

CHIRALITÉ

Le premier critère mis en place pour distinguer des catégories de stéréoisomères repose sur la nature des déformations appliquées pour passer d'un stéréoisomère à un autre : rotation autour d'une liaison/rupture d'une liaison.

Il existe un second critère qui repose sur des considérations de symétrie.

Chiralité

La **chiralité** d'un objet désigne sa propriété de ne pas être superposable à son image dans un miroir plan.

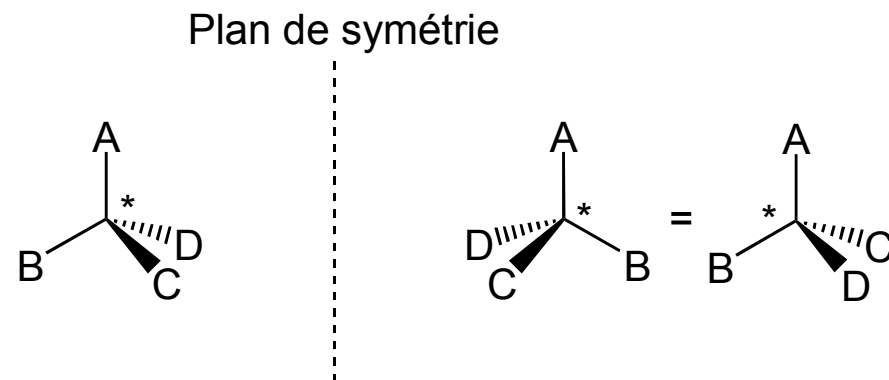
Un objet possédant un plan ou un centre de symétrie est achiral (non doué de chiralité).

Exemples :

Une main est un objet chiral.

Une molécule contenant un carbone asymétrique est chirale

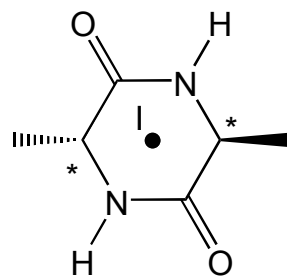
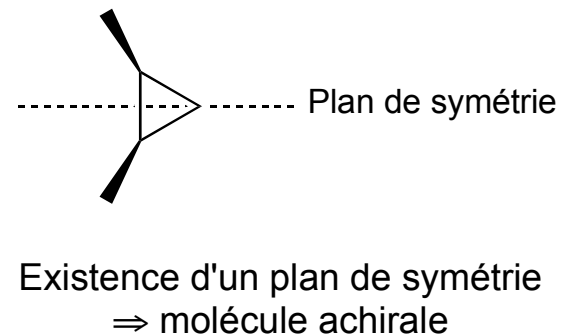
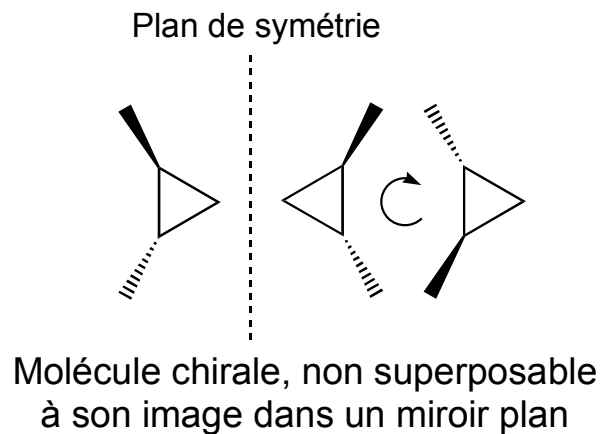
MOLÉCULES CONTENANT UN CARBONE ASYMÉTRIQUE



Molécule chirale, non superposable
à son image dans un miroir plan

MOLÉCULES CONTENANT PLUSIEURS CARBONES ASYMÉTRIQUES

Une molécule contenant **plus d'un carbone asymétrique** n'est **pas nécessairement chirale**.

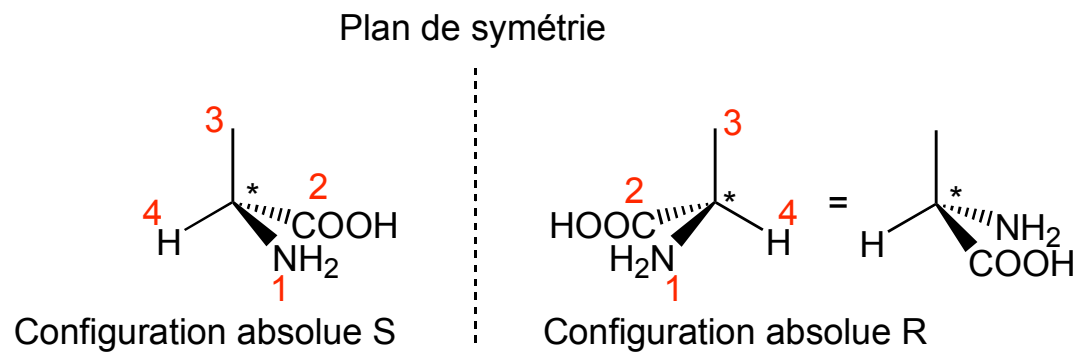


Existence d'un centre de symétrie
⇒ molécule achirale

ÉNANTIOMÉRIE

C'est la relation existant entre deux objets chiraux, images l'un de l'autre dans un miroir plan.
Ces deux objets sont dits **énantiomères**.

Exemple :

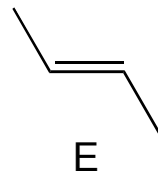


Les deux énantiomères d'une molécule chirale ne contenant qu'un unique carbone asymétrique sont respectivement de configuration absolue R et S.

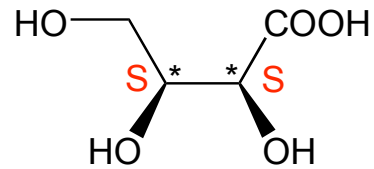
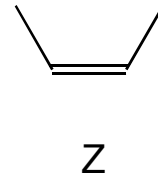
DIASTÉRÉOISOMÉRIE

Deux stéréoisomères non énantiomères sont diastéréoisomères.

