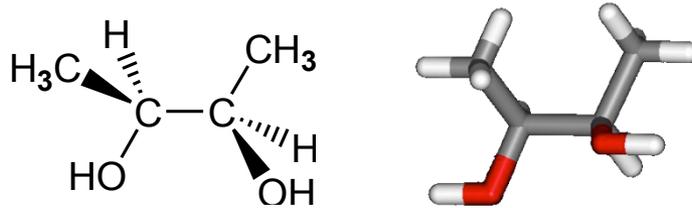


Analyse conformationnelle

1. Définitions - Rappels

- * Analyse conformationnelle : étude des différentes conformations que peut adopter une molécule
- * Les différentes conformations d' une molécule sont obtenues par simple rotation de liaison σ

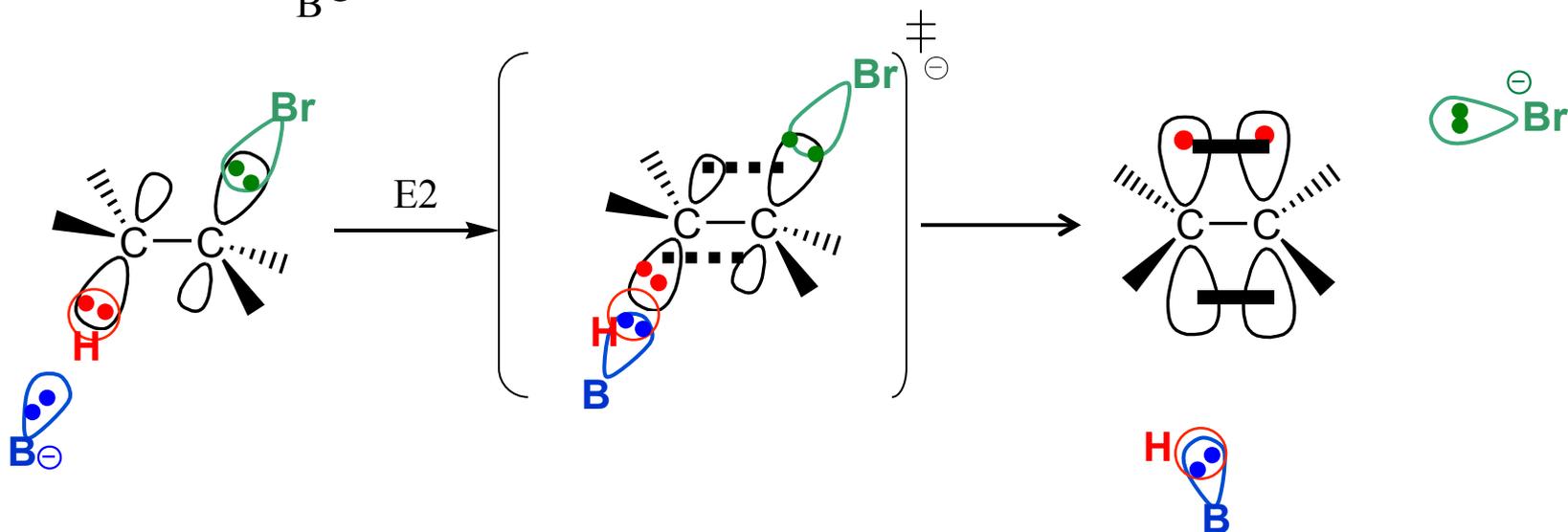
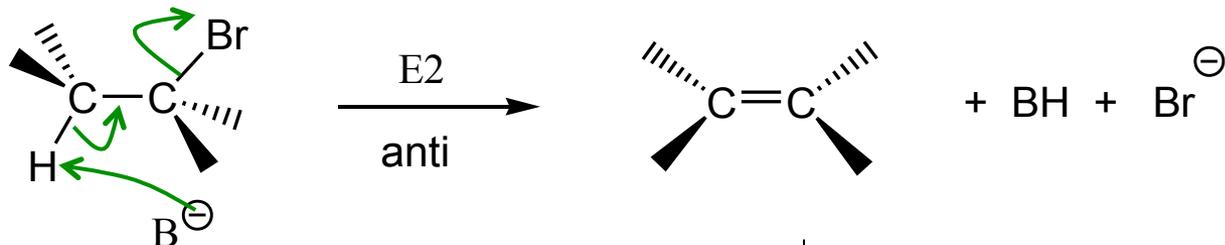
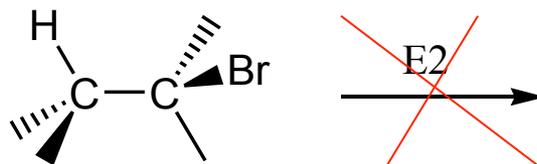
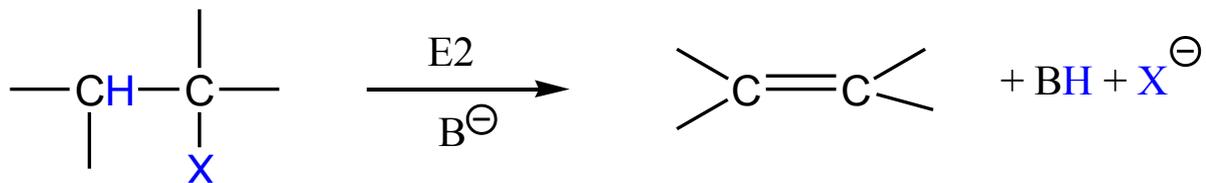


Butane-2,3-diol

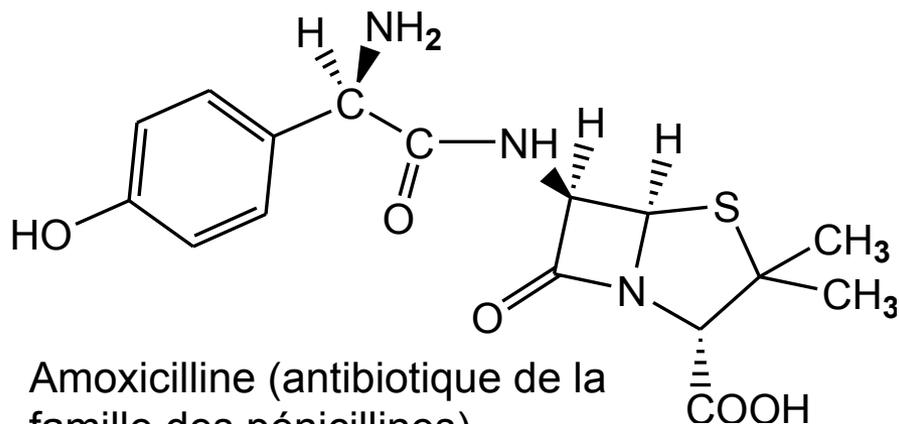
- * Molécules : mouvements constants – Conformations privilégiées : les plus stables

2. Influence de la conformation des molécules sur leur réactivité

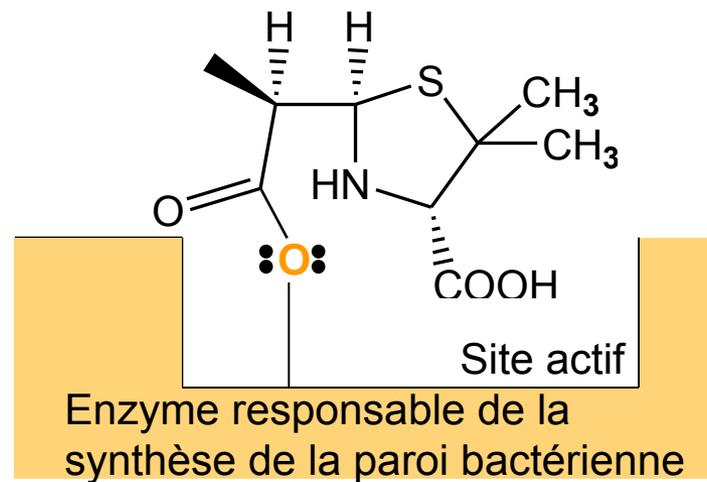
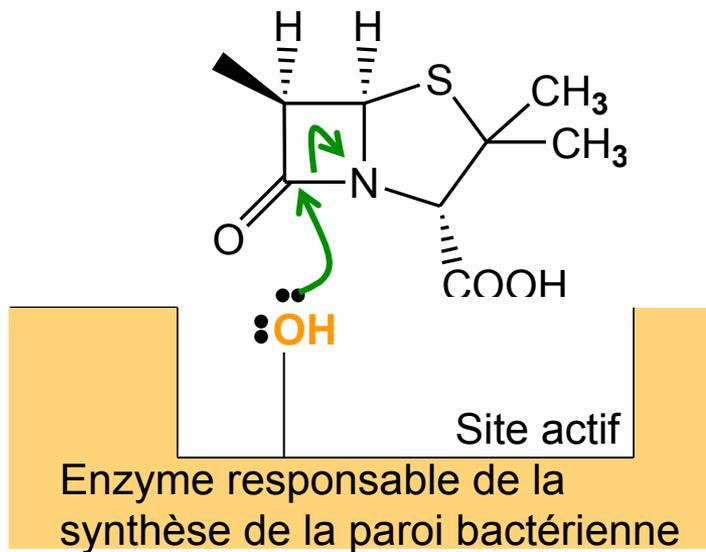
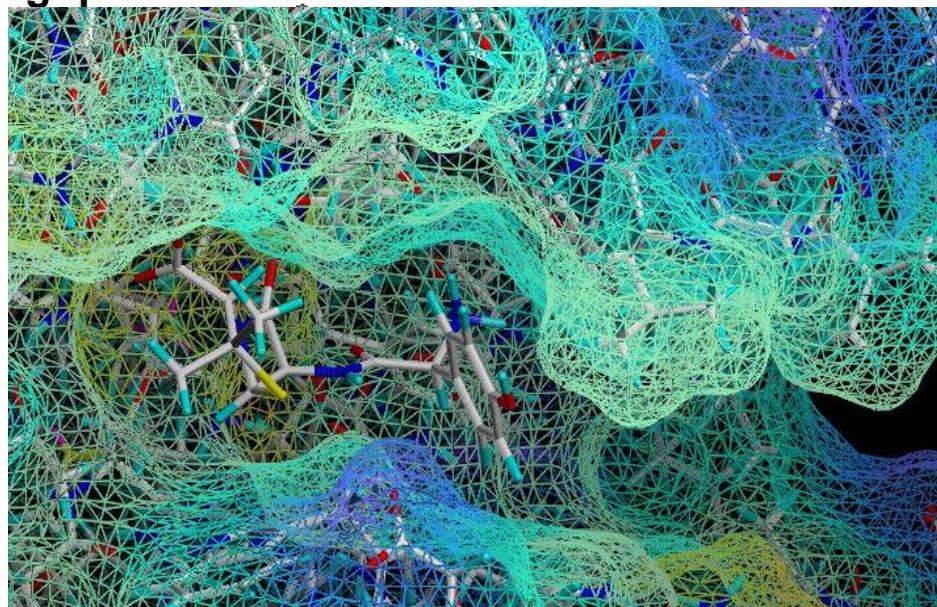
2.1. Exemple en synthèse



2.2. Exemple concernant la réactivité biologique



Amoxicilline (antibiotique de la famille des pénicillines)

