

Chapitre 2 : Isomérisation et Stéréoisomérisation

Des isomères sont des espèces chimiques de même formule brute et l'on distinguera :

-Isomères de constitution : qui diffèrent par l'ordre ou la nature des liaisons.

-Stéréoisomères : dont l'ordre et la nature des liaisons sont identiques (même connectivité entre atomes), mais dont la disposition des atomes dans l'espace est différente.

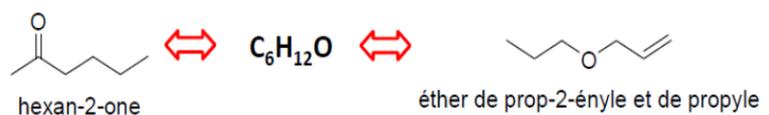
I – Isomérisation plane (isomérisation de constitution)

Ces isomérisations ne sont pas tridimensionnelles, elles sont repérables avec les **représentations planes** (semi-développée, développée, topologique... (cf fiche n°1)).

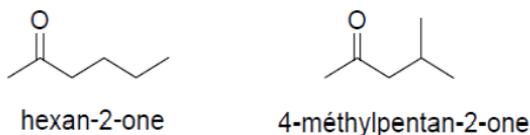
On distingue 3 types d'isomères :

-Isomères de constitution (= de fonction) : composés qui partagent la même formule brute.

Ces deux molécules ont la même formule brute (C₆H₁₂O), mais les fonctions et les chaînes sont différentes (cétone vs éther ; hexane vs propyle et prop-2-ényle).



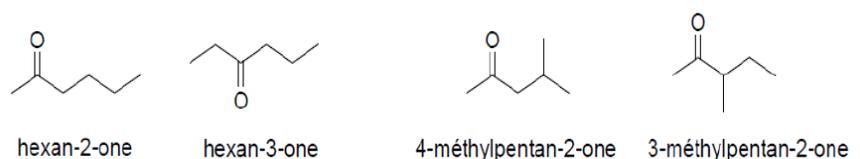
-Isomères de chaîne : composés qui partagent la même formule brute et la(les) même(s) fonction(s) chimique(s) mais avec un **squelette (une chaîne) différent**.



Ces deux molécules ont la même formule brute (C₆H₁₂O) et la même fonction (cétone), mais leurs chaînes sont différentes (hexane vs 4-méthylpentane).

-Isomères de position : composés qui partagent la même formule brute, la(les) même(s) fonction(s) chimique(s) et le même squelette mais avec des fonctions ou des substituants sur des positions différentes.

Ces deux molécules ont la même formule brute (C₆H₁₂O), la même fonction (cétone), et la même chaîne, mais pour les molécules de gauche et de droite les fonctions et les méthyles réciproquement sont positionnés différemment.



II – Isométrie spatiale (stéréoisométrie)

Elles ne sont pas repérables avec les représentations planes (*contrairement à l'isométrie plane*), il faut donc utiliser des **représentations spatiales** (Cram, Newman, Fischer) pour les voir.

On distingue 2 types de stéréoisomères :

-Stéréoisomère de conformation (= conformère) : position dans l'espace de ses atomes constitutifs, lorsque celle-ci peut varier par suite de rotations autour de liaisons simples (σ = sigma = C-C). Le passage d'un conformère à l'autre nécessite peu d'énergie, car **modifie la structure sans casser de liaison**.



-Stéréoisomère de configuration : la disposition dans l'espace de ses atomes constitutifs change, sans tenir compte des différences liées aux rotations autour de liaisons simples. Le passage d'un isomère à l'autre nécessite beaucoup d'énergie, car on a besoin de **casser des liaisons**.

A – Stéréoisométrie de conformation

1 – Composés acycliques (= linéaires)

Il y a rotation libre autour de la liaison σ .

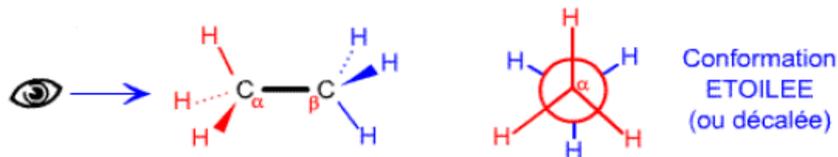
a) Molécule d'éthane : CH₃-CH₃

On distingue 2 types de conformations :

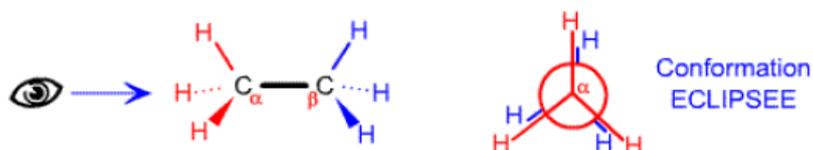
Définition : Gêne (= Encombrement) Stérique

