

Cours 2 : STÉRÉOCHIMIE

Table des matières

| | | |
|----------|---|-----------|
| 1 | Introduction | 2 |
| 2 | Représentation des molécules | 2 |
| 2.1 | Formules des molécules | 2 |
| 2.1.1 | Formule brute | 2 |
| 2.1.2 | Formule développée | 2 |
| 2.1.3 | Formule semi-développée | 2 |
| 2.1.4 | Formule compacte | 2 |
| 2.1.5 | Formule topologique | 3 |
| 2.2 | Représentation plane des structures spatiales | 3 |
| 2.2.1 | Représentation conventionnelle de Cram | 3 |
| 2.2.2 | Représentation en projection de Newman | 3 |
| 2.2.3 | Représentation en projection de Ficher | 4 |
| 3 | Stéréoisomérie | 4 |
| 3.1 | Notion d'isomérie | 4 |
| 3.1.1 | Isomérie de constitution | 5 |
| | Isomérie de fonction : | 5 |
| | Isomérie de position : | 5 |
| | Isomérie de chaîne : | 5 |
| 3.1.2 | Stéréoisomérie | 5 |
| | Définition : | 5 |
| 4 | Stéréoisomérie de configuration | 5 |
| 4.1 | Définition | 5 |
| 4.2 | Stéréoisomères de configuration d'un carbone asymétrique | 5 |
| 4.2.1 | Chiralité | 5 |
| 4.2.2 | Descripteurs stéréochimiques | 6 |
| 4.2.3 | Enantiométrie et diastéréoisométrie | 7 |
| | Enantiomères : | 7 |
| | Diastéréoisomères : | 7 |
| 4.2.4 | Propriétés physiques et chimiques | 7 |
| | Diastéréoisomères : | 7 |
| | Enantiomères : | 8 |
| | Principe simplifié du polarimètre : | 8 |
| | Polarimètre de Laurent (disponible en TP) : | 8 |
| 4.2.5 | Séparation d'enantiomères | 8 |
| 4.3 | Stéréoisomères de configuration d'une double liaison | 9 |
| | Descripteurs stéréochimiques : | 9 |
| 4.4 | Résumé | 9 |
| 5 | Stéréoisomérie de conformation | 10 |
| 5.1 | Définition | 10 |
| 5.2 | Composés acycliques | 10 |
| 5.2.1 | Cas de l'éthane | 10 |
| 5.2.2 | Cas du butane | 11 |
| 5.2.3 | Cas d'une chaîne à n carbones | 11 |
| 5.3 | Composés cycliques | 11 |
| 5.3.1 | Cyclohexane | 11 |
| | Représentation en perspective d'une conformation chaise : | 12 |

| | |
|---|----|
| Représentation en Newmann d'une conformation chaise : | 12 |
| Inversion de chaise : | 13 |
| 5.3.2 Cyclohexane substitué | 13 |

1 Introduction

La nomenclature systématique vue au chapitre suivant présente quelques insuffisances au niveau de la description de l'arrangement spatial des différents groupements des molécules. Pour compléter cette nomenclature il faut étudier la stéréochimie des molécules et les descripteurs associés.

La stéréochimie est l'étude de l'arrangement spatial relatif des atomes au sein d'une molécule. Elle joue un rôle important pour expliquer les propriétés chimiques, physiques et biologiques d'une molécule. Donc avant d'étudier la réactivité en chimie organique, il nous faut connaître des méthodes de représentations planes qui décrivent parfaitement la stéréochimie des molécules organiques tridimensionnelles.

2 Représentation des molécules

2.1 Formules des molécules

2.1.1 Formule brute

Elle donne la composition de l'espèce considérée, c'est à dire les atomes qui la compose et leur nombre respectif (carbones, hydrogènes puis autres atomes par ordre alphabétique).

- Propane : C_3H_8
- Ethanol : C_2H_6O
- Acide éthanoïque : $C_2H_4O_2$
- Chlorure d'éthanoyle : C_2H_3OCl

2.1.2 Formule développée

Elle fait apparaître toutes les liaisons formant la molécule considérée.

Exercice : Donner les formules développées des composés proposés en 2.1.1

2.1.3 Formule semi-développée

Elle ne fait apparaître que les liaisons entre les atomes de carbones et les atomes autres que l'hydrogène.

Exercice : Donner les formules développées des composés proposés en 2.1.1

2.1.4 Formule compacte

Elle ne fait pas apparaître de liaison, mais on « range » les atomes par groupes.

