



Dichroïsme circulaire & substances naturelles

Introduction

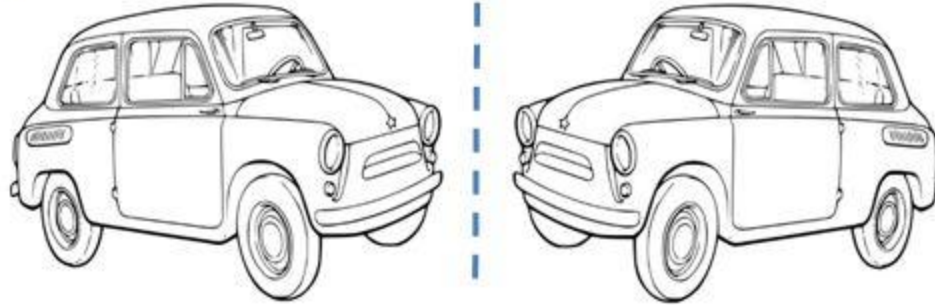
Qui rôle or not chiral ?

Le Caravage, 1600env. (Rome)



Historique

A



B



Historique

Mythologie grecque : Narcisse et son image dans l'eau.

1815 – Biot: déviation de la lumière polarisée par des substances naturelles i.e huiles essentielles de citron et de térébenthine



Biot

1820-1830 – Fresnel et la rotation optique

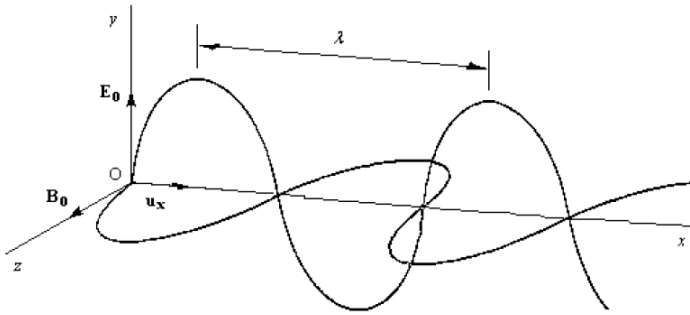
Molécule = série de charges partielles. Application champ électrique entraîne accélération des charges avec une trajectoire circulaire dans le cas des molécules non symétriques. Il en résulte une force électromagnétique locale qui interagit avec le champ électrique appliqué. => perturbation

Lumière polarisée = champ électrique sinusoïdal qui peut être considéré comme la somme des 2 vecteurs identiques mais opposés. L'interaction avec une molécule non symétrique affecte la vitesse des vecteurs et dévie le plan de polarisation

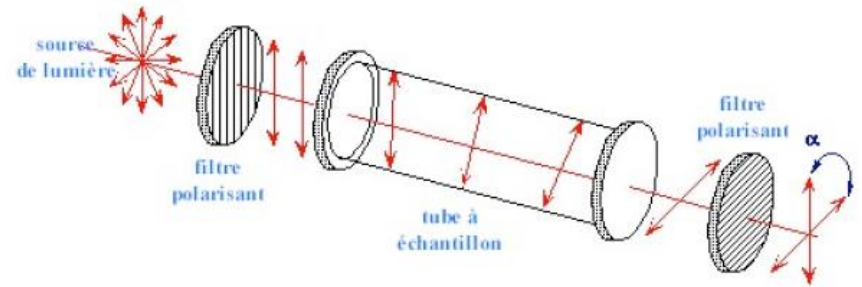


Fresnel

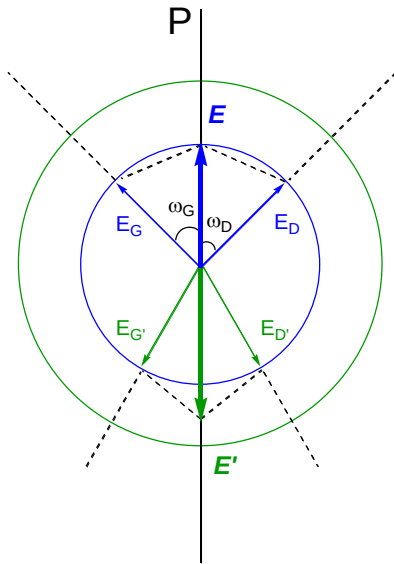
Historique



Onde plane monochromatique sinusoïdale



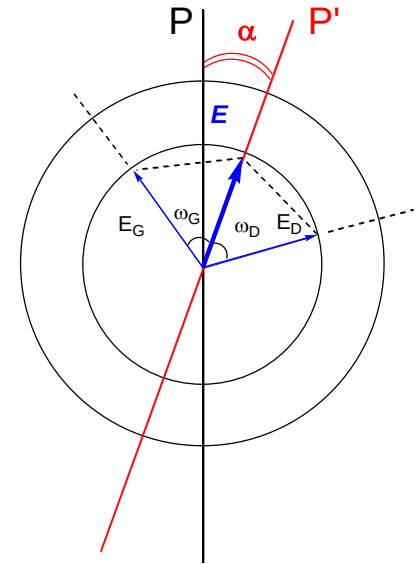
Polarimétrie $[\alpha]_D$



Relation de Fresnel

$$\alpha = \frac{\pi}{\lambda} (n_G - n_D)$$

α : rad.nm⁻¹
 λ : nm
 n : indices de réfraction



Historique

Limitation relation de Fresnel : mesure des indices de réfraction n_D et n_G
=> Loi de Biot

Loi de Biot

$$[\alpha] = \frac{\alpha}{c \cdot l} \quad \begin{array}{l} \alpha : ^\circ \\ l : \text{dm} \\ c : \text{g/cm}^3 \end{array} \quad \begin{array}{l} \text{Pouvoir rotatoire} \\ \text{spécifique} \end{array}$$

$$[\Phi] = \frac{[\alpha] \times M}{100} \quad \begin{array}{l} M: \text{Masse} \\ \text{moléculaire} \end{array} \quad \begin{array}{l} \text{Pouvoir rotatoire} \\ \text{moléculaire} \end{array}$$

Polarimétrie $[\alpha]_D$

Mesure 'standardisée'
 λ 589,3 nm (raie D du sodium)

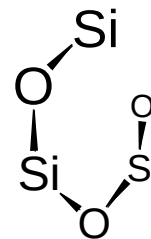
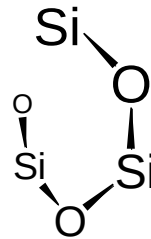
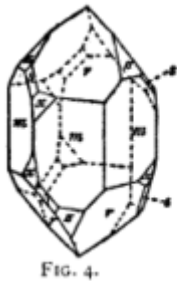
Convention définie par Biot :

Déviation dans le sens horaire : (+) ou positif (dextrogyre)

Déviation dans le sens antihoraire : (-) ou négatif (levogyre)

Historique

1848 – Pasteur: **concept 1** : assemblage d'unité achirale peut conduire à un ensemble chiral. Le cristal de quartz est chiral, pas ses constituants

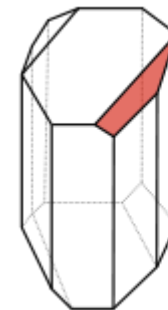


Pasteur

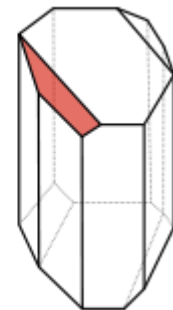
Concept 2 : chiralité liée au composé lui-même et non à l'arrangement du cristal car la solution du cristal dissous est chirale. Sels de tartrate.

(a) : (-)-tartrate d'ammonium et de sodium

(b) : (+)-tartrate d'ammonium et de sodium



(a)



(b)

Historique

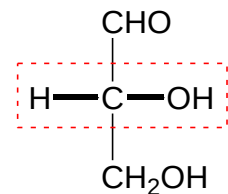
Concept 3 : mélange racémique et énantiomère

L'acide racémique (de racème = grappe) possède une activité optique nulle ; c'est un mélange 50:50 du (+) et (-) acide tartrique => mélange racémique

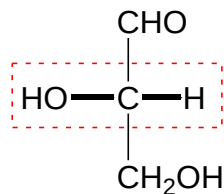
2 énantiomères : déviation de même valeur, mais de signe opposé

1891 – Emile Fischer, Prix Nobel 1902 'In recognition of the extraordinary services he has rendered by his work on sugar and purine syntheses '

Modèle de référence : glycéraldéhyde. Convention D/L



(D)-(+)-glycéraldéhyde



(L)-(-)-glycéraldéhyde

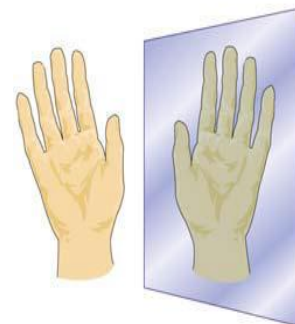
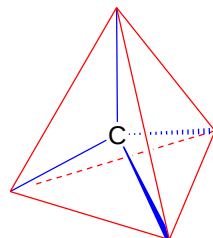
Représentation
conventionnelle des sucres.
Pas de rapport D/L et +/-



Fischer

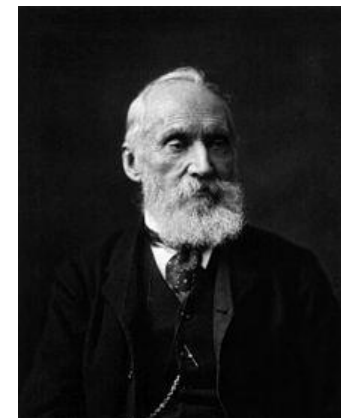
Historique

1874 -van t'Hoff: carbone tétravalent. Prix Nobel en 1901. La notion de carbone chiral a été introduite de manière indépendante par van t'Hoff et Le Bel. Mais il faut attendre 1951 pour en avoir la démonstration absolue. Ainsi, la nomenclature précède-t-elle la connaissance de la structure absolue.



Van t'Hoff

1884 – Sir William Thomson, Lord Kelvin: introduction du terme 'chirality' (chyros, main). 'un système est chiral si son image miroir n'est pas superposable'.



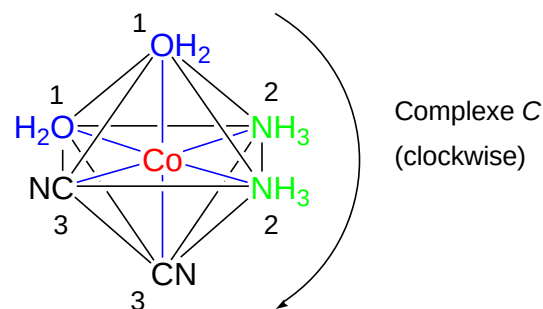
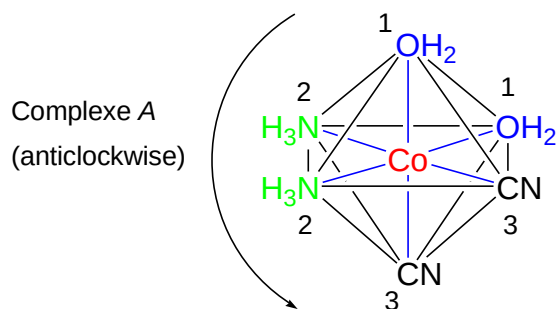
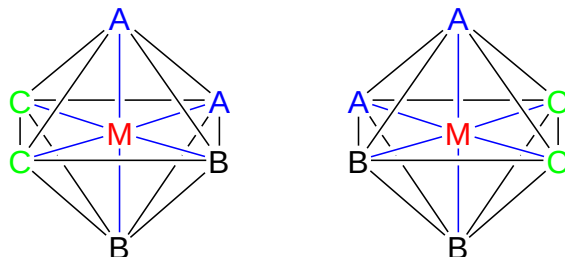
Lord Kelvin

Historique

1913 - Werner: Prix Nobel 'chimie inorganique'
chiralité et chimie de coordination des complexes métalliques
octaédriques $M A_2 B_2 C_2$
Premiers complexes chiraux non carbonés ('hexol')



Werner

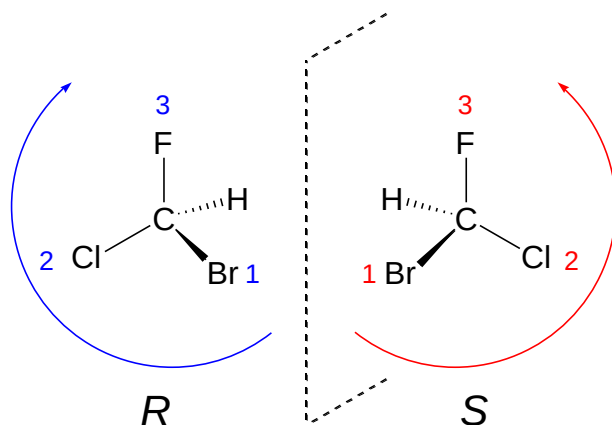
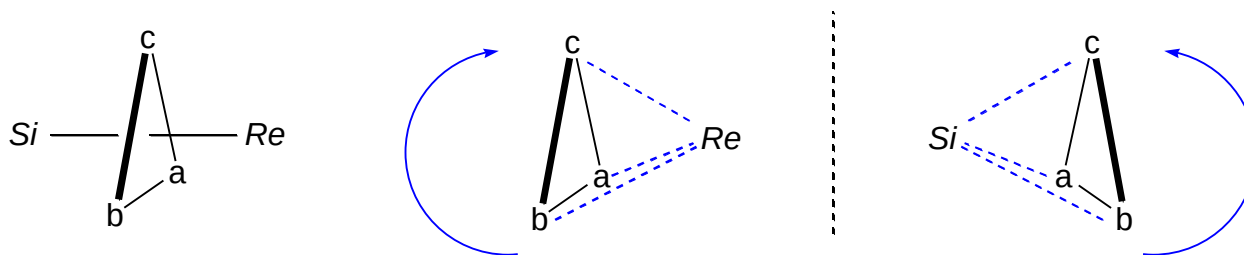


