

Chimie organique

Chapitre 1

Structure des molécules organiques (suite)

III - La stéréo-isomérie de configuration

On rappelle (*document 8*) :

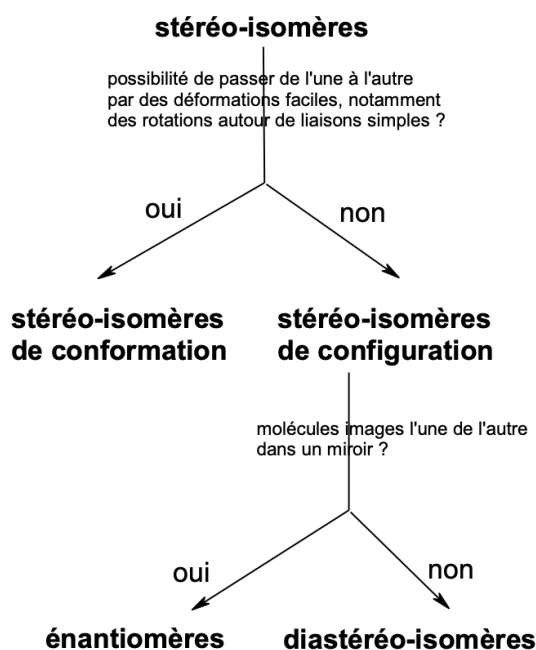
La **configuration** d'une molécule est l'arrangement spatial des atomes qui permet de distinguer deux stéréo-isomères indépendamment des distinctions dues aux différentes conformations.

Autrement dit : deux stéréo-isomères sont des stéréo-isomères de configuration... si ce ne sont pas des stéréo-isomères de conformation !

Deux stéréo-isomères de configuration sont deux molécules fondamentalement différentes. Il est impossible de passer de l'un à l'autre sans casser des liaisons (c'est-à-dire sans réaliser une transformation chimique).

Deux stéréo-isomères de configuration constituent donc deux espèces chimiques différentes : on peut en principe les séparer, pour les isoler chacun à l'état de corps pur (voir paragraphe III.3).

Il existe deux catégories de stéréo-isomères de configuration : les **énantiomères** (paragraphe III.1) et les **diastéréo-isomères** (paragraphe III.2).



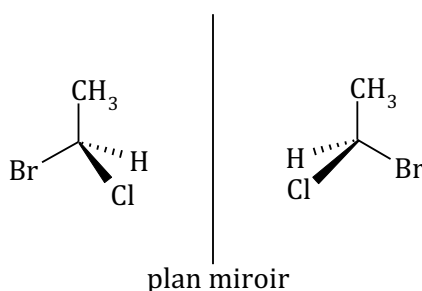
III.1 L'énantiométrie

Ce paragraphe est essentiellement contenu dans les documents 10 et 11.

a) Définition, critère de chiralité

Lorsqu'on tente de représenter ou de construire un modèle moléculaire du 1-bromo-1-chloroéthane, on s'aperçoit qu'il existe deux possibilités, et que les deux molécules obtenues sont **images l'une de l'autre dans un miroir** (on parle d'images spéculaires). Il s'agit de molécules **différentes** : elles **ne sont pas superposables**.

Ces stéréo-isomères de configuration particuliers sont appelés des **énantiomères**.



Définition de l'énantiométrie :

Deux isomères sont appelés **énantiomères** s'ils sont **images dans un miroir**, au moins dans une conformation, et qu'ils **ne sont pas superposables** quelle que soit la conformation.

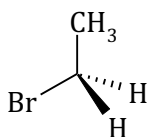
Autrement dit, l'énantiométrie est un cas particulier de stéréo-isomérie de **configuration**. Pour montrer que deux molécules sont énantiomères, vérifier d'abord qu'elles ne peuvent être superposables **dans aucune de leurs conformations**. Puis trouver une conformation où elles sont images l'une de l'autre dans un miroir.

Définition de la chiralité d'une molécule :

Une molécule non superposable à son image dans un miroir dans aucune conformation, c'est-à-dire une molécule qui possède un énantiomère, est dite **chirale**.

Ainsi, chacun des deux isomères du 1-bromo-1-chloroéthane écrit précédemment est une molécule **chirale**.

Le bromoéthane est une molécule **achirale** (= non chirale) car elle est superposable (identique) à son image dans un miroir (on dit aussi qu'elle n'est pas *dédoubleable* en énantiomères) :

Critères de chiralité :

Comment savoir si une molécule donnée est chirale ou achirale ?

A priori, si on veut utiliser la définition, il faut tout d'abord dessiner son image dans un miroir (ce qui peut être fastidieux, surtout si la molécule est de grande taille), puis expliquer si l'image qu'on vient de dessiner est superposable ou non à la molécule d'origine... ce qui est parfois difficile à voir... et encore plus à expliquer de manière convaincante !

Dans la majorité des cas, on va procéder autrement, en utilisant un certain nombre de critères ou d'arguments qui permettront de trancher de manière rapide et définitive.

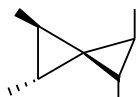
Le premier critère à connaître est le suivant :

« Si une molécule possède, dans l'une de ses conformations, un **plan** ou un **centre** de symétrie, alors elle est achirale. »

Pour le bromoéthane qui précède, le plan de la feuille est **plan de symétrie**. En effet, les atomes de brome, et de carbone, ainsi que le groupe méthyle sont dans ce plan, donc se réfléchissent en eux-mêmes et les deux atomes d'hydrogène sont images l'un de l'autre par rapport à ce plan.

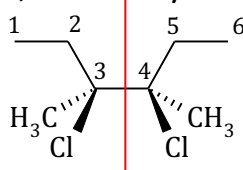
Il existe un plan de symétrie **donc** cette molécule **n'est pas** chirale.

Attention : la réciproque de la phrase précédente n'est pas vraie ! Une molécule peut être achirale sans posséder ni plan ni centre de symétrie. Par exemple :



Comme cette molécule n'a ni plan ni centre de symétrie, le seul moyen dont on dispose cette année pour montrer qu'elle n'est pas chirale est de dessiner son image spéculaire et de montrer qu'il s'agit de la même molécule.

Autre exemple : le 3,4-dichloro-3,4-diméthylhexane est achiral.



Le plan perpendiculaire à la feuille et passant par le milieu de la liaison entre les carbones n°3 et n°4 (passant par la droite dessinée en rouge) est en effet un plan de symétrie pour cette molécule.

