

# **CHAPITRE V**

## **ISOMERIE**

### **ET**

## **STEREOMERIE**

## A. ISOMERIE

Les molécules organiques se composent généralement par un nombre d'atomes différents (C, H, N, O, S, halogènes, P...).

Pour une même formule brute de la molécule, on peut avoir différentes formules développées. On dit qu'il s'agit des **structures isomères**.

### 1. Définition

- Formule brute : Donne le nombre des atomes présents dans une molécule.

Exemple :  $C_2H_6O$

- Formule développée : Donne la façon dont les atomes ou groupes d'atomes sont liés entre eux au sein d'une molécule quelconque.

Exemples :

Ethanol :  $CH_3-CH_2-OH$

Oxyde de méthyle :  $CH_3-O-CH_3$

Deux molécules isomères ont *même formule brute* mais ont des *formules développées différentes*.

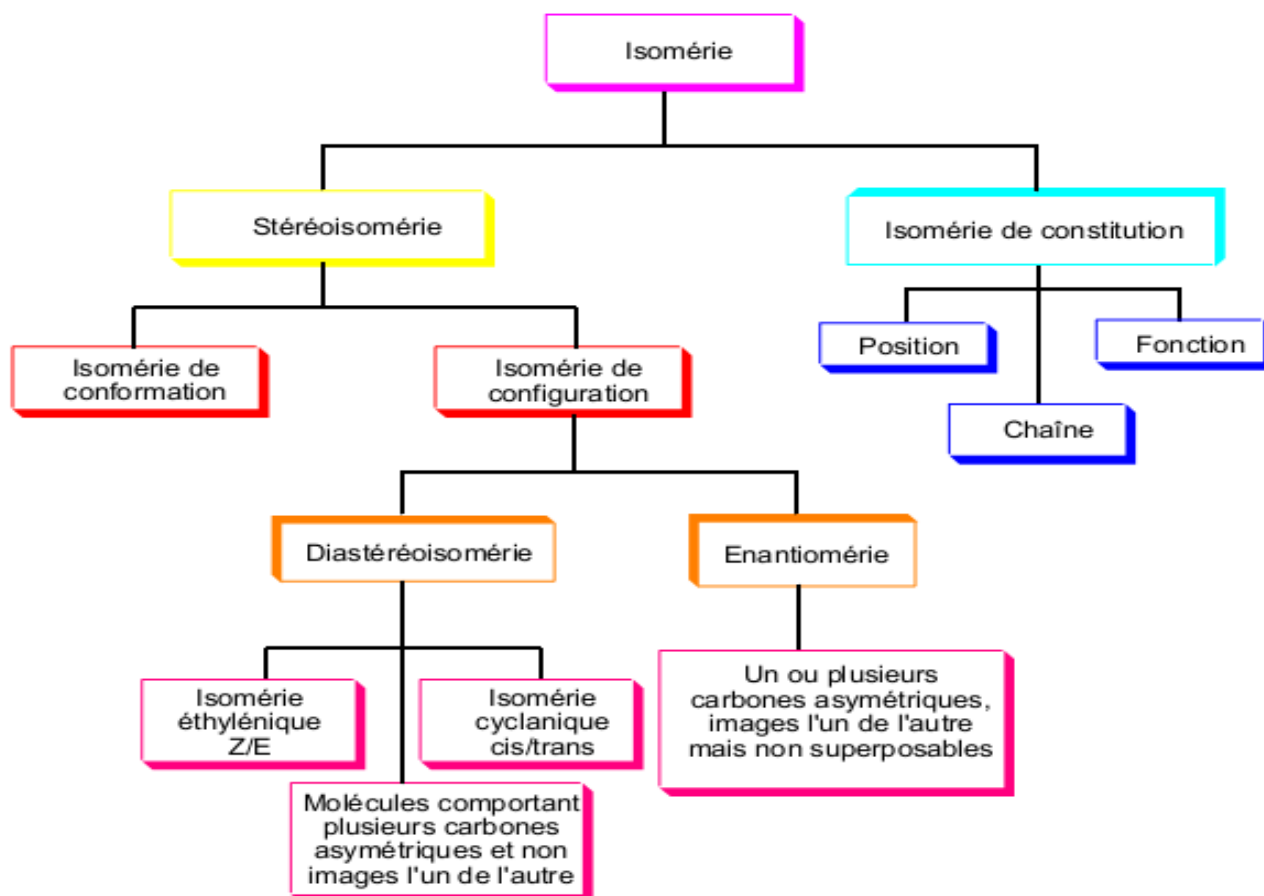
### 2. Propriétés

- Les isomères correspondent à deux molécules différentes de même formule brute.
- Deux isomères ne seront jamais superposables quelle que soit leur conformation.
- Il ne faut pas confondre "isomérisation" et "conformation".
- Les conformères correspondent à des structures d'une même molécule obtenue par rotation sans qu'il y ait rupture de liaison.

Selon les structures existantes entre deux molécules isomères, on distingue différents types d'isomérisation :

- ❖ Isomérisation plane.
- ❖ Isomérisation géométrique.
- ❖ Isomérisation optique.

- Les deux derniers types d'isomérisation sont groupés aussi sous le mot **stéréoisomérisation** ou **isomérisation stérique**.
- Une réaction chimique donne souvent naissance à un mélange de produits isomères. Le problème qui se pose, réside en leur identification et leur séparation.



## B. ISOMERIE PLANE

On passe d'un isomère à l'autre par une ou plusieurs **permutations** d'atomes ou groupes d'atomes sur des sites différents de la même structure, en **couplant des liaisons** et **en les rétablissant** sur un autre atome que celui d'origine.

