

Fiche 2 : Représentation spatiale moléculaire, stéréoisomérisation

Tutorat 2018-2019

Reprends diapo 1 29 à 71. Cours (ronéo) 1 du Professeur Azoulay jusqu'au haut de la page 4 et cours 2.

REPRÉSENTATION SPATIALE DES MOLÉCULES

Représentations spatiales des molécules

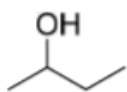
↓
Isomérisation et stéréoisomérisation

Jusqu'à là dans la nomenclature et les représentations (dites planes), il n'y a pas de notion de représentation dans l'espace. Or les molécules ne sont jamais planes et pas des objets statiques, elles sont **dynamiques**.

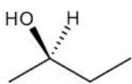
3 **projections** permettent de les représenter. Les représentations dans l'espace vont nous permettre d'introduire certaines notions ; **stéréoisomérisation**.

Les molécules sont des objets dynamiques

La représentation de CRAM ou du coin volant (la plus courante)

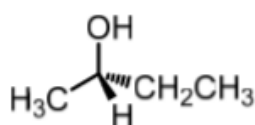


C'est la représentation plane/étendue du butan-2-ol. Le C portant l'alcool du butan-2-ol étant hybridé sp^3 , il est tétraédrique, on peut donc le représenter en 3D, comme ceci :



Dans cette représentation, les liaisons sont représentées comme sur le diapo à gauche.

Cette représentation consiste à schématiser les liaisons vers l'arrière en pointillé, celles vers l'avant en trait gras et celles dans le plan en trait plein.

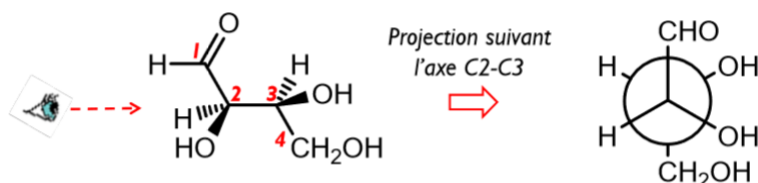


2 liaisons **adjacentes** dans le plan et les 2 autres de part et d'autre du plan

- Trait plein: liaison située dans le plan
- ▴ Trait triangulaire allongé plein: liaison entre un atome situé dans le plan et un atome situé en avant de ce plan
- ▾ Trait triangulaire hachuré: liaison entre un atome situé dans le plan et un atome situé en arrière de ce plan

Projection de Newman (entre deux carbones asymétriques = C*)

La molécule est regardée dans l'axe de la liaison entre **deux atomes de carbone** voisins. C'est-à-dire on se place sur la première représentation, celle de Cram, au niveau de l'œil pour regarder le carbone 2 devant le carbone 3, et on obtient la deuxième représentation, celle de Newman. Les liaisons issues des deux atomes sont projetées sur un plan perpendiculaire à l'axe de la liaison étudiée.



Les liaisons de l'atome le plus proche, C2, sont figurées par des segments issus du centre du cercle.

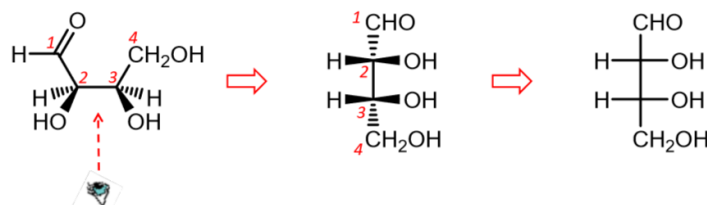
Celles de l'atome le plus éloigné, C3, sont représentées par des segments radiaux s'arrêtant à la périphérie du cercle.

Projection de Fischer

La projection de Fischer est très utilisée pour les molécules d'intérêt biologique : sucres et acides aminés, par exemple.

