

**Université de Batna 2 /Faculté de médecine / Département de Médecine /**

**1<sup>ère</sup> Année de médecine / Année universitaire : 2024-2025**

**Module de Chimie**

**Partie II : Chimie Organique**

# **Chapitre II : Stéréochimie et isomérie**

**Professeur : BENAÏSSA Ouahiba**

**OBJECTIFS :** À la fin de ce chapitre l'étudiant doit être en mesure de :

- ✓ Savoir que les atomes constituant une molécule peuvent s'assembler de différentes façons (isomérisation) et qu'ils s'ils sont liés les uns aux autres selon le même enchaînement, ils peuvent être dans une disposition géométrique différente (Stéréoisomérisation).
- ✓ Différencier entre les types d'isomérisation
- ✓ Identifier la chiralité
- ✓ Comprendre l'effet de la stéréochimie sur les propriétés physiques et biologiques

## INTRODUCTION :

La stéréochimie, est une sous-discipline de la chimie ; elle implique l'étude de l'arrangement spatial relatif des atomes au sein des molécules (**stéréoisomérisation**). La stéréochimie comprend des méthodes pour déterminer et décrire ces arrangements ; ainsi que pour déterminer les effets de ces combinaisons sur les propriétés physiques et biologiques des molécules en question. Enfin, la stéréochimie joue un rôle crucial lorsqu'il s'agit de déterminer la réactivité chimique des molécules étudiées.

**I-Notion d'isomérisation :** Les isomères sont des espèces chimiques ayant la même formule brute, mais qui diffèrent par :

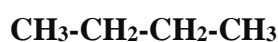
- ✓ L'ordre ou la nature des liaisons (**isomérisation de constitution**),
- ✓ Ou par la disposition des atomes dans l'espace (**stéréo-isomérisation**)

Donc on distingue deux grands types de relations d'isomérisation :

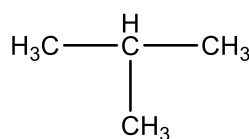
**II- L'isomérisation de constitution ou de structure :** on appelle isomères de constitution, deux molécules qui possèdent la même formule brute mais ont des formules développées planes différentes. Les **isomères** ont des propriétés physiques, chimiques et biologiques différentes. On distingue trois types d'isomérisation :

- ✓ **L'isomérisation de squelette ou de chaîne :** les atomes de carbone sont arrangés différemment dans la chaîne.

**Exemple :**  $C_4H_{10}$



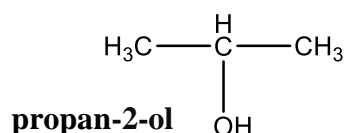
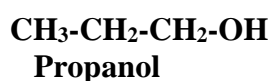
**Butane**



**isobutane**

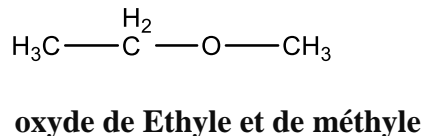
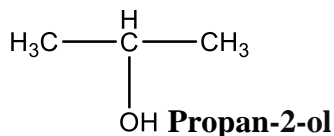
- ✓ **L'isomérisation de position :** les isomères de position ont la même fonction, mais le groupement fonctionnel ou une insaturation est porté par des carbones différents de la chaîne carbonée :

**Exemple:**  $C_3H_8O$



- ✓ **L'isomérisation de fonction** : les isomères de fonction ont des groupements fonctionnels différents :

**Exemple : C<sub>3</sub>H<sub>8</sub>O**



## **Le nombre d'insaturations**

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

Une insaturation correspond à un défaut de deux atomes d'hydrogène par rapport au composé saturé. La présence d'une insaturation dans la molécule C<sub>n</sub>H<sub>2n</sub> indique que celle-ci possède une double liaison C=C (éthylène : C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>, propène : C<sub>3</sub>H<sub>6</sub>...) ou qu'elle est cyclique (cyclopropane : C<sub>3</sub>H<sub>6</sub>, cyclohexane : C<sub>6</sub>H<sub>12</sub>...). Il peut aussi s'agir d'une double liaison C=O dans les composés contenant de l'oxygène. Quand la molécule possède des atomes autres que C et H, on peut aussi évaluer le nombre d'insaturations : Alors le nombre Ni d'insaturation est :

$$\text{Ni} = (2\text{nC} - \text{nH} + \text{nN} - \text{nX} + 2)/2$$

Avec :

**nC** : le nombre d'atomes de carbone

**nH** : le nombre d'hydrogène

**nN** : le nombre d'atome d'azote

**nX** : le nombre d'atome d'halogène

**Ni** : le nombre d'insaturations ou de cycle



A noter que le nombre d'oxygène ne rentre pas en compte dans le calcul

### III- la stéréoisomérie :

La connaissance de la géométrie des molécules nous permet d'aborder le cas des isomères possédant la même formule plane dans laquelle les atomes sont liés les uns aux autres selon le même enchainement mais dans une disposition géométrique différente. Ce type d'isomérie est appelé **isomérie stérique** ou **stéréoisomérie** (dans laquelle la position spatiale des atomes est prise en considération).

