

# Master : Biotechnologie et Pathologie Moléculaire

## Matière : Dynamique structurale des macromolécules

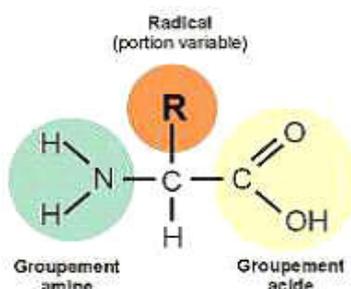
### Chapitre I : Acides aminés

## 1. LES ACIDES AMINES : PROPRIETES PHYSICO-CHIMIQUES

### INTRODUCTION

Les éléments de base des protéines sont **les acides aminés**.

Les acides aminés sont des molécules organiques possédant un squelette carboné et deux fonctions : une fonction amine (-NH<sub>2</sub>) et une fonction acide (-COOH) (Figure 1).



**Figure 1** : Structure de base d'un acide aminé.

Toutes les protéines sont formées de **20 acides aminés**. On utilise un code soit à 3 lettres soit à 1 lettre.

### I/- CLASSIFICATION DES ACIDES AMINES

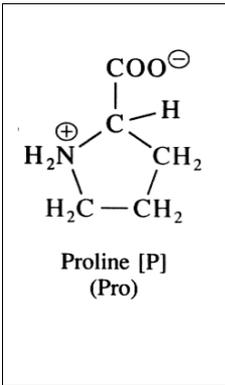
Il ya différentes classifications des acides aminés

- **En fonction de la nature de leur chaîne latérale**

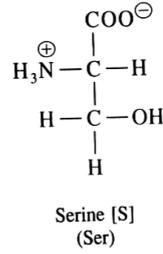
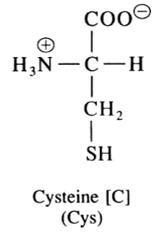
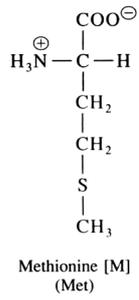
#### Acides aminés aliphatiques

$\begin{array}{c} \text{COO}^{\ominus} \\   \\ \text{H}_3\text{N}^{\oplus} - \text{C} - \text{H} \\   \\ \text{H} \end{array}$ <p>Glycine [G] (Gly)</p>	$\begin{array}{c} \text{COO}^{\ominus} \\   \\ \text{H}_3\text{N}^{\oplus} - \text{C} - \text{H} \\   \\ \text{CH}_3 \end{array}$ <p>Alanine [A] (Ala)</p>	$\begin{array}{c} \text{COO}^{\ominus} \\   \\ \text{H}_3\text{N}^{\oplus} - \text{C} - \text{H} \\   \\ \text{CH} \\ / \quad \backslash \\ \text{H}_3\text{C} \quad \text{CH}_3 \end{array}$ <p>Valine [V] (Val)</p>	$\begin{array}{c} \text{COO}^{\ominus} \\   \\ \text{H}_3\text{N}^{\oplus} - \text{C} - \text{H} \\   \\ \text{CH}_2 \\   \\ \text{CH} \\ / \quad \backslash \\ \text{H}_3\text{C} \quad \text{CH}_3 \end{array}$ <p>Leucine [L] (Leu)</p>	$\begin{array}{c} \text{COO}^{\ominus} \\   \\ \text{H}_3\text{N}^{\oplus} - \text{C} - \text{H} \\   \\ \text{H} - \text{C} - \text{CH}_3 \\   \\ \text{CH}_2 \\   \\ \text{CH}_3 \end{array}$ <p>Isoleucine [I] (Ile)</p>
---	--	---	--	---

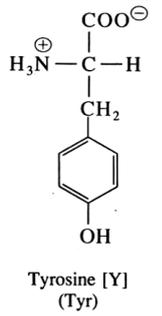
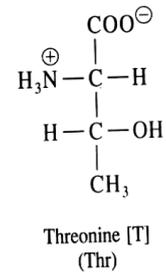
**Imino acide**



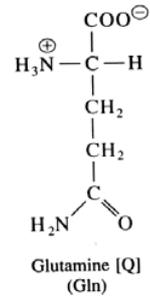
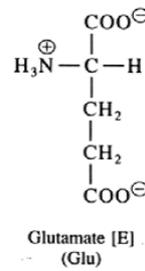
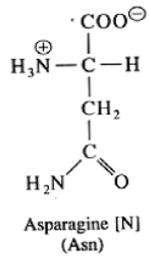
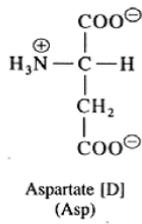
**Acides aminés soufrés**



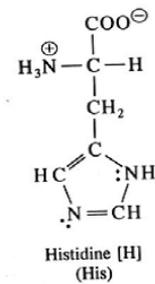
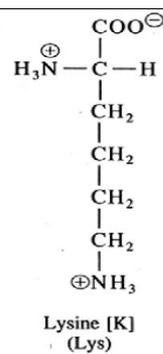
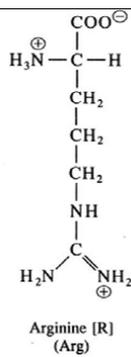
**Acides aminés hydroxylés**



**Acides aminés dicarboxyliques et leurs amides**



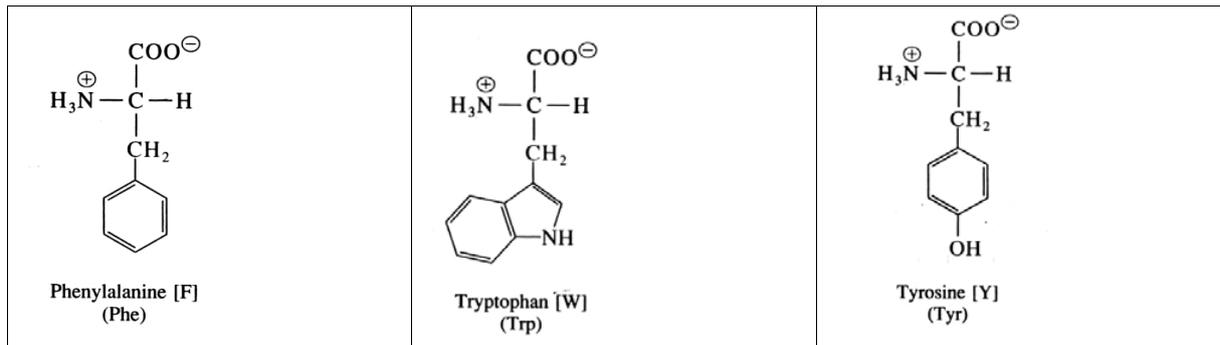
**Acides aminés dibasiques**



**Groupement Guanidine**

**Noyau Imidazole**

## Acides aminés aromatiques



- **En fonction de la polarité et de la charge des chaînes latérales à pH neutre**

### Chargées positivement à pH neutre

- (L'acide aminé est aussi qualifié de *basique*)
- Lys, Arg, His (*La chaîne latérale de l'histidine a un pKa=6.0*)

### Chargées négativement à pH neutre

- (L'acide aminé est qualifié d'*acide*)
- Asp, Glu

### Non chargées à pH neutre mais polaire

- Ser, Thr, Cys, Asn, Gln, Tyr

### Non chargées à pH neutre mais apolaire

- Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Met, Phe, Trp, Pro

## II/-Propriétés physiques des acides aminés

### 2.1. Pouvoir rotatoire (Isomérisation optique)

Les acides aminés à l'exception de la glycine ont un carbone central (C $\alpha$ ) présentant quatre substituants différents qu'on appelle carbone asymétrique ou carbone chiral.

Selon la représentation de Fischer ;

- Lorsque la fonction amine primaire (portée par le carbone  $\alpha$ ) est à gauche de l'axe carboné, l'acide aminé fait partie de la série L. lorsqu'elle est à droite, il fait partie de la série D.
- Tous les acides aminés entrant dans la composition des protéines sont de la série L.

-Les acides aminés ont la propriété de dévier la lumière polarisée sauf la glycine.

### 2.2. Solubilité

-A l'état solide les acides aminés forment des cristaux.

-Les acides aminés sont solubles dans l'eau, mais très faiblement à un pH autour de leur pHi, plus fortement en milieu alcalin (formation de sels).

-Cette solubilité est plus faible pour les acides aminés hydrophobes.