Historique

1956 – Règles CIP (Cahn-Ingold-Prelog)

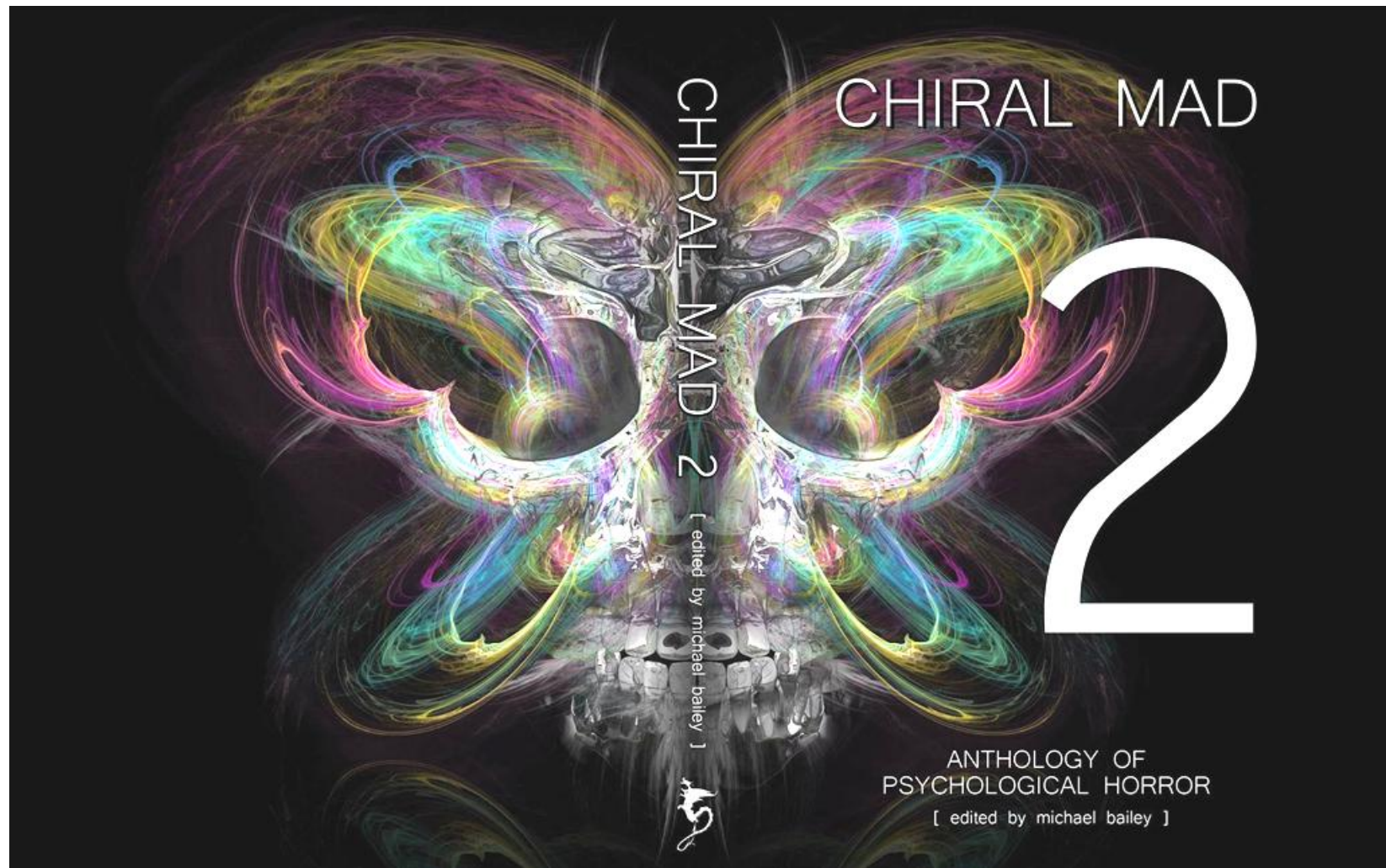
Méthode arbitraire basée sur une règle de priorité : numéro atomique

Sens horaire = *R* (clockwise), sens anti-horaire = *S* (counterclockwise)



Notation simple, rapide et efficace
Notation universelle, mais
comparaisons parfois source de
confusions (remplacement Cl par I)

Définitions



Définitions

Enantiomère

Mélange racémique

Diastéréoisomère

Épimère (mutarotation)

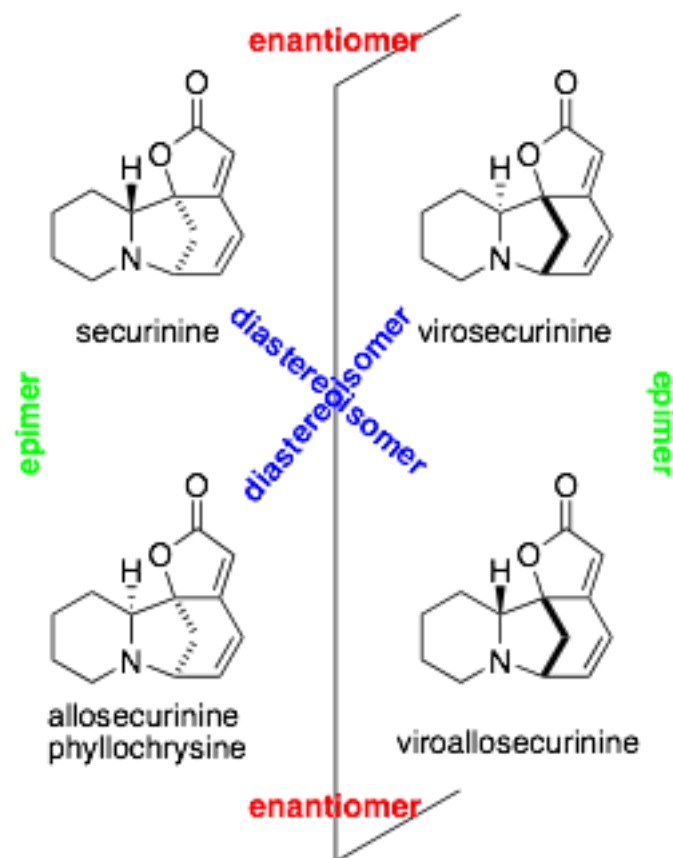
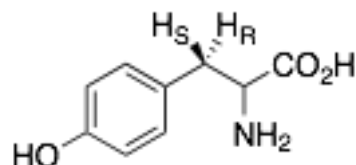
Stéréoisomère de *configuration*

Stéréoisomère de *conformation*

Configuration absolue / relative

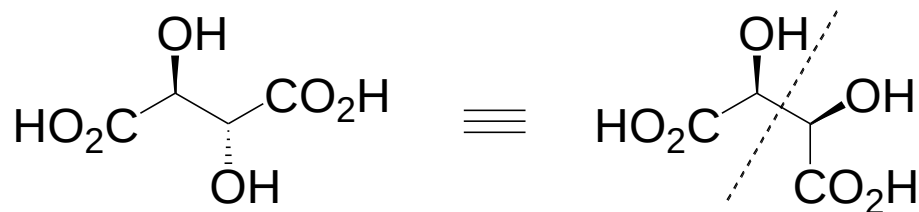
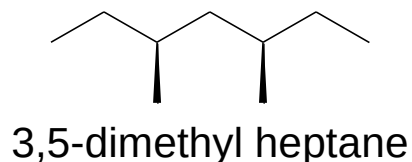
Enantiotopique, diastéréotopique

pro-*R* / pro-*S*



Définitions

Composé méso : stéréoisomère achiral d'un jeu de diastéréoisomères
(nombre pair de centres stéréogènes, plan de symétrie)



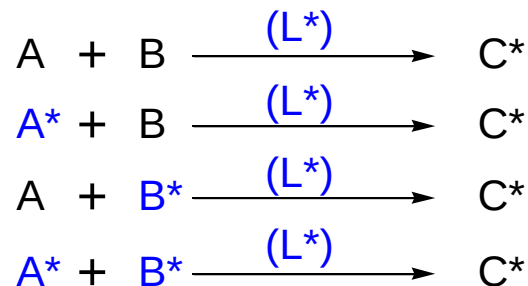
Acide tartrique méso

Induction asymétrique :

Simple/double stéréodifférenciation

Matched/mismatched

Résolution cinétique (dynamique), enzymatique,
cristallisation



Définitions

Excès énantiomérique (ee) % enantiomeric excess = $100 \frac{R - S}{R + S}$

Ex: un mélange 3:1 de deux énantiomères donne un ee de 50%, ce qui correspond à l'excès d'un énantiomère sur le mélange racémique

Ratio énantiomérique (er)

ratio des énantiomères, rapporté à 100%.

Ex: 3:1 mixture of two enantiomers is 75:25

Excès diastéréoisomérique (de)

diastéréosélectivité (ds)

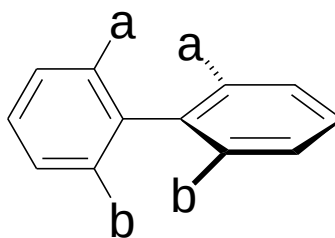
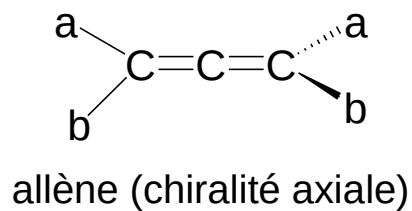
$$\% \text{ de} = 100 \frac{|D_1 - D_2|}{D_1 + D_2}$$

$$\% \text{ ds} = 100 \frac{D^*}{D_1 + \dots + D_n}$$

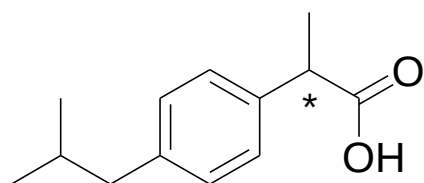
Exemples



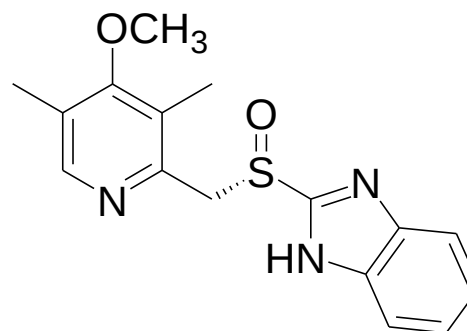
What is chiral ?



biphényle o-substitués
(atropoisomérisation, chiralité axiale)



ibuprofène (racémique)



(S)-omeprazole
(esomeprazole) chiral switching

Exemples

Homochiralité du vivant

Sucres, série D

Acides aminés, série L

ADN, hélicité P

Escargots > 90% dextres



Exemples

Homochiralité du vivant

Règne végétal

Plantes volubiles : croissance hélicoïdale
'énantiomère' (*Lonicera*, *glycine*), 'racémique'
(douce-amère)

Disposition florale chirale : énantiomère (*Nerium*,
Datura) ou 'racémique' (*Hibiscus*)



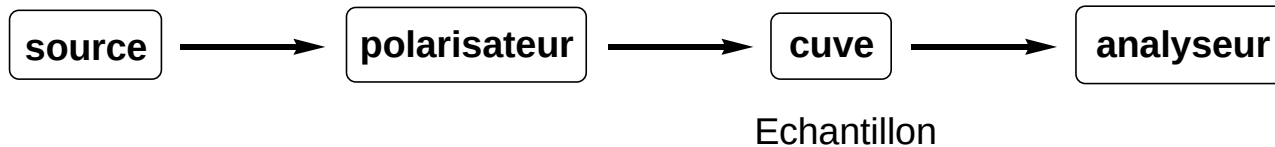
Nerium oleander (R)



Datura stramonium (S)

Méthodes chiroptiques

Activité optique : Interaction d'une structure chirale avec un rayonnement électromagnétique i.e. la lumière polarisée (anisotrope)



Méthodes chiroptiques :