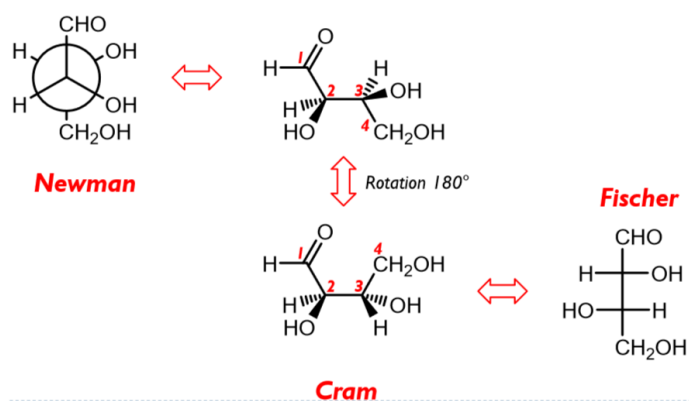
Par convention, la **chaîne carbonée** est placée dans le **plan vertical** tandis que **ses substituants** sont placés **horizontalement**. Par ailleurs, l'atome de carbone ayant le plus petit indice sera placé en haut et souvent le 1 est le plus oxydé donc la fonction la plus oxydée est en haut.

On se place sur la 1ère représentation (Cram) au niveau de l'œil pour obtenir la 2ème, puis la 3ème représentation (Fischer).



Sur la 2ème on peut voir que les liaisons horizontales sont en avant du plan tandis que les verticales sont en arrière.

Savoir passer d'une représentation à l'autre



ATTENTION

Quelque soit la représentation spatiale, il faut bien garder les différents groupements dans la même position les uns par rapport aux autres ; sinon ce n'est plus la même molécule !

Quand on effectue une rotation sur une liaison sigma, les groupements doivent garder le même ordre !

ISOMÉRIES ET STÉRÉOISOMÉRIES

Des isomères sont des espèces chimiques de **même formule brute** et l'on distinguera :

- **Isomère de constitution:** qui diffèrent par l'ordre ou la nature des liaisons
- **Stéréoisomères:** ordre et nature des liaisons sont identiques (même connectivité entre atomes) mais la disposition des atomes dans l'espace est différente. Fondamental pour les propriétés biologiques des molécules.

Les différents types d'isoméries planes

Ces isoméries ne sont pas tridimensionnelles, elles sont repérables avec les représentations planes (semi-développée, développée, topologique cf fiche 1). Elles montrent la composition de la molécule, à chaque fois on affine le degré de différence :

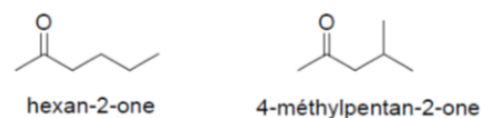
- **Isomérie de constitution (= de fonction):** composés qui partagent la même formule brute

Ces deux molécules ont la même formule brute ($C_6H_{12}O$), mais les fonctions et les chaînes sont différentes (cétone vs ether ; hexane vs propyle et prop-2-ényle)



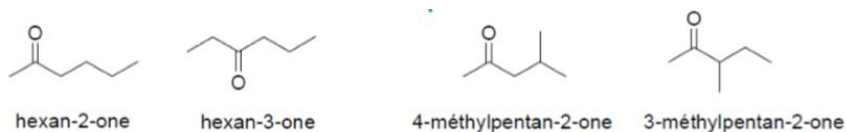
- **Isomérie de chaîne:** composés qui partagent la(les) même(s) fonction(s) chimiques mais avec un squelette différent.

Ces deux molécules ont la même formule brute ($C_6H_{12}O$) et fonction (cétone), mais leurs chaînes sont différentes (hexane vs 4-méthylpentane)



- **Isomérie de position:** même(s) fonction(s) chimique(s), même squelette mais fonctions ou substituants sur des positions différentes

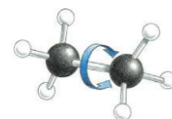
Ces quatre molécules, deux à deux isomères de position ont la même formule brute ($C_6H_{12}O$), fonction (cétone) et chaîne mais pour les molécules de gauche et de droite les fonctions et les méthyles réciproquement sont positionnés différemment.



Les stéréoisomères

La stéréoisomérie (=isomérie spatiale) concerne des molécules qui partagent la même formule développée mais qui diffèrent dans l'arrangement de leurs atomes dans l'espace. Elles ne sont pas repérables avec les représentations planes comme tout à l'heure, il faut utiliser des représentations spatiales (Cram, Newman, Fischer) pour les voir.