On distingue trois types d'isomères plan :

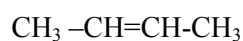
- ❖ **Isomérisation fonctionnelle**
- ❖ **Position**
- ❖ **Squelette**

### 1. Isomérisation de squelette

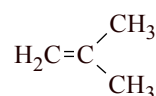
Les composés porteurs d'une même fonction mais de squelettes différents, généralement des structures ramifiées (**isomère de squelette ou de chaîne ou de structure**).

- Ces isomères de chaîne possèdent des propriétés physiques, spectroscopiques et chimiques très différentes.

#### Exemples



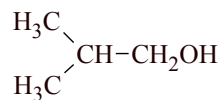
But-2-ène



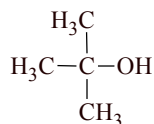
2-méthylpropène ou isobutène



Butan-1-ol ou butanol



2-méthylpropanol ou isobutanol



2-méthylpropan-2-ol ou tertiobutanol

## 2. Isomérisation fonctionnelle

- L'isomérisation fonctionnelle est présentée par deux isomères possédant des **fonctions chimiques différentes**.
- L'identification et la séparation de ces isomères est facile car ces derniers possèdent des propriétés physiques, spectroscopiques et chimiques très différentes.

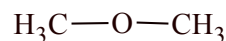
### Exemples

Soit les formules brutes suivantes :



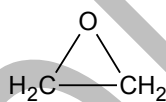
Ethanol

$T_{\text{Eb}} = 78^\circ\text{C}$ , miscible à l'eau



Diméthylether

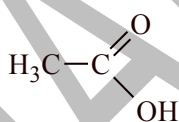
$T_{\text{Eb}} = -25^\circ\text{C}$ , non miscible à l'eau



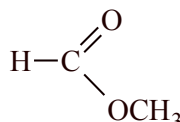
Epoxyde



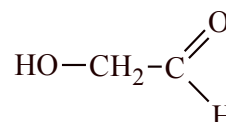
Ethénol



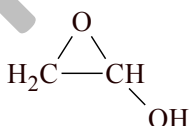
Acide éthanoïque



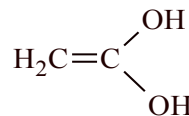
Méthanoate de méthyle



2-hydroxyéthanal



Alcool

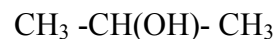


Ethèn-1,1-diol

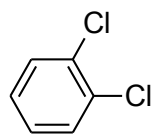
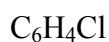
## 3. Isomérisation de position

Deux molécules qui présentent ces types d'isomérisations, ont même fonction et même squelette mais se différencient l'une de l'autre par la fonction, la position ou d'un substituant d'un groupe d'atomes (**isomérisation de position**).

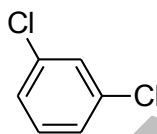
- Leurs caractéristiques physiques, spectroscopiques et chimiques sont suffisamment différentes pour permettre une identification et une séparation facile des différents isomères.

**Exemples****But-2-ène****But-1-ène****Propan-1-ol****Propan-2-ol**

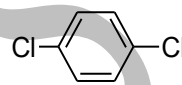
- Pour les composés aromatiques la position ortho, méta ou para des substituants dans les composés disubstitués conduit à des propriétés physiques différentes.

**Exemples****o-dichlorobenzène**

$$\begin{aligned} T_{\text{Eb}} &= 183^\circ\text{C} \\ T_{\text{F}} &= -17.5^\circ\text{C} \end{aligned}$$

**m-dichlorobenzène**

$$\begin{aligned} T_{\text{Eb}} &= 172^\circ\text{C} \\ T_{\text{F}} &= -25^\circ\text{C} \end{aligned}$$

**p-dichlorobenzène**

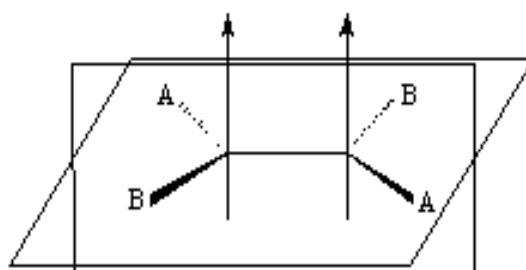
$$\begin{aligned} T_{\text{Eb}} &= 173^\circ\text{C} \\ T_{\text{F}} &= 53^\circ\text{C} \end{aligned}$$

**C. STEREOISOMERIE OU ISOMERIE STERIQUE**

- Ces isoméries correspondent à des composés qui ont même constitution moléculaire (**même fonction, même position et même squelette**) mais qui diffèrent les uns des autres par la façon dont certains groupes se situent dans **l'espace** les uns par rapport aux autres.
- Deux types d'isoméries stériques peuvent être différenciés : **l'isométrie géométrique** et **l'isométrie optique**.

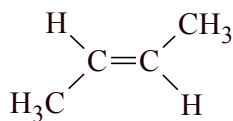
**1. Isométrie géométrique****a. Isométrie des alcènes**

- Ce type d'isomérie concerne les doubles liaisons carbone-carbone éthyléniques. Deux atomes de carbone doublement liés ne présentent **pas de libre rotation** du fait du recouvrement latéral des orbitales p et constituent un tronçon plan et rigide. Si maintenant les deux atomes de carbone portent chacun deux substituants différents, on peut distinguer deux structures différentes non superposables.

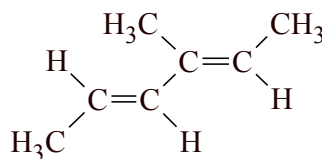


- On peut avoir l'isomérisme géométrique dans le cas d'une ou plusieurs doubles liaisons dont leurs carbones sont liés à des substituants différents.