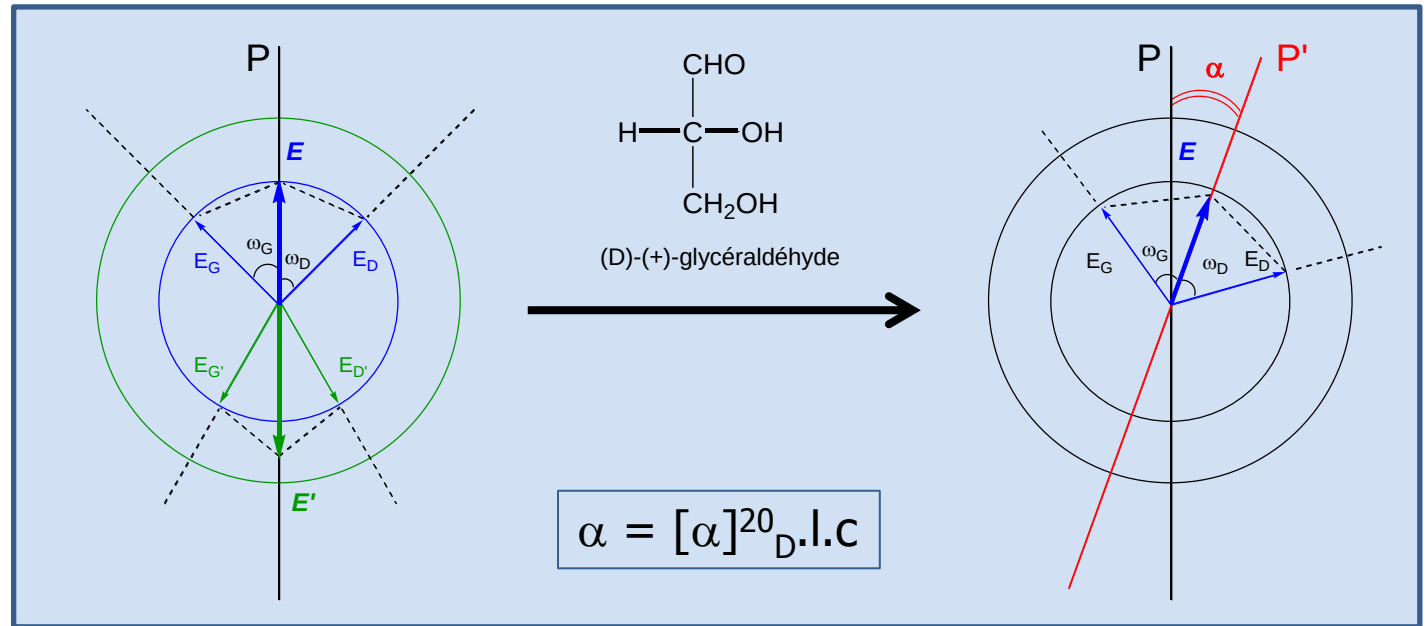
Polarimétrie (mesure du pouvoir rotatoire, λ fixe) **Réfraction**

Dispersion rotatoire optique (ORD, $\alpha = f(\lambda)$) **Réfraction**

Dichroïsme circulaire électronique ECD (UV, chromophore) **Absorption**

Dichroïsme circulaire vibrationnel VCD (IR) **Absorption**

Polarimétrie $[\alpha]_D$



Pouvoir rotatoire spécifique $[\alpha]^{20}_D$

D : raie D du sodium (vapeur du sodium) 589,3 nm

20 : 20°C

Solution en g/mL (Ph. Eur. 1 g/mL)

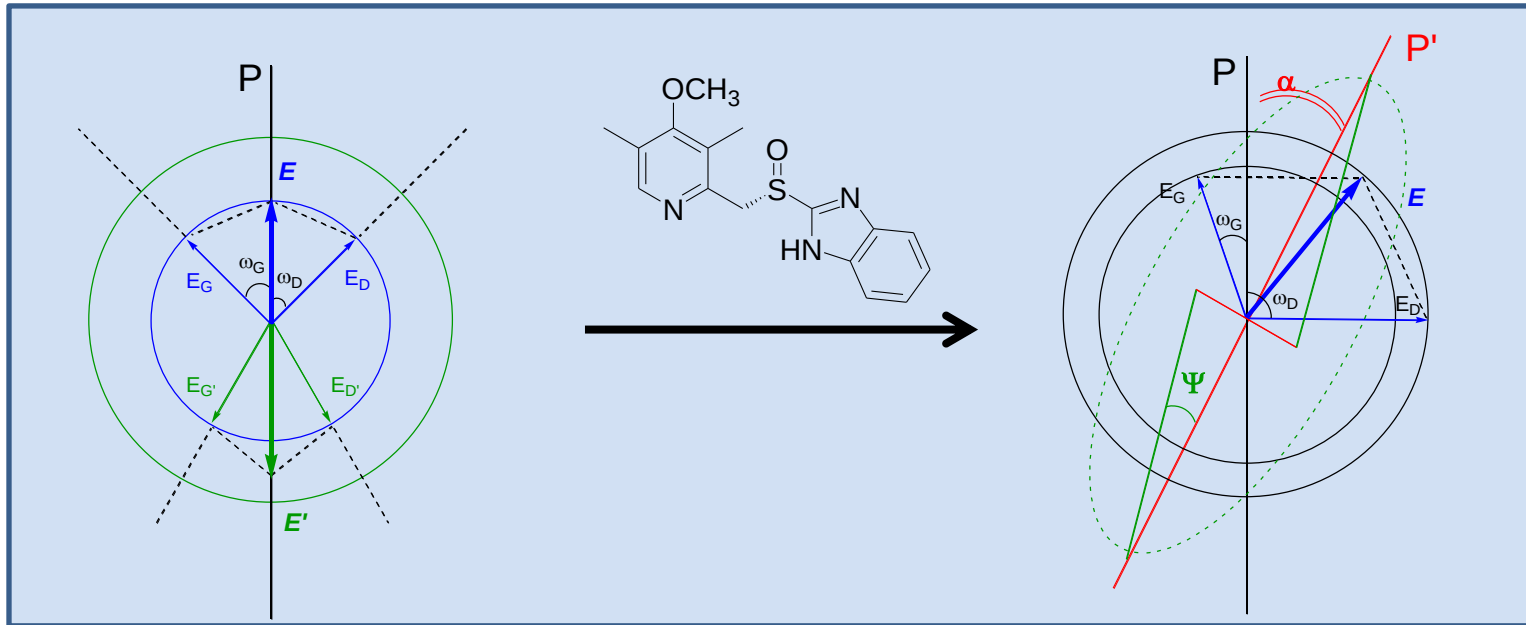
En pratique SANS UNITE

Exemple du glycéraldéhyde

(R) $[\alpha]_D = +8,7$ (C : 2, H₂O)

(S) $[\alpha]_D = -8,7$ (C : 2, H₂O)

Dichroïsme circulaire électronique



Présence d'une **information chirale** et d'un **chromophore** => deux effets : déviation du plan de polarisation et absorption d'énergie. La résultante est elliptique

Dichroïsme circulaire électronique

$$[\psi] = \frac{\psi}{c \cdot l} \quad \text{ellipticité spécifique}$$

$$[\Theta] = \frac{[\psi] \times M}{100} \quad \text{ellipticité moléculaire}$$

Approximation $[\Theta] = 3300 \Delta\epsilon$

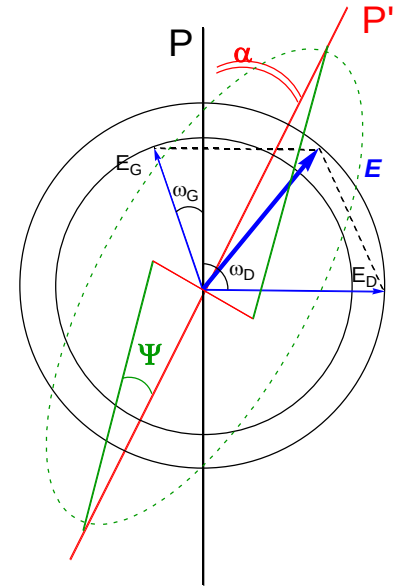
ψ n'est plus mesurée par les appareils actuels

Valeur mesurée $\Delta\epsilon = \epsilon_L - \epsilon_R$

Loi de Beer Lambert $A = \log(I_0/I) = \epsilon \cdot l \cdot c$

$\Rightarrow \Delta A = \Delta\epsilon \cdot l \cdot c$

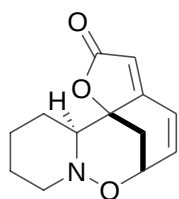
ϵ :	coefficient d'absorption molaire (ancien coeff. d'extinction molaire)
l :	cm
c :	mol/l



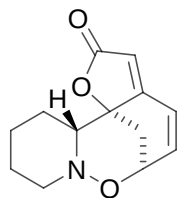
Mesure dans la zone UV (200-600 nm)

Dichroïsme circulaire électronique

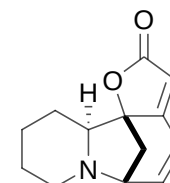
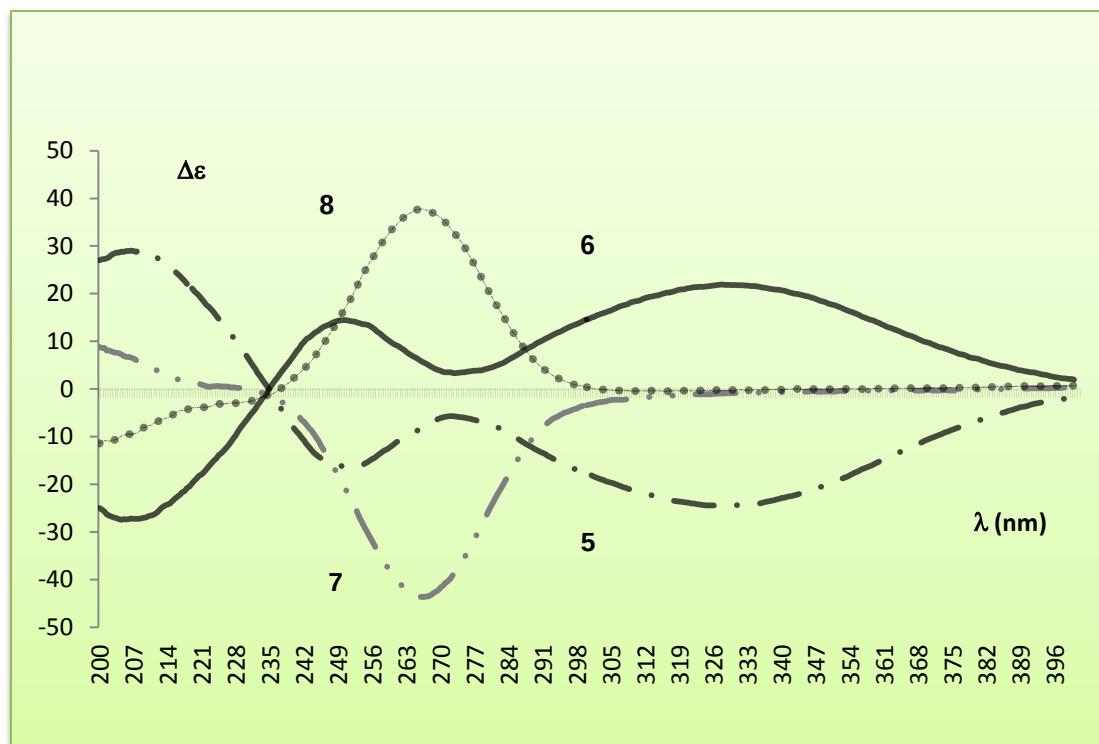
Effets Cotton positifs / négatifs



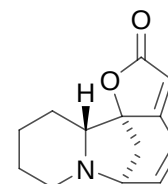
virosecurinine
derivative 8



securinine
derivative 7



virosecurinine 6

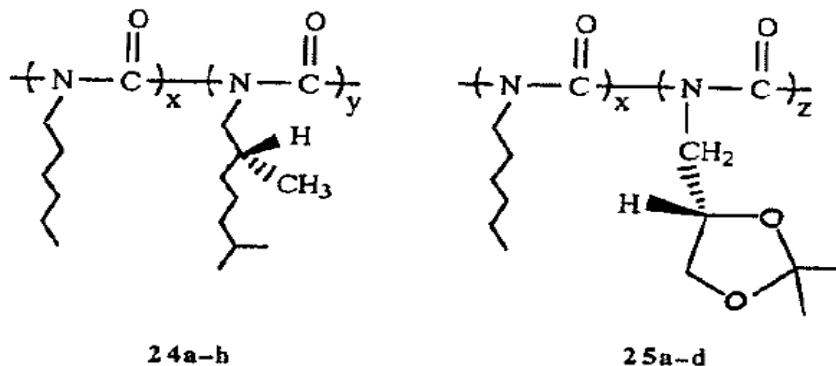


securinine 5

Dichroïsme circulaire électronique

Etude des polymères : amplification chirale

TABLE 17.1 Optical Activities for Various “Sergeants” and “Soldiers”: Specific Rotation of Polyisocyanate Copolymers^{a,b}



	<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>	$[\alpha]_D^{-20}$	$[\alpha]_D^{+20}$	M_v^c
24a	100	0	—	0	0	500,000
b	99.5	0.5	—	-140	-66	1,100,000
c	99.0	1.0	—	-165	-75	690,000
d	97.7	2.3	—	-379	-231	438,000
e	95.6	4.4	—	-436	-308	400,000
f	85.0	15.0	—	-532	-480	660,000
g	62.7	37.3	—	-549	-519	630,000
h	0	100	—	-514	-500	490,000
25a	99.9	—	0.1	-64	-26	1,300,000
b	99.1	—	0.9	-251	-138	670,000
c	88.5	—	11.5	—	-532	576,000
d	0	—	100	-336	-310	640,000

