

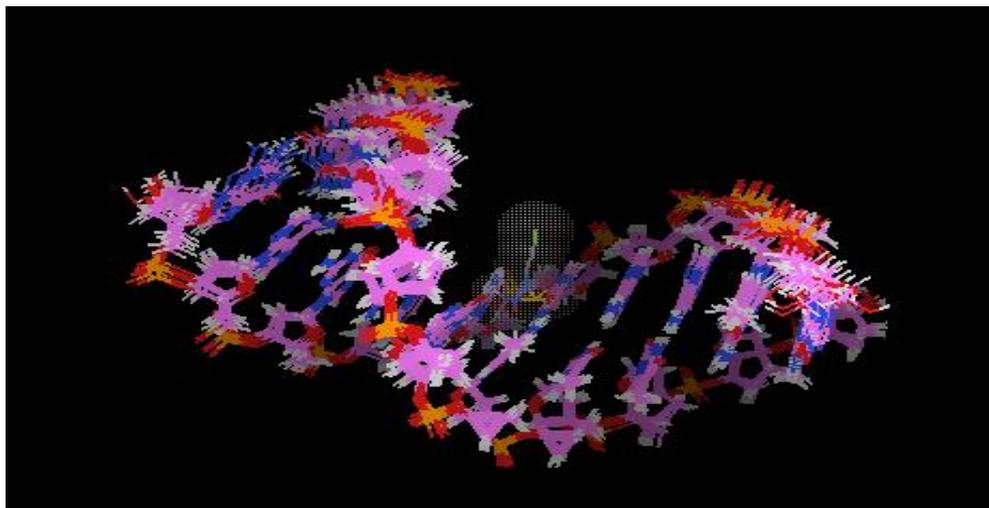


UNIVERSITÉ BADJI MOKHTAR . ANNABA
FACULTÉ DE MÉDECINE
DÉPARTEMENT DE PHARMACIE



Cours de chimie organique pharmaceutique

STEREISOIMERIE II



Présenté par

SOUDANI.W

Maitre de Conférences en chimie thérapeutique

Mars 2021

STÉRÉOISOMÉRIE

•Conformationnelle

Cas de l'éthane
Cas du butane
Cas de cyclohexane

•Configurationnelle

Configuration
Enantiométrie
Diastéréoisomérie

Stéréo-isomères configurationnelles

Stéréoisomères qui se différencient par leurs configurations

Configuration

DEFINITION

Règles
séquentielles
(C.I.P.)

Définir
la configuration

Inversion de
Configuration

Rétention de
Configuration

DEFINITION

La disposition fixée et relative des substituants d'un atome dans l'espace

Ce terme s'applique plus particulièrement

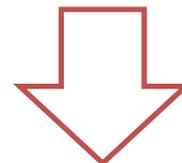
- Atomes au moins trivalents
- Ayant des substituants tous différents entre eux
- Susceptibles de créer un centre chiral

Rotations autour de liaisons
simples σ



Conformères

La rupture d'au moins deux
liaisons et la création de deux
nouvelles

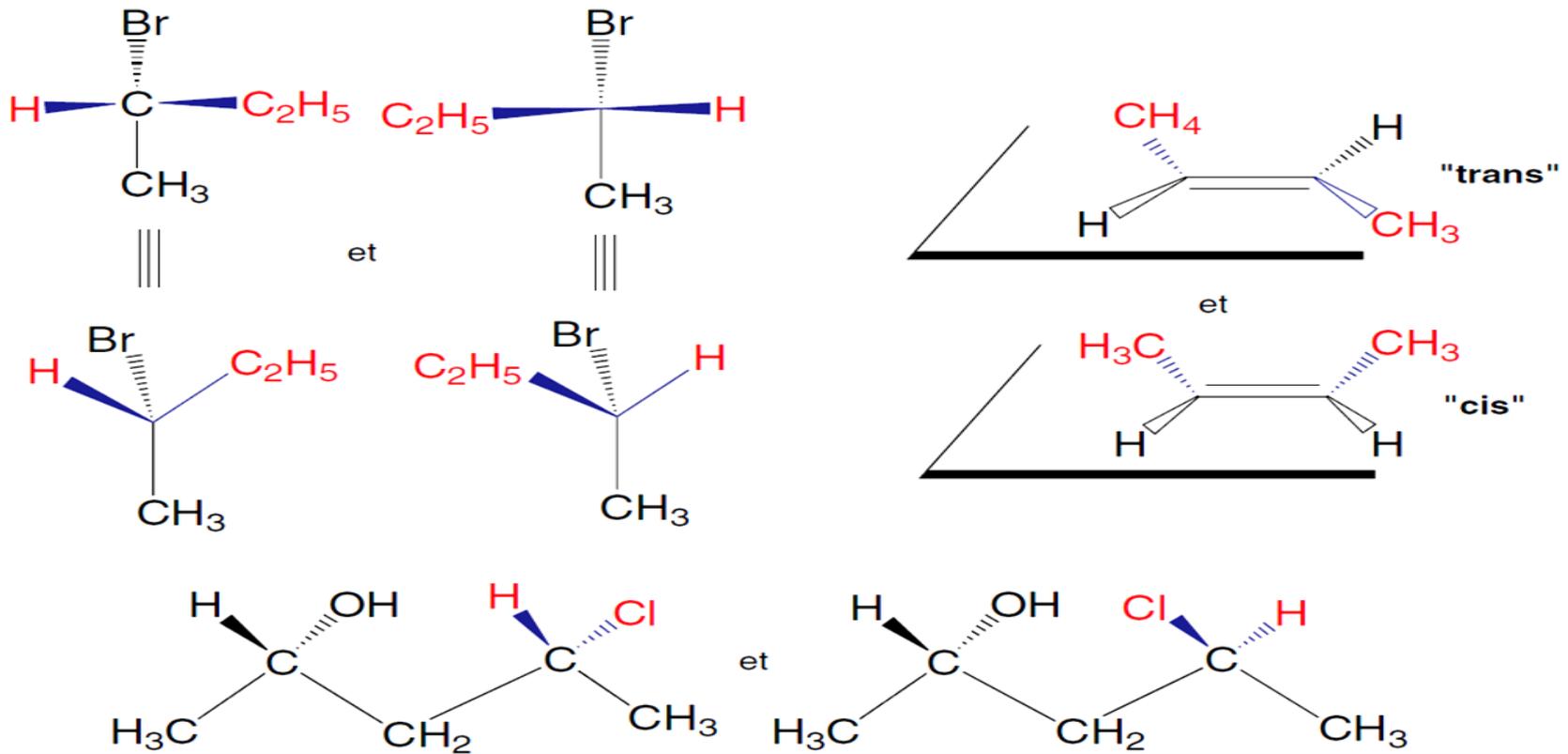


Stéréo-isomères configurationnels

DEFINITION

Exemple:

Si le passage d'une forme *E* d'un alcène à la forme *Z* nécessite d'inverser les substituants d'un carbone, les configurations de ces deux isomères sont différentes et il s'agit d'isomères configurationnels



Configuration

DEFINITION

Règles
séquentielles
(C.I.P.)

Définir
la configuration

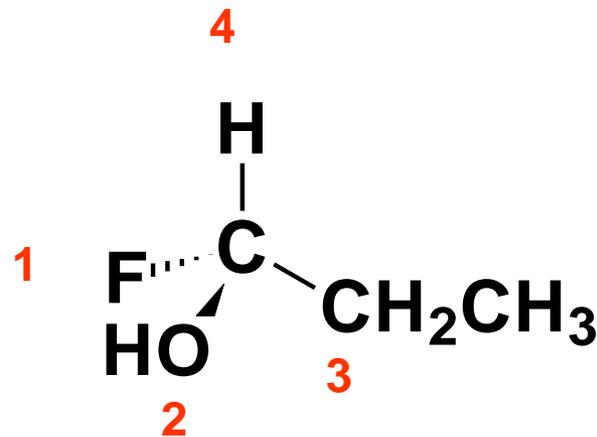
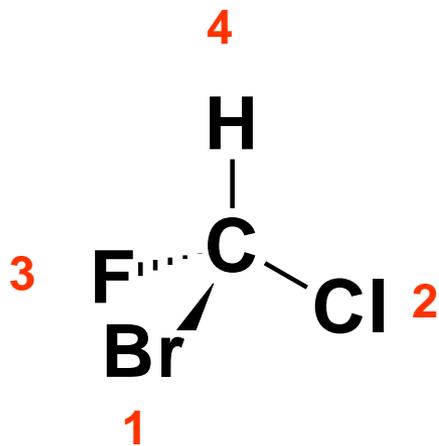
Inversion de
Configuration

Rétention de
Configuration

Règles séquentielles (C.I.P.) (Cahn-Ingold-Prelog = C.I.P.).

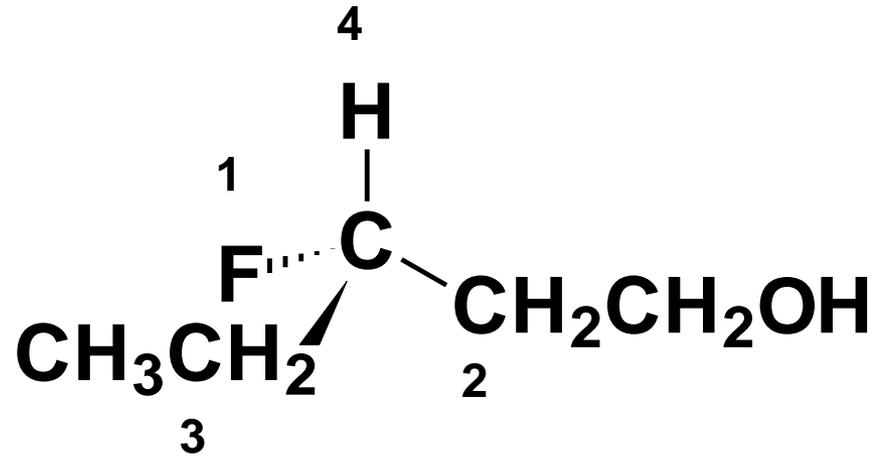
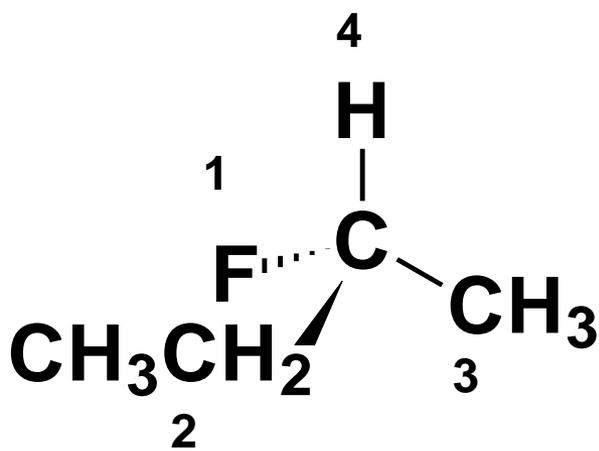
Arrangement dans l'espace des substituants portés par un stéréocentre; définie par un ensemble de règles séquentielles (Cahn-Ingold-Prelog = C.I.P.).

1. Classer les premiers atomes des substituants par ordre décroissant de leur numéro atomique.

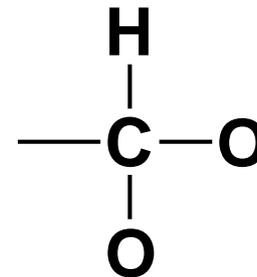


Règles séquentielles (C.I.P.) (Cahn-Ingold-Prelog = C.I.P.).

2. Pour les atomes identiques ; comparer les numéros atomiques des atomes en second , troisième, quatrième, etc. rang si nécessaire.



3. Les liaisons multiples sont assimilées comme étant équivalentes au même nombre de liaisons simples.



Configuration

DEFINITION

Règles
séquentielles
(C.I.P.)

