

Partie D : STEREOCHIMIE

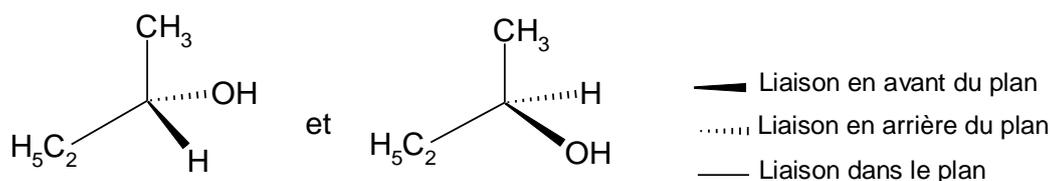
1. Généralités

La stéréochimie est l'étude des caractéristiques structurales des molécules dans l'espace et leurs effets sur leurs propriétés physiques et chimiques.

Les groupements reliés à un atome de carbone tétra substitué, se disposent dans l'espace de manière à former des angles de valence de $109^{\circ}28'$.

Exemple :

Le butan-2-ol peut être représenté sous les deux formes ci-dessous, les atomes et les groupements d'atomes sont disposés de manière différente dans l'espace. Ce sont deux stéréoisomères.



Des isomères (de même constitution) sont appelés stéréoisomères lorsqu'ils ne diffèrent que par la disposition de leurs atomes dans l'espace. On distingue :

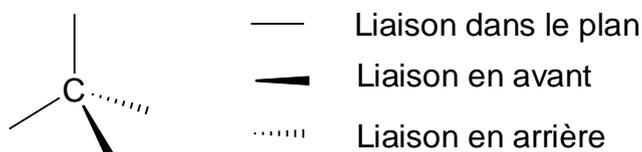
- les stéréoisomères de conformation
- les stéréoisomères de configuration

2. Représentation des structures spatiales

Pour représenter les stéréo-isomères, on utilise différents modes de représentations tridimensionnelles : projective, Newman et Fischer, semi-perspective (cas des cycles).

2-1- Représentation en projective (ou représentation de CRAM)

Etant donné le caractère tridimensionnel des molécules, on représente les liaisons selon les trois dimensions de l'espace. Le carbone (sp^3) étant tétraédrique (situé au centre d'un tétraèdre), les quatre liaisons, qu'il forme sont représentées de la façon suivante :

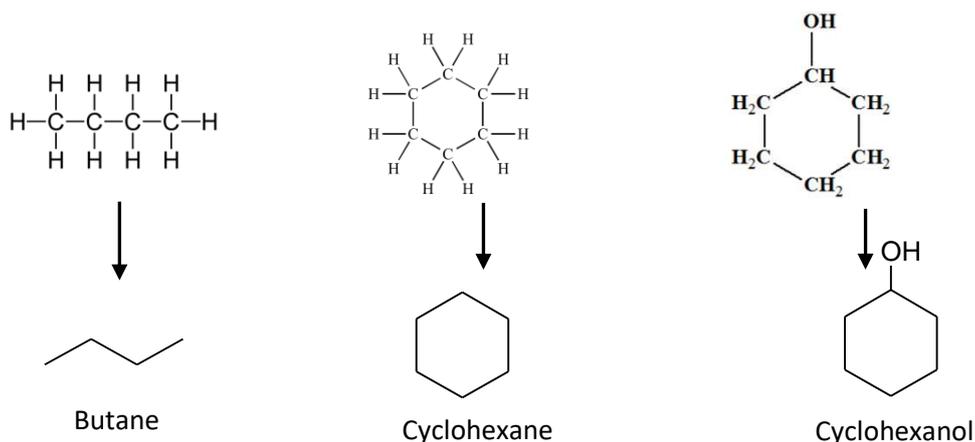


2-2- Représentation en perspective ou topologique (ou simplifiée)

Dans ce type de présentation on dessine des segments dont les bouts et les croisements indiquent la présence des carbones, les hydrogènes liés aux carbones ne sont pas représentés. Par contre on fait apparaître les hétéroatomes et les hydrogènes liés aux hétéroatomes.

Ce mode de représentation est surtout utilisé pour les cycles car il est pratique et permet une visualisation rapide de la distribution spatiale des substituants

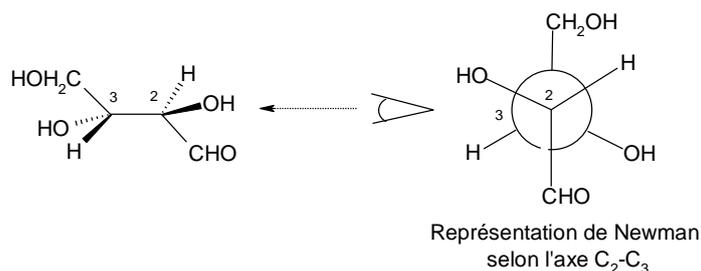
Exemple



2-3- Projection de Newman

Pour dessiner la molécule selon Newman, il faut considérer un axe formé entre deux atomes adjacents, et on effectue une projection de la molécule sur un plan perpendiculaire à cet axe. L'atome de devant est représenté par un point, celui de derrière par un cercle.