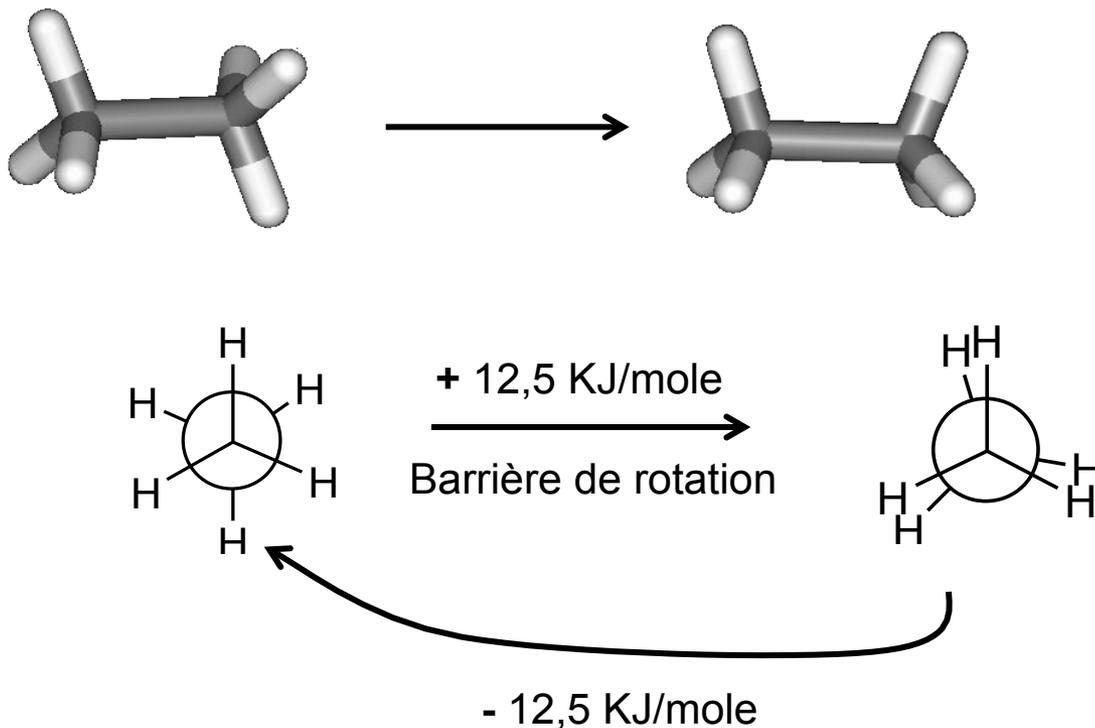


3. Facteurs influençant la stabilité des conformations – Série acyclique

3.1. Contrainte de torsion

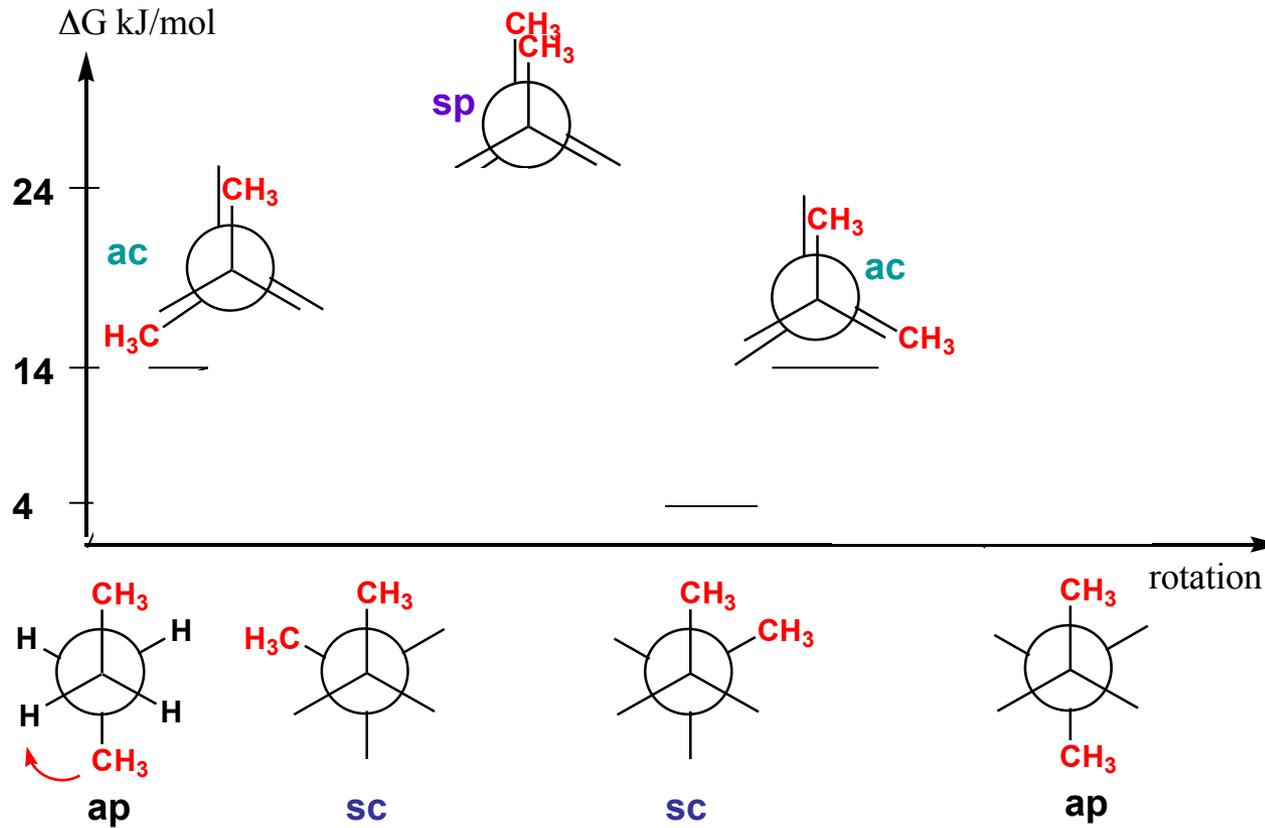
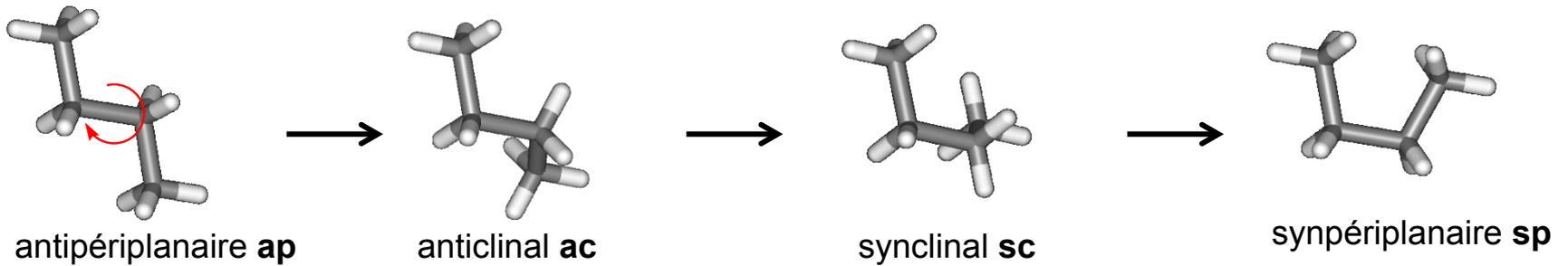
Exemple éthane $\text{CH}_3\text{-CH}_3$

Examen des conformations « remarquables » obtenues par saut de 60°



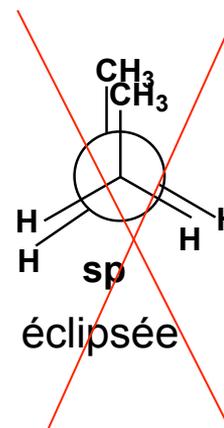
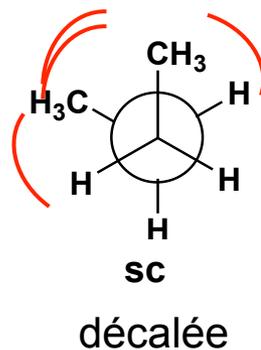
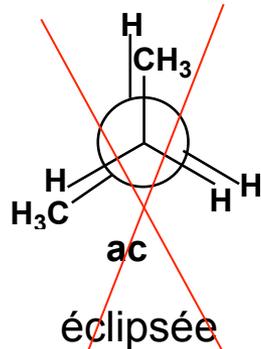
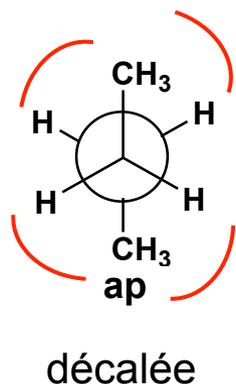
→ Seules les formes décalées ont une réelle existence (éclipsées = état de transition)

3.2. Interactions stériques Exemple butane $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$



→ 4 conformations « remarquables » : ap, ac, sc, sp

Détermination de la ou des conformation(s) privilégiée(s)



Contrainte de torsion

Contrainte de torsion

Interactions stériques : à considérer pour des substituants en position gauche (à 60°) sauf H/H

Interactions stériques	
ap	4 Gauches H / CH ₃
sc	2 Gauches H / CH ₃ + 1 CH ₃ /CH ₃

} ap >> sc

Analyse conformationnelle : butane : $\approx 80\%$ ap, $\approx 20\%$ sc

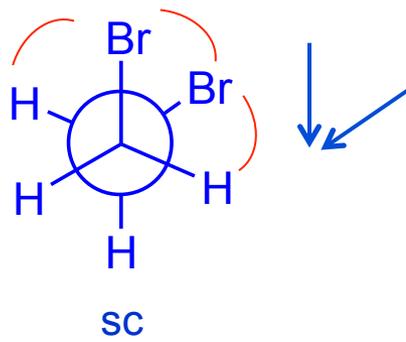
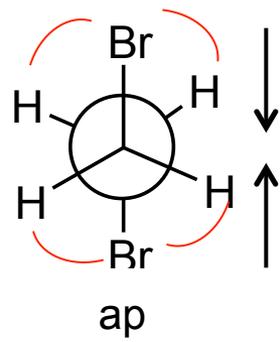
3.3. Interactions électroniques

➤ **Moment dipolaire**

Moment dipolaire d'une structure = somme des moments dipolaires des liaisons
 Plus le moment dipolaire est grand, plus cela déstabilise la structure

Exemple du 1,2-dibromoéthane $\text{BrCH}_2\text{-CH}_2\text{Br}$: 4 conf remarquables : ap, ac, sc, sp

~~ac, sp~~
 éclipsées

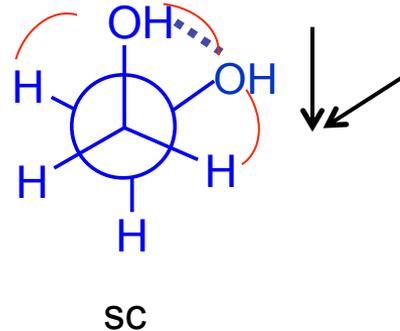
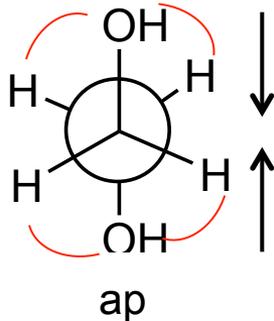


Analyse conformationnelle : pratiquement 100 % d' ap

	Interactions stériques	Interactions électroniques	}
ap	4 Gauches H / Br	$\mu \approx 0$	
sc	3 Gauches : 2 H / Br + 1 Br / Br	$\mu > 0$	ap >>> sc

➤ liaison hydrogène : interaction « électronique » favorable à la stabilité

Exemple de l' éthylèneglycol HOCH₂-CH₂OH : 4 conf remarquables : ap, ac, sc, sp



Détermination de la conformation privilégiée :

	Interactions stériques	Interactions électroniques		} sc >>> ap
		μ	$\text{H} \parallel \text{H}$	
ap	4 Gauches H / OH	$\mu \approx 0$	non	} sc >>> ap
sc	3 Gauches : 2 H/OH + 1 OH/OH	$\mu > 0$	oui	

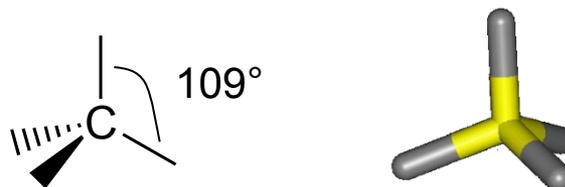
Or analyse conformationnelle : principalement sc

4. Conformations en série cyclique

Facteurs influençant la stabilité des conformations :

- * Contrainte de torsion
- * Effets stériques
- * Effets électroniques si structures polaires (μ , liaison H)

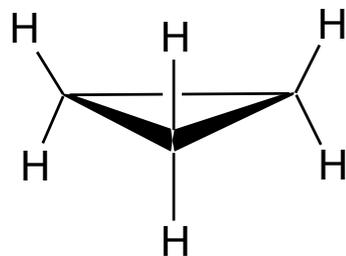
+ contrainte angulaire (ou tension de cycle) éventuelle



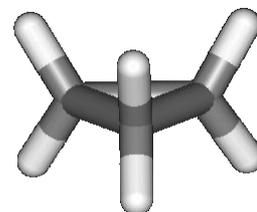
→ Tout autre angle pour sp^3 = contrainte

- Les cycles adoptent des conformations :
- 1) évitant si possible la forme éclipsée
 - 2) réalisant un compromis en fonction des autres facteurs

4.1. Cyclopropane



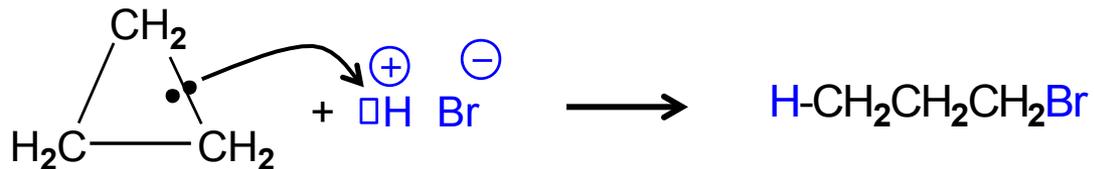
Angles de 60°



Structure éclipsée

Pas très stable, réactif (comme une liaison π)

Exemple de réactivité :



Analyse conformationnelle

1. Définitions - Rappels

2. Intérêts de connaître les conformations privilégiées

2.1. Influence sur la réactivité chimique

2.2. Influence sur la réactivité biologique

3. Facteurs influençant la stabilité des conformations – Série acyclique

3.1. Contrainte de torsion

3.2. Interactions stériques

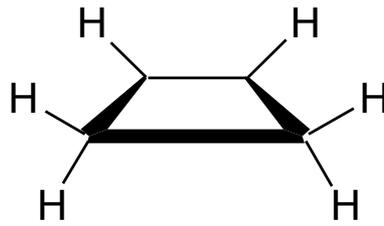
3.3. Interactions électroniques

4. Conformations en série cyclique

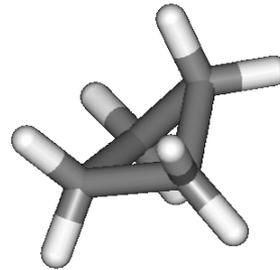
4.1. Cyclopropane

4.2. Cyclobutane

4.2. Cyclobutane

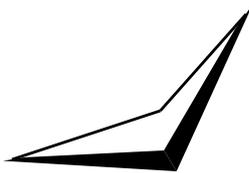


90° + structure éclipsee



Structure non éclipsee

89°



Interconversion
conformationnelle



Pas très stable, mais plus que le cyclopropane

Analyse conformationnelle

1. Définitions - Rappels

2. Intérêts de connaître les conformations privilégiées

3. Facteurs influençant la stabilité des conformations – Série acyclique

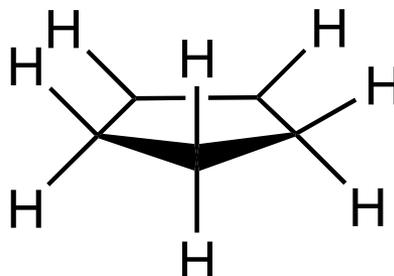
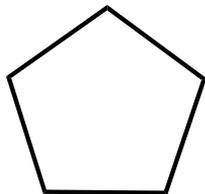
4. Conformations en série cyclique

4.1. Cyclopropane

4.2. Cyclobutane

4.3. Cyclopentane

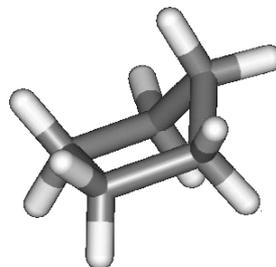
4.3. Cyclopentane



108° mais structure éclipsée si plan



104°



Structure non éclipsée

Interconversion
conformationnelle



Assez stable

Analyse conformationnelle

1. Définitions - Rappels

2. Intérêts de connaître les conformations privilégiées

3. Facteurs influençant la stabilité des conformations – Série acyclique

4. Conformations en série cyclique

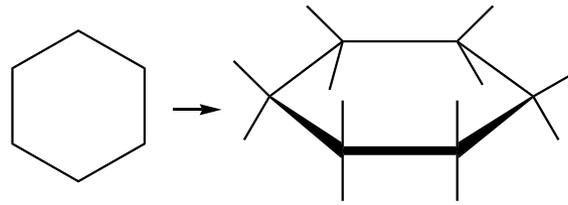
4.1. Cyclopropane

4.2. Cyclobutane

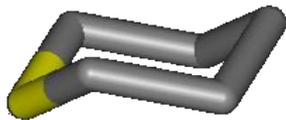
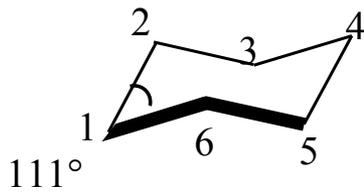
4.3. Cyclopentane

4.4. Cyclohexane

4.4. Cyclohexane

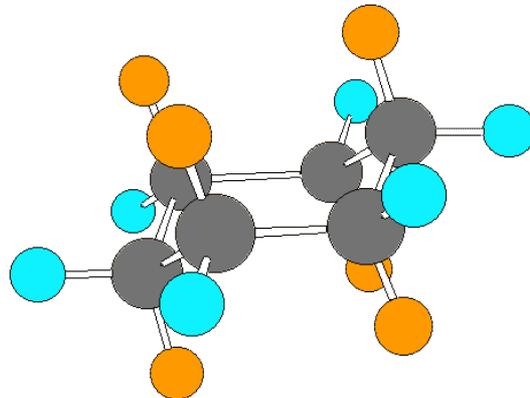
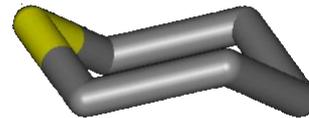
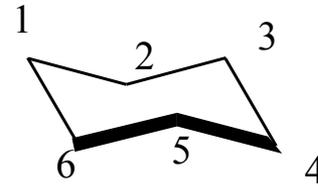