- **Stéréoisomère de conFIGURATION:** la disposition dans l'espace de ses atomes constitutifs change, sans tenir compte des différences liées aux rotations autour de liaisons simples. Le passage d'un isomère à l'autre nécessite beaucoup d'énergie, car on a besoin de casser des liaisons, ce n'est pas un processus qui se fait naturellement. C'est une structure figée. Cela change la position relative des atomes les uns par rapport aux autres. Mnémo: casser la FIGURE/casser les liaisons.



- **Stéréoisomère de conFORMATION =conformère** : position dans l'espace de ses atomes constitutifs, lorsque celle-ci peut varier par suite de rotations autour de liaisons simple (σ , sigma, C-C). Le passage d'un conformère à l'autre nécessite peu d'énergie, car modifie la structure sans casser de liaison. C'est un système dynamique qui se fait naturellement. Cela change la position relative des atomes les un par rapport aux autres.

Les stéréoisomères de conformation

➤ Composés acycliques = linéaires

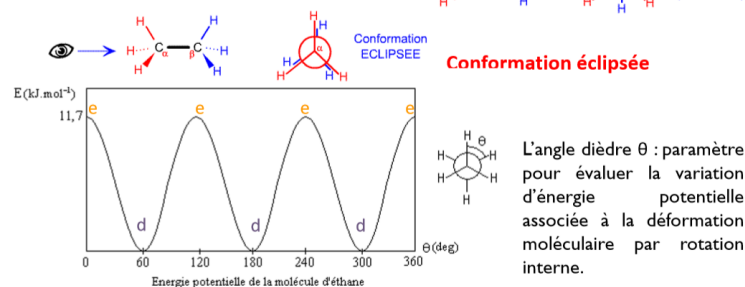
Il y a **rotation libre autour de la liaison simple σ** .

Molécule d'éthane $\text{CH}_3\text{-CH}_3$

Conformation décalée = étoilée : les atomes sont les plus éloignés les uns des autres (pas superposés en vue de Newman). C'est le conformère le plus bas en énergie, le plus stable, car avec le minimum d'interaction, le moins de gêne stérique, donc majoritaire. On peut le voir sur le diagramme, (d) est au minima d'énergie.

Conformation éclipsée : lorsque les atomes sont les plus proches. C'est le conformère le plus haut en énergie, le moins stable, avec une grosse gêne stérique. Sur le diagramme (e) est au maxima d'énergie.

Conformation décalée plus basse en énergie :
Conformère le plus stable

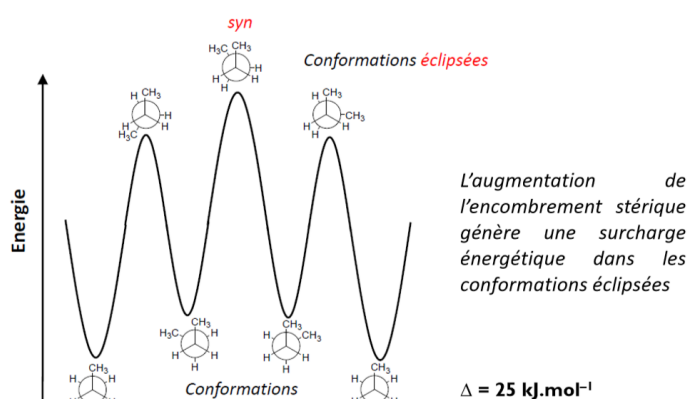


Molécule de butane

Le cas se complique car les deux C ne sont plus accrochés à trois atomes H équivalents mais à deux H et un CH_3 . Les groupements CH_3 sont plus encombrants. La gêne stérique est donc maximisée entre deux CH_3 . On a quatre types de conformation de la plus stable à la moins stable (se référer au diagramme) :

Conformation anti : la plus stable, les deux CH_3 sont totalement opposés. **Décalée = étoilée** : un peu moins stable, car les deux CH_3 sont plus proches ; gêne stérique.

Éclipsée : encore moins stable. **Syn** : le maximum de la gêne stérique.