On appelle stéréoisomères deux isomères de même constitution qui ne diffèrent que par la disposition des atomes dans l'espace.

On distingue deux types de stéréoisomérie :

-  Isomérie de conformation
-  Isomérie de configuration

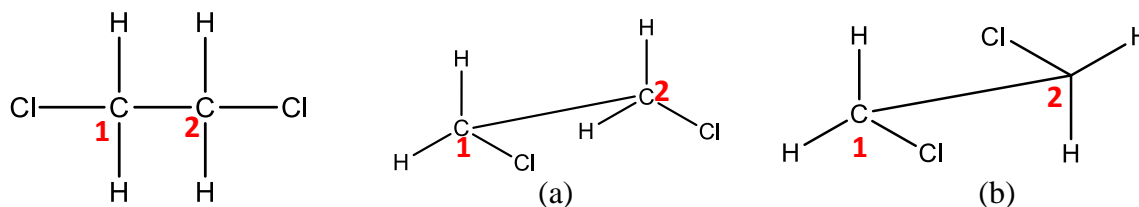
L'étude de la stéréoisomérie nécessite une représentation tridimensionnelle des molécules (représentation spatiale). La difficulté dans ce type de représentation réside dans le fait qu'il est nécessaire de dessiner les molécules dans un plan. Ce qui a amené à imaginer différents types de représentations.

#### a- Représentation perspective (la perspective cavalière) :

Une molécule représentée en cavalière. On voit très clairement et très distinctement la libre rotation qui s'opère entre deux carbones  $sp^3$ .

Le carbone, placé en bas à gauche, est supposé être en avant du plan de la feuille de papier. On regarde la molécule de la droite et un peu au-dessus.

**Exemple** : la molécule 1,2 dichloroéthane  $C_2H_4Cl_2$  est représenté de la manière suivante :



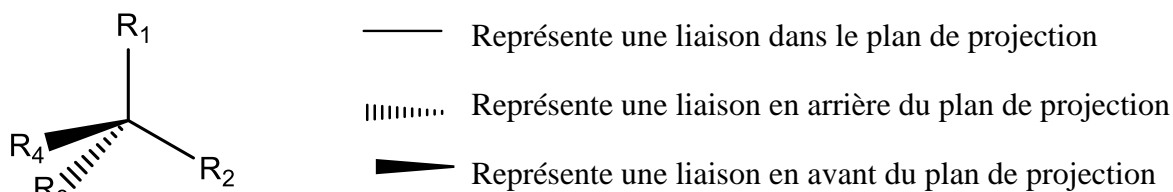
(a) Les atomes de **C<sub>1</sub>** cachent ceux de **C<sub>2</sub>** ; c'est la **formule éclipsee**.

(b) En regardant la molécule suivant l'axe **C<sub>1</sub>C<sub>2</sub>**, les atomes de **C<sub>1</sub>** forment une étoile avec ceux de **C<sub>2</sub>**; c'est la formule **étoilée** ou **décalée**

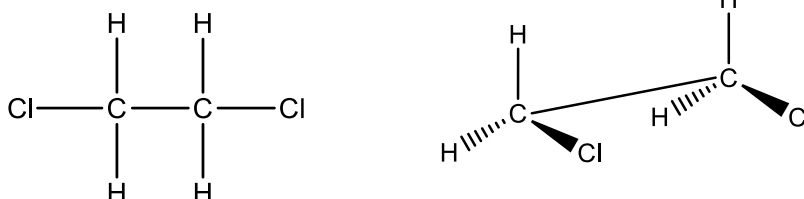
### b-Représentation projective (la convention de Cram) :

Permet la visualisation des positions relatives des groupements autour d'un atome

On distingue les liaisons dans le plan de projection et les liaisons en avant et en arrière de ce plan.



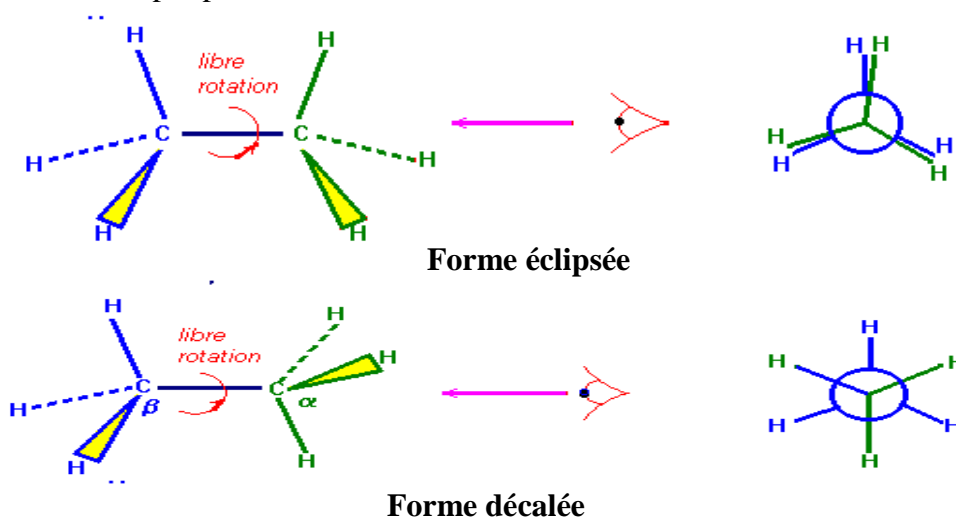
**Exemple :** la molécule 1,2 dichloroéthane  $C_2H_4Cl_2$  est représenté par une représentation de Cram comme suit :