Exemple :



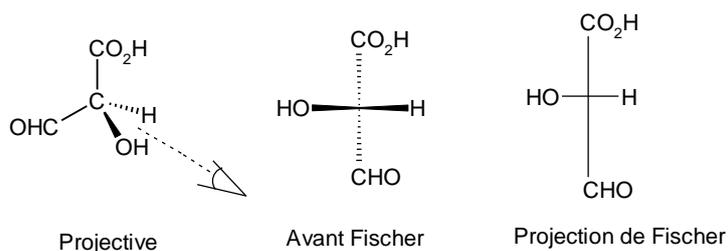
2-4- Projection de Fischer

Dans la représentation de Fischer, les liaisons sont représentées par des traits pleins, horizontaux et verticaux, selon les conventions suivantes :

La chaîne principale doit être projetée à la verticale. L'atome de carbone, qui porte l'indice le plus bas dans la nomenclature (le plus oxydé), est placé en haut du trait vertical.

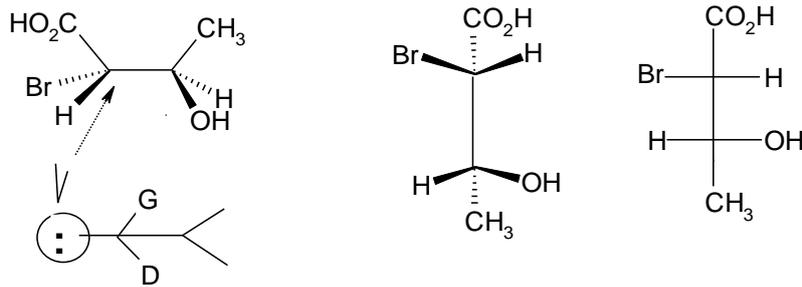
Le trait horizontal représente les liaisons en avant du plan.

Exemple



Avant la projection de Fischer, il faut regarder la molécule de telle façon que :

- la chaîne projetée à la verticale, soit orientée derrière le plan (ou dans le plan)
- la chaîne projetée à l'horizontal soit en avant du plan



La représentation de Fischer est très pratique pour représenter des molécules possédant plusieurs carbones asymétriques.

3. Définition - Isométrie stérique ou stéréoisométrie :

L'isométrie stérique ou stéréoisométrie, concerne les isomères qui ont la même formule semi-développée (même connectivité entre les atomes), mais pas le même réarrangement des atomes ou groupes d'atomes dans l'espace. Cette isométrie peut être de **conformation** ou de **configuration**.

3-1- Isométrie conformation

On appelle isomères de conformation, conformères, ou encore rotamères, les molécules qui ne diffèrent les unes des autres que par une ou plusieurs rotations autour d'une **liaison simple**. Cette rotation est très rapide à cause de la faible barrière d'énergie qui sépare les conformations.

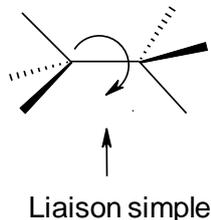
Souvent les conformères n'ont pas la même énergie, **certains sont plus stables que d'autres**.

L'interprétation des propriétés des composés, en termes de conformations constitue **l'analyse conformationnelle**.

3-2- Analyse conformationnelle

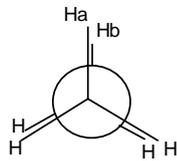
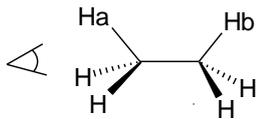
C'est l'étude de la variation d'énergie d'une molécule en fonction des rotations autour des liaisons, ainsi que la recherche de conformations stables.

a. Conformations en série acyclique



Par rotation autour de la liaison simple on cherche toutes les conformations possibles

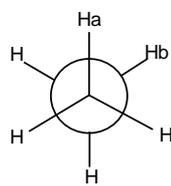
Exemple : Cas de l'éthane $\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_3$



éclipsée

1

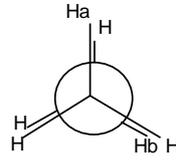
$$\theta = 0^\circ$$



décalée

2

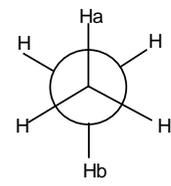
$$\theta = 60^\circ$$



éclipsée

3

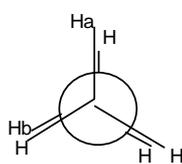
$$\theta = 120^\circ$$



décalée

4

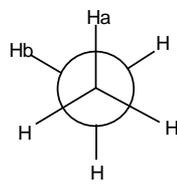
$$\theta = 180^\circ$$



éclipsée

5

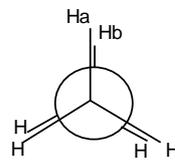
$$\theta = 240^\circ$$



décalée

6

$$\theta = 300^\circ$$



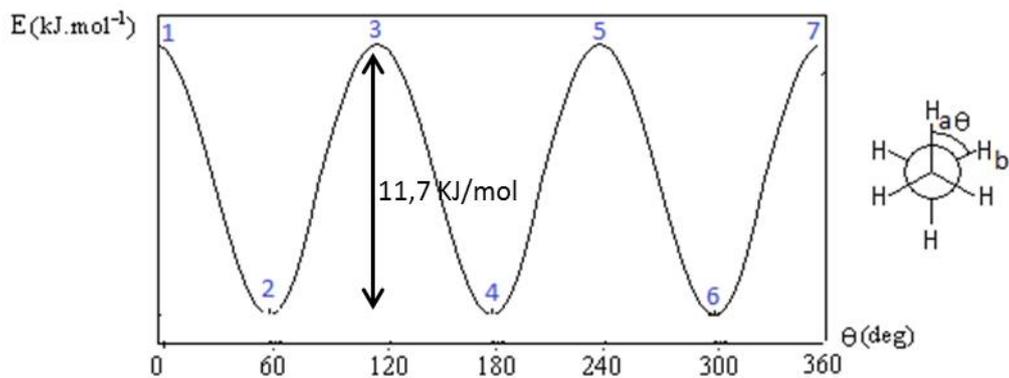
éclipsée

7

$$\theta = 360^\circ$$

θ est l'angle formé entre deux plans (HaCaCb et HbCbCa) qu'on appelle **angle dièdre**