120° + structure éclipsee si plan

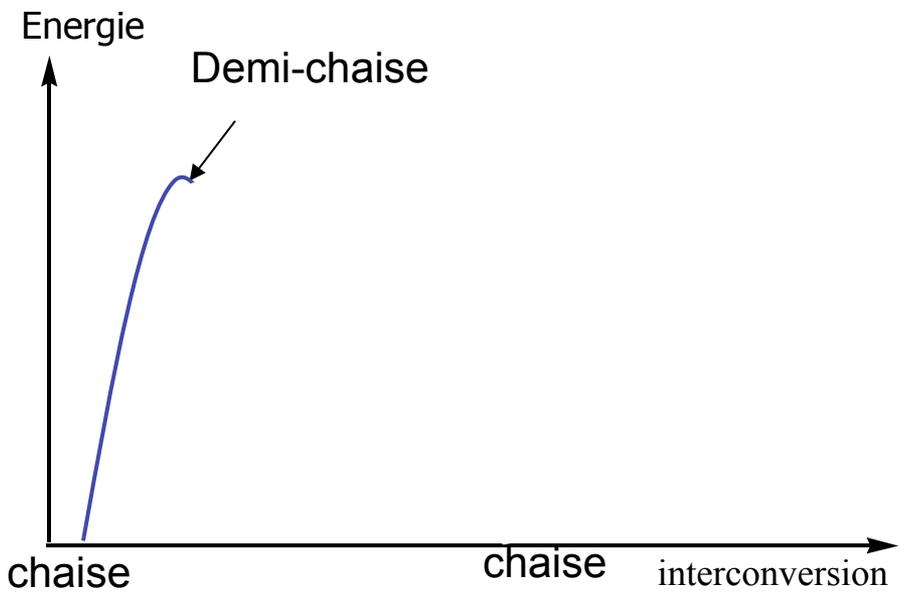
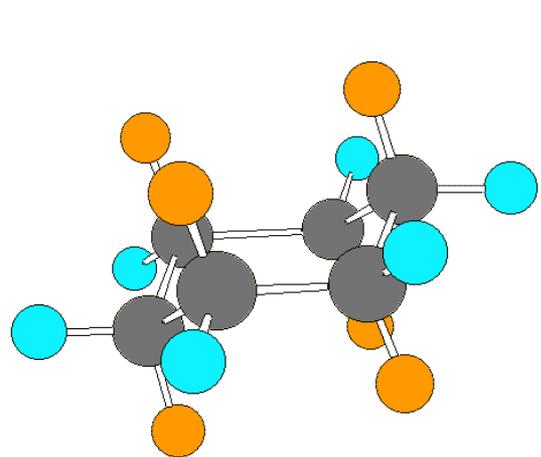
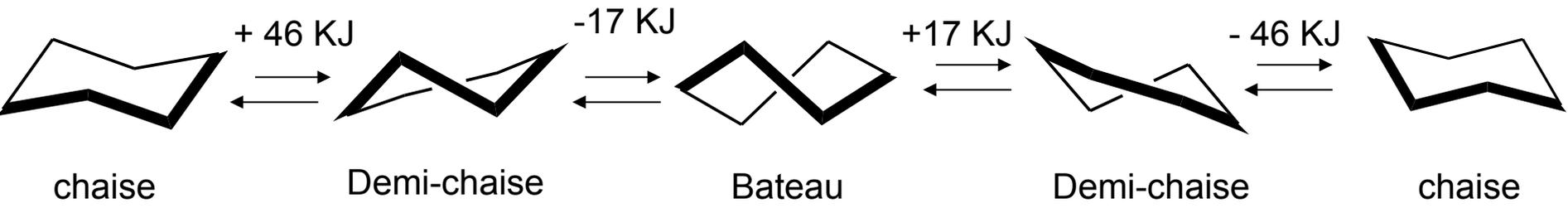


Conformation chaise
(perspective)

Interconversion
conformationnelle

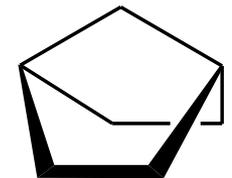


*** Etapes de l'interconversion : conformations intermédiaires + htes en énergie**

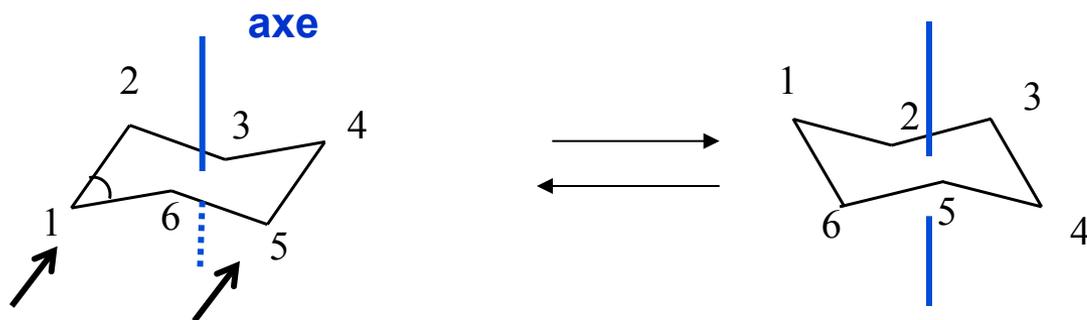


Conformation chaise la plus stable (privilégiée)

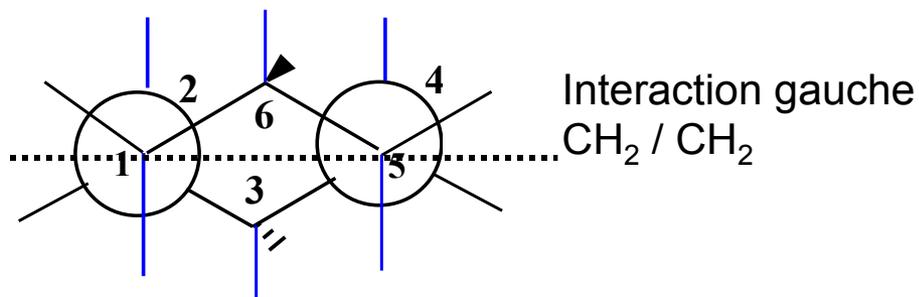
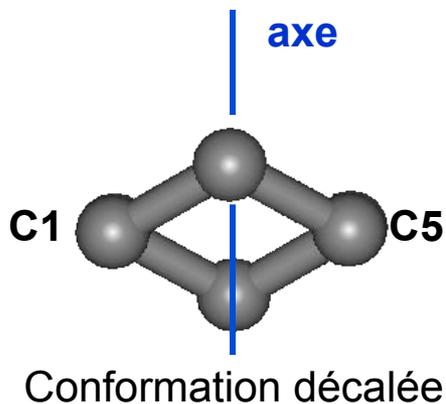
Conformation bateau : certains dérivés



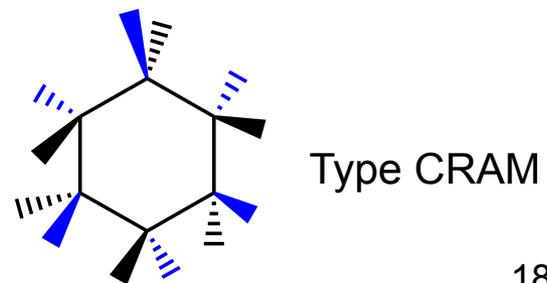
* Placement des hydrogènes

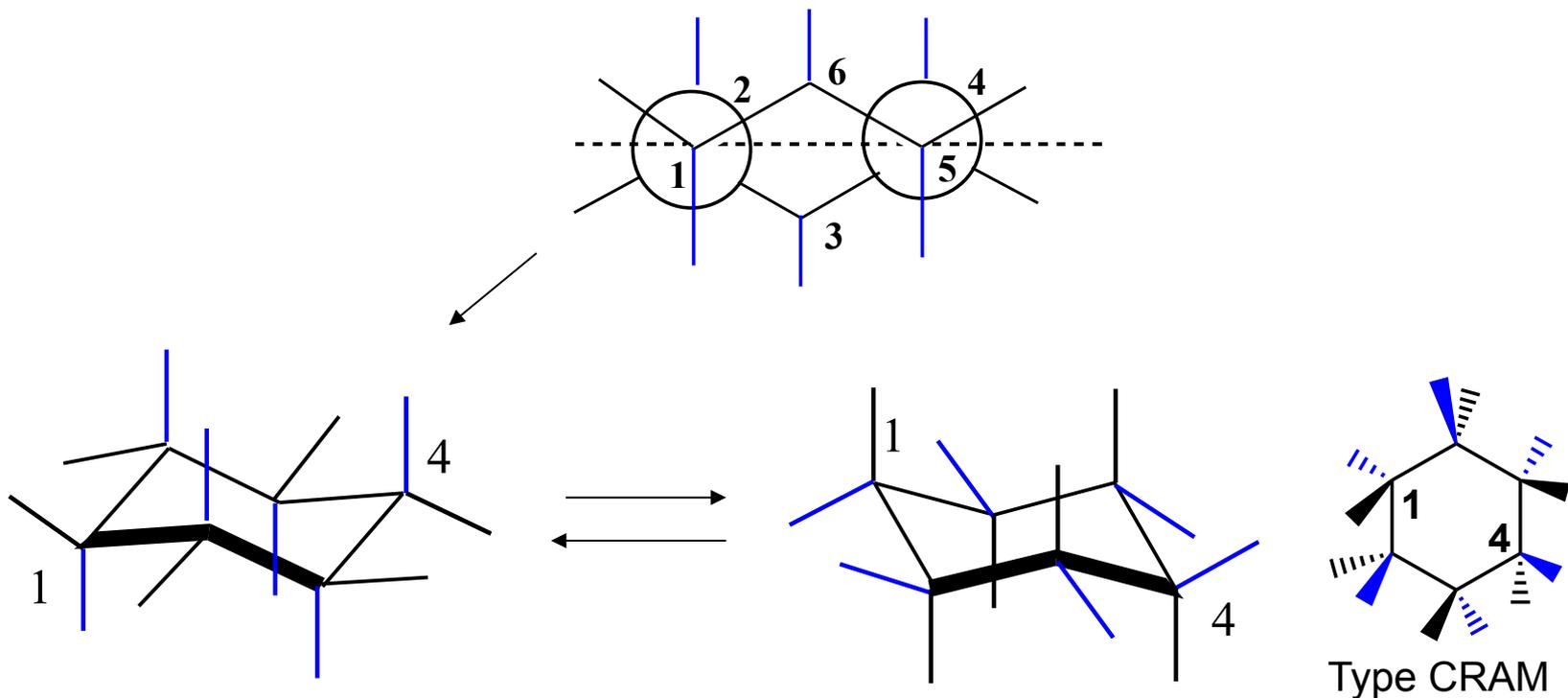


Newman selon C1-C2 et C5-C4 :



- H en position axiale et H en position équatoriale
- H en cis, H en trans
- 2 H en anti : forcément axiaux





La forme chaise est la seule conformation significative du cyclohexane
Cyclohexane = cycle très stable

Interconversion : liaison équatoriale ↔ liaison axiale

Substituants en anti = en axial chacun sur C adjacents

Analyse conformationnelle

1. Définitions - Rappels

2. Intérêts de connaître les conformations privilégiées

3. Facteurs influençant la stabilité des conformations – Série acyclique

4. Conformations en série cyclique

4.1. Cyclopropane

4.2. Cyclobutane

4.3. Cyclopentane

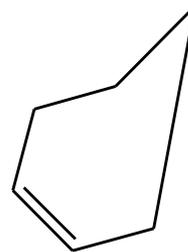
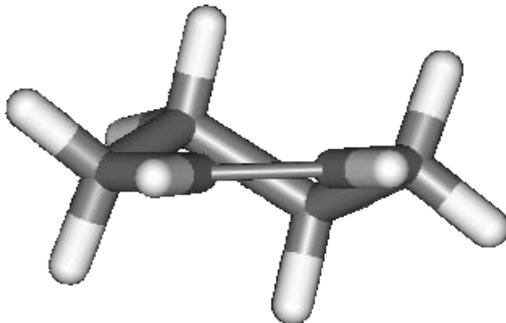
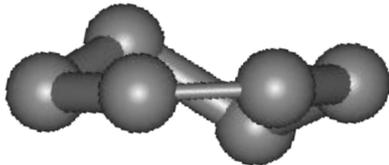
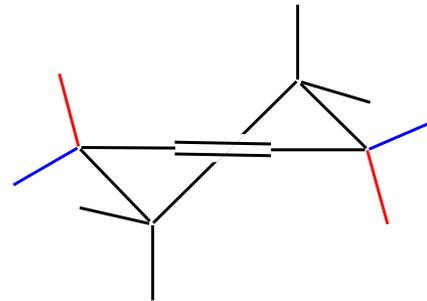
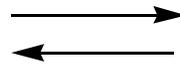
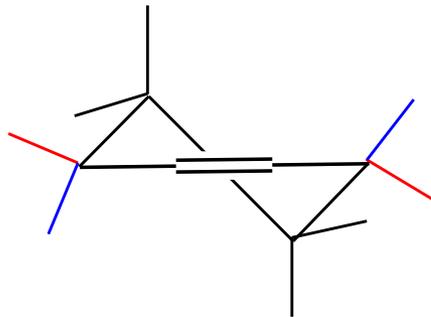
4.4. Cyclohexane

4.5. Cyclohexène

4.5. Cyclohexène



sp² : angles 120°



représentation souvent utilisée
mais pas la plus représentative de la réalité

Analyse conformationnelle

1. Définitions - Rappels

2. Intérêts de connaître les conformations privilégiées

3. Facteurs influençant la stabilité des conformations – Série acyclique

4. Conformations en série cyclique

4.1. Cyclopropane

4.2. Cyclobutane

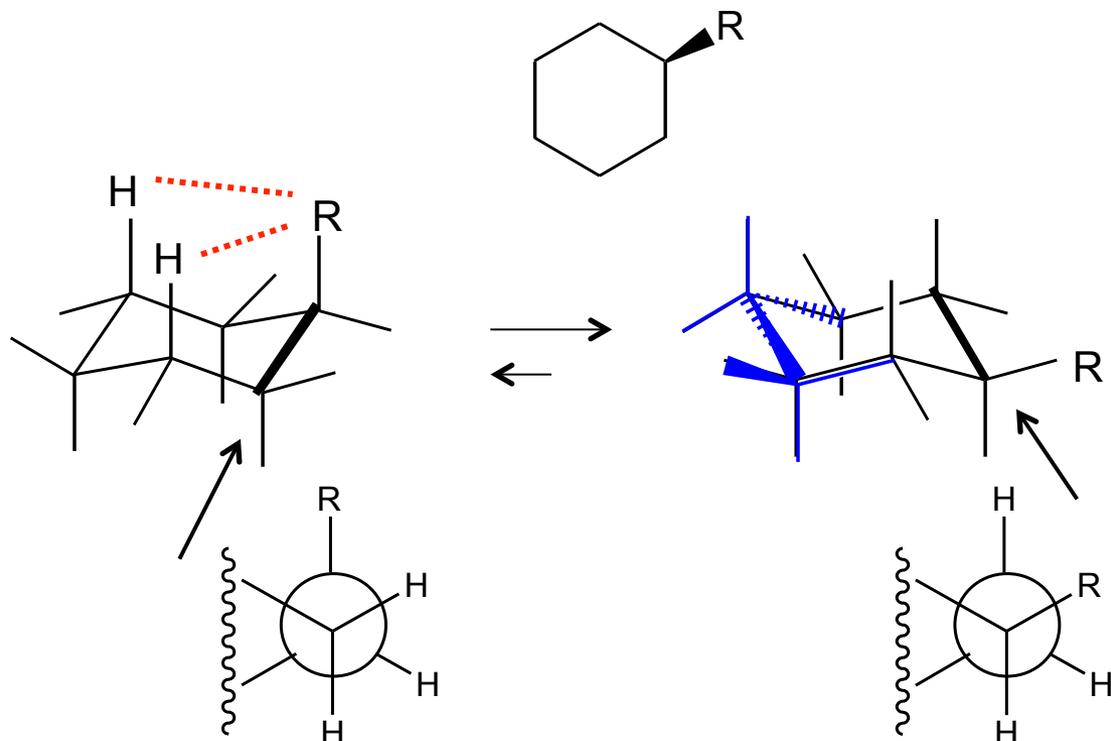
4.3. Cyclopentane

4.4. Cyclohexane

4.5. Cyclohexène

4.6. Dérivés monosubstitués du cyclohexane

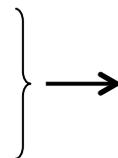
4.6. Dérivés monosubstitués du cyclohexane



➤ Méthylcyclohexane : $R = \text{CH}_3$ 95% équatorial- 5% axial

➤ t-Butylcyclohexane : $R = \begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ | \\ \text{C} \\ | \\ \text{CH}_3 \\ | \\ \text{CH}_3 \end{array}$ 100 % équatorial
conformation verrouillée par t-Bu : pas d'interconversion possible pour ce composé