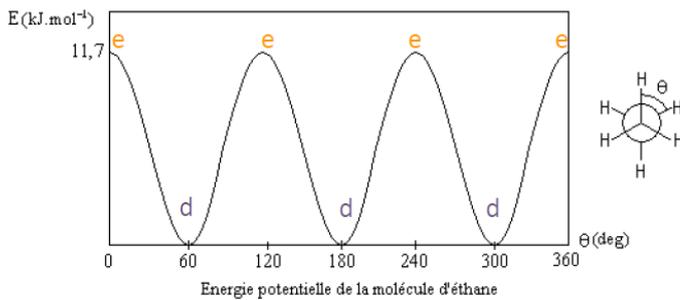
Gêne provoquée par la disposition et le volume d'une partie d'une molécule lors de l'approche d'un réactif ou d'une autre partie de la molécule.

-Conformation décalée = étoilée : les atomes sont les plus **éloignés** les uns des autres (pas superposés en vue de Newman). C'est le conformère **le plus bas en énergie, le plus stable** (car avec le minimum d'interactions, une faible gêne stérique), donc *majoritaire*. Sur le diagramme, (d) est au minima d'énergie.



-Conformation éclipsée : les atomes sont les plus **proches** les uns des autres (superposés en vue de Newman). C'est le conformère **le plus haut en énergie, le moins stable**, (car avec le maximum d'interactions, une grosse gêne stérique), donc *le plus rare*. Sur le diagramme (e) est au maxima d'énergie.



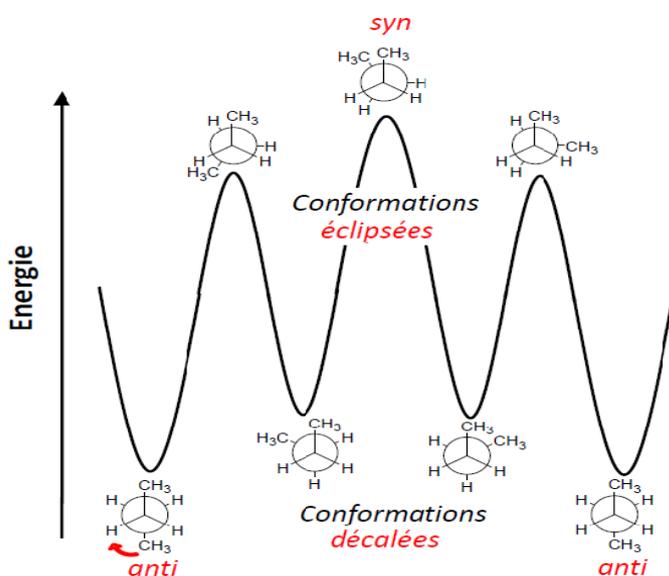


L'angle dièdre θ : paramètre pour évaluer la variation d'énergie potentielle associée à la déformation moléculaire par rotation interne.

b) Molécule de butane : CH₃-CH₂-CH₂-CH₃

Le cas se complique car les deux C centraux ne sont plus accrochés à trois atomes H équivalents mais à deux H et un CH₃. Les groupements CH₃ sont plus encombrants. La gêne stérique est donc maximisée entre deux CH₃.

On a 4 types de conformations (de la plus stable à la moins stable (cf diagramme)) :



-Anti : la plus stable, les deux CH₃ sont **opposés** (le minimum de la gêne stérique).

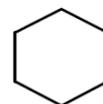
-Décallee = Étoilée : un peu moins stable, les deux CH₃ sont plus proches.

-Éclipsée : encore moins stable.

-Syn : la moins stable, les deux CH₃ sont **adjacents** (le maximum de la gêne stérique).

L'augmentation de l'encombrement stérique génère une surcharge énergétique dans les conformations éclipsées.