-La solubilité dans les solvants organiques est faible de quelques mg/L et encore moins dans les solvants plus apolaires.

-La solubilité dans les solvants apolaires dépend de leur chaîne latérale.

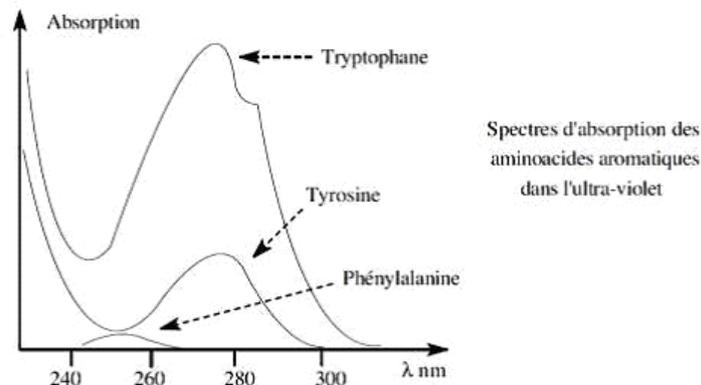
### 2.3. Coloration et absorption de la lumière

-Les solutions d'acides aminés sont incolores. Les acides aminés n'absorbent pas à lumière visible.

-Les bandes d'absorption dans l'infrarouge sont caractéristiques de leurs chaînes latérales.

-Les chaînes latérales aromatiques des aminoacides ont des spectres d'absorption caractéristiques dans l'ultraviolet moyen (Figure 2).

- La plupart des AA absorbent à une  $\lambda < 230$  nm.
- Les AA aromatiques absorbent vers 280 nm.
- Utile pour repérer la présence de protéines. Le tryptophane est fluorescent.



**Figure 2** : Spectres d'Absorption des acides aminés aromatiques dans l'ultra-violet.

## III/-Propriétés chimiques des acides aminés

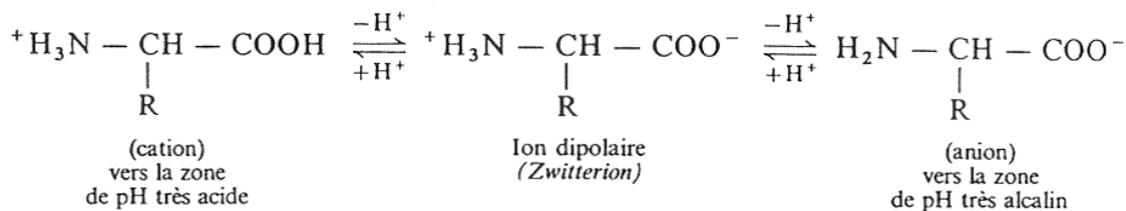
### 3.1. Ionisation, effet du pH et caractère amphotère

Les acides aminés sont des molécules amphotères: Ils peuvent agir comme des acides et comme des bases.

- L'état d'ionisation varie en fonction du pH (Figure 3) :

- **En milieu acide** : la fonction amine  $\text{NH}_2$  s'ionise en captant un proton, l'acide aminé se trouve sous forme de cation ( $\text{R-NH}_3^+$ ).

- **En milieu basique** : la fonction acide s'ionise en libérant un proton, l'acide aminé se trouve sous forme d'anions (R-COO<sup>-</sup>).



**Figure 3** : Equation d'ionisation d'un acide aminé.

**Définition du pHi** : c'est le pH pour lequel on a un **ion dipolaire** ou **Zwitterion** de charge nette nulle, ne migrant pas dans une charge électrique.

**L'ion Zwitterion** : est une forme neutre des acides aminés qui possèdent autant de charges positives que de charges négatives.

### 3.2. Notion de pk1, pk2 et pkr

- **pk1** correspond au pH de la **demi-dissociation** de la **fonction carboxylique**.
- Plus **pk1** est faible plus la fonction est acide.
- Plus **pk2** est élevée plus la fonction a un comportement basique élevé.
- Lorsque le radical R n'est pas ionisable, le pH où l'acide aminé est amphotère qui correspond au pHi ou **pH iso-électrique** ou **pH iso-ionique** se calcule par la formule :

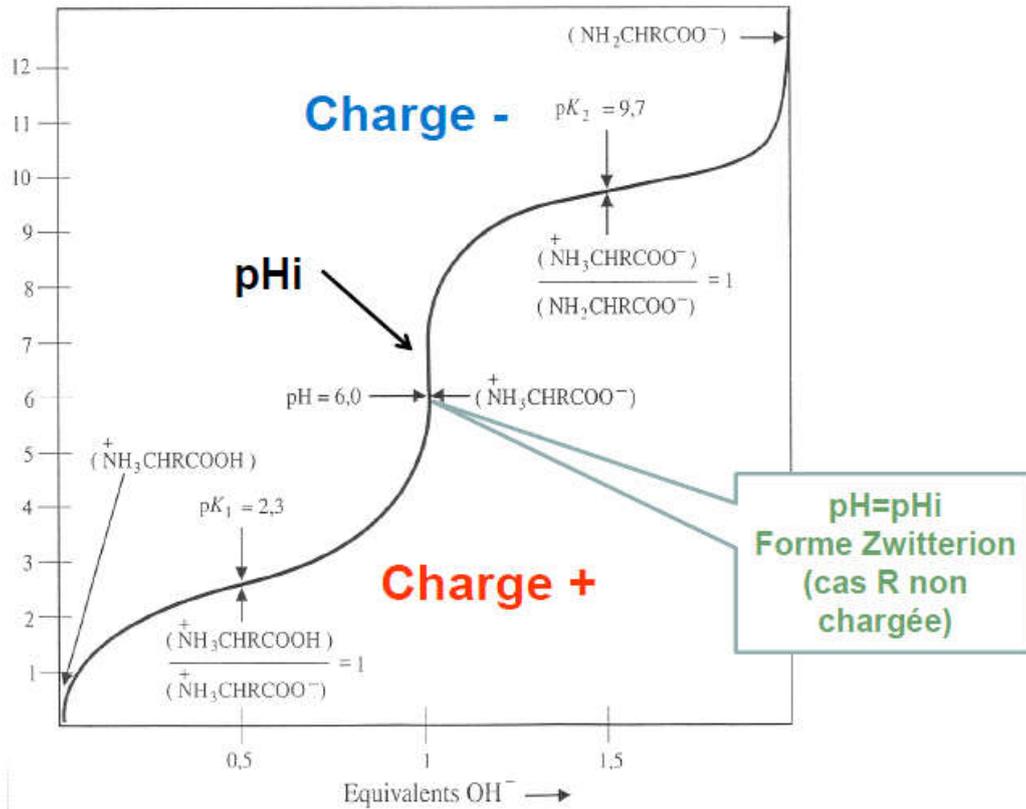
$$\text{pHi} = \frac{1}{2} (\text{pk1} + \text{pk2})$$

- Le **pkr** est défini pour les groupements R ionisables.

- **Titration d'un acide aminé**

- Le titrage implique l'élimination ou l'addition graduelle de protons afin de déterminer les pK des fonctions carboxylique et amine.

**a/-La figure ci-dessous indique la courbe de titration de l'Alanine (Ala) : acide aminé avec groupement non ionisable (Figure 4).**



**Figure 4 :** Courbe de titration de l'alanine.

- L'alanine a ses 2 fonctions acido-basique protonée et se trouvent sous une forme cationique avec une charge positive ( $\text{NH}_3^+\text{-CH}_2\text{-COOH}$ ),
- Lorsque l'on ajoute de la soude une partie des molécules subissent une dissociation jusqu'à arriver à un point où il y a autant de molécules chargées positivement que de molécules neutres, à ce point le pH est égal au 1er pK ( $\text{Pk}_1=2,3$  pour Ala).