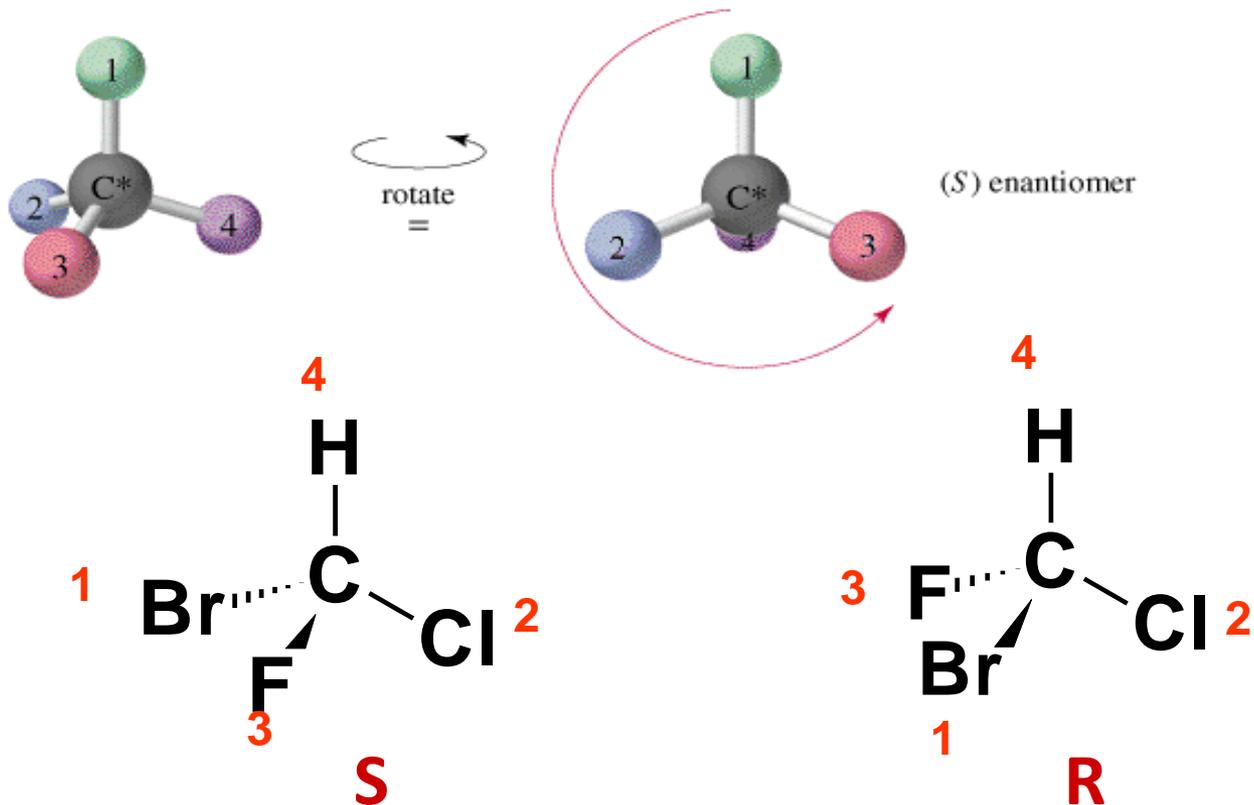
Définir
la configuration

Inversion de
Configuration

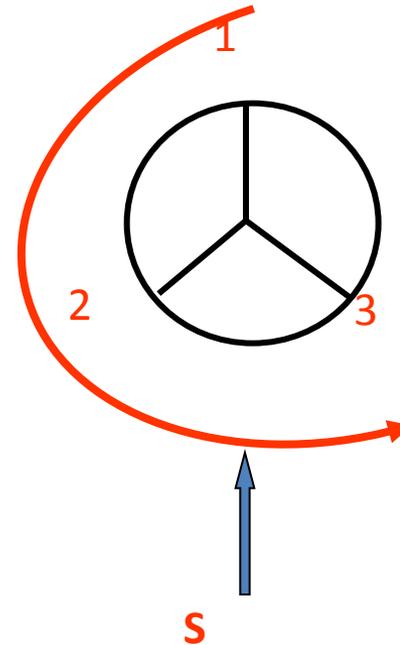
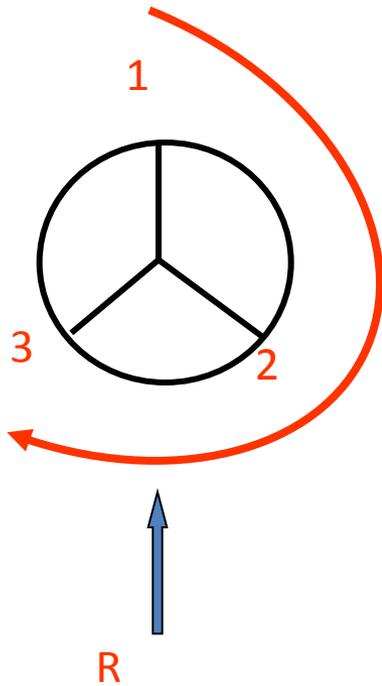
Rétention de
Configuration

Définir la configuration

1. En regardant la molécule à l'opposé du substituant ayant la priorité la plus faible(4) on détermine le sens de rotation pour passer de (1) à (3):



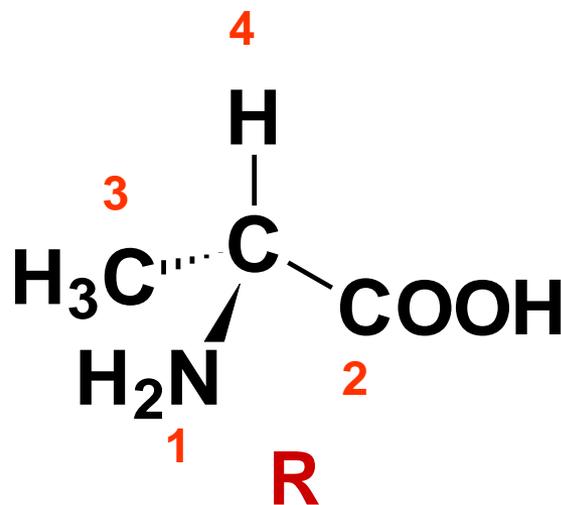
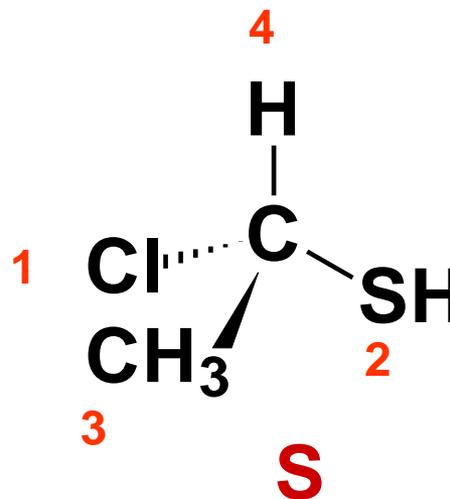
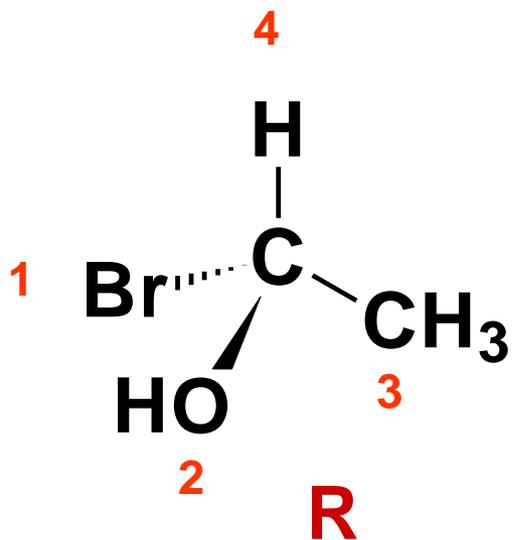
Donner la configuration...



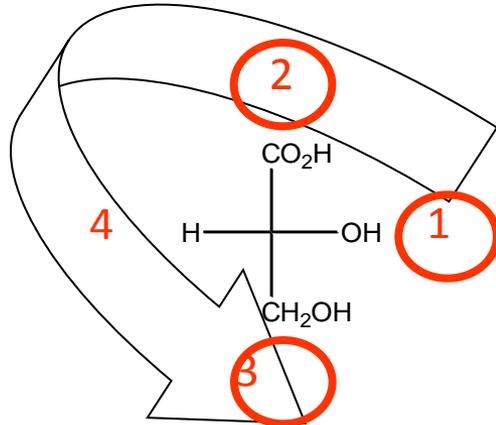
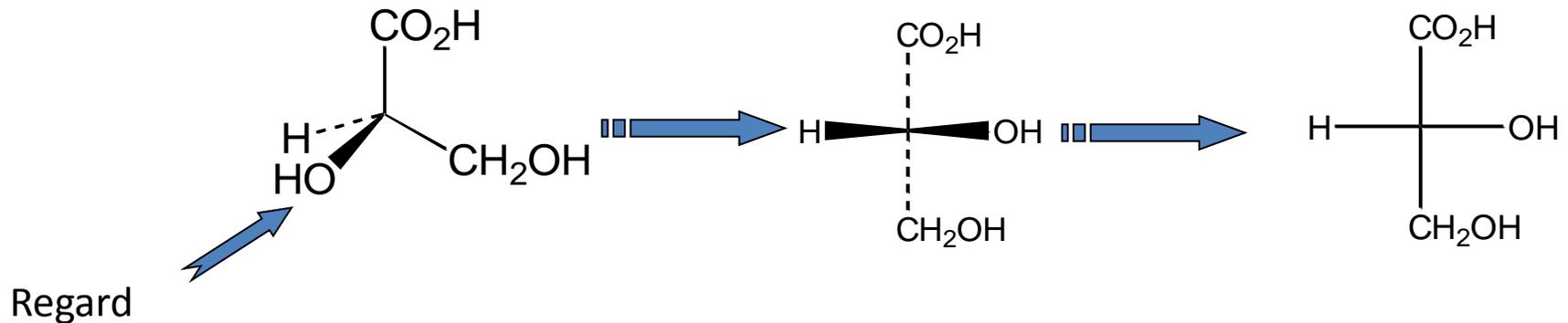
Si le sens de rotation est vers la gauche (inverse des aiguilles d'une montre) le composé est **S** (sinister).

Si le sens de rotation est vers la droite (sens des aiguilles d'une montre) le composé est **R** (rectus),

Donner la configuration.



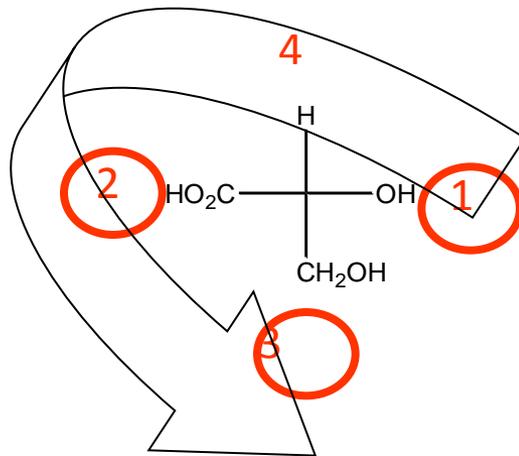
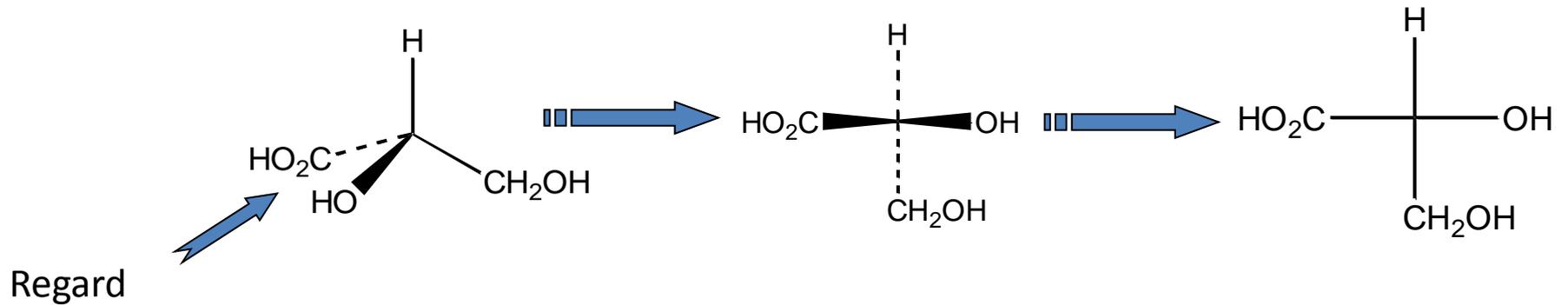
Détermination de la configuration en représentation de Fischer



S, mais 4 (Hydrogène)
horizontal, donc R

Aldéhyde R-glycérique

Détermination de la configuration en représentation de Fischer



S, 4 (Hydrogène) vertical, donc S

Aldéhyde **S**-glycérique

Configuration

DEFINITION

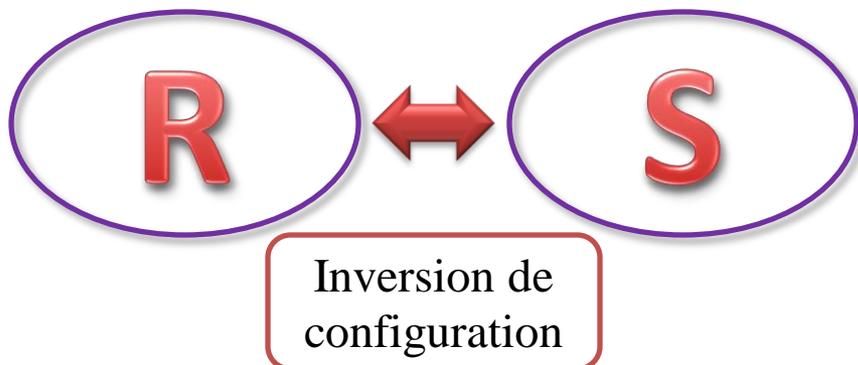
Règles
séquentielles
(C.I.P.)