Diagramme énergétique :



Energie potentielle de la molécule d'éthane en fonction de l'angle dièdre

On constate qu'il y a deux conformations caractéristiques pour l'éthane, la forme éclipsée et la forme décalée. La forme décalée est la plus stable car il y'a moins d'interactions stériques entre les hydrogènes.

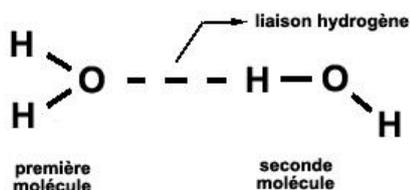
À une température de 25°C, il y'a 100 conformères décalés pour 1 éclipsée.

b. Cas particulier : La liaison hydrogène

La liaison hydrogène est une liaison qui se fait entre un hydrogène lié à un hétéroatome électronégatif (O, N, S) et un autre hétéroatome électronégatif (O, N, S, halogène).

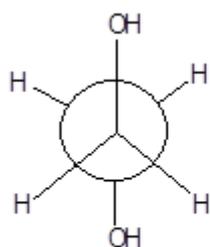
Exemple :

- Cas des molécules de H₂O

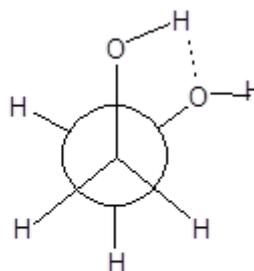


- Cas de l'éthane-1,2-diol

La forme la plus stable de l'**éthane-1,2-diol** n'est pas le conformère anti, contrairement au cas du butane, mais le conformère **décalé droite**, à cause de la liaison hydrogène qui stabilise ce conformère.



Conformère décalé **Anti** ($\theta = 180^\circ$)

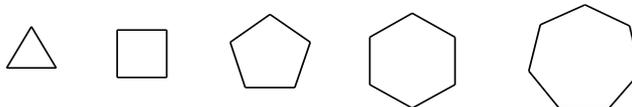


Conformère décalé **Gauche** ($\theta = 60^\circ$)

c. Conformations en série cyclique

A partir de trois carbones, une chaîne peut se fermer sur elle-même et former un cycle.

Exemple :



Les composés cycliques à 6 chaînons sont les plus intéressants. Nous étudierons donc ici les dérivés du cyclohexane.

d. Cyclohexane non substitué C₆H₁₂

La représentation plane du cyclohexane est la suivante :



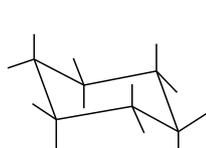
Les angles entre les liaisons carbone-carbone sont de $109^{\circ}28'$. La molécule du cyclohexane existe sous deux types de conformations :

- La conformation chaise qui est la plus stable.
- Les conformations bateau et croisée, moins stables

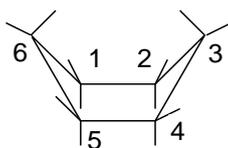
On s'intéresse dans ce cours à la représentation des conformations chaise et bateau.

e. Représentation en perspective et en Newman des conformations chaise et bateau

Représentation en perspective



Conformation chaise

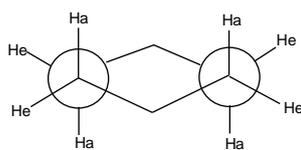


Conformation bateau

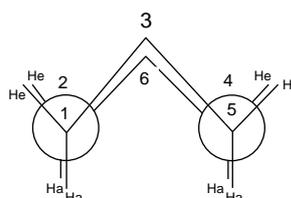


Conformation croisée

Projection de Newman



conformation chaise



Conformation bateau

H_a : Hydrogène en position axiale

H_e : Hydrogène en position équatoriale

Remarques

Dans la conformation chaise du cyclohexane, nous avons 2 types de liaisons :

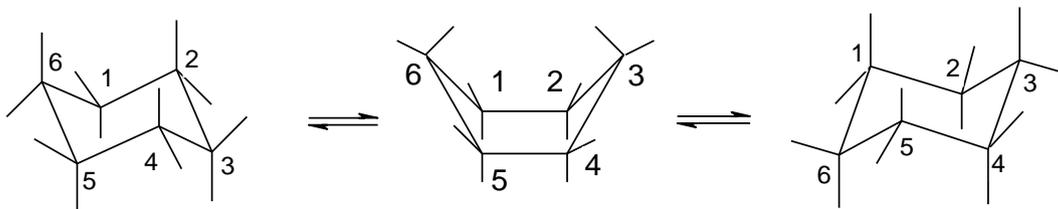
- * Liaisons axiales qui sont perpendiculaire au plan moyen du cycle (3 au-dessus et 3 au-dessous)
- * Liaisons équatoriales dont 3 orientées vers la gauche et 3 vers la droite.

f. Equilibre conformationnel

En raison des rotations autour des liaisons carbone-carbone, la conformation chaise peut s'inverser pour donner une autre conformation chaise.