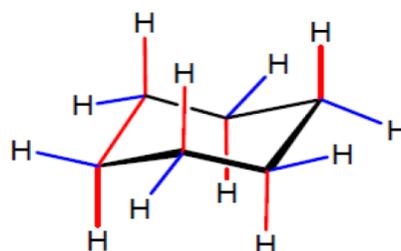
2 – Composés cycliques : cyclohexane et dérivés



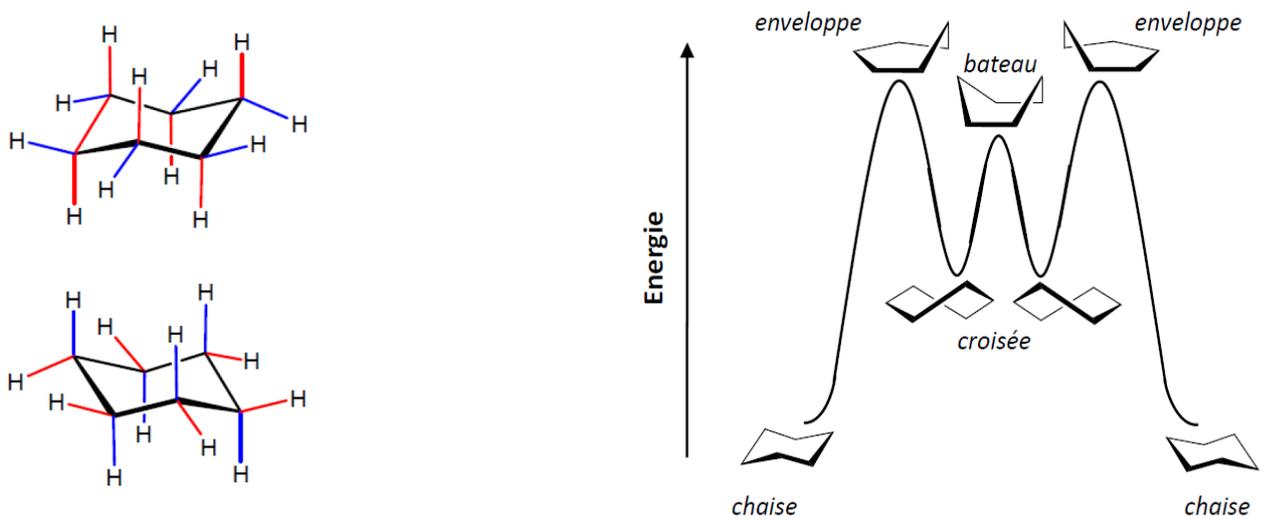
Tous les atomes de carbone sont hybridés sp³ (géométrie tétraédrique). Pour respecter les angles au centre (109,25°), il faut limiter l'encombrement stérique et relâcher la tension de cycle, le cyclohexane n'est donc pas plan.

Les **conformères de type chaise** sont les plus stables et représentent environ 99% de la population.

Sous sa forme chaise le cyclohexane présente deux types d'hydrogène : ceux en position **axiale** (**verticale** par rapport au cycle, en **rouge**) et ceux en position **équatoriale** (**horizontale** par rapport au cycle, en **bleu**).

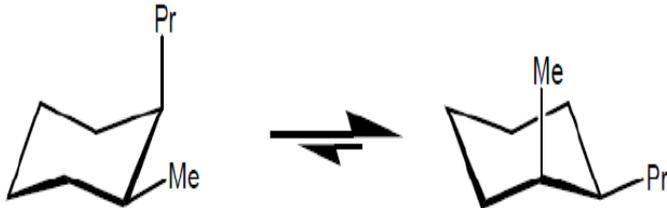
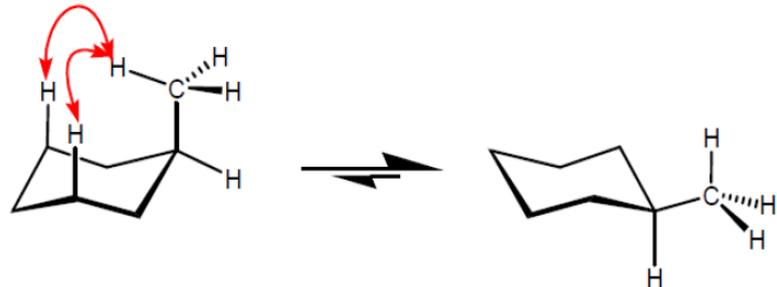


En passant d'une chaise à l'autre, les positions s'échangent : les substituants qui étaient en position équatoriale passent en axiale en passant par d'autres conformères : enveloppe, croisée, bateau.



Si on a la présence de **substituants** sur le cycle, la structure la plus basse en énergie correspondra à celle où le maximum de substituants est en position équatoriale (car on a moins d'encombrement stérique).

Si la règle précédente n'est pas respectée, on a une **déstabilisation** en position axiale à cause d'interactions 1,3-diaxiales.

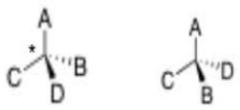


Plus le **substituant** est **volumineux** plus la déstabilisation est importante, il est donc préférable que le substituant le plus volumineux soit en position équatoriale.