### Exemples



But-2-ène



Hex-2,4-diène

## b. Configurations géométriques

### ❖ Définition



Les composés (1) et (2) ne sont jamais superposables. Pour identifier ces deux composés il faut donc s'accorder sur un nom qui décrit la position relative des deux substituants A et B. Les termes "cis" et "trans" utilisés en chimie jusqu'aux années 70 et encore utilisés en biochimie ne permettent pas d'identifier clairement les deux isomères si les substituants sont de même nature (ex: 2 halogènes différents ou 2 groupes alkyle), c'est pourquoi une nouvelle identification plus rigoureuse est maintenant retenue et répond aux règles de nomenclature internationale pour la chimie. Ce sont les deux configurations géométriques **Z** et **E**.

### ❖ Classification des substituants

L'identification de ces configurations repose sur les règles de Cahn, Prelog et Ingold, trois chimistes allemands, qui classent les substituants suivant un ordre de priorité.

Ainsi, si dans le composé (1), A est prioritaire devant B et A' prioritaire devant B', on retrouve les deux substituants prioritaires du même côté de la liaison C=C, alors que dans le composé (2) ces deux substituants sont de part et d'autre de la liaison C=C.

Dans le premier cas on dira que l'on a affaire à l'isomère "Z" (de l'allemand "Zusammen" qui signifie "ensemble").

Dans l'autre à l'isomère "E" (de l'allemand "Entgegen" qui signifie "à l'opposé").

Les règles de Cahn, Prelog et Ingold (CPI) définissent le mode de classement des substituants.

- ✓ **Règle 1**: Plus le numéro atomique de l'atome relié au carbone  $sp^2$  est élevé, plus le substituant est prioritaire.

**Exemple** :  $I > Br > Cl > F$  ;  $-OR > -CR_3$

- ✓ **Règle 2**: Si deux atomes ayant même numéro atomique interviennent sur le même centre d'isomérisme, on, regarde les autres atomes auquel ils sont liés et la règle 1 s'applique :

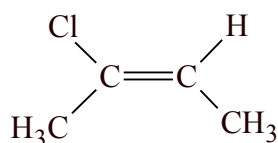
**Exemple** :  $-OCH_3 > -OH$  ;  $-CH_2-CH_3 > -CH_3$  ;  $-NRR < -NHR > NH_2$

- ✓ **Règle 3**: Si un carbone porte un atome doublement (ou triplement) lié, ce dernier intervient pour deux (ou trois) fois.

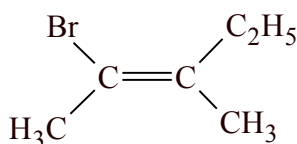
**Exemple** :  $-\text{COOH} > -\text{C}(\text{O})_3-\text{H} > -\text{CHO} > \text{CH}_2\text{OH} > -\text{C}=\text{N} > -\text{C}-\text{NH}_2$

Ces règles sont à appliquer dans l'ordre ; il ne faut appliquer la règle 2 que si la règle 1 ne permet pas un choix unique; de même pour la règle 3. Cette façon d'opérer permet de différencier sans ambiguïté et de façon unique les isomères stériques. Il est à noter qu'il n'y a pas forcément concordance entre l'ancienne dénomination (cis, trans) et la nouvelle (Z, E). La molécule s'écrit en plaçant les lettres Z ou E entre parenthèses avant son nom.

**Applications :**



(E) 2-chloro-but-2-ène



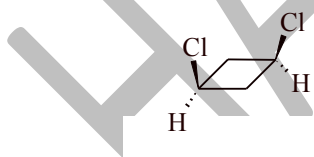
(Z) 2-bromo-3-méthylpent

### c. Isomérisation des cycles

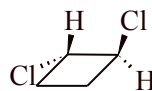
Les cycles sont des structures rigides à semi rigides qui ne présentent pas de possibilité de libre rotation comme les structures ouvertes. Selon la position des substituants par rapport au plan moyen du cycle on peut différencier plusieurs isomères.

Par analogie à l'isomérisation géométrique, puisque leur existence est liée comme pour les alcènes à une absence de libre rotation, ces isomères sont encore identifiés "cis" et "trans" selon que les substituants prioritaires définis par les règles de CPI sont situés du même côté (cis) ou de part et d'autre (trans) du plan moyen du cycle.

**Exemples**

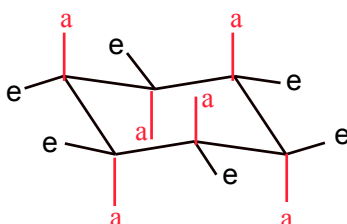


(cis) 1,3-dichlorocyclobutane

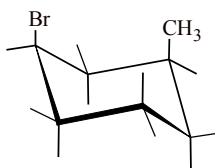


(trans) 1,2-dichlorocyclobutane

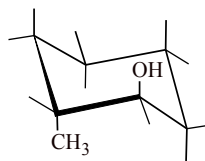
Il faut se rappeler que le cyclohexane a une structure spatiale pouvant prendre plusieurs conformations. Ainsi, pour les cyclohexanes disubstitués, la nature des liaisons dans *la conformation chaise* sera la suivante :



On pourra remarquer que puisque les positions axiales et équatoriales n'ont pas le même encombrement, la nature des substituants, leur position sur le cycle.



cis-1-bromo-3-méthylcyclohexane



trans-2-méthylcyclohexanol.

