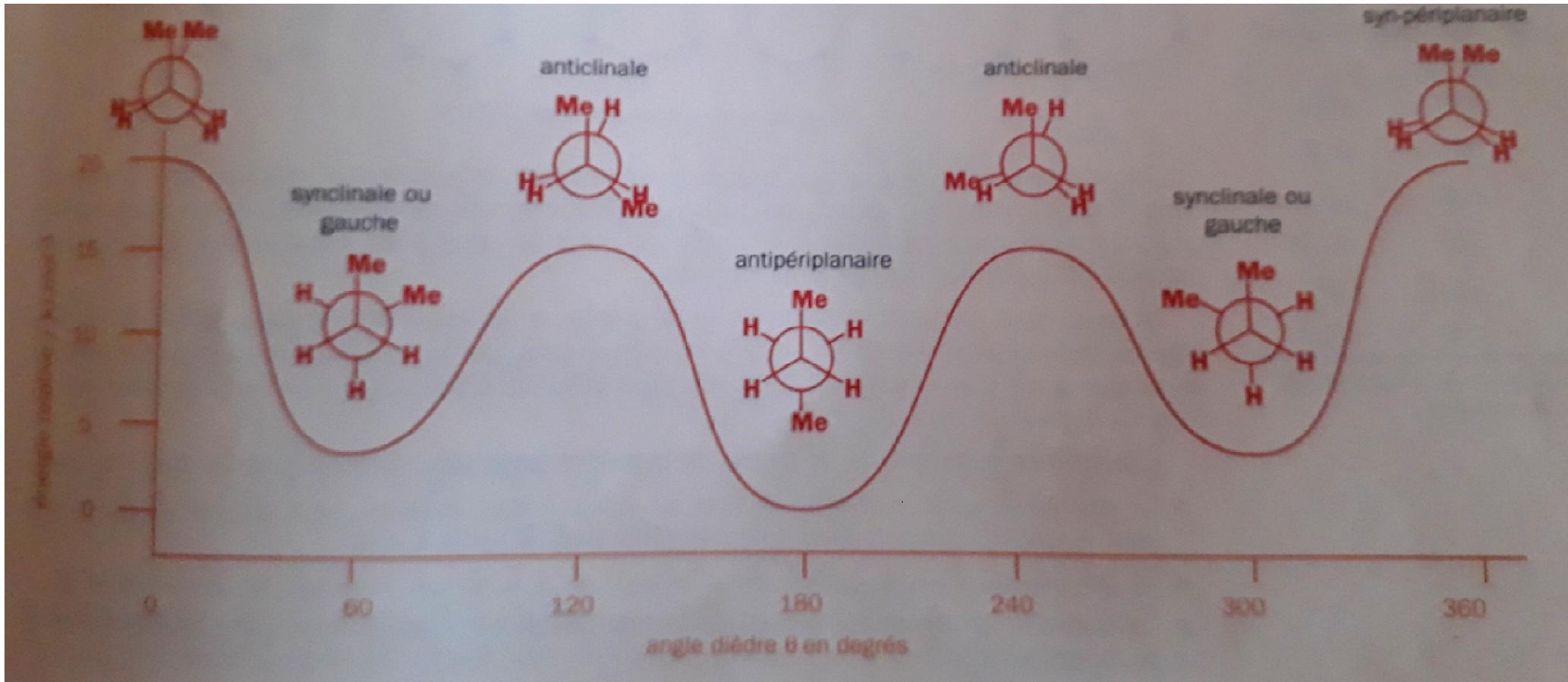
Analyse conformationnelle du butane



Stéréoisomères conformationnels, Conformères, Rotamères: Conformation de quelques molécules :

**Représentation des molécules
L'analyse conformationnelle**

En série acyclique: Analyse conformationnelle du butane

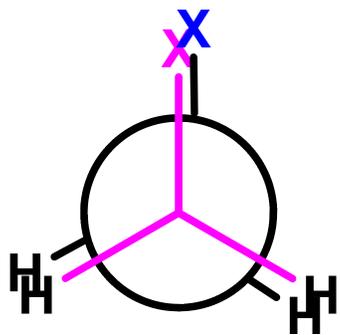


Stéréoisomères conformationnels, Conformères, Rotamères: Conformation de quelques molécules :

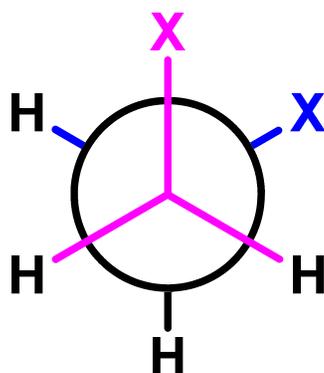
**Représentation des molécules
L'analyse conformationnelle**

En série acyclique:

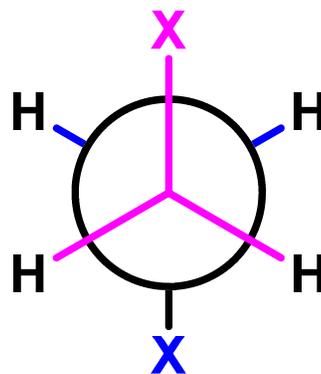
Analyse conformationnelle sp^3-sp^3 : en générale



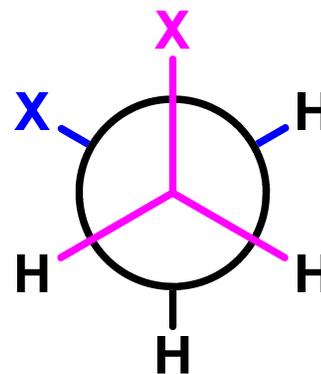
**cis . $\Theta = 0^\circ$
(Totalement éclipsée)**



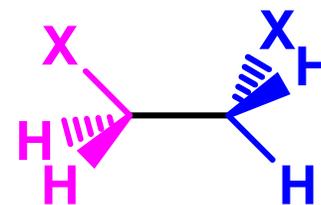
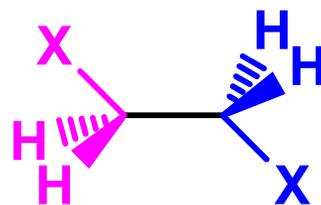
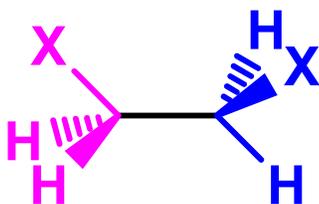
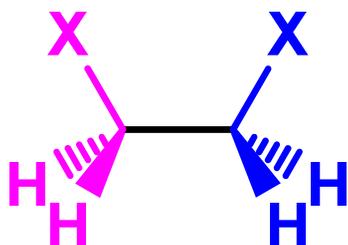
**gauche . $\Theta = 60^\circ$
(Partiellement décalée)**



**anti . $\Theta = 180^\circ$
(Décalée)**

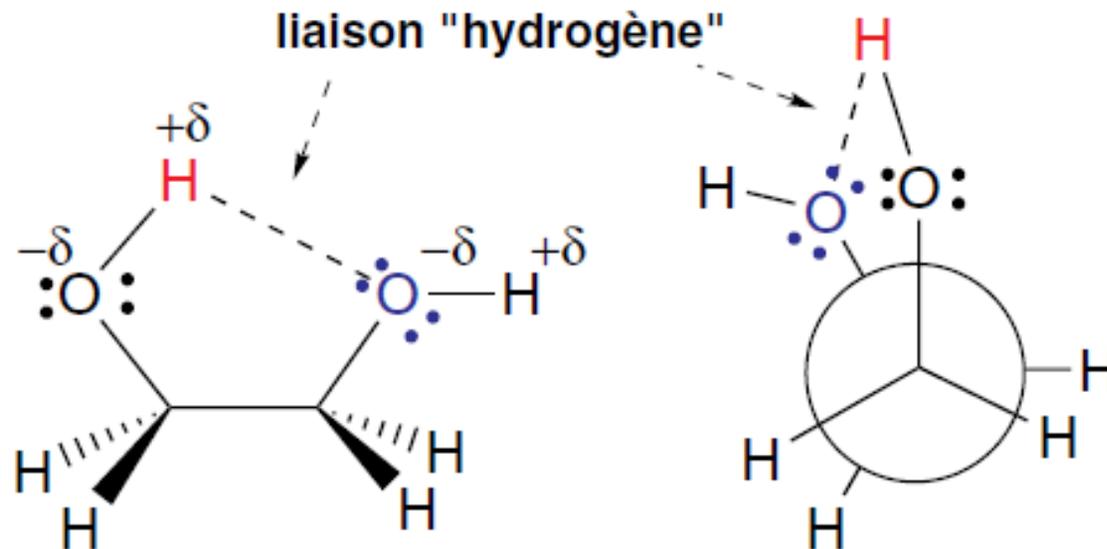


**gauche . $\Theta = 300^\circ$
(Partiellement décalée)**



En série acyclique:

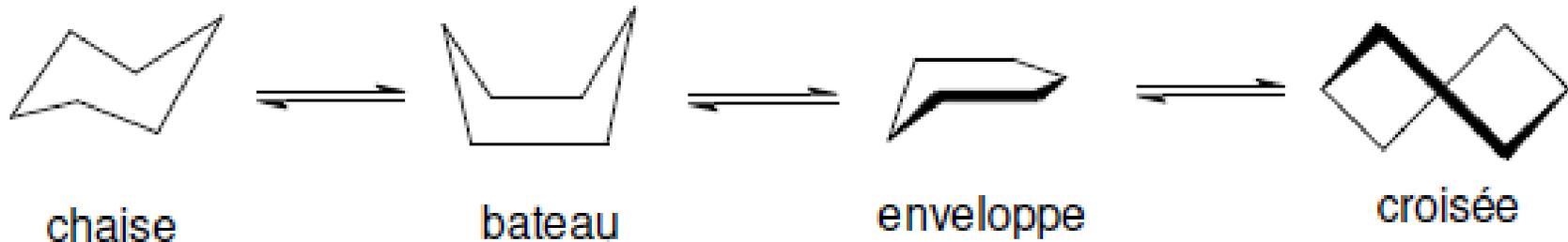
Parfois, des interactions intramoléculaires entre deux fonctions peuvent stabiliser des conformations considérées a priori comme instables. C'est le cas des 1,2-diols ou glycols dont la conformation éclipsée est relativement importante en raison de la création d'une liaison hydrogène entre le H d'un groupe OH qui possède une charge partielle positive, et l'oxygène du second groupe OH, qui, au contraire, possède une charge partielle négative.



En série cyclique:

Analyse conformationnelle du cyclohexane et dérivés

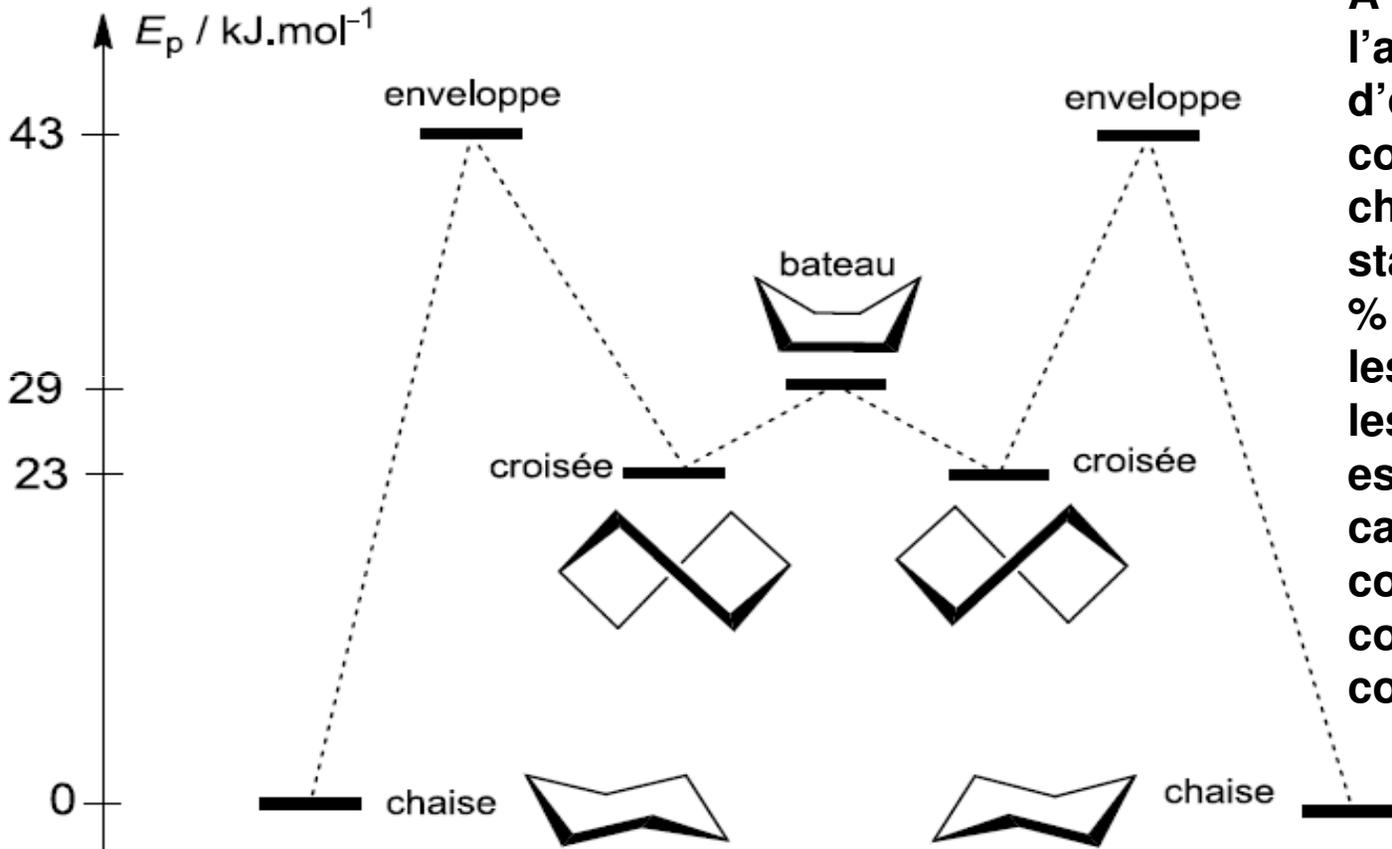
En raison de leur structure cyclique, le cyclohexane et ses dérivés présentent un degré de mobilité moindre que pour les composés acycliques. La conformation stable du cyclohexane est la forme chaise qui s'inverse par rotation autour des liaisons C-C. Cette inversion s'effectue via le passage de conformations instables intermédiaires (demichaise, croisée et bateau).



Stéréoisomères conformationnels, Conformères, Rotamères: Conformation de quelques molécules :

Représentation des molécules L'analyse conformationnelle

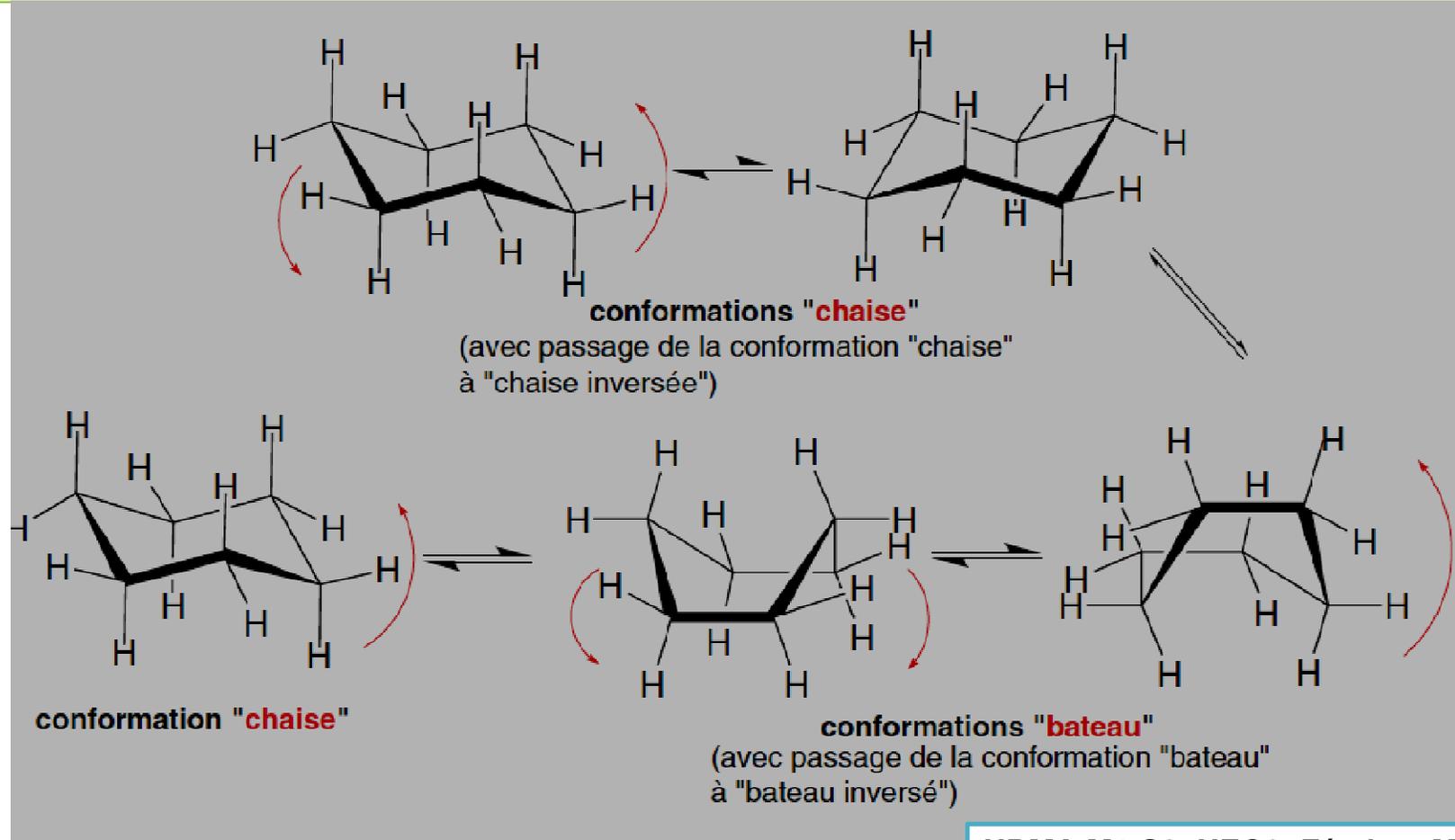
En série cyclique: Analyse conformationnelle du cyclohexane et dérivés



A température ambiante, l'agitation thermique permet d'obtenir toutes les conformations. Les conformations chaises sont de loin les plus stables et les plus abondantes (99 % des molécules). En effet, pour les conformations chaise, toutes les liaisons sont décalées, ce qui est favorable énergiquement. Le cas est différent pour les autres conformations, telles que des conformations bateau et des conformations croisées.