Définir
la configuration

Inversion de
Configuration

Rétention de
Configuration

Inversion de Configuration



Necessite

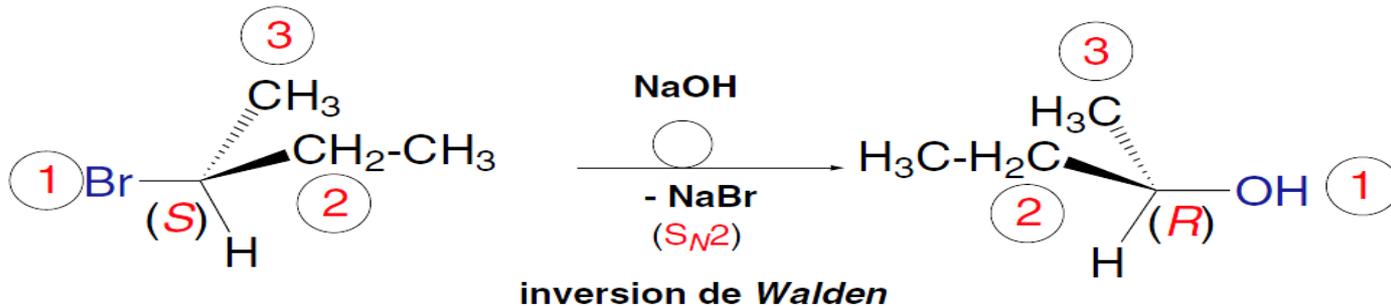
L'échange de deux substituants sur ce carbone.

Le ou les carbones asymétriques d'un couple d'énantiomères ont des configurations absolues inversées.

Par extension, l'inversion de configuration relative d'un carbone asymétrique peut résulter d'une réaction de substitution SN_2 par une inversion de *Walden*.

Inversion de Configuration

Dans ce cas, le substituant du carbone asymétrique qui subit la réaction est échangé avec un nouveau substituant provenant du réactif (de priorité équivalente selon les règles de CIP), et il prend une position inversée par rapport à celui de départ sur le carbone comme dans la réaction ci-dessous.



(Inversion de configuration relative
du carbone asymétrique)

Configuration

DEFINITION

Règles
séquentielles
(C.I.P.)

Définir la
configuration

Inversion de
Configuration

Rétention de
Configuration

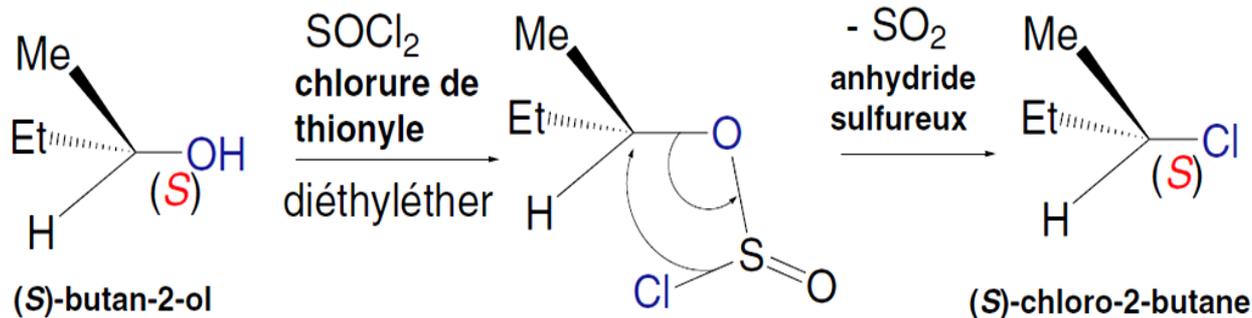
Rétention de Configuration

La rétention de configuration relative est le résultat d'une réaction effectuée sur un carbone asymétrique avec échange ou transformation d'un substituant en conservant une même configuration relative.

Ex :

C'est le cas de la réaction de substitution intramoléculaire du chlorure de thionyle sur un alcool chiral comme le (*S*)-butan-2-ol qui conduit au (*S*)-chloro-2-butane :

OH et Cl occupent la même position par rapport aux autres substituants du carbone et sont des groupes de même priorité.



(rétention de configuration relative
du carbone asymétrique)

Enantiométrie



Enantiométrie

Molécule
symétrique

Chiralité

Enantiomère

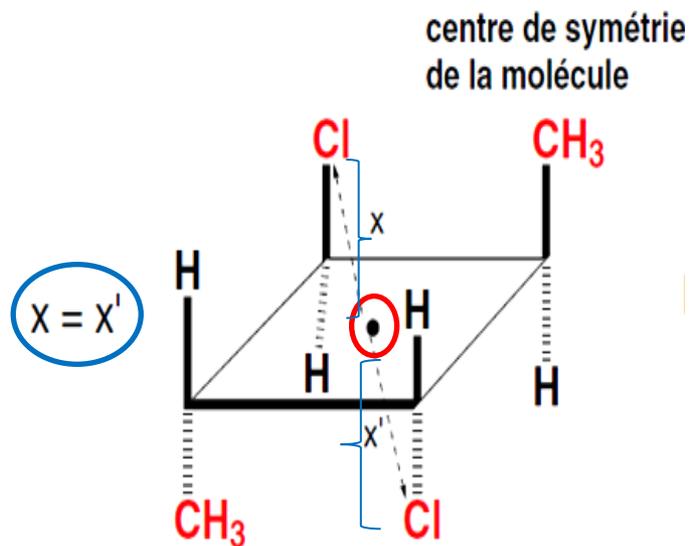
Activité optique

Mélange
racémique

Molécule symétrique

Centre de symétrie moléculaire

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 :

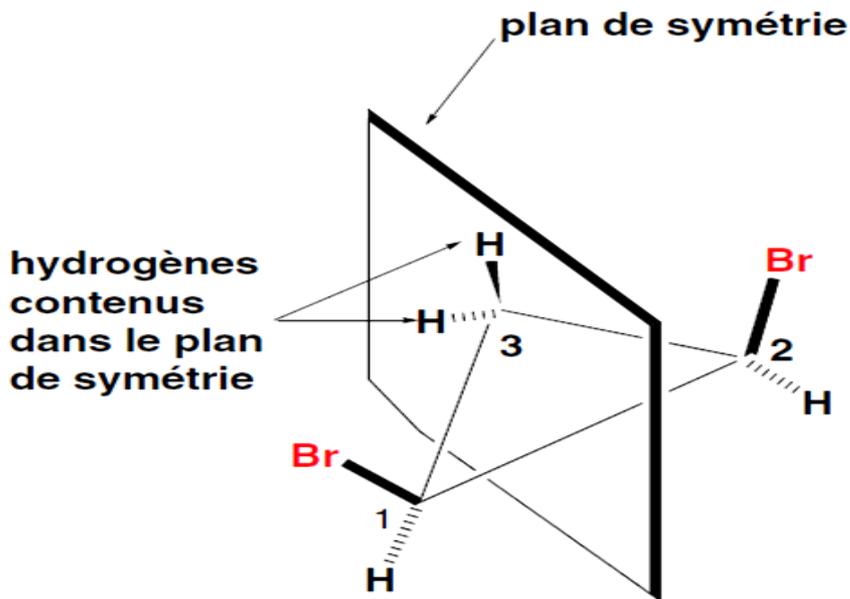
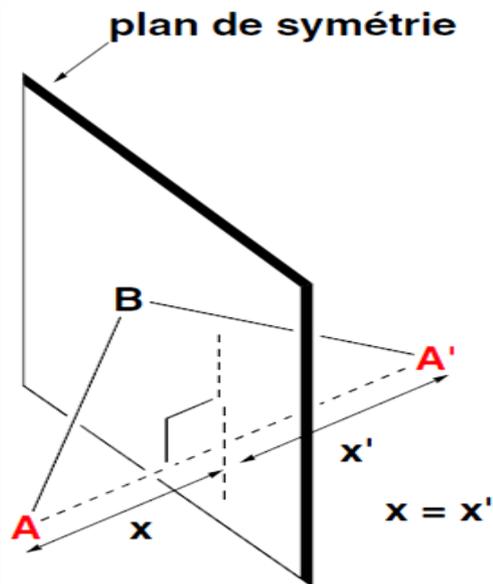


trans-1,3-dichloro-*trans*-2,4-diméthylcyclobutane

Molécule symétrique

Plan de symétrie moléculaire

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).

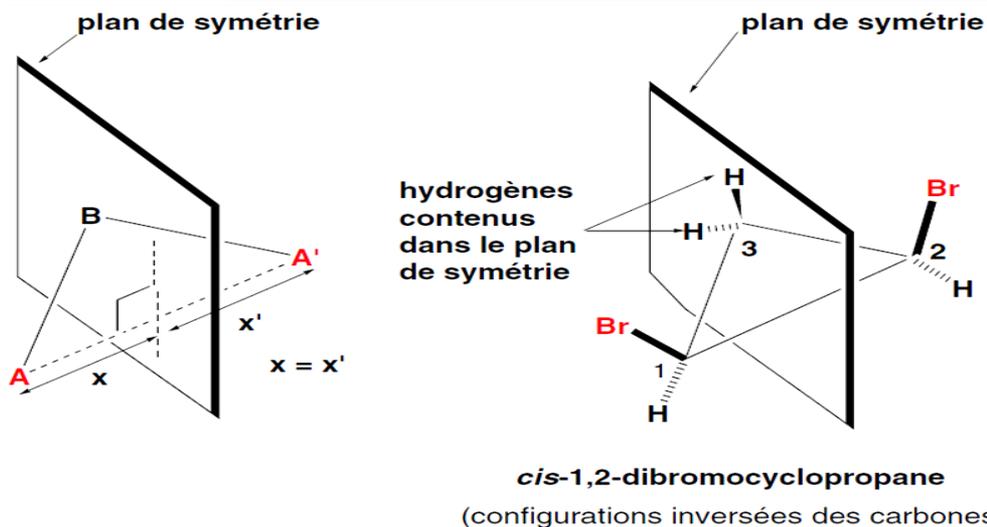


cis-1,2-dibromocyclopropane

(configurations inversées des carbones 1 et 2)

Molécule symétrique

Plan de symétrie moléculaire



Certains atomes peuvent figurer dans ce plan et sont leur propre image par rapport à ce plan (atomes d'hydrogène du carbone 3 du *cis*-1,2-dibromocyclopropane).

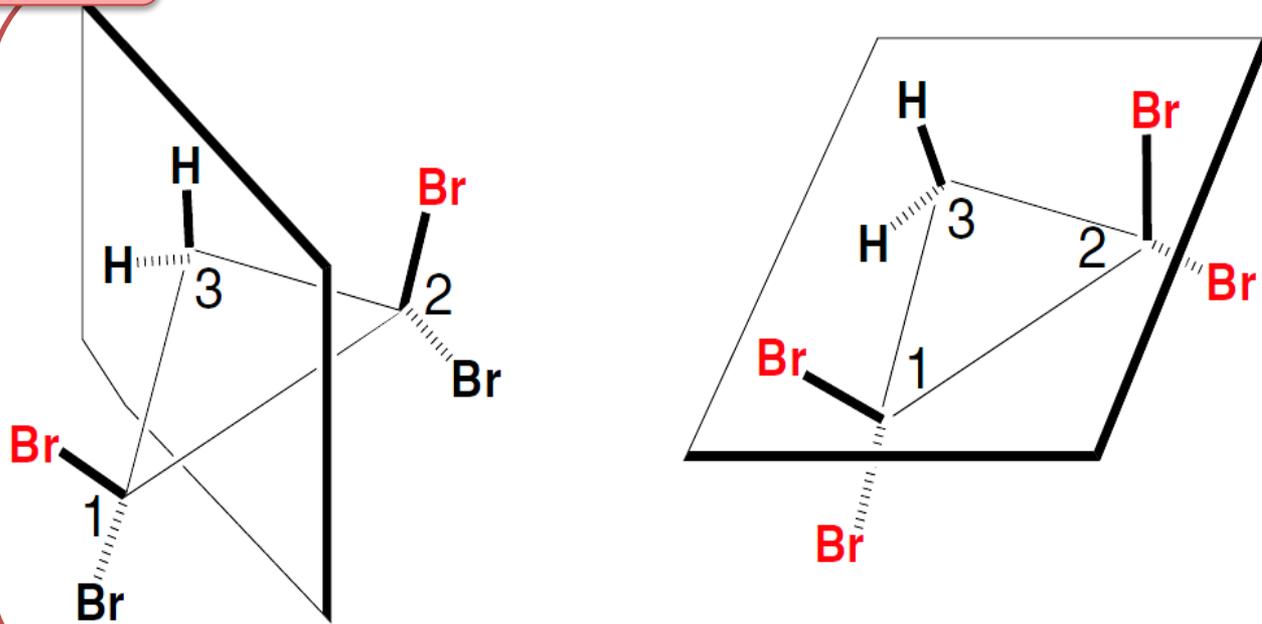
Une molécule plane possède un plan de symétrie qui est le plan de la molécule. cas des composés éthyléniques ou alcènes ayant des substituants simples comme les halogènes, ou des groupes méthyles.

Molécule symétrique

Plan de symétrie moléculaire

Une molécule peut avoir plusieurs plans de symétrie.