Dichroïsme circulaire électronique

2 % ee suffisent à avoir un signal CD significatif

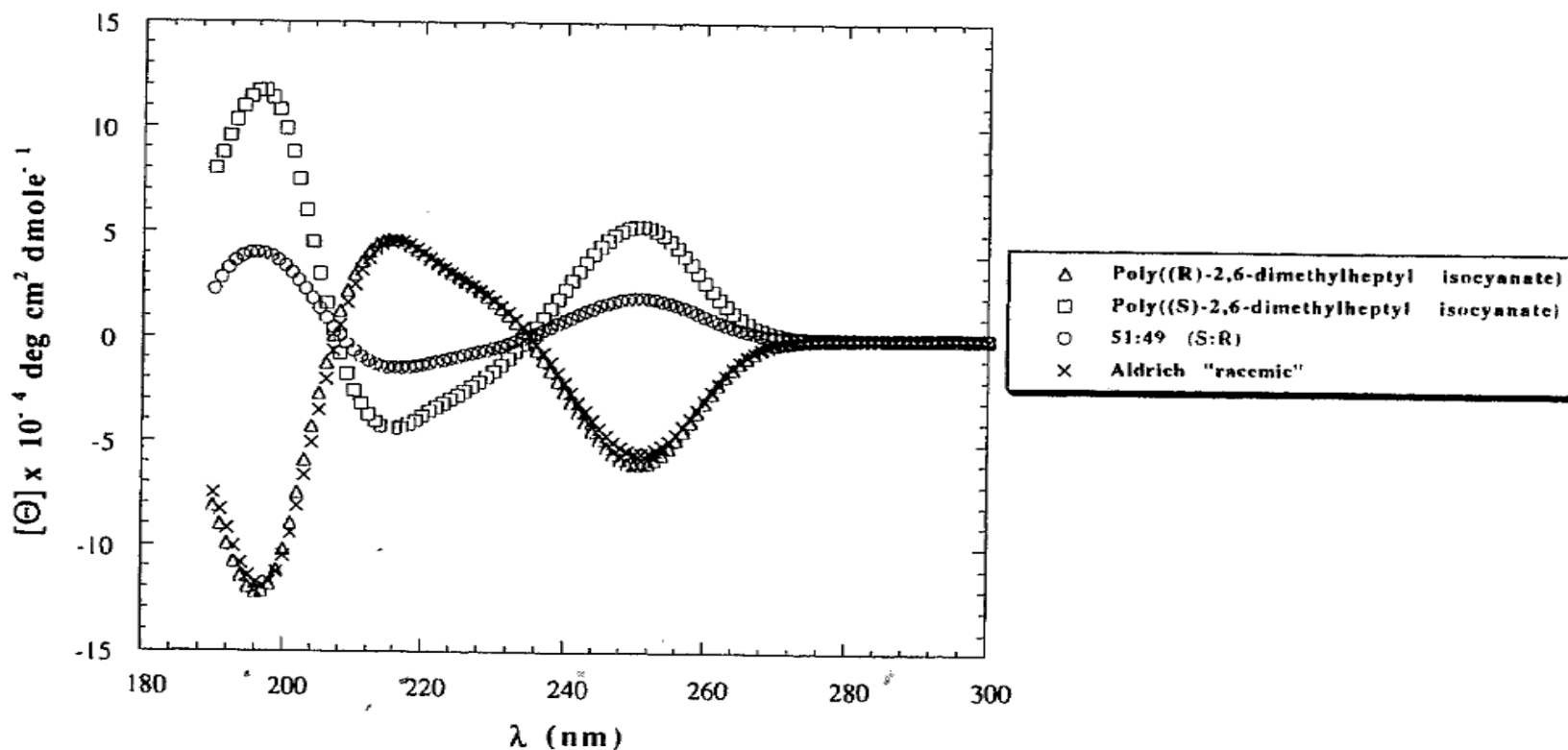


Figure 17.7 Circular dichroism spectra measured in dilute solution in hexanes of the enantiomers of poly(2,6-dimethyl heptyl isocyanate) and a random copolymer of these enantiomers in the ratio of approximately 51(*S*)/49(*R*) and of a copolymer from which the comonomers are derived from the mixture of enantiomers Aldrich Chemical Company sells at "racemic." This latter material has an enantiomeric excess of approximately 12%. The figure demonstrates the "majority-rule effect." (Taken with permission from Ref. 24.)

Dichroïsme circulaire électronique

Principales méthodes

- Méthodes empiriques (diènes 1,3)
- Méthodes semi-empiriques (Règle de l'octant)
- Méthodes non-empiriques (chiralité de l'exciton)

Circular Dichroism: Principles and Applications

N. Berova, K. Nakanishi, R. W. Woody

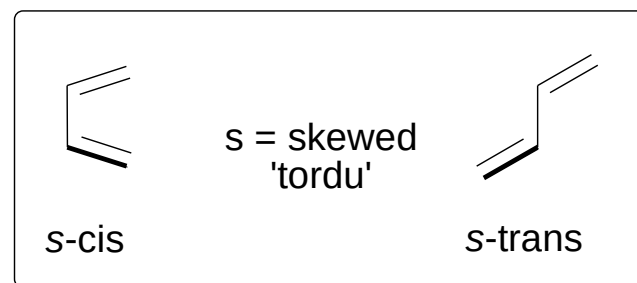
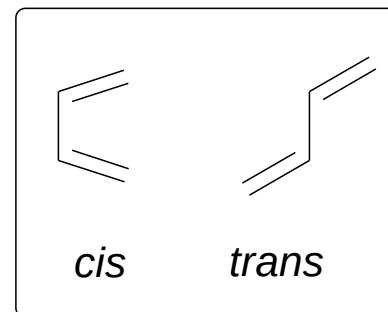
2nd Ed. 2000 Wiley VCH, ISBN 0-471-33003-5

ECD : Diènes 1,3

Méthode empirique : *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, 83, 4661

Chromophore : diène 1,3 (Π - Π^*)

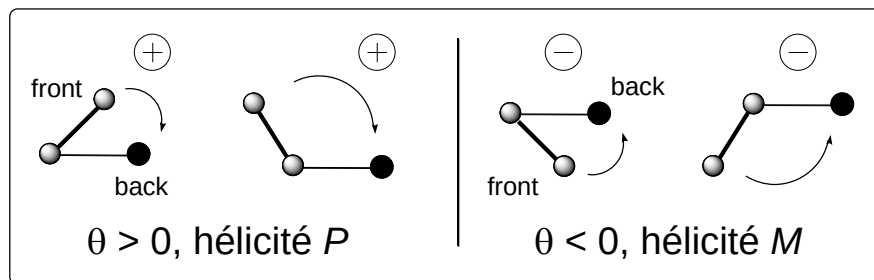
Conformations possibles : *cis* / *trans*



Notion d'**hélicité** *P* / *M*

Hélicité *P* (angle de torsion > 0)

Hélicité *M* (angle de torsion < 0)

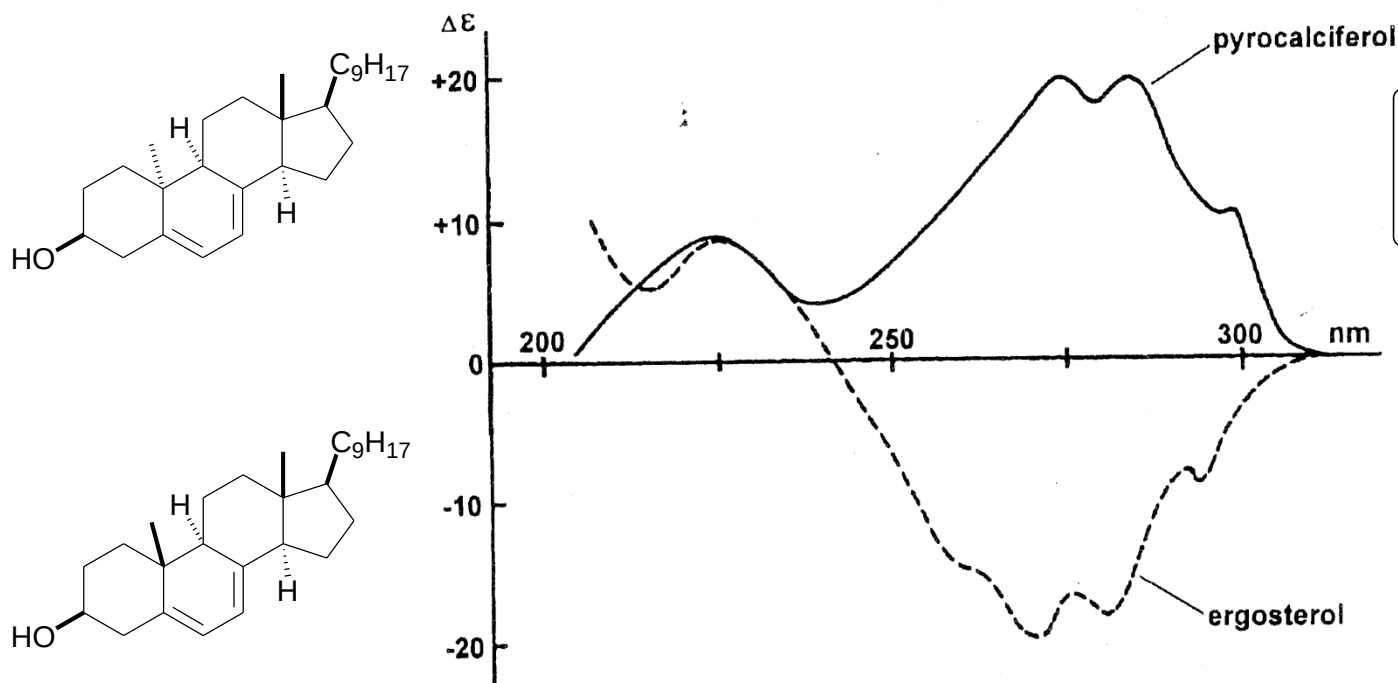


ECD : Diènes 1,3

'Règle empirique' liée à l'**hélicité** *P* / *M*

Hélicité *P* (angle de torsion > 0) $\Rightarrow$ effet Cotton +

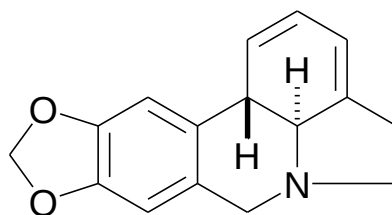
Hélicité *M* (angle de torsion < 0) $\Rightarrow$ effet Cotton -



ECD : Diènes 1,3

Attention aux contre-exemples (substituants allyliques)

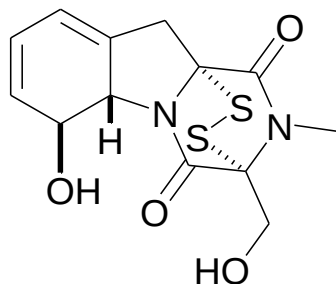
Interaction avec d'autres chromophores (méthode de la chiralité de l'exciton)



base : $\Delta\epsilon$ -4.2 (295 nm)
-5.3 (254 nm)

série lycorine
(hélicité *P*)

chlorhydrate : $\Delta\epsilon$ +8.3 (270 nm)



gliotoxin
(hélicité *M*)

$\Delta\epsilon$ +5.2 (274 nm)
dérivé non soufré, $\Delta\epsilon$ -2.6 (265 nm)

ECD : Règle de l'octant

- *Historique* : *J. Am. Chem.* **1961**, 83, 4013
 - *Objet* : détermination de la **configuration absolue** (si conformation connue) ou de la **conformation** (si configuration absolue connue) d'une **alkylcétone** ou d'un **alkylaldéhyde** saturé optiquement actif. Il faut un Carbonyle !!
 - Méthode semi-empirique : application des ***règles de secteurs***
 - Méthode très populaire, assez performante
 - Bonne corrélation théorie / expérience
-

ECD : Règle de l'octant

Etude effets Cotton liés à *l'interaction Chromophore / environnement extrachromophorique*

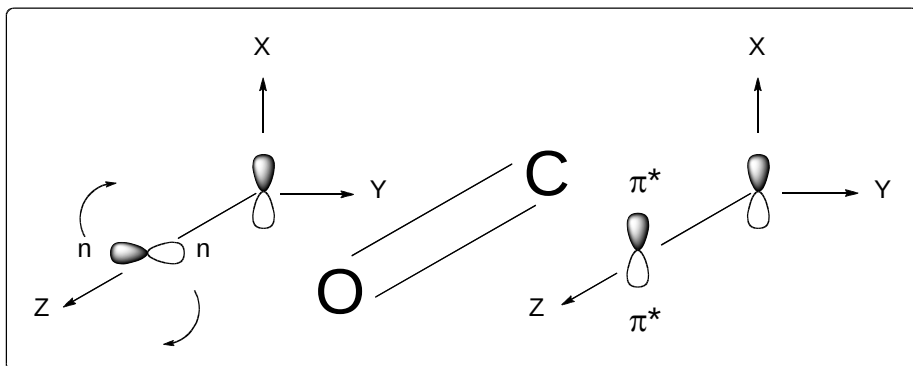
Chromophore **chiral** (dissymétrique) - environnement **achiral**

Chromophore **chiral** (dissymétrique) - environnement **chiral**

Chromophore **achiral** (symétrique)- environnement **chiral**

$$\Delta\epsilon_{\text{dissymétrique}} > \Delta\epsilon_{\text{symétrique perturbé}}$$