En série cyclique: Analyse conformationnelle du cyclohexane et dérivés

Il peut exister sous 4 conformations principales : 2 conformations rigides appelées « chaise » et 2 conformations flexibles appelées « bateau », en raison de leurs analogies de formes

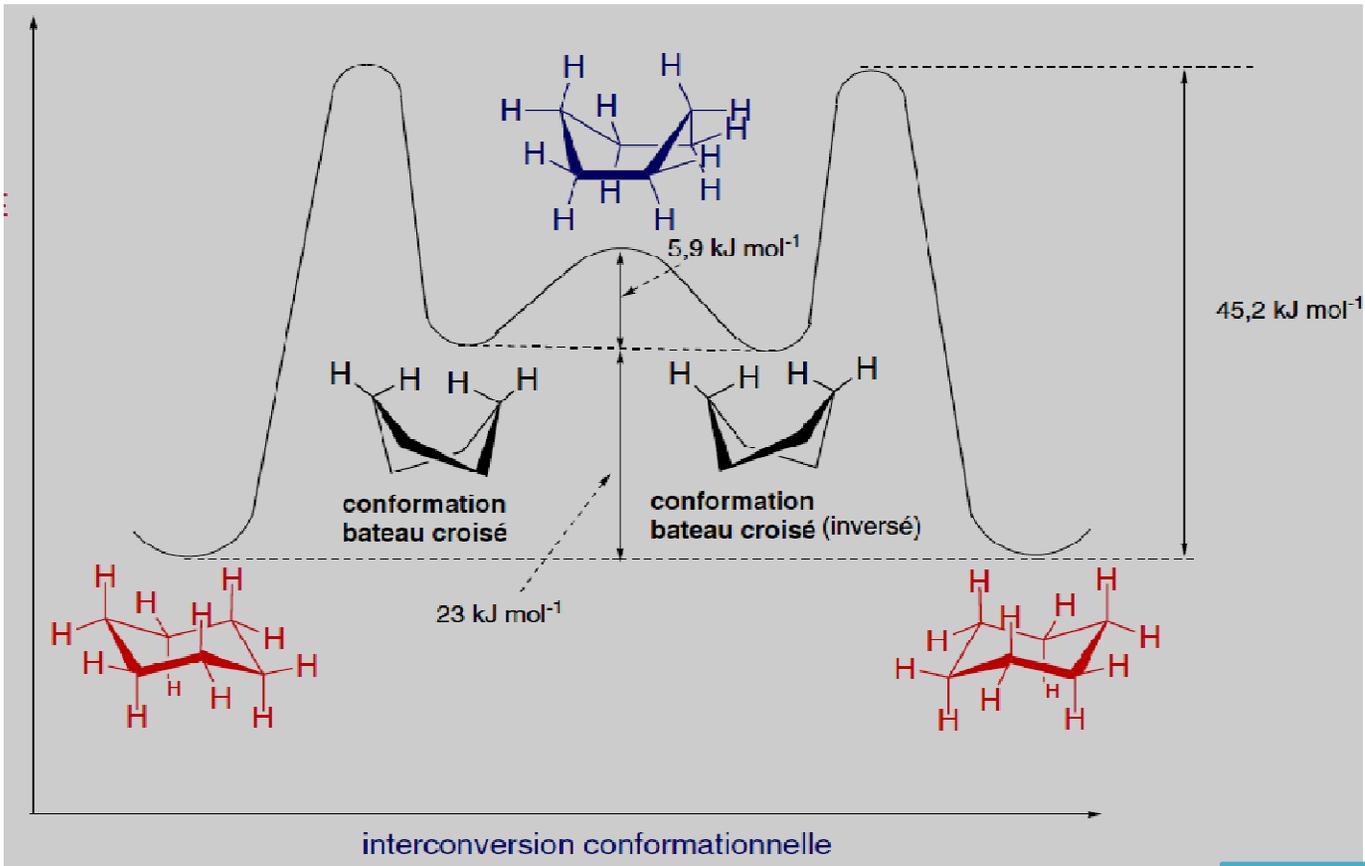
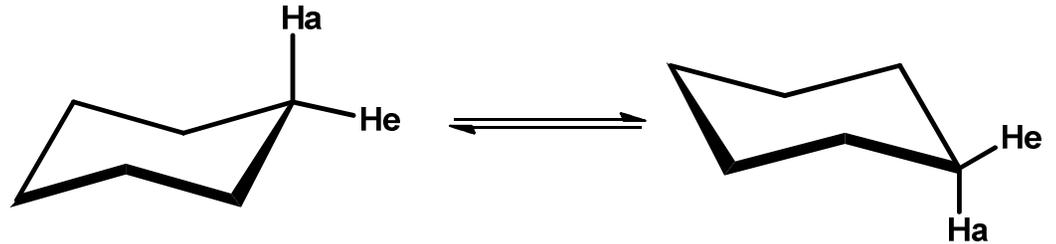


Stéréoisomères conformationnels, Conformères, Rotamères: Conformation de quelques molécules :

**Représentation des molécules
L'analyse conformationnelle**

En série cyclique:

Équilibre conformationnel entre 2 formes 'chaise' (équivalentes)



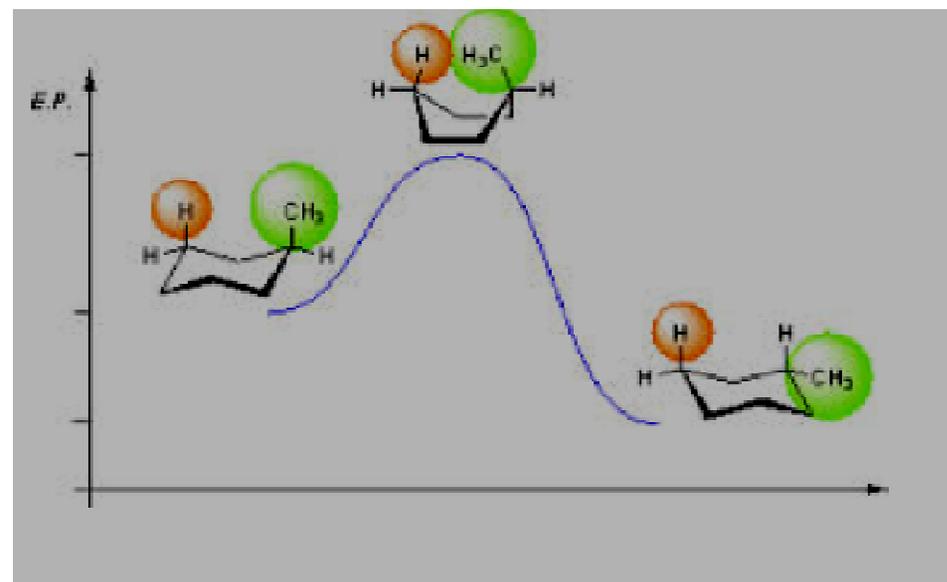
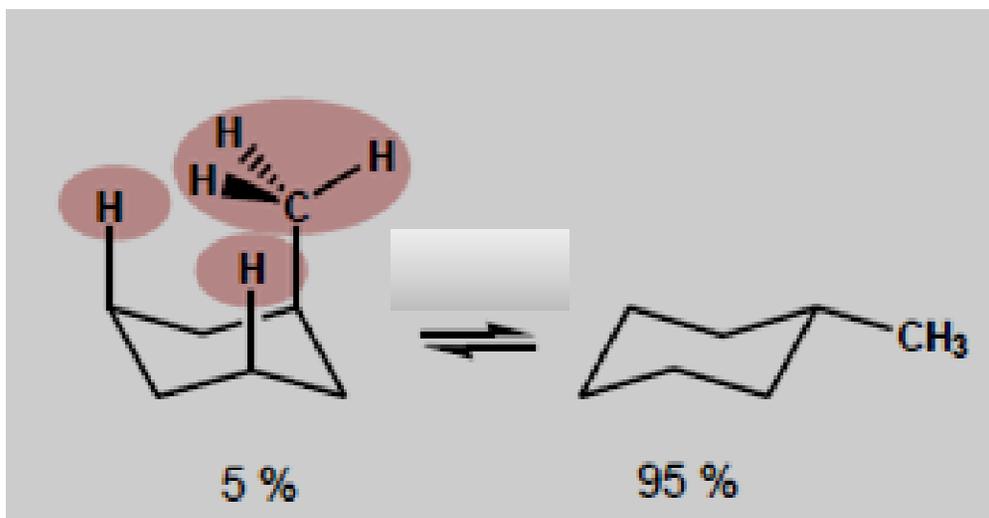
Si on passe de la conformation «chaise » à la conformation « chaise inversée », par rotation autour des liaisons C-C du cycle, les substituants qui étaient axiaux au départ deviendront équatoriaux dans la conformation inversée et vice-versa

Stéréoisomères conformationnels, Conformères, Rotamères: Conformation de quelques molécules :

Représentation des molécules L'analyse conformationnelle

En série cyclique: Cas du cyclohexane monosubstitués

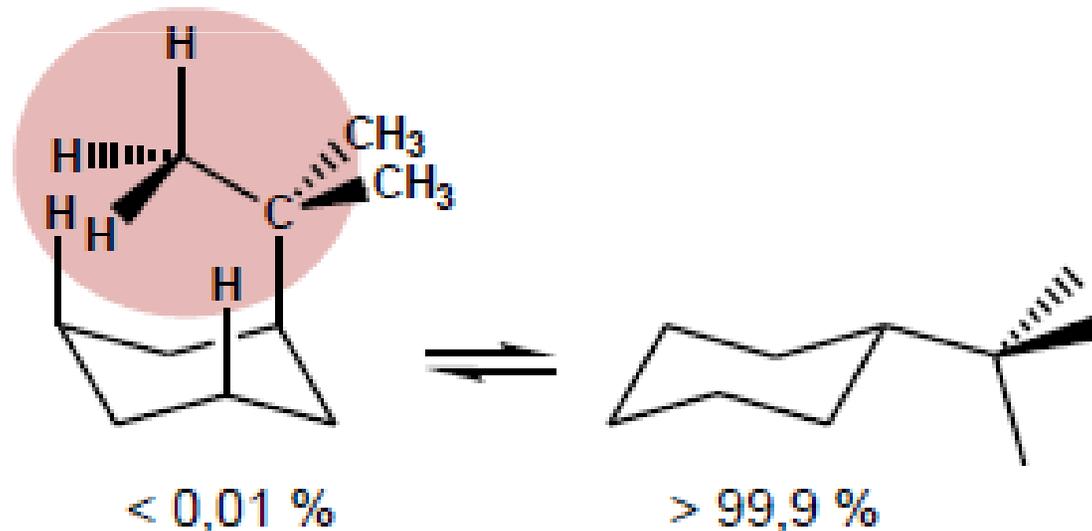
Dans le méthylcyclohexane, un des atomes d'hydrogène est remplacé par un groupe méthyle, qui est nettement plus encombrant qu'un hydrogène. Les deux formes chaise du méthylcyclohexane ne sont plus équivalentes, car dans l'une le groupe méthyle est en position axiale, et dans l'autre en position équatoriale. On constate que les gênes stériques sont moindres en position équatoriale. En effet, si le groupe méthyle est en position axiale, il se trouve relativement proche des deux atomes d'hydrogène axiaux du même côté du plan moyen ; il existe alors une répulsion entre le groupe méthyle et ces atomes d'hydrogène, appelée interaction 1,3-diaxiale.



En série cyclique:

Cas du cyclohexane monosubstitués

Règle générale : on constate que les substituants volumineux se placent préférentiellement en position équatoriale (interactions faibles). Lorsque le cyclohexane est substitué, la forme chaise pour laquelle le substituant se trouve en position équatoriale est la plus stable.



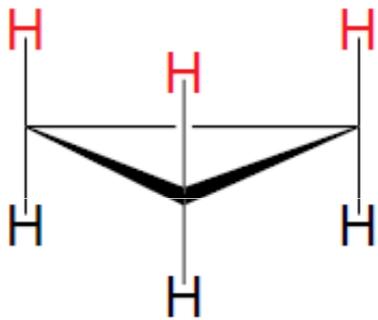
Stéréoisomères conformationnels, Conformères, Rotamères: Conformation de quelques molécules :

Représentation des molécules L'analyse conformationnelle

En série cyclique:

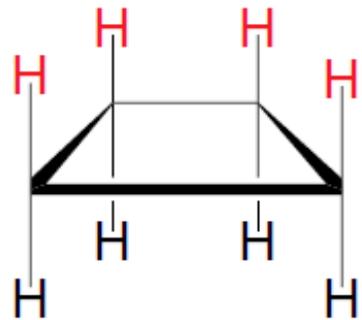
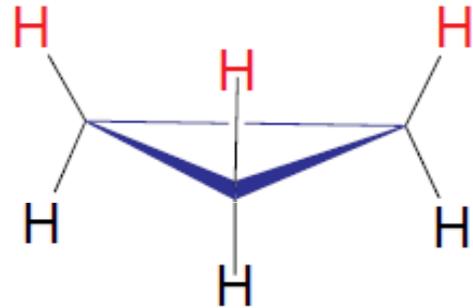
Le cyclopropane ne possède qu'une seule conformation car il est plan tandis que le cyclobutane et le cyclopentane sont en équilibre chacun avec deux conformations qui se situent chacune dans deux plans, dites « en enveloppe » dans le cas du cyclopentane

Autres cas:



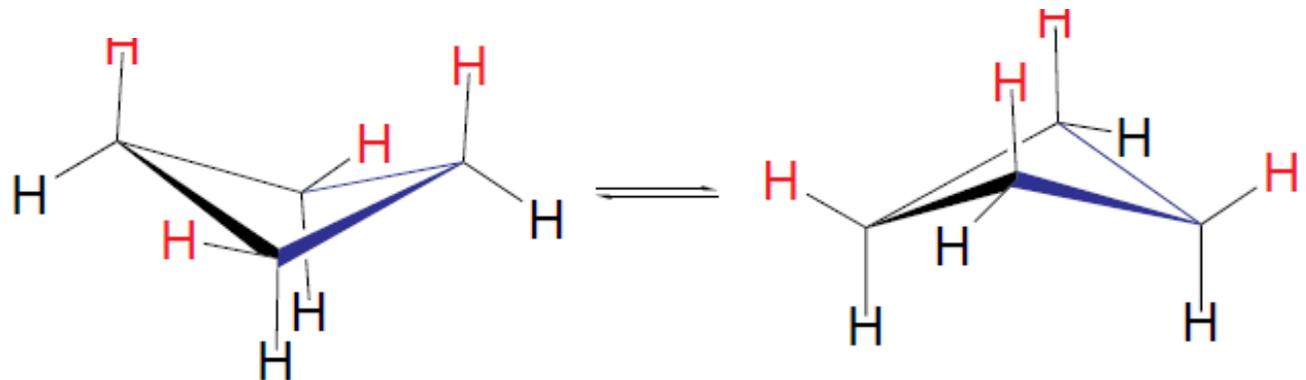
cyclopropane

représente:



cyclobutane

représente:



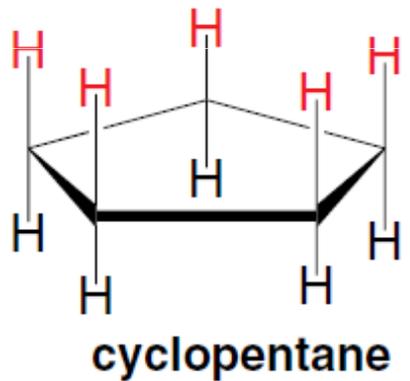
Stéréoisomères conformationnels, Conformères, Rotamères: Conformation de quelques molécules :

**Représentation des molécules
L'analyse conformationnelle**

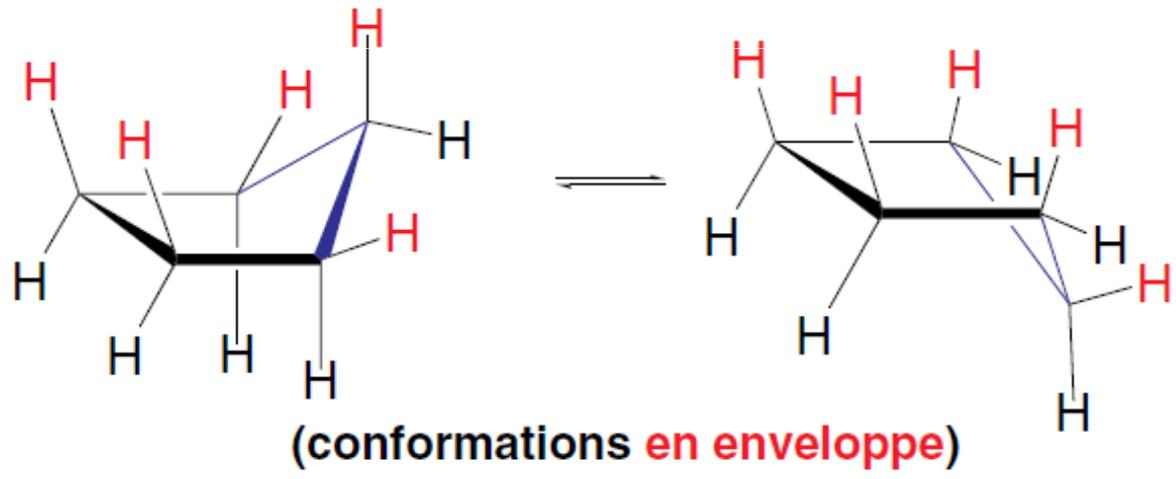
En série cyclique:

Autres cas:

Le cyclopropane ne possède qu'une seule conformation car il est plan tandis que le cyclobutane et le cyclopentane sont en équilibre chacun avec deux conformations qui se situent chacune dans deux plans, dites « en enveloppe » dans le cas du cyclopentane



représente:



Isomérisation

Stéréoisomérisation

Isomérisation de constitution

Stéréoisomérisation de conformation

Stéréoisomérisation configuration

Position

Fonction

Chaîne

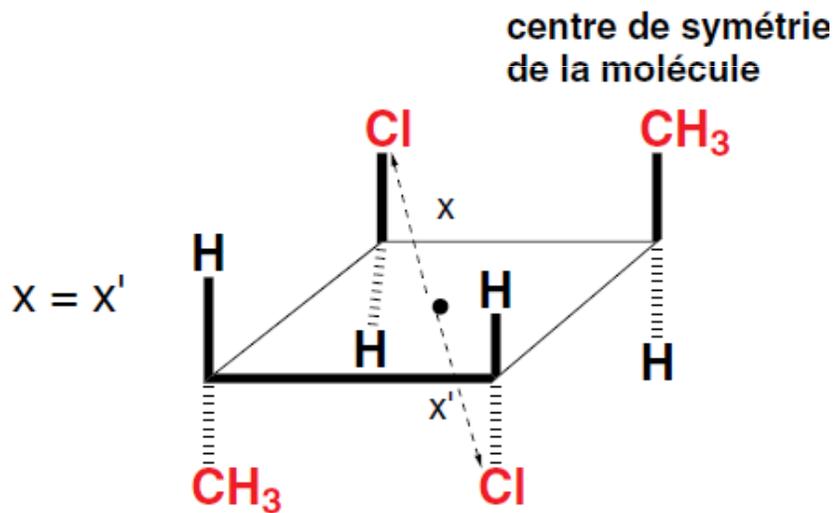
Diastéréoisomères

Enantiomères

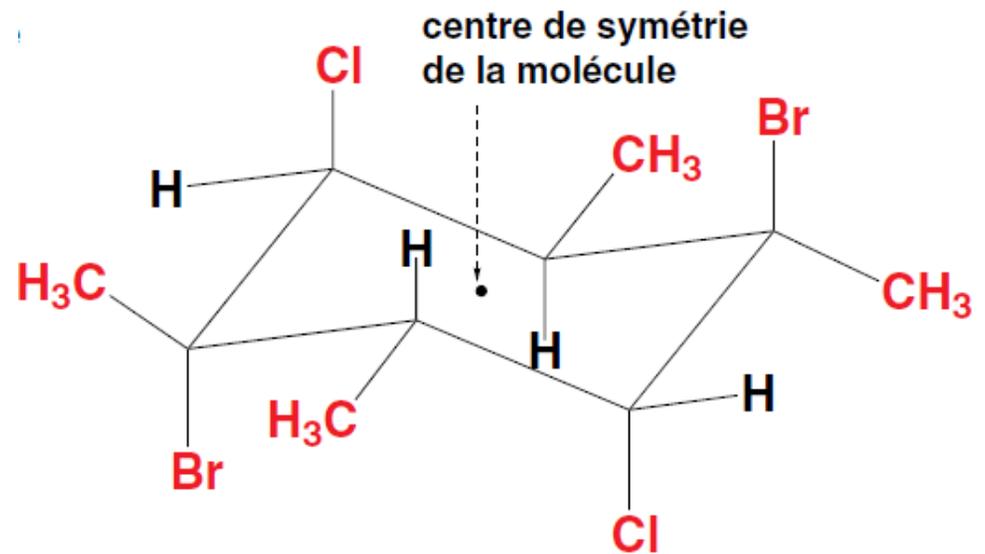
Représentation des molécules Éléments de symétrie

Centre de symétrie moléculaire (ou centre d'inversion):

Si d'un point de l'espace, on peut faire correspondre des atomes identiques par une ligne passant par ce point et éloignés d'une distance égale de ce point, et cela pour tous les atomes qui constituent la molécule, ce point est le centre de symétrie de la molécule.



trans -1,3-dichloro-*trans*-2,4-diméthylcyclobutane

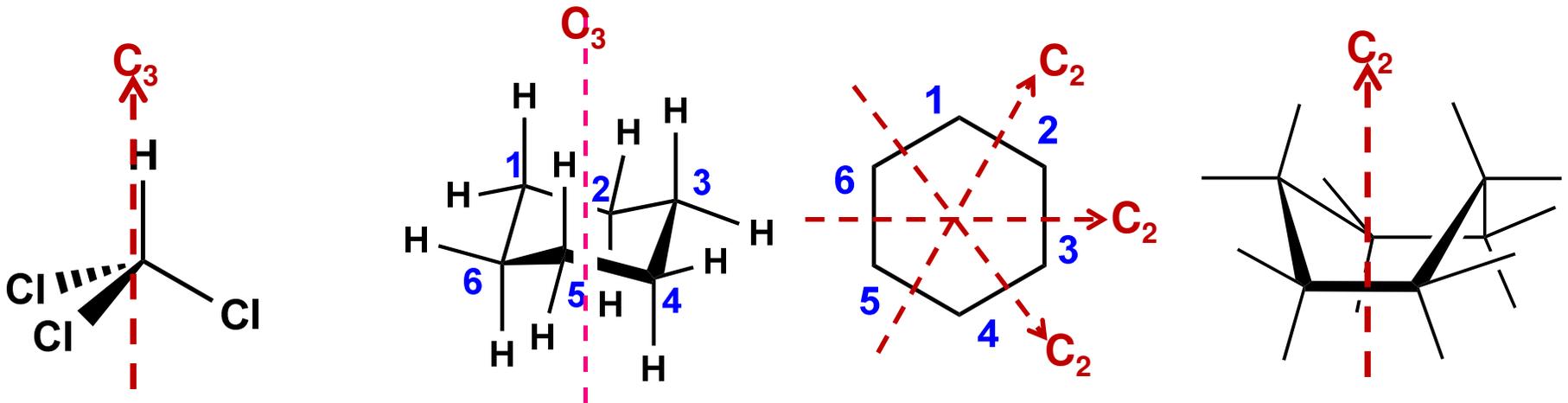


1,4-dibromo-2,5-dichloro-1,3,4,6-tétraméthyl-cyclohexane

Représentation des molécules Éléments de symétrie

Axe de symétrie moléculaire (noté C_n):

Un axe de symétrie est d'ordre n pour une molécule si, après rotation de cette molécule d'un angle de $2\pi/n$ autour de cet axe on obtient une entité superposable à l'initiale. Si plusieurs axes de symétrie sont présents, l'axe d'ordre le plus élevé est nommé axe principal.



Pour le chloroforme, après avoir tourné d'un angle de $2\pi / 3$ autour de l'axe, la représentation de la molécule est superposable à l'initiale donc axe C_3 .