### c-Représentation de Newman :

Cette représentation permet la visualisation de la disposition relative des liaisons formées par deux atomes adjacents, Dans cette représentation, la molécule est regardée dans l'axe d'une liaison simple C-C entre deux atomes de carbone voisins. Les liaisons issues des deux atomes sont projetées

- Les liaisons de l'atome le plus proche (de l'observateur) sont représentées par des segments partant du même point, formant des angles de  $120^\circ$ .
- Le second carbone (le plus éloigné de l'observateur), éclipsé par le premier, est représenté par un cercle. Les liaisons de cet atome sont représentées par des segments s'arrêtant à la périphérie du cercle.

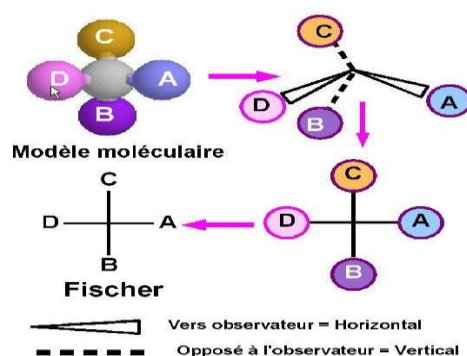


La Projection de Newman d'un composé organique permet d'étudier ses différentes conformations (on passe d'un conformère à un autre par rotation autour d'une liaison simple C-C).

### c- Projection de Fischer :

En projection de Fischer, les liaisons sont représentées par des traits pleins verticaux et horizontaux, selon les conventions suivantes :

- ✓ Les traits **verticaux** représentent les liaisons en **arrière** du plan de la figure.
- ✓ Les traits **horizontaux** représentent les liaisons en **avant** du plan de la figure.
- ✓ La chaîne carbonée la plus longue en position verticale (ses substituants dirigés vers l'arrière) avec le carbone le plus oxydé en haut (carbone n° 1 selon l'IUPAC) et à projet les substituants horizontaux en avant du plan de projection.



Cette représentation est utilisée, essentiellement en biochimie pour représenter les sucres et les acides aminés.

### III-1 - Isomérisation de conformation :

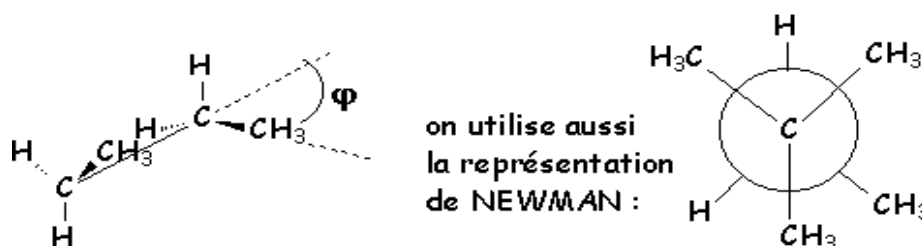
On appelle conformation d'une molécule, les diverses dispositions de ses atomes dans l'espace qui ne diffèrent que par une rotation autour d'une ou plusieurs liaisons  $\sigma$

Les différentes formes obtenues par rotation autour d'une liaison  $\sigma$  sont appelées **conformères** ou **rotamères**.

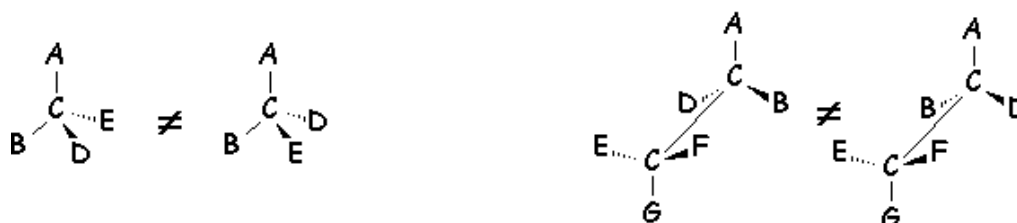
Pour une même molécule, il existe des conformations privilégiées (plus stables) que d'autres. Elles correspondent aux plus faibles valeurs d'énergie potentielle ( $E_p$ ).