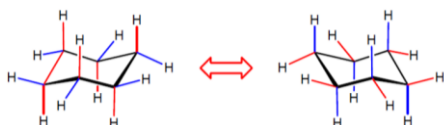


➤ Composés cycliques, le cyclohexane et ses dérivés

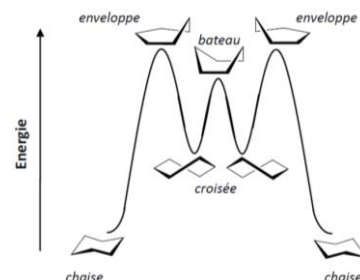


Tous les atomes de carbone sont hybridés $sp^3 \Rightarrow$ géométrie tétraédrique. Pour respecter les angles au centre (109.25°), limiter l'encombrement stérique et relâcher la tension de cycle, le cyclohexane n'est donc pas plan.

Les conformères de type chaise : sont les plus stables, ils représentent environ 99% de la population. Sous sa forme chaise le cyclohexane présente deux types d'hydrogène : ceux en position **axiale** (verticale par rapport au cycle rouge sur la 1^{ère} figure) et ceux en position **équatoriale** (horizontale, bleue sur la 1^{ère} figure).



En passant d'une chaise à l'autre, **les positions s'échangent**, les substituants qui étaient en position équatoriale passent en axiale. En passant par d'autres conformères : enveloppe, croisée, bateau.



Si présence d'un substituant sur le cycle : la structure la plus basse en énergie correspondra à celle où le maximum de substituants sont en position équatoriale, car

on a moins d'encombrement stérique. Déstabilisation en position axiale à cause **d'interactions 1,3-diaxiales**.

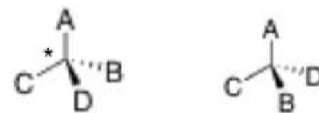
Plus le substituant est volumineux plus la déstabilisation est importante, il est donc préférable que le substituant le plus volumineux soit en position équatoriale, car il y a moins de gêne stérique, c'est moins énergétique, donc plus stable et majoritaire. C'est donc la 2^{ème} molécule qui est la plus stable. (Me = méthyl = 1C, Pr = Propyl = 3C)



Les stéréoisomères de configuration

Deux cas présentés ici autour de **centres stéréogènes**, on ne passe pas facilement d'une forme à l'autre pour les configurations absolues comme pour les relatives :

- **Stéréoisomères de configuration ABSOLUE dûs aux carbones asymétriques (C*) :**
Atome de carbone dans un environnement asymétrique : hybridé sp^3 avec quatre substituants A, B, C, D différents.



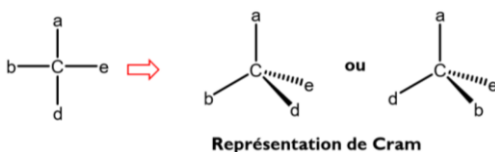
- **Stéréoisomères de configuration RELATIVE dûs aux doubles liaisons (C=C) :** substituée par au moins deux groupes différents sur chaque atome de carbone (ici A et H/ B et H).



Problème : Même formule brute, développée, (connectivité), même représentation plane mais structures 3D différentes : comment les nommer ?

➤ La configuration absolue ou R/S

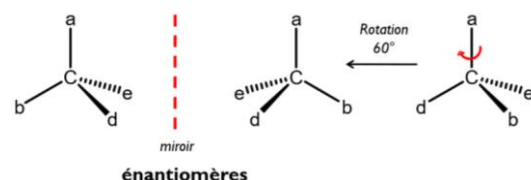
Elle concerne les molécules qui possèdent un **atome hybridé sp^3 tétraédrique asymétrique**, c'est-à-dire qui est lié à quatre groupements de nature différente. Les exemples les plus couramment rencontrés concernent le carbone *mais peuvent également s'appliquer au soufre, au silicium et au phosphore, pas à l'azote, sauf dans le cas des ammoniums*.



Il existe seulement **deux configurations possibles** pour un carbone asymétrique. Pour passer de l'une à l'autre, il est nécessaire de « casser » ou d'interchanger deux liaisons. **NB : La rotation autour des liaisons et l'angle de vue n'ont aucun effet sur la configuration !!!** C'est cette notion de non-superposabilité qui définit l'asymétrie.