Ex :



1,1,2,2-tétrabromocyclopropane

Enantiométrie

Molécule
symétrique

Chiralité

Enantiomère

Activité optique

Mélange
racémique

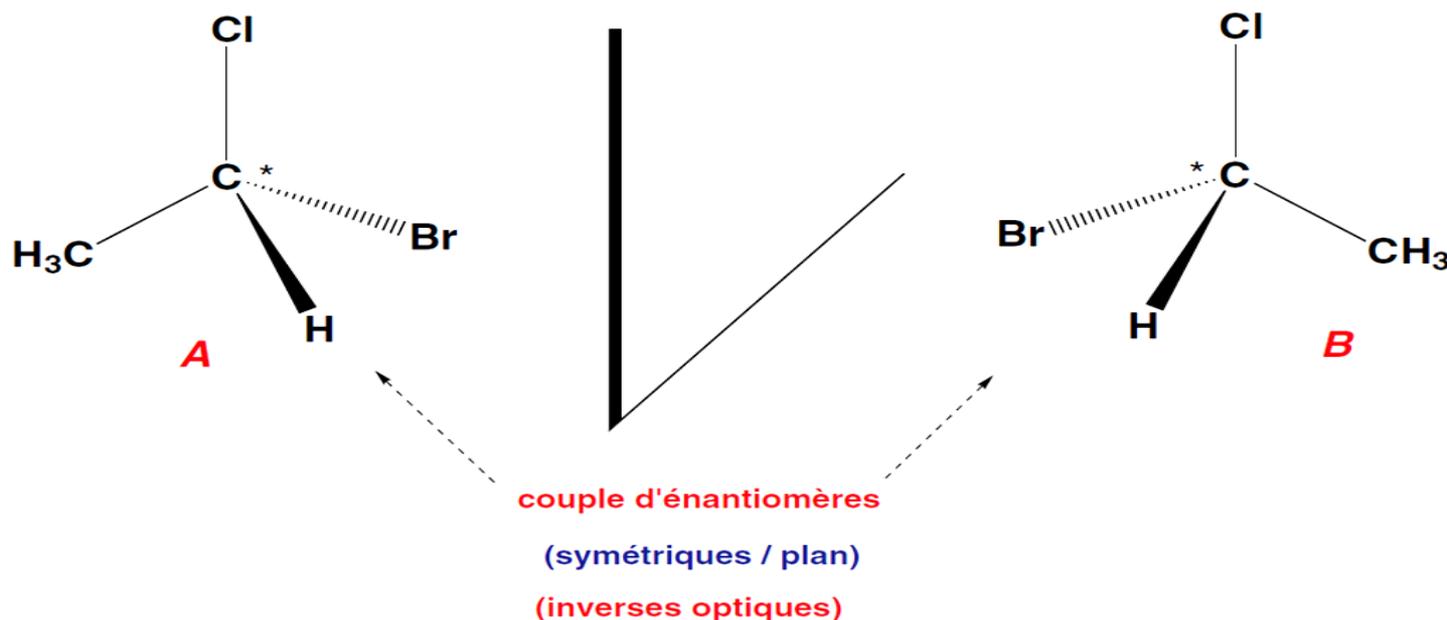
Chiralité

Carbone asymétrique ou carbone chiral

Un carbone hybridé « sp^3 » qui porte quatre substituants différents entre eux, est asymétrique ou chiral

Propriétés

- lorsqu'un carbone (*A*) est asymétrique, son image dans un miroir ou son symétrique par rapport à un plan (*B*) ne peut pas lui être superposé.
- Lui-même (*A*) et son inverse (*B*) par rapport à un plan représentent deux configurations inversées de la molécule considérée.
- C'est un couple d'énantiomères. Ils sont images l'un de l'autre dans un miroir.



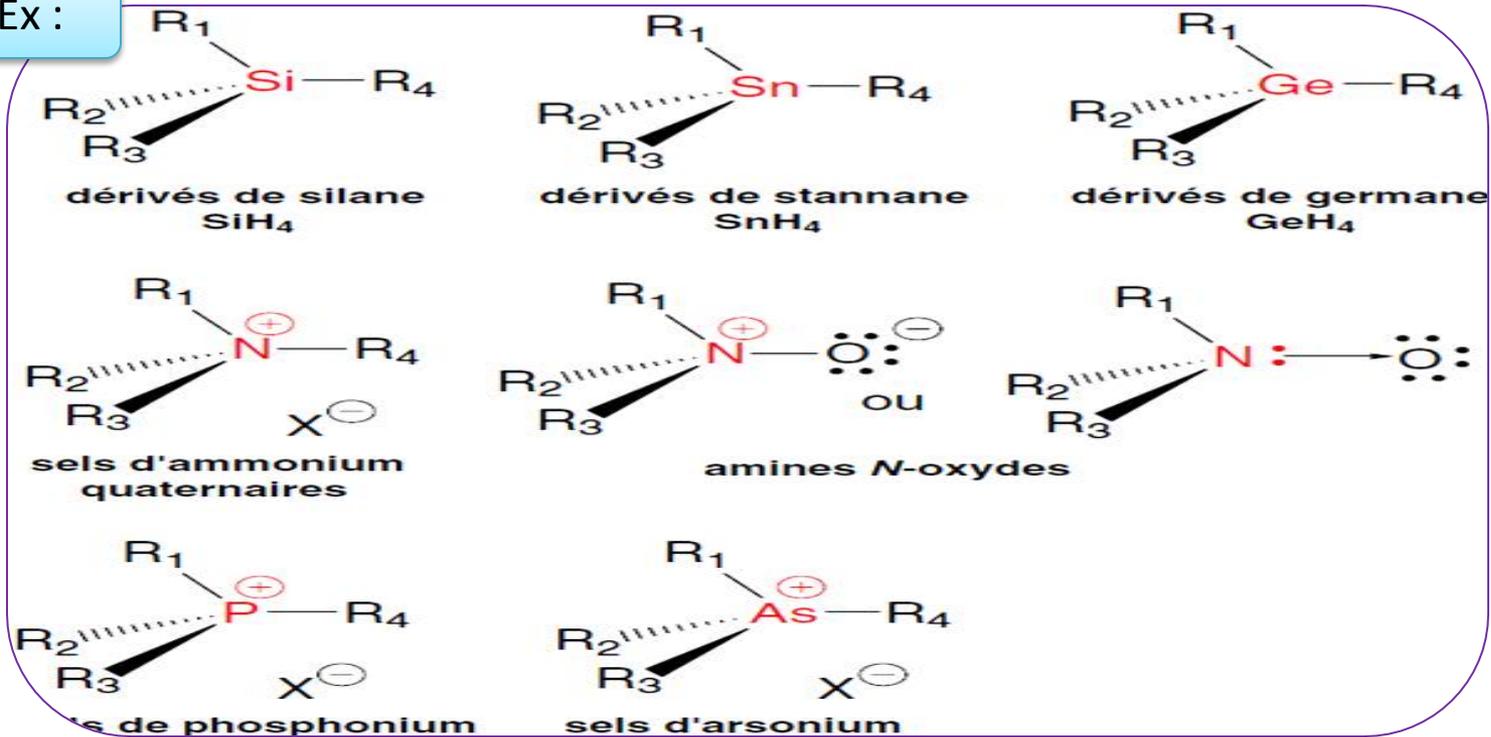
Chiralité

Centre chiral ou stéréocentre

Centre chiral

- la valence est égale ou supérieure à trois
- ayant des substituants tous différents entre eux

Ex :

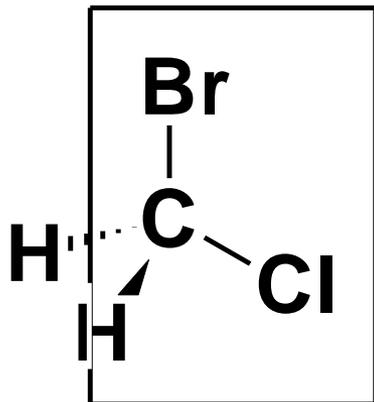


Chiralité

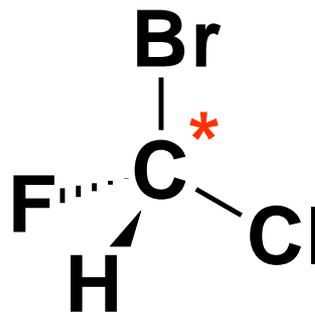
Chiralité

- Un objet est chiral s'il n'est pas superposable à son image.
- Une molécule est chirale si elle...
 - ✓ n'a ni centre, ni plan de symétrie.
 - ✓ contient un seul stéréocentre.

Plan de symétrie

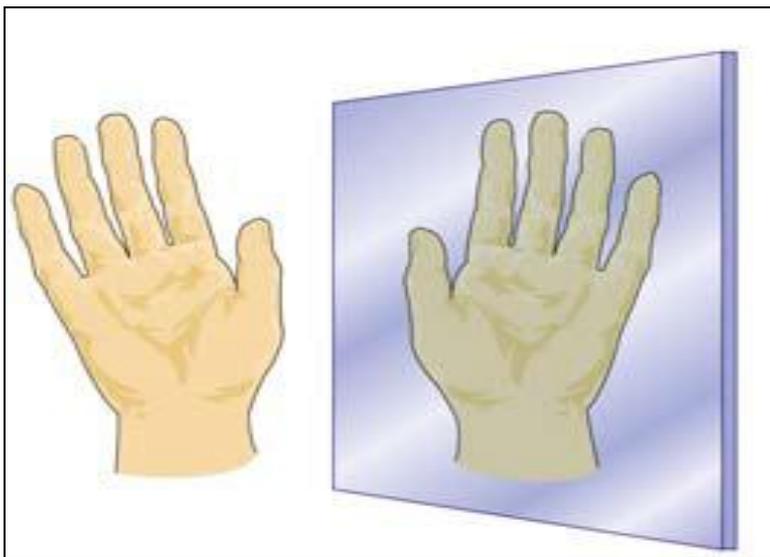


Pas de plan de symétrie

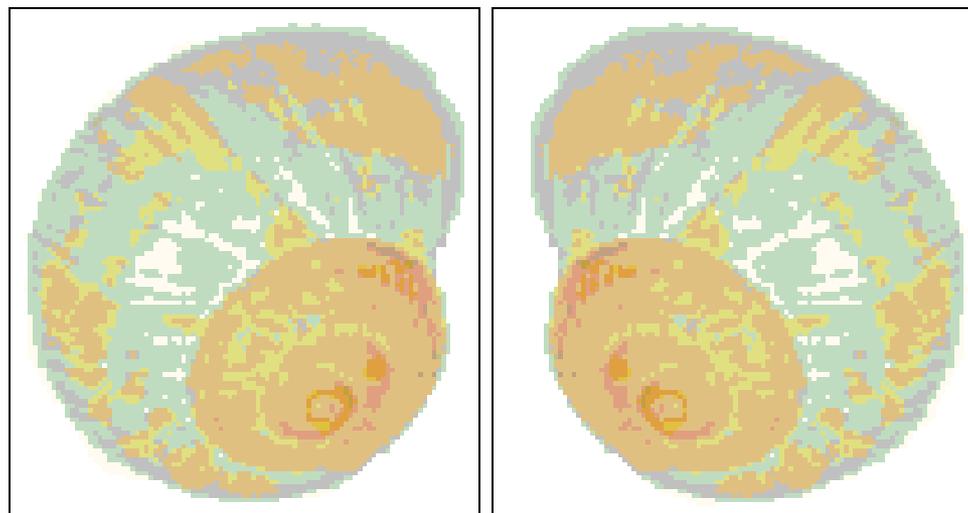


Chiralité

Exp 1. mains droite et gauche



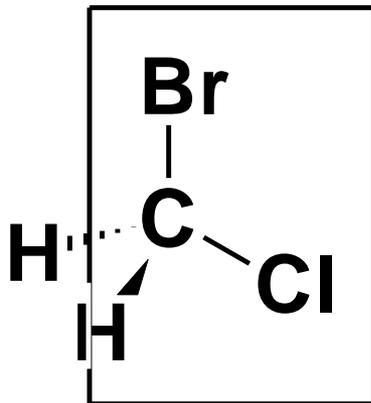
Exp 2. L'Escargot



Chiralité

Achiralité

- Un objet est dit achiral quand il est superposable à son image.
- Une molécule est achirale si elle...
 - ✓ A un plan ou un centre de symétrie.
 - ✓ Est superposable à son image



Note:

Une molécule avec **deux** ou plus de stéréocentres peut être chirale ou achirale. ➡ Configuration

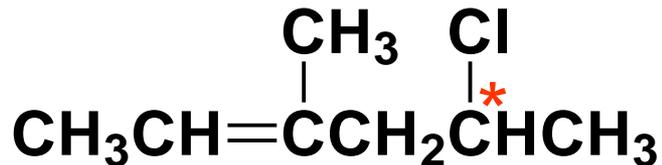
Identifier les molécules Chirales et Achirales



Chirale

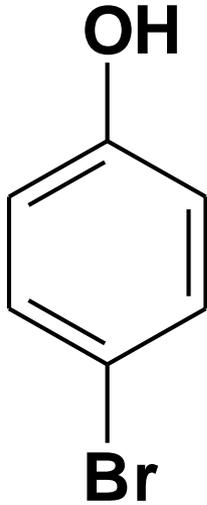


Achirale

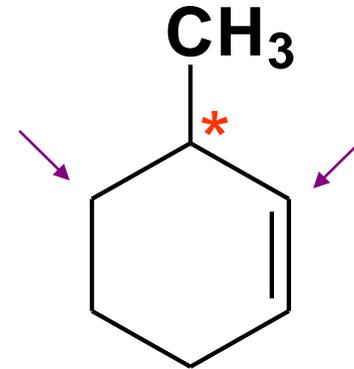


Chirale

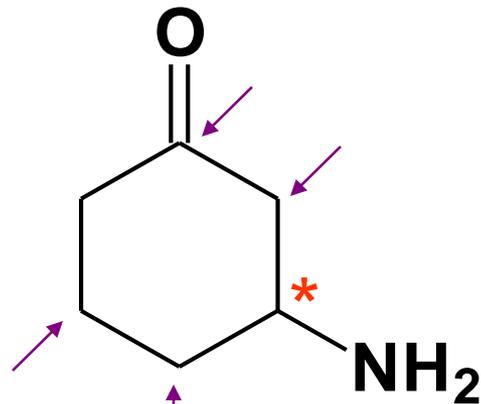
Identifier les molécules Chirales et Achirales