**pH=Pk1 → 50% sous forme de  $\text{NH}_3^+\text{-CH}_2\text{-COOH}$**

**50% sous forme de  $\text{NH}_3^+\text{-CH}_2\text{-COO}^-$**

**pH=pHi → 100 % sous forme  $\text{NH}_3^+\text{-CH}_2\text{-COO}^-$  (Ion Zwitterion).**

**pH= pK2 → 50% sous forme de  $\text{NH}_2\text{-CH}_2\text{-COO}^-$**

**50% sous forme de  $\text{NH}_3^+\text{-CH}_2\text{-COO}^-$**

**b/-Exemple d'un acide aminé à chaîne latérale comportant un groupement acide : (L'acide glutamique : Glu) (Figure 5).**

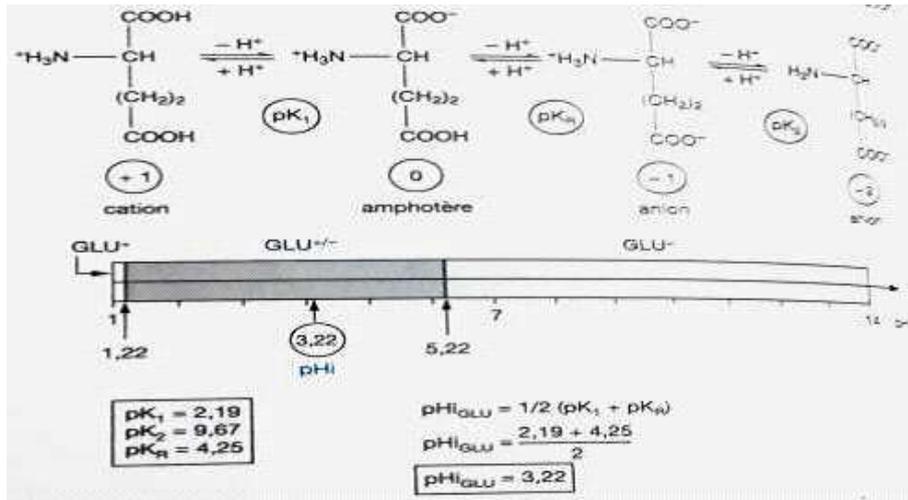


Figure 5 : Equation d'ionisation de l'acide glutamique.

c/-Exemple d'un acide aminé comportant un groupement à chaîne latérale basique (la lysine : Lys) (Figure 6).

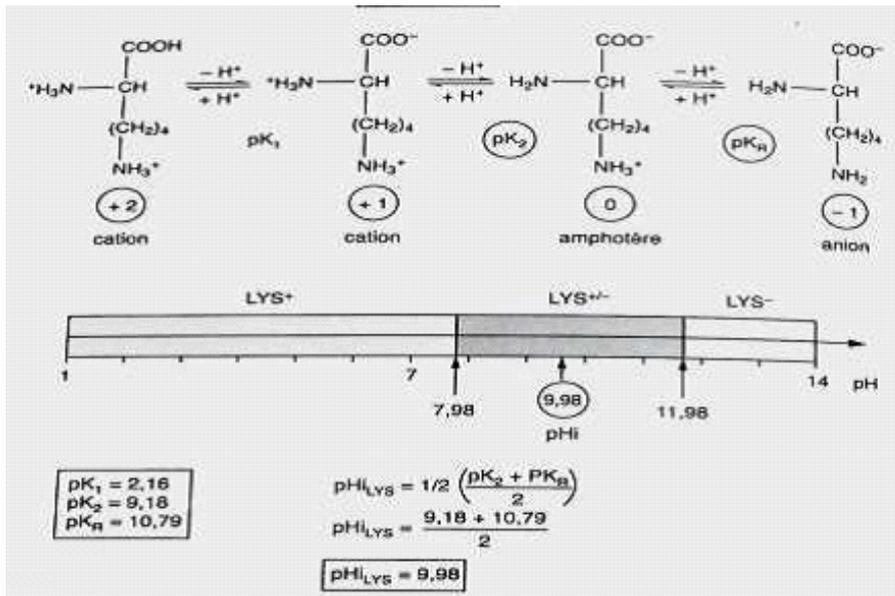


Figure 6 : Equation d'ionisation de la lysine.

#### IV/- Autres propriétés chimiques des acides aminés

-**Estérification** de la fonction acide par un alcool en milieu acide fort.

-**Amidification** : Réaction avec une amine.

-La fonction carboxylique (du carbone  $\alpha$ ) peut faire l'objet d'une réaction de **décarboxylation** conduisant à la formation d'amine, que l'on qualifie de biogène lorsqu'elle a un rôle biologique.

- Les fonctions  **$\alpha$  aminés** des aminoacides réagissent réversiblement avec les aldéhydes pour donner **des bases de Schiff** qui sont relativement labiles.

**NB : La proline** qui contient une fonction amine secondaire ne réagit pas avec les aldéhydes.

**-Arylation :** Cette réaction à l'aide d'un dérivé aromatique activé a permis à Frederik SANGER d'établir la première structure primaire d'une protéine : l'insuline, hormone pancréatique qui contrôle la production et l'utilisation du glucose.

**-Acylation :** Le réactif de Sanger a été supplanté par un réactif donnant un produit plus stable et fluorescent permettant une plus grande sensibilité dans la détection : c'est le chlorure de dansyle (1-diméthyl-amino-naphtalène-5-sulfonyle).

**-La carbamylation** avec le phénylisothiocyanate (PTC), à un pH basique de 9, donne des dérivés qui absorbent dans l'ultraviolet et facilement séparable par chromatographie. La détermination de la structure primaire de la protéine sera possible (dégradation récurrente d'Edman).

**-La désamination :** Pour maintenir la réserve intracellulaire des 20 aminoacides servant à la synthèse protéique, le métabolisme passera par des désaminations avec oxydation qui produiront des acides  $\alpha$  cétoniques, source principale, sinon la seule, à partir de laquelle les aminoacides sont synthétisés.

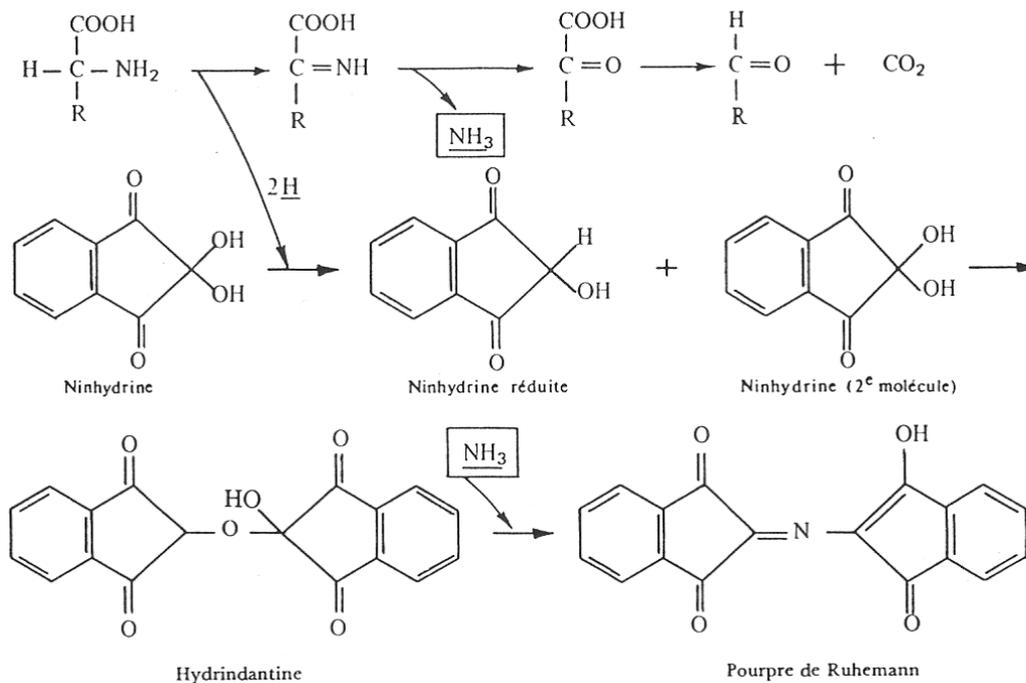
### **-Réaction du COOH et NH<sub>2</sub>**

- **La réaction avec la ninhydrine**

C'est l'une des plus connue et utilisée, elle aboutit à un produit violet pour les amines primaires et à un autre dérivé de couleur jaune pour les amines secondaires. L'acide aminé est complètement dégradé par une réaction de désamination et de décarboxylation. C'est une réaction qui se déroule en deux étapes mentionnées dans la figure 7 ci dessous :

- La ninhydrine (hydrate de dicéto-hydrindène) est un oxydant puissant qui par désamination oxydative conduit à l'aldéhyde correspondant avec libération d'ammoniac et de gaz carbonique et formation de ninhydrine réduite.

- L'ammoniac réagit avec l'hydrindantine et une autre molécule de ninhydrine pour donner un composé bleu violacé « pourpre de Ruhemann ».