Exercice : Donner les formules développées des composés proposés en 2.1.1

2.1.5 Formule topologique

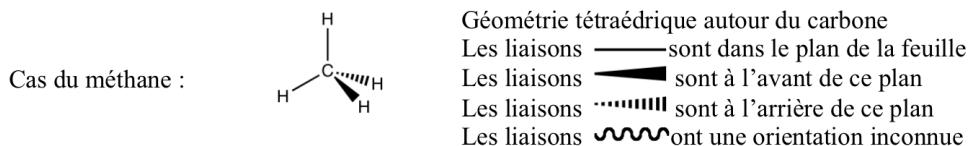
Elle remplace les chaînes carbonées par des « zigzag » en omettant l'écriture des atomes de carbone et d'hydrogène (liés aux atomes de carbone). Chaque arrête de l'écriture topologique correspond à une liaison simple carbone-carbone. Seuls les hétéroatomes (et les atomes d'hydrogène liés à ces derniers) apparaissent. Cette formule est bien adaptée pour des molécules présentant un grand squelette carboné.

Exercice : Donner les formules développées des composés proposés en 2.1.1

Tous ces différents types d'écriture ne prennent pas en compte l'aspect géométrique de la molécule, leur seul but est d'indiquer l'ordre d'enchaînement des liaisons. Or la disposition des atomes dans l'espace a son importance. Pour connaître parfaitement une molécule, il faut donc pouvoir la représenter dans l'espace.

2.2 Représentation plane des structures spatiales

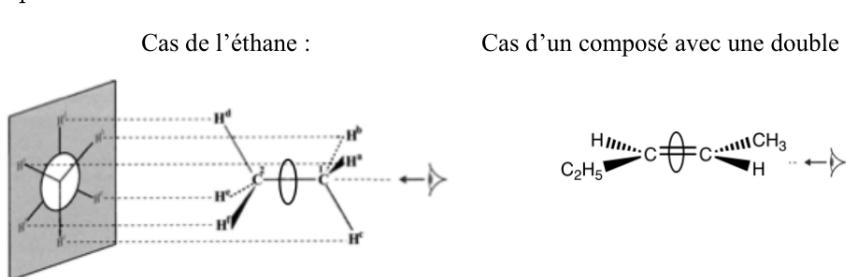
2.2.1 Représentation conventionnelle de Cram



Exercice : Représenter en Cram les molécules suivantes : propanol ($CH_3CH_2CH_2OH$), butan-2-ol ($CH_3CH(OH)CH_2CH_3$)
 2-chloro-3-méthylpentane ($CH_3CH(Cl)CH(CH_3)CH_2CH_3$)

2.2.2 Représentation en projection de Newman

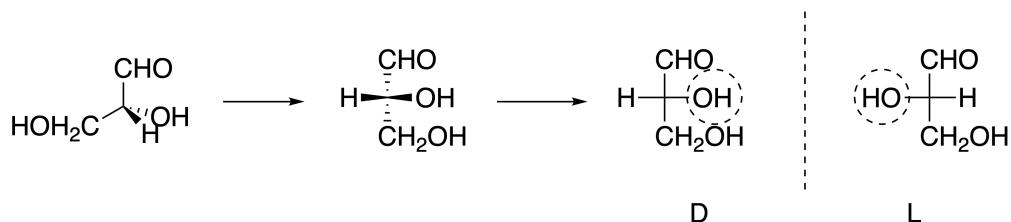
Pour des molécules possédant au moins deux carbones, on place un disque imaginaire au milieu de la liaison $C - C$ concernée et on dessine ce que l'on voit de la molécule lorsqu'on la regarde selon cet axe $C - C$ projeté dans un plan.



Exercice : Représenter en Newmann les molécules suivantes : propanol ($CH_3CH_2CH_2OH$), butan-2-ol ($CH_3CH(OH)CH_2CH_3$), 2-chloro-3-méthylpentane ($CH_3CH(Cl)CH(CH_3)CH_2CH_3$).

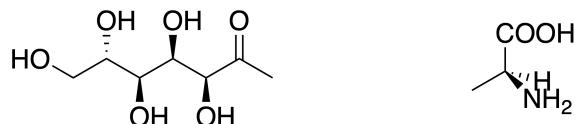
2.2.3 Représentation en projection de Fisher

Elle est surtout utilisée pour représenter les sucres et les acides aminés. A partir de la représentation de Cram d'une molécule, on regarde la chaîne carbonée la plus longue que l'on place sur un axe vertical avec la fonction la plus oxydée en haut (« déplier » imaginairement la molécule), les liaisons $C - C$ pointent alors vers l'arrière. Les substituants sont placés horizontalement vers l'avant. On projette ensuite le tout dans le plan de la feuille. Exemple du glycéraldéhyde :



Lorsque le substituant situé sur l'avant dernier carbone (OH pour les sucres, NH_2 pour les acides aminés) est situé à droite en représentation de Fisher, on attribue la lettre D à la molécule (L si à gauche).