### III-1 - 1-Diagramme d'énergie :

Soit la représentation suivante du butane dans l'espace :

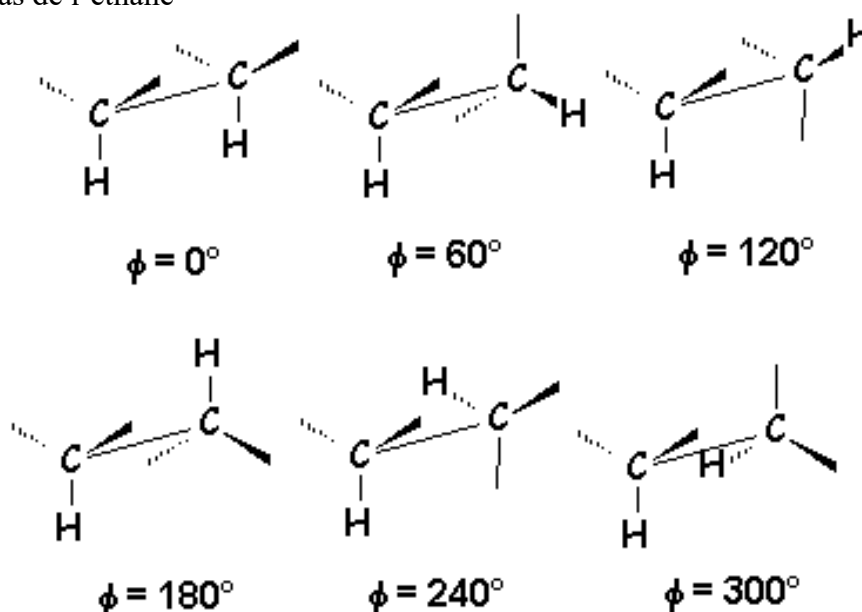


Les modifications de la géométrie résultant de la variation de l'angle  $\phi$  par rotation autour de l'axe C--C changent la conformation de la molécule. La configuration d'une molécule de constitution définie est la disposition de ces atomes dans l'espace, sans tenir compte de celles qui ne se différencient que par rotation autour d'une liaison, par exemple :



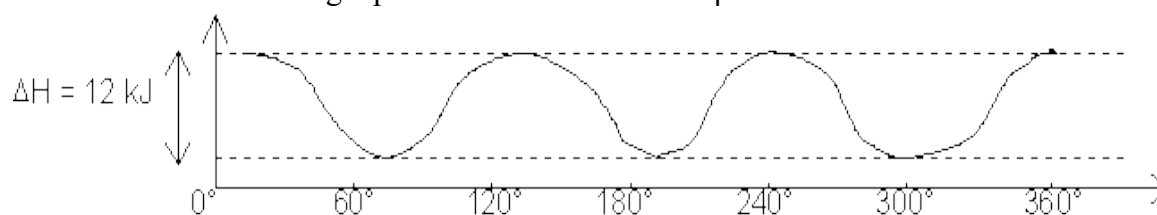
La valeur de l'énergie potentielle de la molécule varie en fonction de l'angle dièdre  $\phi$  entre deux liaisons C-H prises comme référence.

**Exemple :** cas de l'éthane



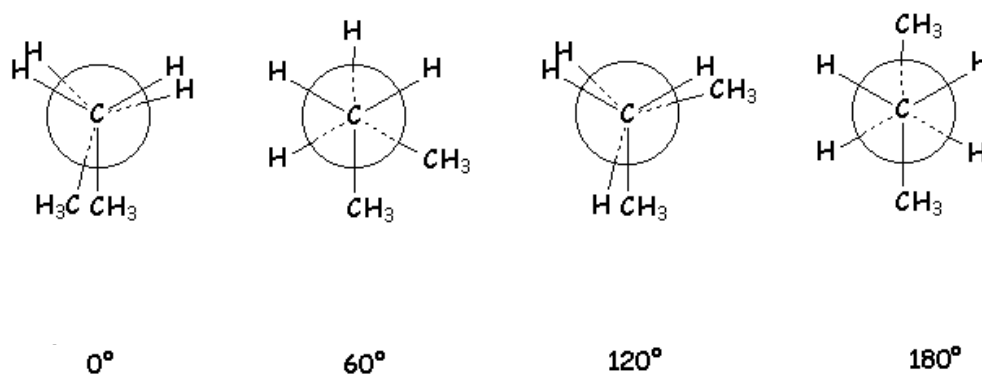
Compte tenu du rayon de van-der Waals de l'hydrogène un gêne stérique défavorise la forme éclipsée. On ajoute à cela la répulsion provoquée par le rapprochement des liaisons  $\sigma_{\text{H-C1}}$  et  $\text{H-C2}$ . La courbe donnant la différence d'énergie entre ces formes en fonction de l'angle dièdre  $\theta$ , est appelée courbe de conformation.