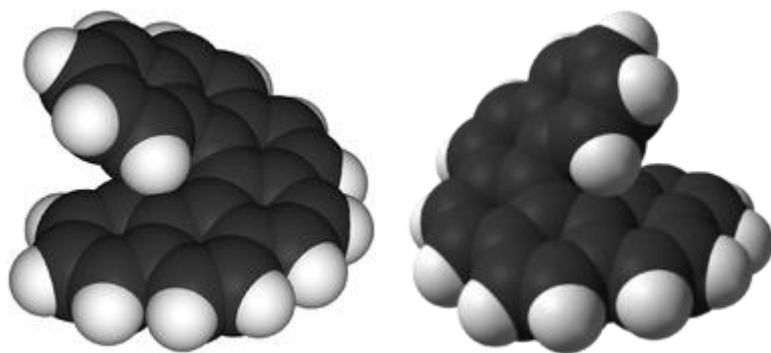
Modèle : transition $n \Rightarrow \pi^*$ du carbonyle de cétone (280-300 nm)



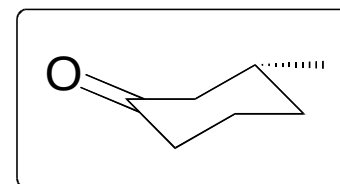
Induction moment magnétique
Présence environnement chiral
 $\Rightarrow$ spectre DC

ECD : Règle de l'octant

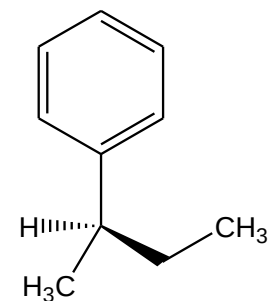
Exemples de chromophores chiraux et achiraux



P-hexahelicene et M-hexahelicene



(3*R*)-methylcyclohexanone

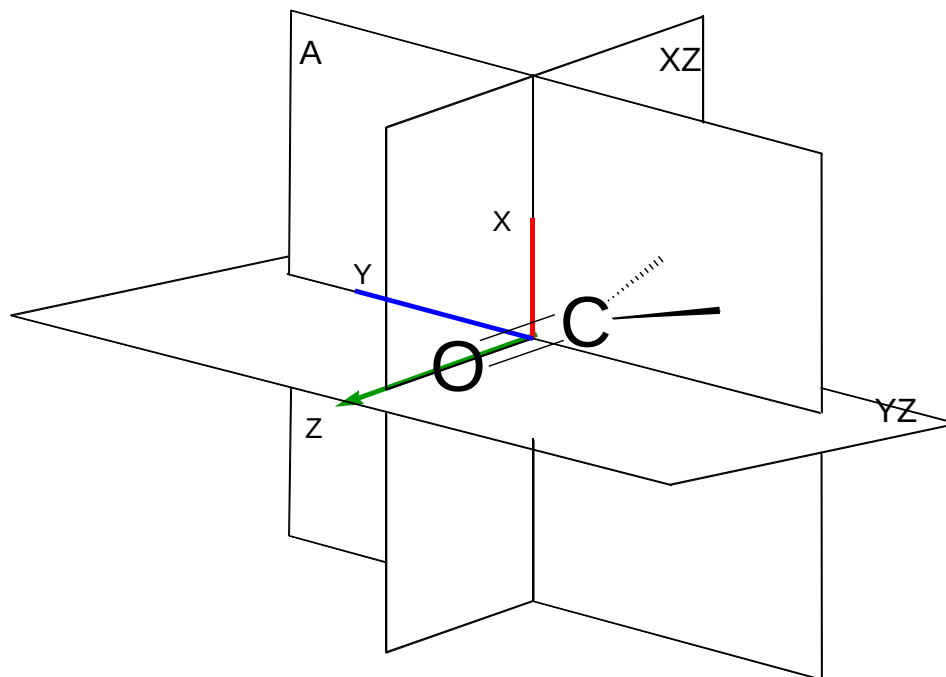


(2*R*)-phenylbutane

ECD : Règle de l'octant

Effet de substituant
face AVANT

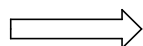
-	+
+	-



Effet de substituant
face ARRIERE

+	-
-	+

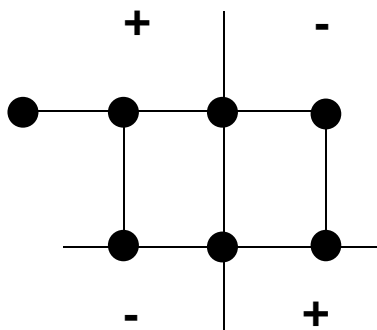
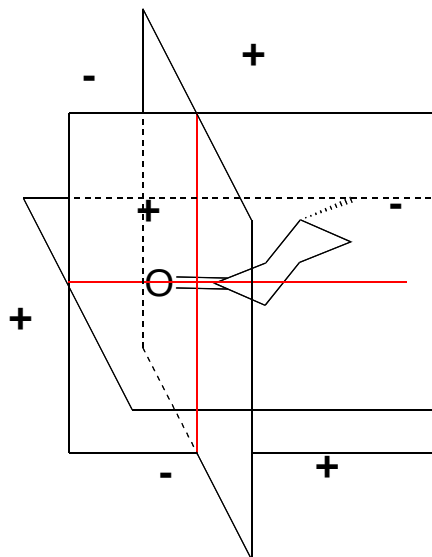
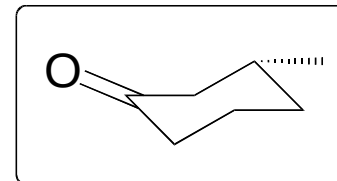
2 plans de symétrie (XZ), (YZ) et un plan non symétrique (A)



8 secteurs (octant)

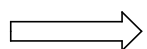
ECD : Règle de l'octant

Exemple : (3R)-méthylcyclohexanone



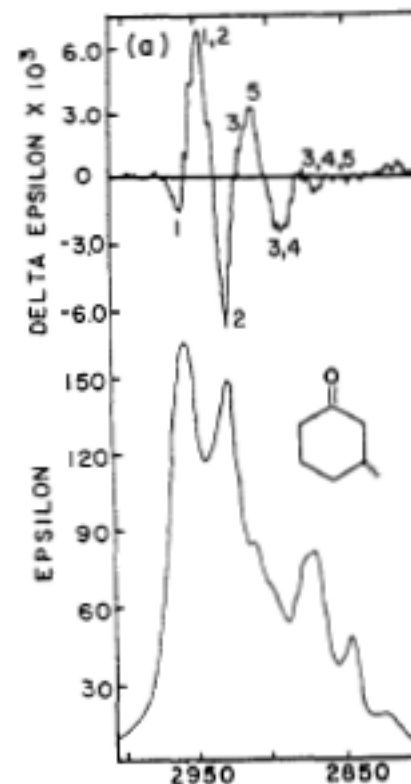
Effets de substituant

face arrière



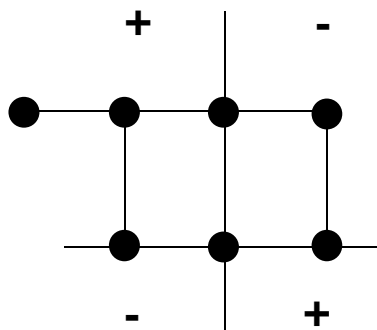
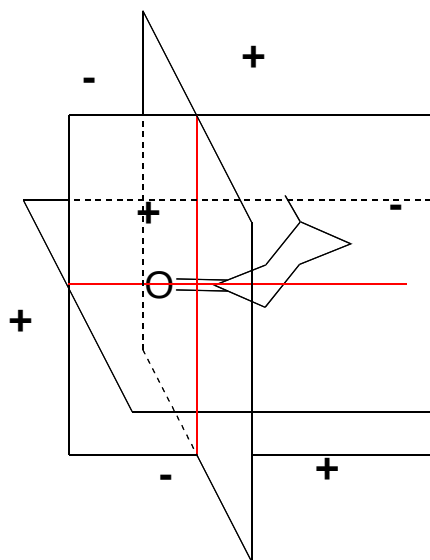
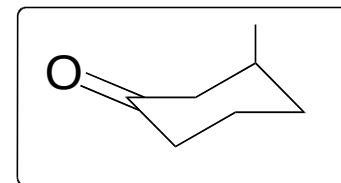
Effet +

Observation expérimentale : Effet Cotton positif



ECD : Règle de l'octant

Contre-Exemple : (3S)-méthylcyclohexanone



Effets de substituant

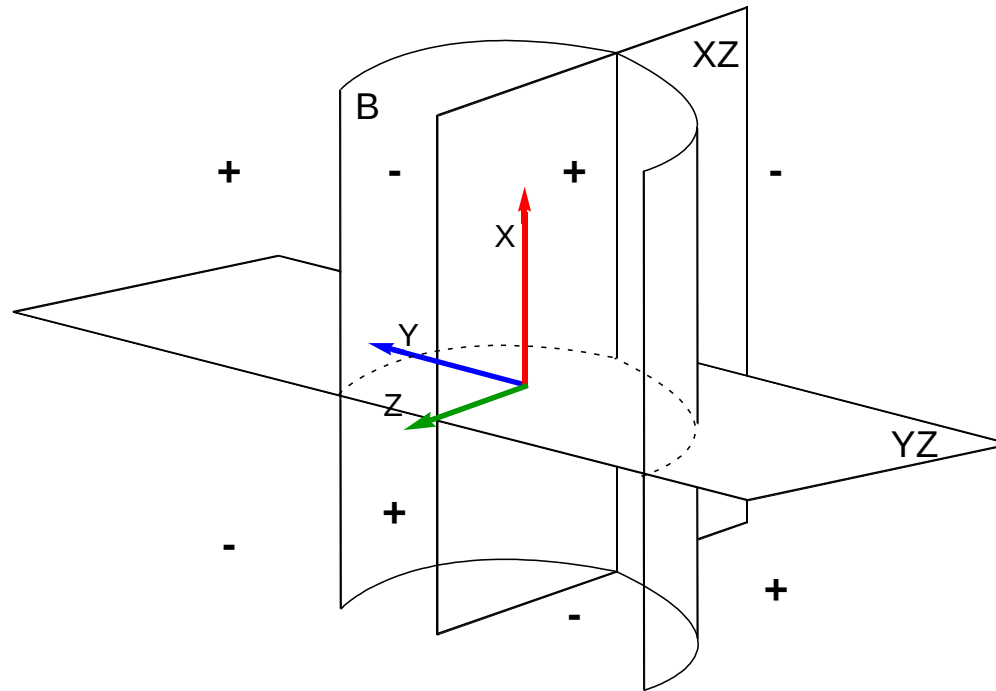
face arrière

⇒ Effet +

Observation expérimentale : $\Delta\varepsilon = -0,1$

Comportement ***antioctant***

ECD : Règle de l'octant



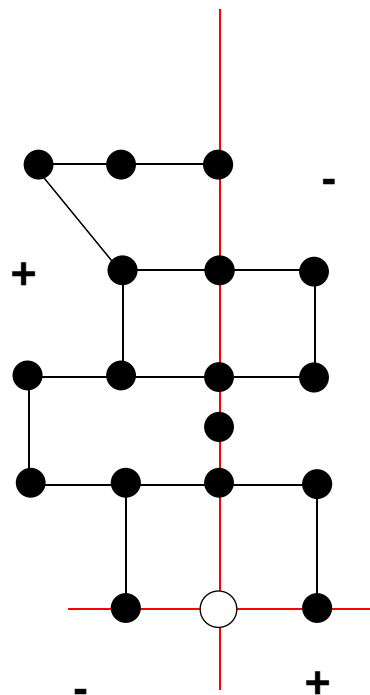
Elaboration d'une 'banque de données' (semi-empirique)

Classification : 'consignate', suivent la règle

'dissignate, effet antioctant'

ECD : Règle de l'octant

Exemples : Stéroïdes



CO EN 3

$\Delta\epsilon_{\text{exp}} : + 1,3$; théorie +

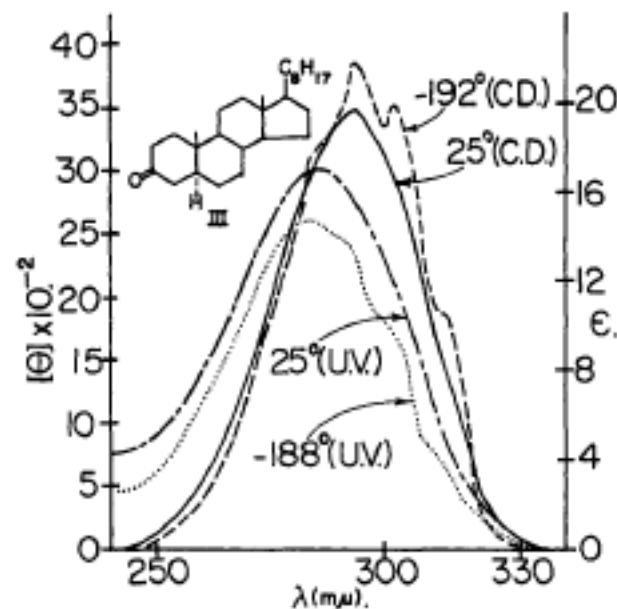
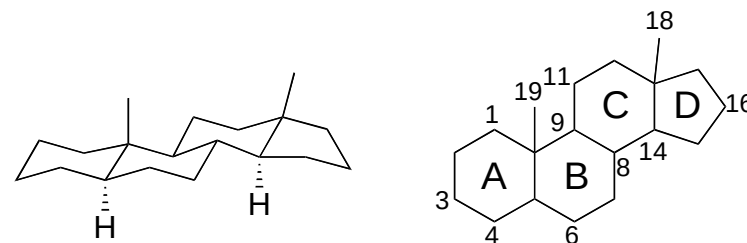
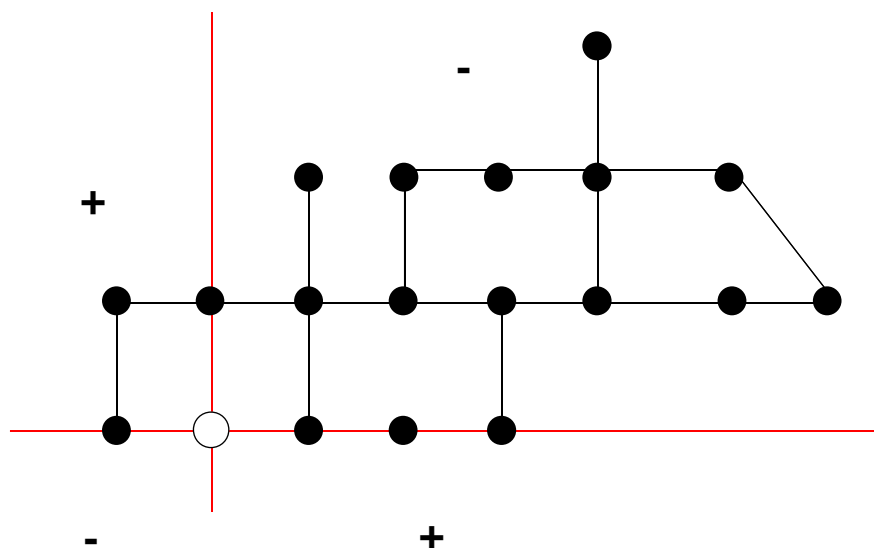


Fig. 3.—Circular dichroism (25 and -192°) and ultraviolet absorption (25 and -188°) of cholestan-3-one (III).