Exercice : Représenter en projection de Fisher le glucose naturel et lalanine naturelle à partir des représentations de Cram ci-dessous en précisant la notation D ou L :



Avec le cas de la représentation de Fischer on voit bien qu'un nom de molécule peut en fait être ambigu lorsque un carbone possède 4 substituants par exemple. En effet, dans ce cas il devient nécessaire d'introduire un descripteur supplémentaire (ici L ou D) pour lever l'ambiguïté sur l'arrangement spatial des groupements de la molécule. Il s'agit en d'autre termes de distinguer deux stéréoisomères.

3 Stéréoisomérie

3.1 Notion d'isomérie

Deux composés sont dits isomères s'ils ont la même formule brute mais différent :

- par leur formule développée : on parle d'isomérie de constitution (ou plane)
- par leur représentation dans l'espace : on parle de **stéréoisomérie**.

3.1.1 Isomérie de constitution

Isomérie de fonction : Deux isomères de fonction ont des atomes de même nature et en même nombre mais diffèrent par leur fonction chimique (ils ont des propriétés physiques et chimiques différentes).

Exemple : $C_4H_8O_2$ peut être :

Isomérie de position : Deux isomères de position ont des atomes de même nature et en même nombre ainsi que les mêmes fonctions chimiques mais ces dernières n'ont pas la même position (ils ont des propriétés physiques différentes mais des propriétés chimiques voisines).

Exemple : $C_4H_{10}O$ peut être :

Isomérie de chaîne : Deux isomères de chaîne ont des atomes de même nature et en même nombre ainsi que les mêmes fonctions chimiques mais diffèrent par le nombre d'atomes de carbone dans la chaîne principale.

Exemple : C_5H_{12} peut être :

3.1.2 Stéréoisométrie

Définition : Quand deux composés ont la même formule développée et ne diffèrent que par leur représentation dans l'espace, on les appelle alors des stéréoisomères.

Il en existe deux types : des stéréoisomères de **configuration** et des stéréoisomères de **conformation**.

4 Stéréoisométrie de configuration

4.1 Définition

Deux stéréoisomères sont dit de configuration s'il est nécessaire de rompre des liaisons pour passer de l'un à l'autre.

Exemple : Il faut casser les liaisons $C - Cl$ et $C - C_2H_5$ ainsi que les liaisons $C - Br$ et $C - H$ pour passer d'un stéréoisomère à l'autre. Dans le premier cas (figure 1a), la stéréoisométrie est due à la présence d'un carbone asymétrique noté C^* (carbone lié à quatre substituants différents) et dans le deuxième cas (figure 1b) à une double liaison. On traitera ces deux cas séparément.



FIGURE 1: Stéréoisométrie de configuration du à un carbone asymétrique (1a) ou à une double liaison (1b)

4.2 Stéréoisomères de configuration d'un carbone asymétrique

4.2.1 Chiralité

Une molécule est dite chirale si elle n'est pas superposable à son image par un miroir plan. (« *chiral* » vient du grec « *cheir* » pour le mot « *main* » qui est un objet chiral). Attention : Une molécule qui possède un seul

C^* est chirale mais à partir de 2 C^* , la molécule est achirale si elle comporte un plan ou un centre de symétrie.

Exemple précédent (figure 2) : les deux molécules sont images l'une de l'autre par un miroir plan et non superposables : elles sont chirales (elles possèdent un seul C^*)

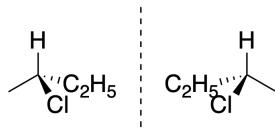
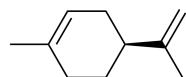
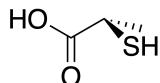
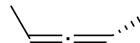
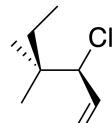
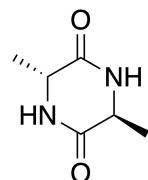


FIGURE 2: Enantiomères : images dans un miroir plan

Exercice : Les molécules suivantes sont elles chirales ?



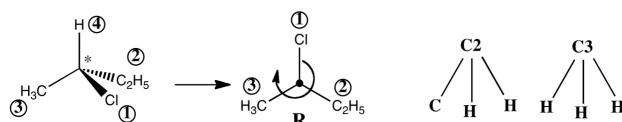
4.2.2 Descripteurs stéréochimiques

Afin de désigner sans ambiguïté une configuration précise, une méthode rigoureuse et systématique est utilisée grâce aux règles de Cahn Ingold et Prelog (CIP) qui permettent de classer les 4 substituants du C^* par ordre de priorité décroissant.