Par leur ressemblance, les isomères géométriques et cycliques sont beaucoup plus difficiles à identifier et surtout à séparer les uns des autres. La RMN offre le meilleur moyen d'analyse et d'identification mais leurs propriétés physiques et chimiques sont souvent très proches et des techniques de séparations fines (chromatographie en phase gazeuse, chromatographie liquide haute pression) doivent souvent être mises en œuvre pour séparer les différents isomères géométriques ou cycliques d'un mélange.

**Exercice 1 :** Donnez la représentation des deux isomères géométriques :

(E) 2-chloro-but-2-ène et (Z) 2-bromo-3-méthyl-pent-2-ène

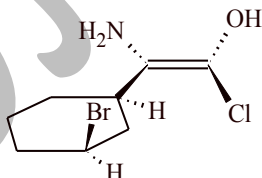
**Exercice 2 :** Donnez les représentations des isomères 1,4-dichlorocyclohexane de conformation chaise :

— Cis (axial-équatorial).

— Trans (axial-axial).

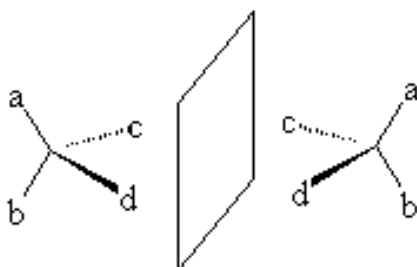
**Exercice 3 :** Donnez le nombre de stéréoisomères géométriques des composés ci-dessous ainsi que leurs configurations :

$\text{CH}_3\text{-CH=CClCH}_3$  ; 1-bromo-2-éthylcyclobutane ;  $\text{CH}_3\text{-CH=CH-CH=CH-C}_2\text{H}_5$



## 2. Isomérisation optique

Deux molécules possèdent une isomérisation optique, ne se différencient que par leur action sur la lumière polarisée et leur activité biologique ou biochimique. Toutes leurs autres propriétés sont identiques ou si proches les unes des autres. Leur identification et leur séparation sont extrêmement délicates et font appel à des techniques très sophistiquées. Les propriétés chimiques sont strictement identiques pour deux isomères optiques.



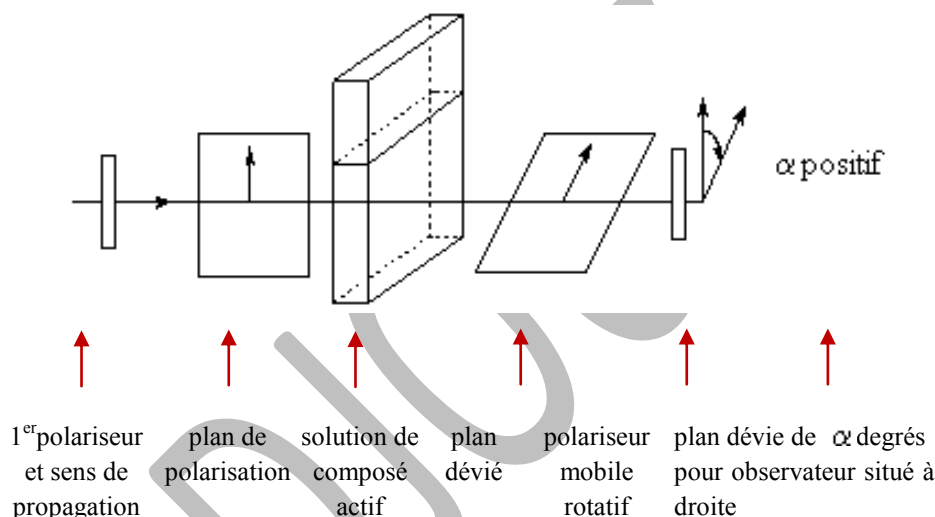


L'action de ces molécules sur la lumière polarisée a été découverte par Louis Pasteur à la fin du XIX<sup>ème</sup> siècle.

### a. La lumière polarisée et activité optique

La lumière naturelle est une onde électromagnétique qui se propage linéairement. Comme toute onde elle est définie par sa fréquence ou sa longueur d'onde, son amplitude, sa phase, son plan de vibration. La lumière naturelle est un mélange d'ondes de caractéristiques différentes. Par contre si la longueur d'onde (et la fréquence qui lui est reliée) est unique, la lumière est monochromatique, d'une seule couleur. Si toutes les ondes sont en phase elle est cohérente. Si le plan de vibration est unique et constant elle est **polarisée**. Ceci peut être obtenu par une réflexion selon un angle particulier, ou par la transmission à travers un cristal particulier (polariseur).

Une molécule douée de pouvoir rotatoire modifie le plan de vibration de l'onde lumineuse, sans en changer la direction de propagation. Le montage est le suivant:



**Lorsqu'un faisceau de lumière polarisée, selon un plan longitudinal, traverse un milieu contenant un isomère optique le plan de polarisation de la lumière est dévié d'un angle  $\alpha$**

Dans le cas général d'un composé en solution dans un solvant optiquement inactif on a:

$$\alpha = [\alpha] \cdot l \cdot c \quad \text{Loi de Biot}$$

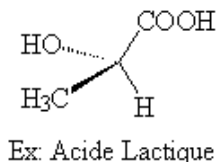
$[\alpha]$ : Pouvoir rotatoire spécifique mesuré en degrés.

$l$ : largeur de la cuve (trajet optique) en dm.  $c$ : concentration de substance active en g/mL

- Une substance faisant tourner le plan de polarisation de la lumière est dite "douée d'un **pouvoir rotatoire**", ou encore **optiquement active**.
- Deux isomères optiques possèdent les **mêmes propriétés chimiques** et beaucoup de **propriétés physiques** (point d'ébullition, de fusion, indice de réfraction, conductivité électrique etc.) identiques.
- Deux **antipodes optiques** ou deux **énantiomères** purs ont des pouvoirs rotatoires spécifiques égaux en valeur absolue et de signes opposés (optiquement purs).