C'est donc la 2ème molécule qui est la plus stable (Me = Methyl = 1C, Pr = Propyl = 3C).

B – Stéréoisomérisation de configuration

On a deux cas présentés ici autour de centres stéréogènes :



-Stéréoisomères de configuration ABSOLUE dus aux carbones asymétriques (C^*) : atome de carbone dans un environnement asymétrique (hybridé sp^3 avec quatre substituants A, B, C, D différents).



-Stéréoisomères de configuration RELATIVE dus aux doubles liaisons ($C=C$) : double liaison substituée par au moins deux groupes différents sur chaque atome de carbone (ici A et H/ B et H).

Problème : Dans les deux cas, les deux molécules ont la même formule brute, la même formule développée (donc la même connectivité), mais une structure 3D différente, comment les nommer ?

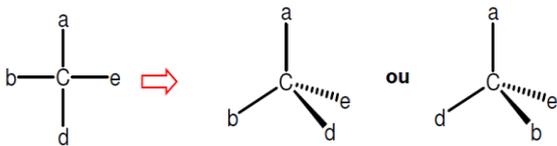
1 – Configuration absolue (= R/S)

a) Généralités

Elle concerne les molécules qui possèdent un **atome hybridé sp^3 tétraédrique asymétrique**, c'est-à dire qui est lié à quatre groupements de nature différente.

Les exemples les plus couramment rencontrés concernent le **carbone** mais peuvent également s'appliquer au **souffre** et au **phosphore**.

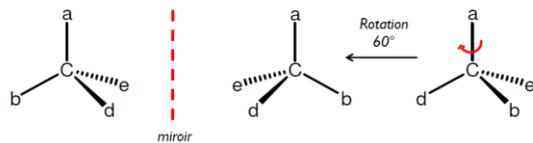
RQ : Pas à l'**azote**, sauf dans le cas des ammoniums ($=NH_4^+$).



Il existe seulement **deux configurations possibles (R et S)** pour un carbone asymétrique. Pour passer de l'une à l'autre, il est nécessaire de **casser ou d'interchanger** deux liaisons.

RQ : La **rotation autour des liaisons** et l'**angle de vue** n'ont pas d'effet sur la configuration absolue.

Définition : Énantiomères
Deux molécules qui sont non-superposables mais images l'une de l'autre dans un miroir.



b) Déterminer la configuration absolue

-1ère étape : classement des 4 substituants du C^* considéré, par ordre de priorité **décroissante**, à l'aide des **règles Cahn-Ingold-Prelog (CIP)**.

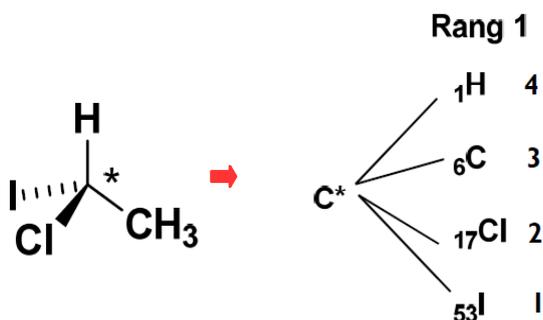
- : REGLE N°1 :-

***Définition :** « Un ordre de priorité des atomes et des groupements (A, B, C et D) est établi par valeur décroissante du numéro atomique Z (et du nombre de masse A pour distinguer les isotopes). »

***Astuce 1 (ordre décroissant de Z) :** Irène Braqua Calmement Son Flingue, On Nous Cacha à l'Hôtel = $I > Br > Cl > S > F > O > N > C > H$.

***Astuce 2 :** Lorsqu'un H est lié **directement** au C^* , ce dernier sera toujours en **4ème position**.

***Exemple :**



On a ici un C^* lié à 4 groupements différents : un H ($Z=1$), un C ($Z=6$), un Cl ($Z=17$) et un I ($Z=53$).
L'atome prioritaire sera donc l'Iode (1), suivi du Chlore (2), puis du Carbone (3), et de l'Hydrogène (4) en dernier.