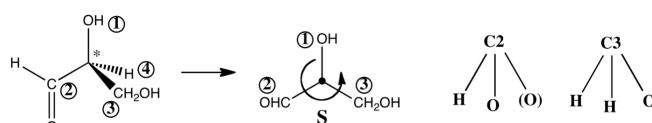
1. La priorité du groupement décroît quand le numéro atomique de l'atome directement lié au C^* décroît.
2. Si on ne peut pas différencier ces atomes (1^{er} ordre), on considère ceux du 2^{e} ordre, c'est à dire ceux directement liés aux atomes classés dans la règle 1. On les classe selon leur numéro atomique, le groupe qui a l'atome prioritaire ou le plus grand nombre d'atome prioritaire, est classé en premier. Si on ne peut toujours pas différencier les atomes au 2^{e} ordre, on passe aux ordres suivants et on procède de la même manière.
3. S'il y a présence d'une double liaison (ou triple), elles sont traitées comme s'il y avait deux liaisons simples (ou trois).

Quand les substituants sont classés, on regarde la molécule selon l'axe C^* -atome 4 : si pour passer des substituants classés 1 à 2 à 3, il faut tourner dans le sens des aiguilles d'une montre, le descripteur est R (*rectus*), sinon il est S (*sinister*).

- **Exemple 1 :** On ne peut pas distinguer les C_2 et C_3 au 1^{er} ordre, au second ordre, C_2 est prioritaire car il est lié à C qui a un plus grand numéro atomique que H .



- **Exemple 2 :** On ne peut pas distinguer les C_2 et C_3 au 1^{er} ordre, au second ordre, C_2 est prioritaire car il est lié à deux O qui sont prioritaires devant un seul O .



Exercice : Trouver les stéréodescripteur des centres stéréogènes des molécules chirales précédentes.

4.2.3 Enantiomérie et diastéréoisomérie

Enantiomères : Deux énantiomères sont des stéréoisomères de configuration images l'un de l'autre par un miroir plan et non superposables (structures chirales).

Les deux molécules de l'exemple précédent (figure 2) sont donc des énantiomères : on peut remarquer que l'image par un miroir plan d'un $C^* R$ est un $C^* S$ (et inversement).

Diastéréoisomères : Deux stéréoisomères de configuration qui ne sont pas énantiomères sont appelés des diastéréoisomères (structures chirales ou non).

Pour des composés avec nC^* , on a en général 2^n stéréoisomères.

Exercice : Exemple d'une molécule à 2 C^* : le 2-bromo-3-chloro-butane.

Chaque stéréocentre peut être R ou S, on a donc $2 \times 2 = 4$ stéréoisomères possibles, désignés par les 4 couples (R,R) ; (S,S) ; (R,S) ; (S,R). Indiquer les relations d'enantiomérie et de diastéréoisomérie entre ces composés.

On appellera ainsi le premier stéréoisomère (2R,3R)-2-bromo-3-chloro-butane. On a donc complété la nomenclature systématique avec l'information sur la configuration spatiale de nos molécules, il n'y a plus d'ambiguïté possible !

Remarque : Il existe un cas particulier qui se rencontre pour les composés à 2 C^* dont les quatre substituants sont identiques deux à deux comme l'exemple de l'acide tartrique. Dans ce cas, il y a seulement trois stéréoisomères (et non quatre). En effet, le composé (R,S) est identique au (S,R) car la molécule comporte un centre de symétrie et est donc achirale. Ces deux molécules se superposent et ne forment qu'un seul composé appelé « **méso** ».

4.2.4 Propriétés physiques et chimiques

Diastéréoisomères : Deux **diastéréoisomères** ont des **propriétés physiques et chimiques différentes** si bien qu'ils peuvent être séparés l'un de l'autre par distillation fractionnée, par cristallisation ou par chromatographie. (Exemple figure 3)

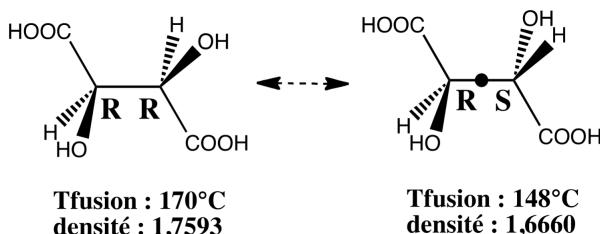


FIGURE 3: Diastéréoisomères de l'acide tartrique

Enantiomères : Deux énantiomères ont par contre toutes leur **propriétés chimiques** (si les autres réactifs sont achiraux) et **physiques identiques** sauf leur effet sur une lumière plane polarisée rectilignement. En effet, si une onde plane polarisée rectilignement traverse un échantillon de l'un de ces deux énantiomères, la direction de polarisation du faisceau incident subit une rotation d'un certain angle α . Par contre, à la traversée de l'autre énantiomère, l'angle de rotation est opposé et égal à $-\alpha$ (pour deux diastéréoisomères, les angles vaudront α et β sans aucun lien entre les deux).