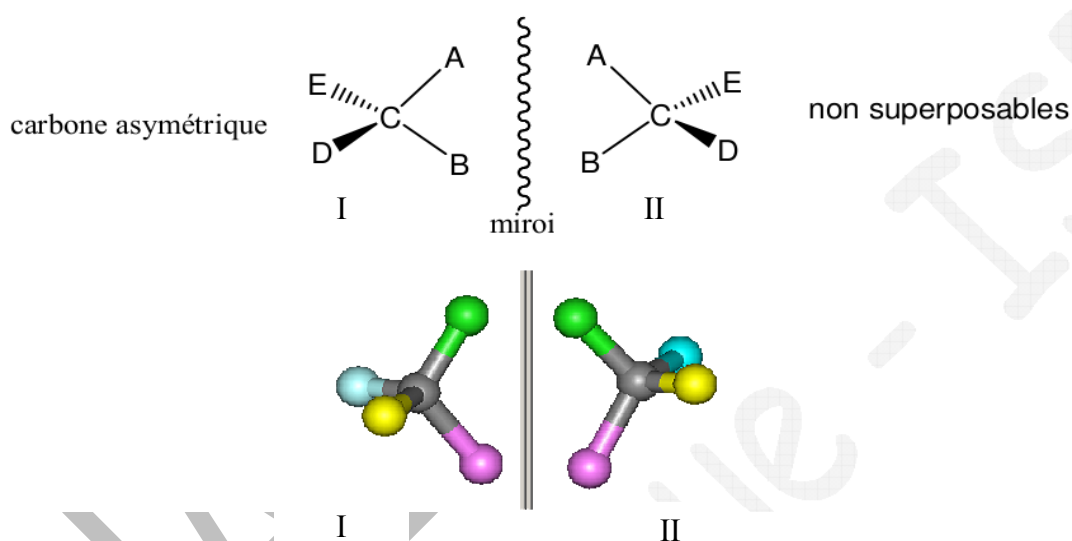
### b. Carbone asymétrique et centre d'asymétrie

C'est Pasteur qui a découvert et séparé pour la première fois les 2 isomères de l'acide lactique  $\text{CH}_3\text{-C}^*\text{H}(\text{OH})\text{-COOH}$  dont le carbone 2 porte *quatre substituants différents* : méthyle, hydrogène, OH et COOH.



La main gauche et la main droite ne sont pas superposables.

La main gauche est dite **chirale**.



On remarque que (I) et (II) ne sont pas superposables. (I) est **l'image** de (II) dans un miroir; ce sont deux **énantiomères**.

La condition nécessaire et suffisante pour qu'un carbone soit **asymétrique**, c'est qu'il doit porter *4 substituants différents*. On le note par : **\*C**. Il est obligatoirement hybridé **sp<sup>3</sup>** et qu'on l'appelle : **centre d'asymétrie**.

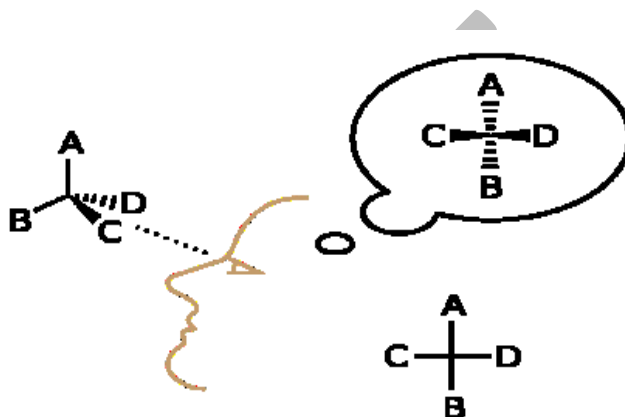
- La présence d'un atome de carbone asymétrique dans une molécule peut entraîner une **isomérie optique**.  
**Attention:** Il existe des molécules ayant des carbones asymétriques et qui ne présentent pas d'isomérie optique.
- Si une molécule et son image dans un miroir ne sont pas superposables, on dira qu'une telle molécule présente **une isomérie optique**.
- Si une molécule n'a ni plan, ni centre, ni axe inverse de symétrie elle présente donc une **isomérie optique**.

- Une molécule asymétrique pourra exister sous deux formes différentes non superposables appelées **configurations**, **énantiomères**, ou **antipodes optiques**. Les différentes formes non superposables sont des **stéréoisomères**. On détermine le nombre de stéréoisomères par la relation  $2^n$  (n représente le nombre de carbones asymétriques).

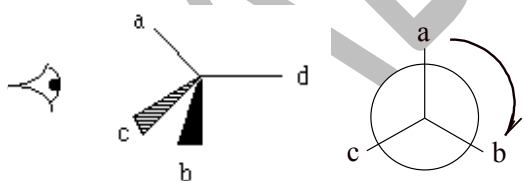
### c. Configuration absolue

Des différents types de classification qui ont été utilisés, seule la configuration absolue permet d'identifier clairement une structure avec le nom; c'est la seule qui est utilisée en chimie. Les autres méthodes, encore utilisées par les biochimistes et biologistes sont des classifications relatives par rapport à des molécules de référence.

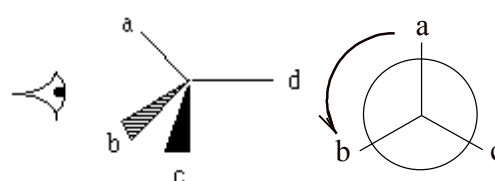
La détermination de la configuration absolue du \*C fait appel aux règles de CPI vues plus haut. Les 4 substituants sont classés par ordre de priorité et la molécule sous sa représentation spatiale est placée de telle façon que **le substituant classé dernier soit positionné vers l'arrière**.