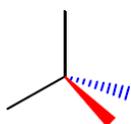
**Figure 7 :** Réaction d'un acide aminé avec la ninhydrine.

## 1.1. Chiralité et stéréochimie

### 1.1. Les différentes représentation d'une molécule organique:

#### 1.1. La représentation projective ou convention de "Cram" :

Elle consiste à représenter une liaison par convention :

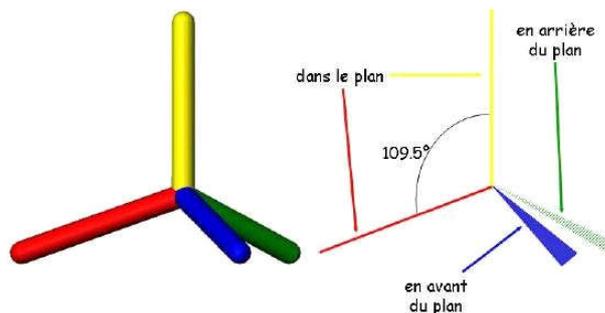


Liaison dans le plan du papier :

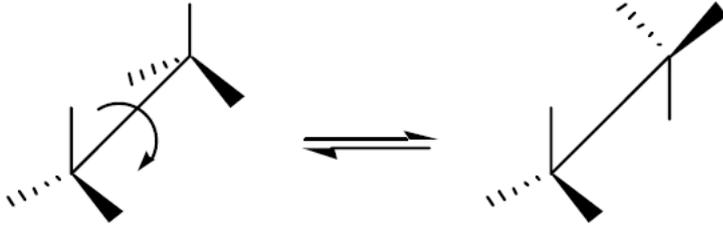
Liaison en avant du plan du papier :

Liaison en arrière du plan du papier :

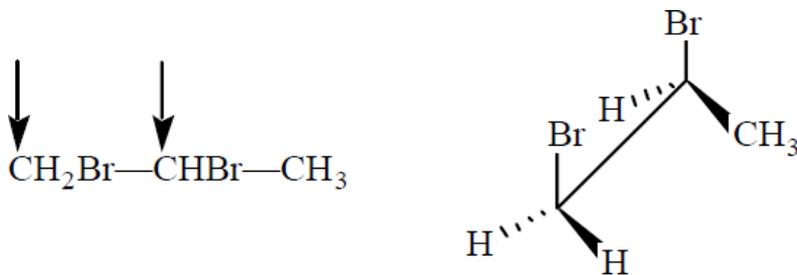
On place généralement la chaîne hydrocarbonée la plus longue dans le plan de la figure.



## 1.2. La représentation "cavalière" :



Ex : on s'intéresse aux atomes de carbone 1 et 2 du 1,2-dibromo-propane:

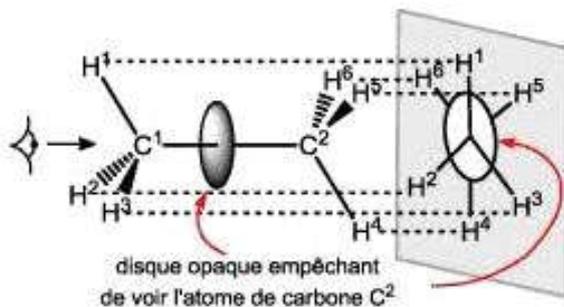


## 1.3. La représentation de "Newman" :

La **projection de Newman** est utilisée pour montrer la disposition relative des liaisons formées par 2 atomes de carbone adjacents.

Dans la représentation de Newman, la molécule est regardée dans l'axe d'une liaison simple C-C entre deux atomes de carbone voisins. 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 (de l'observateur) sont représentées par des segments partant du même point, formant des angles de 120°.
- Le second carbone (le plus éloigné de l'observateur), éclipe par le premier, est représenté par un cercle. Les liaisons de cet atome sont représentées par des segments s'arrêtant à la périphérie du cercle.



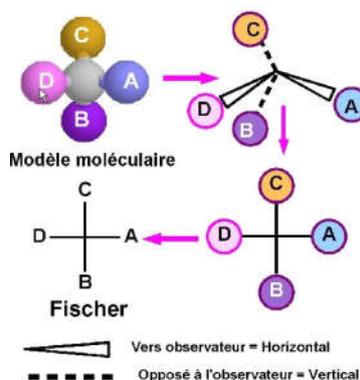
La Projection de Newman d'un composé organique permet d'étudier ses différentes conformations (on passe d'un conformère à un autre par rotation autour d'une liaison simple C-C).

#### 1.4. La Projection de "Fischer" :

La **projection de Fischer** est une représentation plane d'une molécule organique tridimensionnelle, décrivant de manière exacte sa configuration, c'est-à-dire décrivant exactement l'arrangement spatial relatif des atomes.

La projection de Fischer est utilisée essentiellement en chimie organique et en biochimie, surtout dans l'étude des sucres.

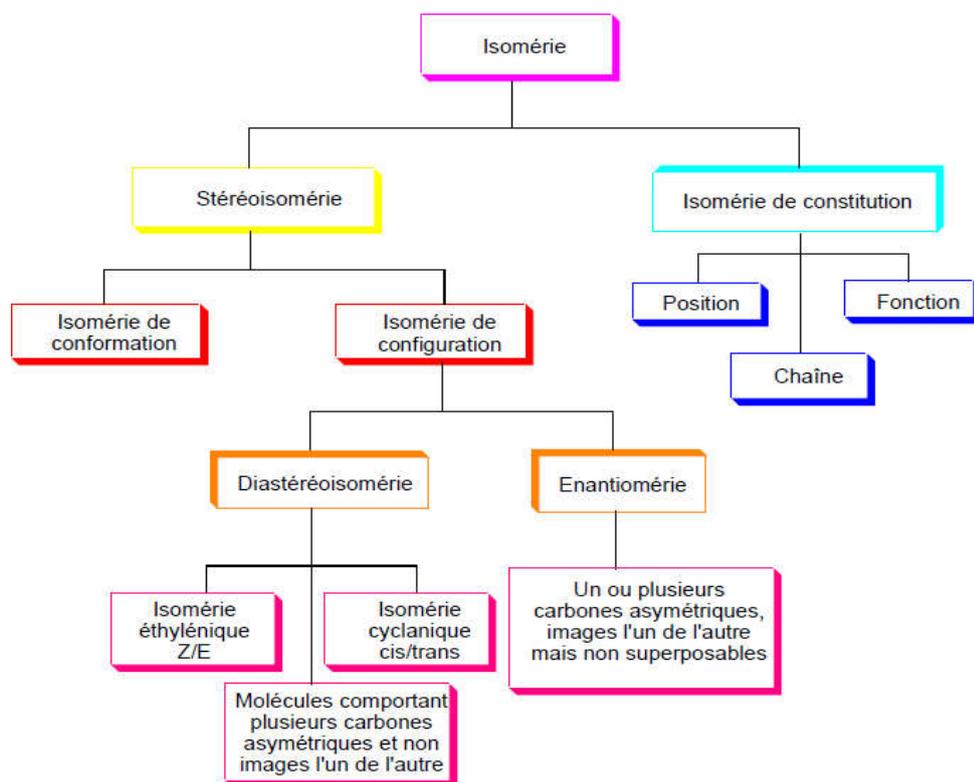
- Toutes les liaisons chimiques sont représentées comme des **lignes horizontales ou verticales**. La chaîne carbonée principale se situe sur la ligne verticale.



## II. L'isomérisation et stéréoisomérisation:

Les isomères sont des espèces chimiques de même formule brute qui diffèrent par :

- L'ordre ou la nature des liaisons (**isomérisation de constitution**),
- Ou par la disposition des atomes dans l'espace (**stéréoisomérisation**).



## II.1.L'isomérisation de constitution (isomérisation plane):

Deux isomères de constitution diffèrent par la nature ou l'ordre des liaisons qui relient les atomes entre eux. Ils n'ont pas la même formule développée ou semi-développée plane ; on distingue trois types : l'isomérisation de **chaîne**, l'isomérisation de **position**, l'isomérisation de **fonction**.

- Pour trouver les différents isomères en démarrant d'une formule brute donnée on doit d'abord savoir le nombre d'insaturation existant.

### II.1.1.Le nombre d'insaturation :

Le nombre d'insaturation d'une molécule est le nombre de cycles et de liaisons multiples qu'elle comporte.