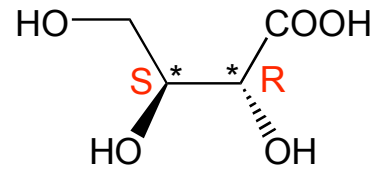
Exemples :



et



et

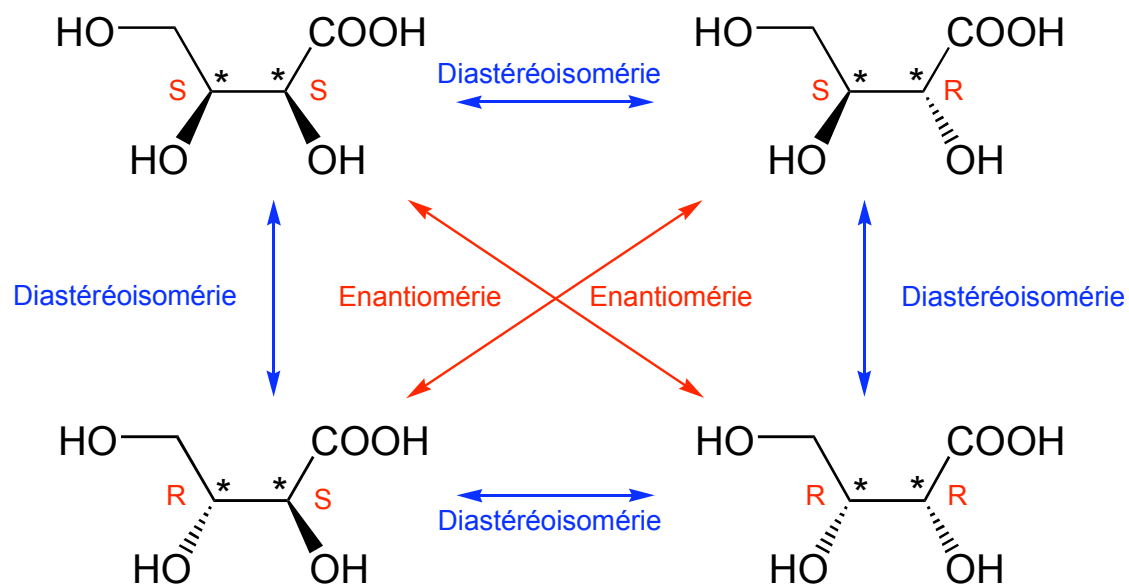


RELATIONS D'ÉNANTIOMÉRIE / DIASTÉRÉOISOMÉRIE

Une molécule possédant n carbones asymétriques comporte 2^n stéréoisomères en relation d'énantiométrie et de diastéréoisométrie.

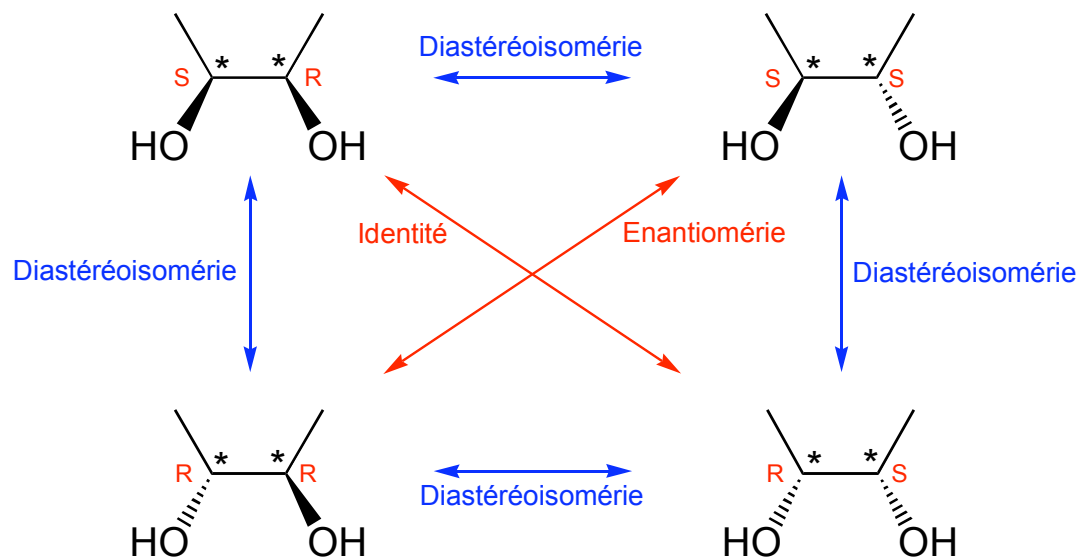
Exemple :

Deux carbones asymétriques possédant des substituants distincts \Rightarrow 4 stéréoisomères :



CAS DU COMPOSÉ MÉSO

Une dégénérescence se manifeste lorsque les substituants portés par les deux carbones asymétriques sont de même nature ; les stéréoisomères (R,S) et (S,R), en relation d'énantiométrie, sont alors identiques :

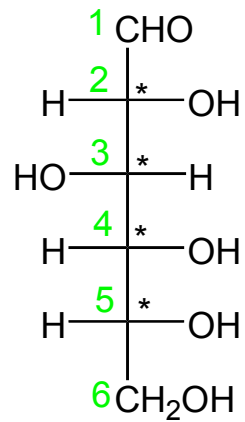


L'espèce chimique correspondante qui possède un plan de symétrie est appelée **méso**.

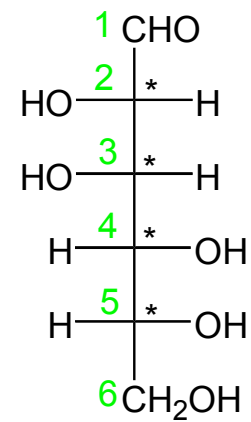
ÉPIMÉRIE

Deux stéréoisomères de configuration sont épimères s'ils ne diffèrent que par la configuration d'un seul atome asymétrique (carbone le plus souvent).