Achirale



Chirale



Chirale

Enantiométrie

Molécule
symétrique

Chiralité

Enantiomère

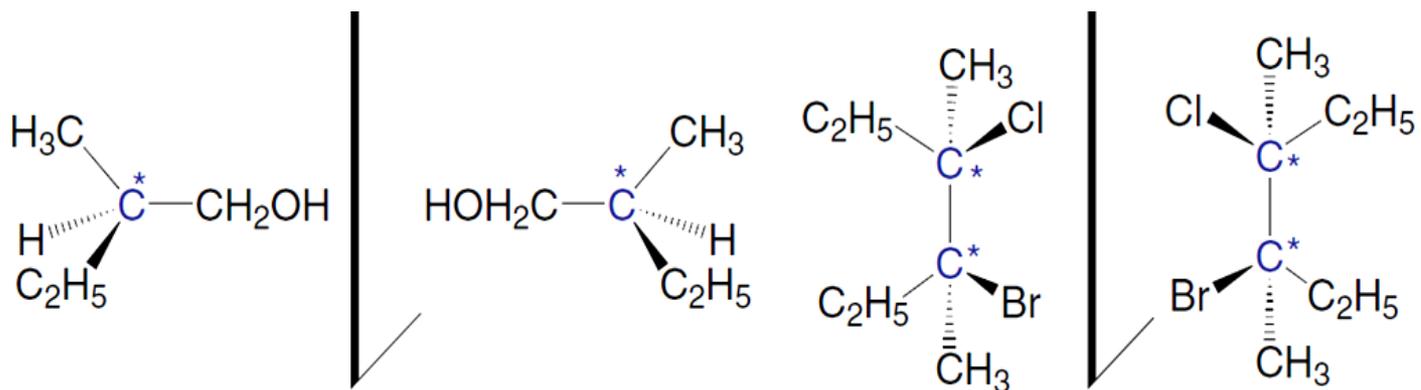
Activité optique

Mélange
racémique

Enantiomère

Couple d'énantiomères

- Stéréoisomères => la même constitution moléculaire
- Chirales
- Images l'une de l'autre dans un miroir

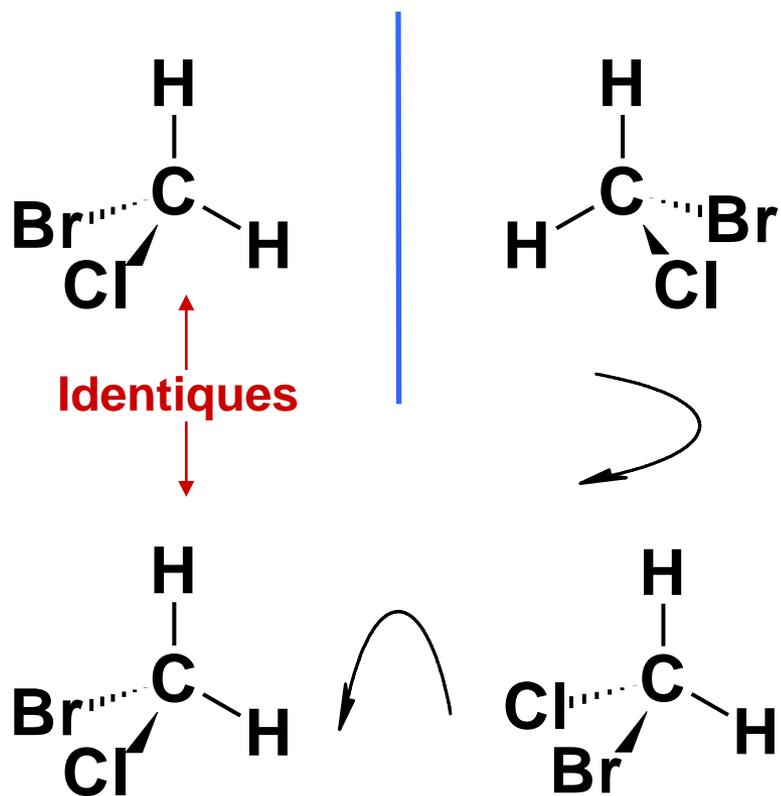


couples d'énantiomères

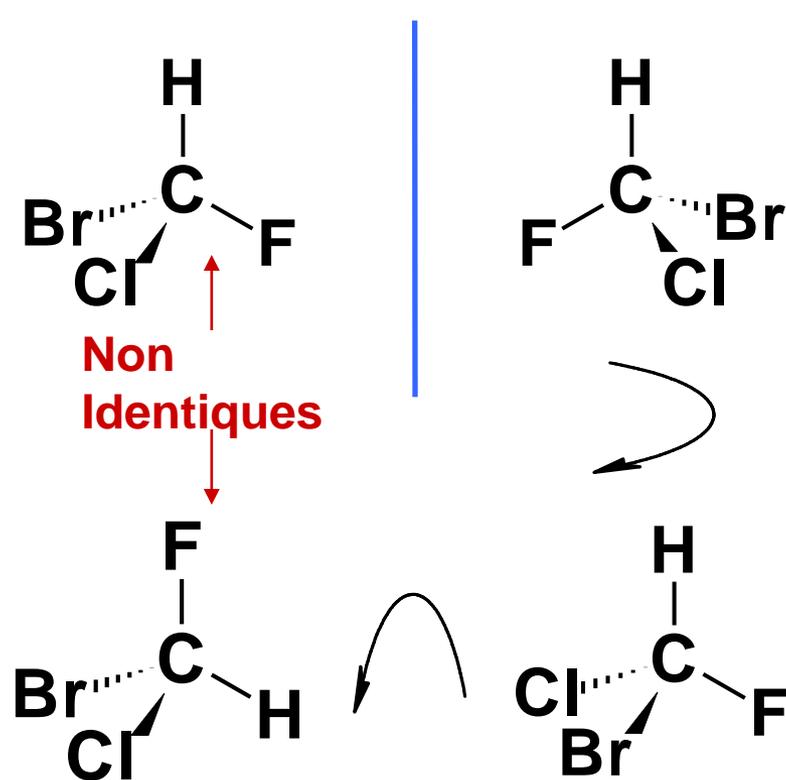
Enantiomère

Non superposables à leur image dans un miroir

Images
superposables



Images non
superposables



Enantiomère

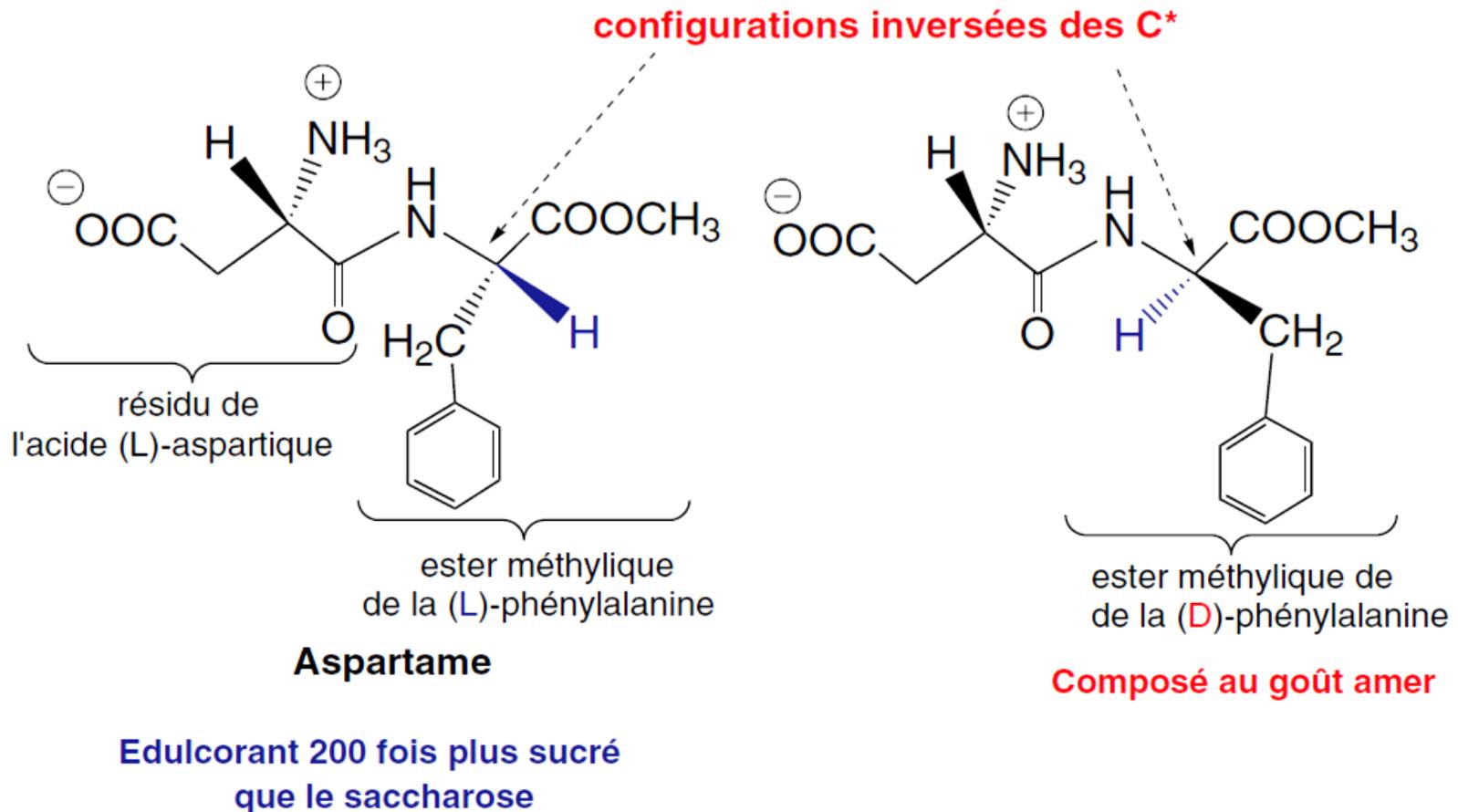
Les énantiomères = isomères optiques = inverses optiques = antipodes optiques.

- ❖ Ils sont les **images spéculaires** l'un de l'autre.
- ❖ Les énantiomères peuvent contenir **un ou plusieurs centres chiraux**.
- ❖ Ils sont des **inverses optiques** en raison de leurs activités inverses sur la lumière polarisée rectilignement.
- ❖ Leurs solutions de même concentration dans un même solvant achiral (par exemple : eau ou éthanol), font tourner le plan de polarisation de la lumière polarisée rectilignement, d'un angle α° de valeur absolue égale mais **de signes contraires**.
- ❖ Les énantiomères ont strictement les **mêmes propriétés chimiques**.
- ❖ Les points de fusion ($F^\circ\text{C}$), points d'ébullition ($Eb^\circ\text{C}$), spectres infrarouges (IR), spectres ultraviolets (UV), spectres de résonance magnétique nucléaire (RMN, dans les conditions classiques d'enregistrement) **sont identiques**.

Enantiomère

❖ Par contre, **leurs activités biologiques** (goût, odeur, toxicité...) sont très souvent **DIFFÉRENTES**.

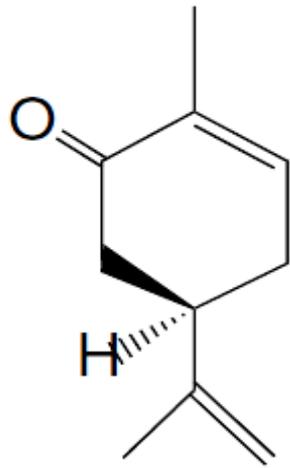
❖ Comme le montrent les exemples de l'aspartame et de la carvone.



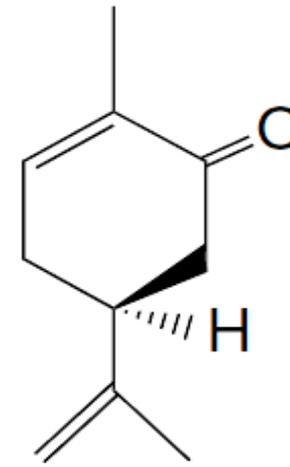
Enantiomère

❖ Par contre, **leurs activités biologiques** (goût, odeur, toxicité...) sont très souvent **DIFFÉRENTES**.

❖ Comme le montrent les exemples de l'aspartame et de la carvone.