Énantiomère : Deux molécules qui sont non-superposables mais images l'une de l'autre dans un miroir. Deux molécules ne possédant aucun axe ou de plan de symétrie (définition mathématique).

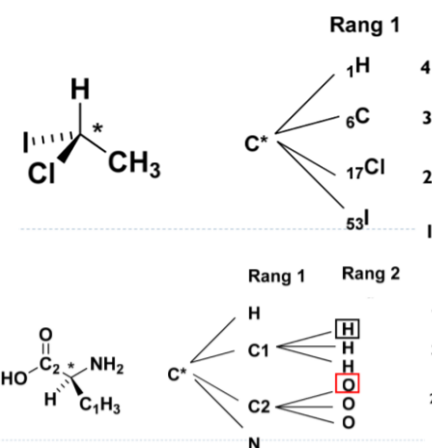
Couple d'énantiomère : deux molécules images l'une de l'autre dans un miroir.



Déterminer la configuration absolue

Pour caractériser un carbone asymétrique, on va utiliser les règles de **Cahn-Ingold-Prelog (CIP)** qui permettront de déterminer si l'arrangement des substituants autour du centre stéréogène est de **configuration absolue R** ou **S**.

Elles consistent à classer les substituants des centres stéréogènes suivants des conventions établies :



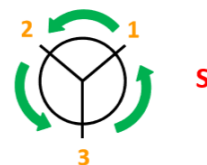
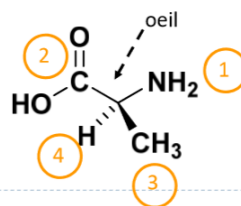
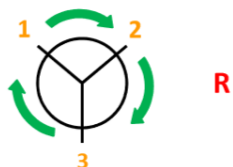
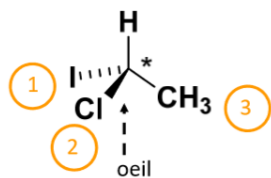
Règle 1 : Un ordre de priorité des atomes et des groupements (A, B, C et D) est établi par valeur décroissante du numéro atomique Z (et du nombre de masse A pour distinguer les isotopes).

Règle 2 : S'il y a indétermination au niveau du premier atome, il faut examiner les atomes du second rang (voir encore plus loin) auxquels la règle 1 est appliquée à nouveau.

Règle 3 : Dans le cas de liaisons multiples (doubles, triples), l'atome lié est répété (deux, trois fois) en faisant apparaître les atomes fictifs ou fantômes entre parenthèse.

Une fois le classement des substituants effectués : 1>2>3>4 on projette sur un plan perpendiculaire à l'axe de la liaison C*-4. Si 1-2-3 tourne dans le sens direct ou des aiguilles d'une montre : carbone de configuration R (Rectus). Si 1-2-3 tourne dans le sens indirect : S (Sinister).

TIPS : Pour simplifier la dernière démarche. On projette la liaison C*-4 en arrière du plan, ce qui est assez pratique avec la représentation de Newman. Si le groupement le moins prioritaire (4) est en avant du plan, on peut regarder directement le sens de rotation puis on l'inverse (si on trouve R, on aura en réalité S).



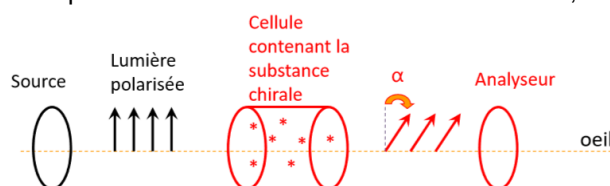
Chiralité définition et exemple

Une molécule (ou un objet) est dite « **chirale** » lorsque **son image dans un miroir ne peut lui être superposée**. Il en est ainsi pour un grand nombre de molécules d'intérêt biologique comme les sucres, les acides aminés, les acides nucléiques. Celles-ci présentent souvent une configuration bien déterminée. La vie n'aurait pas pu apparaître dans un univers symétrique.