La variation de l'énergie potentielle en fonction de  $\phi$  est :

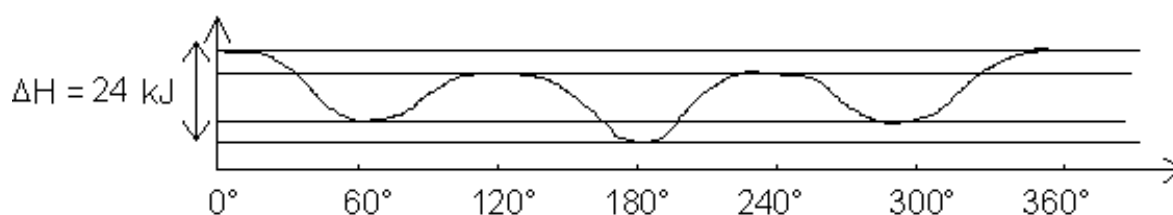


Nous avons les mêmes conformations pour  $\varphi = 0^\circ, 120^\circ, 240^\circ$  et  $360^\circ$  (**conformations éclipsées**). A  $\varphi = 60^\circ, 180^\circ, 300^\circ$ , les conformations qui sont aussi identiques, sont appelées **conformations décalées**).

**Exemple** : cas de butane, il y a quatre conformations remarquables :



La variation de l'énergie de formation est la suivante :



### III-2- Isomérisie de configuration

On appelle configuration d'une molécule, de constitution définie, la disposition de ses atomes dans l'espace (sans tenir compte des différentes rotations). On distingue deux types d'isomérisie de configuration :

- \* Isomérisie optique.
- \* Isomérisie géométrique

#### III-2-1- Isomérisie optique :

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

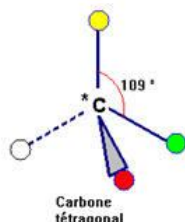
Lorsqu'une molécule n'est pas superposable à son image dans un miroir on dit qu'elle est **chirale**, dans le cas contraire elle est **achirale**. La chiralité est la propriété géométrique qui caractérise le non identifié d'un objet et son symétrique par rapport au plan. Une molécule chirale, possède toujours une propriété particulière que ne possède jamais une molécule achirale appelée activité optique ou encore pouvoir rotatoire : si elle est traversée par un faisceau de lumière polarisée, elle provoque une rotation du plan de polarisation de cette lumière.



Les molécules chirales sont des molécules qui ne possèdent ni plan ni centre de symétrie.

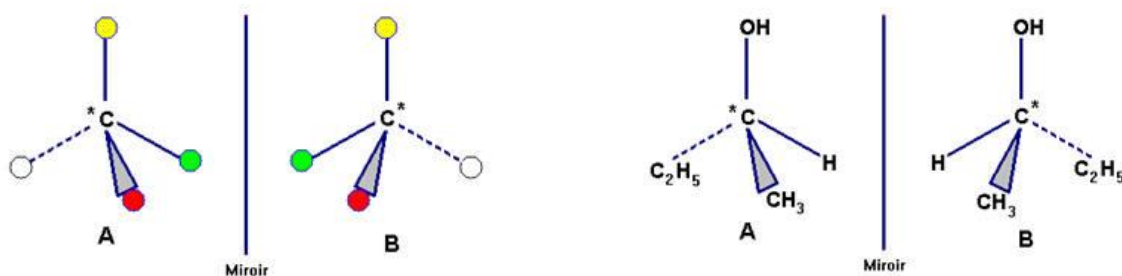
### B-Enantiométrie : Carbone asymétrique :

On appelle carbone asymétrique et on le note C\*, un carbone possédant quatre substituants différents.



L'objet d'une molécule qui contient un C\* n'est pas superposable à son image à un miroir. On dit qu'ils forment **un couple d'énantiomères** (ou **isomères optiques** ou **inverses optiques**).

Il existe alors pour la molécule C\*ABDE deux configurations distinctes, image l'une de l'autre dans un miroir plan et non séparables.



Les énantiomères présentent très souvent des propriétés physiques et chimiques identiques. Par contre les propriétés biologiques et pharmacologiques de deux énantiomères sont presque toujours différentes.

Deux énantiomères n'ont pas le même effet sur la lumière polarisée rectilignement. La solution d'une substance chirale peut faire tourner le plan de polarisation de la lumière, on dit que cette substance est **optiquement active** ou **chirale**. Elle possède un **pouvoir rotatoire**.

- ✓ Une substance qui fait tourner le plan de polarisation de la lumière dans le sens des aiguilles d'une montre est dite dextrogyre notée (+) ou d.
- ✓ Une substance qui fait tourner le plan de polarisation de la lumière dans le sens trigonométrique est dite lévogyre notée (-) ou l.
- ✓ L'angle de rotation du plan de polarisation est appelé pouvoir rotatoire.