..... Interactions diaxiales 1,3



**Dérivés monosubstitués
 qqsoit R : équatorial 70-100%**

Analyse conformationnelle

1. Définitions - Rappels

2. Intérêts de connaître les conformations privilégiées

3. Facteurs influençant la stabilité des conformations – Série acyclique

4. Conformations en série cyclique

4.1. Cyclopropane

4.2. Cyclobutane

4.3. Cyclopentane

4.4. Cyclohexane

4.5. Cyclohexène

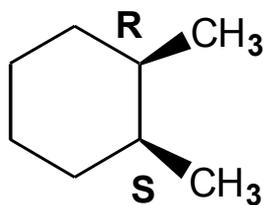
4.6. Dérivés monosubstitués du cyclohexane

4.7. Dérivés disubstitués du cyclohexane

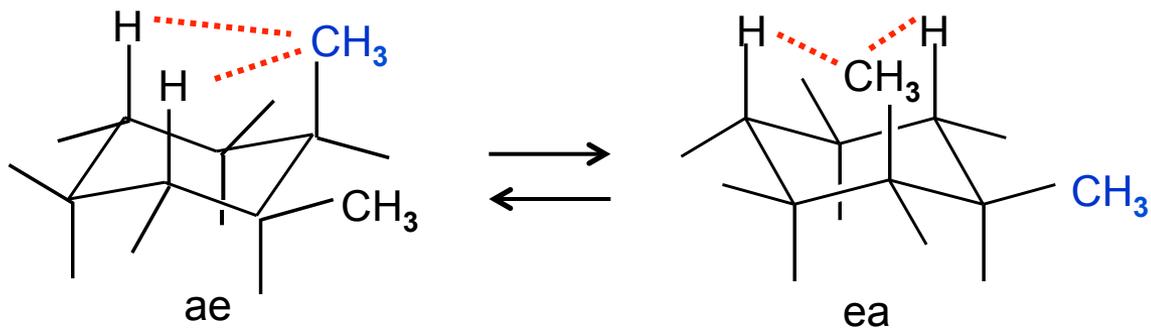
4.7. Dérivés disubstitués du cyclohexane

4.7.1. Dérivés dialkylés

➤ cis -1,2-diméthylcyclohexane



*Assimilable à un méso
*Achiral



2 ID 1,3 CH₃ / H

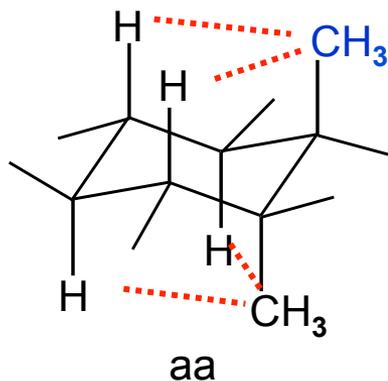
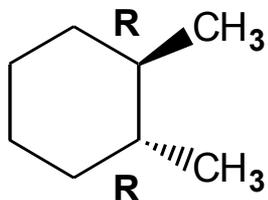
2 ID 1,3 CH₃ / H

Proportions équivalentes

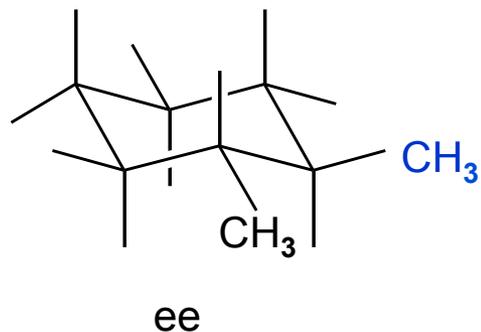
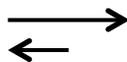
4.7. Dérivés disubstitués du cyclohexane

4.7.1. Dérivés dialkylés

➤ Trans -1,2-diméthylcyclohexane



4 ID 1,3 CH₃ / H



Pas d' ID 1,3 CH₃ / H

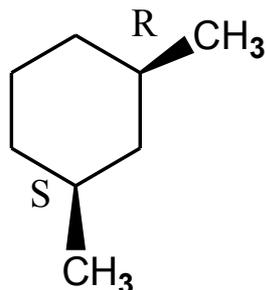
ee largement majoritaire (+ stable)

cis : ae / trans : ee → Isomère trans plus stable que le cis

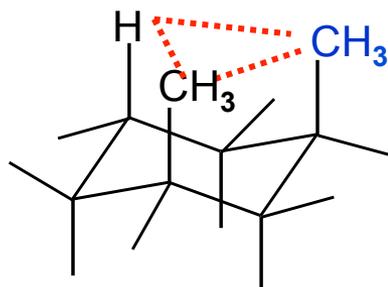
4.7. Dérivés disubstitués du cyclohexane

4.7.1. Dérivés dialkylés

➤ Cis -1,3-diméthylcyclohexane

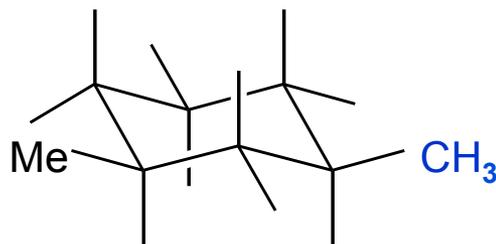
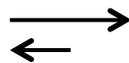


achiral



aa

2 ID 1,3 CH₃ / H
1 ID 1,3 CH₃ / CH₃



ee

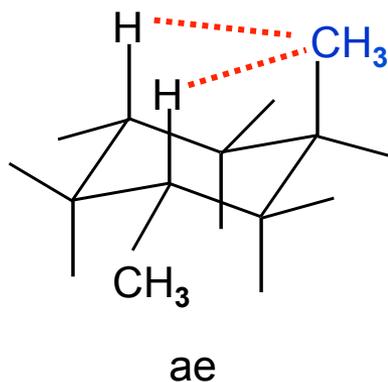
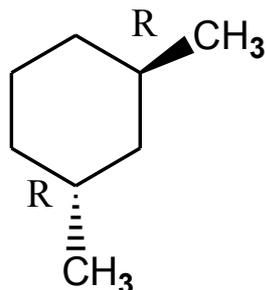
Pas d' ID 1,3

ee largement majoritaire (+ stable)

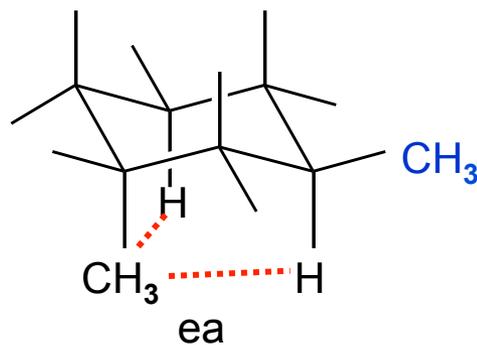
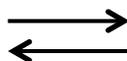
4.7. Dérivés disubstitués du cyclohexane

4.7.1. Dérivés dialkylés

➤ Trans -1,3-diméthylcyclohexane (énantiomère RR ou SS)



2 ID 1,3 CH₃ / H



2 ID 1,3 CH₃ / H

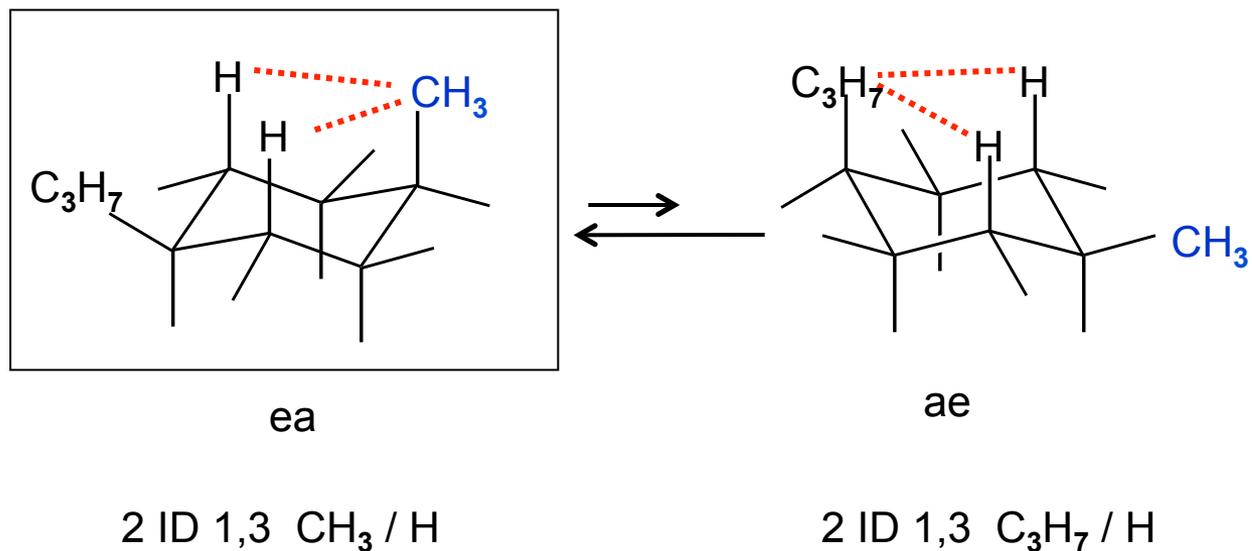
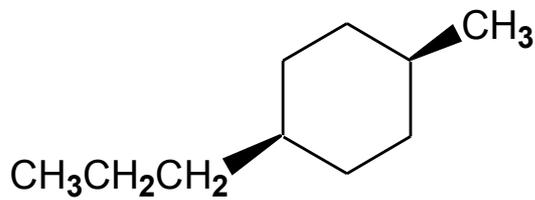
Conformations ae : stabilité équivalente

Cis : ee / trans : ae → isomère cis plus stable que isomère trans

4.7. Dérivés disubstitués du cyclohexane

4.7.1. Dérivés dialkylés

➤ cis -1-méthyl-4-propylcyclohexane

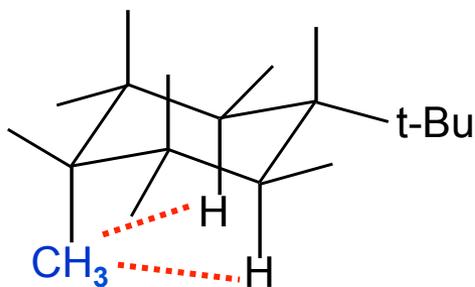
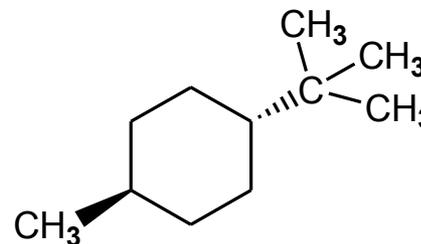
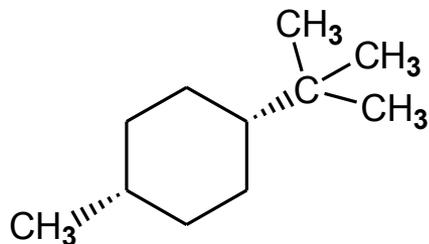


C' est le substituant le plus volumineux qui se place en équatorial de préférence

4.7. Dérivés disubstitués du cyclohexane

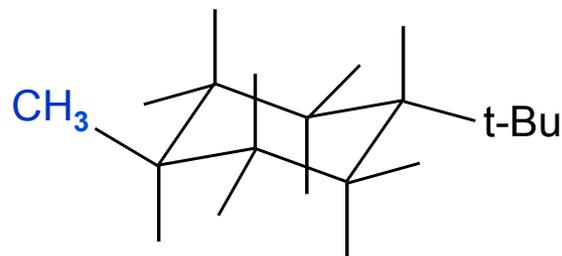
4.7.1. Dérivés dialkylés

➤ 1-méthyl-4-t-butylcyclohexane cis et trans



cis

2 ID 1,3 CH₃ / H



trans

pas d' ID 1,3

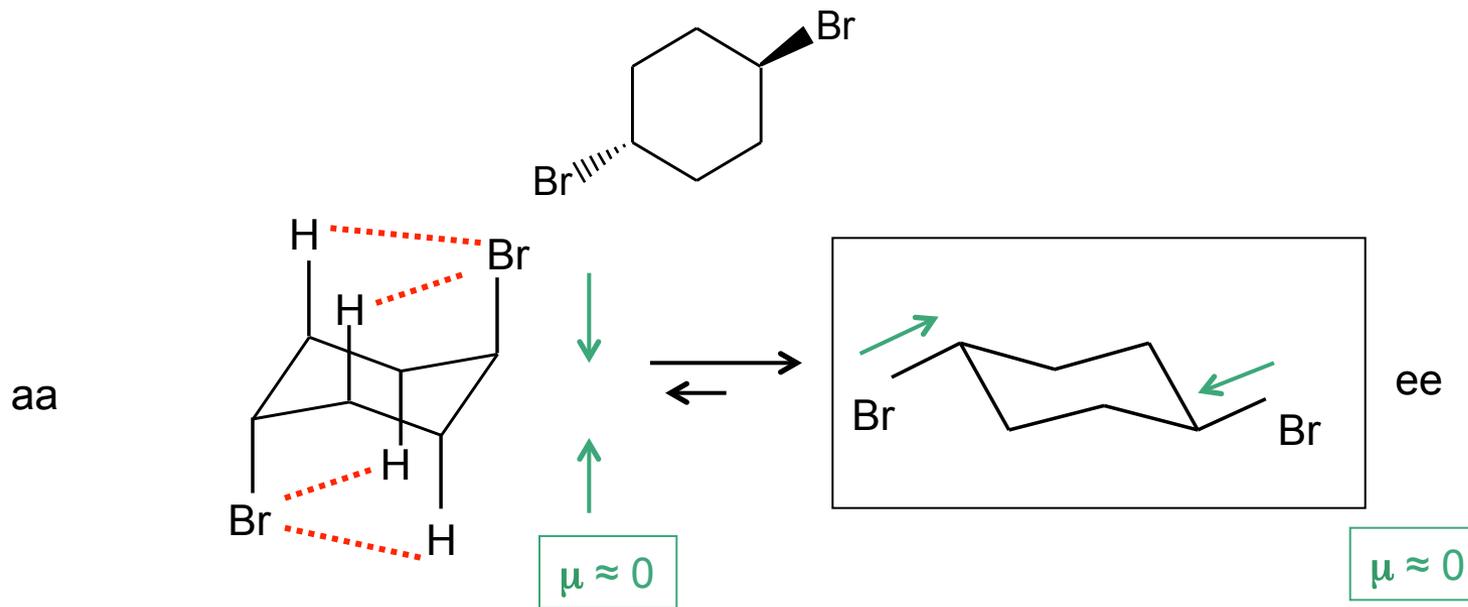
Pour le 1-méthyl-4-t-butylcyclohexane, le dérivé trans est plus stable que le cis

4.7. Dérivés disubstitués du cyclohexane

4.7.2. Dérivés avec hétéroatomes

Il faut prendre en compte les effets électroniques (moment dipolaire, possibilité liaison H)

➤ Trans-1,4-dibromocyclohexane



Interactions stériques :