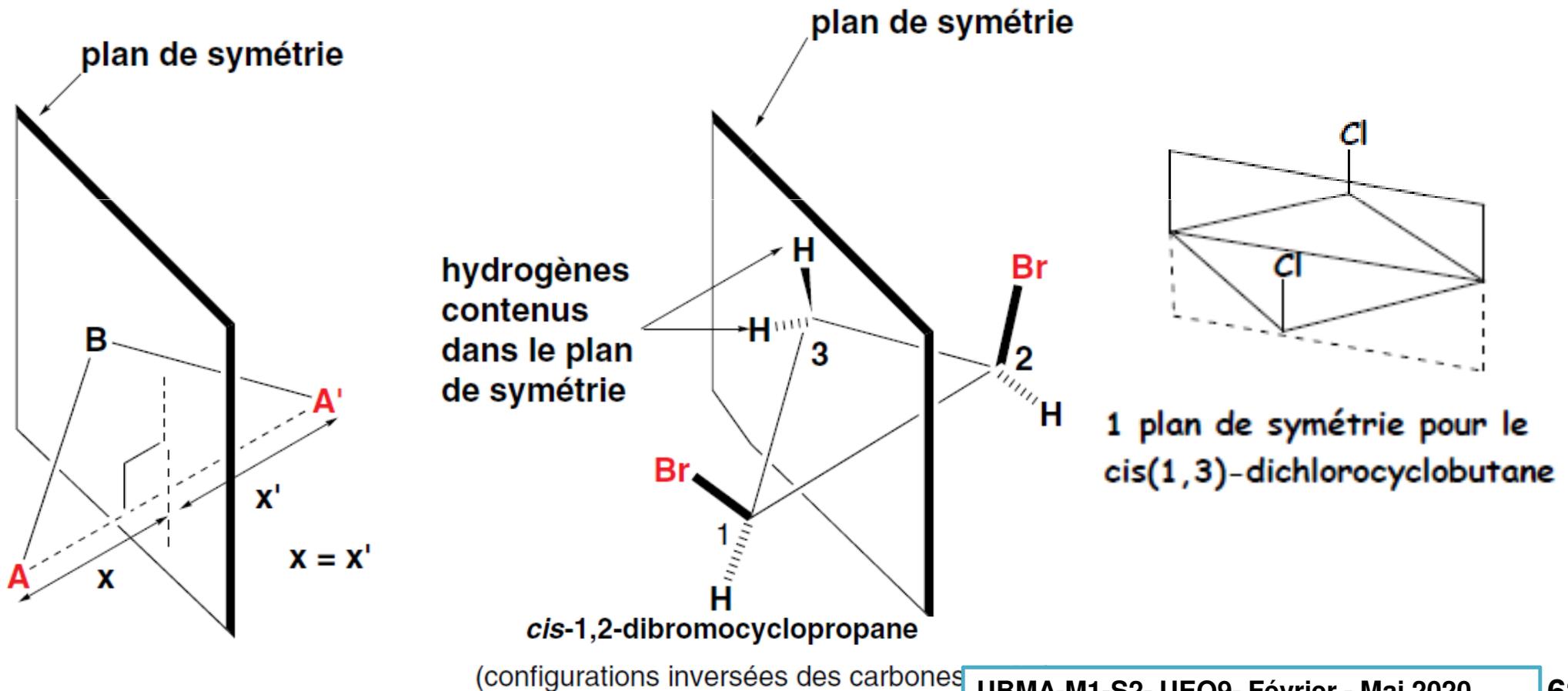
Pour le cyclohexane (Conformation chaise): 1 axe C_3 passant par le centre du cycle et 3 axes C_2 perpendiculaires au premier passant par les milieux de deux liaisons C-C parallèles.

Pour le cyclohexane (Conformation bateau): 1 axe C_2 passant par le centre du cycle.

Représentation des molécules Éléments de symétrie

Plan de symétrie moléculaire (noté σ):

Une molécule possède un plan de symétrie si la réflexion des atomes A, B, C...situés d'un côté de ce plan, associe à chacun d'eux des atomes identiques A', B', C'..., mais de structures inversées (configurations inversées pour les atomes tri ou tétravalents).

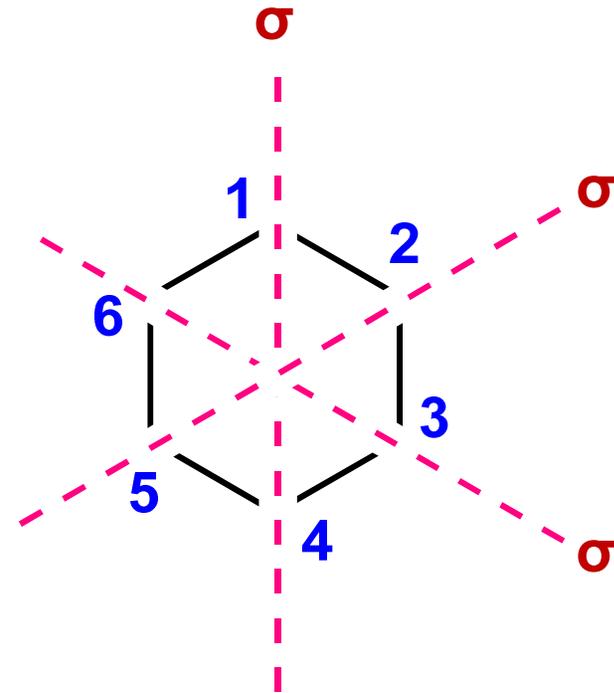
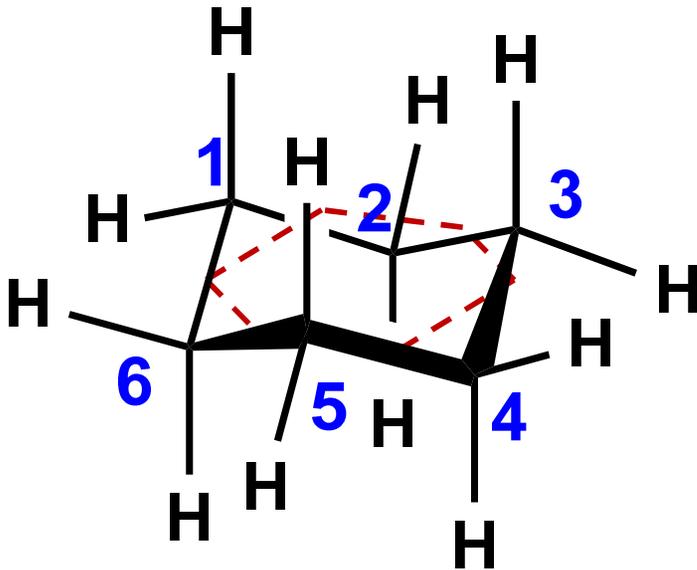


Représentation des molécules

Éléments de symétrie

Plan de symétrie moléculaire (noté σ):

Une molécule peut avoir plusieurs plans de symétrie.....



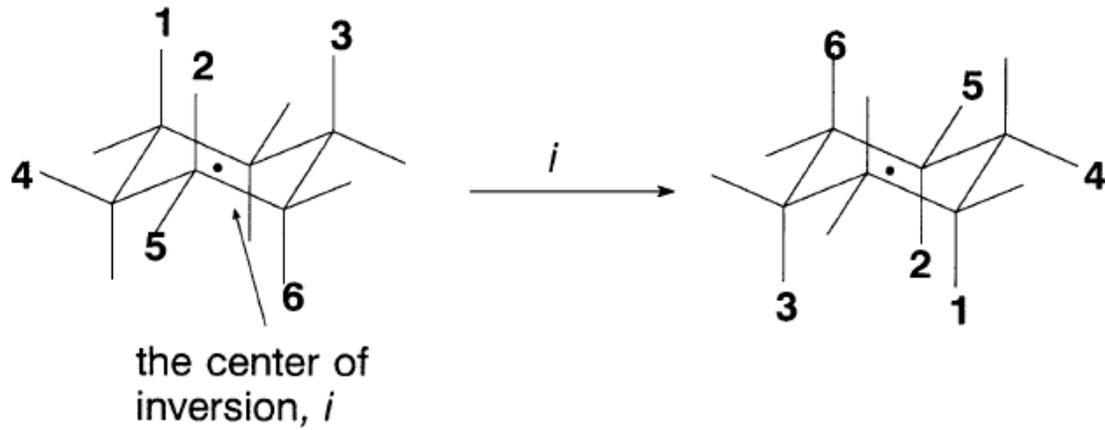
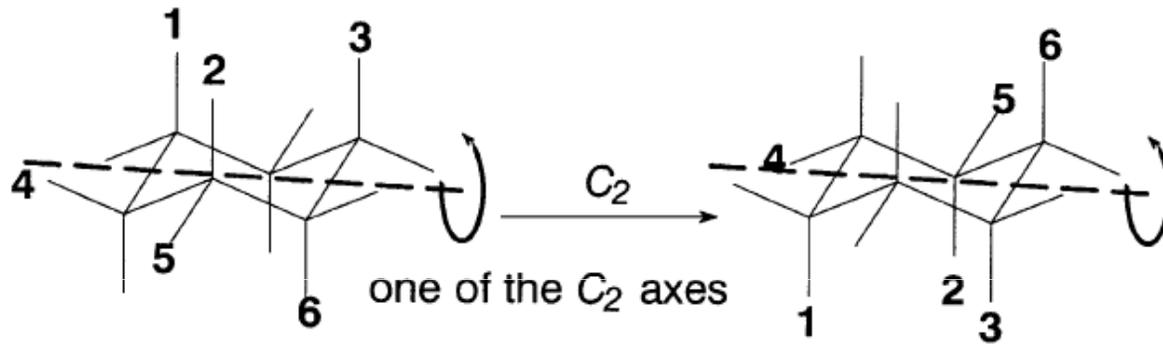
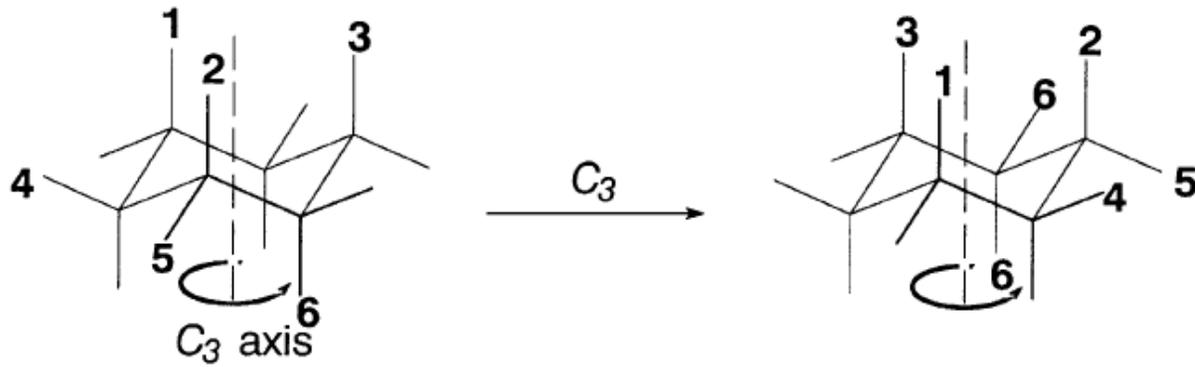
Axe de rotation – réflexion (noté S_n) (axe de symétrie alternant, impropre)

Un axe de rotation-réflexion ou axe alternant de symétrie d'ordre n , noté S_n , est un axe tel que si on fait tourner le modèle de $360^\circ/n$ autour de l'axe suivi d'une réflexion sur un plan perpendiculaire à cet axe, chaque partie du modèle initial, rencontre une partie équivalente dans la molécule qui a subi la rotation-réflexion.

La présence ou l'absence de l'opération de rotation-réflexion pour une molécule est importante car elle conditionne l'existence des énantiomères.

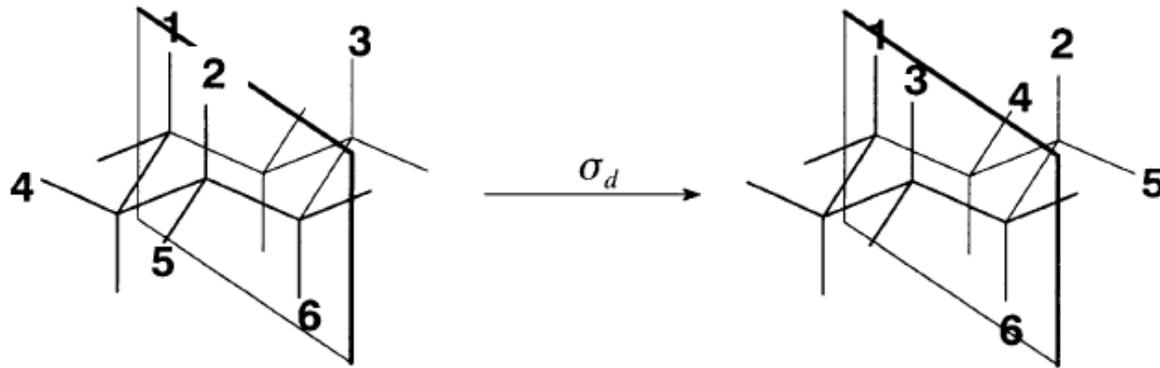
Représentation des molécules

Éléments de symétrie

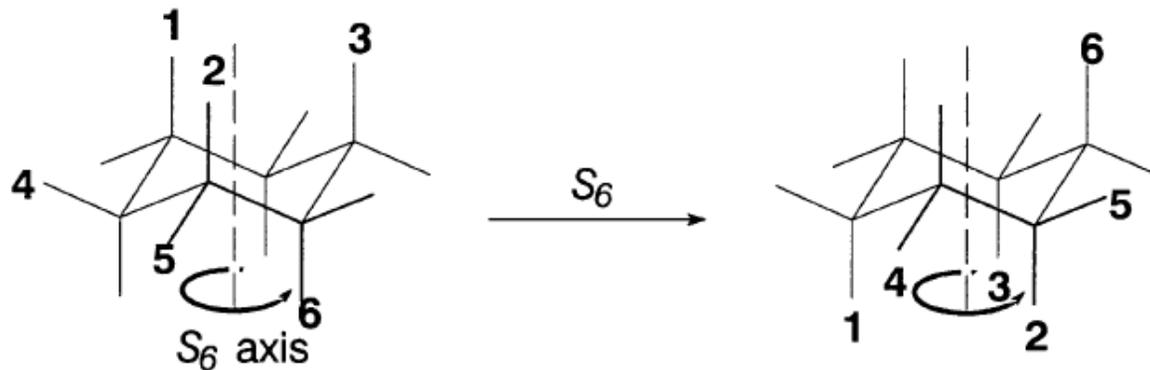


Représentation des molécules

Éléments de symétrie



one of the *mirror* planes



Les éléments de **chiralité** tels qu'un **atome asymétrique**, un **axe de chiralité**, un **plan de chiralité** sont des éléments **chirotopes** car ils induisent la chiralité.

Ce sont des éléments **stéréogènes**, ou stéréocentres qui donnent naissance à des **stéréoisomères**.

Configuration: Définitions et rappels

Les stéréoisomères configurationnels sont des stéréoisomères qui se différencient par leurs configurations.

Configuration relative pour les isomères géométriques: configuration de tout élément stéréogène par rapport à tout autre élément stéréogène contenu dans la même entité moléculaire: *Z et E; cis et trans.....*

Configuration absolue pour les isomères optiques: décrit l'arrangement spatial unique des atomes selon les règles CIP.

La disposition fixée et relative des substituants d'un atome dans l'espace définit sa configuration. Ce terme s'applique plus particulièrement aux atomes au moins trivalents ayant des substituants tous différents entre eux, et susceptibles de créer un centre chiral.

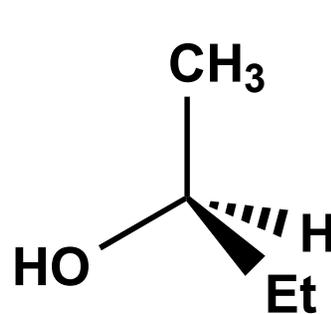
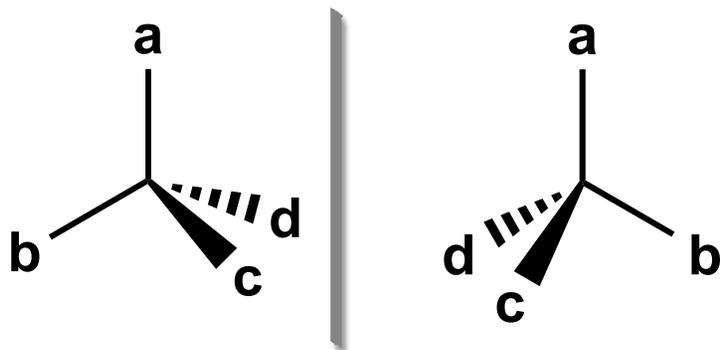
Le passage d'un stéréoisomère configurationnel à un autre exige la rupture d'au moins deux liaisons et la création de deux nouvelles.

La chiralité centrale

Représentation des molécules Éléments dissymétrie: Chiralité

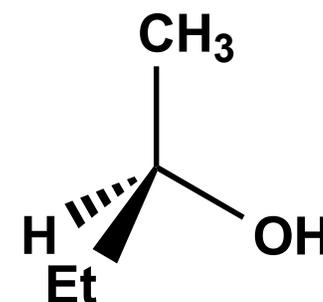
Un seul centre chiral: *Enantiométrie*

Cas du carbone: Structure tétraédrique, Hybridation sp^3 , 4 substituants différents.



(*S*)-Butan-2-ol

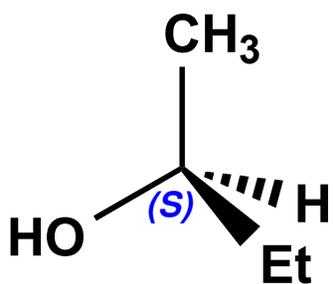
$$[\alpha]_D^{25} = +23.52^\circ$$



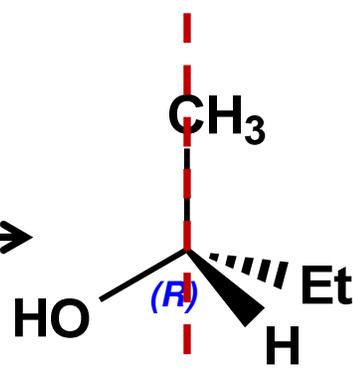
(*R*)-Butan-2-ol

$$[\alpha]_D^{25} = -23.52^\circ$$

Paire d'énantiomères

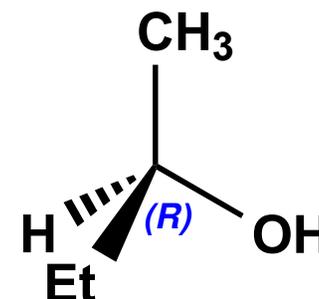


Permutation de
deux substituants



Rotation autour de

≡
≡
≡
l'axe C-CH₃



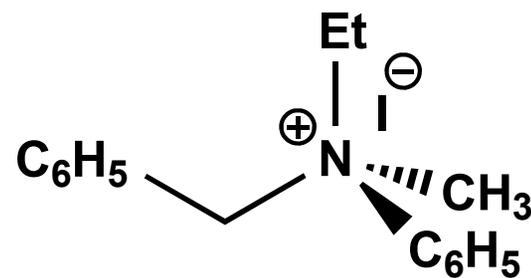
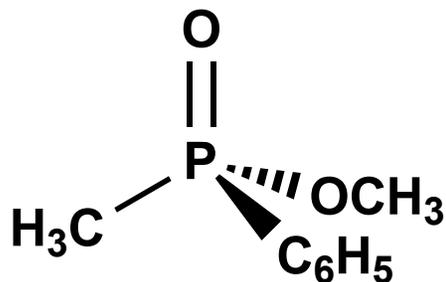
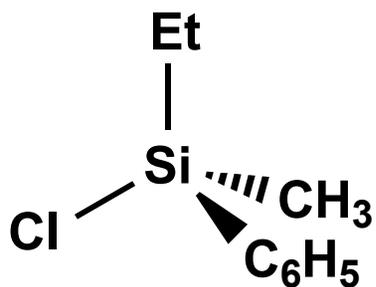
Un seul centre chiral: *Enantiométrie*

Cas du carbone: *Structure tétraédrique, Hybridation sp^3 , 4 substituants différents.*

Un nombre impair de permutations de deux substituants inverse la configuration du carbone asymétrique. Un nombre pair de permutations de deux substituants conserve la configuration du carbone asymétrique.

Autres cas: *Structure tétraédrique, Hybridation sp^3 , 4 substituants différents.*

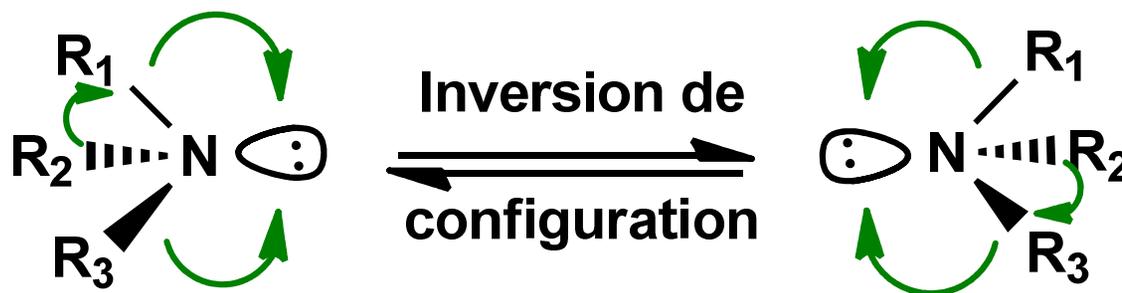
Le silicium (Si), Le germanium (Ge), l'étain (Sn), atomes tétravalents, la création d'un centre chiral est possible. On peut y ajouter l'azote, trivalent, sous forme de sel quaternaire (dans la mesure où les quatre groupes substituants sont différents), le phosphore (P) et l'arsenic (As), respectivement, sous formes de sels de phosphonium et de sels d'arsonium.