(R) Carvone
odeur de cumin

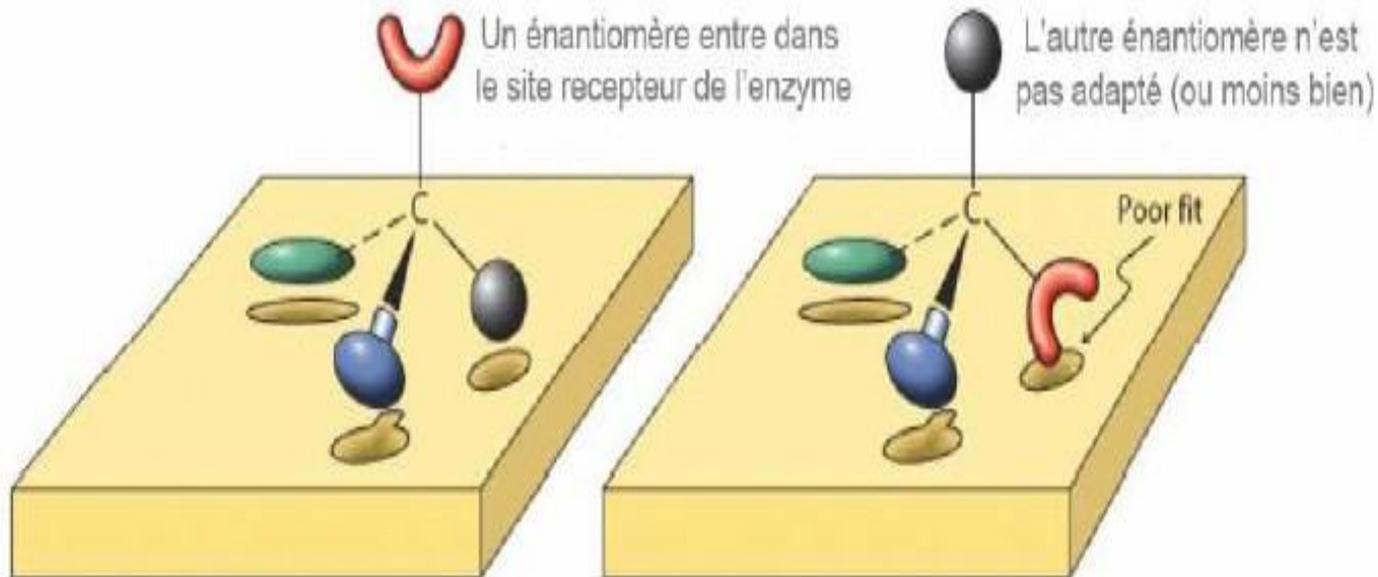


(S) Carvone
odeur de menthe

Enantiomère

- ❖ leurs activités pharmacologiques sont très **DIFFÉRENTES**.
- ❖ Comme l'explique le schéma suivant :

Représentation schématique de la reconnaissance dans un récepteur enzymatique



Enantiométrie

Molécule
symétrique

Chiralité

Enantiomère

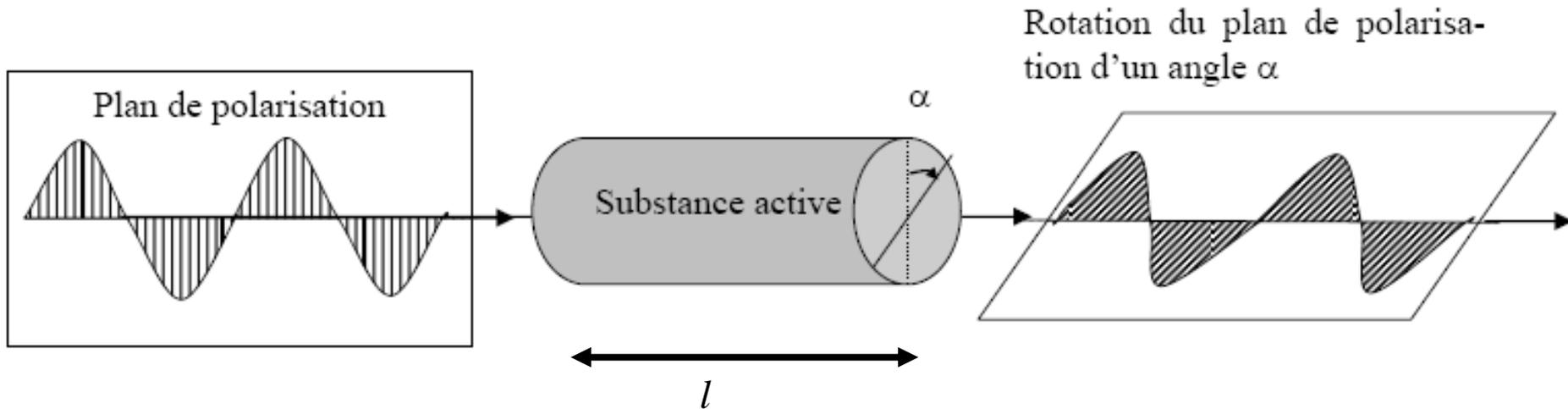
Activité optique

Mélange
racémique

Activité optique

Le « pouvoir rotatoire »

Le pouvoir de dévier la lumière polarisée.



Loi de BIOT

$$\alpha = [\alpha]_t^\lambda l \cdot c$$

$\lambda = 589 \text{ nm}$ (raie D du sodium)

SI : c (mol.m⁻³) ; l (m)

Unités pratiques c (g cm⁻³) ; l (dm)

Activité optique

On dit que ces molécules sont **optiquement actives** ou **douées de pouvoir rotatoire** :

L'énantiomère faisant tourner le plan de polarisation de la lumière vers

La droite

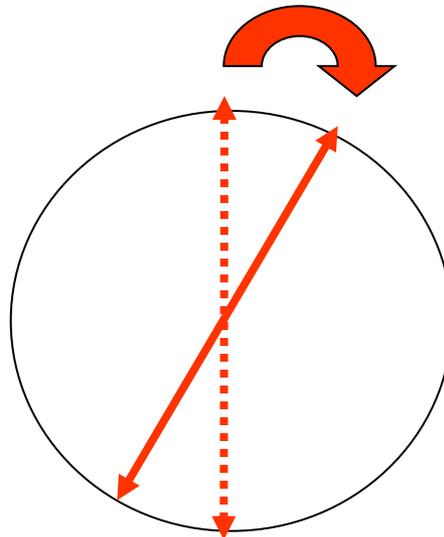
dextrogyre
noté **(d)** ou **(+)**
en latin dextro

La gauche

lévogyre
noté **(l)** ou **(-)**
en latin laevus

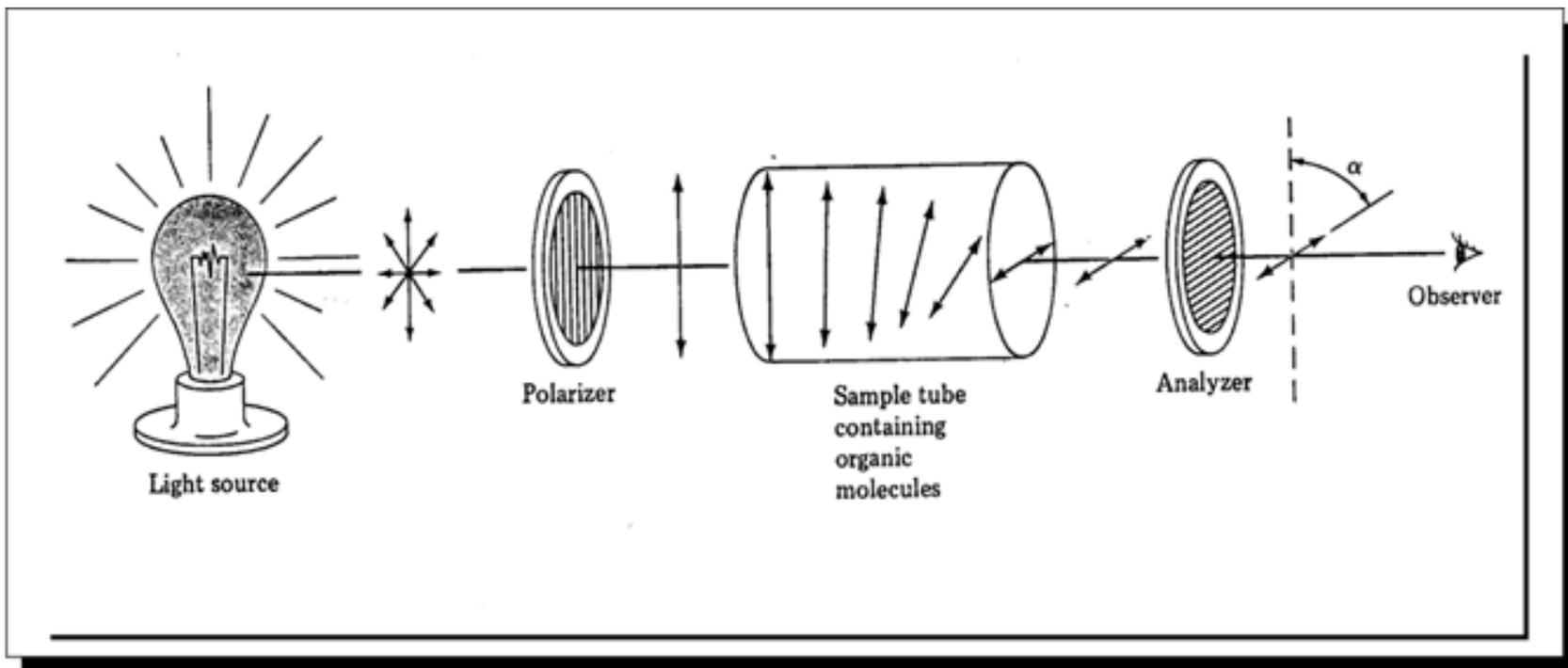
$\alpha > 0$
dextrogyre (d)

$\alpha < 0$
lévogyre (l)

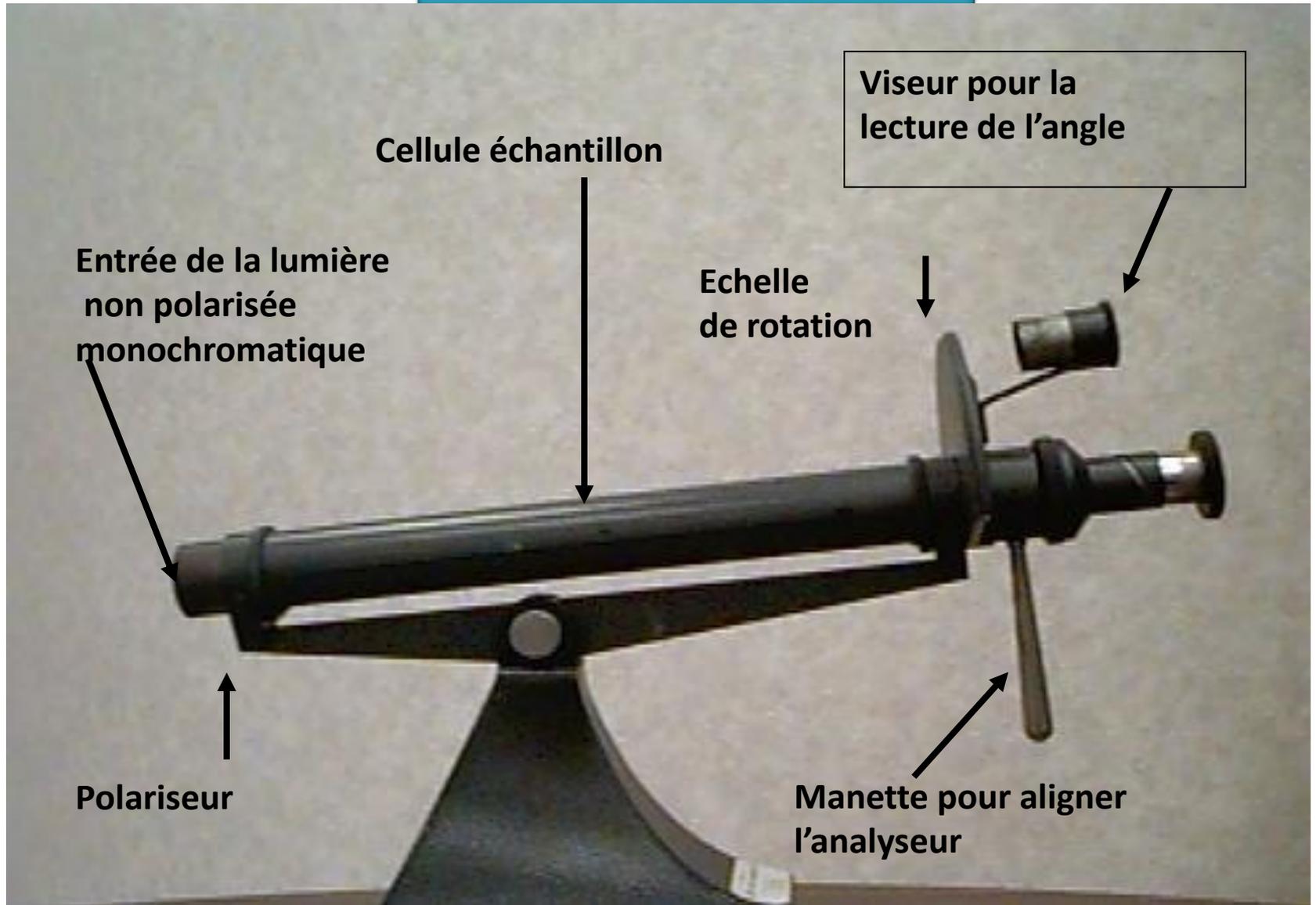


Polarimétrie

Le pouvoir rotatoire est mesuré par un polarimètre.