Principe simplifié du polarimètre : En l'absence de molécule chirale (ici sucre), l'analyseur et le polariseur sont en position croisée et l'intensité lumineuse est nulle en sortie. Si on place une molécule chirale (ici sucre), une lumière apparaît et il faut tourner l'analyseur d'un angle α pour rétablir l'extinction. Si α est positif (lumière déviée vers la droite), la substance est dite **dextrogyre** (+) et si α est négatif (lumière déviée vers la gauche), elle est dite **lévogyre** (-).

Polarimètre de Laurent (disponible en TP) :

Les substances capables de changer la direction de polarisation d'une onde plane polarisée rectilignement sont dites optiquement actives et ces substances sont chirales. La valeur de α , appelé pouvoir rotatoire, est donnée par la **loi de Biot** :

Dans le cas de plusieurs sources de chiralité, les pouvoirs rotatoires s'additionnent.

Remarque : La notation R/S des atomes de carbone asymétrique n'a pas de lien avec la distinction +/- de la molécule.

4.2.5 Séparation d'énanthiomères

Si on considère deux énantiomères, il est fondamental de savoir auquel des deux on a affaire. En effet, dans l'organisme, la plupart des récepteurs sont chiraux et ne reconnaissent donc pas les deux énantiomères de la même façon, ce qui modifie considérablement leur activité physiologique (exemples figure 4).

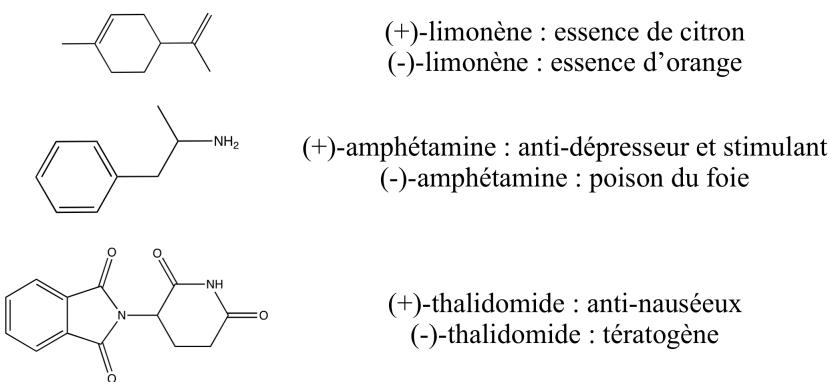


FIGURE 4: Propriétés chimiques et thérapeutiques de différents couples d'énanthiomères

Il est donc important de pouvoir séparer des énanthiomères obtenus en mélange à l'issue d'une synthèse. Lorsque ce mélange contient 50% de l'un et 50% de l'autre, il est appelé **mélange racémique** et n'est pas optiquement actif ($-\alpha + \alpha = 0$). Pour séparer ces énanthiomères (opération aussi appelée : *résolution du racémique*), on va créer deux diastéréoisomères facilement séparables comme dans l'exemple figure 5 :

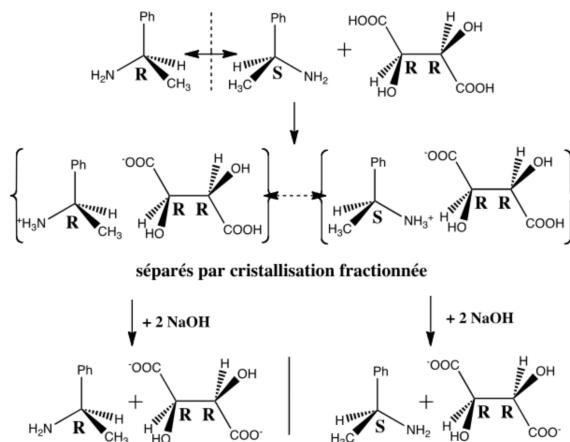


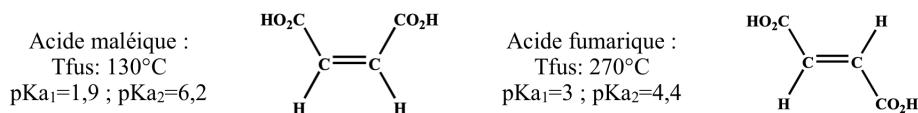
FIGURE 5: séparation des énanthiomères de la 1-phénylalanine avec l'acide (2R,3R)-tartrique

4.3 Stéréoisomères de configuration d'une double liaison

Descripteurs stéréochimiques : On classe de chaque côté de la double liaison les deux atomes directement liés à chacun des carbones selon les règles de CIP vues précédemment. Si les deux groupes prioritaires se situent du même côté de la double liaison (c'est à dire face à face) : le stéréodescripteur est **Z** (Zusammen). S'ils sont de part et d'autre de la double liaison : le stéréodescripteur est **E** (Entgegen).