Attention : Lorsqu'on utilise ce critère pour montrer qu'une molécule est achirale, toujours indiquer précisément la position du centre ou du plan de symétrie qu'on a trouvé !

Conséquence : toute molécule plane est achirale (benzène, éthylène...) car son propre plan est plan de symétrie.

Il existe d'autres critères et méthodes, basés sur l'existence d'atomes asymétriques. On les verra dans le paragraphe c) et en exercices.

b) Propriétés des énantiomères ; activité optique, pouvoir rotatoire

À bien retenir :

Toutes les **propriétés physiques** de deux énantiomères sont identiques (capacité calorifique, températures de fusion et d'ébullition, masse volumique, couleur, conductivité...), à l'exception de leur **pouvoir rotatoire**.

Concernant les **propriétés chimiques**, la plupart sont également identiques (solubilité dans l'eau, migration sur une plaque de CCM, réactivité avec la plupart des réactifs...) à l'exception des propriétés liées à l'interaction avec des molécules elles-mêmes chirales (voir la séparation d'énantiomères *dans le paragraphe III.3* et le problème des synthèses énantiosélectives).

La mesure du **pouvoir rotatoire** peut permettre de détecter la présence de molécules chirales, de mesurer leur concentration, de distinguer les deux énantiomères d'un couple...

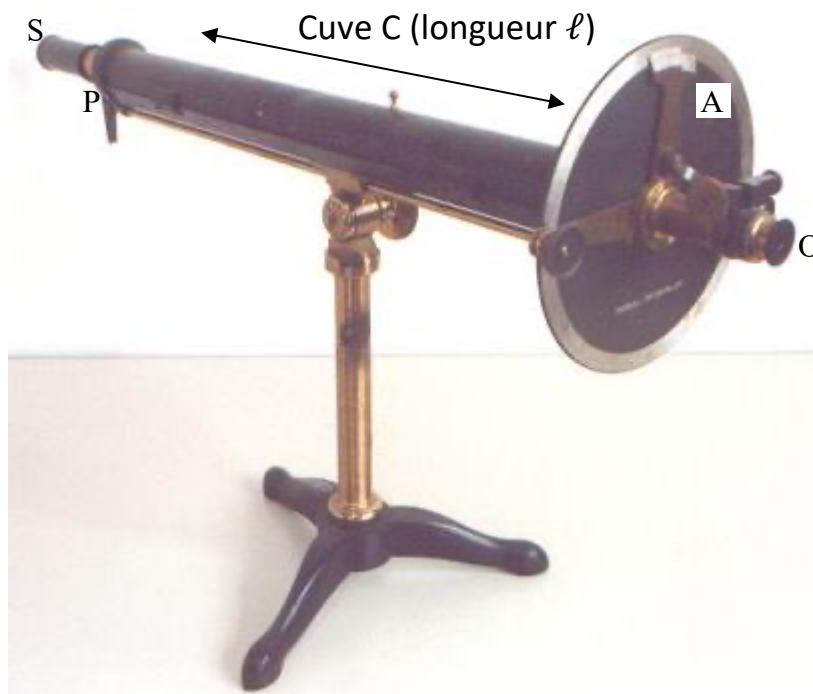
Mais qu'est-ce que le **pouvoir rotatoire** ?

On dit qu'une substance est **optiquement active**, ou qu'elle possède un **pouvoir rotatoire α** , lorsqu'elle **dévie** d'un angle α **la direction de polarisation de la lumière polarisée rectilignement** qui la traverse (c'est-à-dire la direction du vecteur champ électrique \vec{E}).

Attention ! Ce n'est pas le rayon qui est dévié, mais la direction de polarisation. Cette déviation de la direction de \vec{E} ne peut pas être observée sans un appareil approprié : un **polarimètre**.

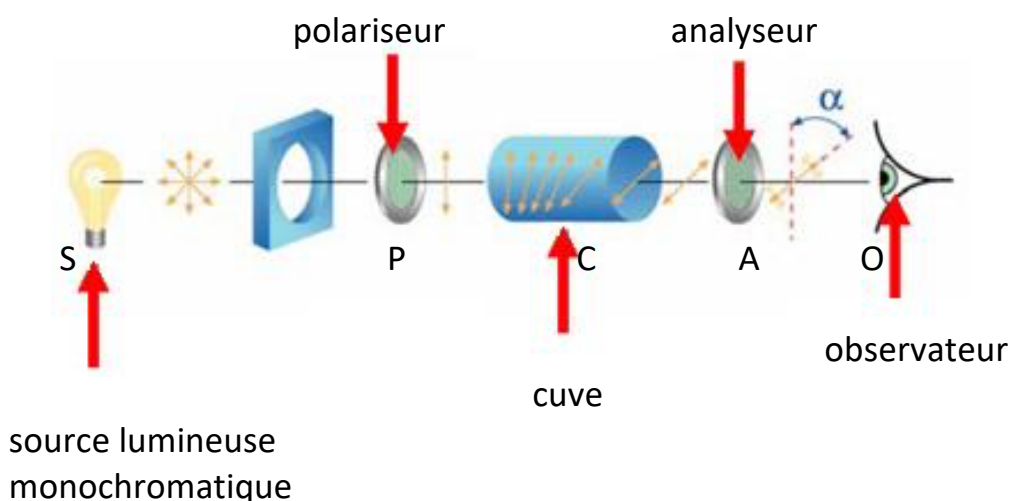
Le **polarimètre de Laurent** permet de mesurer le pouvoir rotatoire d'une solution.

Photographie d'un (vieux !) **polarimètre de Laurent** :



Voir TP n°7 pour l'utilisation de cet appareil.

Schéma de principe d'un **polarimètre** :



La source de lumière S est quasi monochromatique. On utilise en général une lampe à vapeurs de sodium, qui émet une lumière jaune-orange (doublet D du sodium, $\lambda = 589 \text{ nm}$). Cette lumière est ensuite **polarisée rectilignement** au

moyen d'un **polariseur P**, c'est-à-dire que le champ électrique de la lumière à la sortie du polariseur est orienté selon une direction unique.

Le rayon ainsi polarisé traverse une cuve contenant une solution d'une substance optiquement active, ce qui a pour effet de **modifier la direction de \vec{E}** . On dit que la substance **dévie la direction de polarisation de la lumière** (ou le « plan de polarisation », qui est le plan formé par le rayon lumineux et le vecteur \vec{E}) d'un angle α algébrique appelé pouvoir rotatoire de la solution. On mesure l'angle α en repérant la nouvelle direction de \vec{E} grâce à un analyseur. Un analyseur est de même nature qu'un polariseur mais peut être tourné autour de l'axe du rayon lumineux.