Un seul centre chiral: *Enantiométrie*

Cas particuliers: Structures tétraédriques à coordinance 3

Pour les dérivés d'atomes trivalents comme l'azote, le phosphore ou l'arsenic, qui ont chacun un doublet libre, il existe un phénomène particulier qui limite la chiralité de leurs dérivés substitués par trois groupes différents. Il s'agit de **l'inversion de configuration**.



Amine II^{aire}: R₁ et R₂ = Alkyle
R₃ = H

Amine III^{aire}: R₁, R₂ et R₃ = Alkyle

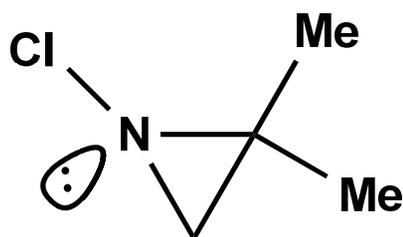
Ce phénomène est très rapide pour les dérivés de l'azote, mais moins rapide pour les dérivés du phosphore et lent pour ceux de l'arsenic.

Séparation impossible des deux énantiomères. Molécule optiquement inactive par compensation.

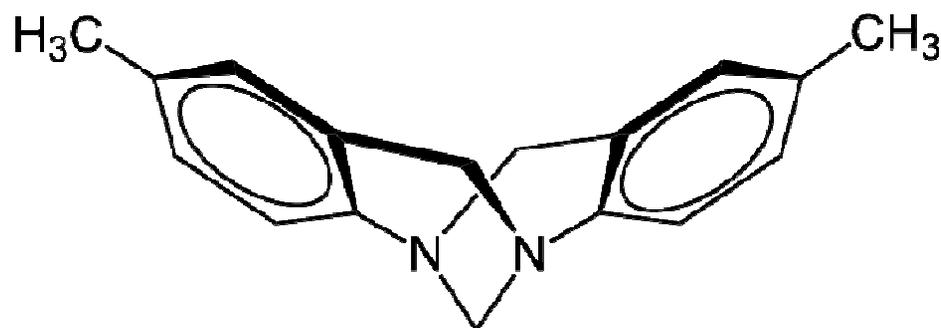
Un seul centre chiral: *Enantiomérisation*

Cas particuliers: Structures tétraédriques à coordinance 3

Quand cette inversion est bloquée, dans le cas de structures rigides, cycliques, il est possible de séparer les deux énantiomères.



N-chloro-2,2-diméthylaziridine



Base deTröger

Un seul centre chiral: *Enantioméris*

Nomenclature absolue de Cahn, Ingold et Prelog (CIP)

Ce système CIP permet de désigner les énantiomères et de nommer séparément la configuration de chacun des éléments de chiralité des molécules. Il repose sur un ensemble de règles de classement des quatre coordonnés attachés au centre chiral selon une séquence spécifique.

1- Les quatre substituants d'un atome tétraédrique asymétrique Y (a,b,c,d) sont classés dans un ordre de priorité $a > b > c > d$ fixé par les **sous règles de séquence**.

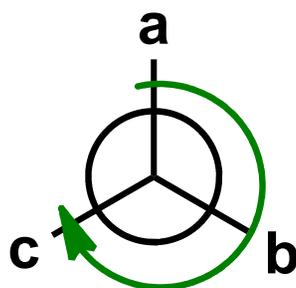
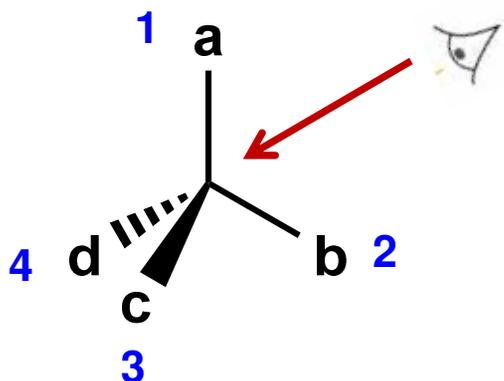
2- Regarder ensuite le triangle formé à partir des substituants classés 1, 2 et 3 selon leur ordre de priorité, de telle sorte que le quatrième substituant soit situé derrière le plan de ce triangle, par rapport à l'observateur. Si toutes ces conditions sont respectées, le sens de la rotation qui permet de passer du carbone 1 au carbone 2 donne la configuration du carbone asymétrique.

Lorsque la rotation s'effectue dans le sens des aiguilles d'une montre (vers la droite) le carbone est dit de configuration absolue *R*. Dans le cas contraire, vers la gauche, le carbone asymétrique est dit de configuration absolue *S*

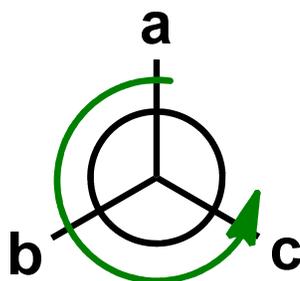
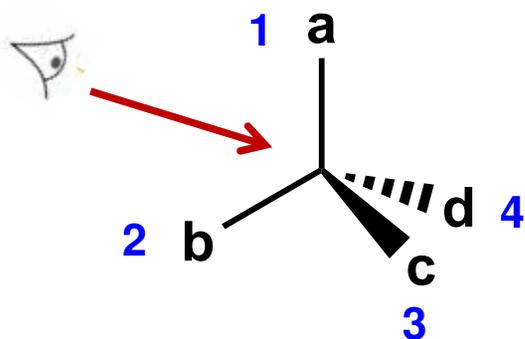
La chiralité centrale

Un seul centre chiral: *Enantiométrie*

Nomenclature absolue de Cahn, Ingold et Prelog (CIP)



Voir la séquence a,b,c dans le sens des aiguilles d'une montre, l'atome Y est dit **(R)** (rectus = droit)



Dans le cas contraire, sens inverse des aiguilles d'une montre, cet atome est dit **(S)** (sinister = gauche)

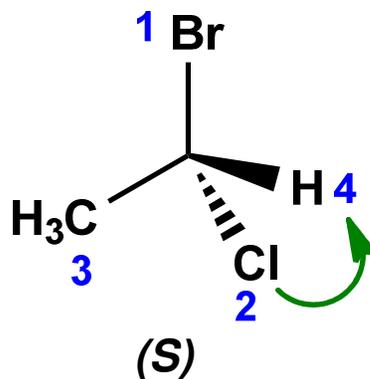
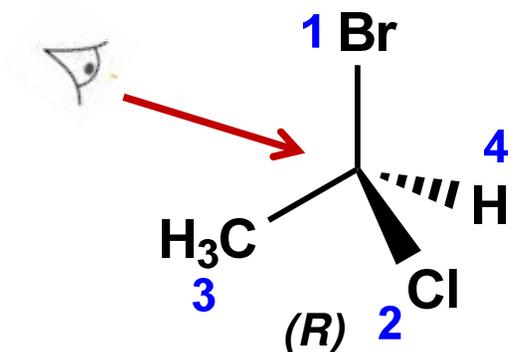
Un seul centre chiral: *Enantiométrie*

Nomenclature absolue de Cahn, Ingold et Prelog (CIP)

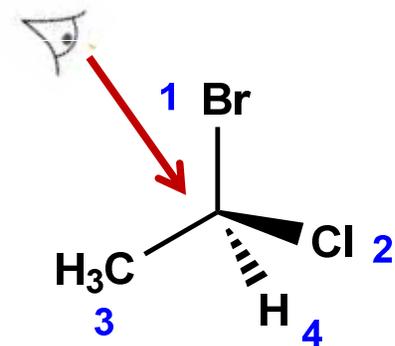
Sous règle 1 : ordre de priorité

Un atome de numéro atomique supérieur précède celui de numéro atomique inférieur.

$I > Br > Cl > S > P > F > O > N > C > H > \text{doublet}$



Une permutation
Puis je lui attribue la
configuration inverse



$(R) \Rightarrow$ la vraie configuration est (S)

Astuce: lorsque le dernier substitution est en avant du plan on lui attribue la configuration puis on l'inverse.

La chiralité centrale

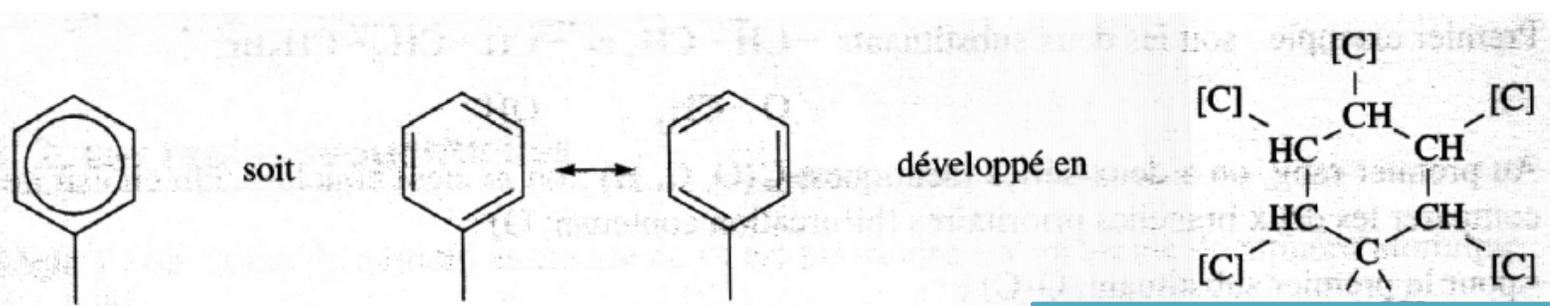
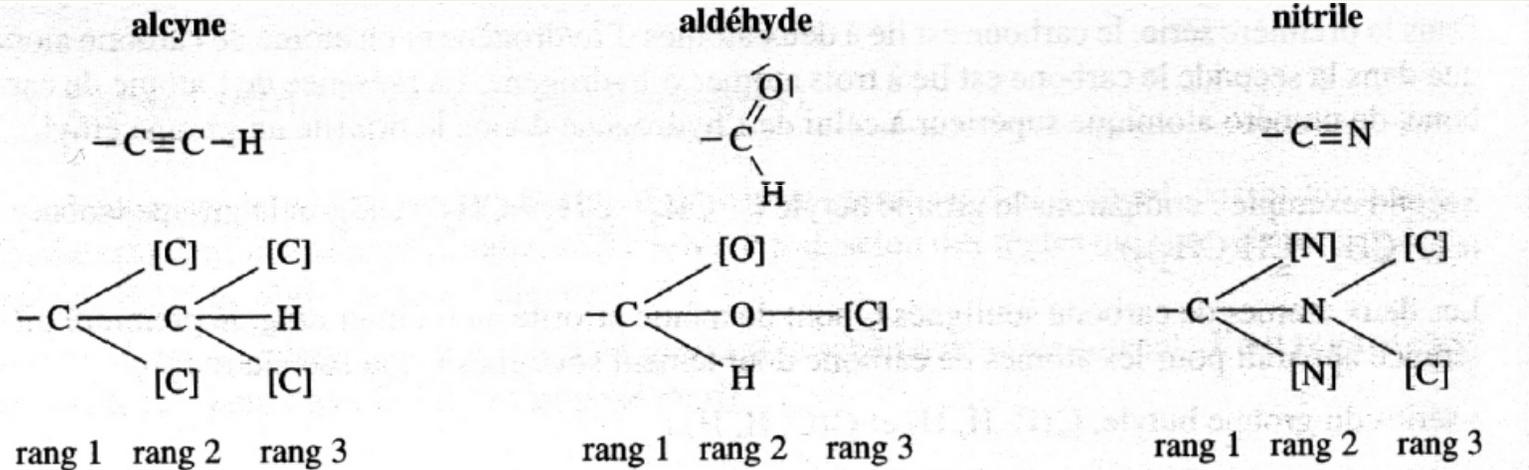
Représentation des molécules Éléments dissymétrie: Chiralité

Un seul centre chiral: *Enantiométrie*

Nomenclature absolue de Cahn, Ingold et Prelog (CIP)

Sous règle 3 : cas des liaisons multiples

On ouvre fictivement la double liaison. On fait apparaître à chaque extrémité l'atome antagoniste ramené à sa valence normale par saturation avec des atomes fantômes de numéro atomique zéro.



Un seul centre chiral: *Enantiométrie*

Nomenclature absolue de Cahn, Ingold et Prelog (CIP)

Règles complémentaires:

a) Les isotopes substituants un centre de chiralité sont classés selon l'ordre décroissant de leur masse atomique.

tritium > deutérium > hydrogène

$C^{13} > C^{12}$

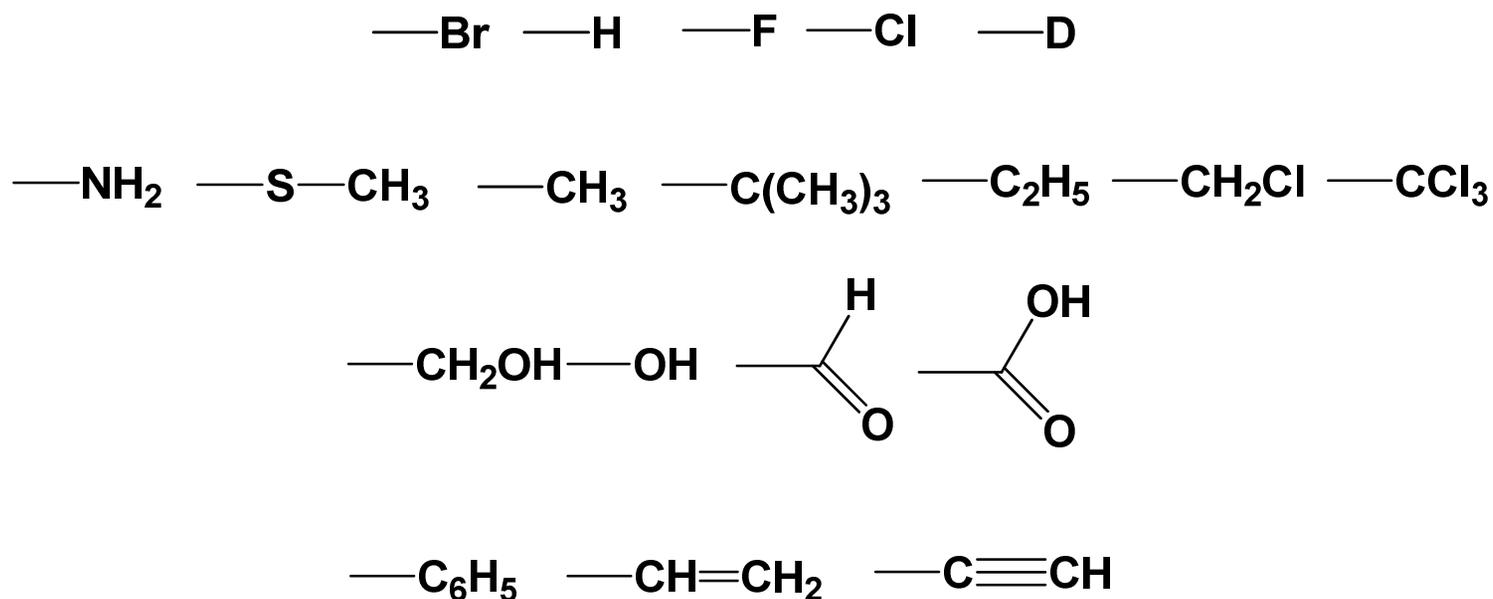
2) Pour les substituants porteurs d'atomes asymétriques de même constitution et de configuration différentes, un groupe de configuration *R* précède un substituant de configuration *S*.

Pour les paires de configuration différentes: une paire de *RR* (ou *SS*) précède une paire *RS* (ou *SR*).

3) Un groupe de séquence *cis* (*Z* : substituants de plus haute priorité (selon CIP) pour chaque carbone éthylénique sont du même côté de la double liaison) précède un groupe de séquence *trans* (*E*)

Un seul centre chiral: *Enantiométrie*

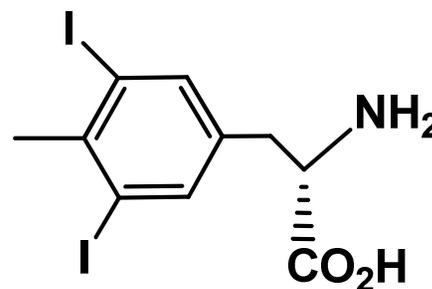
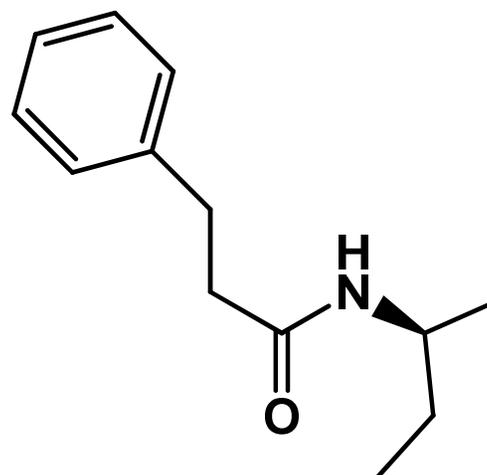
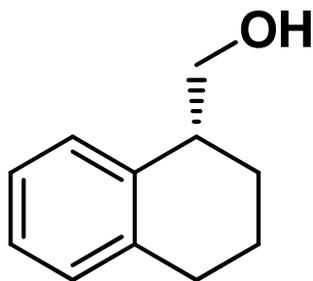
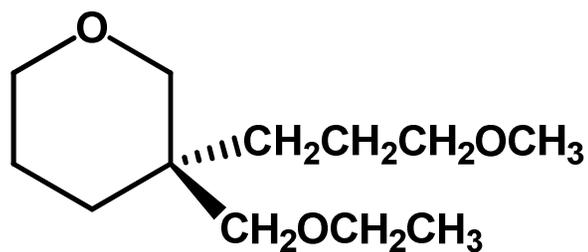
Nomenclature absolue de Cahn, Ingold et Prelog (CIP): Application



La chiralité centrale

Un seul centre chiral: *Enantiométrie*

Nomenclature absolue de Cahn, Ingold et Prelog (CIP): Application



Un seul centre chiral: *Enantiométrie*

Nomenclature absolue dans la représentation de Fischer:

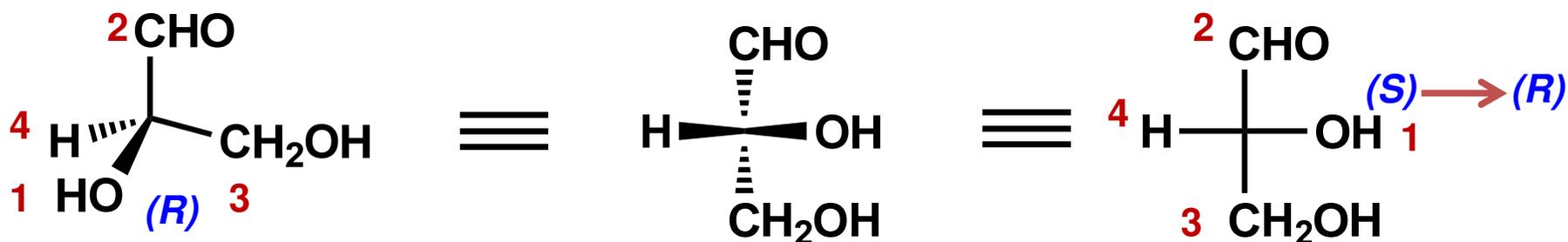
Projection utilisée essentiellement pour représenter les configurations des glucides et des amino-acides.

Par convention :

On dispose verticalement la chaîne principale de la molécule en plaçant le substituant le plus oxydé vers le haut (carbone 1). La chaîne principale contenant les trois atomes de carbone est disposée verticalement (fonction aldéhyde plus oxydée vers le haut).

Les substituants disposés verticalement dans la projection de Fischer sont situés en arrière du plan de la feuille.

Inversement, les substituants apparaissant horizontalement dans la projection de Fischer sont situés en avant du plan de la feuille.



Projections à utiliser avec précaution car, une rotation de 180° dans le plan ne modifie pas la configuration mais une rotation de 90° dans le plan ou de 180° hors du plan nous donnerait une inversion de configuration.

Un seul centre chiral: *Enantiométrie*

Pouvoir rotatoire spécifique: Le pouvoir rotatoire spécifique est une constante pour un énantiomère donné, dans des conditions définies précises :

- nature du solvant,
- longueur d'onde de la lumière monochromatique utilisée λ .
- température T (le plus souvent 278 K = 25 °C)

$$[\alpha]_{\lambda}^t = \frac{\alpha}{l \cdot c}$$

- ↪ Si $\alpha > 0$, la substance est dite dextrogyre (+)
- ↪ Si $\alpha < 0$, la substance est dite levogyre (-)
- ↪ Le pouvoir rotatoire d'un mélange racémique est nul par compensation.

$$\text{Pureté optique (PO \%)} = ([\alpha]_{\text{Obs}} / [\alpha]_{\text{pur}}) \times 100$$

$$\text{Pureté énantiomérique (ee \%)} = (R-S/R+S) \times 100$$

ee a la même valeur que PO

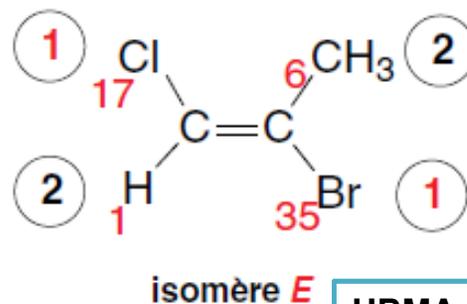
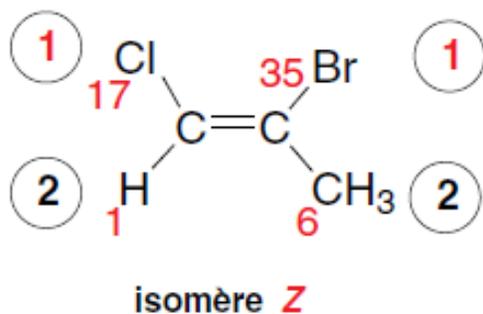
Deux centres chiraux ou plus:

Définition (énantiomères, diastéréoisomère):

- Les énantiomères et les diastéréoisomères sont des structures que l'on peut définir comme des configurations stéréo-isomères.
- Les diastéréoisomères ne sont pas forcément chiraux....Diastéréoisomères dus à la présence d'une double liaison, et d'autres liés à la présence d'un cycle, et autres dus à la présence de plusieurs centres asymétriques.