Une molécule organique qui possède  $n_C$  atomes de carbone est saturée lorsqu'elle possède  $n_H = (2n+2)$  atomes d'hydrogène, ce qui correspond à la formule brute  $C_nH_{2n+2}$  de l'alcane acyclique en  $C_n$ .

Une molécule de formule  $C_nH_{2n}$  présente un déficit de 2 atomes H, soit une molécule de dihydrogène par rapport à la formule  $C_nH_{2n+2}$  : on dit qu'elle possède **une insaturation**. Une insaturation correspond donc à un défaut de deux atomes d'hydrogène par rapport au composé saturé.

Quand la molécule possède des atomes autres que C et H, on peut aussi évaluer le nombre d'insaturations :

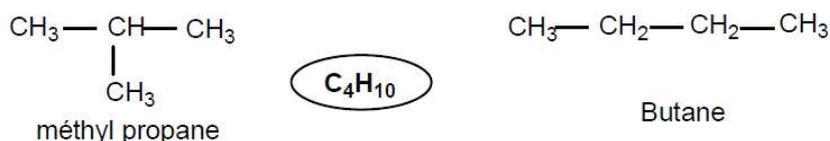
Soit  $nC$  : le nombre d'atomes de carbone,  $nH$  : le nombre d'atomes d'hydrogène,  $nN$  : le nombre d'atomes d'azote (ou d'un autre élément trivalent comme P),  $nO$  : le nombre d'atomes d'oxygène (ou d'un autre élément divalent comme S),  $nX$  : le nombre d'atomes d'halogène.

alors le nombre d'insaturations «  $Ni$  » est :

$$Ni = \frac{2nC - nH + nN - nX + 2}{2}$$

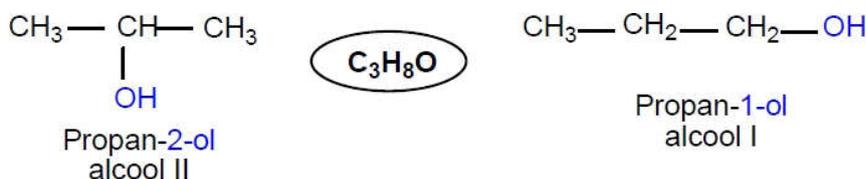
### II.1.2.L'isomérisation de chaîne :

L'enchaînement des atomes sur le squelette carbone est différent :



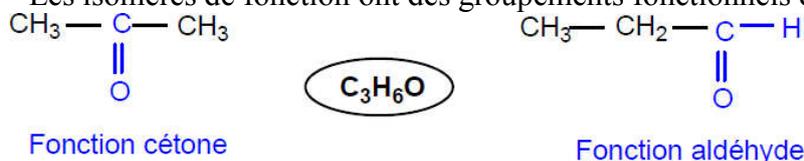
### II.1.3.L'isomérisation de position :

Les isomères de position ont le même squelette carboné et la même fonction, mais le groupement fonctionnel ou une insaturation (une double liaison entre deux carbones) est porté par des carbones différents de la chaîne carbonée :



### II.1.4. L'isomérisation de fonction :

Les isomères de fonction ont des groupements fonctionnels différents :



- **La stéréoisomérisation :**

Lorsqu'on considère une molécule dans l'espace à trois dimensions, de nouveaux cas d'isomérisation peuvent apparaître. On parle alors d'isomérisation spatiale ou de stéréoisomérisation.

On appelle stéréoisomères, des isomères qui ont la même formule développée plane mais qui diffèrent par l'arrangement spatial (disposition géométrique) de leurs atomes.

Les stéréoisomères peuvent être des isomères de conformation ou des isomères de configuration.

### II.2.1. L'isomérisation de conformation :

Deux conformères représentent la même molécule, dans des dispositions spatiales et état d'énergie différents. Le passage d'une conformation à une autre se fait par simple rotation autour d'une liaison simple (liaison L), sans rupture de liaison. Ce passage ne nécessite que quelques KJ et se fait rapidement à température ambiante et le même composé existe successivement sous différentes conformations en équilibre entre elles. D'une manière générale, les différents conformères d'une même molécule ne constituent pas des espèces chimiques distinctes. En effet, la faible barrière énergétique qui les sépare, ne permet pas de les séparer dans les conditions ordinaires (25°C, 1 atm).

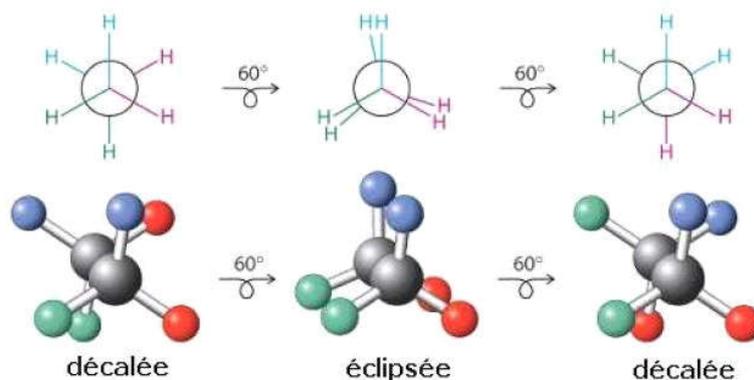
Quatre conformations portent un nom particulier :

$\alpha = 0^\circ$ (éclipsée)	$\alpha = 60^\circ$ (décalée)	$\alpha = 120^\circ$ (éclipsée)	$\alpha = 180^\circ$ (décalée)
<i>synpériplanaire</i>	<i>synclinale</i>	<i>anticlinal</i>	<i>antipériplanaire</i>

➤ **Les conformations de l'éthane : CH<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>**

Les deux structures de l'éthane (décalée et éclipsée) représentées ci-dessous se déduisent l'une de l'autre par rotation, d'un angle  $\alpha$ , autour de l'axe de la liaison C-C. L'expérience montre qu'à température ordinaire, ces deux structures ne sont pas

séparables car la même molécule se présente successivement sous une infinité de conformations :



**Aspect énergétique:** Si l'on considère l'énergie potentielle de cette molécule, on s'aperçoit qu'elle varie suivant la position respective des hydrogènes des deux carbones adjacents. D'un point de vue énergétique, il existe deux positions extrêmes :

- l'éthane **éclipsé**, conformation la **moins stable** (énergie potentielle maximale)
- l'éthane **décalé**, conformation la **plus stable** (énergie potentielle minimale).

## II.2.1. L'isomérisie de configuration :

Les stéréoisomères de configuration sont des molécules qui ne sont pas *superposables*. Ce sont des espèces isolables qui possèdent des propriétés physico-chimiques différentes. Pour passer d'une configuration à une autre, il faudrait **rompre des liaisons**, ce qui demanderait beaucoup d'énergie. A température ordinaire, l'agitation thermique ne suffit pas. On peut donc séparer les deux stéréoisomères.

On distingue deux types de stéréoisomères de configuration :

- les **énantiomères (isomères optiques)**,
- les **diastéréoisomères ou isomères géométriques**.

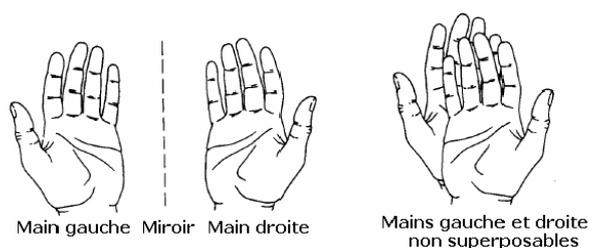
### II.2.1.1. L'énantiomérisie :

#### ○ La chiralité :

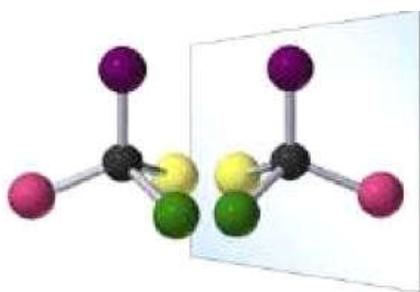
La **chiralité** (du grec *ch[e]ir* : main) est une importante propriété d'asymétrie dans diverses branches de la science.

La **chiralité** d'un objet désigne sa propriété de ne pas être superposable à son image dans un miroir plan. Plusieurs composés qui existent dans les organismes vivants sont chiraux.