Exemple :



glucose

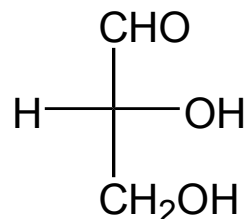


mannose

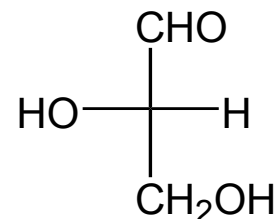
ÉMILE FISCHER ET LE GLYCÉRALDÉHYDE

À la fin du dix-neuvième siècle, E. Fischer a arbitrairement associé les configurations absolues R et S aux échantillons des énantiomères du glycéraldéhyde, produits ultimes de dégradation des oses, faisant tourner le faisceau de lumière linéairement polarisée respectivement :

- vers la droite (échantillon dénommé **D** par E. Fischer pour dextrogyre) et
- vers la gauche (échantillon **L** pour lévogyre).



Enantiomère R : D(+)



Enantiomère S : L(-)

E. Fischer avait une chance sur deux de se tromper. Toutefois, les analyses cristallographiques effectuées longtemps après ont démontré qu'il avait eu raison et que l'attribution des configurations absolues était exacte.

Il n'existe **aucune relation entre la configuration absolue et l'action sur la lumière polarisée** d'une molécule.

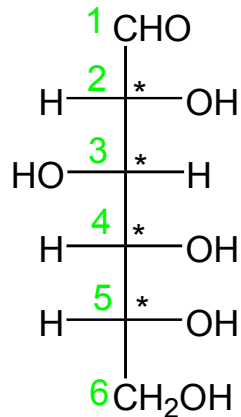
NOMENCLATURE D/L

La nomenclature D/L est couramment utilisée en série ose.

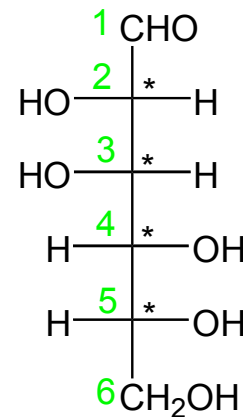
On place **la chaîne carbonée la plus longue sur un axe vertical** et **le groupe de nombre d'oxydation le plus élevé vers le haut** dans la **représentation de Fischer**.

Si le **groupe hydroxyle latéral le plus éloigné** du groupe carbonyle est porté sur **la droite** de l'axe comme dans le D-glycéraldéhyde, le composé est **D** (**L** s'il est à **gauche** comme dans le L-glycéraldéhyde).

Ainsi glucose et mannose naturels appartiennent à la série D. On parle ainsi de D-glucose et de D-mannose.



D-glucose

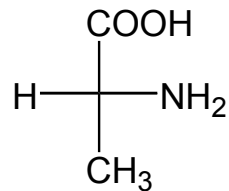


D-mannose

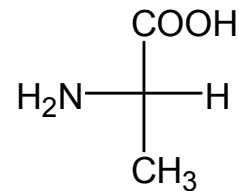
ACIDES AMINÉS

La nomenclature D/L est aussi employée dans la série des acides aminés $RCH(NH_2)COOH$.

Lorsque l'on place le groupe carboxyle vers le haut et le groupe spécifique R vers le bas, le groupe NH_2 se trouve à droite de l'axe dans la représentation de Fischer du stéréoisomère D (respectivement à gauche de l'axe dans la représentation de Fischer du stéréoisomère L).



D-alanine



L-alanine

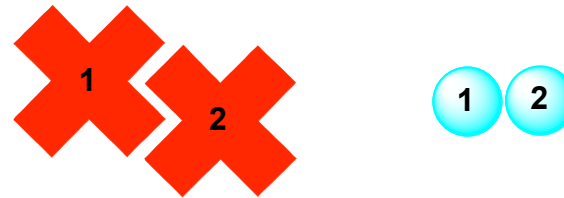
La série L est celle des acides aminés naturels.

RELATIONS STRUCTURE-PROPRIÉTÉS DES ISOMÈRES

Quelles sont les caractéristiques moléculaires déterminant les propriétés physiques et chimiques ?

La structure (à la fois globale et locale) des molécules qui gouverne les interactions moléculaires est à l'origine des propriétés physiques.

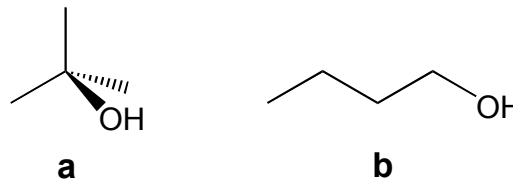
Exemple : les grandeurs énergétiques de changement d'état.



Les interactions moléculaires en phases condensées dépendent de la taille et la géométrie des molécules.

L'environnement de chacun des groupes caractéristiques qui gouverne la réactivité.

Exemple :



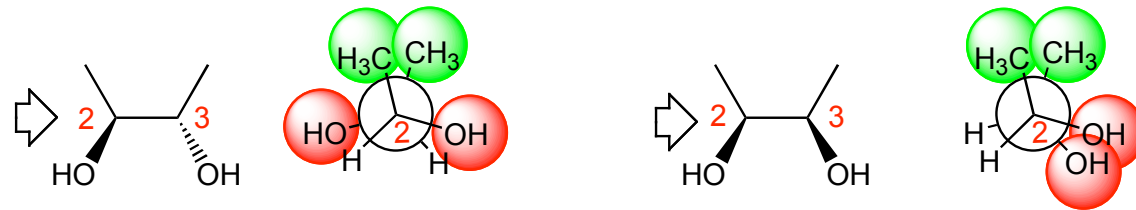
Encombrements stériques distincts autour du groupe -OH \Rightarrow changement de cinétique de réaction

\Rightarrow de manière générale, deux isomères quelconques présentent des propriétés physiques et chimiques distinctes

DIASTÉRÉOISOMÈRES

Deux diastéréoisomères se distinguent à la fois par leurs propriétés physiques et chimiques.