Les trois autres sont donc dirigés vers l'observateur. Suivant que l'on passe du n°1 au n°2 ou du n°2 au n°3 en tournant dans le sens des aiguilles d'une montre, on a la configuration (R), (du latin "rectus") ou dans le sens inverse, on a la configuration (S) (du latin "sinister").



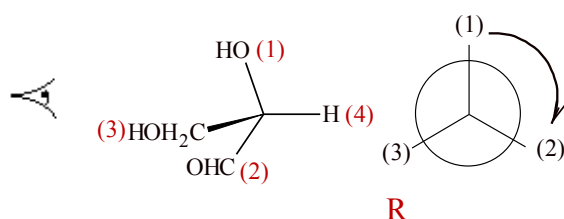
Configuration R



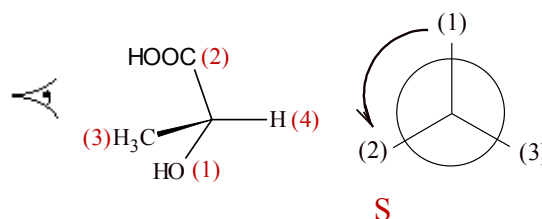
Configuration S

### Exemple

L'aldéhyde glycérique :  $\text{CH}_2\text{OH}-*\text{CHOH}-\text{CHO}$  ; L'acide lactique :  $\text{CH}_3-*\text{CHOH}-\text{COOH}$



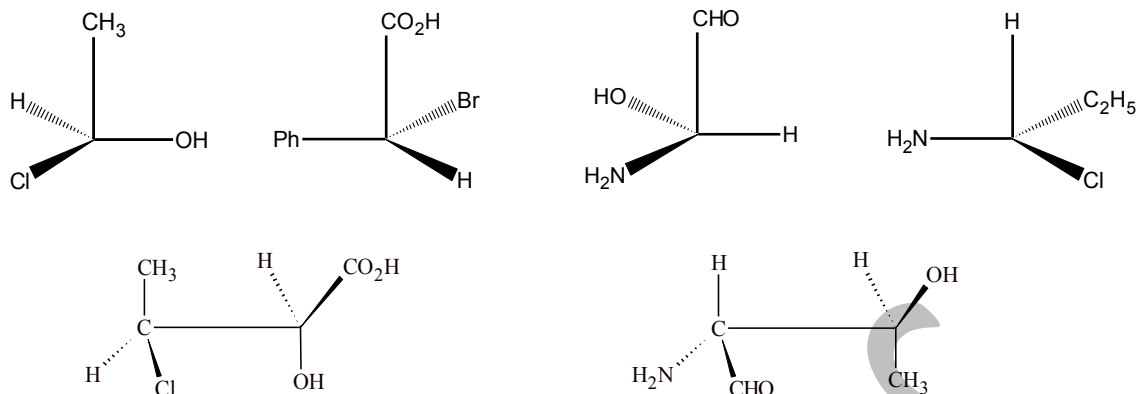
R



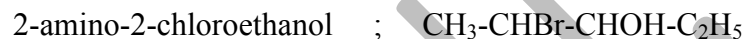
S

**Exercice 1**

Soit les molécules suivantes :

**Exercice 2**

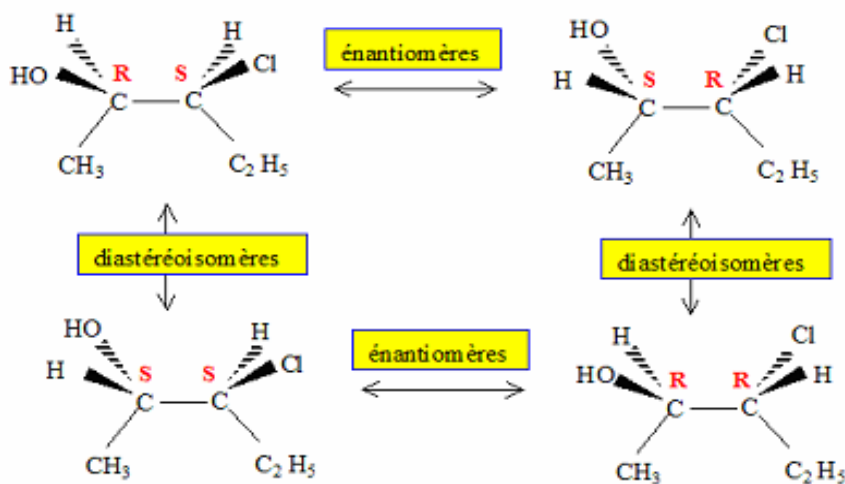
Donnez le nombre de stéréoisomères et leurs configurations pour les molécules suivantes :

**d. Molécules à plusieurs carbones asymétriques**

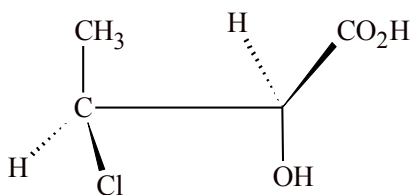
De telles molécules sont fréquentes dans la nature et notamment dans les composés naturels: sucres, protéines etc... Leur représentation serait des plus complexes sans l'aide de la projection de Fisher. Il est possible de passer des représentations de Newmann (spatiales) aux projections de Fisher. Le nombre d'isomères optiques possibles croît de façon exponentielle avec le nombre de  $\text{C}^*$  : pour  $2\text{C}^*$ , on a 4 isomères possibles, les (R-R), (R-S), (S-R), (S-S); pour  $3\text{C}^*$ , 8 isomères; 16 pour  $4\text{C}^*$  et  $2^n$  pour  $n\text{C}^*$ .