Polarimètre



Enantiométrie

Molécule
symétrique

Chiralité

Enantiomère

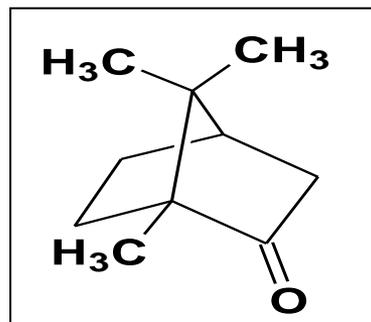
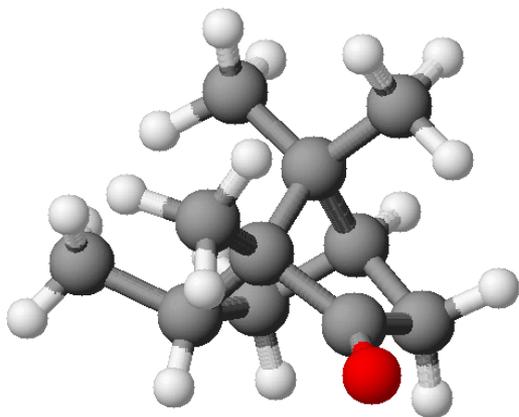
Activité optique

Mélange
racémique

Mélange racémique

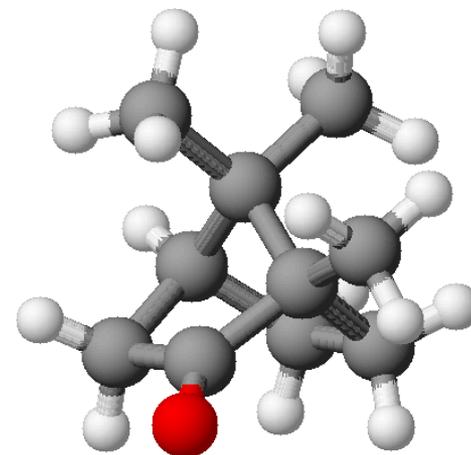
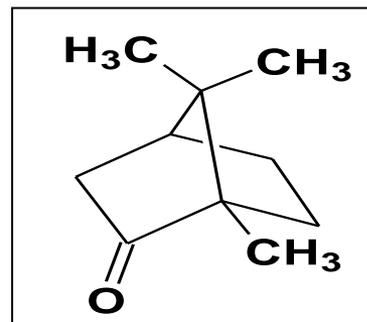
- le mélange, en quantités égales, des deux énantiomères (+, ou *d*) et (–, ou *l*) formant un couple.
- On l'indique par (\pm) ou (*d,l*) suivi du nom de la molécule, séparé par un tiret (ex: acide (\pm)-aspartique).
- Les mélanges racémiques, n'ont pas d'activité sur la lumière polarisée rectilignement, par **compensation externe** des activités optiques des énantiomères qui les composent.
- Leurs points de fusion sont différents de celui des énantiomères.

Mélange racémique



Pouvoir rotatoire du R-camphre

$$= + 44.26^\circ$$



Pouvoir rotatoire du S-camphre

$$= - 44.26^\circ$$

Un mélange 50%-50% des deux énantiomères (un mélange racémique) a un pouvoir rotatoire de 0° et est optiquement inactif.

DIASTERIOISOMERIE

DIASTERIOISOMERIE

DEFINITION

DIASTEREOISOMERES

TYPES

→ **Stéréo-isomères de configuration:**

- Même formule brute
- Même formule semi-développée
- Emplacement différent des substituants

→ **Non énantiomères**

- Non symétriques par rapport à un plan

→ **Aucune relation avec l'isométrie optique**

- Peut être chirale ou achirale.

PROPRIETES

DIASTERIOISOMERIE

DEFINITION

Diastéréo-isomères alcènes E/Z:

- Présence d'une double liaison (C=C).
- Appelés stéréo-isomères géométriques

TYPES

Diastéréo-isomères cycliques CIS/ TRANS:

PROPRIETES

Diastéréo-isomères comportant des C*:

- Molécules comportant au moins 2 C*
- 2 cas sont à envisager:
 - * Molécule chirale
 - * Molécule achirale

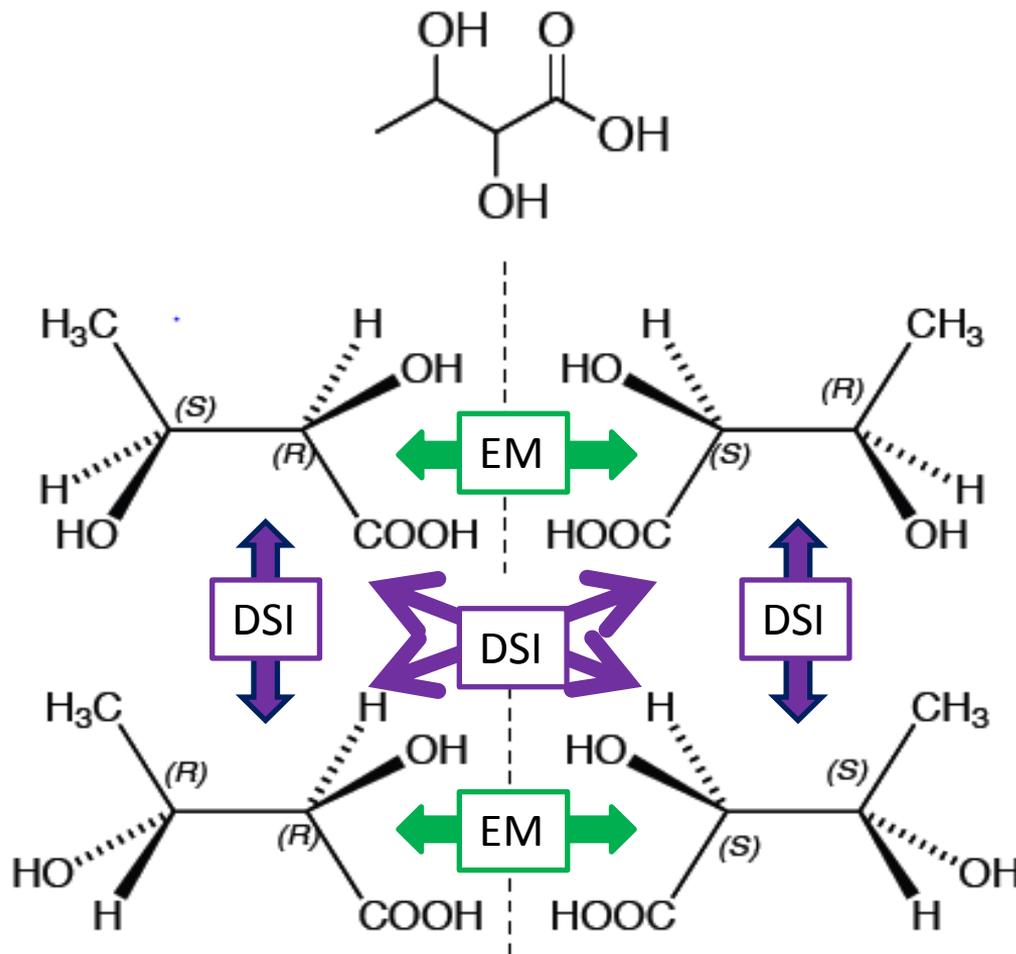
DIASTERIOISOMERIE

DEFINITION

TYPES

PROPRIETES

Molécules chirales à 2 C*



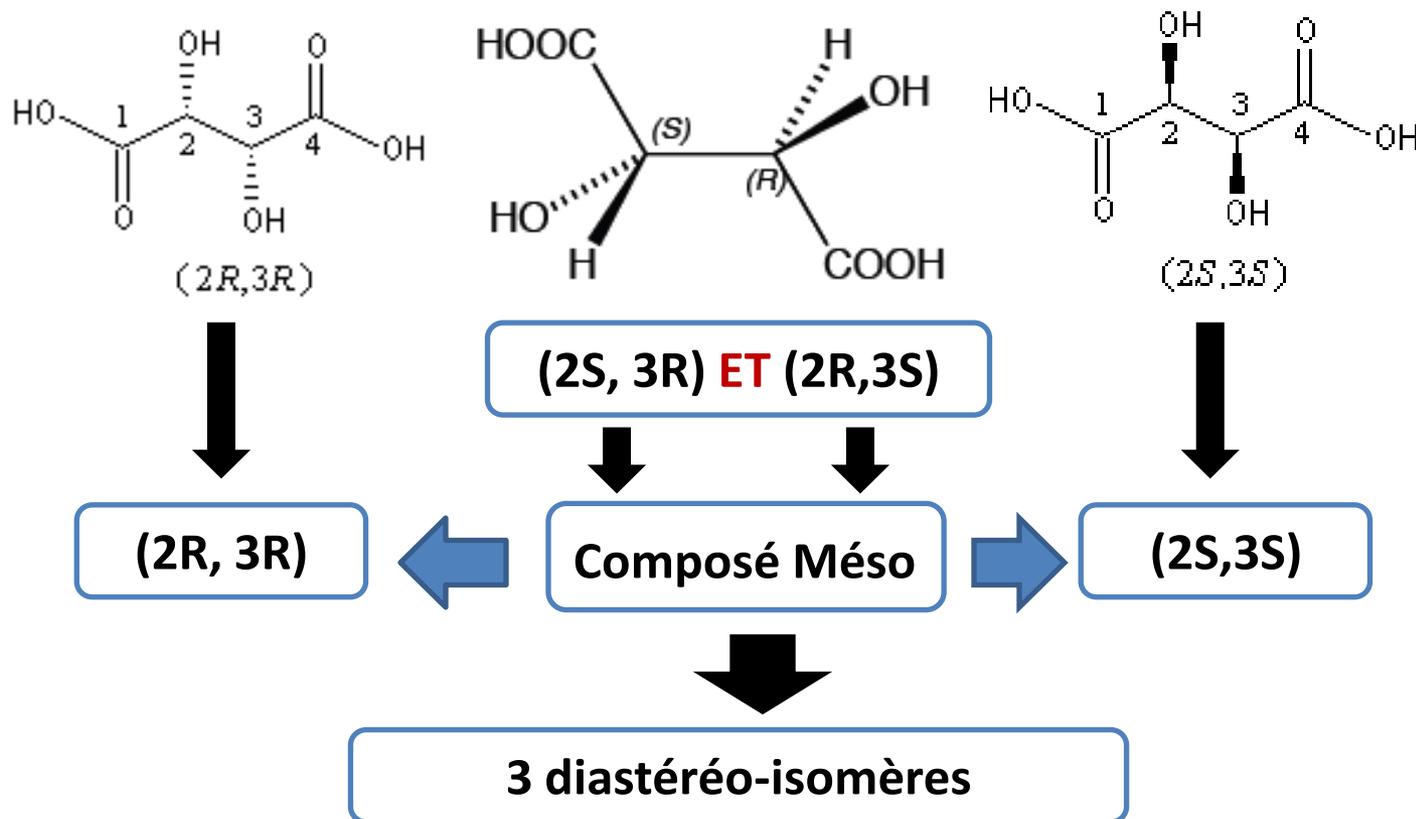
DIASTERIOISOMERIE

DEFINITION

TYPES

PROPRIETES

Molécules achirales à 2 C*:



DIASTERIOISOMERIE

DEFINITION

Molécules achirales à 2 C*:

- 2 C* porteurs des mêmes substituants
→ Présence d'un centre ou un plan de symétrie

TYPES

RESULTAT:

- Couple d'énantiomères (R,R) et (S,S)
- Composé Méso diastéréo-isomère aux 2 précédents

PROPRIETES

COMPOSE Méso:

- Molécule **optiquement inactive**
- Constituée de **deux parties chirales**
- Possédant une conformation comportant un **plan ou un centre de symétrie**

DIASTERIOISOMERIE

DEFINITION

Calcul du nombre des stéréo-isomères

- En relation avec le nombre des C* (n)
- Un maximum de 2^n stéréoisomères
- Diminué du nombre de composés méso