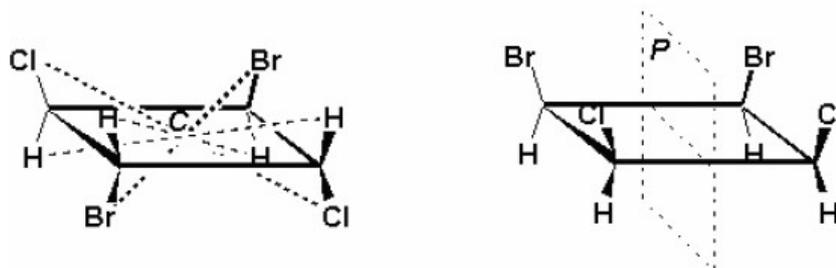
- Une main est un objet chiral.



Une molécule contenant un carbone asymétrique (C\*) est chirale. Un C\* est un carbone tétraédrique hybride (sp<sup>3</sup>) lié à 4 atomes (ou groupements d'atomes) différents : Les 2 stéréoisomères, images non superposables, sont appelés **énantiomères** ou **isomères optiques**.



Certaines molécules possèdent des carbones chiraux, mais sont toutefois superposables à leur image dans un miroir. Les molécules suivantes possèdent plusieurs carbones asymétriques :

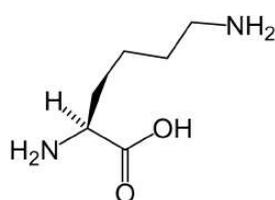
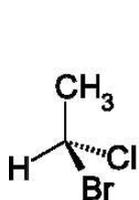


Par contre, elles possèdent aussi un **centre de symétrie** ou un **plan de symétrie**. Posséder un centre de symétrie ou un plan de symétrie implique qu'une molécule pourra **toujours** être superposée à son image dans un miroir.

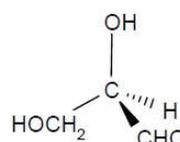
### ● Les carbones asymétriques :

Un atome de carbone asymétrique est un carbone tétraédrique (c'est-à-dire lié à quatre atomes) qui possède quatre substituants différents.

#### Exemples :



L-lysine



(+)-glycéraldéhyde

Les 4 substituants d'un carbone asymétrique ont un arrangement dans l'espace précis et défini. Cet arrangement spatial s'appelle la configuration absolue du carbone asymétrique.

### ● La configuration absolue « R » et « S » :

L'orientation spatiale des liaisons que forme un atome avec ses différents substituants constitue sa configuration.

Afin de nommer les énantiomères de manière univoque et donc de retrouver la chiralité de la molécule, on utilise les règles de Cahn, Ingold et Prelog.

Ici, nous ne verrons que les règles de Cahn, Ingold et Prelog appliquées au carbone asymétrique.

### ● La règle de Cahn-Ingold-Prelog ( CIP) :

La nomenclature de **Cahn, Ingold et Prelog** (conventions **CIP**) est un ensemble de lois utilisées en chimie organique pour déterminer la configuration absolue des stéréoisomères.

La configuration absolue est exprimée à l'aide des deux lettres majuscules **R et S**. R pour rectus qui signifie droit en latin et S pour sinister qui signifie gauche en latin.

### ❖ Règles de priorité :

Les substituants liés au carbone asymétrique sont classés selon une séquence de priorité.

**Règle 1** : On classe les atomes du rang 1 de chaque substituant **par numéro atomique décroissant**. Ce classement définit le classement des groupes. (L'atome de rang 1 d'un substituant est l'atome directement lié au carbone asymétrique.)

Exemple. L'acide 2-amino-butanoïque.

Les atomes, dans l'ordre : azote > carbone (pour l'éthyle et le groupe carboxylique) > H

Par conséquent, le classement CIP des groupes est :

**1<sup>er</sup>** : le groupe amino

**2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup>** : l'éthyle ou le groupe carboxylique, indéterminés car l'atome du rang 1 est identique (carbone).

**4<sup>ème</sup>** : l'atome d'hydrogène

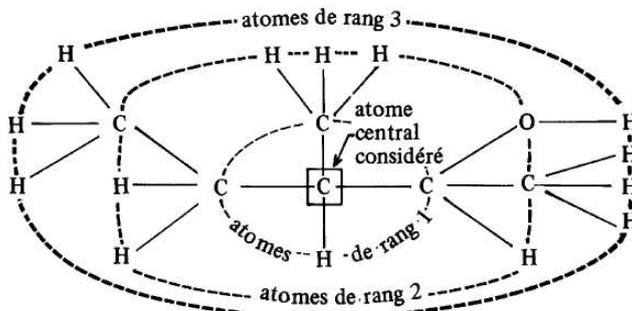
Lorsque deux atomes sont identiques au niveau 1, on développe en écrivant pour chacun les trois atomes de niveau 2. Cela définit trois branches de développement sur chaque atome.

Ainsi, pour déterminer lequel du groupe éthyle ou carboxylique est prioritaire, on procède au développement suivant

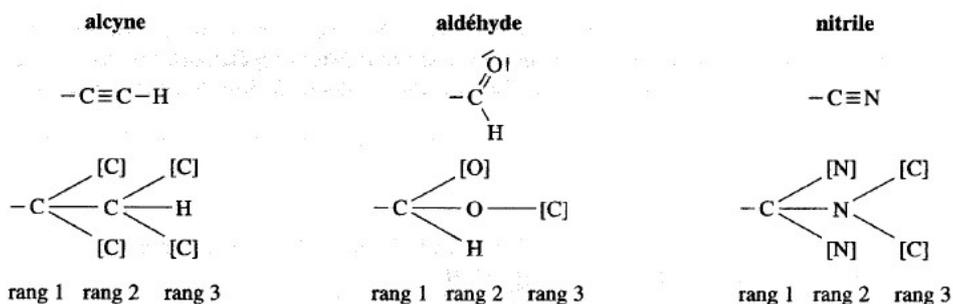
**Règle 2** : Quand deux substituants sont liés au centre asymétrique par des atomes identiques, on compare entre eux les atomes situés à la proximité suivante (2<sup>ème</sup> rang)

et on applique la règle 1 à cette proximité. S'ils sont identiques, on poursuit la comparaison dans les proximités suivantes de la ramification prioritaire (3<sup>ème</sup> rang,...ect).

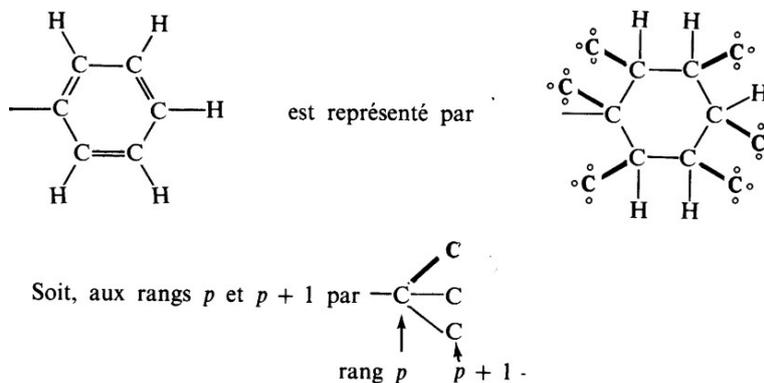
**Exemple : le 3-méthyl pentan-2-ol**



**Règle 3 :** Les liaisons multiples sont comptées comme autant de liaisons simples, et chaque atome engagé dans une liaison multiple est répété autant de fois qu'il est lié dans cette liaison.



Un noyau aromatique est écrit sous forme mésomère présentant le système conjugué le plus étendu possible et contenant le plus petit nombre de charges ou d'atomes porteurs d'électrons célibataires.