4 ID 1,3 Br / H

pas d' ID 1,3

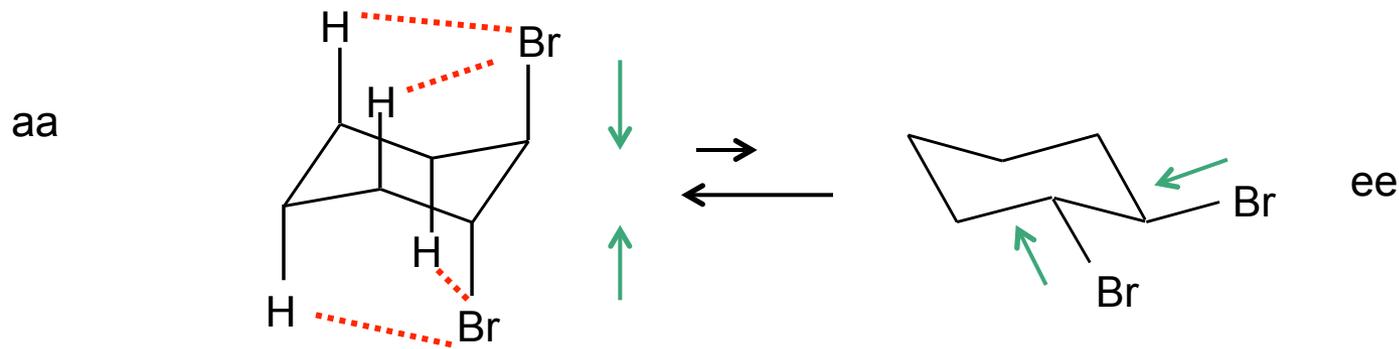
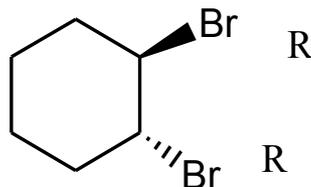
Polarités : équivalentes

⇒ Analyse conformationnelle : ee prépondérant

4.7. Dérivés disubstitués du cyclohexane

4.7.2. Dérivés avec hétéroatomes

➤ Trans-1,2-dibromocyclohexane



Interactions
stériques :

4 ID 1,3 Br / H

pas d' ID 1,3

Polarités

μ_{aa}

<

μ_{ee}

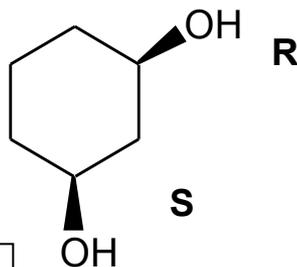
Analyse conformationnelle : 75% aa et 25% ee dans un solvant apolaire type CCl_4

(dans l'acétonitrile CH_3CN , c'est l'inverse)

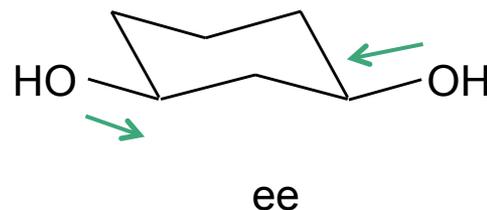
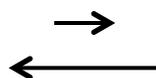
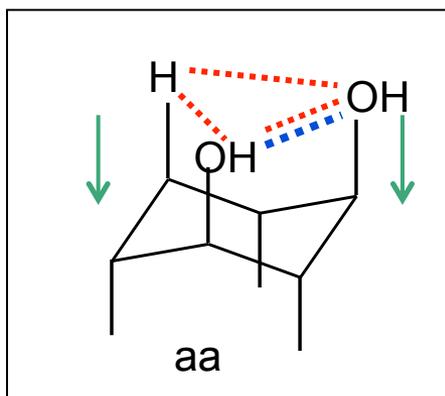
4.7. Dérivés disubstitués du cyclohexane

4.7.2. Dérivés avec hétéroatomes

➤ Cis-cyclohexane-1,3-diol



*Assimilable à un méso
*Achiral



Interactions stériques :

2 ID 1,3 OH / H + 1ID 1,3 OH / OH

Pas d'ID 1,3

Polarités

μ_{aa}

>

μ_{ee}

liaison hydrogène

OH / OH possible
(si pseudo-cycle à 5 ou 6 , ici à 6)

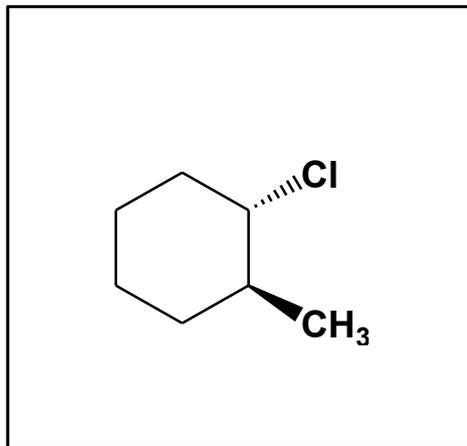
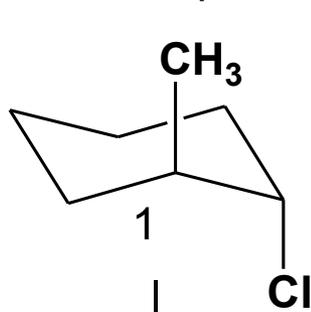
Pas de liaison hydrogène OH / OH possible



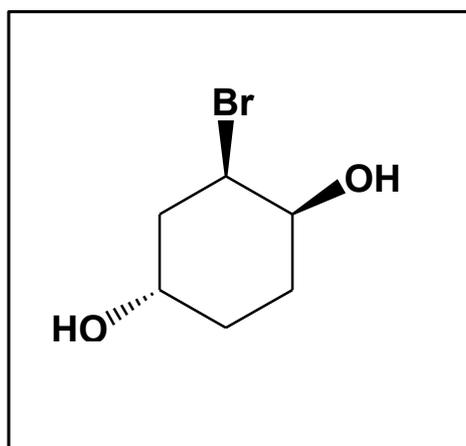
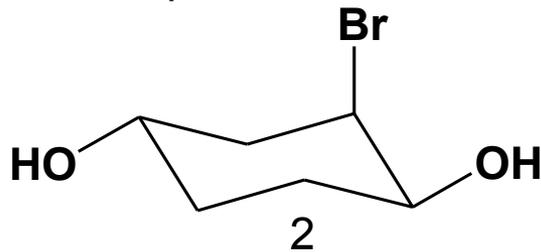
Forme aa prépondérante

Exercice n°4 1^{ère} session 2007

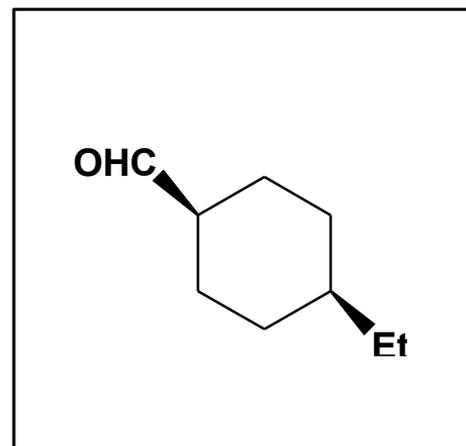
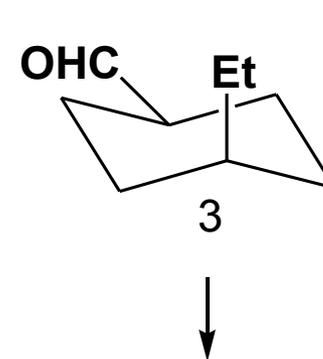
Donnez une représentation type CRAM des structures **1** à **4** suivantes en spécifiant à chaque fois si le composé est chiral ou achiral :



chiral



chiral



achiral

Analyse conformationnelle

1. Définitions - Rappels

2. Intérêts de connaître les conformations privilégiées

3. Facteurs influençant la stabilité des conformations – Série acyclique

4. Conformations en série cyclique

4.1. Cyclopropane

4.2. Cyclobutane

4.3. Cyclopentane

4.4. Cyclohexane

4.5. Cyclohexène

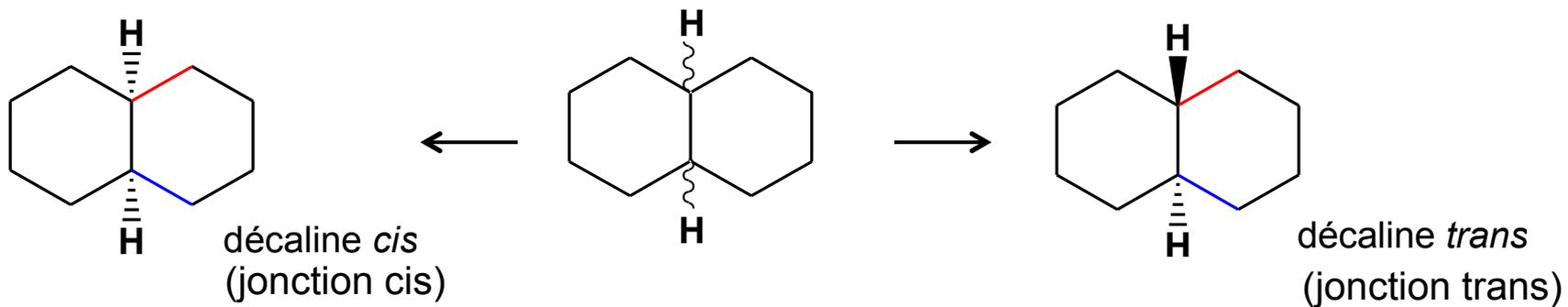
4.6. Dérivés monosubstitués du cyclohexane

4.7. Dérivés disubstitués du cyclohexane

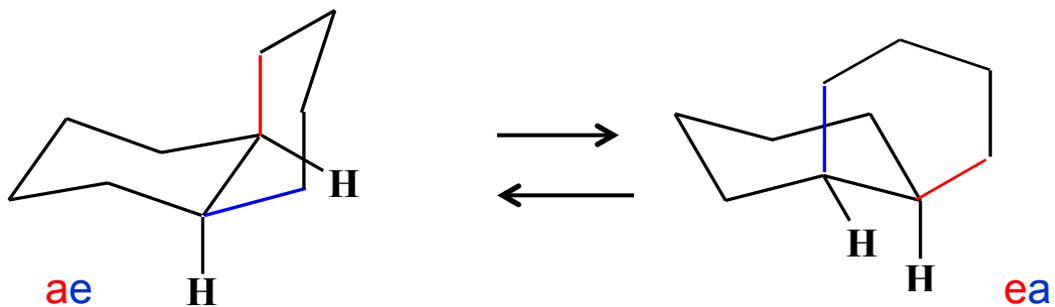
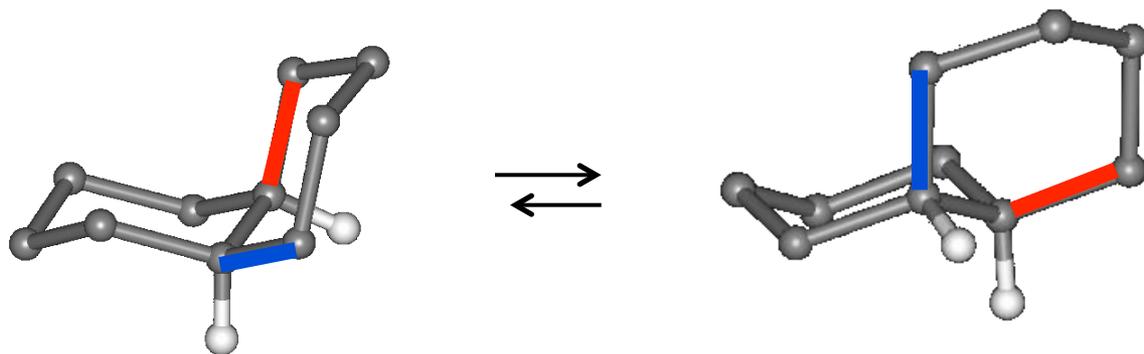
5. Conformations en série polycyclique

5.1. Décailles (decahydronaphtalènes)

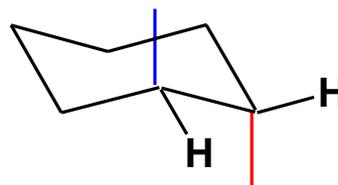
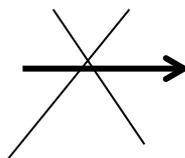
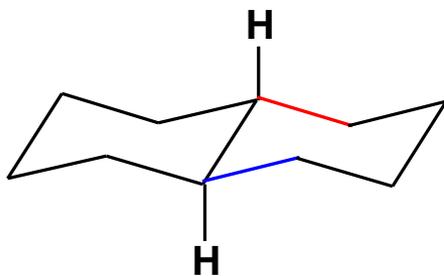
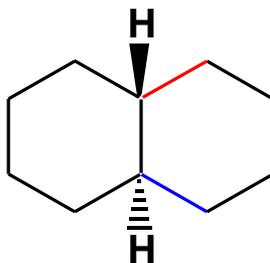
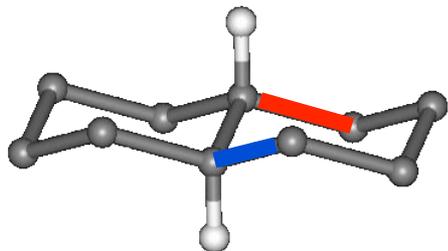
5.1. Décàlines



* Décàline *cis*



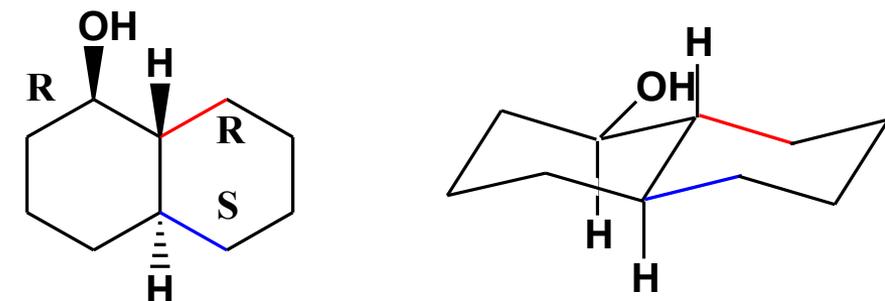
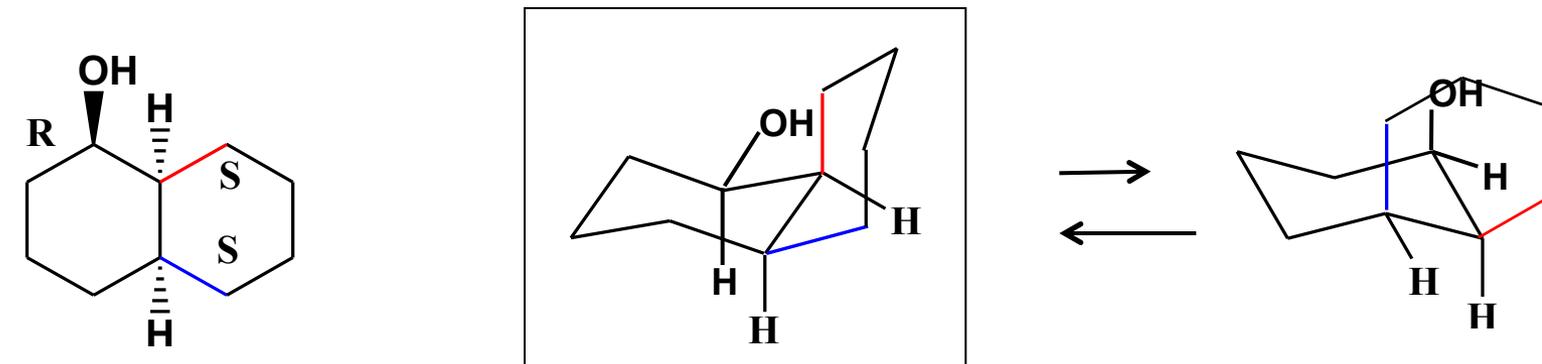
* Decaline trans