- ✓ Deux énantiomères ont des pouvoirs rotatoires opposés. Un mélange racémique ne possède pas de pouvoir rotatoire.
- ✓ Un mélange racémique est un mélange équimolaire des deux énantiomères. Son action sur la lumière polarisée est nulle ( $\alpha=0^\circ$ ). On dit qu'il est optiquement inactif.

Dans une molécule chirale, la disposition spatiale des 4 substituants du C\* est appelée configuration absolue.

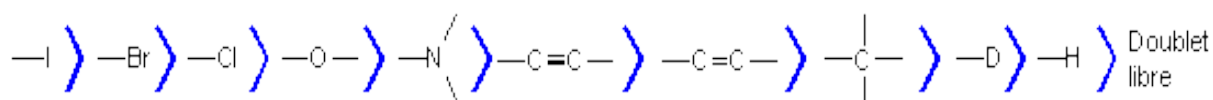
Pour distinguer les deux énantiomères d'un composé chiral, on détermine la configuration absolue du C\* de chaque énantiomère.

### C-Configuration absolue R-S :

Pour chaque carbone asymétrique, on attribue une lettre **R** ou **S** qui donne la configuration du carbone. **R** vient de *Rectus* qui signifie dans le sens des aiguilles d'une montre, **S** vient de *Sinister* qui signifie dans le sens inverse des aiguilles d'une montre. Pour établir la configuration absolue d'un carbone asymétrique, il faut utiliser les règles de **Cahn-Ingold-et Prelog**.

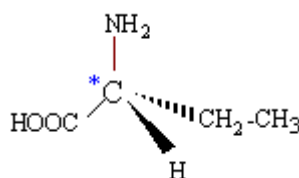
**Règles de Cahn-Ingold-et Prelog** : Les **quatre** substituants liés au carbone asymétrique sont classés selon une séquence de priorité :

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



**Exemple** : L'acide 2-amino-butanoïque.

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

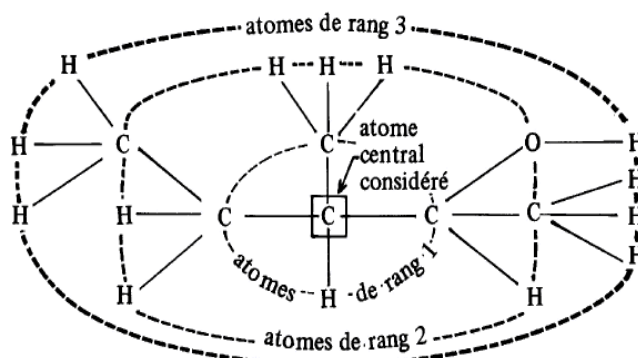


Lorsque deux atomes sont identiques au rang 1, on développe en écrivant pour chacun les trois atomes de niveau 2. Cela définit trois branches de développement sur chaque atome.

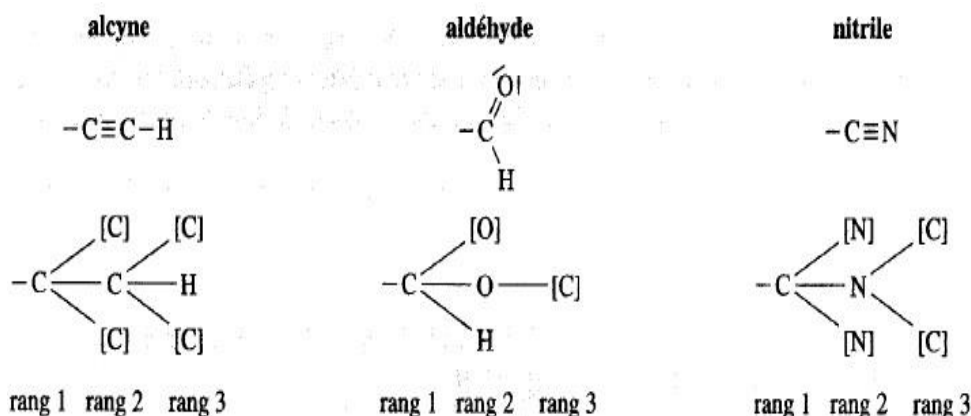
Ainsi, pour déterminer lequel du groupe éthyle ou carboxylique est prioritaire, on procède au développement suivant :

**Règle 2 :** Quand deux substituants sont liés au centre asymétrique par des atomes identiques, on compare entre eux les atomes situés à la proximité suivante (2<sup>ème</sup> rang) et on applique la règle 1 à cette proximité. S'ils sont identiques, on poursuit la comparaison dans les proximités suivantes de la ramification prioritaire (3<sup>ème</sup> rang,...ect).