Isomérisme géométrique: Diastéréoisomérisme Z/E et cis/trans

Nomenclature relative E (entgegen) et Z (zusammen): Composés éthyléniques. On classe les substituants à chaque extrémité de la double liaison par priorité décroissante (règle de CIP) ; La configuration sera **Z** si les mêmes substituants sont situés du même côté de la double liaison et **E** s'ils le sont de part.

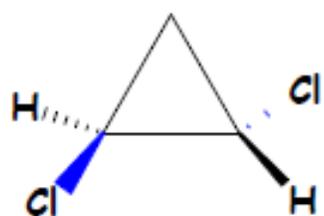


Deux centres chiraux ou plus:

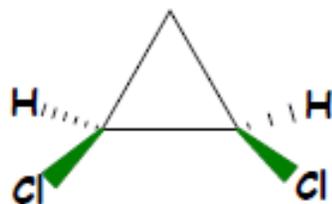
Isomérisme géométrique: Diastéréoisomérisme Z/E et cis/trans

Nomenclature relative *cis* et *trans*: Série cyclanique. La diastéréoisomérisme *cis-trans* est utilisée dans les composés cycliques qui portent deux substituants identiques. Elle repose sur la position relative des deux substituants :

- si les 2 substituants se trouvent du même côté d'un plan défini par le cycle ; il s'agit de l'isomère *Cis*.
- Si les 2 substituants se trouvent de part et d'autre du plan du cycle ; c'est l'isomère *Trans*.

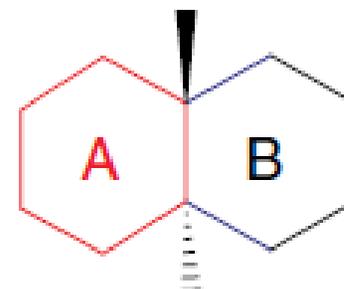


forme trans

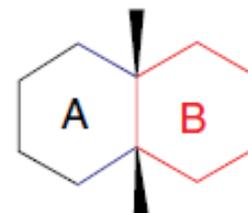


forme cis

décaline *trans*

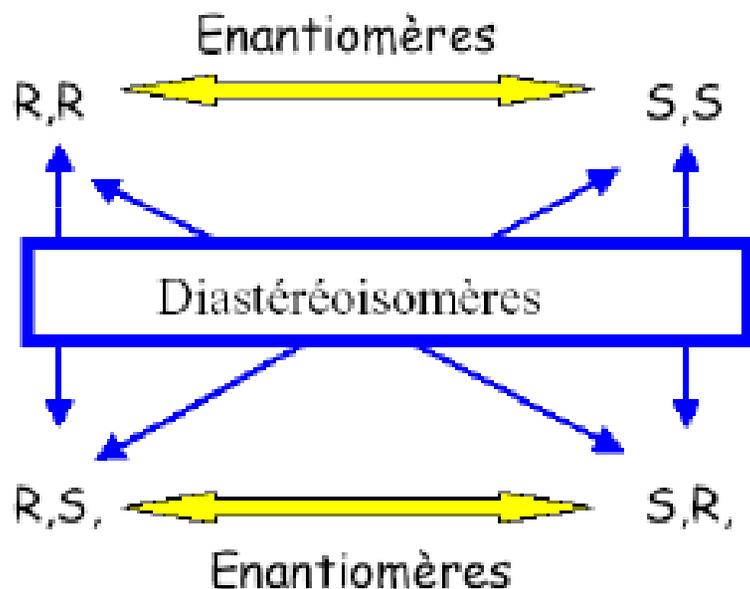


décaline *cis*



Deux centres chiraux ou plus:

Deux stéréo-isomères qui sont images l'un de l'autre dans un miroir sont des « énantiomères » et deux stéréo-isomères qui ne sont pas énantiomères sont des diastéréoisomères.



Lorsqu'une molécule contient deux carbones asymétriques, chacun d'eux peut se trouver, indépendamment de l'autre dans la configuration **R** ou la configuration **S**.

Il existe quatre combinaisons possibles correspondant aux quatre stéréoisomères : **(R,R)**, **(R,S)**, **(S,R)**, et **(S,S)**.

Les formes **(R,R)**, et **(S,S)**, ou **(R,S)**, et **(S,R)** sont images l'une de l'autre et donc énantiomères .

Pour les cas ou seulement un seul carbone est inversé, les molécules sont des diastéréoisomères.

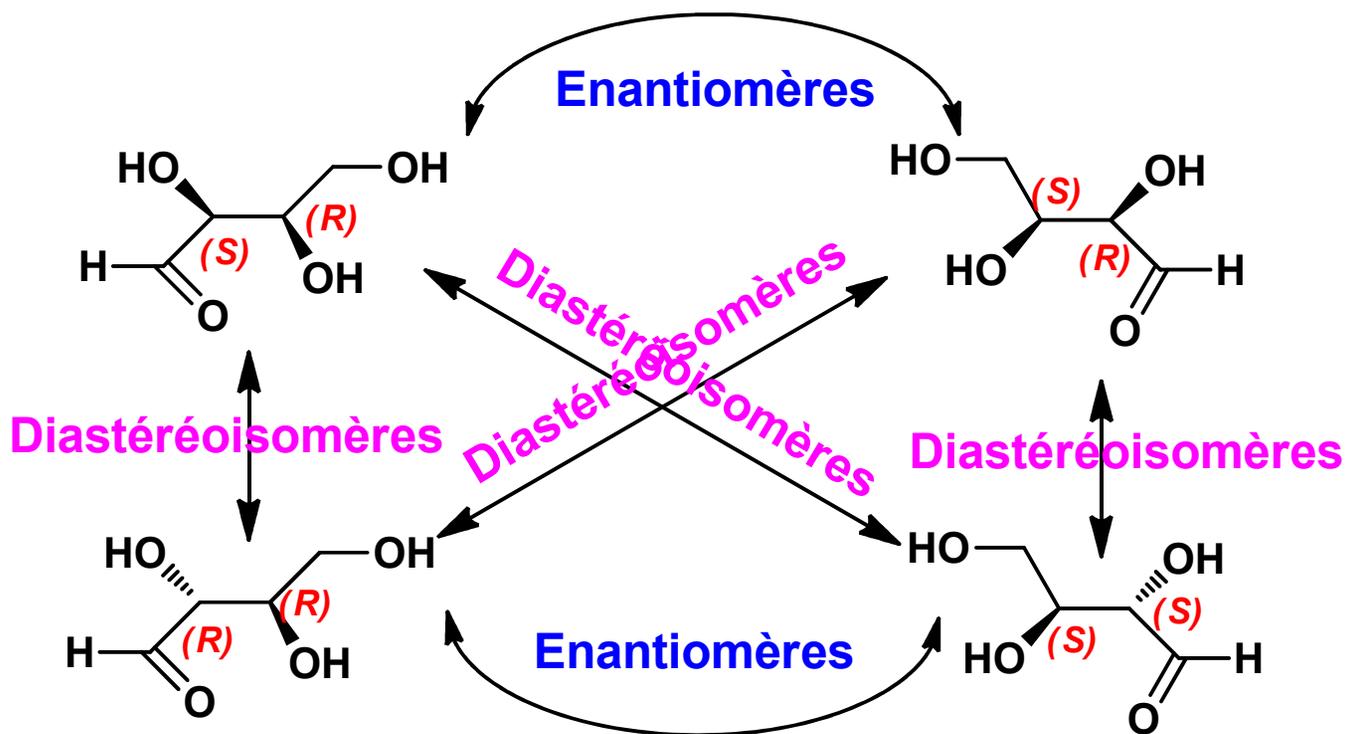
Les diastéréoisomères qui ne se différencient que par la configuration d'un centre (ou carbone) asymétrique sont appelés des épimères

n élément d'asymétrie: 2^n stéréoisomères possibles

n élément d'asymétrie + m stéréoisométrie géométrique (=) : 2^{n+m} stéréoisomères possibles

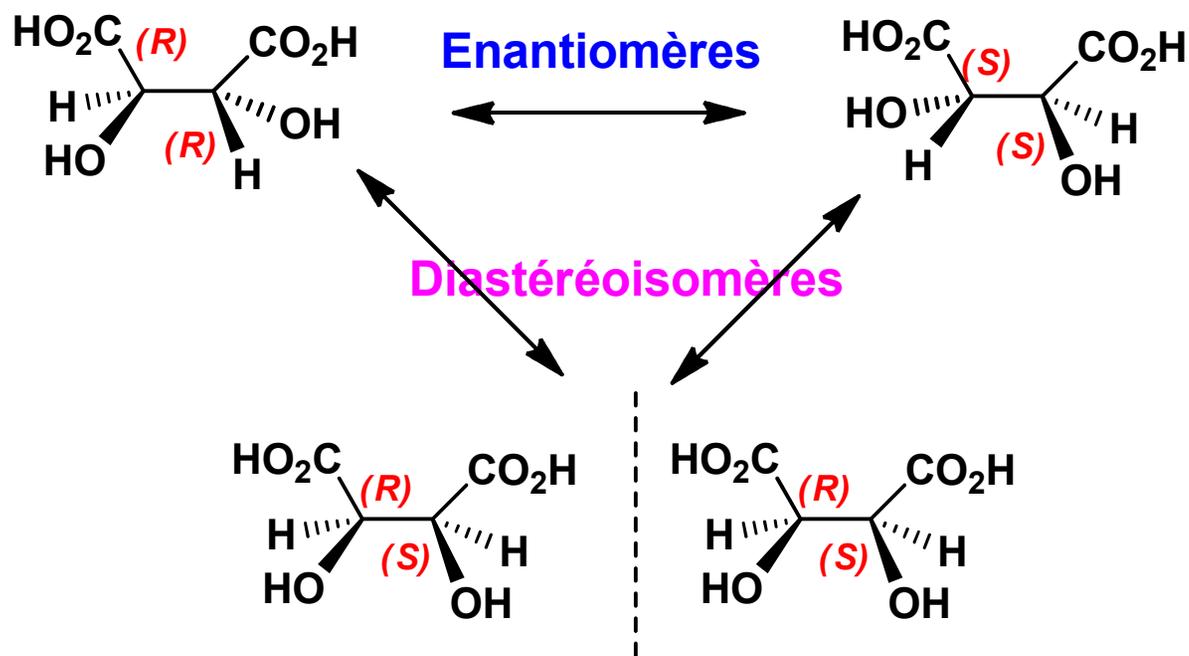
Deux centres chiraux ou plus:

Exemple: 2,3,4-trihydroxybutanal



Deux centres chiraux ou plus:

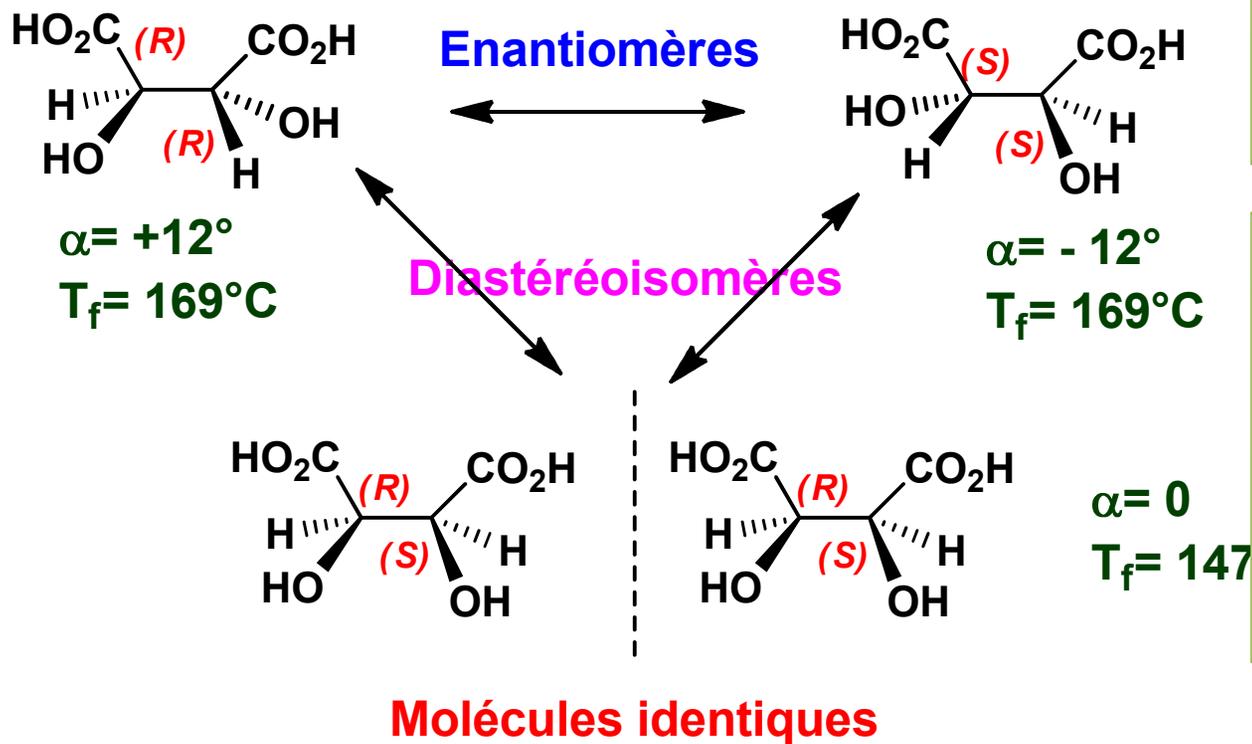
Cas de l'acide tartrique: composé *méso*



La chiralité centrale

Deux centres chiraux ou plus:

Cas de l'acide tartrique: composé *méso*



Forme *méso*: achiral (Optiquement inactive)

Représentation des molécules Éléments dissymétrie: Chiralité

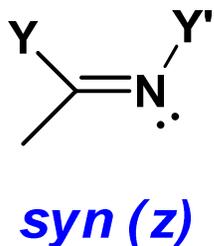
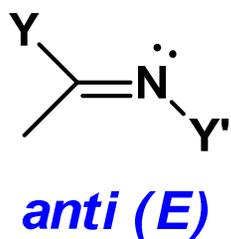
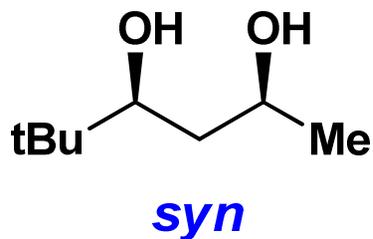
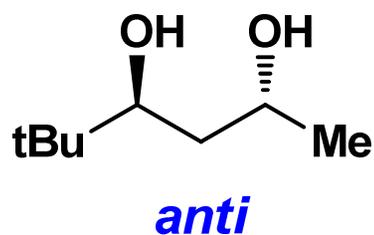
Une molécule possédant deux carbones asymétriques porteurs des 4 mêmes substituants n'existe que sous forme de 3 stéréoisomères.

Les diastéréoisomères ont des propriétés physiques et chimiques différentes: le pouvoir rotatoire, le point de fusion et d'ébullition, solubilité....
Peuvent être séparés par des méthodes physiques.

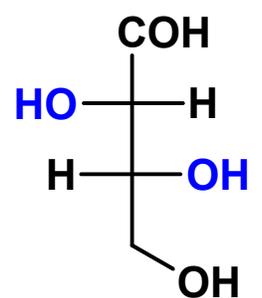
La chiralité centrale

Deux centres chiraux ou plus:

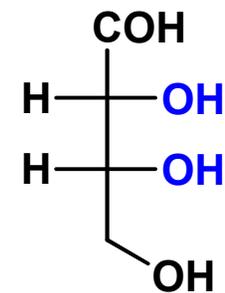
Autres nomenclatures relatives:



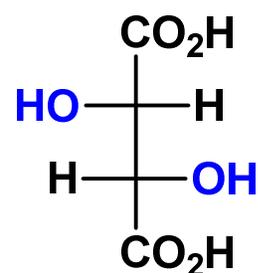
Représentation des molécules Éléments dissymétrie: Chiralité



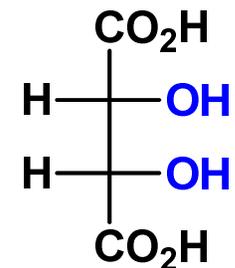
thréose



érythrose



thréo

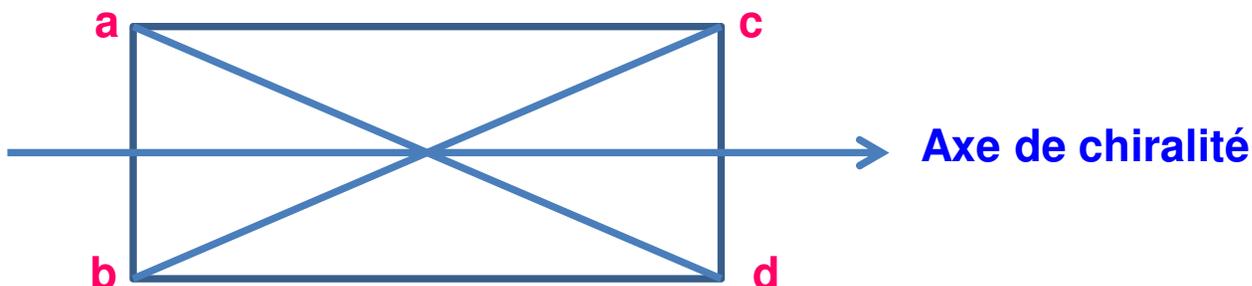


érythro

La chiralité axiale

Représentation des molécules Éléments dissymétrie: Chiralité

Axe de chiralité: Distribution chirale, en dehors du plan, de substituants autour d'un axe.

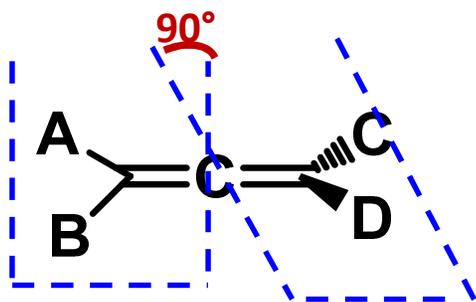


Ces molécules chirales sont dépourvues d'atomes asymétriques, et existent sous forme d'énantiomères stables

Les molécules présentant quatre substituants dans l'espace en dehors du plan autour d'un axe sont chirale et cette chiralité est de type axiale (allènes, diphényles,.....).

Cas des allènes:

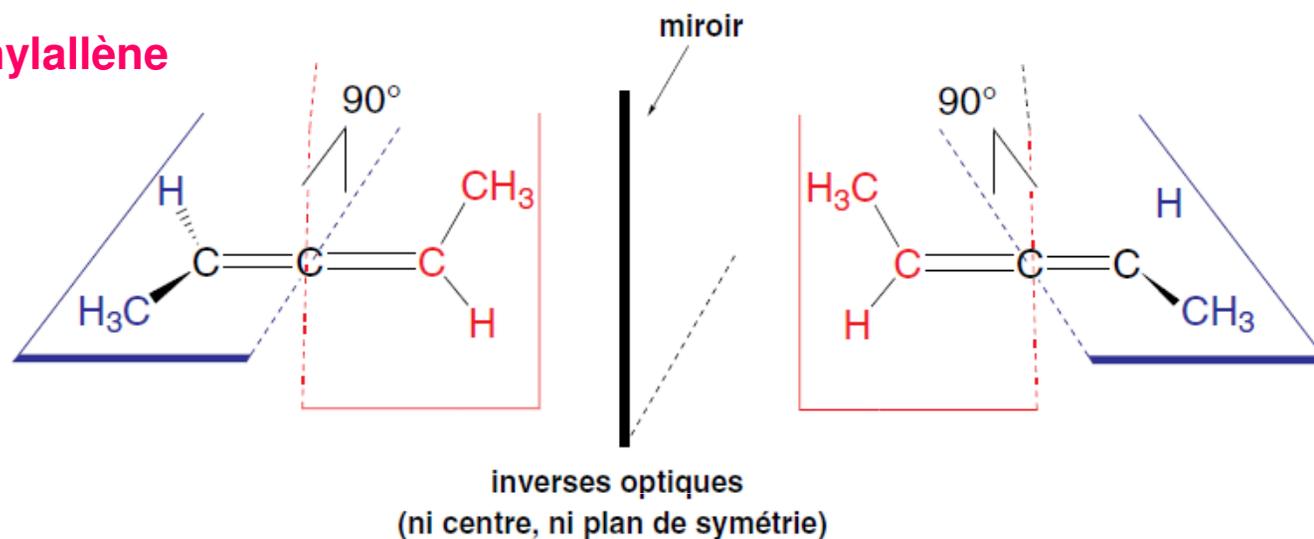
Deux plans perpendiculaires, dont la jonction a lieu au niveau du carbone centrale hybridé sp.