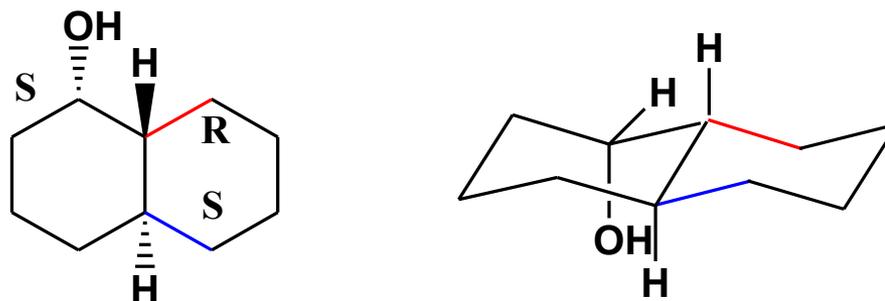
Pas d'interconversion possible

Conformation ee verrouillée : H obligatoirement axiaux

Comparaison d'hydroxydécailles cis et trans



Pas d'interconversion possible
OH est en équatorial et le reste



Pas d'interconversion possible
OH est en axial et le reste

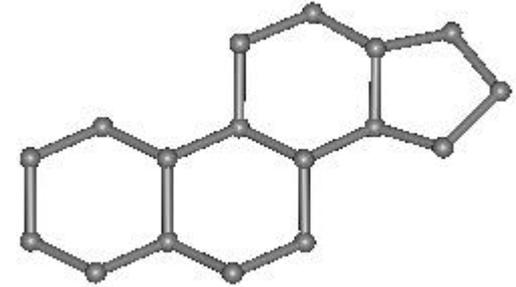
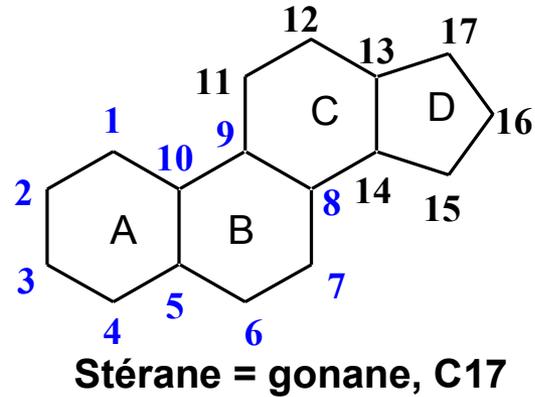
Les décalines trans sont utilisées pour étudier l'influence de la conformation sur la réactivité

Analyse conformationnelle

- 1. Définitions - Rappels**
- 2. Intérêts de connaître les conformations privilégiées**
- 3. Facteurs influençant la stabilité des conformations – Série acyclique**
- 4. Conformations en série cyclique**
- 5. Conformations en série polycyclique**
 - 5.1. Décailles
 - 5.2. Stéroïdes

5.2. Stéroïdes

5.2.1. Structure des stéroïdes



Les 6 carbones de jonction sont asymétriques

➤ **Dérivés du stérane tout *trans*** : A / B, B / C, C / D

Hormones stéroïdes ...

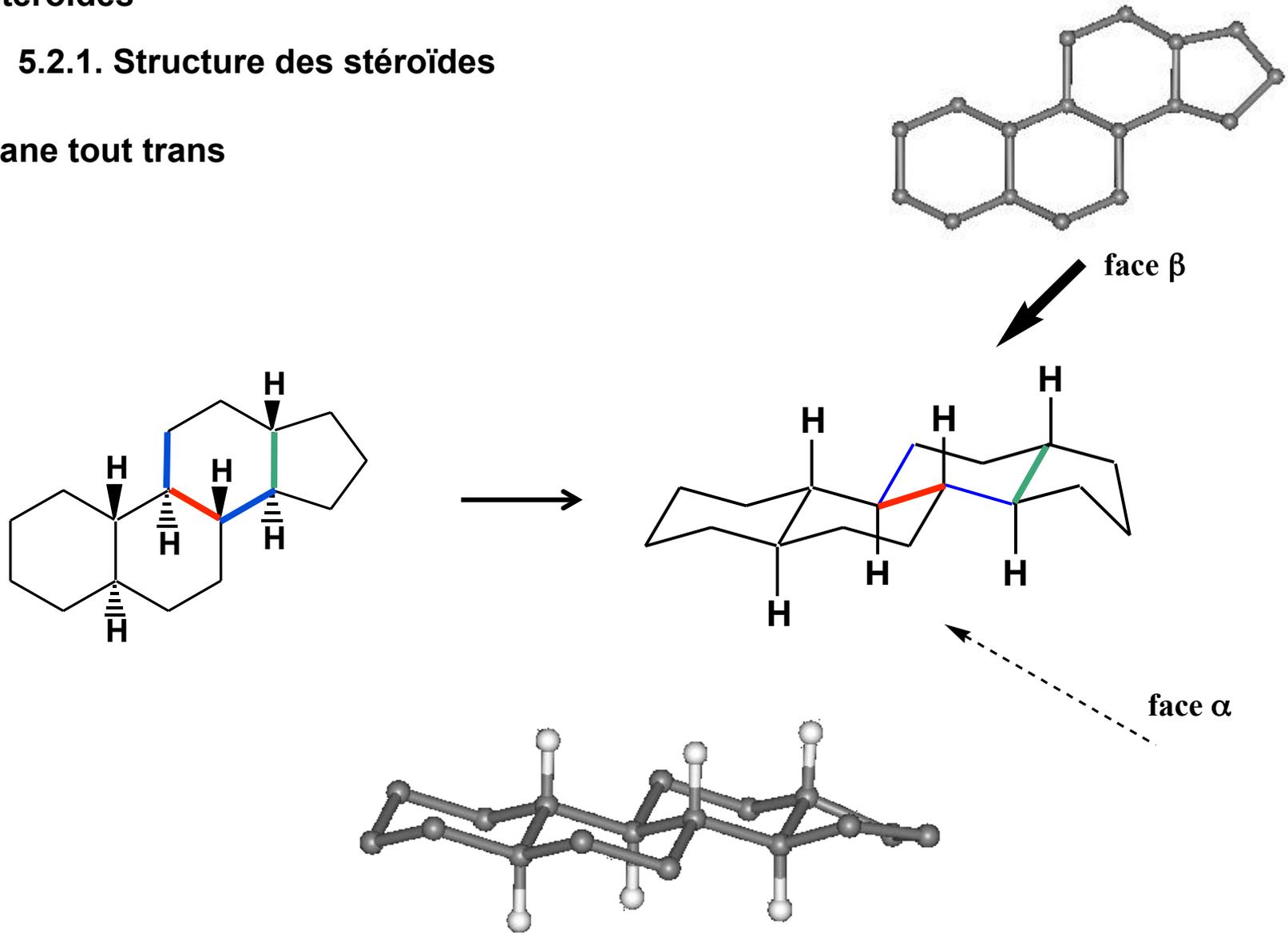
➤ Dérivés du stérane possédant des jonctions cis

Exemple Glucosides cardiotoniques, origine végétale (digoxine etc)

5.2. Stéroïdes

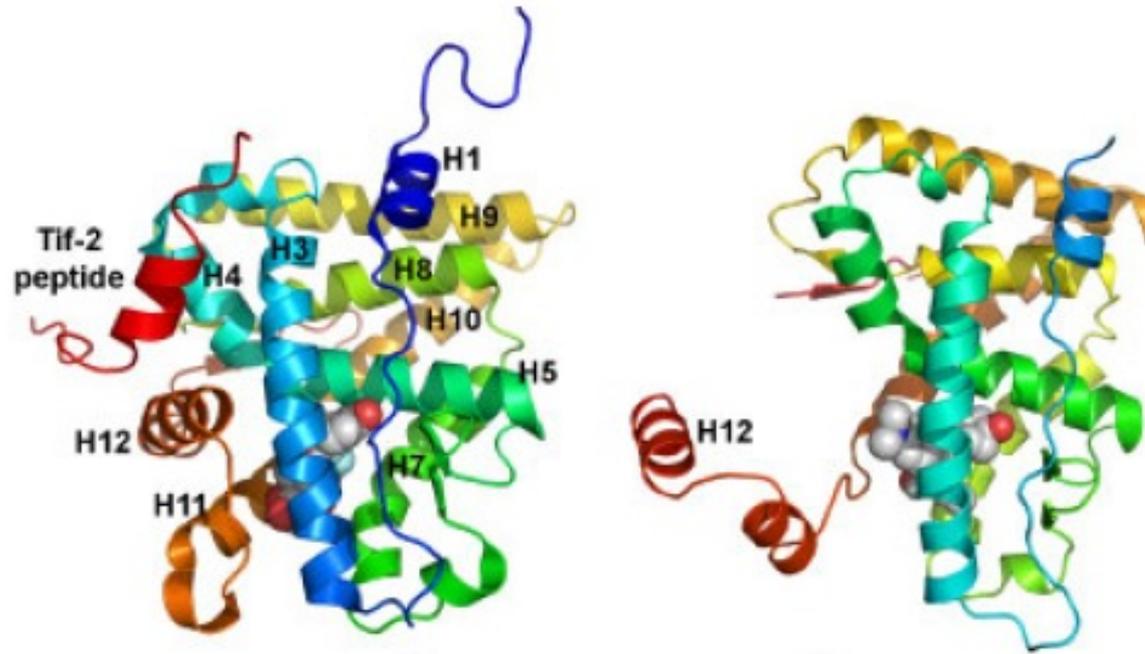
5.2.1. Structure des stéroïdes

➤ Stérane tout trans

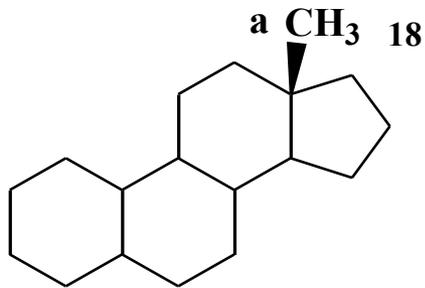


aucune interconversion possible

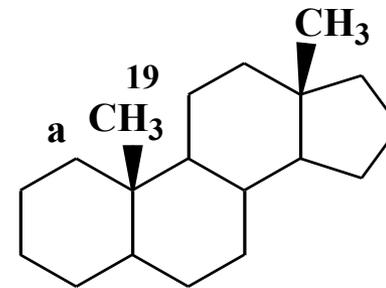
Récepteur GR (stéroïdes) d'après Doweyko (DDR 2007)



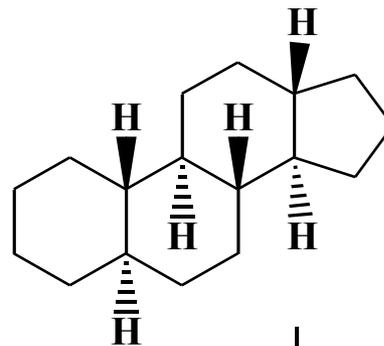
Une variation de la structure peut rapidement induire un changement d'activité ago / antag



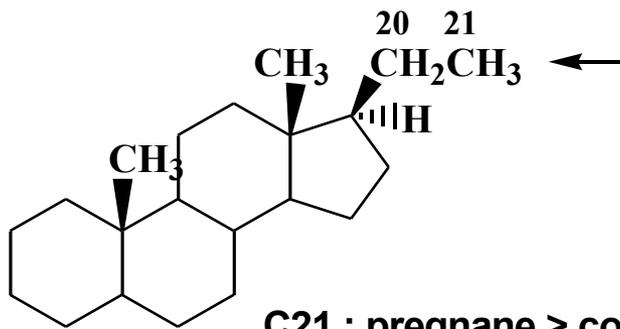
C18 : estrane > estrogènes



C19 : androstane > androgènes



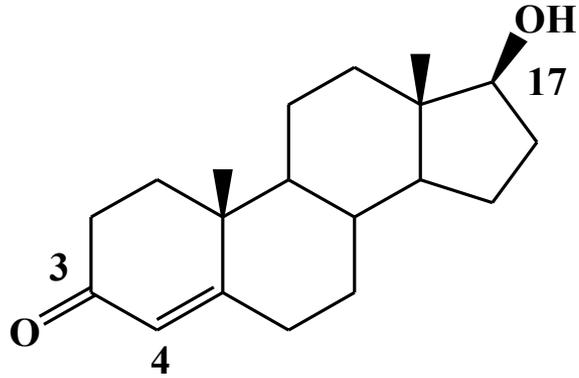
Stérane C17



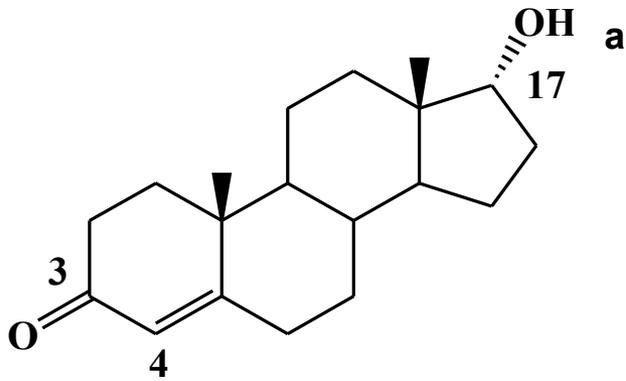
substituant en β

C21 : pregnane > cortisone et progestérone

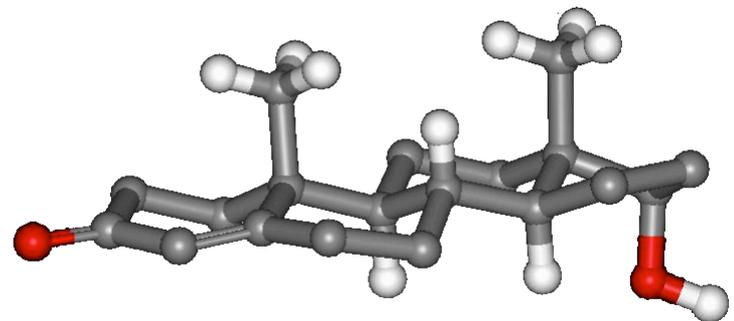
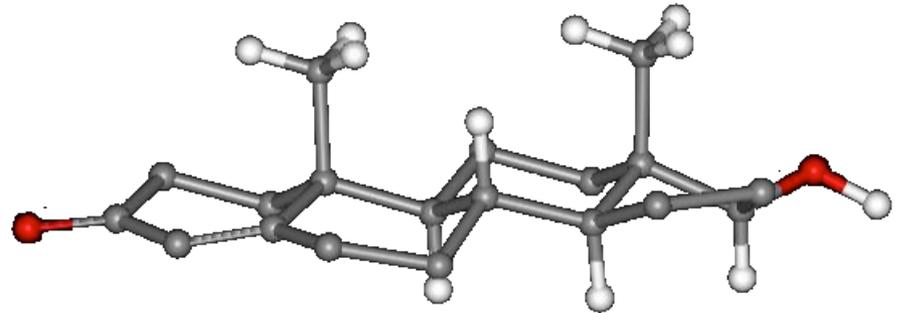
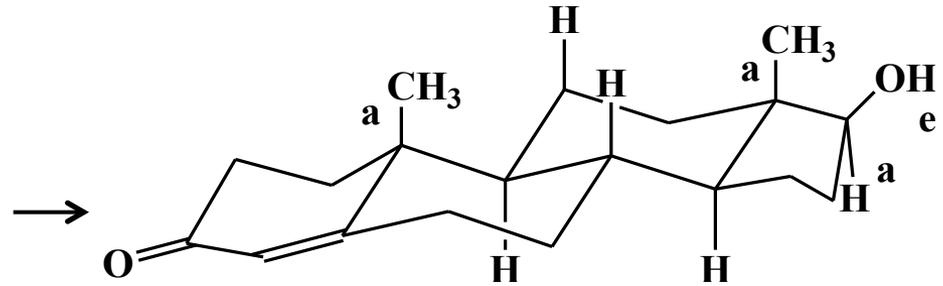
* Testostérone et épitestostérone