Une molécule chirale et son image possèdent les mêmes propriétés physiques (T de fusion, ébullition), chimiques (réagissent similairement) et des propriétés biologiques différentes (la plupart du temps). Une molécule **chirale** a la propriété de dévier la **lumière polarisée**. On parle d'**activité optique** comme première manifestation de la chiralité. Ainsi, une molécule chirale sera **optiquement active**.

α se nomme le **pouvoir rotatoire** de la substance :

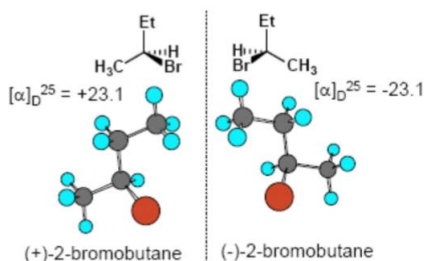
- Si $\alpha > 0$ la substance est **dextrogyre** : (+)
- Si $\alpha < 0$ la substance est **lévogyre** : (-) *dévie la lumière à gauche*



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

° — g.mL⁻¹

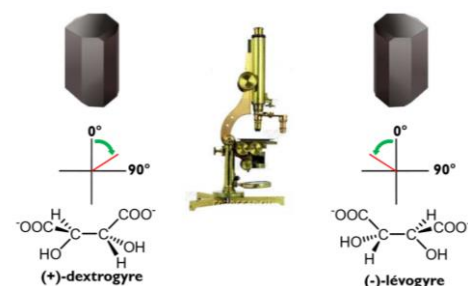
Entre un énantiomère R et S on peut avoir des propriétés organoleptiques différentes ou des propriétés vis-à-vis des cibles thérapeutiques différentes. La seule différence dans les propriétés physico-chimique est celle de dévier la lumière polarisée.



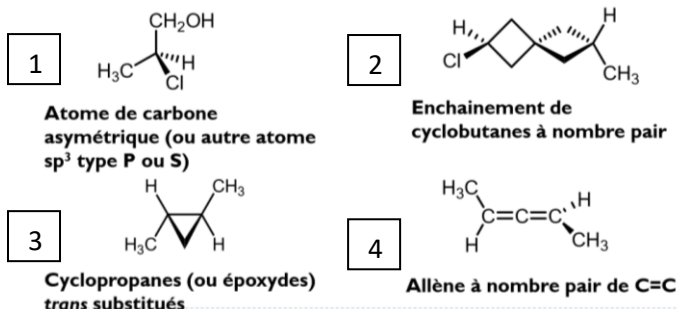
La mesure du pouvoir rotatoire de la molécule est dépendant de la longueur de la cellule et de la concentration de l'échantillon dans la cellule. La grandeur caractéristique est le **pouvoir rotatoire spécifique $[\alpha]$** qui ne dépend plus que de la température et de la longueur de la lumière. Les unités sont arbitraires.

Deux énantiomères ont un pouvoir rotatoire spécifique de même valeur mais de signe opposé.

L'expérience de Pasteur (1849) : séparation des (+) et (-)-tatrates. Pasteur est le premier à avoir mis en évidence la chiralité. En observant sous microscopes, des sels d'acide tartrique, il s'est aperçu que une certaine forme faisait tourner la lumière dans un sens et l'autre dans l'autre sens.



La chiralité de structure : doit répondre à certains critères d'asymétrie, c'est-à-dire porter en son sein au moins un **centre stéréogène**. Comme ces molécules ci-dessous :



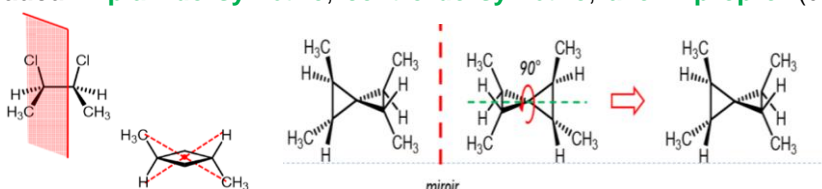
1 : Une molécule possédant un seul C* est toujours chirale

2 et 4 : Une molécule sans C* peut être chirale, celle-ci l'est, car il est impossible de la superposer à son image dans un miroir.

3 : Une molécule possédant plus d'1C* peut être chirale, celle-ci l'est, même raison que 2.