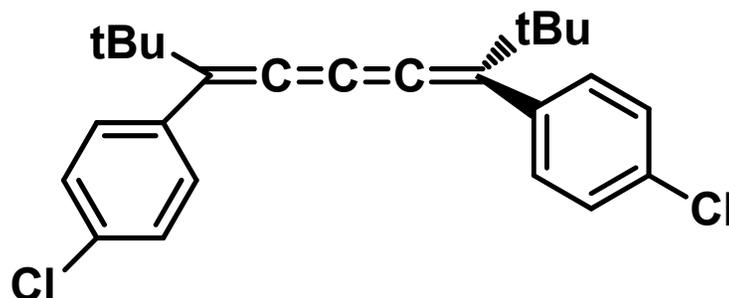
L'axe de la liaison C=C=C de l'allène est axe de chiralité.

Attention: Si A=B=C=D: Achirale
Si: A=B et C= D: Achirale
Si: A= B et C#D: Achirale
Si: A#B et C#D: Chirale

Exp: 1,3- diméthylallène

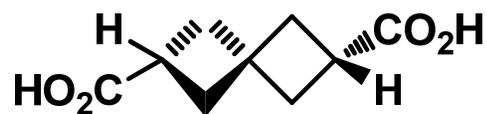
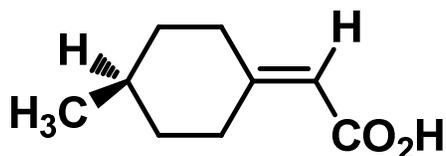


Les cumulènes: Peuvent également présenter une **chiralité axiale** quand ils possèdent un nombre pair de doubles liaisons.



Les alkylidèncyclanes et les spiranes: certains spiranes et alkylidèncyclanes appartiennent à la classe des molécules à chiralité axiales.

Les alkylidèncyclanes: une des doubles liaisons alléniques est remplacée par un cycle. Il en résulte que les groupes terminaux se trouvent situés dans un plan perpendiculaire.

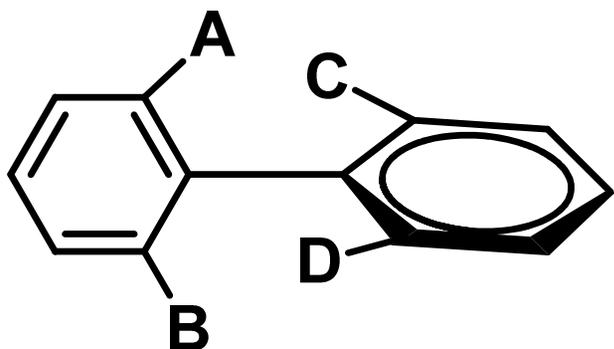


Cas special : Atropoisomère ou atropisomère:

Énantiomère axial dû au blocage de la rotation autour d'une liaison simple (rotamérie) sous-classe de rotamères dans laquelle la barrière énergétique due à l'encombrement stérique est tellement élevée qu'elle permet d'isoler les rotamères.

Cas special : Atropoisomère ou atropisomère:

Cas du biphényle: Certains dérivés du biphényle peuvent être chiraux en l'absence de carbone asymétrique s'ils sont substitués par quatre groupes assez volumineux en positions par rapport à la liaison centrale (positions *ortho*). Dans ce cas, la libre rotation des deux cycles autour de cette liaison est contrariée par une gêne stérique et les deux plans contenant les cycles forment entre eux un angle qui peut atteindre 90° . Dans ces conditions, si deux substituants *ortho* d'un des deux cycle sont identiques: la molécule est achirale. Par contre, si ces deux substituants sont différents, il n'existe plus de plan de symétrie et la molécule est chirale.

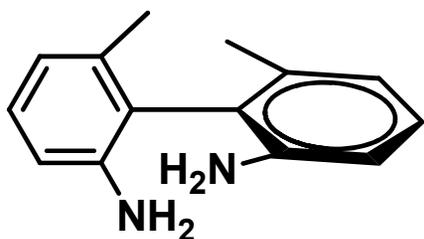


Attention: Si $A=B=C=D$: Achirale
 Si: $A=B$ et $C=D$: Achirale
 Si: $A \neq B$ et $C=A$ et $D=B$: Chirale
 Si: $A \neq B$ et $C \neq D$: Chirale

Cas special : Atropoisomère ou atropisomère:

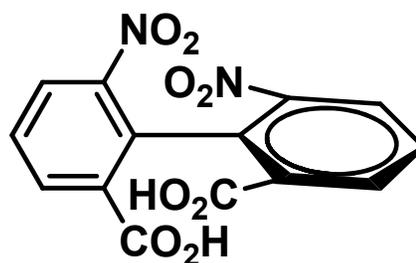
Les conditions requises pour que la molécule soit chirale sont les suivantes :

- ✓ que le ou les substituants en position *ortho* soit (soient) assez volumineux pour apporter une gêne à la libre rotation autour de la liaison unissant les deux cycles et,
- ✓ que chacun des deux cycles soit substitué par des groupes différents afin d'éviter la possibilité d'un plan de symétrie moléculaire.

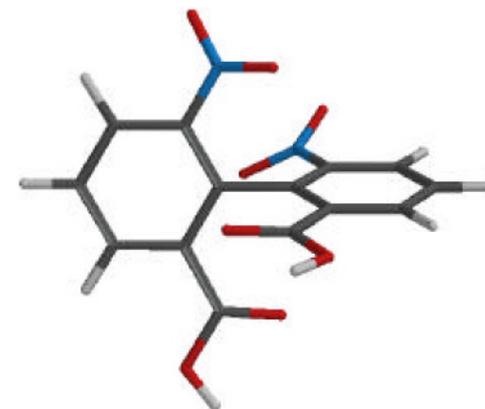


2,2'-Diamino-6,6'-diméthylbiphényle

l'axe de la liaison entre les deux cycles du bi phényle est un axe de chiralité.



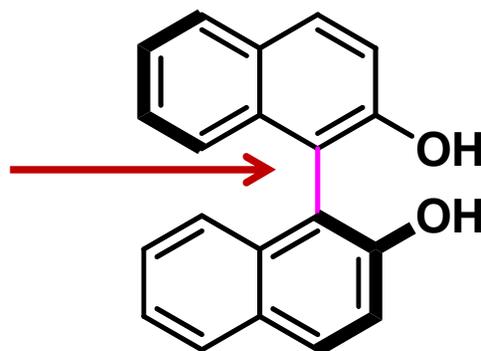
6,6'-Dinitrobiphényl-2,2'-dicarboxylique acid



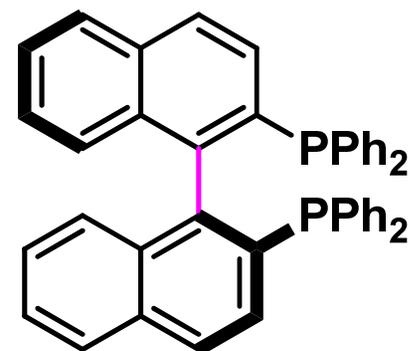
Cas special : Atropoisomère ou atropisomère:

Cas des binaphtyles:

La rotation autour de cette liaison est limitée à cause de l'encombrement stérique.



Le BINOL



Le BINAP

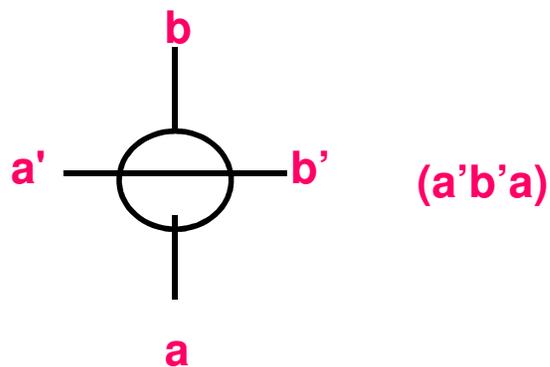
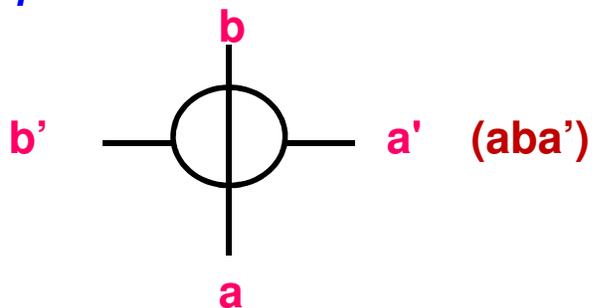
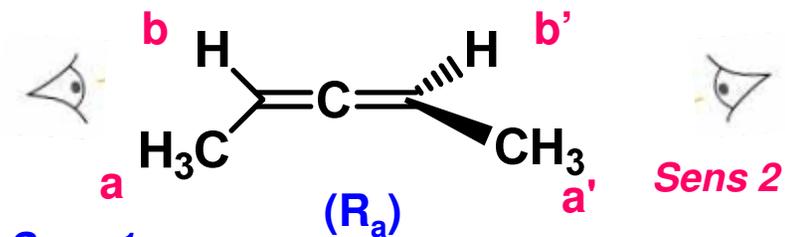
Nomenclature selon CIP:

Les énantiomères issus de ce type de chiralité sont nommés selon CIP:

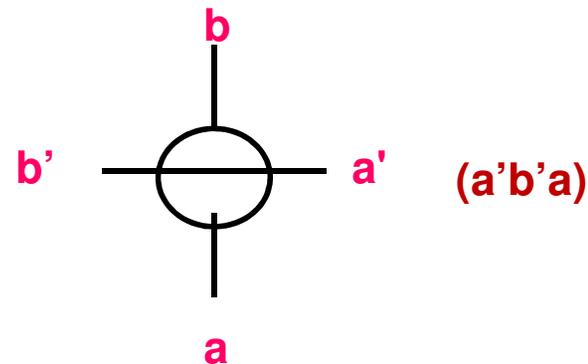
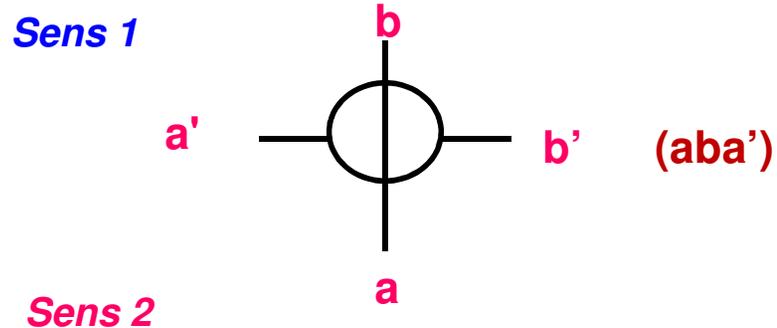
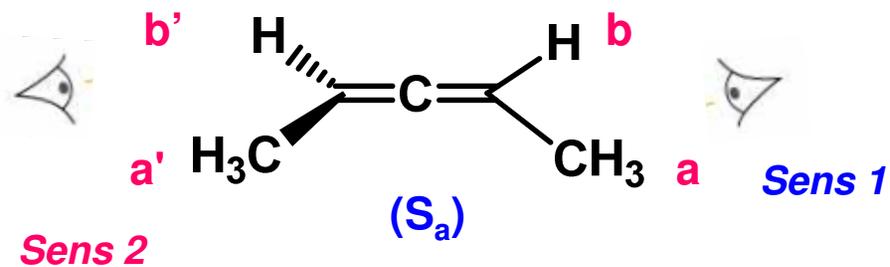
- Les substituants sont classés par ordre de priorité ($a > b$ et $a' > b'$) selon les règles de CIP.
- En partant des substituants qui font face à l'observateur, si on rencontre la séquence a, b, a' en tournant dans le sens des aiguilles d'une montre la configuration est dite R_a et dans le sens contraire S_a (a indique la nature axiale de la chiralité).

La chiralité axiale

Nomenclature selon CIP:



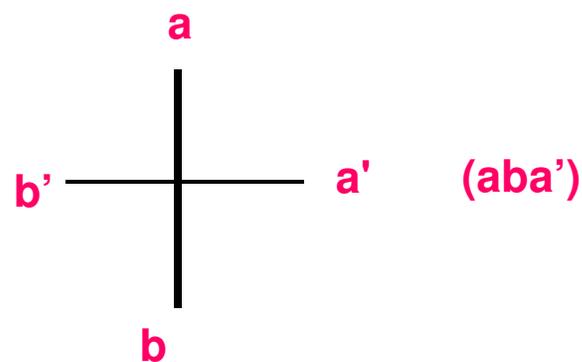
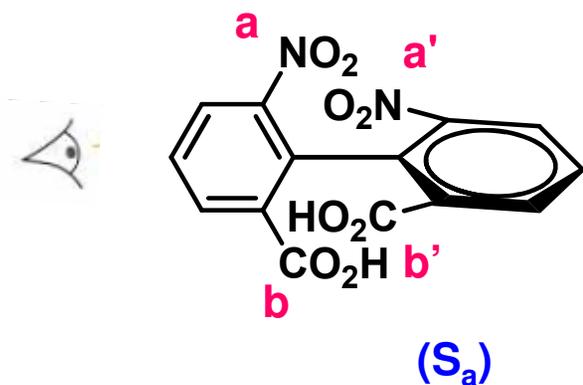
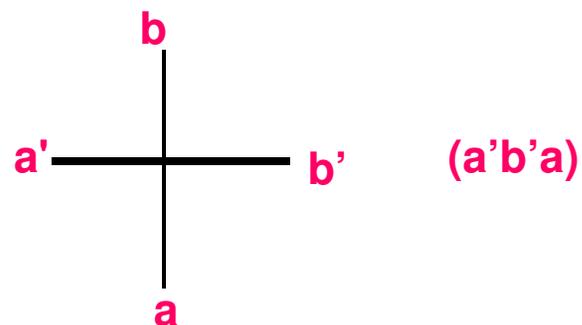
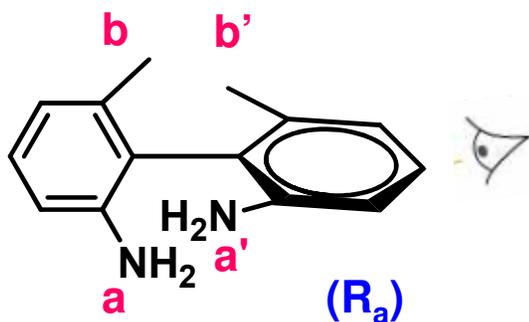
Représentation des molécules Éléments dissymétrie: Chiralité



La chiralité axiale

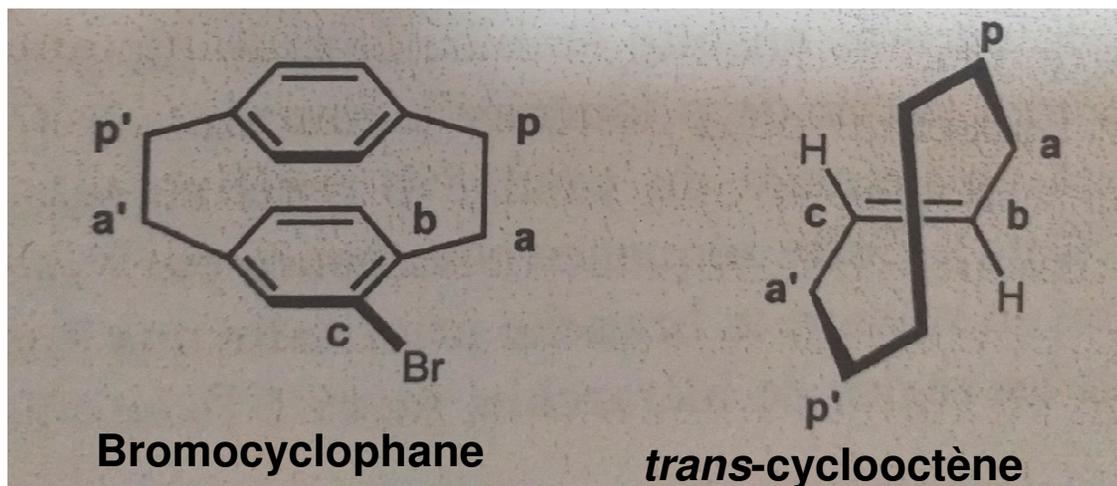
Représentation des molécules Éléments dissymétrie: Chiralité

Nomenclature selon CIP:

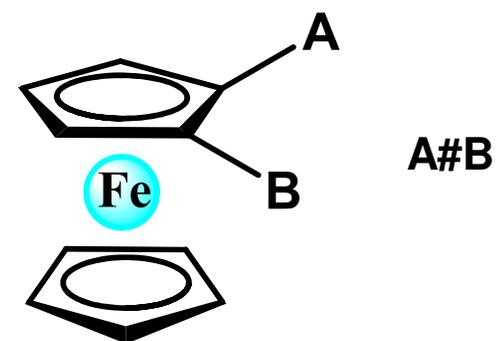


La chiralité planaire

Plan de chiralité: L'arrangement dans l'espace et en dehors du plan de groupes d'atomes par rapport à un plan de référence nommé « plan chiral ». Le plan de chiralité contient le plus grand nombre d'atomes.



Représentation des molécules Éléments dissymétrie: Chiralité



Ferrocènes 1,2-disubstitués

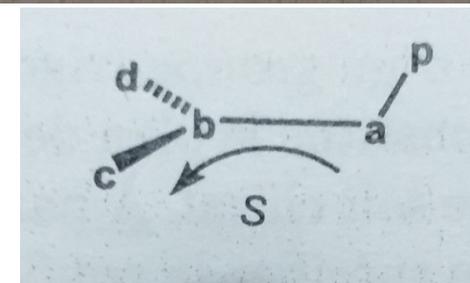
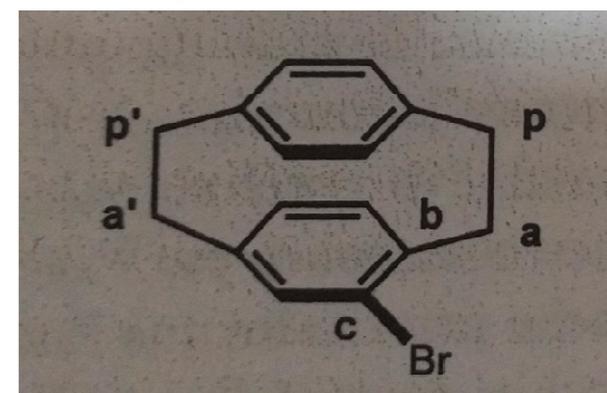
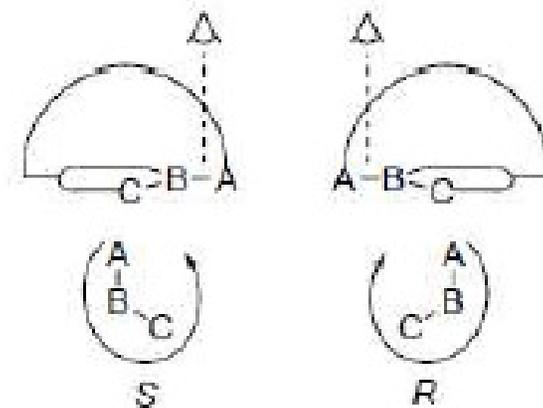
La chiralité planaire

Nomenclature selon CIP:

Bromocyclophane

1. La procédure de dénomination consiste tout d'abord à identifier le plan de chiralité. Pour le bromocyclophane, on choisit le plan du cycle qui présente le substituant de plus haute priorité en fonction des règles CIP (le cycle substitué par le Brome en bas).
2. On cherche ensuite l'atome hors de ce plan et qui est le plus proche. Cet atome (atome pilote) indiqué par **P** sert à marquer la face du plan de chiralité dans laquelle on observe le sens de rencontre des atomes dans le plan de chiralité.
3. On accorde la plus haute priorité **a** à l'atome du plan de chiralité directement lié à cet atome pilote.
4. Si la séquence a, b, c est rencontrée dans le sens des aiguilles d'une montre, la configuration est dite (R_p), et (S_p) dans le cas contraire.

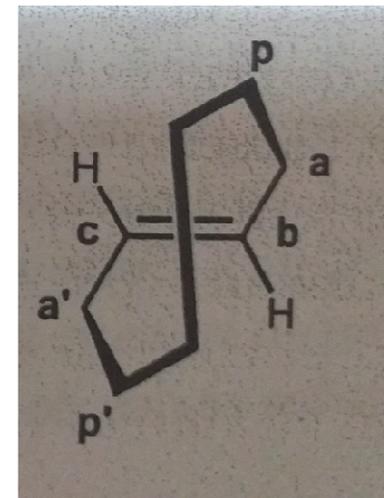
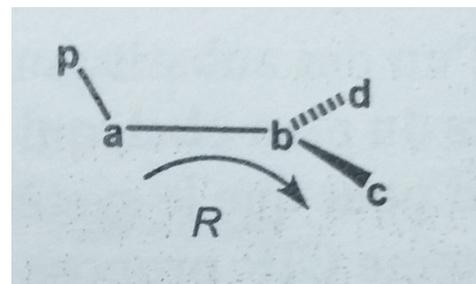
Représentation des molécules Éléments dissymétrie: Chiralité



La chiralité planaire

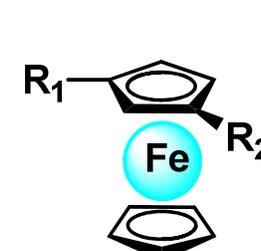
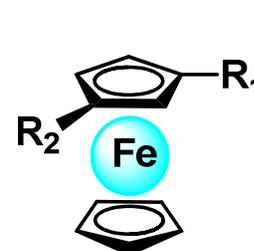
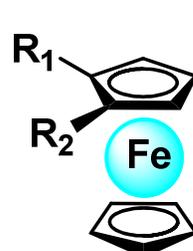
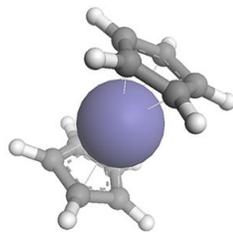
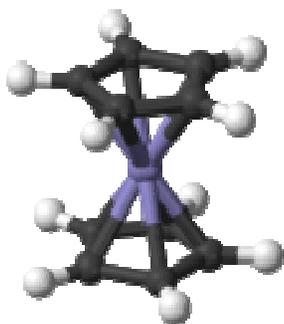
trans-cyclooctène

Pour le trans-cyclooctène, le plan de chiralité est celui de la double liaison. Cette molécule présente deux atomes pilotes identiques **P** et **P'**, et à partir de l'un ou de l'autre on obtient la même configuration (R_p)



Métallocènes: Les ferrocènes

Les métallocènes : groupe moléculaire important en chimie , le plus connu est **le ferrocène**.