**1. Représentation de CRAM**

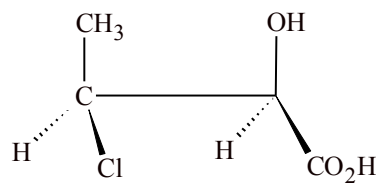
C'est une représentation dans l'espace de la molécule, chaque carbone asymétrique possède une liaison en arrière, une liaison en avant et deux liaisons dans le plan.



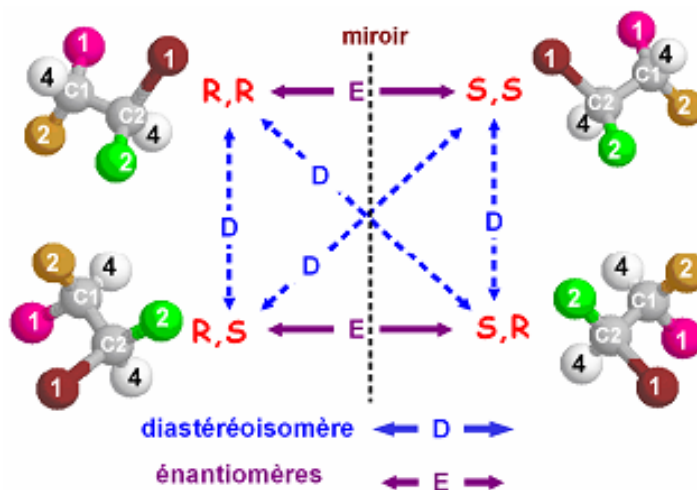
## Exemples



Représentation décalée

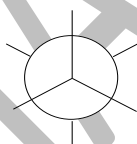


Représentation éclipsée

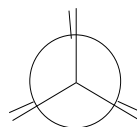


## 2. Représentation de NEWMANN

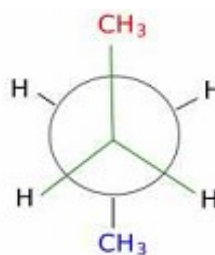
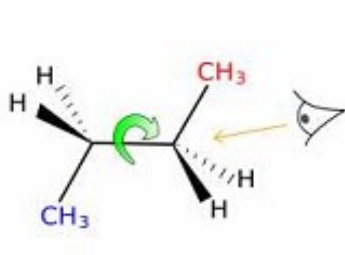
C'est une simple projection de la forme géométrique de la molécule. On représente par un point l'extrémité de la liaison située vers l'observateur, donc devant, et par un cercle, l'extrémité située à l'opposé de l'observateur, vers l'arrière. Les liaisons restantes sont alors vues selon trois segments de droite faisant entre elles un angle de  $120^\circ$ . La projection est donc la suivante.



Représentation décalée

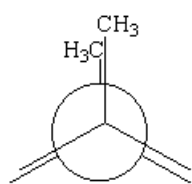


Représentation éclipsée



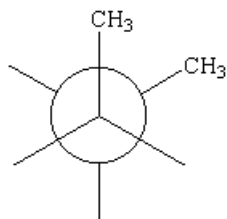
Cette représentation donne une vision particulièrement intéressante quant aux conformations de la molécule. Elles sont obtenues par simple rotation d'un des carbones asymétriques.

## Exemples



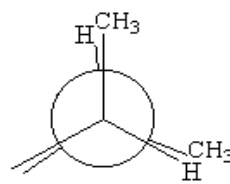
Eclipsée

$\theta = 0^\circ$



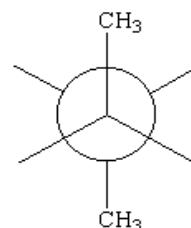
Gauche

$\theta = 60^\circ$



Eclipsée

$\theta = 120^\circ$



Anti

$\theta = 180^\circ$

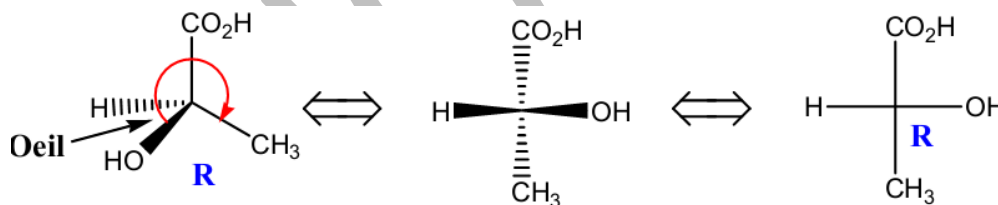
## 3. Représentation de FISCHER

C'est une représentation ancienne, particulièrement développée pour l'étude de la série des sucres et des acides aminés.

## Cas avec un seul carbone :

La représentation se réduit à une croix verticale composée de segments égaux. Le centre de la croix représente un atome de carbone, l'axe vertical représente deux liaisons en arrière du plan de figure. Celle de haut doit être le carbone le plus oxydé de la molécule et l'axe horizontal, deux liaisons en avant du plan de figure.

## Exemple



## Cas avec deux carbones asymétriques :

La chaîne carbonée principale doit être représentée verticalement. Pour que la position des substituants soit strictement déterminée, il faut orienter le sens de l'observation en plaçant en haut le carbone le plus oxydé ou le carbone numéro 1 soit en haut de la projection.