En mesurant le pouvoir rotatoire d'une solution d'une substance chirale donnée (par exemple du saccharose, le sucre de table) à diverses concentrations, on peut aisément vérifier que α est proportionnel à c . α est également proportionnel à la longueur de la cuve ℓ .

On en déduit la **loi de Biot** :

$$\alpha = [\alpha]_D^{20^\circ\text{C}} \cdot \ell \cdot c$$

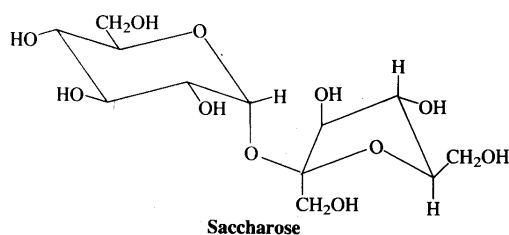
(En général, on exprime ℓ en dm et c en $\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$, unités historiques...)

La constante de proportionnalité est appelée **pouvoir rotatoire spécifique**, notée $[\alpha]_D^{20^\circ\text{C}}$. Il est caractéristique d'une substance chirale, il s'exprime en $^\circ\cdot\text{mL}\cdot\text{g}^{-1}\cdot\text{dm}^{-1}$, mais est souvent simplement donné **en degrés (°)** dans la littérature (le « $\cdot\text{mL}\cdot\text{g}^{-1}\cdot\text{dm}^{-1}$ » est alors implicite).

$[\alpha]$ dépend de la température et de la longueur d'onde. On le donne très couramment à $t = 20^\circ\text{C}$ et pour la raie D du sodium, d'où la notation $[\alpha]_D^{20^\circ\text{C}}$.

Seules les molécules chirales ont un pouvoir rotatoire spécifique non nul. C'est pourquoi on dit qu'une molécule chirale est **optiquement active**. De plus, **deux énantiomères ont des pouvoirs rotatoires opposés**.

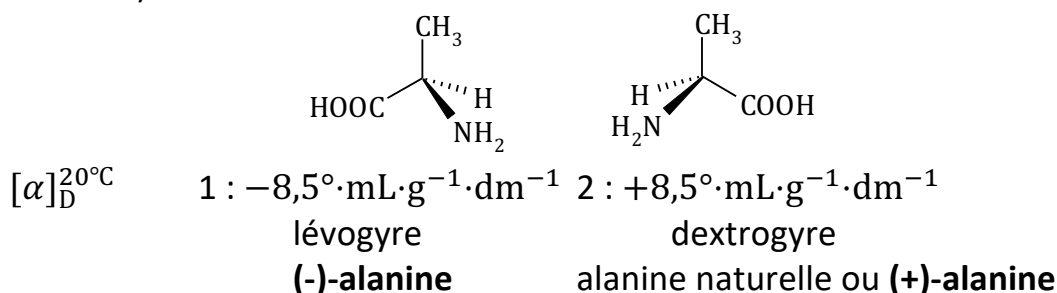
Exemple : La molécule de saccharose naturelle (sucre de table, extrait de la canne à sucre ou de la betterave) est chirale. Elle dévie la direction de polarisation vers la droite : on dit qu'elle est **dextrogyre (on compte alors l'angle positivement : $[\alpha]_D^{20^\circ\text{C}} > 0$)**. Le saccharose a un pouvoir rotatoire $[\alpha]_D^{20^\circ\text{C}} = +66,5^\circ$.



L'énantiomère du saccharose n'existe pas dans la nature. Il aurait un pouvoir rotatoire $[\alpha]_D^{20^\circ\text{C}} = -66,5^\circ$, c'est à dire qu'il dévierait la direction de polarisation de la lumière de la même valeur mais vers la gauche. On le qualifierait de **lévogyre** ($[\alpha]_D^{20^\circ\text{C}} < 0$).

Lorsque plusieurs substances optiquement actives sont présentes, **les pouvoirs rotatoires sont additifs** (sauf cas particuliers d'interactions entre molécules qui peuvent se produire notamment aux concentrations élevées). En particulier, s'il y a des concentrations égales de deux énantiomères, le pouvoir rotatoire résultant est nul. Un mélange en concentrations égales de deux énantiomères est appelé un mélange **racémique**.

Autre exemple : l'acide 2-aminopropanoïque (c'est un acide aminé encore appelé alanine).



Notez le **signe** indiqué entre parenthèses et préfixé au nom de la molécule ; ce signe permet d'identifier de quel énantiomère on parle, le lévogyre (-) ou le dextrogyre (+).

Exemple : Calculer le pouvoir rotatoire des solutions suivantes, contenant un mélange des deux alanines ci-dessus, aux concentrations respectives c_1 et c_2 , placées dans une cuve de longueur $\ell = 2,0 \text{ dm}$:

a) $c_1 = 0,1 \text{ g} \cdot \text{mL}^{-1}$ et $c_2 = 0,2 \text{ g} \cdot \text{mL}^{-1}$:

Réponse : $\alpha = -8,5 \times 2 \times 0,1 + 8,5 \times 2 \times 0,2 = +1,7^\circ$.

b) $c_1 = c_2 = 0,2 \text{ g} \cdot \text{mL}^{-1}$:

Réponse : $\alpha = -8,5 \times 2 \times 0,2 + 8,5 \times 2 \times 0,2 = 0$, il s'agit d'un **mélange racémique**.

Remarque : A priori, le pouvoir rotatoire est une grandeur non bornée. Cependant, comme il s'agit d'un angle entre deux directions, il est congru modulo 180° à une valeur unique comprise entre -90° et $+90^\circ$. Lorsqu'on fait

une mesure de pouvoir rotatoire, on donne souvent le résultat dans l'intervalle $[-90^\circ; +90^\circ]$.

En général, $\alpha > 0$ correspond à une substance dextrogyre et $\alpha < 0$ à une substance lévogyre, mais lorsqu'une solution est suffisamment concentrée ou traverse une cuve de longueur suffisante, il peut arriver que l'on mesure un angle négatif alors que la substance est dextrogyre, ceci lorsqu'on trouve $\alpha > 90^\circ$ par la loi de Biot.

Exemple : une solution de saccharose de $1 \text{ g}\cdot\text{mL}^{-1}$ traversant une cuve de longueur $\ell = 2 \text{ dm}$ aura un pouvoir rotatoire de $\alpha = +133^\circ$. Une mesure au polarimètre donnera donc -47° .