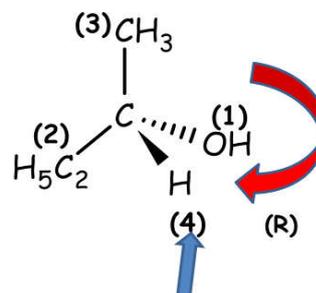
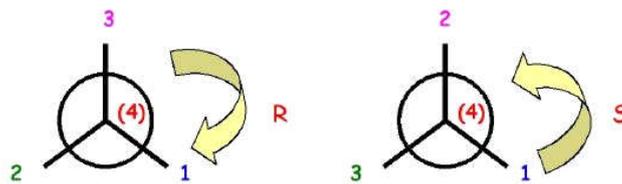
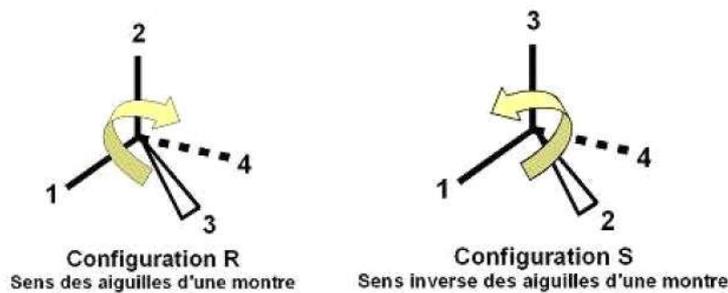


## ● Détermination de la configuration absolue :

Les quatre substituants 1, 2, 3, 4, de l'atome de carbone asymétrique (C\*) sont placés par ordre de priorité décroissante:  $1 > 2 > 3 > 4$ .

L'observateur étant placé de façon opposée à la liaison C\*-4 :

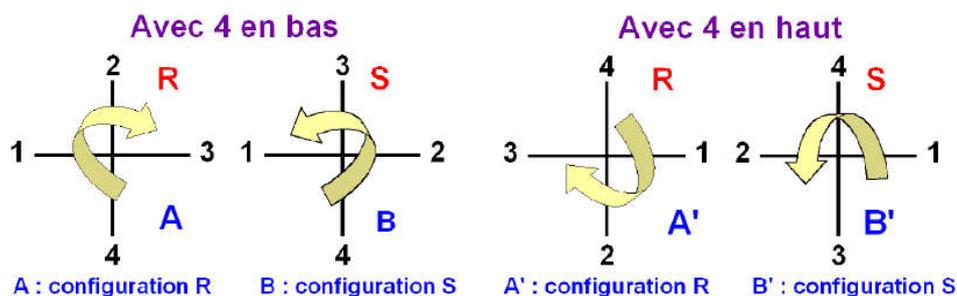
- Si l'ordre de priorité des groupes  $1 \rightarrow 2 \rightarrow 3$  suit la rotation des aiguilles d'une montre, la configuration est *R* (rectus, latin, droit).
- Si l'ordre de priorité suit la rotation inverse des aiguilles d'une montre, la configuration est *S* (sinister, latin, gauche). Le symbole est ajouté sous forme de préfixe au nom de la molécule.



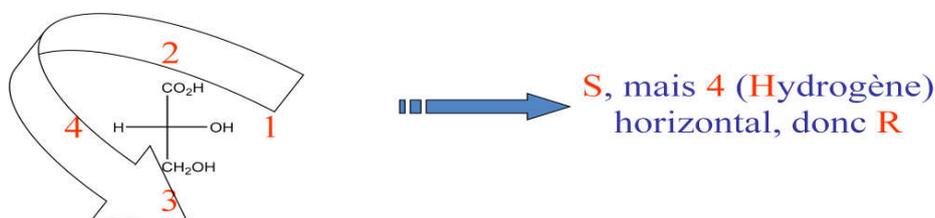
Lecture inverse donc configuration (S) ← (4) Ou minus en avant

La détermination des configurations absolues R et S peut se faire directement sur la projection de Fischer. Pour cela il faut suivre les règles suivantes :

**1<sup>er</sup> cas :** 4 se trouve en position verticale, le sens de rotation 1 → 2 → 3 donne directement la configuration absolue.



**2<sup>ème</sup> cas :** 4 se trouve en position horizontale, la séquence 1 → 2 → 3 indique l'inverse de la configuration absolue.



### II.2.1.2. Isomérisme géométrique & Diastéréoisomérisme :

Les diastéréoisomères sont des stéréoisomères de configuration qui ne sont pas image l'un de l'autre dans un miroir. Les diastéréoisomères, à la différence des énantiomères, ne possèdent pas les mêmes propriétés physico-chimiques ; ils peuvent donc être plus facilement séparés par distillation, recristallisation ou chromatographie.

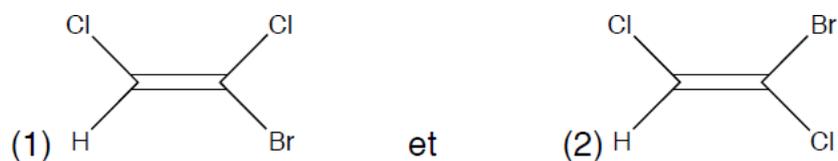
La diastéréoisomérisme peut être due, soit à :

- ✚ Présence d'une double liaison.
- ✚ Existence de plusieurs carbones asymétriques.

#### II.2.1.2.1. Isomérisme géométrique des éthyléniques :

La présence d'une double liaison C=C (éthylénique), C=N (imine...) ou N=N (diazonium) empêche la rotation des deux atomes l'un par rapport à l'autre.

La rigidité de la liaison double est à l'origine d'une stéréoisomérisation : ainsi, le 1-bromo-1,2-dichloro-éthène a deux isomères (qu'on nomme quelquefois "isomères géométriques") :

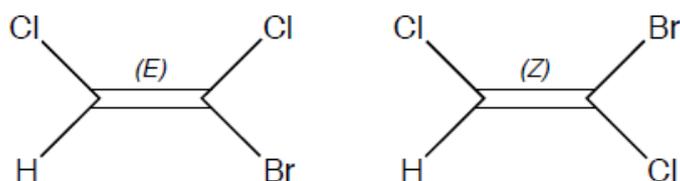


Une ancienne nomenclature permettait de nommer ces isomères lorsque le même substituant apparaît sur chaque carbone doublement lié (ou lorsque les 2 substituants considérés sont analogues). (1) était nommé *cis* et (2) *trans* à cause des positions des deux atomes Cl par rapport à la liaison double.

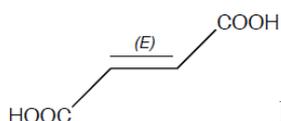
La nouvelle nomenclature est fondée sur les règles de Cahn-Ingold-Prelog : les deux substituants sur chaque carbone sont classés selon les règles de priorité.

Ici : **Cl** > H et **Br** > Cl

L'isomère pour lequel les deux groupes **prioritaires** sont du même côté de la liaison double est appelé **Z** (de l'allemand *zusammen* : ensemble). L'autre est l'isomère **E** (*entgegen* : opposés) :



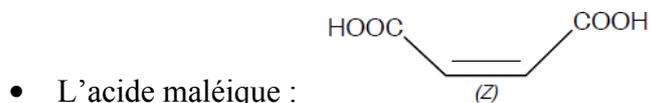
Les deux isomères géométriques sont des **diastéréoisomères**. Leurs propriétés physicochimiques sont différentes.



Prenons l'exemple des acides but-2-ène-1,4-dioïques :

- L'acide fumarique :

$\rho$ : 1,64 g/cm<sup>3</sup> ; solubilité dans l'eau : 0,7 g/ 100mL à 25°C ; point de fusion: 287°C



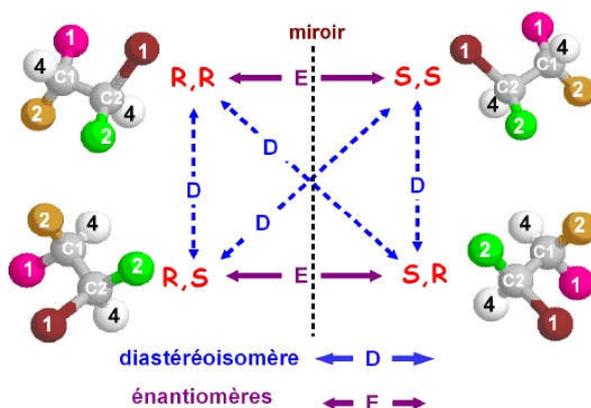
$\rho$ : 1,59 g/cm<sup>3</sup> ; solubilité dans l'eau : 78,8 g/ 100mL à 25°C ; point de fusion: 130°C.

### II.2.1.2.2. Molécules comportant plusieurs carbones asymétriques:

La diastéréoisomérisie est dû à la présence de 2 (ou plus) C\* dans une molécule. De telles molécules sont fréquentes dans la nature et notamment dans les composés naturels: sucres, acides aminés...

Une molécule contenant **plus d'un carbone asymétrique** n'est **pas nécessairement chirale**. Pour une structure donnée, il n'existe qu'une molécule image dans un miroir ; les autres structures possibles sont des diastéréoisomères.