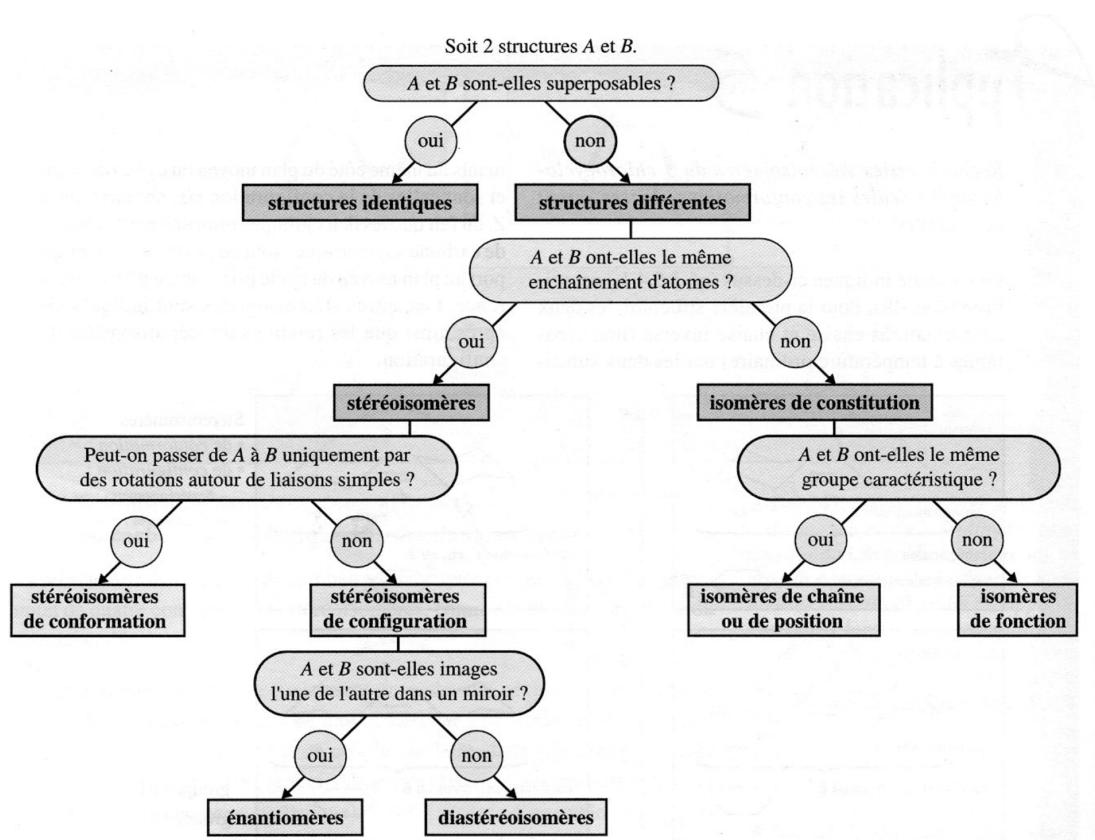
Deux stéréoisomères de configuration Z et E ne sont pas superposables et pas images l'un de l'autre par un miroir plan, ce sont donc des diastéréoisomères. Ils ont alors des propriétés physiques et chimiques différentes.

Exemple : Acide maléique et fumarique



4.4 Résumé

Méthode : comment trouver la relation d'isomérie entre deux molécules de même formule brute ?



5 Stéréoisomérie de conformation

5.1 Définition

Deux stéréoisomères sont dits de conformation (ou **conformères**) si l'on peut passer de l'un à l'autre par **rotation** autour d'une liaison simple sans rupture de liaisons.

Attention : ne pas confondre les notions de configuration et de conformation : à une configuration donnée peuvent correspondre une infinité de conformations différentes. Deux configurations distinctes donnent des stéréoisomères séparables ; il faut casser des liaisons pour passer de l'un à l'autre, ce qui nécessite plusieurs centaines de kJ/mol. Par contre deux conformères ne sont pas séparables à température ordinaire car une simple torsion ou rotation ne nécessite que quelques dizaines de kJ/mol.

5.2 Composés acycliques

5.2.1 Cas de l'éthane

Les différentes conformations de l'éthane s'obtiennent par rotation autour de sa liaison simple $C - C$. Pour avoir l'ensemble de ces conformations, il suffit de faire varier l'angle ϑ de 0 à $\pi/3$. On obtient deux conformations particulières : **éclipsée** ($\vartheta=0$) et **décalée** ($\vartheta=\pi/3$).

Exercice : Dessiner les conformations éclipsées et décalées de l'éthane.

Energétiquement, la forme la plus stable est celle qui éloigne au maximum les doublets de liaisons les uns des autres : c'est donc la conformation décalée.