Ils ne possèdent pas les mêmes géométries, les mêmes environnements autour de chacun des sites réactifs,...



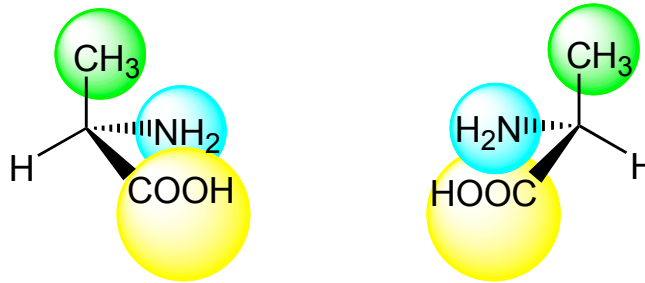
Formes distinctes,

Environnements différents pour les groupes -OH :

- identiques au premier rang (mêmes positions des 3 autres substituants sur C2),
- différents au second rang (positions relatives des 3 substituants sur C3 distinctes).

ÉNANTIOMÈRES

Deux énantiomères possèdent les mêmes géométries, les mêmes environnements autour de chacun des sites réactifs ; ils présentent les mêmes propriétés physiques et chimiques.



Formes identiques,
Environnements identiques au premier rang

Exemples de situations dans lesquelles se manifestent une différence de comportement entre énantiomères :

- vis-à-vis de la lumière polarisée : *l'activité optique*
- vis-à-vis d'entités chirales : deux énantiomères présentent des propriétés différentes lorsqu'ils interagissent avec des entités chirales ; il existe en effet alors une relation de diastéréoisométrie entre les espèces chimiques résultant de l'interaction (*phénomènes de reconnaissances, et dédoublement*).

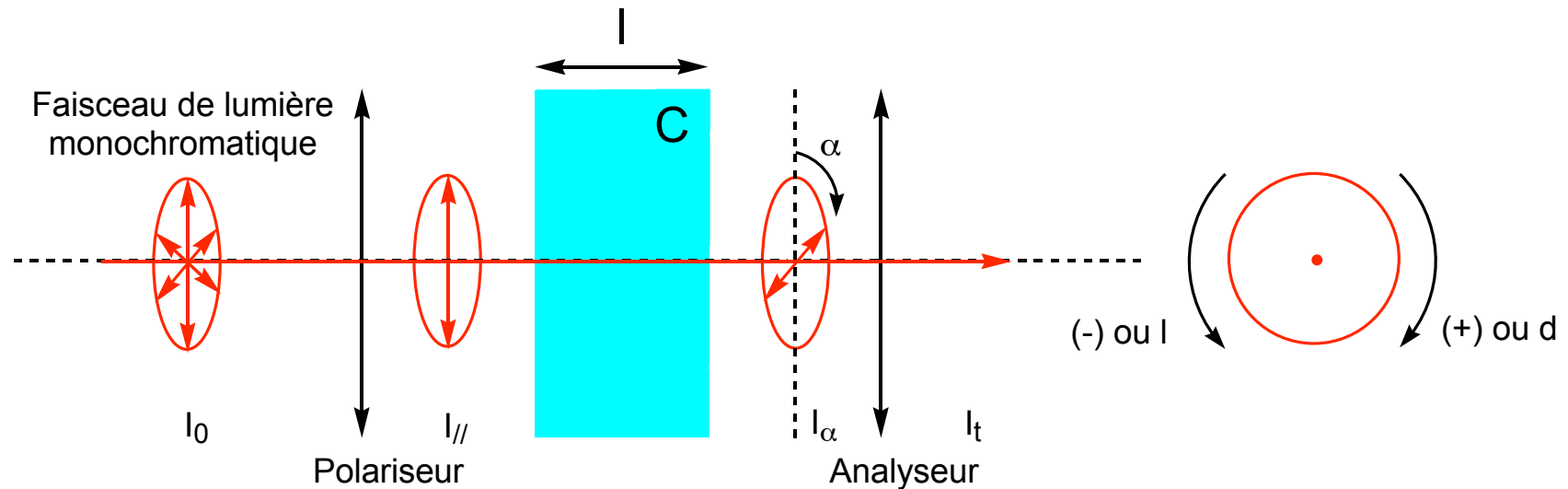
ACTIVITÉ OPTIQUE

Une cuve à faces parallèles transparentes de longueur l remplie d'une solution d'un énantiomère à la concentration C provoque la rotation du plan de polarisation d'un faisceau de lumière polarisée d'un angle α obéissant à la loi de Biot :

$$\alpha = [\alpha]_{\lambda}^{\theta} l C$$

θ : température ; λ : longueur d'onde du faisceau lumineux.

α s'exprime en degrés ($^{\circ}$), l en dm, C en g cm^{-3} et le pouvoir rotatoire spécifique en $^{\circ} \text{dm}^{-1} \text{g}^{-1} \text{cm}^3$.



Deux **énantiomères** possèdent **des pouvoirs rotatoires spécifiques opposés**.

Un mélange racémique, c'est-à-dire un mélange équimolaire d'énantiomères, est donc inactif par compensation.

RECONNAISSANCE CHIRALE

Les différences d'affinité de deux énantiomères pour des sites d'interactions chiraux

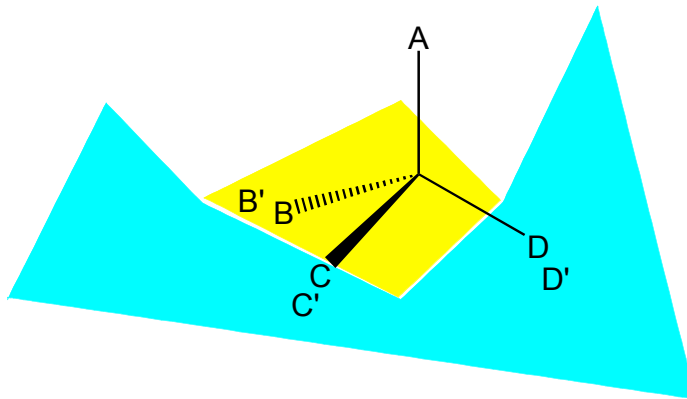
Les systèmes biologiques sont constitués de molécules chirales (protéines, glucides, acides nucléiques,...).