Comment savoir alors si une mesure de -47° au polarimètre de Laurent correspond à un composé lévogyre ou dextrogyre ? Une bonne méthode consiste à diluer légèrement la solution. Si le composé est lévogyre, l'angle mesuré va diminuer en valeur absolue, donc se rapprocher de 0.

En revanche, si l'angle semble augmenter en valeur absolue, cela veut dire qu'il s'agit d'un composé dextrogyre, dont le pouvoir rotatoire est supérieur en réalité à 90° et diminue par la dilution. Par exemple, si on dilue légèrement la solution de saccharose (dextrogyre) ci-dessus, de telle sorte que le pouvoir rotatoire passe de $\alpha = +133^\circ$ à $\alpha = +130^\circ$ alors l'angle mesuré passera de -47° à -50° ...

c) Cas d'une molécule comportant un atome asymétrique

Définition : un atome est dit asymétrique lorsqu'il est tétraédrique et lié à quatre atomes ou groupes d'atomes différents.

Par « groupes d'atomes différents », on entend :

- soit des groupes composés d'atomes différents (formules brutes différentes) ;
- soit des groupes isomères de structure ;
- soit des groupes diastéréo-isomères.

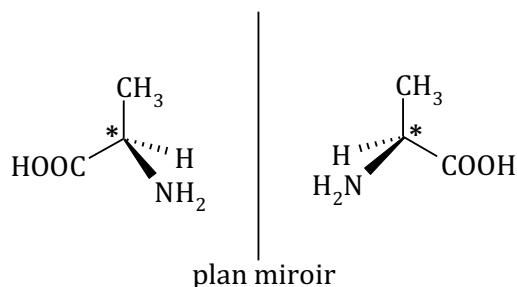
Remarque : si deux groupes d'atomes sont différents parce qu'ils sont énantiomères entre eux, alors l'atome n'est pas asymétrique mais pseudo-asymétrique.

Voir l'exercice 9 pour plus de détails sur ce cas.

Il existe **deux façons et deux seulement** de placer quatre groupes différents autour d'un atome asymétrique. Ces deux configurations sont appelées les **configurations absolues** de l'atome asymétrique.

Des configurations absolues ont la propriété de s'inverser quand on en prend l'image dans un miroir.

Exemple : l'atome de carbone n°2 de l'alanine (acide 2-aminopropanoïque) est lié à un atome d'hydrogène H, un groupe méthyle CH₃, un groupe amino NH₂ et un groupe carboxylique COOH. Il est donc asymétrique. On peut le signaler par un astérisque.



Les deux configurations absolues de l'atome asymétrique de l'alanine

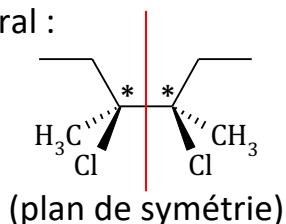
En découle un nouveau critère de chiralité à retenir :

Une molécule contenant un atome asymétrique **et un seul** est nécessairement chirale.

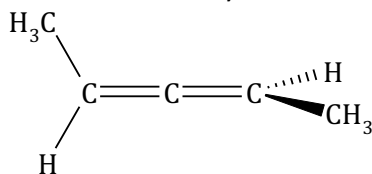
Pour cette raison, un atome asymétrique est parfois qualifié de *stéréocentre*, puisqu'il est très souvent à l'origine de l'existence de stéréo-isomères de configuration.

Attention !!!

- dès qu'il y a *plusieurs* atomes asymétriques, la molécule n'est pas forcément chirale. Revoir pour s'en convaincre l'exemple du 3,4-dichloro-3,4-diméthylhexane, achiral, vu plus haut, qui possède deux atomes asymétriques mais est achiral :



- **une molécule peut être chirale sans posséder d'atome asymétrique.**
Exemple un allène (vu dans l'exercice 5) :



Nomenclature R/S :

Pour distinguer sans ambiguïté chacune des deux configurations absolues d'un atome asymétrique, la nomenclature convient de les caractériser au moyen d'un stéréodescripteur : *R* ou *S*.

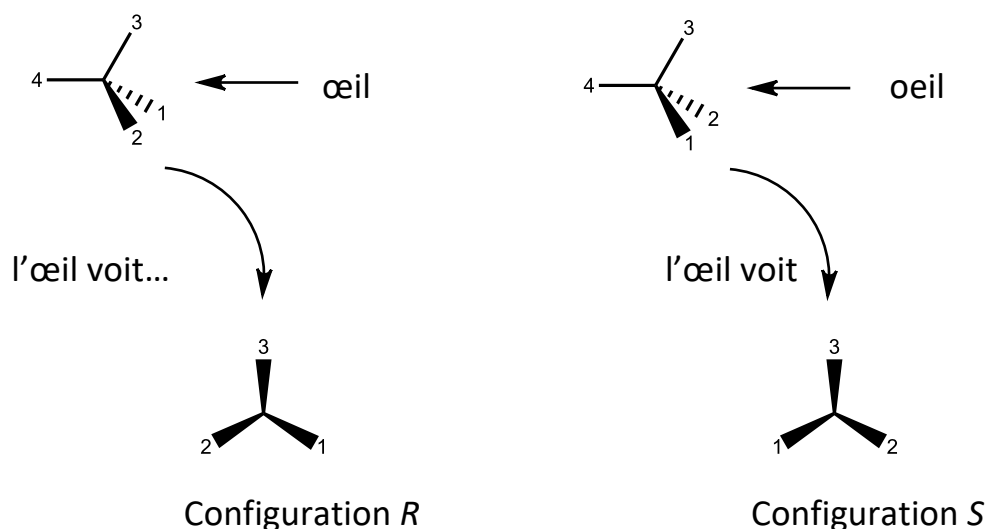
Cette nomenclature est extrêmement utilisée en chimie organique. Elle fait partie du « langage » de la stéréochimie. Il est important de la maîtriser rapidement.