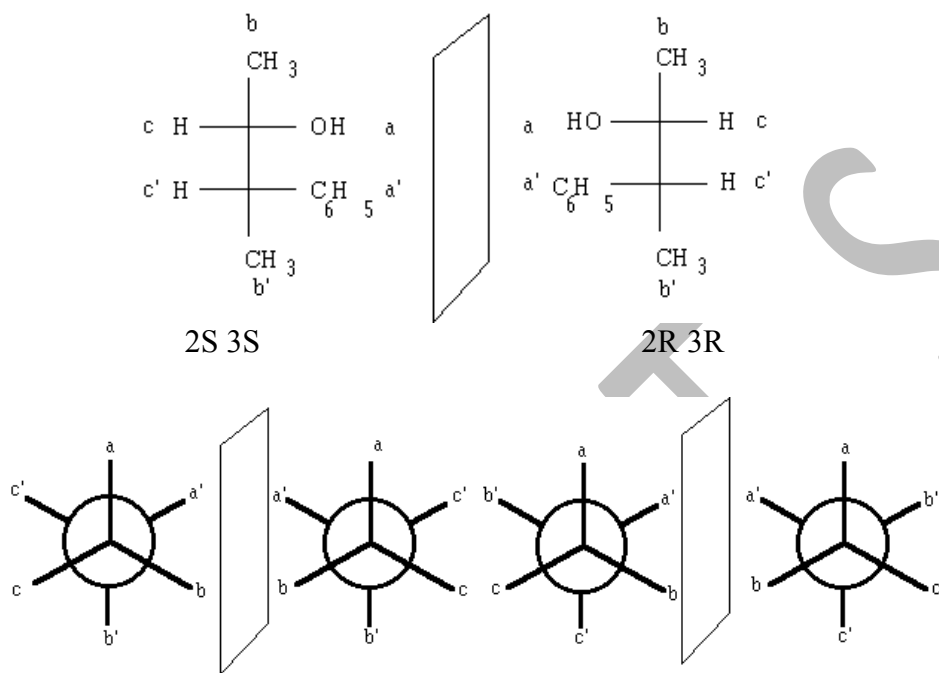
## Exemple



#### 4. Enantiomères

Les énantiomères ou antipodes optiques sont deux stéréoisomères, l'un est l'image de l'autre dans un miroir. On peut les connaître par les inverses des configurations des deux carbones asymétriques.

##### Exemples



Couple d'énantiomères (A), (B) Couple d'énantiomères (C), (D)

#### 5. Diasréréoismères

Des diastéréoisomères sont, par définition, des stéréoisomères de configuration non énantiomères. On les connaîtra par l'inversion d'une configuration d'un seul carbone asymétrique. Leurs propriétés physiques (point de fusion, solubilité, etc.), permettent de les séparer par des techniques classiques d'analyse.

##### e. Activité optique

###### 1. Molécules avec carbones asymétriques

- ✓ Si une molécule et son image dans un miroir ne sont pas superposables, on dira qu'une telle molécule présente **une activité optique**.
- ✓ Si une molécule n'a ni plan, ni centre, ni axe inverse de symétrie elle présente donc une **activité optique**.

**Attention:** Il existe des molécules ayant des \*C et qui ne présentent pas d'activité optique.

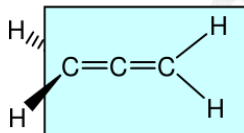
###### 2. Molécules sans carbones asymétriques

On peut avoir l'activité optique pour des molécules qui ne possèdent pas de carbone asymétrique.

## Exemples

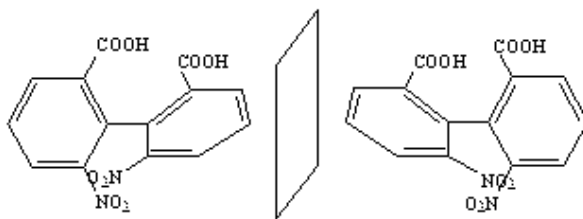
## Allènes

Du fait de l'empêchement à la rotation dans les doubles liaisons, la géométrie de la molécule d'allène est telle que les méthylènes terminaux sont situés chacun dans 2 plans perpendiculaires.



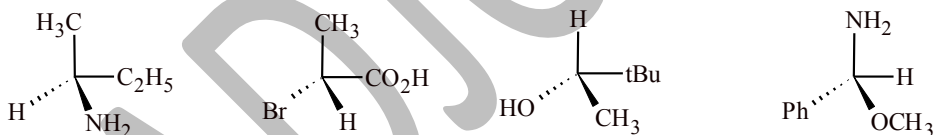
## Bipnényles

Lorsqu'il a des substituants volumineux en ortho, il y a distorsion autour de la liaison biphénylique pour des raisons d'encombrement stérique. On s'aperçoit alors que si les substituants X et Y portés par un même noyau sont différents, on aura une molécule chirale donc douée d'un pouvoir rotatoire. Ce type d'isomérie due au gêne stérique de la libre rotation autour d'une liaison  $\sigma$  est dénommé **atropoisomérie**.



## Exercice 1

Déterminez les configurations absolues des carbones asymétriques des molécules suivantes :



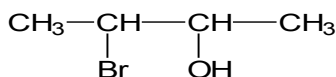
## Exercice 2

Déterminez les configurations absolues des carbones asymétriques des molécules suivantes



## Exercice 3

On considère la molécule suivante:



- 1) Nommez ce composé.
- 2) Donnez le nombre de stéréoisomères de ce composé.
- 3) Donnez la représentation de Cram de l'isomère 2R-3S noté (a).
- 4) Donnez l'enantiomère de (a) en Newman noté (b).
- 5) Donnez le diastéréoisomère de (b) en Fischer noté (c).
- 6) La molécule est-elle optiquement active ?