ECD : Règle de l'octant

Exemples : Stéroïdes



CO EN 4

$\Delta\epsilon_{\text{exp}}$: - 2,3 ; théorie -

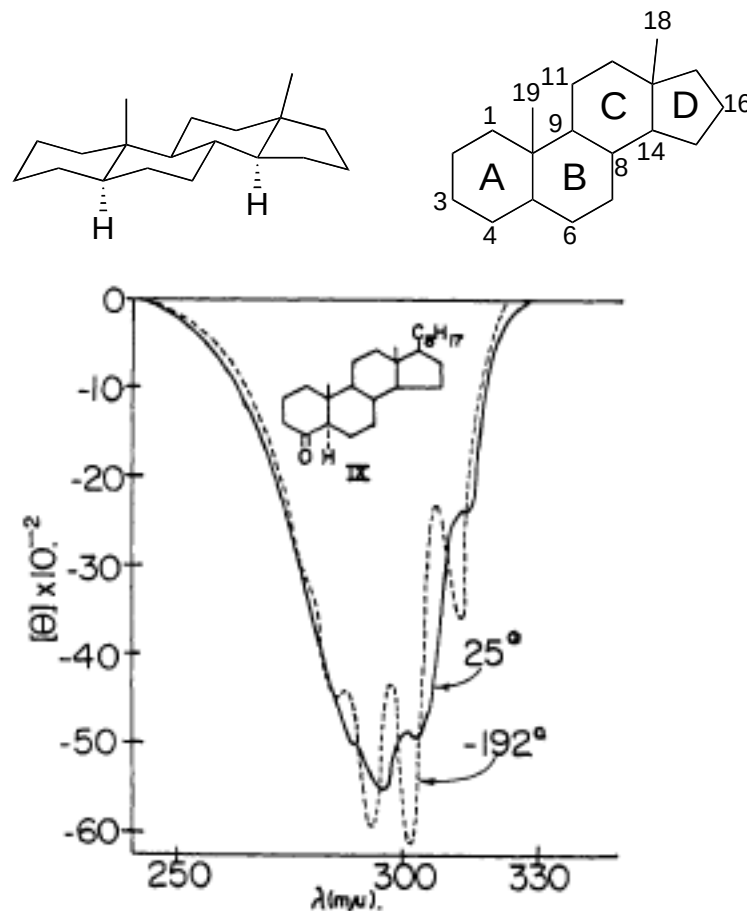


Fig. 5.—Circular dichroism (25 and -192°) of cholestan-4-one (IX).

ECD : Exciton Chirality

détermination de la **configuration absolue** et la **conformation** de composés en solution sur une microéchelle (μg)

Présence de deux chromophores (au moins) proches dans l'espace et constituant un système chiral (dérivatisation possible)

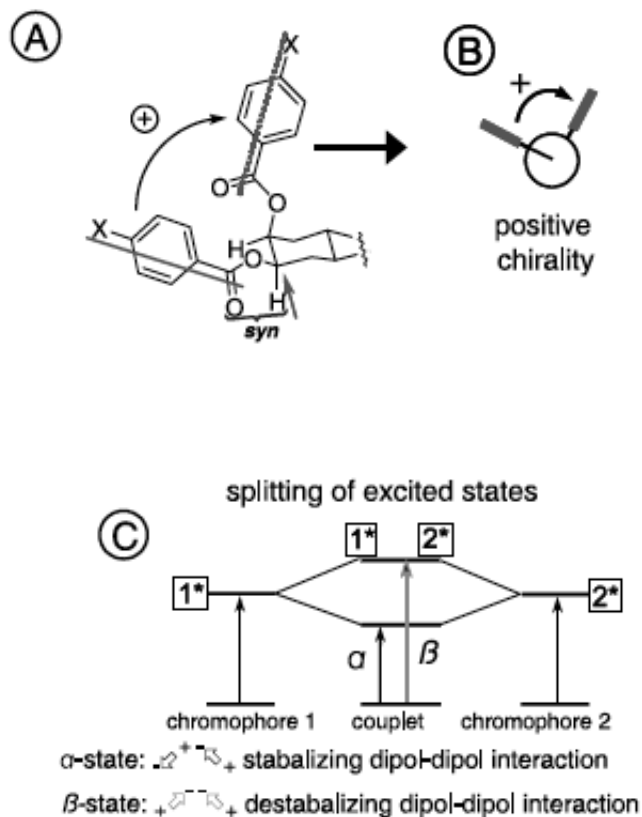
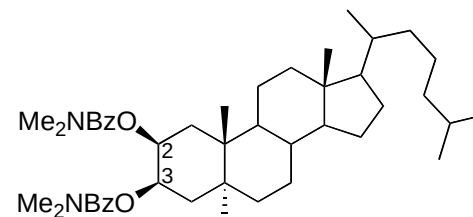
Interaction des moments électriques : spectre CD bisignal i.e. 'split Cotton effects'. Méthode non-empirique

Comparaison spectres CD expérimentaux avec spectres calculés ou base de données. Référence non nécessaire

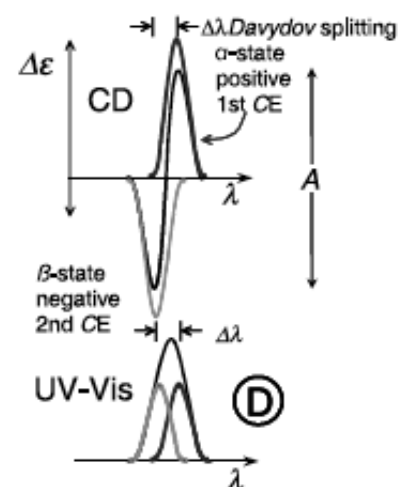
Modèle initial : 2,3 bis-dibenzoate de stéroïde

ECD : Exciton Chirality

Modèle initial : 2,3-bis benzoate de stéroïde



(E) Exciton split CD Cotton effects



ECD : Exciton Chirality

Modèle initial : 2,3-bis benzoate de stéroïde

Comparaison

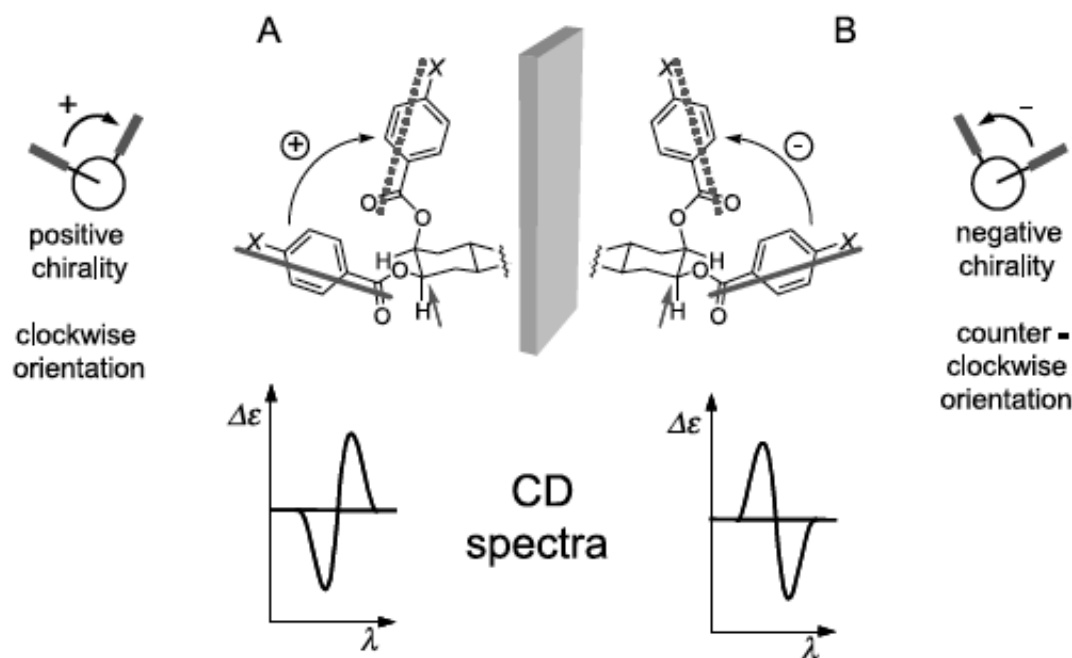


Fig. 2. Clockwise (A) and counter-clockwise (B) orientation of two identical exciton coupling chromophores leading to positive (A) and negative chirality (B) and to mirror image CD spectra

ECD : Exciton Chirality

Amplitude (A) du spectre CD:

$$= f(1/\text{distance interchromophorique})^2$$

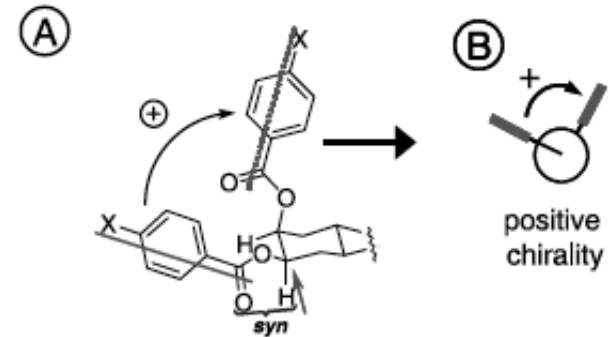
$$= f(\epsilon \text{ chromophores})$$

dépend de l'angle interchromophorique (max 70°, min 0° et 180°)

Chromophores

ϵ élevé

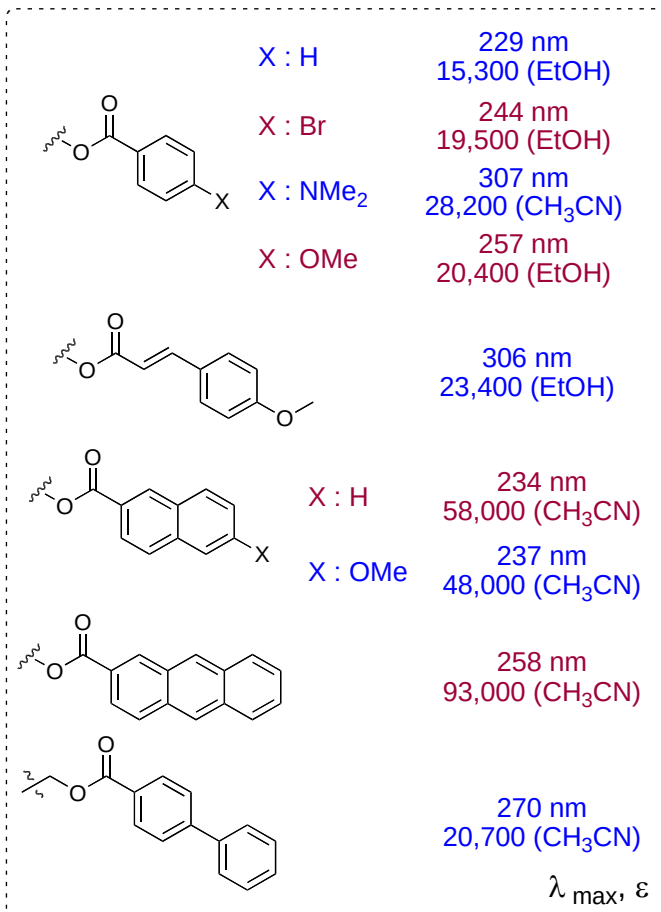
direction du moment électrique



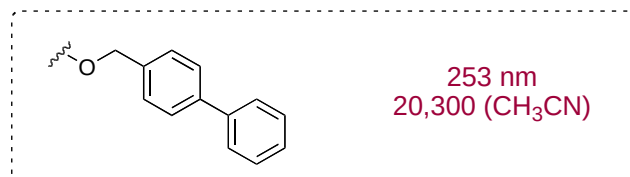
ECD : Exciton Chirality

Principaux Chromophores utilisés ($\lambda_{\text{max}} < 300 \text{ nm}$)