Pour déterminer le stéréodescripteur d'un atome asymétrique, on procède en deux temps :

1. **On classe les quatre groupes** (« substituants ») que porte cet atome asymétrique par ordre de priorité en utilisant pour cela les **règles de Cahn, Ingold et Prelog** (voir document 11) ; le substituant prioritaire porte le numéro 1, le dernier dans l'ordre de priorité le numéro 4.
2. On regarde la molécule **dans l'axe de la liaison C* –substituant n°4, le carbone asymétrique étant au premier plan et le substituant n°4 étant dirigé vers l'arrière.**

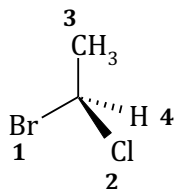
Les trois substituants se présentent alors :

- soit dans le sens horaire (on passe de 1 à 2 et à 3 comme si on tournait un volant vers la droite) : le carbone porte alors le **descripteur *R*** (du latin *rectus*=droite).
- soit dans le sens anti-horaire (on passe de 1 à 2 et à 3 comme si on tournait un volant vers la gauche) : le carbone se voit alors attribuer le **descripteur *S*** (du latin *sinister*=gauche) ;

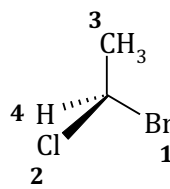


Bien entendu, l'image dans un miroir d'un atome de descripteur *R* est un atome de descripteur *S* et vice-versa puisque, on le rappelle, il s'agit des deux configurations absolues de l'atome asymétrique.

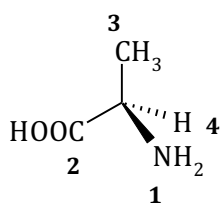
Exemples :



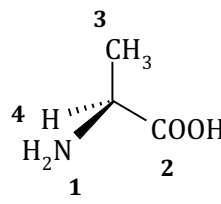
(*S*)-1-bromo-1-chloroéthane



(*R*)-1-bromo-1-chloroéthane



acide (*R*)-2-aminopropanoïque



acide (*S*)-2-aminopropanoïque

Le descripteur *R* ou *S*, placé entre parenthèses, préfixé au nom de la molécule et séparé d'un tiret, complète donc le nom de celle-ci en précisant de manière non équivoque de quel énantiomère il s'agit.

Attention !!!

Le descripteur *R* ou *S* est déterminé à partir de règles arbitraires. Il n'a **aucun rapport** avec le caractère dextrogyre (+) ou lévogyre (-) d'une substance, c'est-à-dire avec le fait qu'elle dévie vers la droite ou vers la gauche la direction de polarisation de la lumière polarisée !

Les **règles de Cahn, Ingold et Prelog (règles CIP)** sont basées sur un algorithme (« *l'arbre de développement* »), qui est détaillé (avec de nombreux exemples) dans le document 11, document que l'on étudiera soigneusement.

On ne reprend ici, à titre de résumé, que les quatre règles principales :

Règle n°1 : On classe les atomes de niveau 1 de chaque substituant **par numéro atomique décroissant**. Ce classement définit le classement des groupes.

Si les atomes de rang 1 de deux groupes sont identiques, on « développe » l'arbre en écrivant les atomes de rang 2 et on passe à la règle n°2 :

Règle n°2 : Les trois atomes du niveau 2 de chaque branche sont classés par numéro atomique décroissant puis comparés **deux à deux** entre les deux groupes (1^{er} avec 1^{er}, puis si égalité 2^{ème} avec 2^{ème}, puis si encore égalité 3^{ème} avec 3^{ème}).

Règle n°3 : Lorsque les **trois** atomes d'un niveau n sont identiques, on développe la **branche prioritaire** et compare deux à deux les trois atomes de niveau $n + 1$ comme dans la règle n°2.

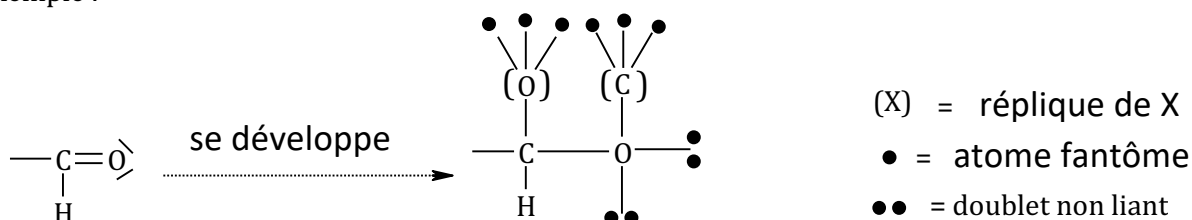
Règle n°4 : Si le développement est terminé et identique au niveau n , alors on revient au niveau $n - 1$ et on compare entre elles les branches suivantes dans l'ordre de priorité.

On retiendra également les trois particularités importantes :

- Lorsqu'il y a un doublet non liant, il compte comme un atome de numéro atomique $Z = 0$.
- Une liaison multiple est traitée comme autant de liaisons simples, ce qui amène à créer des atomes appelés **répliques**. S'il est nécessaire de développer au rang suivant, les répliques sont considérées comme étant liées à trois **atomes fantômes** notés par des points noirs et considérés comme des atomes de priorité la plus basse possible.

(Remarque : Les répliques sont souvent notées entre parenthèses, mais cela ne joue aucun rôle dans les règles de priorité.)

Exemple :

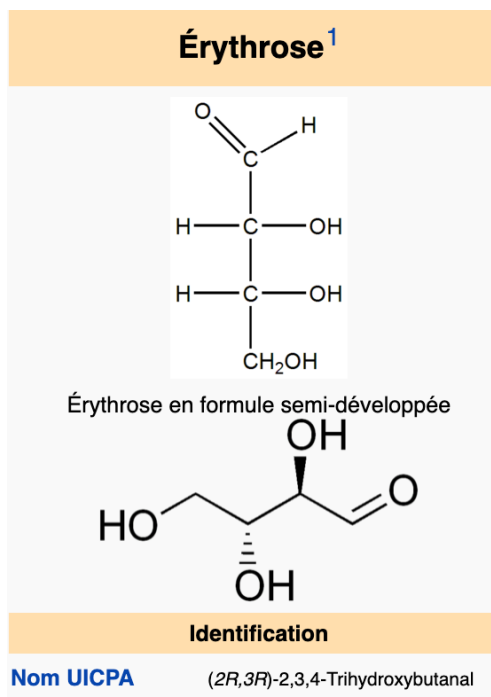


- On ne « boucle » jamais sur un cycle. Si on en amené à retomber sur un atome déjà rencontré dans la branche considérée (ou sur le carbone asymétrique), alors on le transforme en réplique accompagnée de ses trois atomes fantômes

Ces règles permettent de classer des groupes dans la majorité des situations. Cependant, il existe quelques règles complémentaires (non exigibles dans le programme), permettant également de classer des groupes qui seraient énantiomères ou diastéréo-isomères : voir exercice 9.