Au cours de cette inversion les liaisons axiales deviennent équatoriales et les liaisons équatoriales deviennent axiales.

Le passage d'une conformation chaise à son inverse, se fait par un intermédiaire appelé « bateau ».

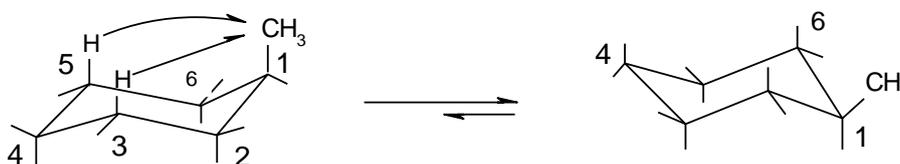


Dans le cas du cyclohexane, les deux conformères chaise ont même énergie, et comme l'inversion du cycle est très rapide, ils ne sont pas discernables (à température ambiante, la durée de vie d'une conformation est de l'ordre de 10^{-5} s)

g. Cyclohexane substitué

Cyclohexane monosubstitué

Exemple : 1-Méthylcyclohexane



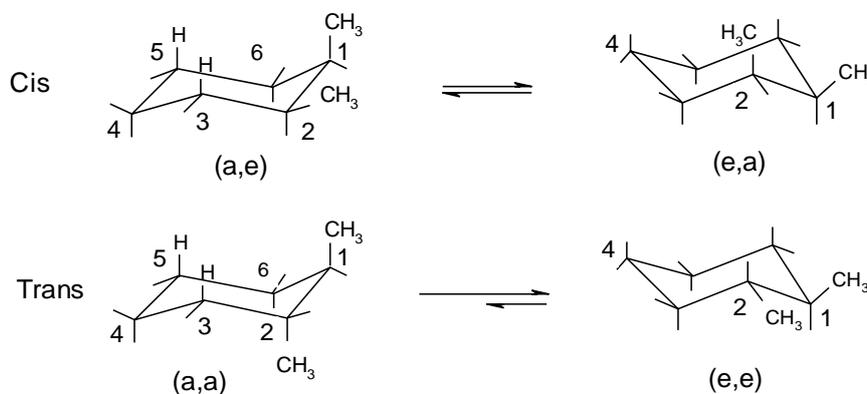
Dans le cas où le méthyle est en position axiale, on a des interactions diaxiales (**Répulsion de Van der Waals**) entre le $-CH_3$ et les H_a en position 3 et 5. Ce qui fait que les deux conformations chaises du 1-méthylcyclohexane ne sont plus équivalentes. La molécule prend de préférence la conformation dans laquelle le groupement méthyle est en position équatoriale.

Cyclohexane disubstitué

Lorsque le cyclohexane est disubstitué, on définit la relation cis-trans par rapport au plan moyen du cycle. Si les deux substituants portés par les carbones 1,2 ; 1,3 ou 1,4 sont du même côté par rapport au plan moyen du cycle, on dit qu'ils sont **cis** ; dans le cas contraire ils sont **trans**.

Exemple :

1) 1,2- Diméthylcyclohexane.



Les deux conformations chaises cis (a,e) et (e,a) ont la même stabilité, par contre la trans (e,e) est la plus stable que la trans (a,a).

Exercice : 1,3- Diméthylcyclohexane, 1,4- Diméthylcyclohexane (Voir cours et TD)

4. Isomérisation de configuration (Isomérisation optique)

On appelle stéréoisomères de configuration, des isomères dont le passage de l'un à l'autre, nécessite la rupture d'une ou plusieurs liaisons σ ou π : on distingue les énantiomères et les diastéréoisomères.

4-1- Enantiomérisation

1) L'énantiomérisation est la relation qui existe entre deux stéréoisomères, qui sont images l'un de l'autre par rapport à un miroir plan, mais non superposables. Les deux stéréoisomères sont alors appelés énantiomères, inverses optiques ou antipodes.

2) Une molécule qui est dédoublable en deux énantiomères est appelée molécule chirale.

La **chiralité** est la propriété pour un objet et son image de ne pas être superposables par rapport à un miroir plan. La chiralité est essentiellement liée à l'absence **d'éléments de symétrie**.

Un élément de symétrie est un point ou centre, un axe ou un plan par rapport auquel on peut effectuer une ou plusieurs opérations de symétrie.

Une " opération de symétrie " est le mouvement d'un objet par rapport à un élément de symétrie qui a pour résultat un nouvel objet superposable au premier.

Exemple :

-Une balle n'est pas chirale car elle est superposable à son image dans un miroir par translation, elle est « achirale ».

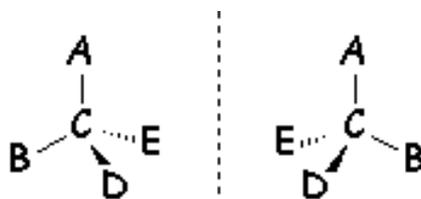
-La main droite et la main gauche sont non superposables par translation ou par rotation, elles sont « chirales ».

3°) L'énantiomérisation peut être due à un centre de chiralité, un axe de chiralité, ou un plan de chiralité.