Les réponses physiologiques des systèmes biologiques dépendent de l'énantiomère considéré.

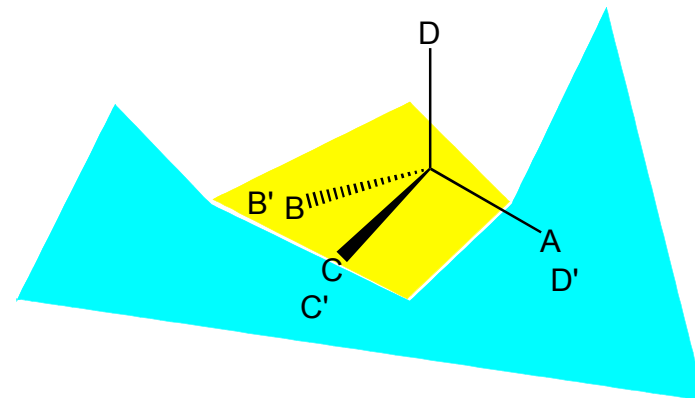
Exemples : reconnaissances.

Les phénomènes de reconnaissance impliquent l'interaction de différentes positions de la molécule reconnue par des sites complémentaires localisés sur des surfaces (membranes, surfaces protéiques,...).

Deux énantiomères peuvent ne pas présenter simultanément de complémentarité satisfaisante.

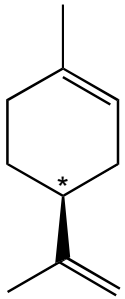


complémentarité complète :
interaction favorable

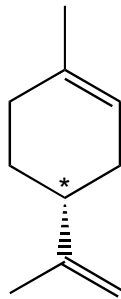


complémentarité incomplète :
pas d'interaction

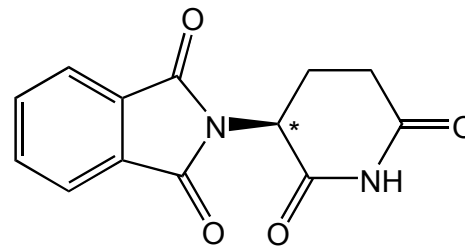
RÉPONSES BIOLOGIQUES DÉPENDANT DE LA CHIRALITÉ