Un exemple avec plusieurs atomes asymétriques :

Le stéréodescripteur R ou S désigne la configuration absolue de **chaque** atome asymétrique. S'il y a plusieurs atomes asymétriques dans la molécule, chacun a son descripteur... Dans ce cas, en nomenclature, on préfixe le nom de la molécule par les descripteurs précédés du numéro du carbone, séparés par des virgules... comme sur l'exemple suivant tiré de Wikipedia :



Le (2*R*,3*R*)-2,3,4-trihydroxybutanal ci-dessus est chiral. En effet, son image dans un miroir est le (2*S*,3*S*)-2,3,4-trihydroxybutanal... donc nécessairement une molécule différente (2 descripteurs *R*, ça ne peut pas être superposable à deux descripteurs *S* !).

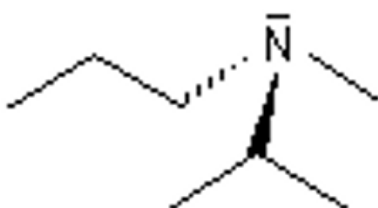
Le (2*R*,3*R*)-2,3,4-trihydroxybutanal est lévogyre (seule une mesure permet de le savoir, cela n'a rien à voir avec les descripteurs *R* ou *S*). On peut donc également le désigner par : (-)-érythrose.

Son énantiomère, le (2*S*,3*S*)-2,3,4-trihydroxybutanal, est le (+)-érythrose.

Le descripteur (+) ou (-) sert à indiquer si on a à faire à l'énantiomère dextrogyre ou lévogyre d'une molécule chirale qui a un nom courant (érythrose ici). Il ne renseigne en rien sur la configuration absolue des atomes asymétriques (s'il y en a !).

Une dernière remarque : D'autres atomes que le carbone peuvent être asymétriques.

Par exemple l'atome d'azote dans la molécule suivante :



Lire le document 12 : pourquoi l'atome d'azote n'est souvent pas compté avec les atomes asymétriques dans une telle situation (alors qu'il l'est bien !) ?

III.2 La diastéréo-isomérisation

Ce paragraphe se base sur les documents 13 et 14.

a) Définition

Deux stéréo-isomères de configuration sont appelés **diastéréo-isomères** s'ils ne sont pas énantiomères.

Pour montrer que deux stéréo-isomères sont en relation de diastéréo-isomérisation, il faut donc tout d'abord montrer qu'ils ne peuvent être superposables dans aucune conformation, puis montrer qu'ils ne sont pas énantiomères (aucune conformation ne peut faire apparaître de plan miroir entre eux).

N.B. Pour montrer que des configurations sont différentes, images ou non dans un miroir, sans faire de dessins compliqués ni de discours laborieux... les stéréodescripteurs sont d'une très grande utilité !

On retiendra ce point essentiel :

Deux diastéréo-isomères sont des molécules aux propriétés physiques et chimiques différentes.

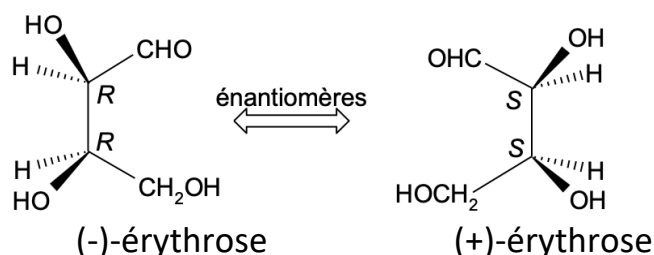
... ceci au contraire des énantiomères, qui ne diffèrent que par le signe de leur pouvoir rotatoire (et par leurs interactions avec des molécules elles-mêmes chirales... justement car il se crée alors des diastéréo-isomères, voir paragraphe II.3).

Des diastéréo-isomères sont des molécules tellement différentes, qu'elles portent en général des noms courants différents (alors que des énantiomères ont le même nom courant, précédé de (+) ou (-) pour les distinguer).

Exemple (1^{er} cas du document 14) :

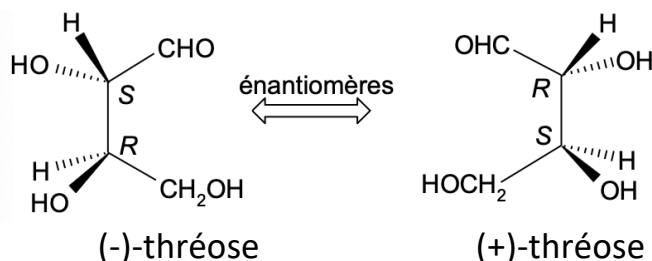
Le (2*R*,3*R*)-2,3,4-trihydroxubutanal est le **(-)-érythrose**

Son énantiomère, le (2*S*,3*S*)-2,3,4-trihydroxubutanal, est le **(+)-érythrose**



Mais le (2*S*,3*R*)-2,3,4-trihydroxubutanal est un diastéréo-isomère des précédents (configuration différente car SR ≠ RR ou SS et non énantiomères car l'image de SR est RS et pas RR ou SS). On ne nomme le **(-)-thréose** car il est lévogyre.

Le (2*R*,3*S*)-2,3,4-trihydroxubutanal est le **(+)-thréose**.



Ainsi il y a 4 stéréo-isomères de configuration correspondant au nom : 2,3,4-trihydroxubutanal : les deux énantiomères de l'érythrose et les deux énantiomères du thréose.

La question qui va alors se poser est la suivante : pour une **structure** donnée, correspondant à un nom (comme 2,3,4-trihydroxubutanal...), **combien de stéréo-isomères de configuration existe-t-il en tout ?**

On a déjà dit qu'une molécule donnée pouvait avoir :

- **soit un énantiomère et un seul**, si elle est **chirale** ;
- **soit aucun énantiomère** si elle est **achirale**.

Mais combien une molécule peut-elle avoir de diastéréo-isomères ? La réponse est... tout est possible ! Elle peut en avoir zéro, un, deux, dix, mille, un milliard !!!... tout dépend du nombre de « sources » de diastéréo-isomérisation qu'elle contient.

Pour mettre de l'ordre dans tout cela, on va envisager quelques situations fréquemment rencontrées, qu'il va bien falloir identifier.

b) Diastéréo-isomérisation géométrique des alcènes dissymétriques

Un **alcène dissymétrique** est un alcène tel que **chaque** atome de carbone de la liaison double porte deux substituants différents.

Il existe dans ce cas **deux configurations possibles** et deux seulement.