En revanche, un objet chiral **ne** doit posséder **aucun** : **plan de symétrie**, **centre de symétrie**, **axe impropre**. (def mathématique). **Axe impropre** = combinaison d'un plan de symétrie et d'un centre de symétrie.

Ces molécules sont donc achirales :



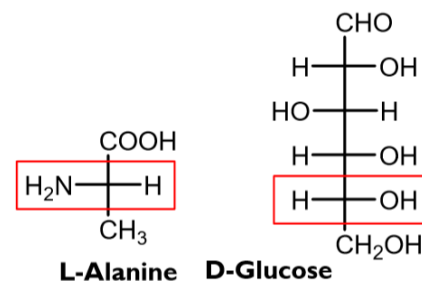
Récap des différentes façons d'exprimer la chiralité

Activité optique : dextrogyre = (+) = (d) ou lévogyre = (-) = (l)

Configuration absolue : (R) = rectus ou (S) = sinister ; le plus souvent utilisé pour exprimer la chiralité.

Dénomination de Fischer : (D) ou (L)

Exprime la position du groupement prioritaire du C* au plus fort indice (*biochimie*)



Les stéréoisomères de configuration

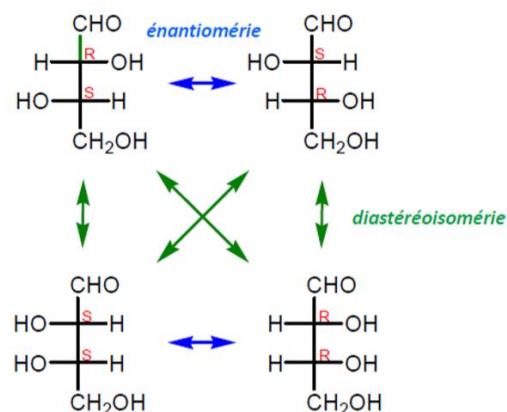
Quelques définitions: Une molécule avec **n atomes de C*** peut avoir jusqu'à **2ⁿ stéréoisomères**.

Diastéréo-isomères : terme générique, isomère de stéréochimie. relation de diastéréoisomérisation.

Épimère : deux molécules dont la configuration absolue d'un seul C* diffère (s'emploie dans le cas où les molécules présentent plus de deux C*)

Énantiomères : deux molécules images l'une de l'autre dans un miroir. Configurations totalement opposées. relation d'énantiomérisation.

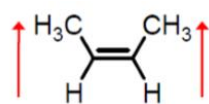
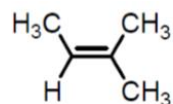
Mélange racémique : composé à parts égales (50-50) des deux énantiomères d'une substance chirale, au total l'activité optique est nulle car on en a autant de molécules qui dévient à gauche qu'à droite.



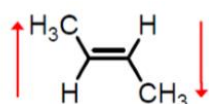
➤ La configuration relative, Z/E

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

On comprend que pour passer d'un isomère à l'autre, il est nécessaire de rompre le système π de la double liaison, d'où une demande énergétique plus importante que lors d'un changement de conformation.



Isomère Z
(*zusammen* : ensemble)



Isomère E
(*entgegen* : opposés)

1 : Cette double liaison est tri-substituée par le même groupement d'atome : CH₃. **Quand il n'y a pas de différence d'un même côté de la double liaison, on n'a pas de configuration Z/E.**

Comment déterminer si notre molécule est Z ou E ?

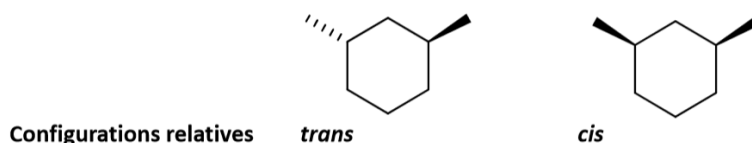
On reprend le principe de **CIP, Cahn-Ingold-Prelog**. On se place d'un côté de la double liaison, on regarde quel est le groupement avec le plus faible nombre atomique et le plus élevé. On trace des flèches du plus faible au plus élevé. On fait de même de l'autre côté. Si les flèches vont dans le même sens = Zusammen (ensemble), la configuration est **Z**, si elles sont opposées = Entgegen, **E**.