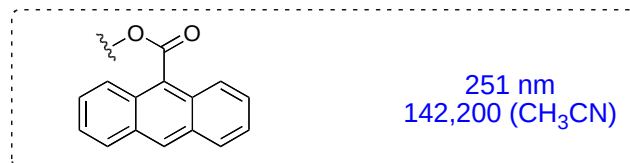
Chromophores UV pour les R-OH I et II



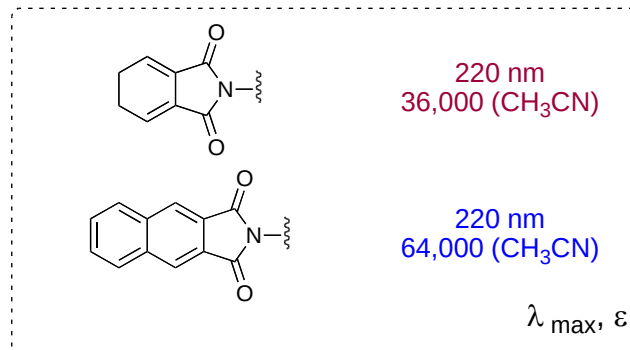
Chromophore UV pour les R-OH I, II, III et encombrés



Chromophore UV pour les R-OH I (sélectif)

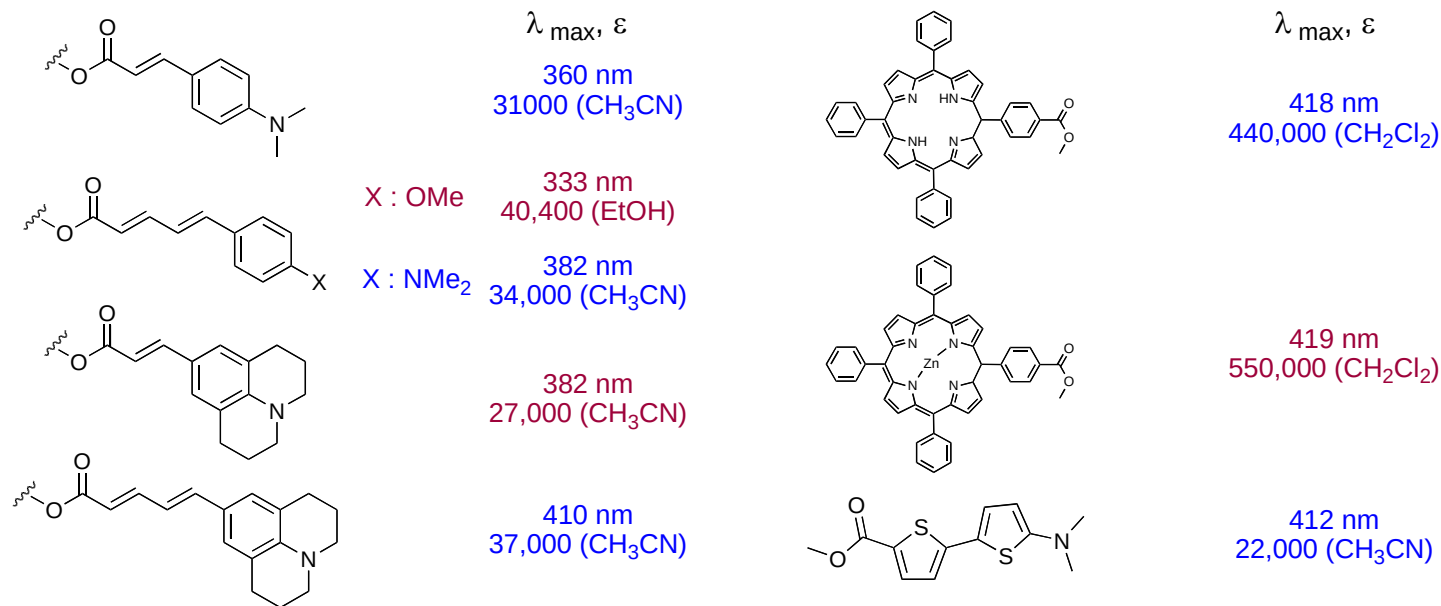


Chromophores UV pour les R-NH₂ I (sélectif)

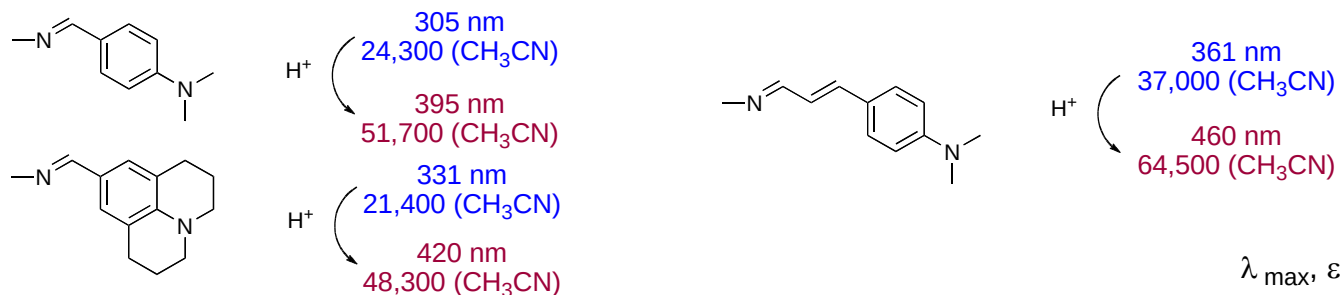


ECD : Exciton Chirality

Chromophore UV pour les R-OH (red-shift)



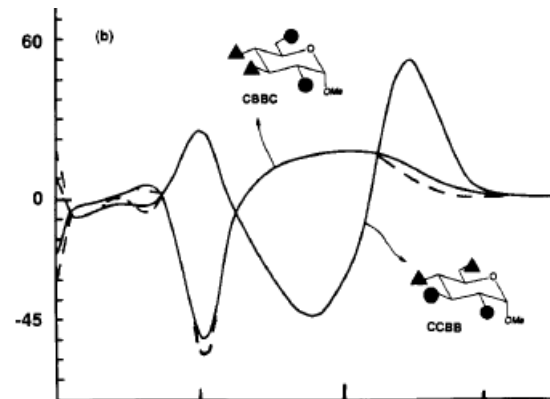
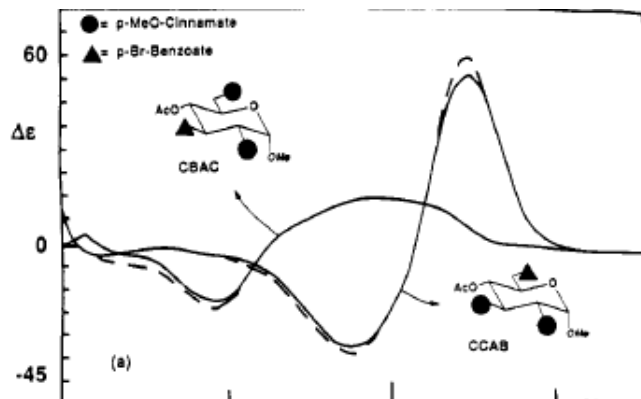
Chromophore UV pour les R-NH₂ primaires (red-shift)



ECD : Exciton Chirality

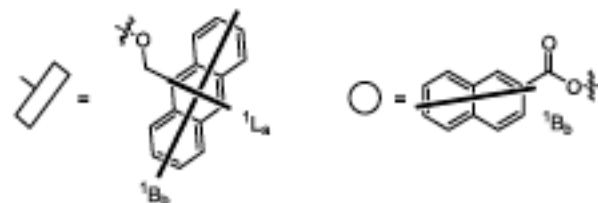
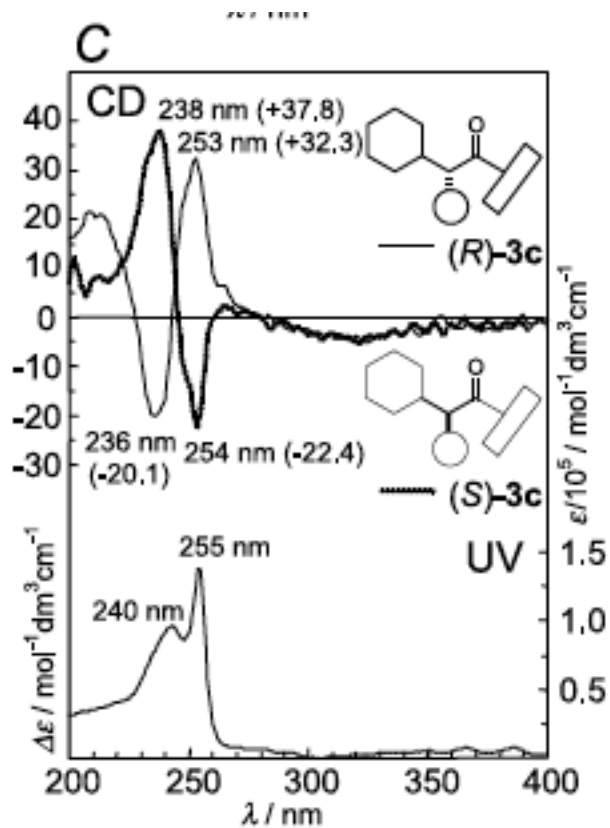
Règle d'additivité

L'amplitude A peut être approchée par la sommation de chaque paire de chromophores



ECD : Exciton Chirality

Exemple : Acides α -OH



Dérivé (*R*) - effet +

Dérivé (*S*) - effet -

Monatsh. Chem. **2005**, 136, 397

J. Org. Chem. **1998**, 63, 322

ECD : Exciton Chirality

Exemple : benzoates de stéroïdes

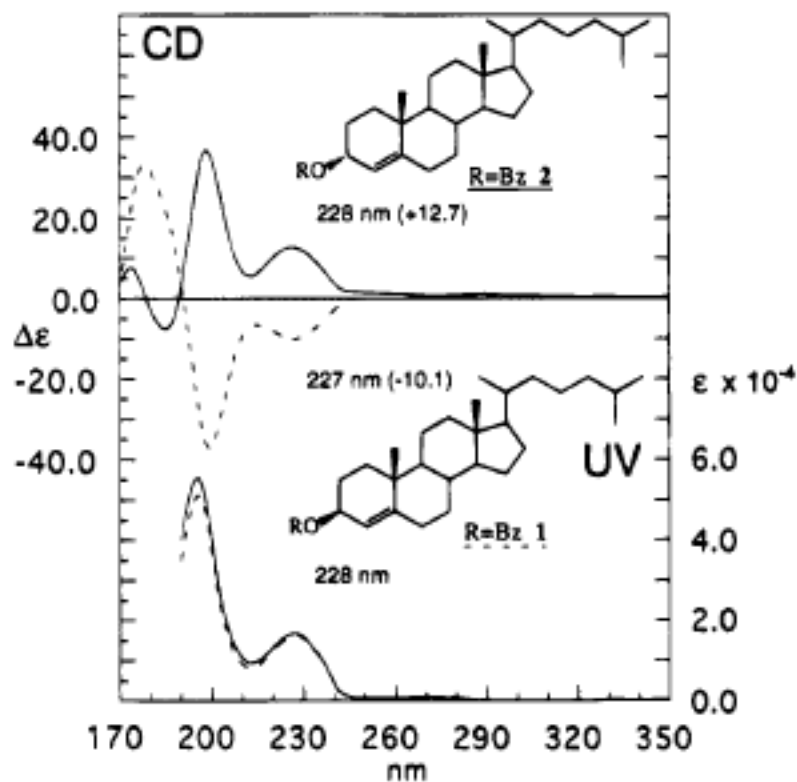


Figure 1. CD and UV spectra of cholest-4-en-3β-ol benzoate (1) and cholest-4-en-3α-ol benzoate (2), in hexane.

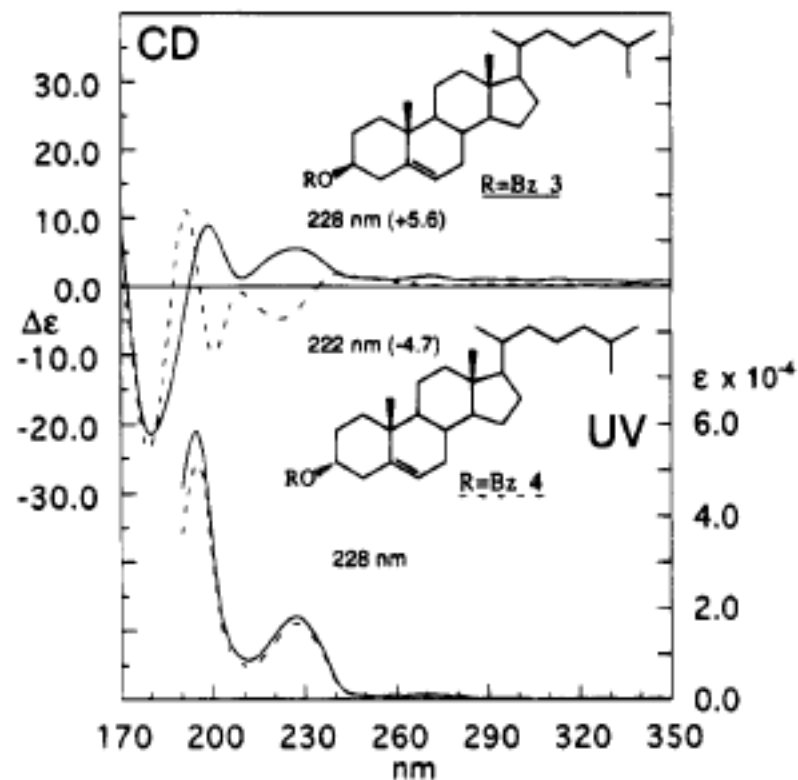


Figure 2. CD and UV spectra of cholesterol benzoate (3) and epicholesterol benzoate (4), in hexane.