Pour distinguer ces configurations, on utilise un **stéréodescripteur Z ou E**, attribué de la manière suivante :

1. **On classe les deux groupes de chaque atome** de carbone de la liaison double par ordre de priorité selon les **règles de Cahn, Ingold et Prelog** (par exemple n°1 et n°2 sur l'un des C et n°1' et n°2' sur l'autre C)
2. Si les deux groupes prioritaires 1 et 1' sont **du même côté** de la liaison double, le **stéréodescripteur est Z** (de l'allemand « zusammen », ensemble) ; **sinon**, le **stéréodescripteur est E** (de l'allemand « entgegen », de part et d'autre).

Exemple :



(E)-1-bromo-2-méthylbut-1-ène

(Z)-1-bromo-2-méthylbut-1-ène

Bien noter que *E* et *Z* sont des stéréodescripteurs de **configuration relative** et non pas absolue. Ils désignent des positions relatives de groupes par rapport à un plan (ici le plan perpendiculaire à la feuille et contenant la liaison C=C). Mais **ils ne s'inversent pas dans un miroir !**

*D'ailleurs, les molécules ci-dessus sont toutes les deux **achirales**. En effet, elles sont planes : elles ont donc un plan de symétrie : leur propre plan !*

c) Cas d'une molécule comportant plusieurs atomes asymétriques

Dans ce cas, il existe a priori plusieurs stéréo-isomères de configuration. Les relations entre ces isomères peuvent être l'énantiométrie ou la diastéréo-isométrie, en fonction des configurations absolues de chaque atome asymétrique.

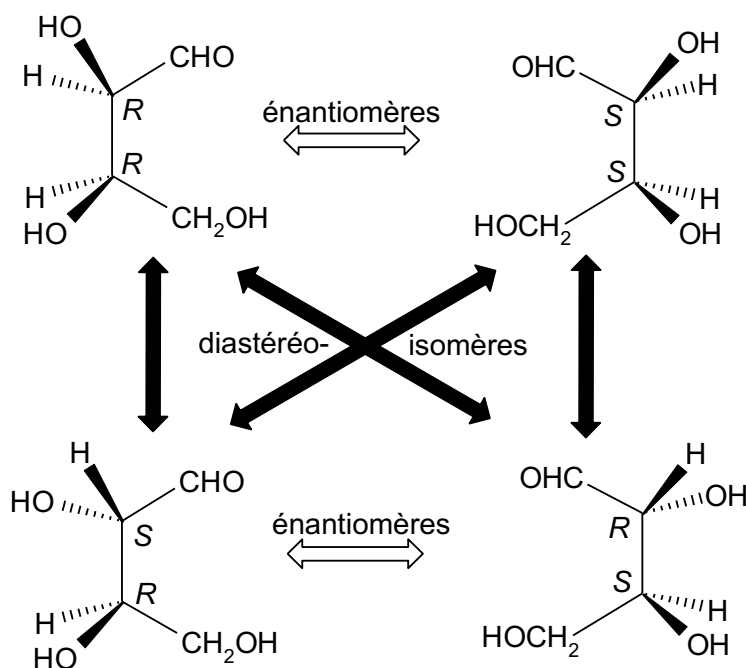
Pour bien comprendre, on étudie le cas de molécules possédant **deux** atomes asymétriques, où deux situations peuvent se rencontrer :

Document 14 :

1^{er} cas : les atomes asymétriques n'ont pas leurs trois substituants identiques

⇒ **il existe 4 stéréo-isomères**

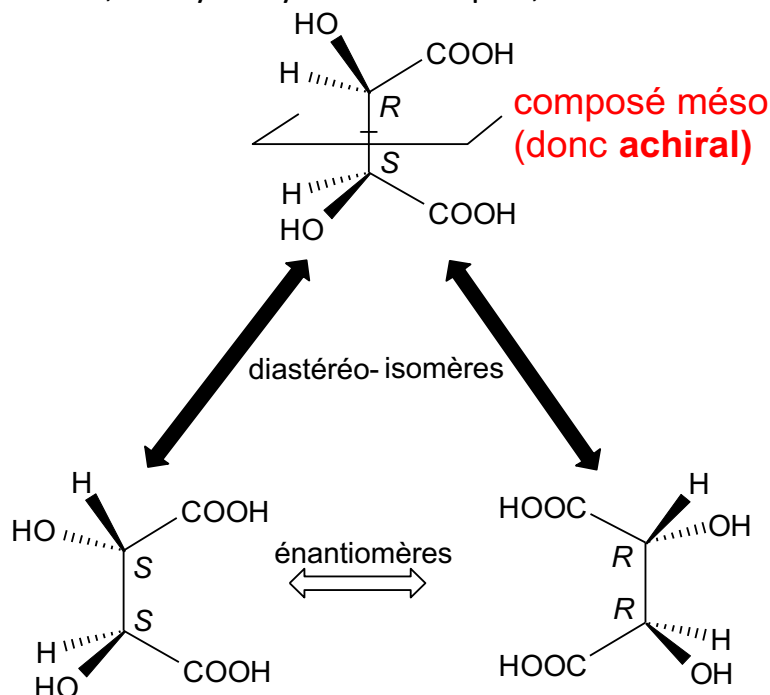
Exemple des 2,3,4-trihydroxybutanals (érythrose et thréose) :



2^{ème} cas ; les atomes asymétriques portent les trois mêmes substituants

⇒ **il existe 3 stéréo-isomères**

Exemple des acides 2,3-dihydroxybutanedioïques, ou acides tartriques :



(remarque : la séparation des deux énantiomères ci-dessus de l'acide tartrique par **Louis Pasteur** en 1849 fut un évènement capital dans la naissance de la stéréochimie.)

Définition d'un composé méso : Un composé **méso** est un composé qui possède plusieurs atomes asymétriques et qui possède un plan (ou un centre) de symétrie (dans certaines conformations). C'est donc un composé achiral.

N.B. Un composé méso n'a donc pas d'énantiomère : son image dans un miroir... c'est lui-même !

En revanche, il peut avoir (ou pas !) des diastéréo-isomères (dans cet exemple, il en a deux).

Comment reconnaître un composé méso avec deux atomes asymétriques ?

Il faut que ces **deux conditions** soient réunies :

- les deux atomes asymétriques ont **les mêmes substituants** ;
- l'un porte le descripteur *R* et l'autre le descripteur *S*.

C'est seulement dans ce cas qu'un plan de symétrie apparaît dans la molécule !

d) Diastéréo-isomérisie cis/trans dans les cycles

- écrire le 1,3-dichlorocyclohexane en projection topologique/Cram. Combien y a-t-il de stéréo-isomères répondant à ce nom ?