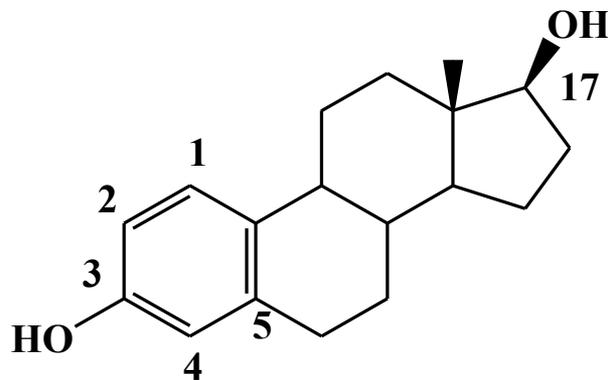
testostérone
17 β -hydroxyandrost-4-èn-3-one



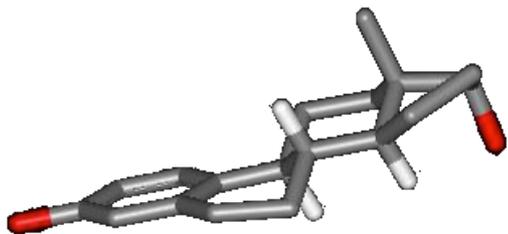
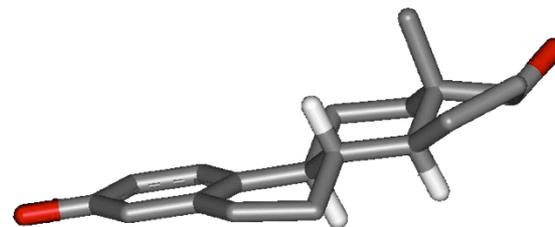
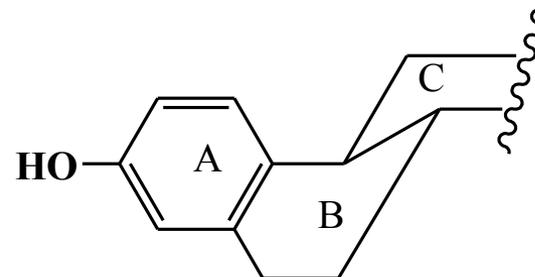
épitestostérone
17 α -hydroxyandrost-4-èn-3-one



* Estrogènes



estradiol
estra-1,3,5-triène-3,17 β -diol

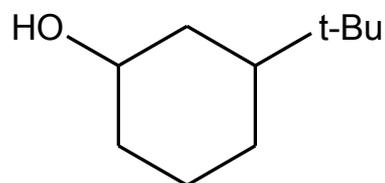


Épiestradiol à activité réduite

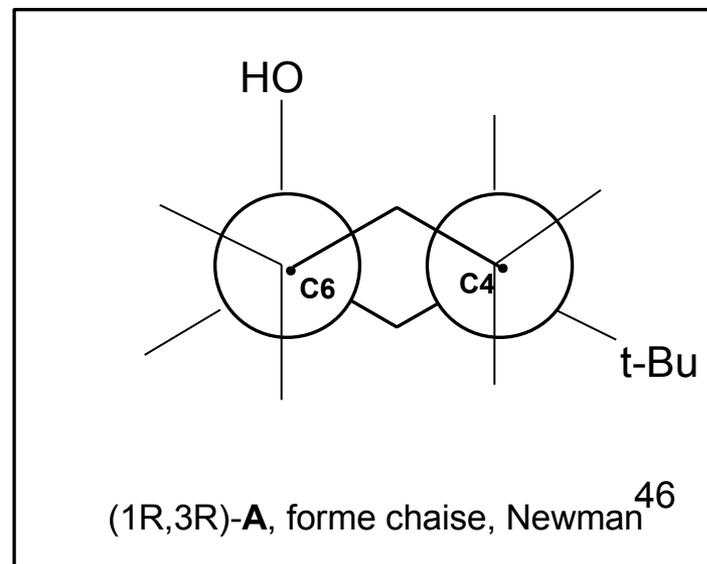
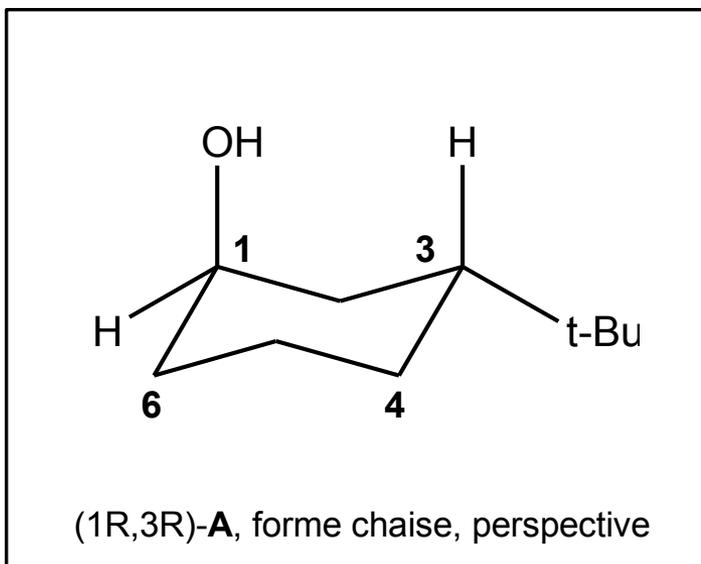
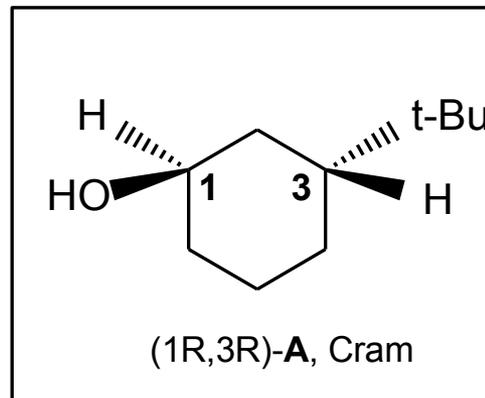
Exercice 2 (sept. 2004, 5 points sur 30 = 3,3 sur 20)

Représenter le 3-t-butylcyclohexanol **A** en configuration (1R, 3R) :

- selon Cram (compléter la structure donnée au niveau des atomes de carbone 1 et 3)
- selon une représentation perspective en conformation chaise,
- selon une représentation de Newman de cette forme chaise (axes C6-C1 et C4-C3, compléter la structure donnée au niveau des carbonnes d'indice 1, 3, 4 et 6) :



A

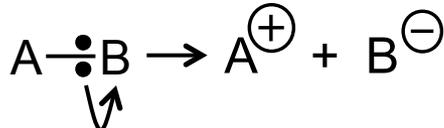
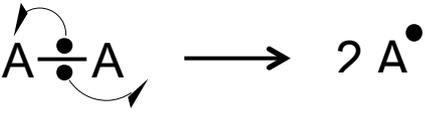


Chapitre 2 – Détermination de mécanismes réactionnels

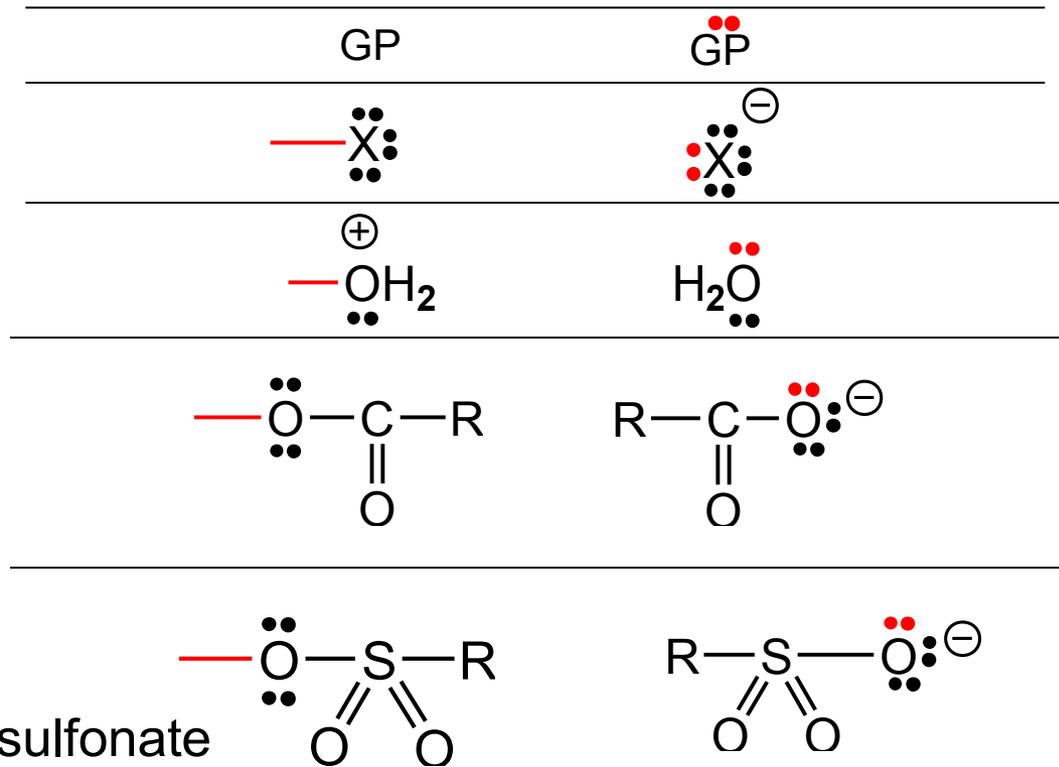
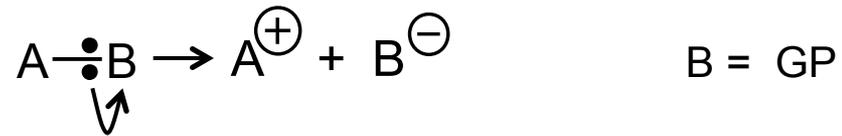
1. Définitions - Classification des mécanismes

Un schéma de mécanisme réactionnel décrit, parfois en plusieurs étapes, comment les réactifs se transforment en produit(s) de réaction, au moyen de flèches montrant le déplacement des électrons (du nucléophile à l'électrophile)

La classification des mécanismes est basée sur la nature de la rupture de liaisons :

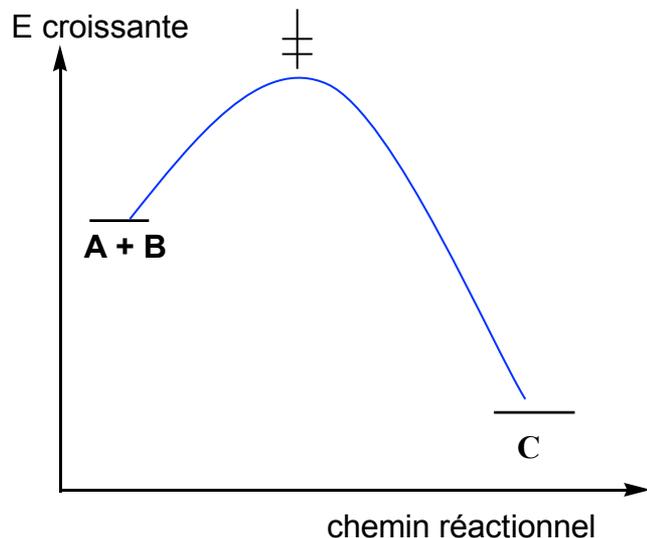
Hétérolytique : Mécanisme ionique	Homolytique : Mécanisme radicalaire	Mécanisme péricyclique
$A-\overset{\cdot\cdot}{B} \rightarrow A^{\oplus} + B^{\ominus}$  <p>Les doublets d'électrons ne sont jamais désappariés</p>	$A-\overset{\cdot\cdot}{A} \longrightarrow 2 A^{\cdot}$  <p>A envisager en présence de lumière et ou d'initiateur type R-O-O-R</p>	<p>Les électrons se déplacent dans un cycle lors de l'état de transition</p>
<ul style="list-style-type: none"> * Substitutions nucléophiles ou électrophiles * Additions nucléophiles ou électrophiles * Certaines éliminations <li style="text-align: center;">... 	<ul style="list-style-type: none"> * Substitutions radicalaires * Additions radicalaires <li style="text-align: center;">... 	<ul style="list-style-type: none"> * Réactions de Diels-Alder... <li style="text-align: center;">...

B doit être un groupe partant (= nucléofuge)

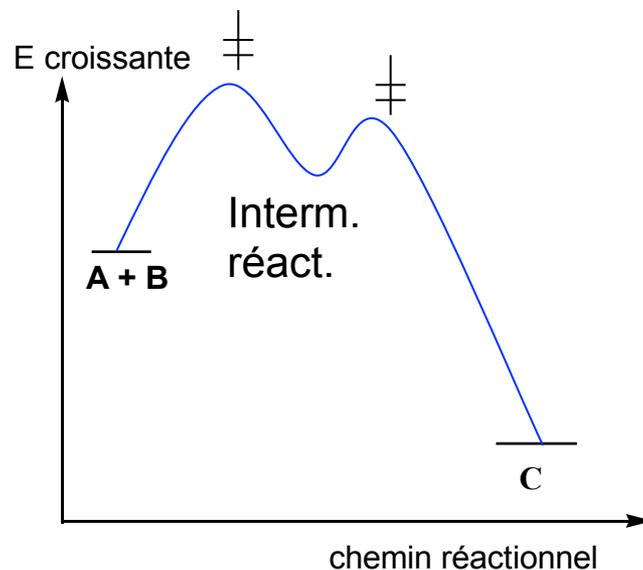


2. Réactions élémentaires et complexes de type $A + B \rightarrow C$, ou $A + B \rightarrow C + D$

Rappel $A + B \rightarrow C$



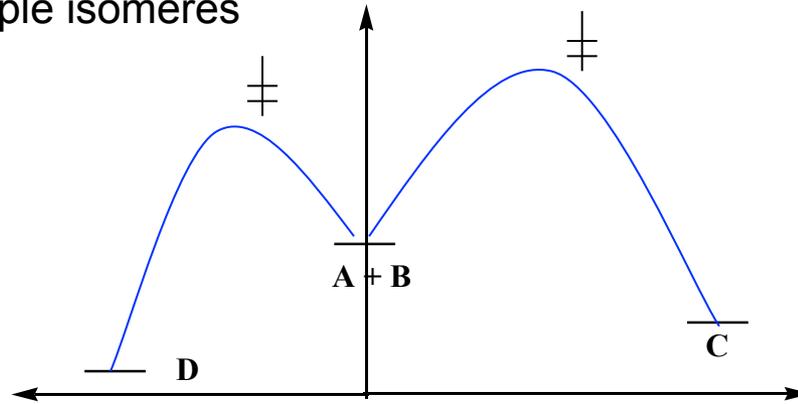
Réaction élémentaire (concertée)
SN2, E2...



Réaction complexe SN1, E1...

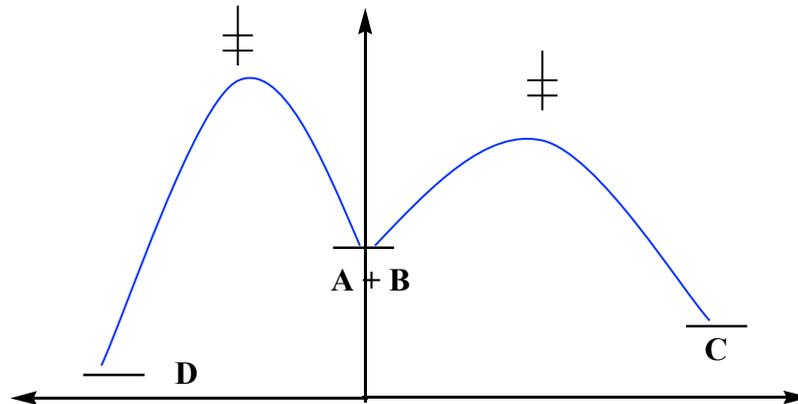
Une réaction est principalement caractérisée par :
sa vitesse (hauteur de l'état de transition)
la stabilité comparée $A+B / C$
sa réversibilité éventuelle

Conditions opératoires : influence la cinétique : catalyseur qui abaisse E_T , concentration A/B , $T^\circ C$, ...