Exemple : le 3-méthyl pentan-2-ol



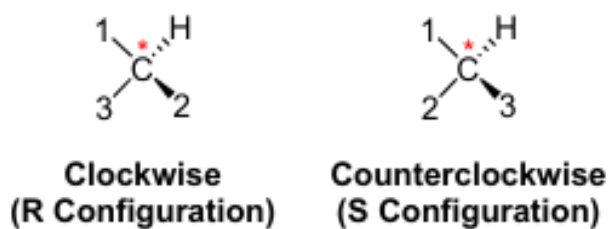
- ✓ Les liaisons multiples sont comptées comme autant de liaisons simples, et chaque atome engagé dans une liaison multiple est répété autant de fois qu'il est lié dans cette liaison :



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

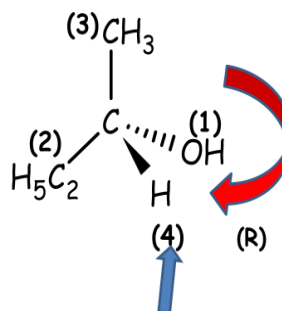
L'observateur étant placé de façon opposée à la liaison C\*-4 (le 4<sup>ème</sup> substituant est placé en arrière) :

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



Si le 4<sup>ème</sup> substituant est placé en avant, on inverse la lecture.

Exemples :

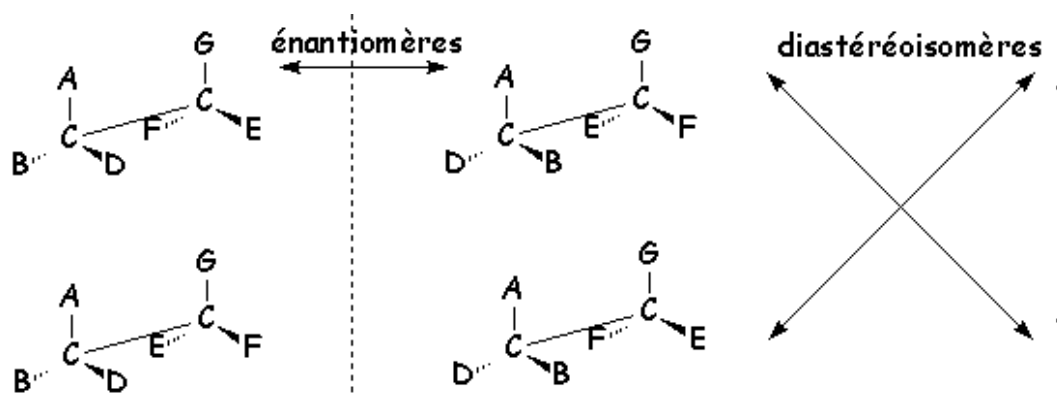


Lecture inverse, donc configuration S ← (4) Est placé en n avant

## D-Diastéréoisomérisation :

Les diastéréoisomères sont des molécules qui ont le même enchainement d'atomes, mais qui ne sont, ni superposables, ni l'image l'une de l'autre dans un miroir.

Lorsqu'une molécule présente deux centres asymétriques, il existe deux couples d'énantiomères et quatre couples diastéréoisomères, qui ne sont pas images l'un de l'autre.



Les propriétés physiques des diastéréoisomères sont différentes, ils sont donc séparables par les méthodes usuelles (fusion fractionnée, distillation, chromatographie...).

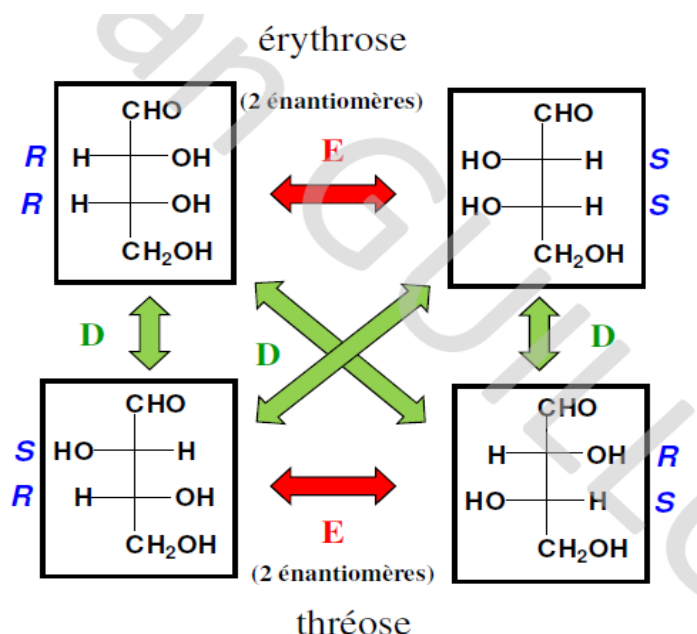
## E-Isomérisation like - unlike (précédemment érythro - thréo) :

Cette isomérisation est un cas particulier de diastéréoisomérisation, valable uniquement lorsque, dans une molécule comportant deux carbones asymétriques, chacun de ces deux carbones porte au moins deux substituants identiques deux à deux.