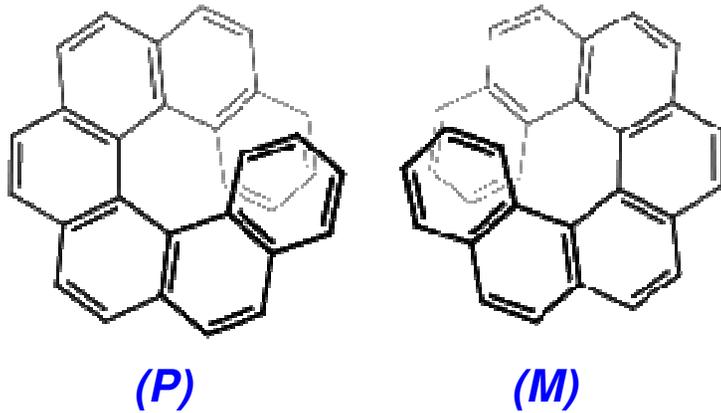


Structure Sandwich du ferrocène

L'hélicité est due à une forme de rotation restreinte autour d'un axe chiral, par suite d'un nombre de liaisons élevé, d'un squelette rigide ou de facteurs stériques en combinaison avec une distribution appropriée de la substitution.

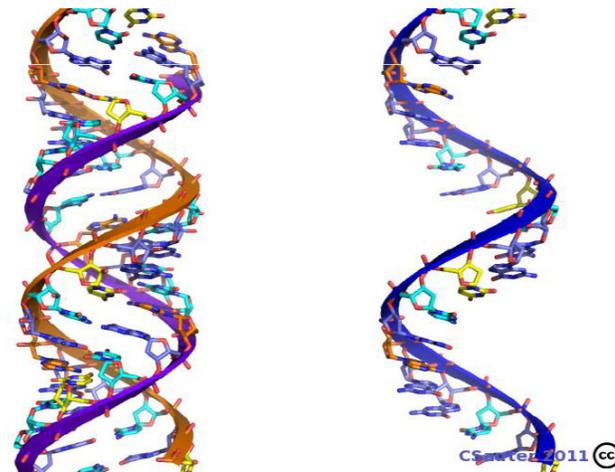
Une hélice est chirale, elle existe donc sous deux formes énantiomères.

Des structures macromoléculaires adoptent la forme stable d'une hélice : les protéines, l'ADN...



L'heptahélicène

Selon, le mouvement de rotation de l'hélice, on aura: l'hélice α (droite) ou P (sens de rotation positif) et l'hélice β (gauche) ou M (sens de rotation négatif).



Les protéines naturelles sont toutes sous formes d'hélice α (droite).

- ✓ **Centre stéréogène:** Tout atome entouré de 4 groupements différents. Il en résulte une molécule chirale, c'est à dire non superposable a son image dans un miroir .
 - ✓ **Enantiomères:** Molécules isomères, images l'une de l'autre dans un miroir, mais non superposables.
 - ✓ **Enantiomériquement pur:** Toutes les molécules de l'échantillon sont le même énantiomère. **Un mélange optiquement actif** qui contient les deux énantiomères est dit énantiomériquement enrichi.
 - ✓ **Diastéréomères (ou diastéréoisomères):** Stéréoisomères qui ne sont pas énantiomères.
 - ✓ **Diastéréosélectivité:** Préférence pour un diastéréomère d'un produit plutôt qu'un autre.
 - ✓ **Synthèse asymétrique:** Préparation énantiosélective de molécules chirales.
 - ✓ **Énantiosélectivité:** Préférence pour un énantiomère d'un produit plutôt qu'un autre. Réalisé par sélection d'états de transition diastéréomères.
- NB :** Le terme chiral n'a rien a voir avec la pureté énantiomérique. **Un mélange racémique** est par définition constitué de molécules chirales.

1- Introduction / enjeux de la chiralité.

2- Historique de l'analyse conformationnelle et rappels

3- Représentation des molécules. Conformation de quelques molécules (en série acyclique et cyclique). Isomérisie stérique : éléments de symétrie, configuration, conformation, chiralité (centrale, axiale, planaire).

4- Différentiation des molécules (Topicité).

5- Propriétés des énantiomères et des racémiques.

Topos = environnement physique.

Important : mettre en évidence les relations stéréochimiques qui existent entre des substituants de même constitution, situés dans une molécule, que l'on nomme des **substituants homomorphes** (*ont la même constitution et même configuration*).

Les notions d'hétérotopie et d'homotopie: décrivent des dispositions spatiales différentes de groupes ou de faces vis à vis de l'environnement

Exemples:



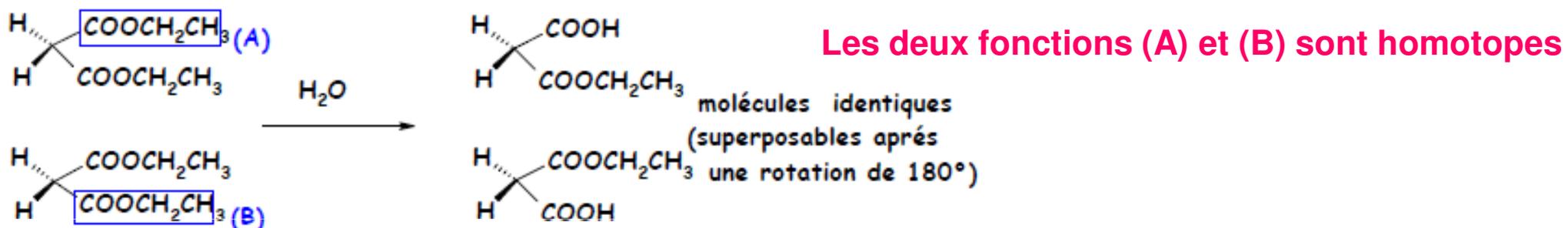
Les 2 méthylènes du 1,2-dichloroéthane occupent des positions équivalentes: sont **homotopes** par constitution.



Les 2 méthylènes du 2-bromoéthanol présentent des environnements différents: sont **hétérotopes** par constitution.

Groupes homotopes: groupes qui peuvent être échangés par un axe de symétrie.

L'hydrolyse de l'une ou l'autre des fonctions ester du malonate de diéthyle conduit au même composé.



Groupes (stéréo)hétérotopes: énantiotopes ou diastéréotopes.

Groupes énantiotopes:

Ils peuvent être échangés par un axe de rotation-réflexion, un plan ou un centre de symétrie.

Les groupes énantiotopes ne se trouvent que dans les molécules achirales.

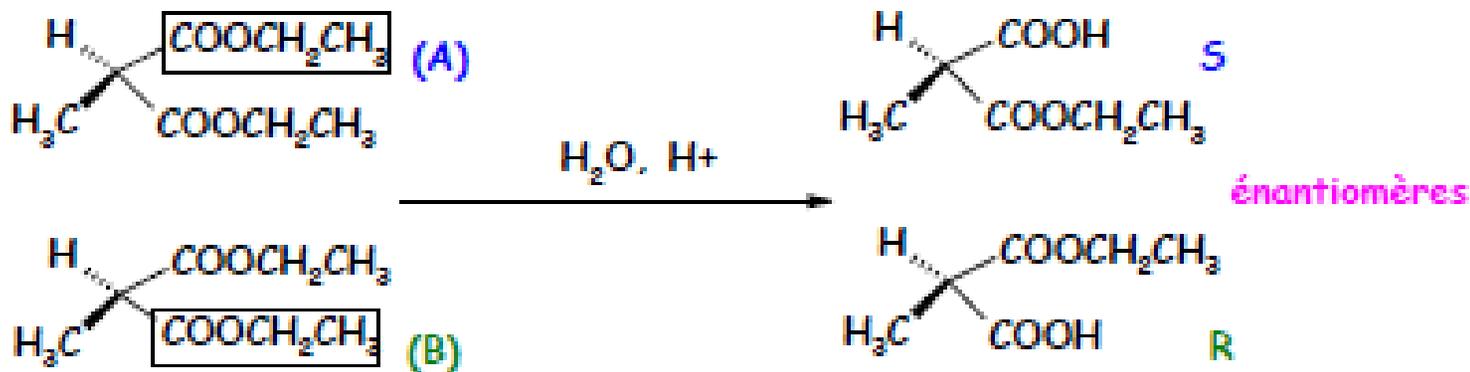
La substitution de l'un ou l'autre groupe par un groupe achiral donne des molécules énantiomères.

Groupes (stéréo)hétérotopes: énantiotopes ou diastéréotopes.

Groupes énantiotopes:

Les deux fonctions ester du méthylmalonate de diéthyle ne sont pas équivalentes.

L'hydrolyse acide de l'une de ces fonctions (A) conduit à l'énantiomère **S** et celle de l'autre (B) à l'énantiomère **R**.

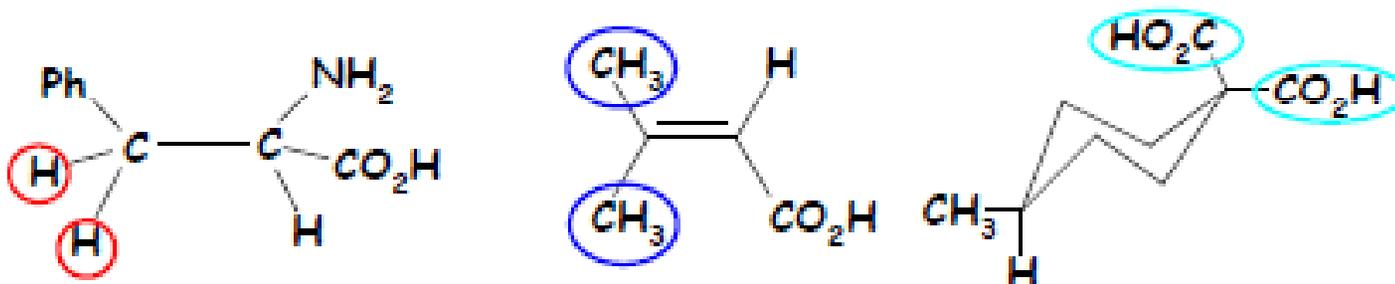


Les deux fonctions sont (stéréo)hétérotopes et plus précisément énantiotopes

Groupes (stéréo)hétérotopes: énantiotopes ou diastéréotopes.

Groupes diastéréotopes:

Ils ne peuvent être échangés par aucune opération de symétrie, on les trouve dans les molécules chirales ou achirales, flexibles ou rigides.

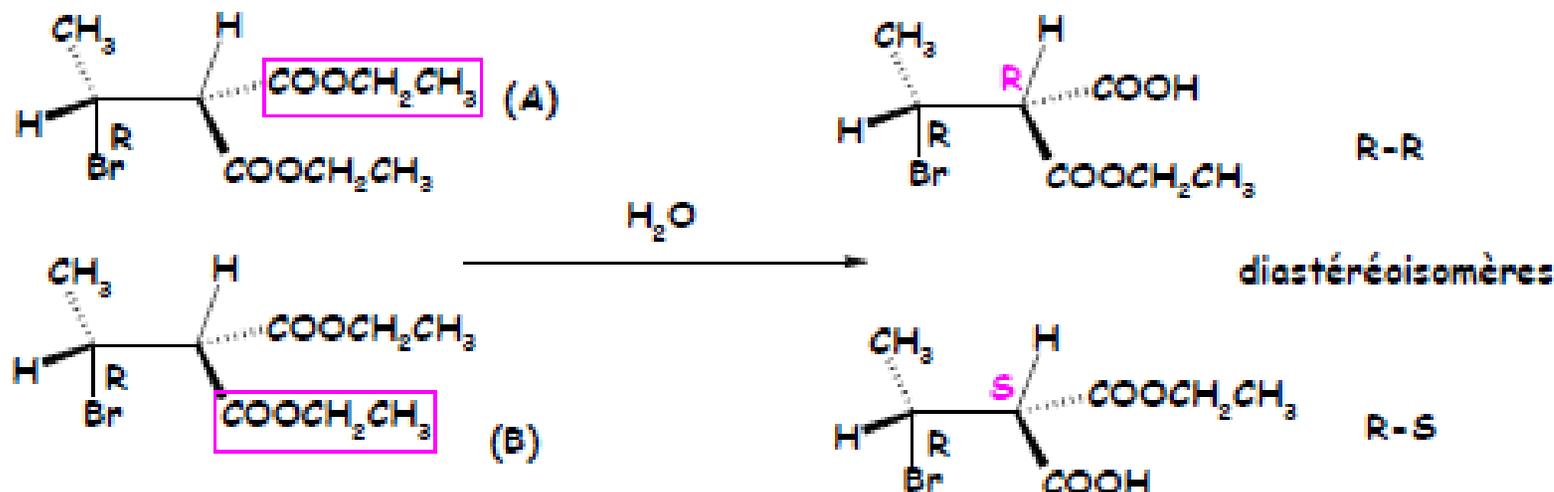


La substitution de l'un ou l'autre groupe par un groupe achiral donne des **molécules diastéréoisomères.**

Groupes (stéréo)hétérotopes: énantiotopes ou diastéréotopes.

Groupes diastéréotopes:

L'hydrolyse de l'une des fonctions ester du (1R)-(1-bromoéthyl)malonate de diéthyle conduit aux deux diastéréoisomères: **R-R** et **R-S**.

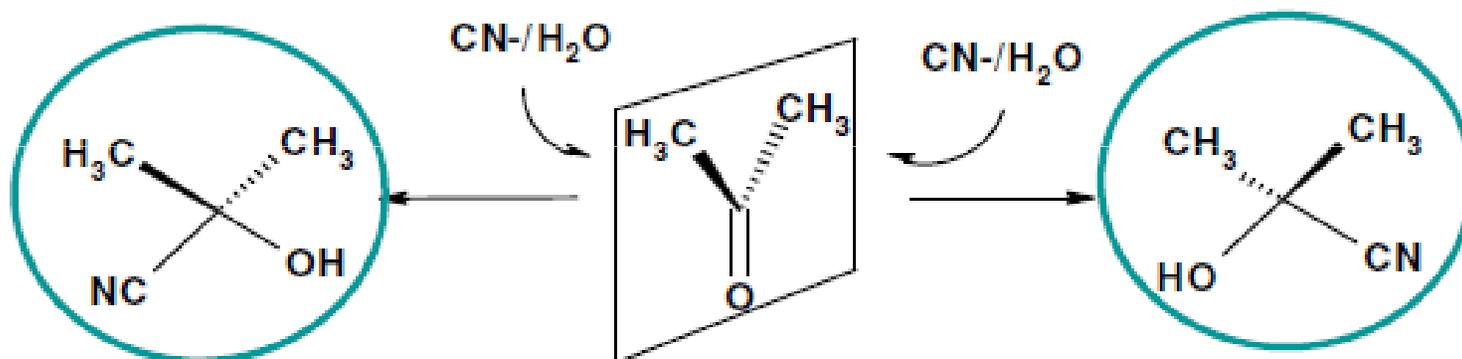


Ces deux fonctions ester sont des groupes diastéréotopes

Ces notions s'appliquent également aux faces des fonctions chimiques planes telles que: les aldéhydes, les cétones, les alcènes....

Faces homotopes: Les faces d'un plan moléculaire contenant un axe de symétrie coplanaire. L'attaque de l'une ou l'autre de ces faces donne des molécules identiques..

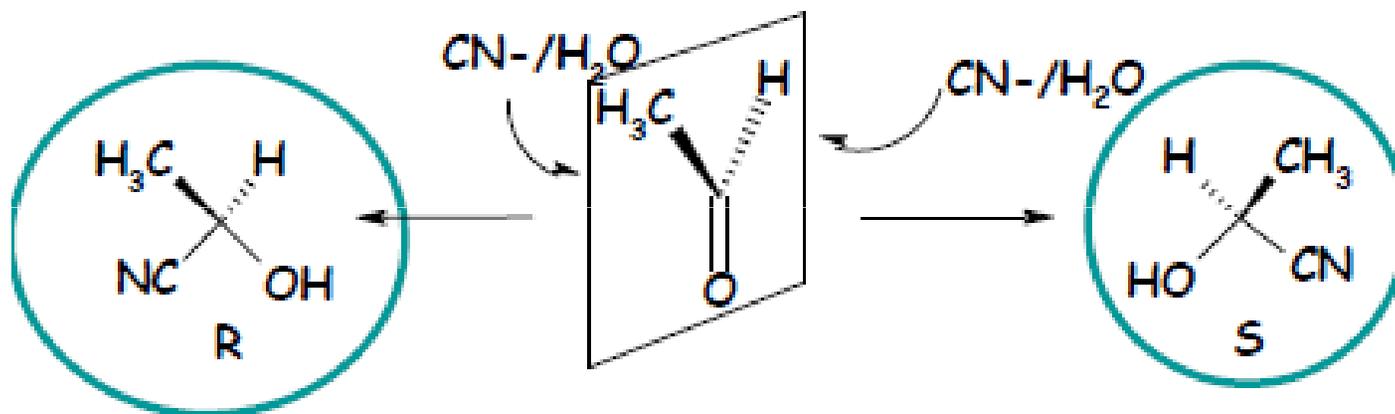
Lors de l'addition de HCN sur le carbonyle de la cétone, on obtient toujours la même cyanhydrine quelle que soit la face impliquée.



Les deux faces du carbonyle de l'acétone sont homotopes.

Faces énantiotopes:

L'addition de HCN sur le carbonyle de l'acétaldéhyde conduit aux cyanhydrines énantiomères selon que l'attaque s'est effectuée sur l'une ou l'autre des faces du plan de la fonction carbonyle.

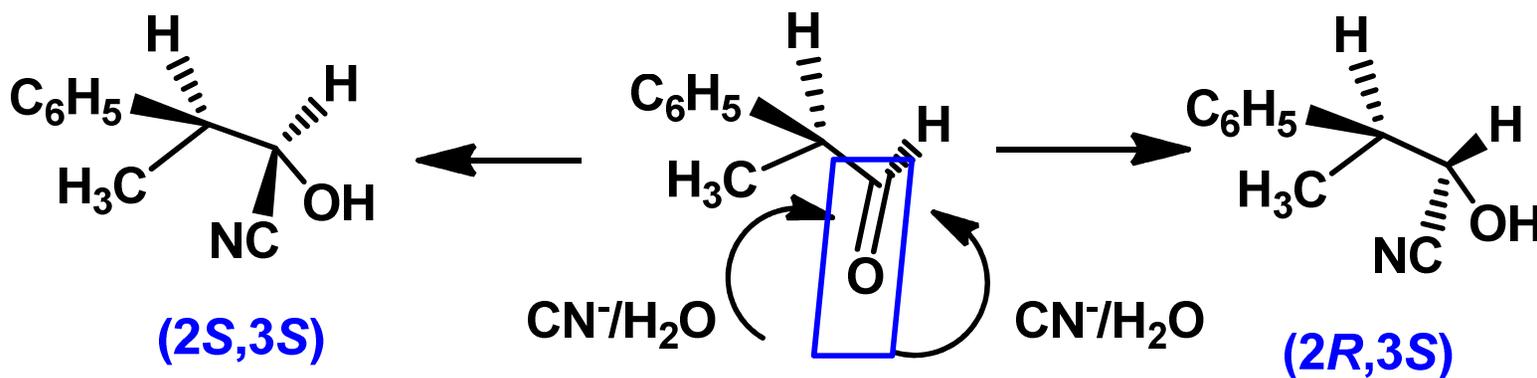


Les deux faces du carbonyle de l'acétaldéhyde sont énantiotopes.

La probabilité d'attaque de ces faces par un réactif achiral sont –à priori- les mêmes. Les probabilités d'attaque de ces faces par un réactif chiral ne sont –à priori- pas les mêmes.

Faces diastéréotopes: Ce sont les faces d'un plan moléculaire qui n'est pas un plan de symétrie, ni contient d'axe de symétrie.