(Dans ce module, on se limitera à l'étude du centre de chiralité appelé aussi centre asymétrique, et plus particulièrement au carbone asymétrique).

a. Propriétés des énantiomères – Isomérisation optique

Un atome de carbone portant 4 substituants différents constitue un système chirale auquel correspondent deux isomères.

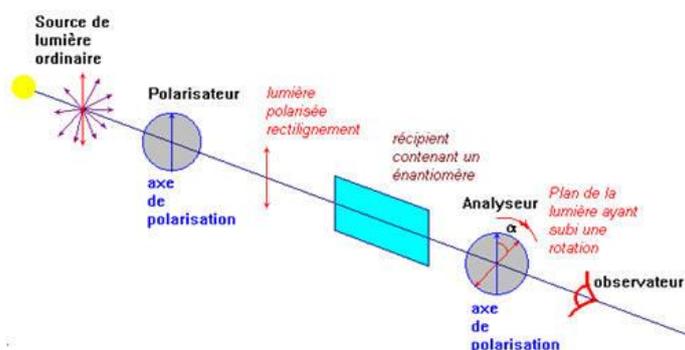


Ces deux isomères sont appelés énantiomères. Les distances interatomiques entre les différents substituants étant les mêmes dans les deux cas, les propriétés physiques et chimiques des deux énantiomères sont les mêmes, à l'exception des propriétés douées d'un caractère chirale.

La conséquence la plus remarquable de la chiralité est l'activité optique, appelé également le pouvoir rotatoire. Une molécule chirale peut dévier d'un angle α le plan de polarisation de la lumière polarisée qui la traverse. La

mesure du pouvoir rotatoire se fait dans un polarimètre, et permet de distinguer les énantiomères. Deux énantiomères sont optiquement actifs (on les appelle aussi isomères optiques).

Représentation schématique d'un polarimètre :



L'angle de rotation α est mesuré à l'aide d'un polarimètre. En appliquant la loi expérimentale découverte par J. B. Biot, dont l'équation est la suivante, on détermine le pouvoir rotatoire spécifique..

$[\alpha]_{\lambda,T} = \alpha / l \cdot c$	<p>α : angle de rotation observé (en degré)</p> <p>l : longueur de la cuve (en dm)</p> <p>c : concentration en substance chirale (en g/cm³)</p> <p>λ = longueur d'onde de la raie D du Na (589.3 nm) , T = 298°K</p>
---	--

L'énantiomère qui provoque la rotation du plan de polarisation de la lumière vers la **droite** a un pouvoir rotatoire positif, on dit qu'il est **dextrogyre** [noté d ou (+)], dans le cas contraire, l'énantiomère est appelé **lévogyre** [noté l ou (-)].

La séparation des deux énantiomères est appelée dédoublement ou résolution. Généralement les points de fusion des deux antipodes optiques (énantiomères) sont identiques, alors que celui du racémique est différent.

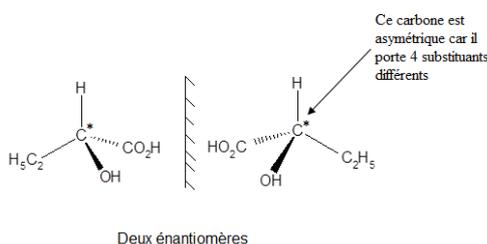
b. Mélange racémique

C'est un mélange qui contient 50% de l'énantiomère dextrogyre et 50% de l'énantiomère lévogyre. Un mélange racémique est optiquement inactif. Il est noté (+/-) (pas d'action sur la lumière polarisée), son pouvoir rotatoire est nul.

c. Enantiomérisation due à un seul carbone asymétrique :

Un carbone asymétrique est un carbone tétraédrique (hybridation sp³) portant 4 substituants différents (il est noté C*) : **C'est un centre de chiralité.**

Exemple :

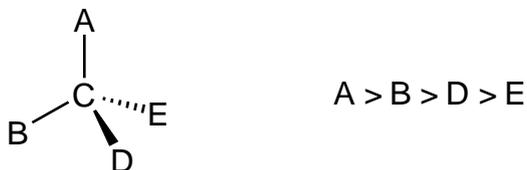


4-2- Configurations absolues R et S :

Chaque énantiomère existe sous une configuration absolue **R** ou **S**, (c.à.d. la disposition réelle des atomes dans l'espace). La nomenclature absolue R et S est fixée selon la règle des séquences de Cahn, Ingold et Prelog (règles CIP).

Règle des séquences

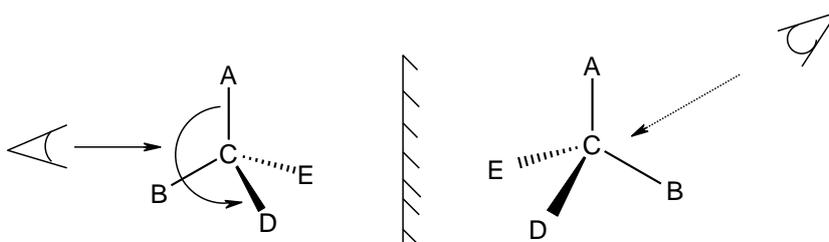
Considérons un carbone asymétrique qui porte les 4 substituants A, B, D et E :



Les substituants A, B, D, et E sont classés par ordre de numéros atomiques décroissants

L'observateur doit regarder la molécule de façon à ce que la liaison C-----> E soit vers l'arrière.