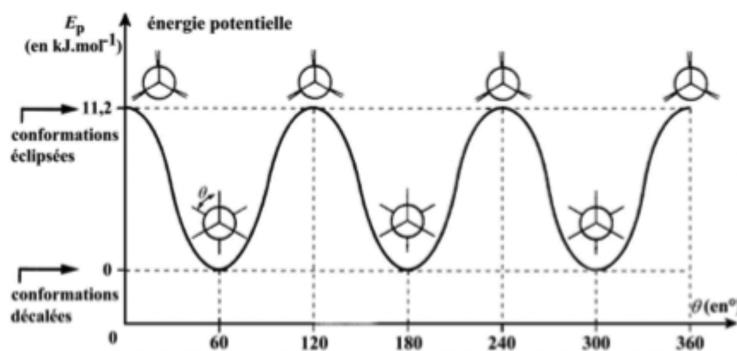


FIGURE 6: Diagramme énergétique des conformations de l'éthane

A température ambiante, au hasard des chocs, les molécules peuvent franchir cette faible barrière d'énergie, il y a rotation continue autour de la liaison $C - C$. Les deux conformations sont en équilibre et non isolables. Cependant, à un instant t , il y a statistiquement plus de molécules d'éthane en conformation décalée qui est plus stable.

5.2.2 Cas du butane

Une conformation du butane est représentée en mettant en évidence les substituants des carbones C_2 et C_3 (figure 7). Quand ϑ varie de 0 à π , on obtient une infinité de conformations possibles, parmi lesquels quatre particulières qui correspondent à des maxima et des minima d'énergie. La plus stable est la conformation **décalée anti** ($\vartheta=\pi$) car elle éloigne les doublets électroniques et minimise la gène stérique entre les deux groupements méthyles. Viennent ensuite la conformation **décalée gauche** ($\vartheta=\pi/3$) qui conserve encore l'éloignement des doublets électroniques, puis la conformation **éclipsée anti** ($\vartheta=2\pi/3$) qui minimise seulement la gène stérique entre les deux groupements méthyles. La conformation **éclipsée syn** ($\vartheta=0$) est alors la plus déstabilisée (doublets électroniques et groupements méthyles face à face).

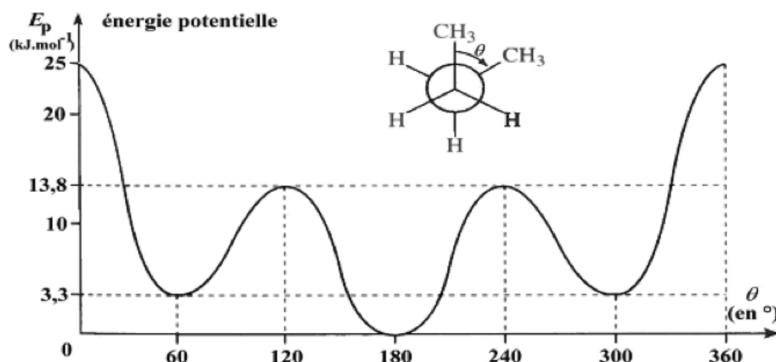
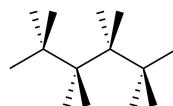


FIGURE 7: Diagramme énergétique des conformations de l'éthane

5.2.3 Cas d'une chaîne à n carbones

La conformation la plus stable sera celle de type **décalée anti**.



5.3 Composés cycliques

5.3.1 Cyclohexane

Le cyclohexane a sa conformation plane très défavorisée par une forte tension liée au fait que les angles de 109° caractéristiques de la géométrie de type tétraédrique autour des atomes de carbone ne sont pas respectés. Cette tension disparaît par torsion, il existe plusieurs conformations remarquables (représentées figure 8), dont les conformations **chaises** qui sont les plus stables.