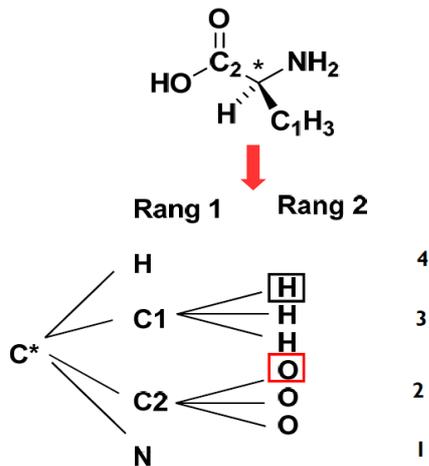
- : REGLE N°2 : -

***Définition :** « S'il y a indétermination au niveau du premier atome, il faut examiner les atomes du second rang (voire encore plus loin) auxquels la règle 1 est appliquée à nouveau. »

- : REGLE N°3 : -

***Définition :** « Dans le cas de liaisons multiples (doubles, triples), l'atome lié est répété (deux, trois fois) en faisant apparaître les atomes fictifs/fantômes) entre parenthèses. »

***Exemple :**



On a ici un C* lié à 4 groupements différents : un H (Z=1), un C1 (Z=6), un C2 (Z=6) et un N (Z=7).
 On peut donc déjà classer l'Azote (1) et l'Hydrogène (4).
 En revanche, il y a indétermination pour les 2 atomes de C au rang 1, on va donc chercher au rang 2 (**règle 2**).
 On remarque que le C1 est lié à 3H tandis que le C2 est lié de manière fictive à 3O (1 par une liaison simple et 1 autre par une liaison double, compté 2 fois (**règle 3**)).
 Or le Z de O est supérieur à celui de H, C2 est donc prioritaire sur C1.
 Nous avons donc le classement final : N(1), C2(2), C1(3) et H(4).

-2ème étape : projection sur un **plan perpendiculaire** à l'axe de la liaison C*-4 (on projette le groupement n°4 (en général l'H) en arrière du plan, avec la représentation de Newman).

-3ème étape : on parcourt les 3 autre substituants dans l'**ordre décroissant de priorité** :

-sens rotation=sens horaire >> **configuration R (Rectus)**



- sens rotation=sens antihoraire >> **configuration S (Sinister)**



Astuce : Si le groupement **le moins prioritaire** (groupement n°4) est **en avant** du plan, on peut regarder directement le sens de rotation puis on l'inverse (on saute la deuxième étape pour inverser le résultat final). Si on trouve S à la 3ème étape, on aura en réalité R.

c) Chiralité : définition et exemples

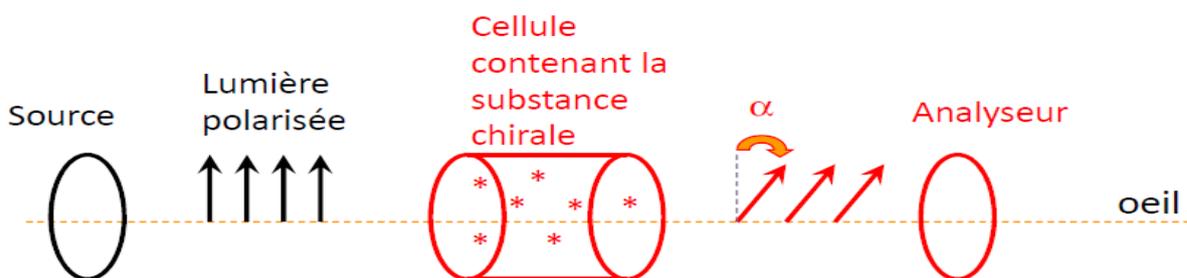
Une molécule (ou un objet) est dite « **chirale** » lorsque **son image dans un miroir ne peut lui être superposée**. Il en est ainsi pour un grand nombre de molécules d'intérêt biologique comme les sucres, les acides aminés, les acides nucléiques. Celles-ci présentent souvent une configuration bien déterminée. La vie n'aurait pas pu apparaître dans un univers symétrique.



Une molécule chirale et son image possèdent :

- les mêmes **propriétés physiques**
- les mêmes **propriétés chimiques**
- des **propriétés biologiques** différentes

Une molécule chirale a la propriété de dévier la lumière polarisée. On parle **d'activité optique** comme première manifestation de la chiralité. Ainsi, une molécule chirale sera optiquement active.



α se nomme le **pouvoir rotatoire** de la substance :

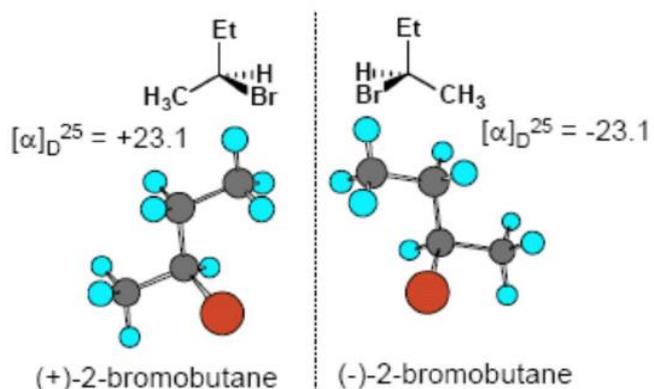
- Si α est **positif** la substance est **dextrogyre : (+)**
- Si α est **négatif** la substance est **lévogyre : (-)**