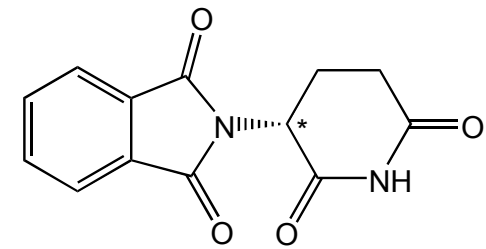
Odeur de citron



Odeur d'orange

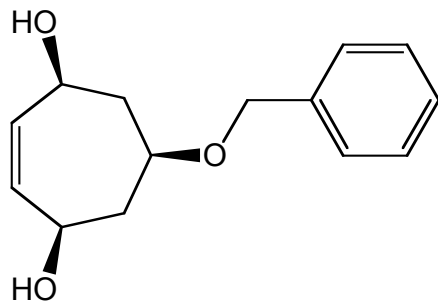


Tératogène
⇒ malformations de l'embryon

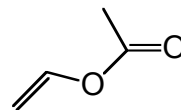


Antinauséux

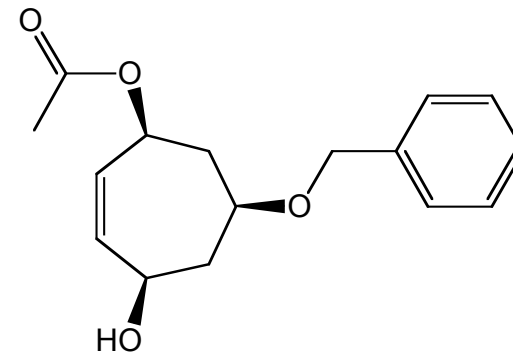
Limonène



Pseudomonas cepacia lipase

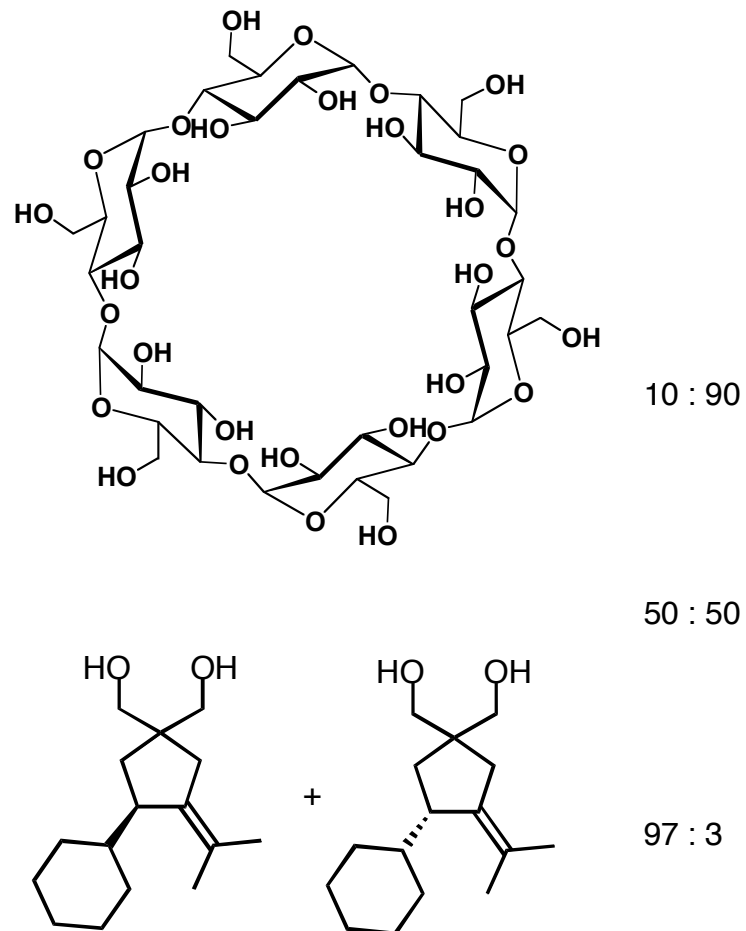


Thalidomide

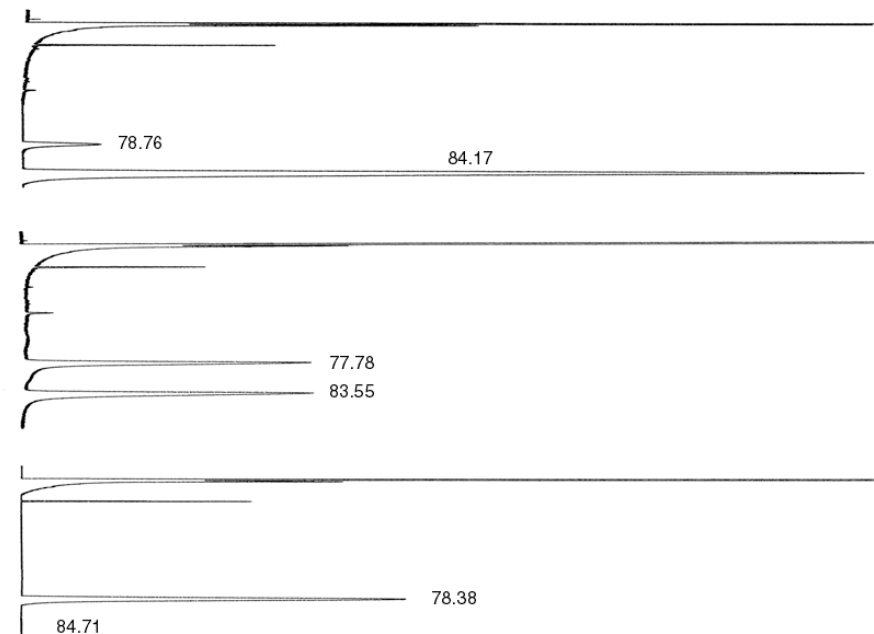


SÉPARATION D'ÉNANTIOMÈRES PAR CHROMATOGRAPHIE SUR PHASE CHIRALE

Le principe repose sur l'itération de l'opération de reconnaissance chirale.



séparation par chromatographie chirale en phase gazeuse



DÉDOUBLEMENT D'UN RACÉMIQUE

Le plus souvent, les transformations chimiques fournissent des mélanges racémiques.

Dans un grand nombre de situations, il est nécessaire d'extraire un seul des énantiomères.

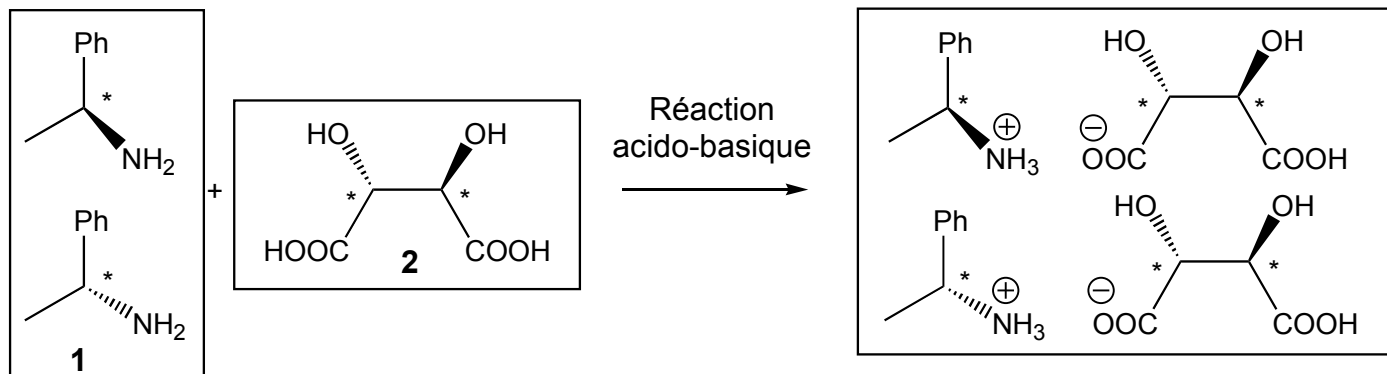
⇒ Il faut alors procéder à un dédoublement.

Mais comment réaliser cette opération alors que les propriétés physiques et chimiques des énantiomères sont identiques ?

La solution consiste à combiner le mélange racémique avec une espèce chimique chirale existant sous forme d'un seul énantiomère (produit naturel), puis à profiter de la différence de propriétés entre les diastéréoisomères formés.