TYPES

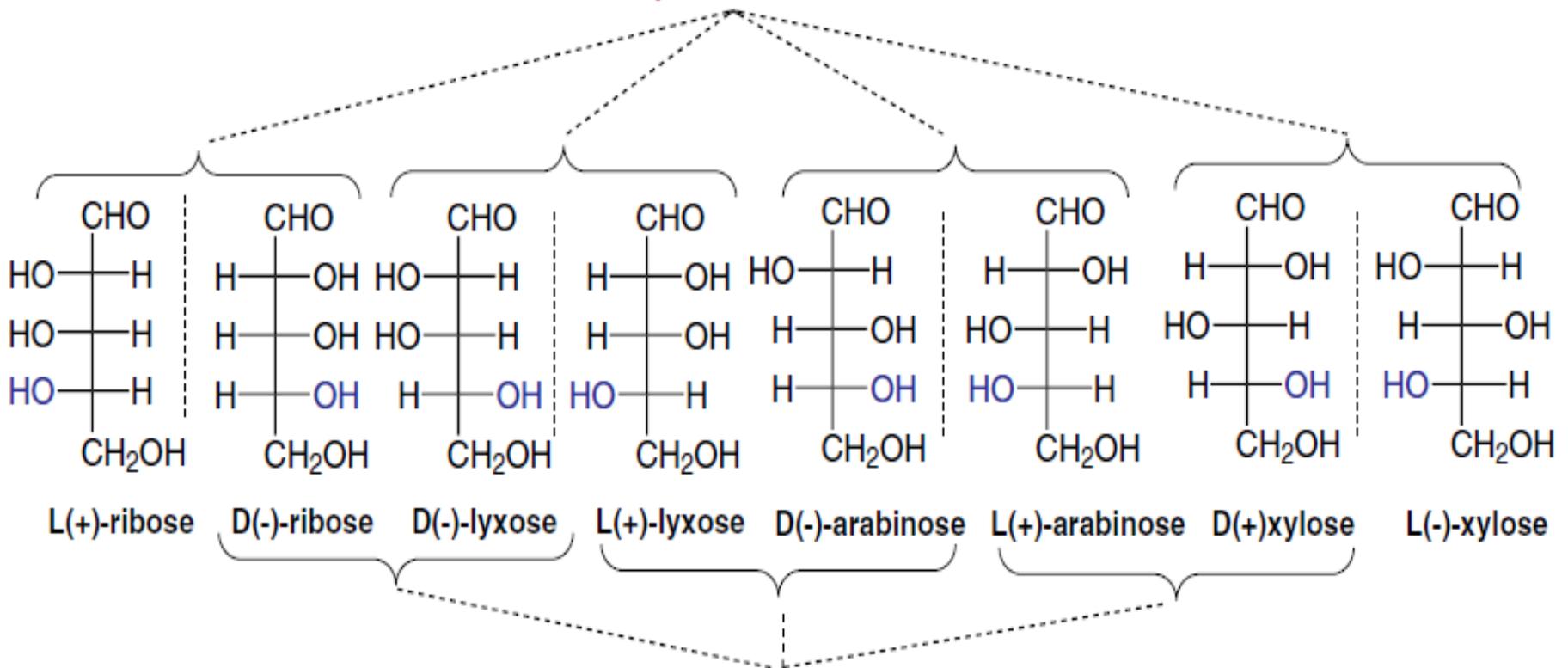
PROPRIETES

Application: cas des oses:

- Aldopentose \rightarrow 3 C* (n= 3)
- 3 couple de diastéréo-isomères

DIASTERIOISOMERIE

couples d'énantiomères



exemples de couples de diastéréoisomères

DIASTERIOISOMERIE

DEFINITION

Les diastéréo-isomères :

TYPES

- Propriétés physiques différentes (points de fusion, points d'ébullition et spectres physicochimiques).
- Activités optiques différentes, **sans aucune relation** entre elles.

PROPRIETES

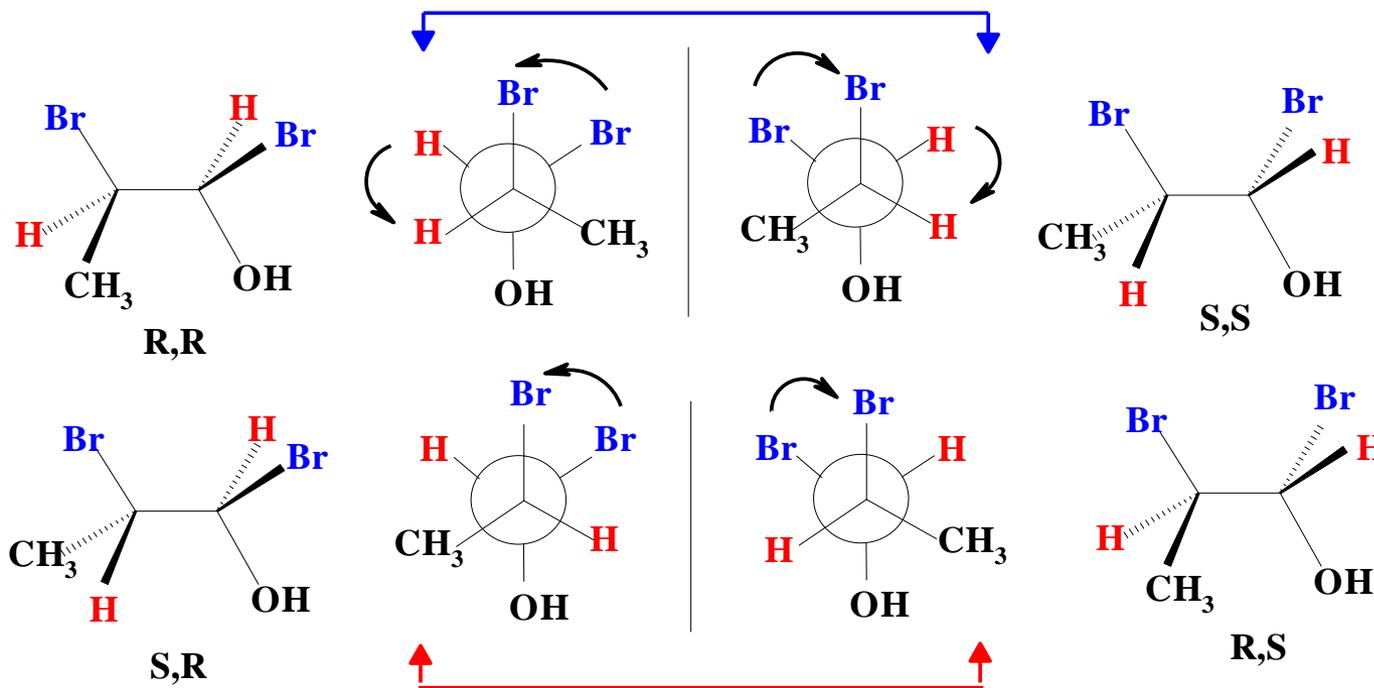
- Propriétés chimiques différentes.
- Propriétés physiologiques peuvent être variables voire complètement différentes.

DIASTERIOISOMERIE

Couple erythro/ thréo

Lorsque deux au moins des substituants des deux carbones asymétriques sont semblables.

groupes identiques superposables : couple erythro



groupes identiques non superposables : couple thréo

DIASTERIOISOMERIE

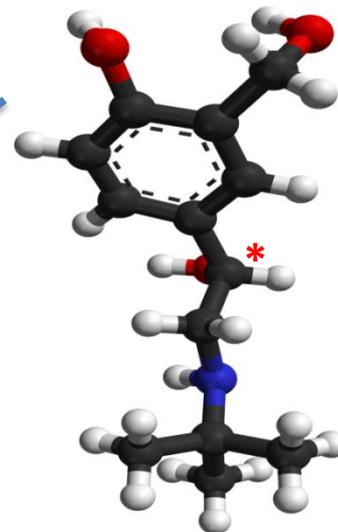
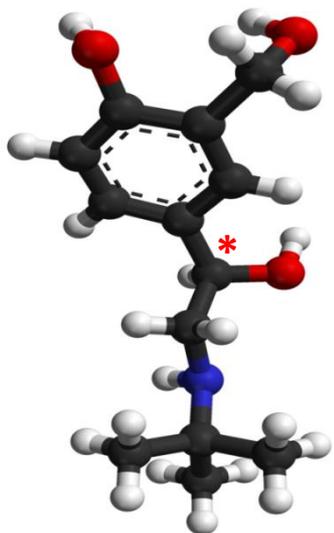
| Classe | Sous-classe | Type |
|--|---|---|
| <p>Isomérisation plane :</p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>de constitution</i> - <i>Tautomérie</i> <p>* même formule brute * formule semi-développée différente</p> | <p>Isomérisation de squelette Isomérisation de position Isomérisation de fonction</p> | |
| <p>Stéréoisomérisation :</p> <ul style="list-style-type: none"> - même formule brute - même formule semi-développée - disposition spatiale des atomes différente | <p>Isomérisation de conformation : Structures qui résultent de la rotation autour d'une liaison simple. (voir conformation des composés acycliques et cycliques)</p> | |
| | <p>Isomérisation de configuration :</p> | <p>Enantiomérisation : Stéréoisomères dont les configurations sont images l'une de l'autre dans un miroir</p> <p>Diastéréoisomérisation :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Diastéréoisomères : Stéréoisomères dont les configurations ne sont pas des images spéculaires - -Diastéréoisomères géométriques : Configuration Z et E |

APPLICATION

S-Albutérol

énantiomères

R-Albutérol



Même formule
brute

Même connectivité

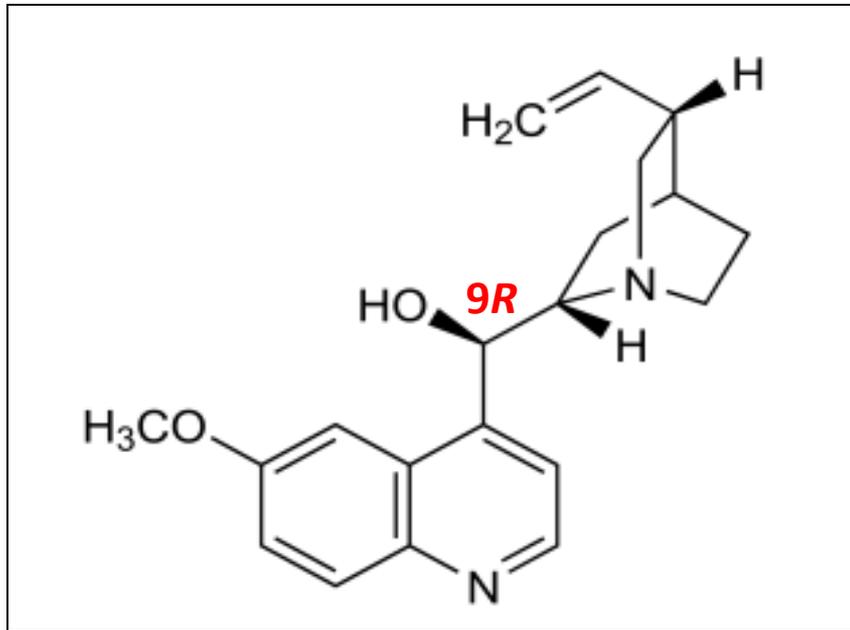
Même formules
développées

Stéréo-
isomères

bronchodilatateur

Effet inflammatoire

Exp. Quinine

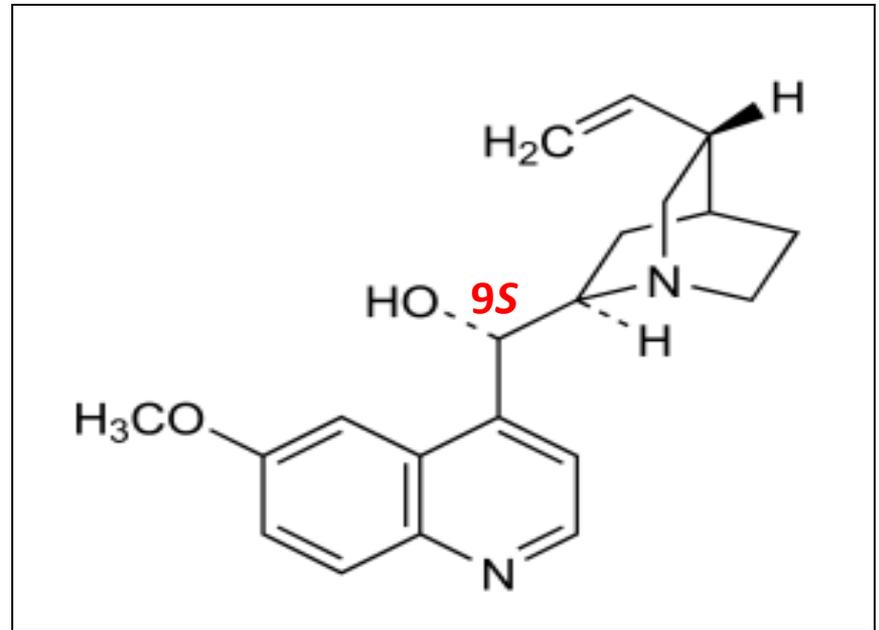


Quinine (D.C.I)

(8 α ,**9R**)-6'-Methoxycinchonan-9-ol (D.S)



Antipaludique



Quinidine (D.C.I)

(**9S**)-6'-Methoxycinchonan-9-ol (D.S)



- Antipaludique
- Antiarythmique (

CONCLUSION

- L'analyse **conformationnelle** cherche à connaître le degré de flexibilité ou de rigidité de l'édifice, et à établir quelles sont ses formes — ou conformations — les plus stables.
- La **configuration** permet de distinguer les structures *stéréoisomères* et d'établir les relations d'*énantiomérie* et de *diastéréoisomérie*.
- Bien qu'ils possèdent des constitutions identiques, les **stéréoisomères** diffèrent par leurs propriétés physiques et chimiques, ainsi que par leurs activités biologiques.

Références bibliographiques

- ▶ V.Schore, P.Depovere. Traité de Chimie organique. Département De Boeck Université. 3^{ème} Edition De Boeck, Paris, Bruxelles,(1999).
- ▶ Paul Arnaud, B. Jamart, J. Bodiguel, N. Brosse. Chimie organique, Cours avec 350 questions et exercices corrigés . 18^{ème} Edition Dunod, Paris, (2009).
- ▶ John McMurry, Eric Simanek. Chimie organique : les grands principes, Cours et exercices corrigés. 2^{ème} Edition Dunod, Paris, (2009).
- ▶ H. Galons. Chimie organique: l'essentiel du cours, exercices corrigés. Pharmacie, Médecine: 1^{ère} et 2^{ème} années. Edition Masson, Paris,(2000).