$$\text{Loi de Biot : } [\alpha]_D^{25} = \frac{\alpha}{dm \times c}$$

α — °
 dm — l x c — g.mL⁻¹

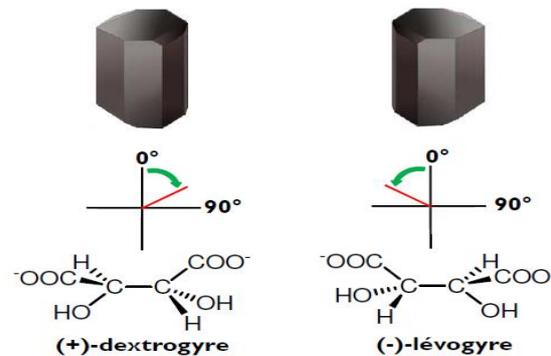
La mesure du **pouvoir rotatoire (α)** de la molécule est dépendant de la **longueur de la cellule (l)** et de la **concentration de l'échantillon dans la cellule (c)**. La grandeur caractéristique est le **pouvoir rotatoire spécifique ($[\alpha]$)** qui ne dépend plus que de la température et de la longueur de la lumière.

Deux énantiomères ont un pouvoir rotatoire spécifique de même valeur mais de signe opposé.



L'expérience de Pasteur (1849) : séparation des (+) et (-) de tartrates.

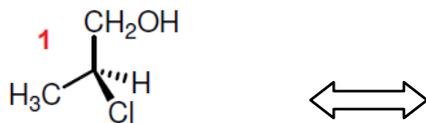
Pasteur est le premier à avoir mis en évidence la chiralité. En observant sous microscopes des sels d'acide tartrique, il s'est aperçu que certaines formes faisaient tourner la lumière dans un sens et l'autre dans l'autre sens.



Pour dévier la lumière polarisée, un objet chiral doit répondre à certains **critères d'asymétrie** :

1/ Doit posséder : au moins un **centre stéréogène (= centre chiral)**.

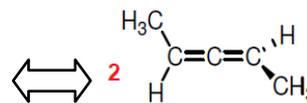
-Exemple : Étude des molécules chirales ci-dessous :



Une molécule possédant **un seul C*** est **toujours** chirale.

Atome de carbone asymétrique (ou autre atome sp^3 type P ou S)

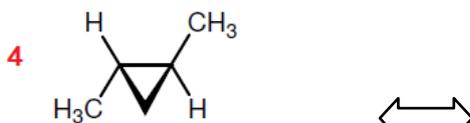
Une molécule **sans C* peut** être chirale (c'est le cas ici car il est impossible de superposer les molécules à leur image dans un miroir).



Allène à nombre pair de C=C



Enchaînement de cyclobutanes à nombre pair

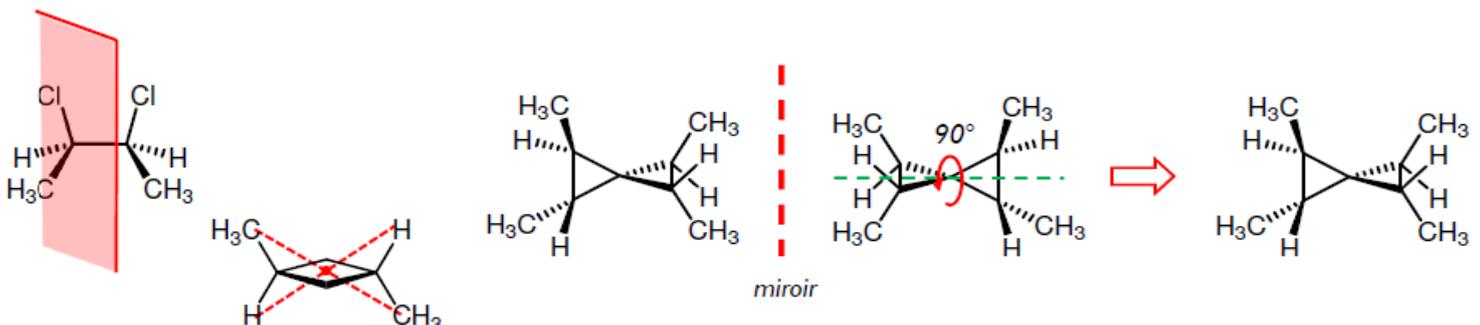


Cyclopropanes (ou époxydes) trans substitués

Une molécule possédant **plus d'un C* peut** être chirale (c'est le cas ici car il est impossible de superposer la molécule à son image dans un miroir).