S'il voit la séquence A-----> B-----> D, tourner dans le sens des aiguilles d'une montre, la configuration absolue est dite **R** (Rectus = droite en latin). Dans le cas contraire elle est dite **S** (Sinister = gauche en latin).



Sous règle 1

Les atomes sont classés par ordre décroissant de leurs numéros atomiques (Z) :



Sous règle 2

Les substituants isotopiques sont classés selon l'ordre décroissant de leur masse atomique :



Remarques

- Pour les groupes d'atomes, la priorité est donnée à l'atome prioritaire directement lié au C* :

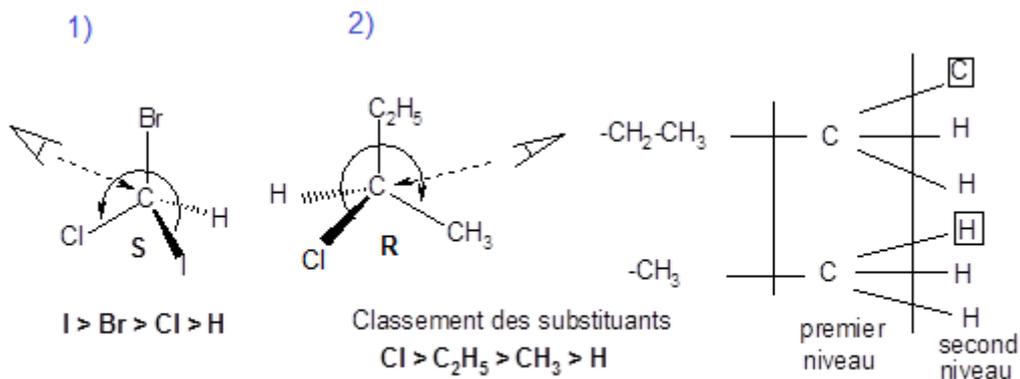
Exemple : $\text{NH}_2 \succ \text{COOH}$

- Pour les groupes de même nature, on regarde leurs degrés de substitution respectifs (2^{ème} rang, 3^{ème} rang....)

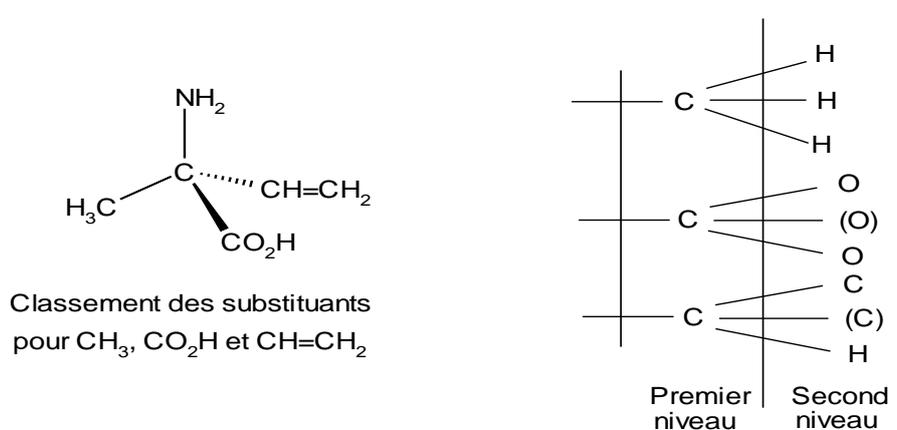
Exemple : $\text{CH}_2\text{-Cl} \succ \text{CH}_2\text{-OH}$

- Les liaisons multiples, sont considérées comme autant de liaisons simples

Exemples



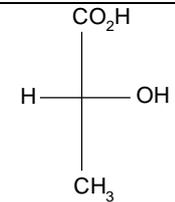
3) Config. Absolue S



- Un nombre pair de permutations entre deux substituants ne change pas la configuration absolue. Par contre un nombre impair de permutation inverse la configuration absolue **R** devient **S** et vis versa.

- Sur la représentation de Fisher, la configuration absolue se lit directement si le substituant le moins prioritaire est sur la verticale. Si ce dernier est placé sur l'horizontal, l'attribution de la configuration absolue **R** ou **S** se fait en inversant le sens de la lecture.

Exemple :

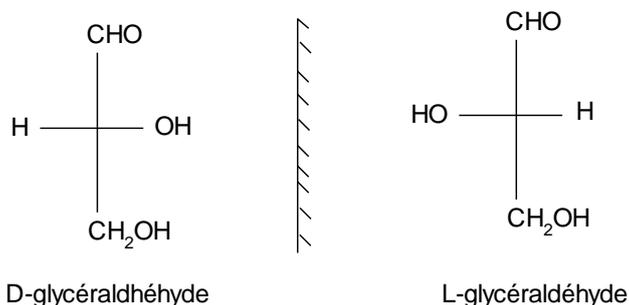
	<p>$\text{OH} > \text{CO}_2\text{H} > \text{CH}_3 > \text{H}$</p> <p>On inverse ce qu'on obtient car le dernier substituant qui est le H est sur l'horizontal.</p> <p>Conf. Absolue est R</p>
---	--