DÉDOUBLEMENT DE LA 1-PHÉNYLÉTHANAMINE PAR L'ACIDE TARTRIQUE

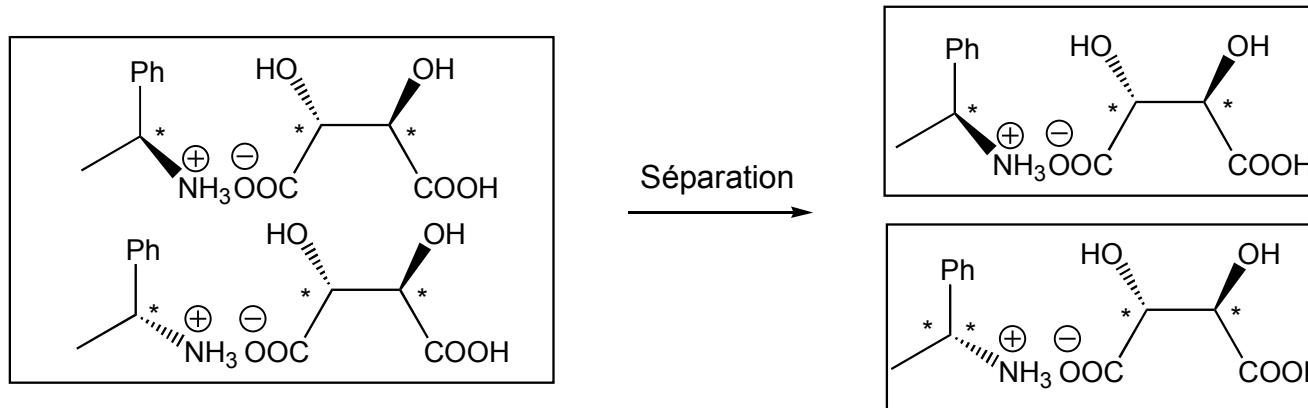
Étape 1 : Formation d'un couple de diastéréoisomères par réaction acido-basique



Etat initial : mélange racémique des énantiomères S et R
de la 1-phényléthanimine **1** (inséparables)
+ acide tartrique naturel (R,R) **2**

Etat final : mélange équimolaire de 2 sels
diastéréomères séparables :
1(S),2(R,R) + 1(R),2(R,R)

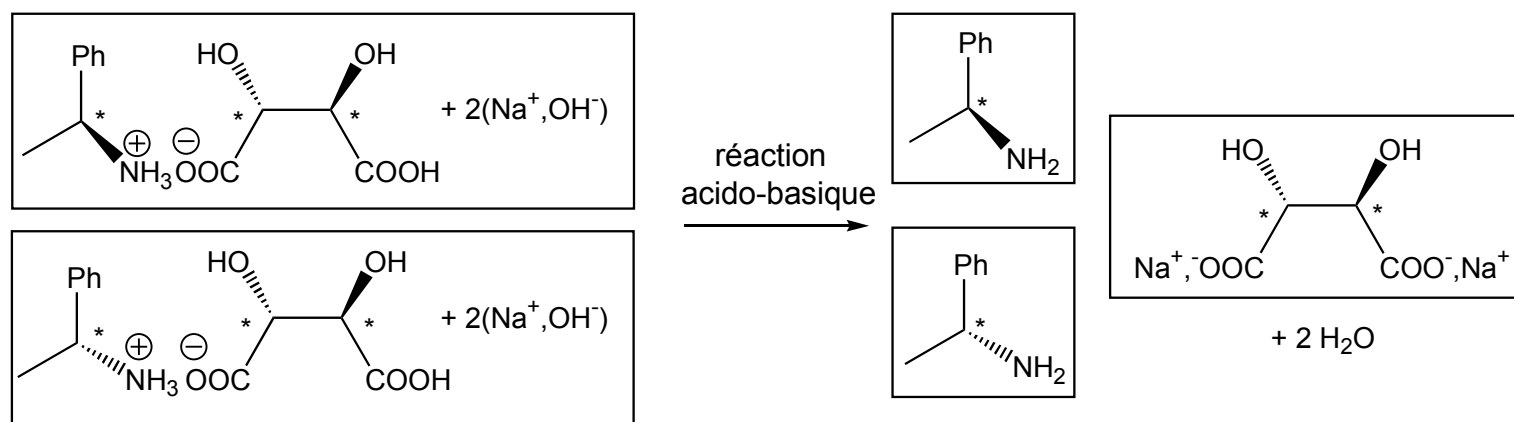
Étape 2 : Séparation des diastéréoisomères par recristallisation



Etat initial : mélange équimolaire de 2 sels
diastéréoisomères **1(S),2(R,R) + 1(R),2(R,R)**

Etat final : sels diastéréoisomères
1(S),2(R,R) + 1(R),2(R,R) séparés

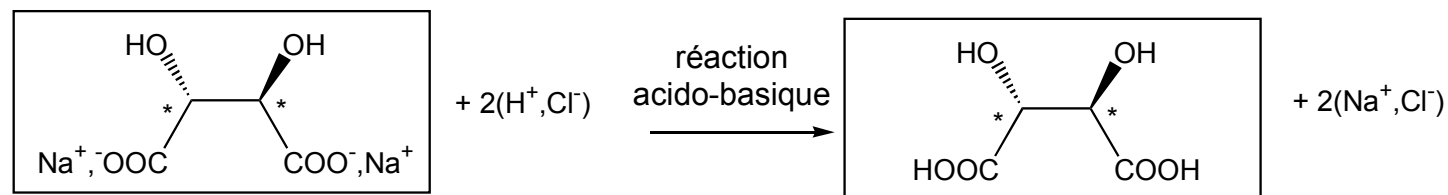
Étape 3 : Régénération des deux énantiomères de la 1-phényléthanamine