2/ Ne doit posséder aucun : **plan de symétrie, centre de symétrie** ou **axe impropre**.

-Exemple : Étude des molécules achirales ci-dessous.



Différentes façons d'exprimer la chiralité

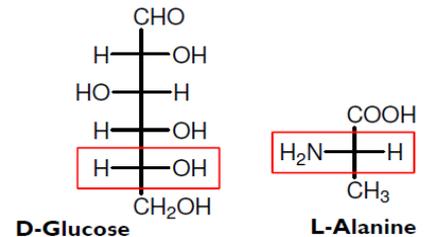
On peut donc exprimer la chiralité selon 3 critères :

-Activité optique : [dextrogyre / (+) / (d)] ou [lévygyre / (-) / (l)]

-Configuration absolue : [Rectus / (R)] ou [Sinister / (S)]

-Dénomination de Fischer : (D) ou (L), donnée par le C* de plus

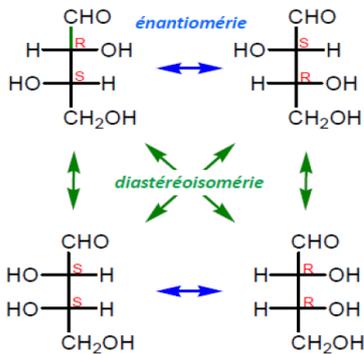
fort indice (cf biochimie et schéma)



ATTENTION ! Il est important de noter qu'un énantiomère dextrogyre ou lévygyre n'est pas forcément Rectus ou Sinister ! Ce sont 2 notions différentes : l'une décrit la déviation de la lumière (d/l) alors que l'autre n'est qu'une nomination distinctive (R/S).

Quelques définitions

Une molécule avec n atomes de C* peut avoir jusqu'à 2^n stéréoisomères.



-Diastéréo-isomères : 2 molécules non-images l'une de l'autre dans un miroir, non superposables. Terme générique, isomères de stéréochimie.

-Énantiomères : 2 molécules images l'une de l'autre dans un miroir, non superposables. Configurations totalement opposées.

-Épimères : 2 molécules dont la **configuration absolue d'un seul C*** diffère (s'emploie dans le cas où les molécules présentent plus de 2 C*).

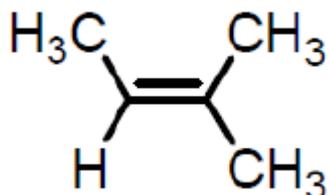
-Mélange racémique : mélange composé à parts égales (50-50) des deux énantiomères d'une substance chirale.

2 – Configuration relative Z/E

a) Généralités

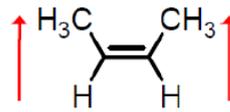
Elle concerne les molécules qui présentent une **double liaison C=C** (rarement avec les hétéroatomes) et dont les **substituants sont différents deux à deux**.

On comprend que pour passer d'un isomère à l'autre, il est nécessaire de rompre le système π de la double liaison, d'où une **demande énergétique** plus importante que lors d'un changement de conformation.

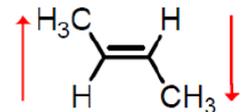


Cette double liaison ci-contre est tri-substituée par le même groupement d'atome : CH₃. Quand les substituants sont identiques d'un même côté de la double liaison, on n'a pas de configuration Z/E.

b) Déterminer la configuration relative Z/E



Isomère **Z**
(*zusammen* : ensemble)



Isomère **E**
(*entgegen*: opposés)

On reprend le principe de CIP :

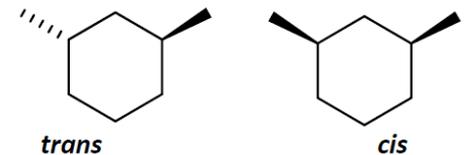
- On se place d'un côté de la double liaison : on repère le groupement avec le numéro atomique le plus faible et celui avec le numéro atomique le plus élevé.
- On trace des flèches **du Z le plus faible au Z le plus élevé**.
- On répète les 2 étapes précédentes de l'autre côté de la double liaison.

→ Si les flèches sont dirigées dans le **même sens**, la configuration est **Z (Zusammen = ensemble)**.
 → Si les flèches sont dirigées en **sens contraire**, la configuration est **E (Entgegen = contraire)**.

3 – Configuration relative CIS/TRANS

Lorsque plusieurs substituants sont placés sur un **cycle** on peut comparer la position relative des substituants par rapport au plan moyen du cycle :

- On utilisera **TRANS** si les substituants sont **de part et d'autre** du plan.
- On utilisera **CIS** si les substituants sont **du même côté** du plan.