4-3- Configurations relatives D et L

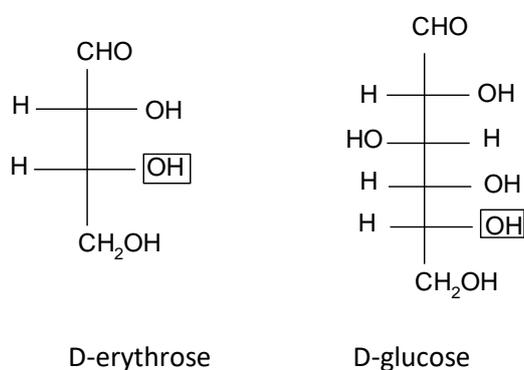
Cette nomenclature est surtout utilisée en biochimie, dans la famille des acides animés et des sucres (par rapport à une substance de référence)

*** Cas des Sucres**

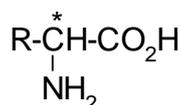
Par convention, Fischer a appelé D-glycéraldéhyde, l'énantiomère ayant le groupement OH (porté par le carbone adjacent à -CH₂OH) à droite dans la représentation de Fischer. (Le glycéraldéhyde est choisi comme référence), et son image est L.



Exemple :

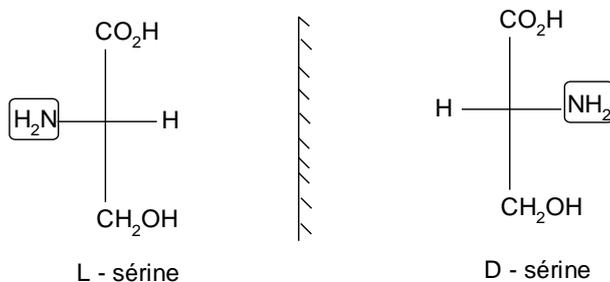


*** Cas des acides α-aminés :** c'est le L-sérine est choisie comme référence



Structure d'un Acide Aminé

Dans le cas des acides aminés, la nomenclature D et L est définie à partir de la position du groupement -NH₂ porté par la carbone adjacent à -COOH (c'est-à-dire NH₂ en α de -COOH).



Si NH₂ est à gauche dans Fischer : **L**

Si NH₂ est à droite dans Fischer: **D**

4-4- Diastéréiosométrie

On appelle diastéréiosomères, deux stéréo-isomères qui ne sont pas énantiomères.

On rencontre plusieurs cas de diastéréiosomères, on traitera ici deux cas :

1- Diastéréiosométrie σ

et 2- Diastéréiosométrie π ou éthylénique

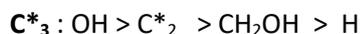
a. Diastéréiosométrie σ

Cas de deux carbones asymétriques :

En général pour une molécule, qui contient n carbones asymétriques, on a au maximum 2^n stéréoisomères de configuration.

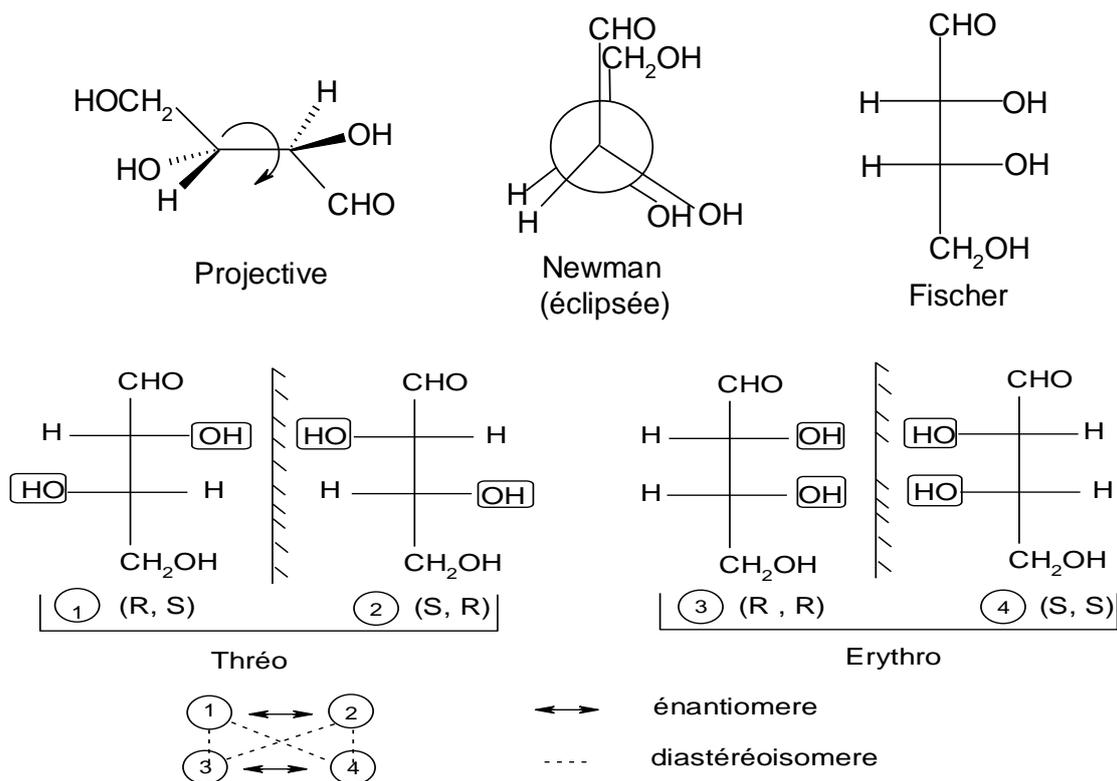
Exemples

$\text{HOCH}_2\text{-CH(OH)-CH(OH)-CHO}$ Classement des substituants



On a deux carbones asymétriques, donc il existe 4 stéréo-isomères de configuration au maximum.