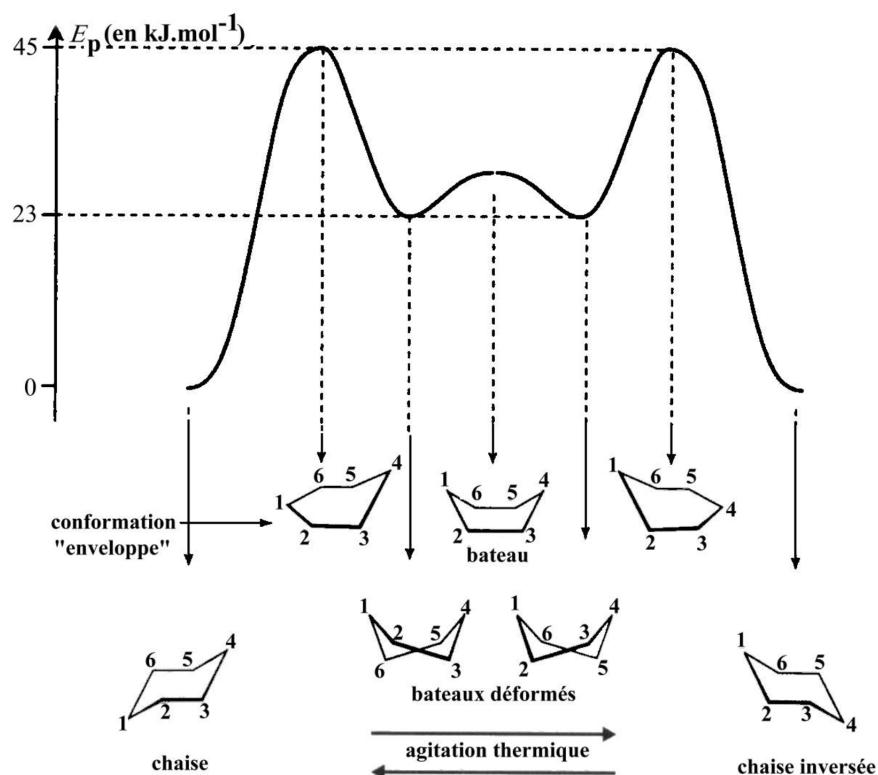


FIGURE 8: Diagramme énergétique des conformations du cyclohexane

Pour la conformation chaise, on distingue deux types de liaisons $C - H$: les liaisons **axiales** perpendiculaires au plan moyen du cycle ($C - H_a$) et les liaisons **équatoriales** situées approximativement dans le plan moyen du cycle ($C - H_e$). Quand on dessine une liaison équatoriale, elle pointe toujours vers l'extérieur de l'édifice. L'utilisation des parallèles permet de les positionner correctement.

Représentation en perspective d'une conformation chaise :

Représentation en Newmann d'une conformation chaise :

La représentation en projection de Newman met en évidence que cette conformation est du type décalée : éloignement des doublets électriques donc conformation plus stable.

Inversion de chaise : Le cyclohexane possède deux conformations chaises équivalentes. La molécule passe sans arrêt de l'une à l'autre en interconvertissant les H axiaux en H équatoriaux et inversement (équilibre conformationnel figure 9).

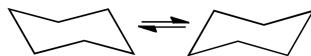


FIGURE 9: Équilibre conformationnel entre les deux chaises du cyclohexane

5.3.2 Cyclohexane substitué

Le méthylcyclohexane possède un groupe méthyle en position axiale ou équatoriale et vice-versa dans la chaise équivalente. Lorsque le méthyle est en position équatoriale, il se développe le plus loin possible du cycle, ce qui minimise les répulsions (figures 10 et 11) et rend cette conformation plus stable.

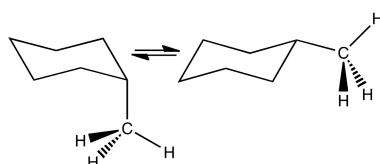
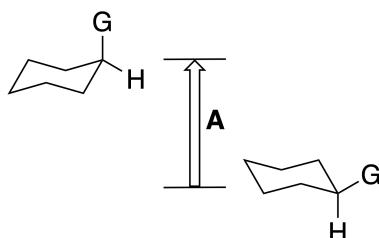


FIGURE 10: Équilibre conformationnel entre les deux chaises du méthylcyclohexane

| substituant méthyle | axial | équatorial |
|--|--------------------------------|--------------------------------|
| a) interactions CH ₃ avec C-C | décalée gauche | décalée anti |
| b) interactions CH ₃ avec C-H | interactions diaxiales 1,3 | interactions diaxiales 1,3 |

FIGURE 11: Descriptions des interactions stériques des conformations axiale et équatoriale du méthylcyclohexane

L'effet est d'autant plus marqué que le groupement est volumineux comme le montrent les abaissements d'énergie A suivants :



| groupe (G) | A (kJ.mol ⁻¹) |
|------------------------------------|---------------------------|
| -COOH | 5,0 |
| -CH ₃ | 7,5 |
| -CH(CH ₃) ₂ | 8,8 |
| -C(CH ₃) ₃ | 23,4 |

Remarque : Avec deux substituants ou plus, l'existence de ponts peut bloquer néanmoins une conformation. C'est le cas du camphre (figure 12a) et de l'adamantane (figure 12b), bloqués en conformations bateau et chaise respectivement.

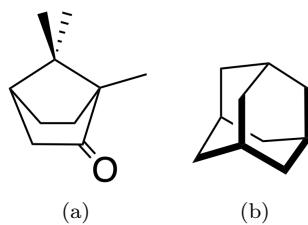


FIGURE 12

Conclusion : La conformation chaise la plus stable des cyclohexanes substitués est celle où le maximum de substituants (notamment les plus volumineux) sont en position équatoriale.

Exercice : Ecrire l'équilibre conformationnel pour les chaises suivantes et déterminer quelle est la plus stable.