ATTENTION ! On ne possède pas d'information sur la configuration absolue (R ou S) des carbones asymétriques, on parle bien de la configuration relative.

4 – Importance de la chiralité en chimie médicinale

Les récepteurs biologiques sont des protéines constituées d'acides aminés chiraux :

-Les deux complexes qui peuvent se former entre un récepteur et deux molécules énantiomères sont des diastéréoisomères. Ceux-ci sont caractérisés par des *énergies*, des *propriétés physico-chimiques*, des *constantes de dissociation* différentes, et peuvent impliquer des *sites d'affinité* différents.

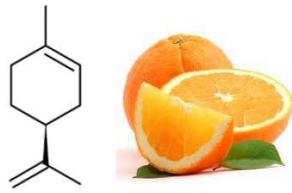
-Ils répondent différemment aux énantiomères d'une même molécule, la réponse biologique étant fonction de la nature des interactions établies.

Définitions :

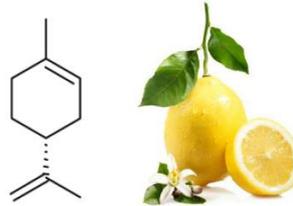
- Eutomère : énantiomère actif.
- Distomère : énantiomère qui n'a pas les propriétés recherchées. Un distomère peut être une molécule inactive (inutile) ou un composé actif (toxique).
- Rapport eudismique : rapport d'efficacité de deux énantiomères.

→ **Propriétés organoleptiques** : exemple du **Limonène**

S-limonène : odeur d'orange

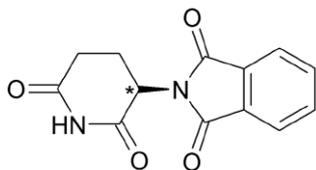


R-limonène : odeur de citron

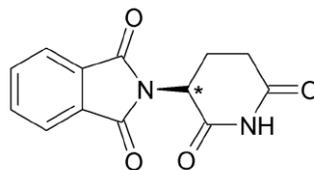


→ **Propriétés thérapeutiques et toxicité** : exemple de la **Thalidomide**

Prescrit chez la femme enceinte sous forme racémique dans les années 60, ce sédatif et anti-nauséux est resté tristement célèbre. On compte entre 10 000 et 20 000 enfants très sévèrement atteints. Les deux énantiomères s'équilibrent en moins de 10 minutes dans le sang.



(R)-Enantiomer
actif



(S)-Enantiomer
tératogène

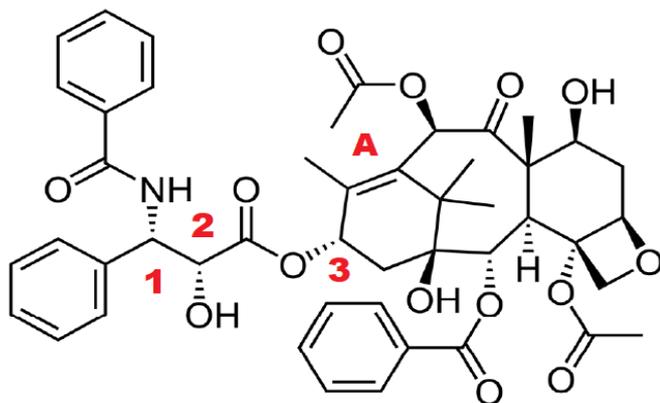


Médicaments sur le marché :

-1/3 des molécules médicaments sont chirales.

-9/10 des médicaments les plus vendus ont un principe actif chiral.

Exercice d'application



Énoncé :

Donner les **configurations absolues** des atomes de carbone 1, 2 et 3.
Donner la **configuration relative** de la double liaison de l'alcène A.

Réponses :
1 ← S
2 ← R
3 ← S
A → E

Dédicaces

Dédi à ma petite sœur qui semble dormir profondément à l'heure où je finis cette fiche.
Dédi à mes co-tuts' Alexsan et CyCloéXane.
Dédi à nos vieux Tristan, Tad, Lisa et Adrien.
Dédi à la familia, je vous aime bien.
Dédi à Manon qui sera la première à lire cette fiche, ça va être un régal cette année.
Dédi à Aubergine.
Dédi aux dracénois, flambez tout cette année.
Dédi à ma cheville droite, reviens moi vite...
Dédi aux chocolatines.
Dédi à l'œil du tigre et aux pizzas du mercredi soir.
Et enfin dédi au poète niçois, Elio Barbier.