➤ La configuration relative, CIS/TRANS

Lorsque **plusieurs substituants** sont placés sur un **cycle** on peut comparer la position relative des substituants par rapport au plan moyen du cycle ; **configuration relative**. On représente les cycles à plat même si en réalité ils ne le sont pas.

- On utilisera **cis** si les substituants sont du même côté du plan
- On utilisera **trans** si les substituants sont de part et d'autre de ce cycle

Attention : on ne possède pas d'information sur la configuration absolue (R ou S) des carbones asymétriques.



Configuration relative : quand c'est la position d'un atome par rapport à l'autre.

Absolute : ne dépend pas de la position d'un atome par rapport à l'autre.

Importance de la chiralité en chimie médicinale

Les récepteurs biologiques sont des protéines constituées d'acides aminés chiraux. Les interactions sont possibles dans le cas de configurations bien particulières. Quand on a deux molécules énantiomères elles ne présentent pas le même type d'interactions avec les récepteurs biologiques puisqu'elles n'ont pas le même positionnement dans l'espace. Donc différences de sites et d'activités biologiques.

Les deux complexes qui peuvent se former entre un récepteur et deux molécules énantiomères sont des diastéréoisomères, caractérisés par des énergies et des propriétés physico-chimiques différentes. Les constantes de dissociation des deux complexes peuvent donc aussi être différentes, voire même impliquer des sites d'affinité différents.

- **Eutomère** : énantiomère actif
- **Distomère** : énantiomère qui n'a pas les propriétés recherchées
- **Rapport eudismique** : rapport d'efficacité de deux énantiomères.

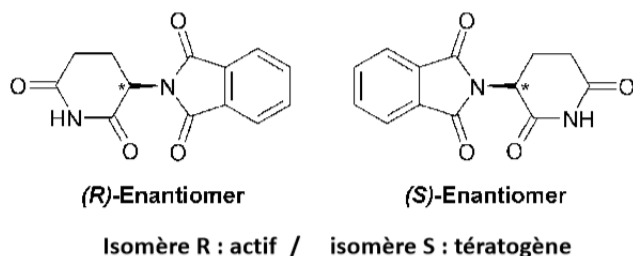
Les récepteurs biologiques sont des molécules chirales : ils répondent différemment aux énantiomères d'une même molécule, la réponse biologique étant fonction de la nature des interactions établies.

Propriétés organoleptiques : S-limonène : odeur d'orange R-limonène : odeur de citron
Énantiomères du limonène



Un distomère peut être une molécule inactive donc inutile mais il peut aussi arriver qu'il s'agisse d'un composé toxique.

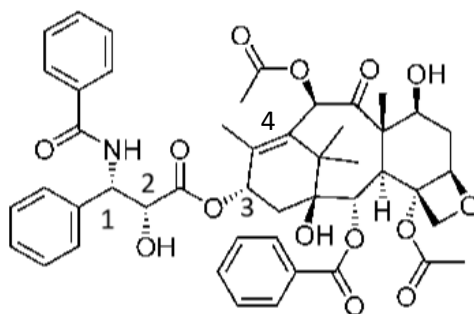
Propriétés thérapeutiques et toxicité : L'exemple de la thalidomide prescrite sous forme racémique dans les années 60 est resté tristement célèbre. Prescrit comme sédatif et anti-nauséeux chez la femme enceinte. Entre 10 000 et 20 000 enfants très sévèrement atteints. Les deux énantiomères s'équilibrent en moins de 10 minutes dans le sang.



Médicaments sur le marché : environ 1/3 des molécules médicaments sont chirales et 9 sur 10 des médicaments les plus vendus ont un principe actif chiral.

Stéréochimie: exercice de fin !

Donner les configurations absolues des atomes de carbone 1, 2 et 3 et la configuration relative de la double liaison de l'alcène 4.



Taxol (paclitaxel)
anticancéreux

Configuration absolue :

1. S
2. R
3. S

Configuration relative :

4. E

Voir correction détaillée sur le diapo TTR cours 1 numéro 47 !

Dédi : À tous les paces qui ont le courage de s'impliquer dans cette année !