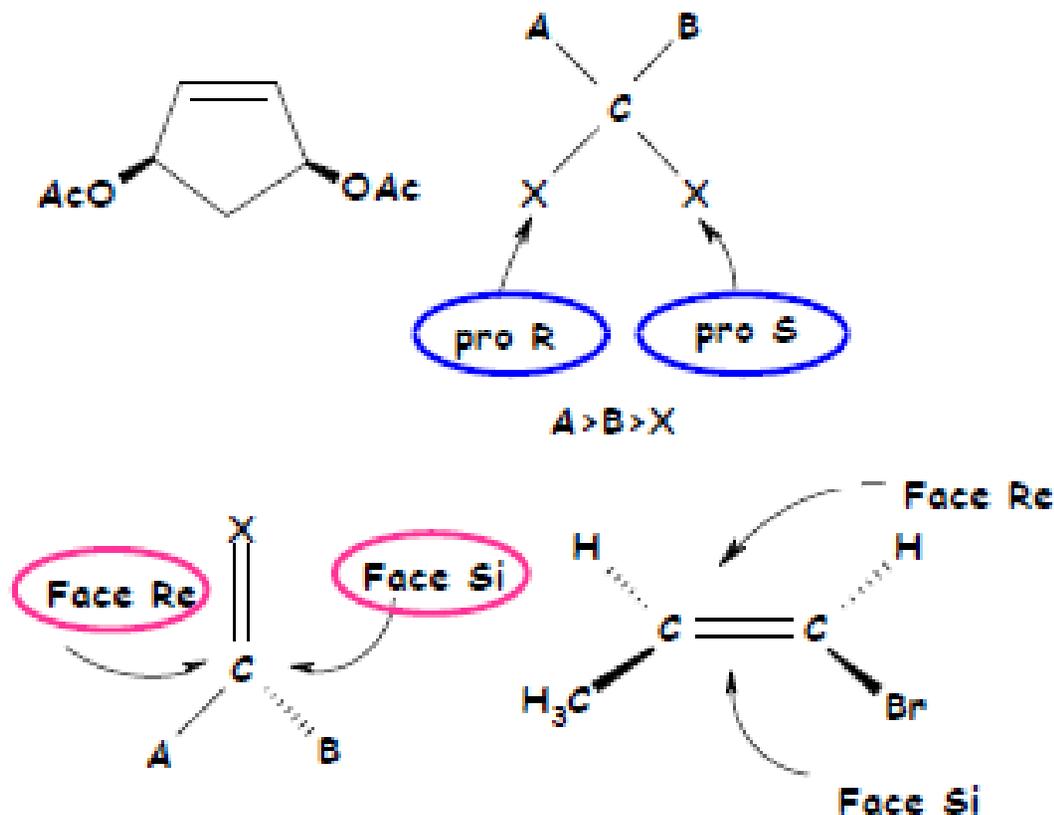
Les faces du carbonyle du (2*S*)-2-phénylpropanal sont (stéréo)hétérotopes. L'addition de HCN conduit à deux cyanohydrines diastéréoisomères selon la face du carbonyle impliquée dans la réaction.



Les deux faces du carbonyle du (2*S*)-2-phénylpropanal sont diastéréotopes.

Différentiation des molécules (Topicité)

Prochiralité: Une entité moléculaire est prochirale, si elle peut devenir chirale par addition (sur face énantiotope) d'un nouvel atome ou groupe achiral, ou par substitution d'un atome ou groupe énantiotope par un nouvel atome ou groupe achiral.



1- Introduction / enjeux de la chiralité.

2- Historique de l'analyse conformationnelle et rappels

3- Représentation des molécules. Conformation de quelques molécules (en série acyclique et cyclique). Isomérisie stérique : éléments de symétrie, configuration, conformation, chiralité (centrale, axiale, planaire).

4- Différentiation des molécules (Topicité).

5- Propriétés des énantiomères et des racémiques.

Dédoublément par cristallisation

La cristallisation d'un mélange racémique peut se dérouler selon deux processus : *homochiral* ou *hétérochiral*

Les cristaux : A l'état solide, le mélange racémique peut présenter des structures cristallines différentes de celles des énantiomères purs:

composés soit d'un seul des 2 énantiomères (*cristallisation homochirale*)

soit

d'un mélange équimolaire des 2 énantiomères(*cristallisation hétérochirale*).

Dédoublément par cristallisation

Les mélanges racémiques solides se classent ainsi en **trois catégories** :

Les conglomérats: les molécules énantiomères existent sous forme de deux phases solides en quantités équimoléculaires. Ils sont issus d'une cristallisation homochirale et sont caractérisés par des cristaux composés des énantiomères purs (5 à 10% des cas).

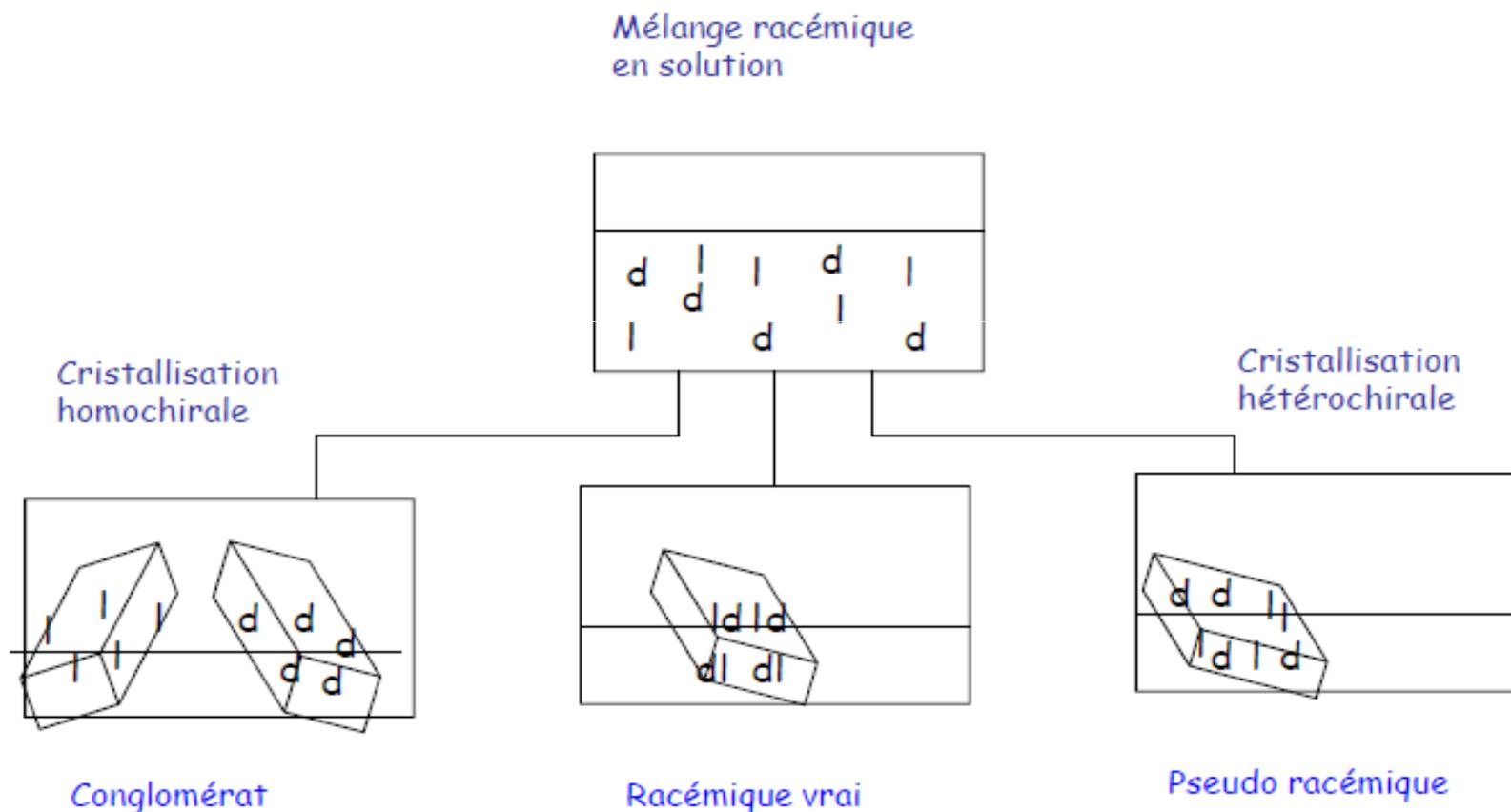
Les racémiques vrais: Les quantités équimolaires de molécules énantiomères coexistent sous une forme cristalline dont l'arrangement des cristaux est bien défini dans une phase homogène. Ils sont issus d'une cristallisation hétérochirale et sont caractérisés par des cristaux composés d'un arrangement régulier des deux énantiomères en quantités égales (90 à 95% des cas).

Les pseudo-racémiques: Les quantités équimolaires de molécules énantiomères coexistent sous une forme non ordonnée dans le cristal dans une solution solide homogène. Ils sont issus d'une cristallisation hétérochirale mais l'arrangement dans le cristal des deux énantiomères est aléatoire (très peu de cas).

Ces trois types fondamentaux de mélange d'énantiomères sont caractérisés par leur diagramme de phase binaire (ou diagramme de fusion).

Dédoublément par cristallisation

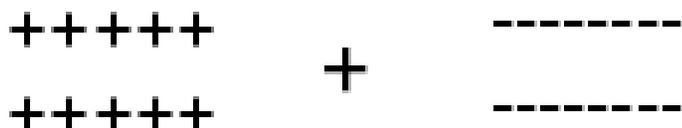
Modes de cristallisation des mélanges racémiques



Un **racémique** est un mélange constitué de deux énantiomères en quantité égale.

L'évaporation progressive du solvant d'une solution racémique peut donner trois types de cristaux:

1- Cristaux constitués uniquement d'entités de même configuration. Le racémique nommé **conglomérat** est formé d'un mélange 1 :1 de cristaux des deux énantiomères, chaque cristal étant constitué de molécules homochirales.

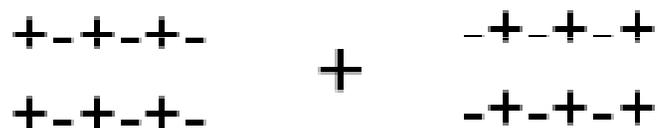


Les racémiques qui cristallisent sous cette forme constituent 10% des composés organiques chiraux solides.

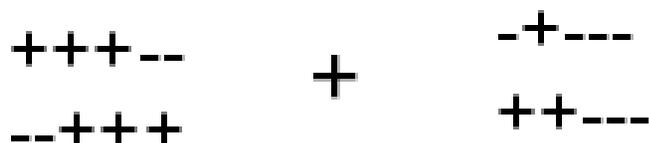
Un **racémique** est un mélange constitué de deux énantiomères en quantité égale.

L'évaporation progressive du solvant d'une solution racémique peut donner trois types de cristaux:

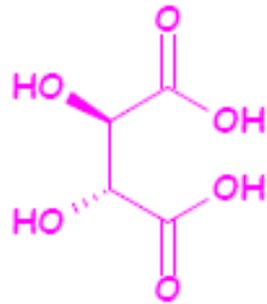
2- Cristaux composés de chacun des deux énantiomères (+) et (-) dans un rapport 1 :1 au niveau de la maille élémentaire. Le racémique est appelé **composé racémique**. La grande majorité des composés organiques chiraux $\approx 90\%$ cristallisent sous cette forme.



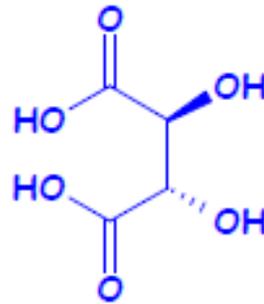
3- Le racémique est composé des cristaux de chacun des énantiomères en proportion égales mais la cristallisation est réalisée selon un arrangement désordonné (aléatoire). Cette solution solide s'appelle **pseudoracémique**. Les exemples de ce type sont assez rares.



Propriétés des énantiomères et des racémiques



(+)-(R.R)

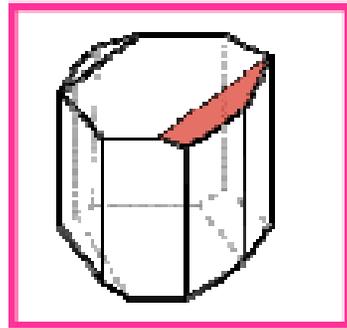


(-)-(S.S)

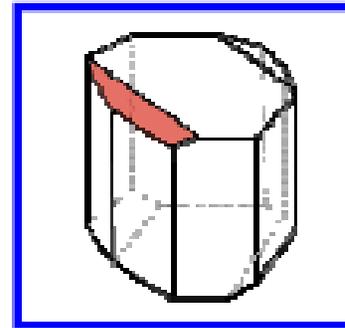
Enantiomères des sels d'ammonium /sodium d'acides tartriques cristallisent sous forme de **conglomérat**.

Pasteur sépare les 2 formes de cristaux d'acide tartrique, par *tri* : **dédoublément spontané**.

La forme dextrogyre: dévie la lumière polarisée vers la droite.



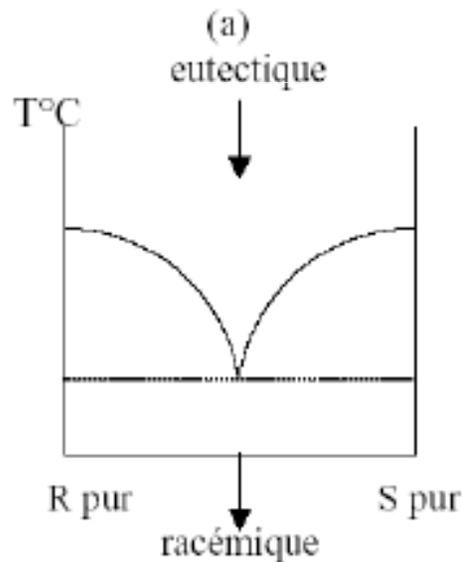
La forme lévogyre: dévie la lumière polarisée vers la gauche.



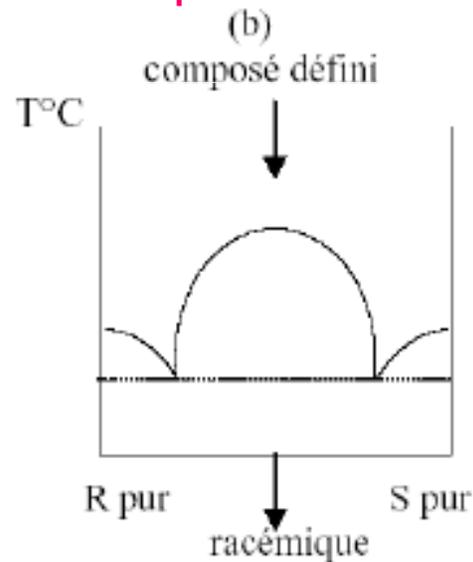
Diagrammes binaires de phases : ces trois types de racémiques sont identifiables par l'étude de l'évolution du point de fusion des cristaux correspondants en fonction des concentrations respectives en chacun des énantiomères.

On trouve pour chaque type de racémique, une courbe spécifique représentée par ces trois types de diagrammes:

1- Les cristaux immiscibles :
conglomérat ou eutectique



2- Les composés définis à
l'état solide: composé
racémique



3- La solution idéale :
pseudoracémique

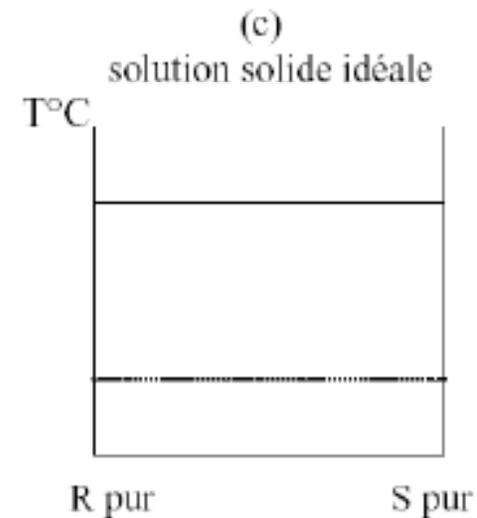


Diagramme binaire de phases décrivant le comportement à la fusion de trois types de racémiques.
(a) conglomérat ; (b) composé racémique ; (c) pseudoracémique.

Activité optique

Les **énantiomères purs** ont des propriétés identiques sauf en ce qui concerne leur comportement vis à vis de la lumière polarisée. Cette différence s'explique sur la base d'interactions entre les structures chirales et la lumière polarisée.

Par convention, les valeurs de α sont > 0 si le plan de polarisation tourne vers la droite (il est dit dextrogyre) et < 0 dans le cas contraire (il est levogyre).

Le nom des énantiomères est précédé des signes (+)- ou (-)- afin de préciser le sens de rotation du plan de polarisation, ces signes se réfèrent en général à l'activité optique pour la raie D du sodium.

Remarque:

Les variations de température ou de solvant induisent des variations conformationnelles et influencent les interactions avec la lumière polarisée. La rotation optique est dépendante de ces facteurs.

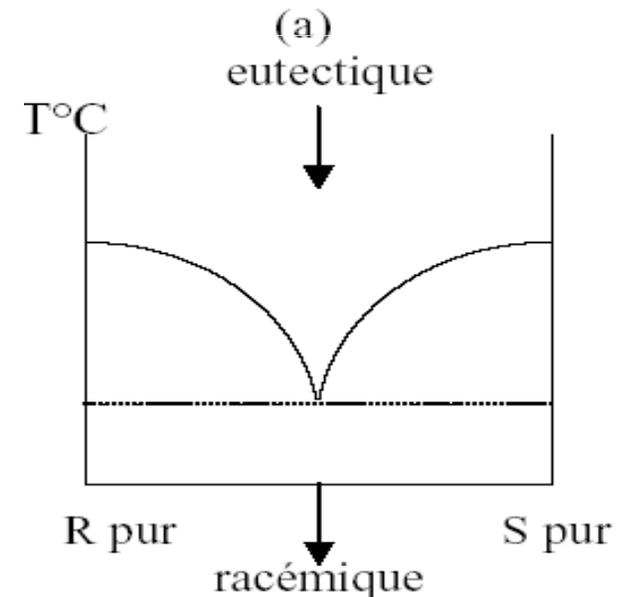
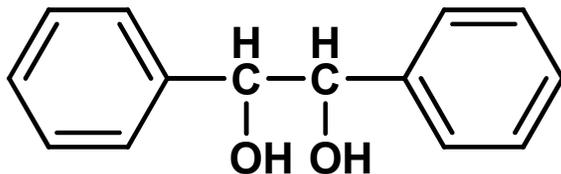
Température de fusion

La température de fusion d'une substance chirale solide est une propriété chirale importante, on doit tenir compte du type de racémique et des températures du début et de la fin de la fusion.

Une caractéristique des conglomerats est que les racémiques fondent toujours à des températures inférieures à celle des énantiomères purs correspondants.

Si on considère le **conglomerat** ; le diagramme binaire de phase correspondant permet de relier la composition à la température de fusion.

Cas de la hydrobenzoïne : Énantiomères (+) et (-) ont des températures de fusion de 147,5 °C alors que le racémique fond vers 121°C.



Propriétés des énantiomères et des racémiques

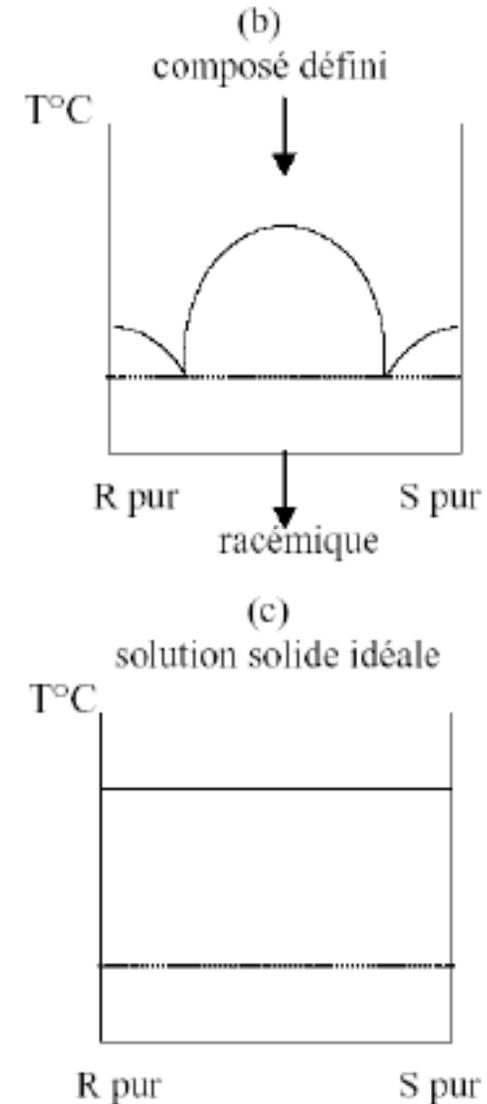
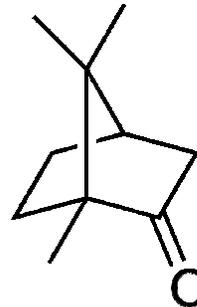
Température de fusion

Pour le deuxième type de racémique, (deux énantiomères d'un composé donné coexistent dans la même maille) : l'addition d'une faible quantité d'un énantiomère pur au racémique abaisse toujours la température de fusion du racémique ; contrairement à ce que l'on obtient dans les systèmes de conglomerat.

Cas de l'acide tartrique :

Énantiomères (+) et (-) ont des températures de fusion de 169°C alors que le racémique fond vers 206°C.

Seuls quelques racémiques présentent un comportement de solution solide : un exemple de comportement idéal d'une solution solide est le **camphre** dont le racémique et les énantiomères fondent tous à la même température $T = 178^\circ\text{C}$.



Densité

La densité des composés racémiques solides peut différer de manière significative de celle des énantiomères purs.

Pour l'acide *trans*-cyclohexan-1,2-dicarboxylique:

Le racémique $d = 1,43$

L'énantiomère pur $d = 1,38$.

Solubilité

La plus part des composés chiraux présentent des solubilités assez différentes pour les racémiques et les énantiomères purs correspondants.

Ce fait est à la base du processus d'enrichissement énantiomérique que l'on peut mettre en œuvre quand on dispose d'un mélange non racémique ; mais énantiomériquement impur.