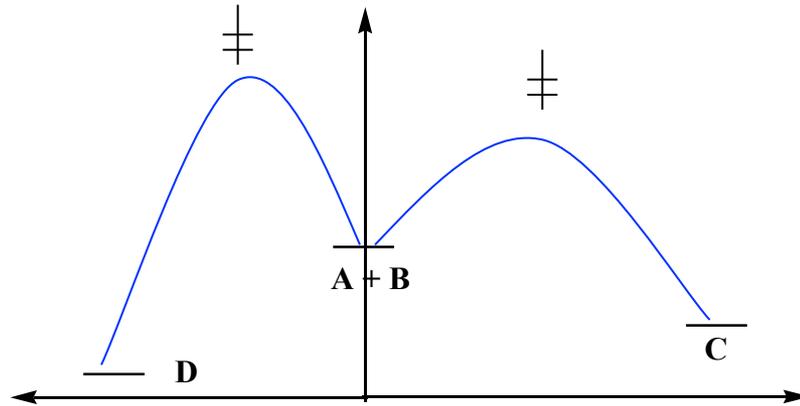
produit le plus stable = produit **thermodynamique** D
 produit le plus vite obtenu = produit **cinétique** : D

} D majoritaire



produit le plus stable = thermodynamique : D
 produit le plus vite obtenu = produit cinétique : C

Le rapport D / C dépend des conditions opératoires et de la (ir)réversibilité de la réaction⁵¹



produit le plus stable = thermodynamique : D
 produit le plus vite obtenu = produit cinétique : C

Le rapport D / C dépend des conditions opératoires et de la (ir)réversibilité de la réaction

Réactions irréversibles : C majoritaire

Réactions réversibles :

Conditions « équilibrantes » : D majoritaire (on cherche à favoriser la réversibilité)

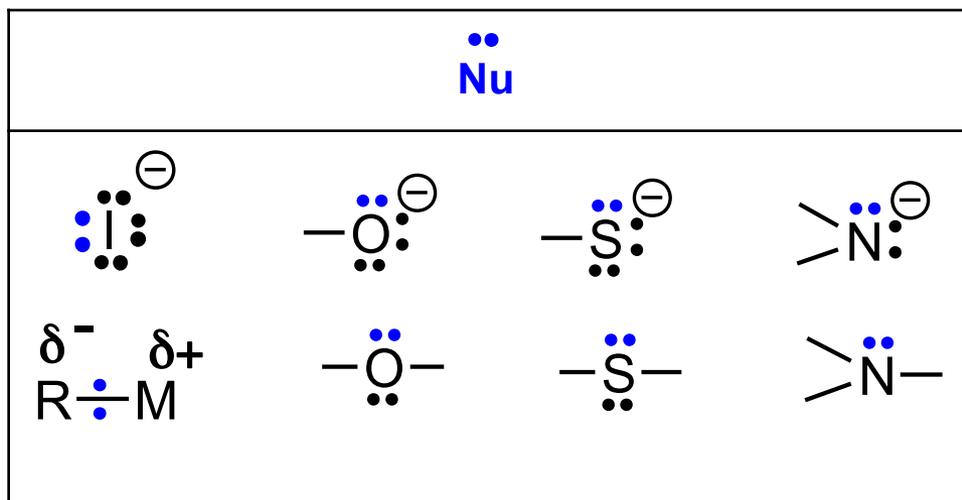
Conditions « cinétiques » : C majoritaire (on cherche à diminuer la réversibilité)

Le produit le plus stable est souvent majoritaire , mais pas toujours...

3. Rappels sur les mécanismes réactionnels

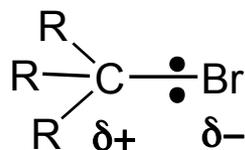
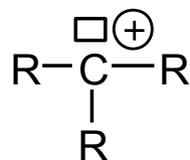
La plupart des réactions : nucléophile dense en électrons + électrophile pauvre en électrons

Nucléophile : entité neutre δ^- ou négative, pouvant disposer d' au moins 1 doublet d' électrons

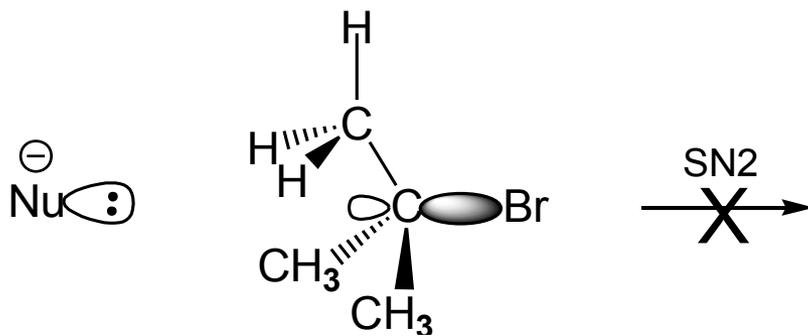
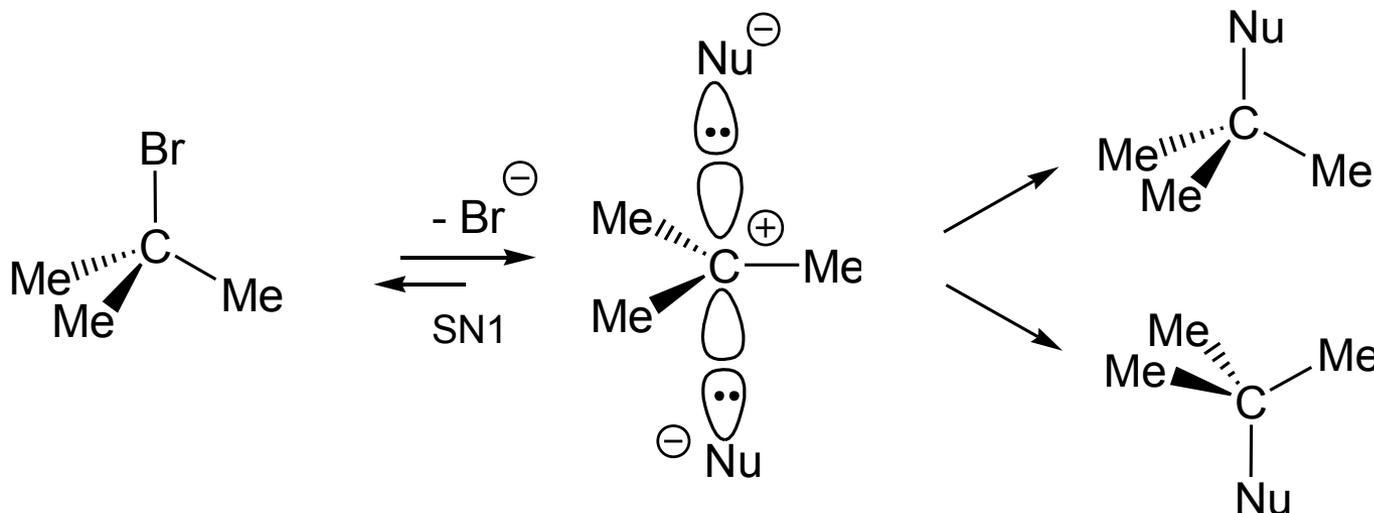
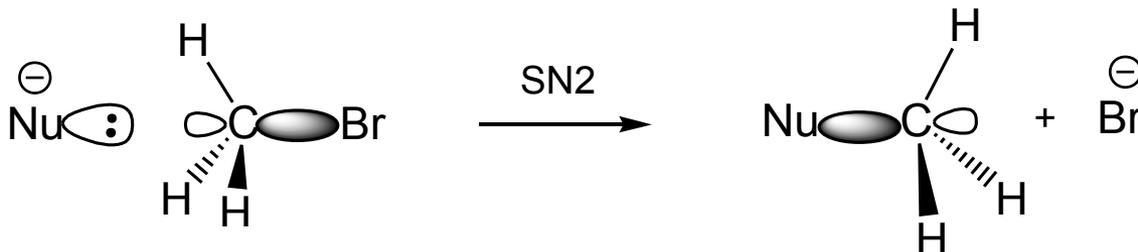


Les entités chargées sont plus réactives que l' entité correspondante neutre

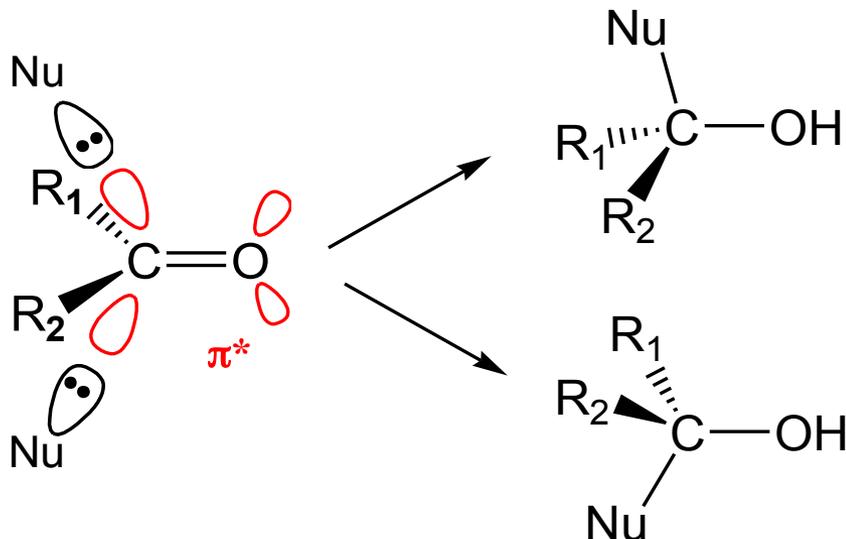
Électrophiles : entité neutre δ^+ , ou positive, disposant d'une orbitale vacante ou susceptible de l'être



Facteurs stéréoélectroniques influençant le mécanisme : les réactions sont dépendantes de l'orientation des orbitales des réactifs



AN sur C=O



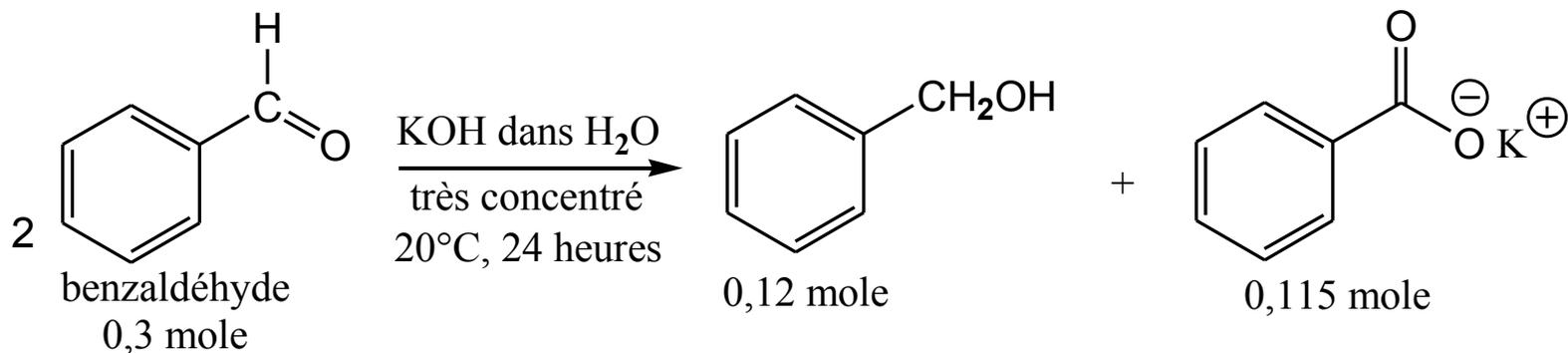
Contrôle électronique : attaque Nu selon l'angle de Bürgi-Dunitz (entre 100 à 109°)

Contrôle stérique : aldéhydes plus réactifs que cétone

4. Détermination de mécanismes

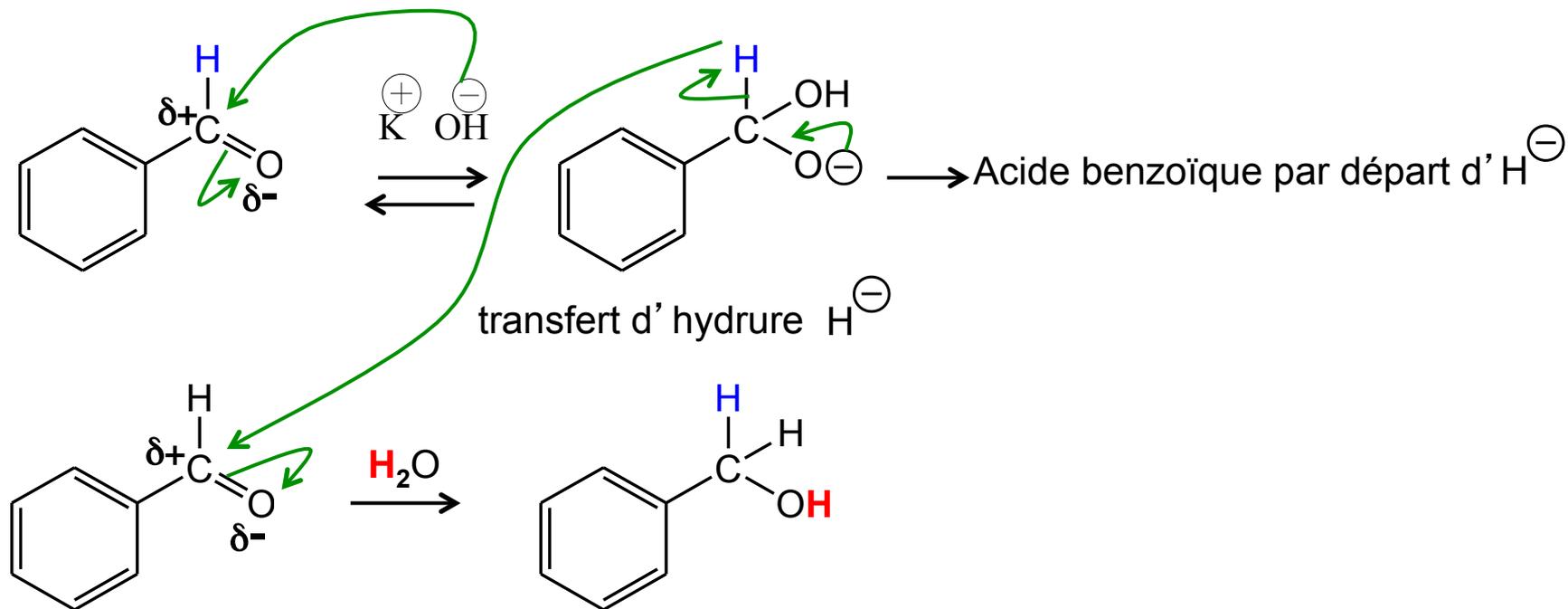
4.1 Exemple de la réaction de Cannizzaro

➤ Information expérimentale



Dismutation du benzaldéhyde : oxydation et réduction

➤ Considérer la nature des réactifs en présence : nucléophile, électrophile ?



* Utilisation des isotopes (D ou T à la place de H, ^{18}O , ^{13}C , ^{15}N)



→ L'hydrogène servant à la réduction en alcool provient bien de l'aldéhyde