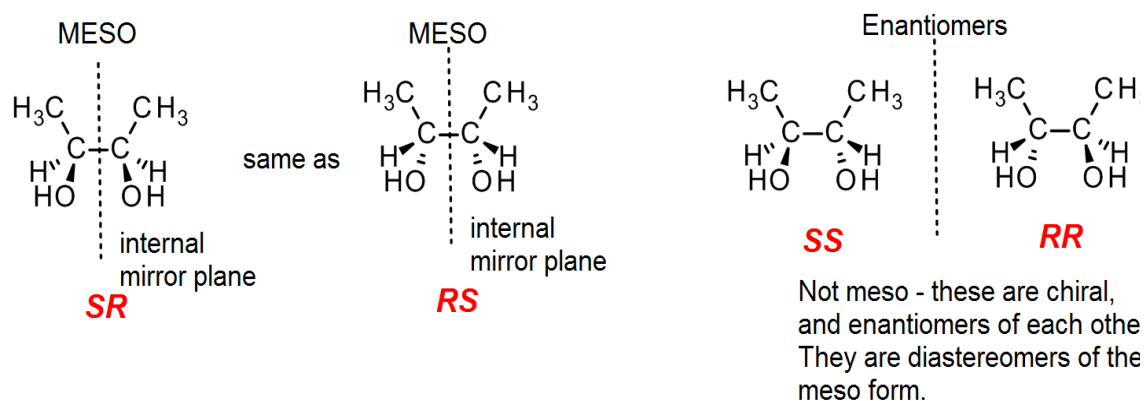
Prenons l'exemple de l'érythrose et du thréose (sucres aldéhydiques en C4), d'où vient d'ailleurs le nom de cette isomérisation :  $\text{CH}_2\text{OH}-\text{CHOH}-\text{CHOH}-\text{CHO}$ .

Lorsque les configurations absolues des deux carbones asymétriques sont identiques (RR ou SS), on parlera de diastéréoisomère *like* (*érythro*). Inversement, si les configurations absolues sont opposées (RS ou SR), on parlera de diastéréoisomère *unlike* (*thréo*).

En projection de Fischer : Quand les substituants identiques se trouvent du même côté de la chaîne carbonée, les composés sont dits érythro, si par contre ces substituants se trouvent de part et d'autre de la chaîne carbonée, ils sont dits thréo.



Dans un composé à deux carbones asymétriques portant des substituants identiques, les composés **SR** et **RS** sont superposables par libre rotation (il existe un plan de symétrie interne). Ce composé dit méso est alors **achiral et optiquement inactif**



#### IV- Isomérisme géométrique :

Ce type d'isomérisme est rencontré dans les composés possédant une double liaison ou un cycle. Il est la conséquence du blocage de la rotation autour de la double liaison (ou cycle). On dit que ces molécules sont rigides.

Si les deux carbones  $sp^2$  (double liaison) portent chacun deux substituants différents, on peut distinguer deux structures différentes non superposables appelées **isomères géométriques**.

##### IV-1- Stéréoisomérisme cis-trans :

Les composés de type  $abC=Cab$  avec  $a \neq b$  présentent deux stéréoisomères géométriques appelés **cis-trans**

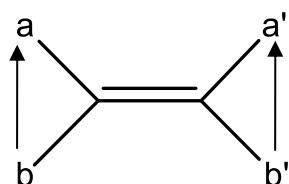


**Remarque :** pour passer de la configuration **cis** à la configuration **trans**, il faut rompre au moins une liaison.

## IV- 2- Stéréoisomérisme Z-E :

Elle généralise l'isomérisme précédente (**cis-trans**) aux composés de type **abC=Ca'b'** : Si

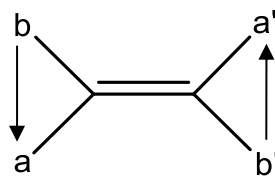
**a' > b'** et **a > b**, on distingue les deux stéréoisomères géométriques suivants :



**Z**

Zusammen

(ensemble)



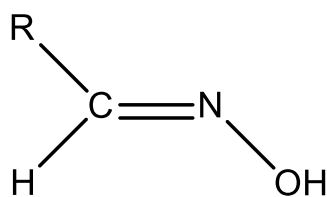
**E**

Entgegen

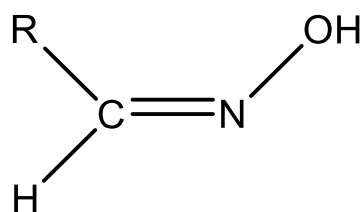
(opposé)

Ce type d'isomérisme se trouve aussi dans les composés qui ont une double liaison C=N et N=N

**Exemple :**



$R \neq H$   
"anti" ou E



$R \neq H$   
"Syn" ou Z

Le doublet libre de l'azote joue le rôle d'un substituant et il est toujours classé le dernier. Les isotopes sont classés selon leur masse atomique.