Exciton Chirality et VCD

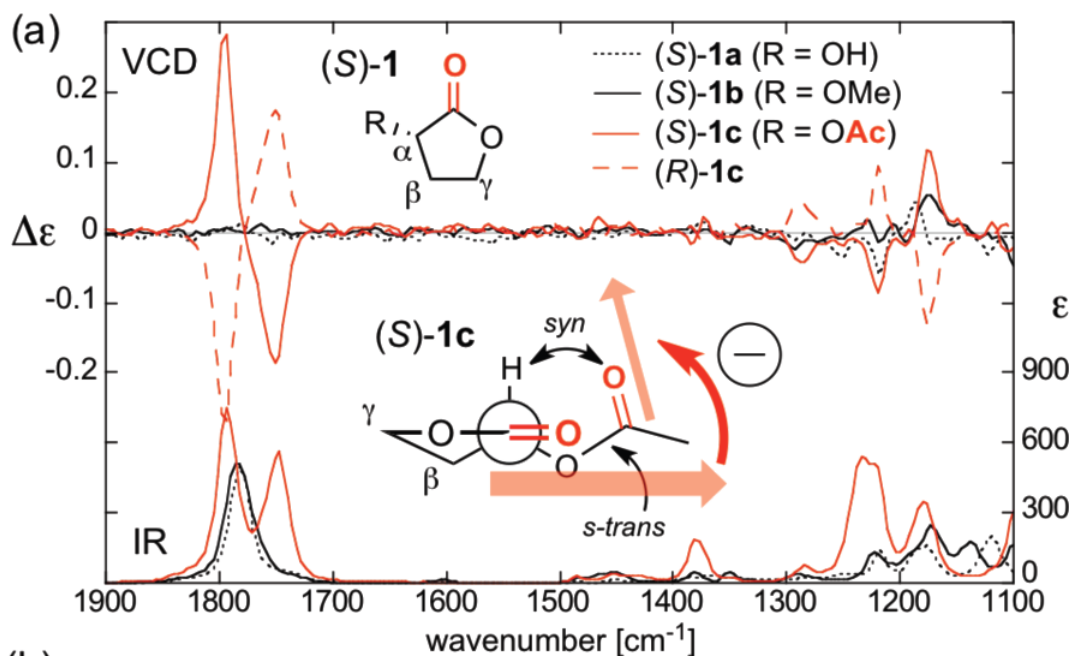
Approche récente : concept de la méthode 'exciton chirality' appliquée au VCD (*J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 3695-3698)

Modèle : interaction de deux CO plus ou moins proches

Intérêt CO => bande spécifique IR (région 1700-1800 cm⁻¹)

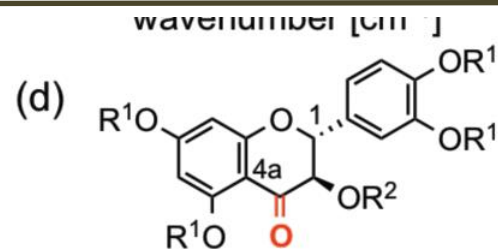
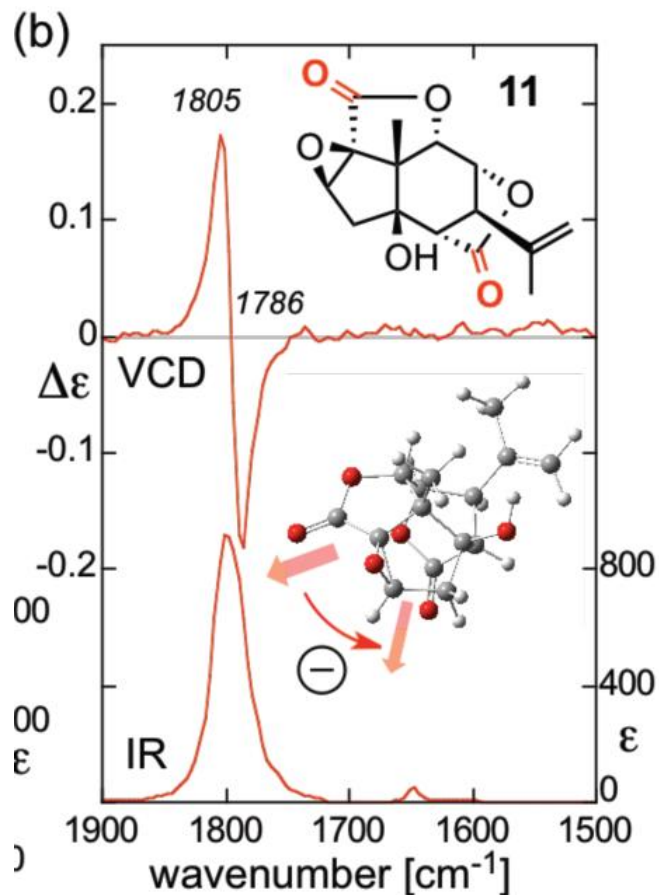
α -Hydroxylactone
= 'proof of concept'

Dérivatisation 'simple'
=> Formation acétate

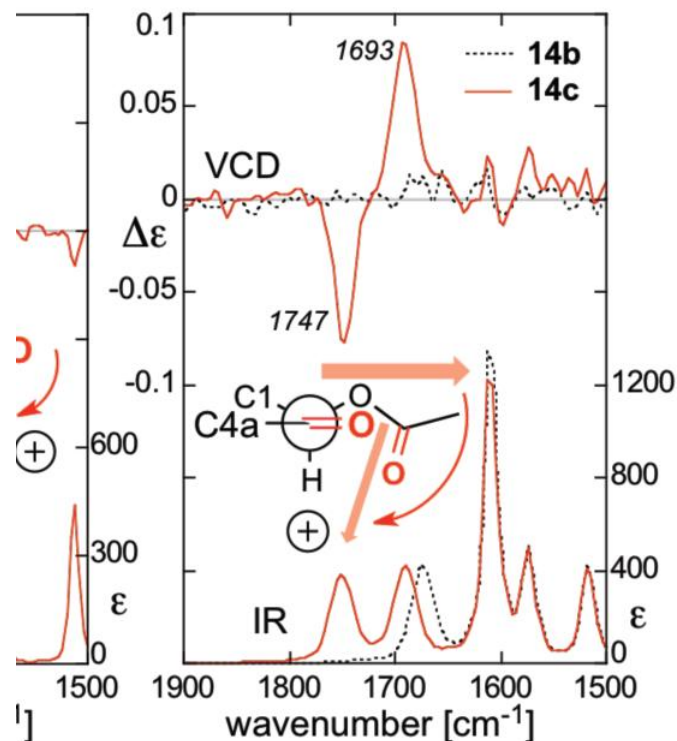


Exciton Chirality et VCD

Picrotoxine (11), taxifoline (14a)



$\text{Me}_2\text{SO}_4, \text{K}_2\text{CO}_3$ $\rightarrow$ **14a** ($\text{R}^1 = \text{H}, \text{R}^2 = \text{H}$)
 acetone $\rightarrow$ **14b** ($\text{R}^1 = \text{Me}, \text{R}^2 = \text{H}$)
 $\text{Ac}_2\text{O}, \text{pyridine}$ $\rightarrow$ **14c** ($\text{R}^1 = \text{Me}, \text{R}^2 = \text{Ac}$)



Dichroïsme circulaire vibrationnel

Activité optique vibrationnelle (VOA) : VCD et ROA (Raman)

Transitions vibrationnelles => zone IR (800-1500 cm^{-1})

Découverte expérimentale : 1970.

VCD plus abouti actuellement (instrumentation, logiciels)

Raman => Industrie pharmaceutique (contrôle)

Spectres VOA plus informatifs sur structure du composé (que spectres électroniques) :

plus de transitions vibrationnelles => plus sensible

exploitation 'ground electronic state', accessible par quantum mechanical
chromophore non nécessaire, toutes les molécules chirales présentent un
spectre VCD et ROA

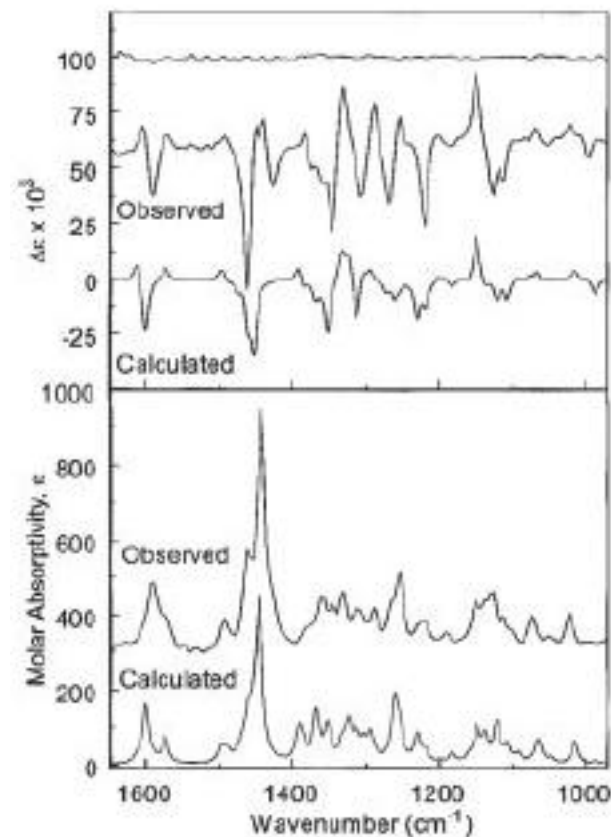
Limitations :

Taille des molécules, temps d'enregistrement, simulation de spectres sur
molécules flexibles

Dichroïsme circulaire vibrationnel

exemple : mirtazapine (ADT)

Fig. 3. Comparison of observed VCD (upper) and IR (lower) of (-)-mirtazapine, **1**, with the calculated VCD (upper) and IR (lower) of *R*-mirtazapine. The uppermost curve is the VCD noise measure. Traditional structure of the racemic molecule and ball-and-stick 3D structure of the DFT-optimized conformation of *R*-**1** is shown at the right. The direct correlation establishes the absolute configuration at (-)-*R*-**1**.



Chirality / NMR

Determination of absolute / relative stereochemistry

Diols 1,3 => formation acetonide ^{13}C

Secondary alcohols => formation esters (Mosher, mandelate)

JOC **1969**, 34, 2543–2549

JACS **1973**, 95, 512-519

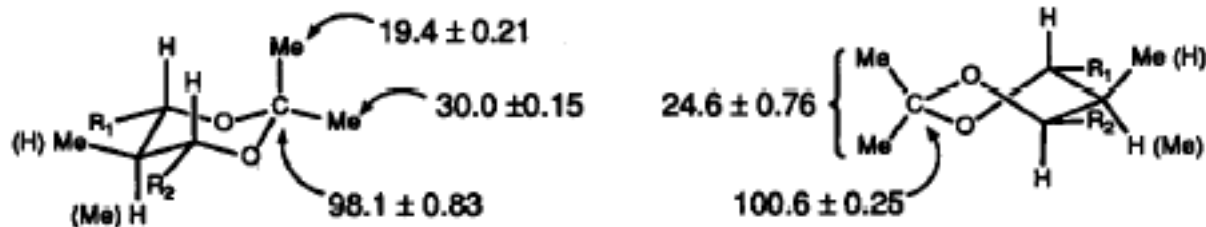
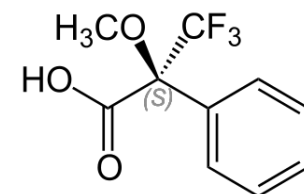
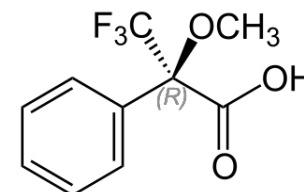


Figure. Average Values for ^{13}C NMR Resonances of *Syn* and *Anti* Polypropionate Polyols (ave $\pm$ σ).

enantiomer

enantiotopic

Chiral/achiral/racemic

diastereoisomer

stereoisomer

Pro *R* – Pro *S*

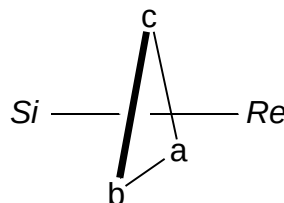
$[\alpha]_D$ / VCD

Chirality – Batman begins

(*R*) – (*S*) CIP
rules

(+) – (–)
D – L

Absolute/relative
configuration



Kinetic resolution
Asymmetric induction

Mosher esters - NMR
Mandelate esters

Sugar, amino acid,

atropoisomer