Représentation en Projective, Newman et Fischer d'un seul stéréoisomère

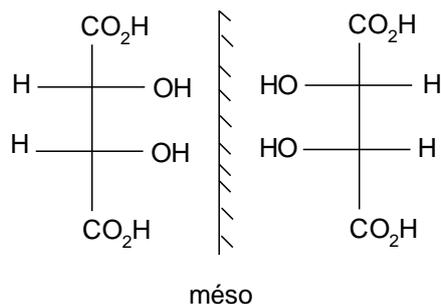


b. Configuration relative (Erythro - Théo)

En général, cette configuration est déterminée à partir de la représentation de Fischer. L'appellation **Erythro** est réservée aux composés portant deux carbones asymétriques et qui ont les substituants identiques de leurs carbones asymétriques du même côté par rapport à la chaîne principale (liaisons verticales dans Fischer). Si les deux substituants sont de part et d'autre de la verticale, la configuration est dite **Théo**.

c. Configuration Méso

Exemple : acide tartrique.



Lorsque les deux carbones asymétriques portent les mêmes substituants, l'isomère **érythro est superposable** à son image, **il est achiral** (optiquement inactif) : il existe sous une forme **non dédoublable** appelée **Méso**.

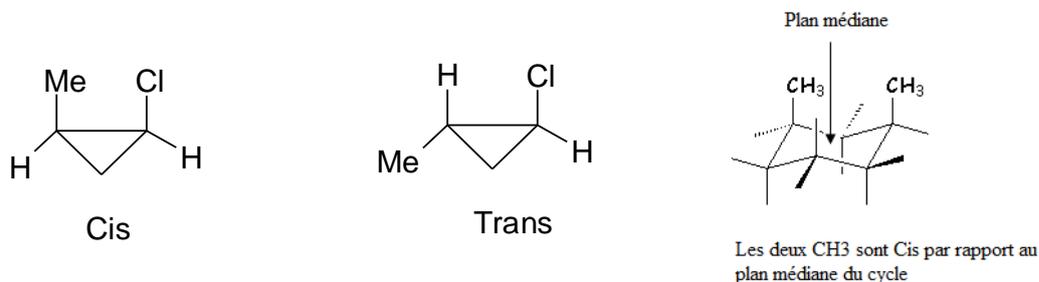
L'acide tartrique existe sous forme de 3 stéréoisomères : un Méso et deux Thréo.

d. Diastéréoisomères cis-trans

Dans les composés cycliques

Dans le cas d'un composé cyclique, les diastéréoisomères peuvent être désignés par les configurations relatives cis-trans. Lorsque les groupements prioritaires sont de part et d'autre du plan du cycle (ou de son plan médiane lorsque le cycle possède plusieurs plans) la configuration est Trans, si les deux groupements sont du même côté du plan, la configuration est Cis.

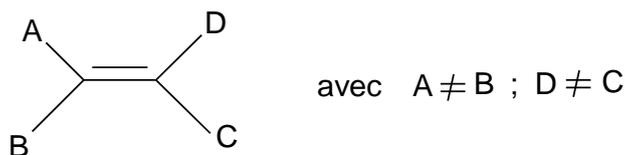
Exemple : 1-Chloro-2-méthylcyclopropane.



e. Diastéréiosométrie π ou éthylénique : isomérisme géométrique

Dans les composés contenant une double liaison, la liaison π entre les deux atomes de carbones, empêche la libre rotation autour de la liaison carbone-carbone (les deux carbones sont hybridés sp²).

Soit le composé éthylénique :

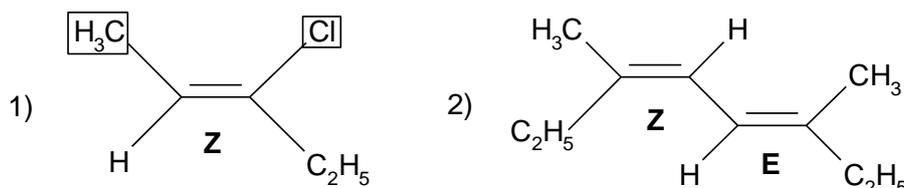


Un tel composé existe sous de deux formes diastéréoisomères qui seront désignés chacun par une configuration absolue (Z ou E).

Les substituants portés sur chaque carbone éthylénique sont classés par ordre de priorité selon la règle séquentielle de Cahn, Ingold et Prélog :

- Si les substituants prioritaires, portés par les deux atomes doublement liés, sont situés du même côté par rapport à l'axe de la double liaison, la configuration est dite **Z** (Zusammen qui veut dire ensemble en allemand).
- Si les substituants prioritaires, sont situés de part et d'autre par rapport à l'axe de la double liaison, la configuration est dite **E** (Entgegen qui veut dire opposé).

Exemple



Remarques

Dans le cas des composés éthyléniques la configuration relative **cis** ou **trans** peut être utilisée lorsque les deux carbones sp^2 portent chacun un hydrogène (cas du but-2-ène).



L'isomérisie géométrique se rencontre aussi dans le cas des oximes, cas des liaisons $C=N$ et $N=N$, on utilise les termes **syn** et **anti** au lieu de cis et trans