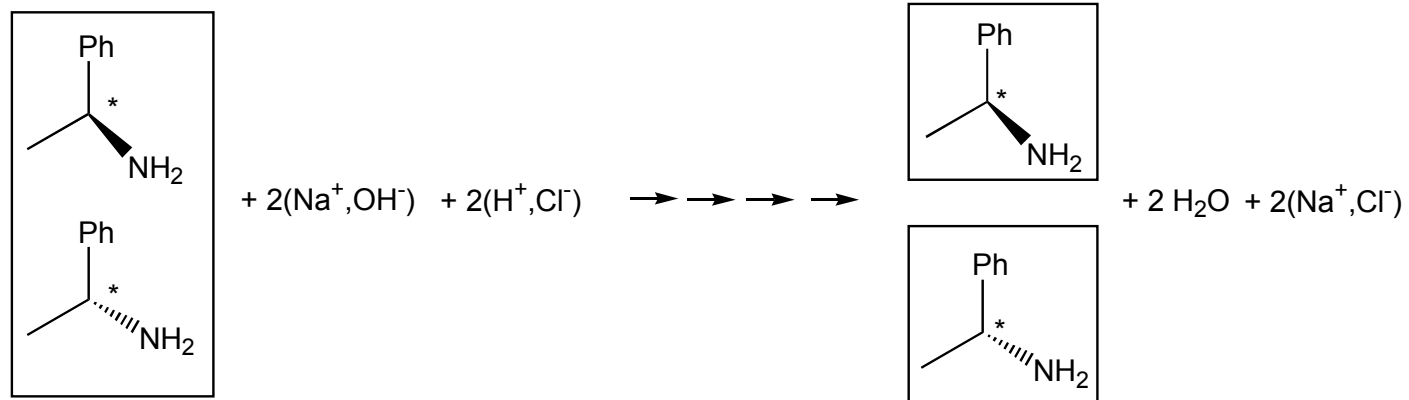
Etat initial : neutralisation des sels diastéréoisomères $1(S),2(R,R)$ + $1(R),2(R,R)$ séparés

Etat final : énantiomères $1(S)$ et $1(R)$ séparés + tartrate de sodium $2(R,R)$

Étape 4 : Régénération de l'acide tartrique



BILAN



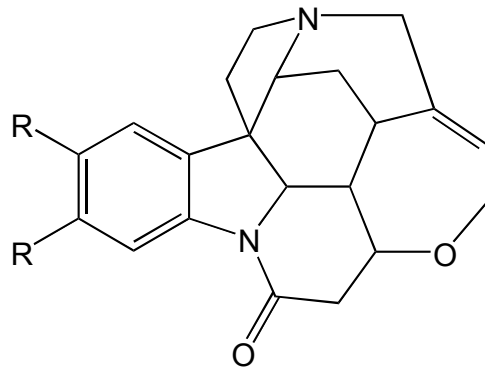
Le mélange racémique des deux énantiomères de la 1-phényléthylamine, contenu dans un récipient unique, est dédoublé au prix d'une neutralisation acido-basique.

À l'issue des différentes opérations, les énantiomères R et S de la 1-phényléthylamine sont isolés dans deux récipients séparés.

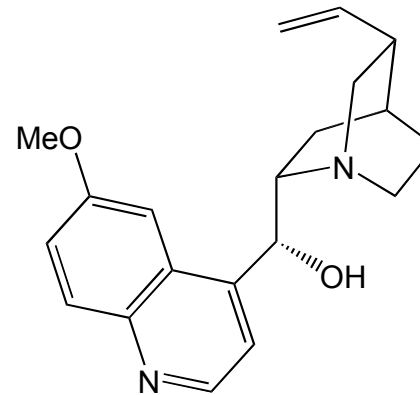
DÉDOUBLEMENT DES MÉLANGES RACÉMIQUES D'ACIDES

On emploie des alcaloïdes, bases naturelles énantiomériquement pures, pour dédoubler des mélanges racémiques d'acides.

Exemples :



Brucine R = OCH₃
Strychnine R = H

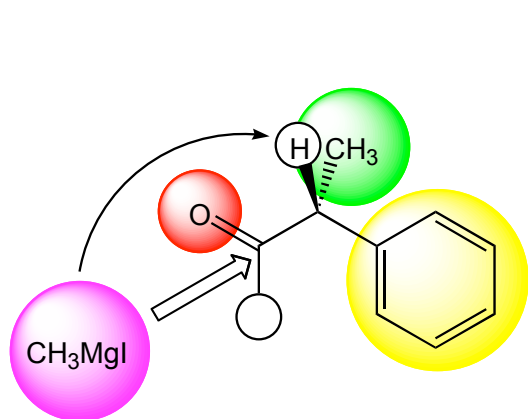
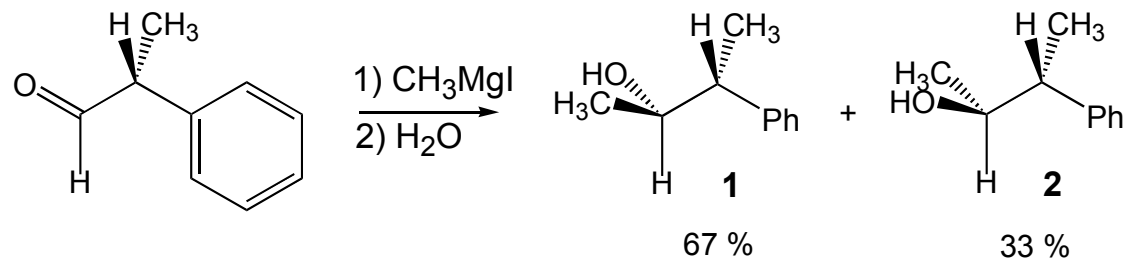


Quinine

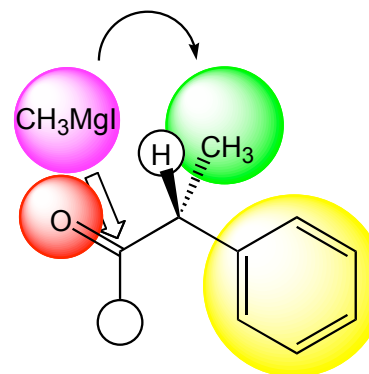
INDUCTION ASYMÉTRIQUE

L'existence d'un centre asymétrique dans une molécule peut déterminer une préférence stéréochimique pour un centre asymétrique nouvellement formé.

Exemple :



Attaque de l'organomagnésien sur le groupe carbonyle par la face avant
Interaction de l'organomagnésien avec l'atome d'hydrogène (petit) en α lors de l'attaque sur le groupe carbonyle



Attaque de l'organomagnésien sur le groupe carbonyle par la face arrière
Interaction de l'organomagnésien avec le radical méthyle (moyen) en α lors de l'attaque sur le groupe carbonyle

⇒ Obtention préférentielle du diastéréoisomère **1**