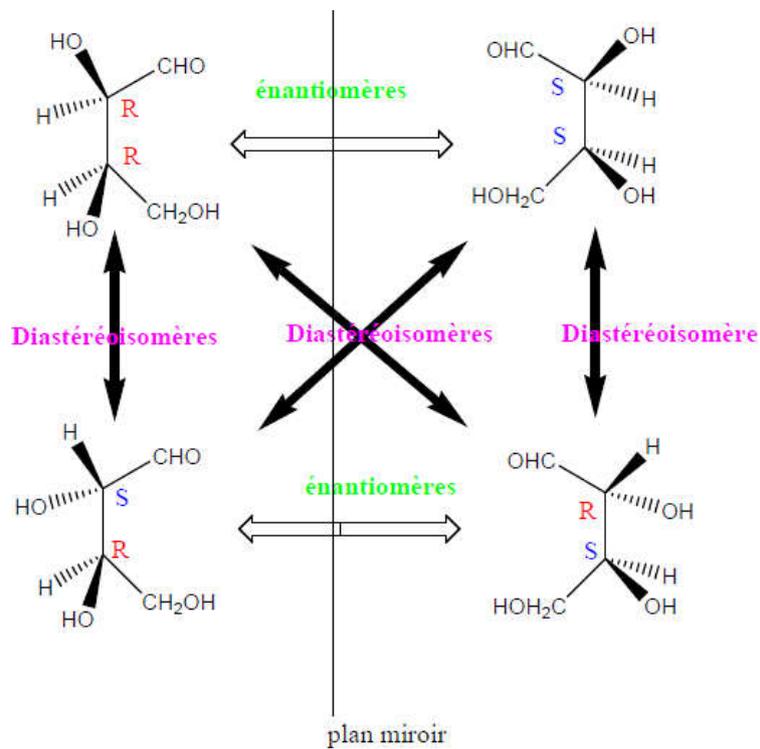
Quand une molécule contient deux carbones asymétriques, chaque carbone peut avoir deux configurations absolues. Les combinaisons possibles sont (R,R), (R,S), (S,R), (S,S) : il y a donc *a priori* quatre stéréoisomères de configuration possibles.



**Règle :** si une molécule contient **n** carbones asymétriques, le nombre de stéréoisomères est  $2^n$

(des éléments de symétrie interne diminuent ce nombre).

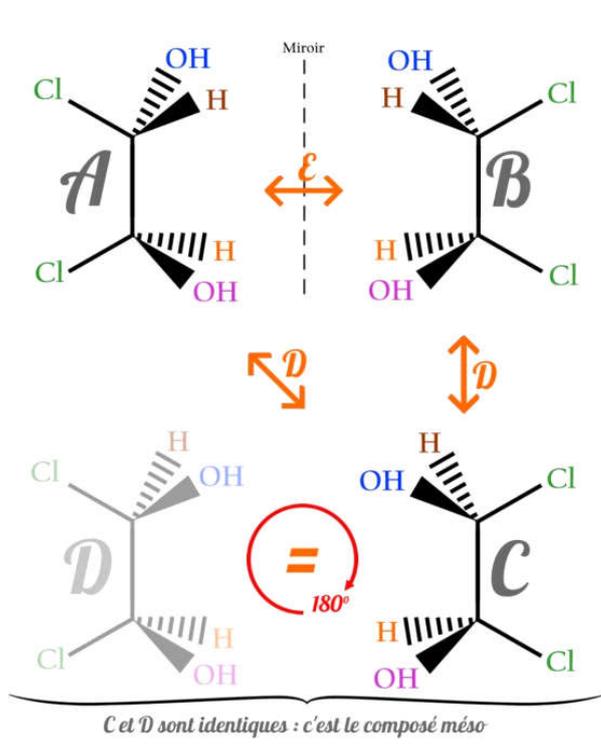
**Exemple** : 2,3,4-tri hydroxy butanal :



✓ **Les composés méso :**

Dans un composé à 2 carbones asymétriques, les 2 carbones peuvent porter des substituants identiques, comme dans  $\text{CH}_3\text{-CHCl-CHCl-CH}_3$ .

On obtient alors seulement 3 stéréoisomères et non pas 4, donc un seul couple d'énantiomères, car deux formes sont en fait équivalentes.



**Cas d'une molécule ayant deux carbones asymétriques identiquement substitués**

**Légende :**

$\longleftrightarrow_{\epsilon}$  Énantionères

$\longleftrightarrow_{\delta}$  Diastéréoisomères

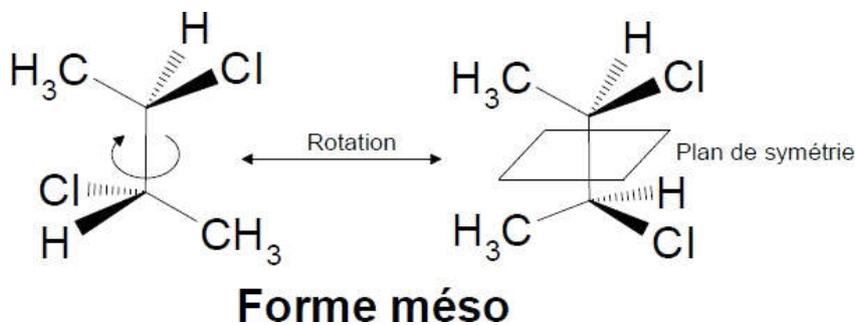
**Il existe 3 stéréoisomères seulement :**

1 couples d'énantiomère,  
1 composé méso, qui est achiral

A et B sont énantiomères

C et D sont identiques !  
A et C sont diastéréo-isomères  
B et C sont diastéréo-isomères

Un des trois stéréoisomères ne possède aucun pouvoir rotatoire, bien qu'il contienne 2 carbones asymétriques. Cet isomère possède un plan de symétrie et **il est achiral**. On appelle cet isomère, la **forme méso**.



Remarque : les molécules possédant un centre de symétrie sont aussi des composés méso.

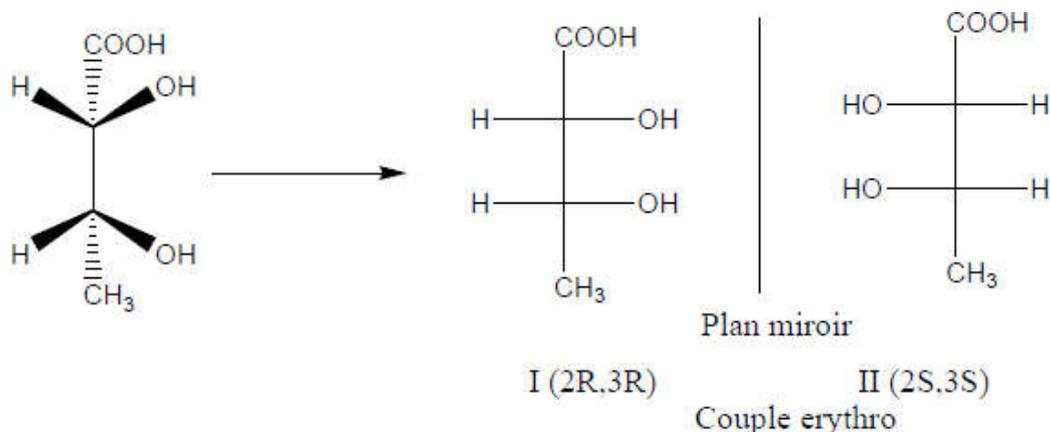
### ✓ Les composés thréo et érythro:

Pour désigner les diastéréoisomères, les chimistes emploient souvent une nomenclature particulière qui, bien ne faisant pas partie de la nomenclature internationale, elle est universellement utilisée.

Les composés érythro et thréo sont 2 diastéréoisomères, chacun dédoublable en 2 énantiomères. L'énantiomère du thréo est thréo, et l'énantiomère de l'érythro est érythro.

Pour déterminer la nomenclature érythro-thréo, il n'est pas nécessaire de connaître les configurations absolues. Il serait faux de croire que l'érythro correspond nécessairement au couple R,R ou S,S, les deux conventions sont indépendantes.

En projection de Fischer : Quand les substituants identiques se trouvent du même côté de la chaîne carbonée, les composés sont dits érythro,



si par contre ces substituants se trouvent de part et d'autre de la chaîne carbonée, ils sont dits thréo.