N.B. Les stéréodescripteurs *R/S* suffisent à distinguer ces stéréo-isomères. On peut toutefois y adjoindre le descripteur *cis* ou *trans* pour désigner la position relative des atomes de chlore. Cela permet de distinguer les diastéréo-isomères entre eux, mais pas les énantiomères.

cis :

trans :

- écrire le 1-chloro-4-méthylcyclohexane en projection topologique/Cram.

On constate qu'il y a deux isomères répondant à ce nom :

Isomère ***cis***

Isomère ***trans***

Ces isomères sont-ils chiraux ? Ont-ils des atomes asymétriques ? Quelle relation d'isomérisation existe-t-elle entre eux ?

Nomenclature :

Dans un tel cas, ce sont les stéréodescripteurs *cis/trans* qui permettent de distinguer ces deux diastéréo-isomères. On les préfixe au nom de la molécule, entre parenthèses et en séparant d'un tiret.

Ainsi, ces molécules se nomment respectivement

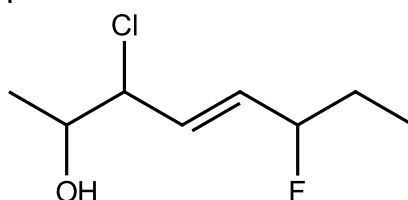
le **(*cis*)-1-chloro-4-méthylcyclohexane** et le **(*trans*)-1-chloro-4-méthylcyclohexane**

e) Dénombrement de stéréo-isomères

Pour conclure ce paragraphe, que peut-on dire quant au **nombre de stéréo-isomères de configuration** qui existent a priori pour une molécule de structure donnée ?

Première réponse : En tout cas, il faut réfléchir, et ne jamais appliquer une formule « toute faite » car il n'y en a pas !

Prenons un exemple « simple »



Nom de cette structure : 3-chloro-6-fluorooct-4-én-2-ol

Analysez cette molécule :

- vous devez repérer au premier coup d'œil qu'il y a 3 atomes asymétriques et 1 liaison double dissymétrique

- il est clair que quelles que soient les configurations absolues des atomes asymétriques ou la configuration de la liaison double, aucun des stéréo-isomères ne pourra faire apparaître de plan ou de centre de symétrie.

Donc dans ce cas, toutes les « combinaisons » de configurations donneront lieu à des molécules différentes : RRZR RRZS RRER RRES RSZR RSZS RSER RSES SRZR SRZS SRER SRES SSZR SSZS SSER SSES

Dans ce cas, il y a 2^n stéréo-isomères, où n est le nombre d'atomes asymétrique et de liaisons multiples... Ici, $2^4 = 16$ stéréo-isomères.

Essayez maintenant de répondre aux questions suivantes :

1- combien y a-t-il de stéréo-isomères de configuration du 3-chloro-6-fluorooct-4-én-2-ol ?

2- dessiner l'isomère A, qui est le (2S,3R,4Z,6R).

3- A est-il chiral ?

4- combien A a-t-il de stéréo-isomères de configuration ?

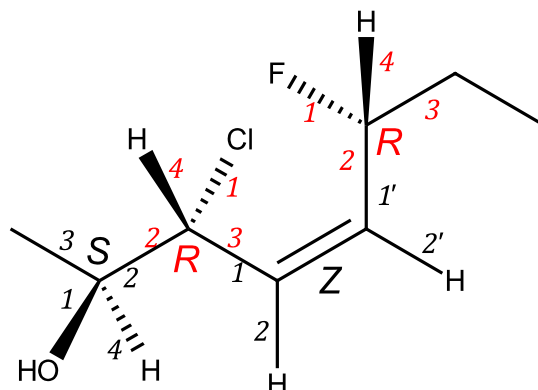
5- combien A a-t-il d'énantiomères ?

6- combien A a-t-il de diastéréo-isomères ?

*Voici les réponses (attention, valables uniquement si accompagnées de leurs **justifications** !):*

1- Il y a 16 stéréo-isomères en tout, car les $2^4 = 16$ combinaisons possibles sont nécessairement toutes différentes les unes des autres. Il n'y a pas de composé méso possible car aucun stéréo-isomère ne peut posséder de plan ou de centre de symétrie.

2-



3- A est chirale : en effet, son image dans un miroir est une molécule de configuration différente, puisque l'unique atome asymétrique portant un groupe OH est de configuration S dans A et R dans l'image de A.

(on pouvait aussi utiliser l'atome portant Cl, ou l'atome portant F, ou encore dire que SRR est nécessairement différent de RSS..)

4- A a 15 stéréo-isomères de configuration. En effet, on a montré dans la question 1 qu'il y avait 16 stéréo-isomères possibles. A est l'un d'entre eux. Les 15 autres sont donc les stéréo-isomères de A.

5- A est chirale (question 3) : elle a donc 1 énantiomère

6- Parmi les 15 stéréo-isomères de A (question 4), l'un est son énantiomère... les 14 autres sont donc des diastéréo-isomères.

Attention : la « formule » 2^n ne doit jamais être appliquée sans discernement. C'est une formule de combinatoire, qui donne le nombre de combinaisons possibles lors de n tirages à deux possibilités... mais elle n'identifie pas si certaines de ces combinaisons conduisent à des molécules identiques ! Par exemple, pour 2 atomes asymétriques, elle donne $2^2 = 4$ possibilités : RR, RS, SR, SS... Pour le 1^{er} cas du document 14, pas de problème car ces quatre combinaisons correspondent bien à des molécules différentes... mais pour l'acide tartrique, ça ne marche pas ! Car les « combinaisons » RS et SR donnent en fait la MÊME molécule : le composé méso !!! L'acide tartrique a TROIS stéréo-isomères de configuration, et pas quatre !!!

Tout au plus, on peut utiliser des remarques du genre :

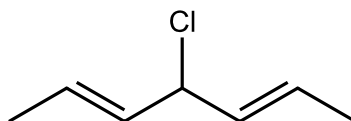
Le nombre **maximum** de stéréo-isomères de configuration dus à n atomes asymétriques est de 2^n .

Il y en a **exactement** 2^n **s'il n'y a pas de composé méso**, c'est-à-dire possédant un plan de symétrie.

... mais même ça, ça n'est pas suffisant.

Il y a en effet des cas où le simple fait de déterminer le nombre d'atomes asymétriques n'est pas évident !

Par exemple, combien d'atomes asymétriques possède la molécule de formule semi-développée suivante ?.. combien a-t-elle de stéréo-isomères ?

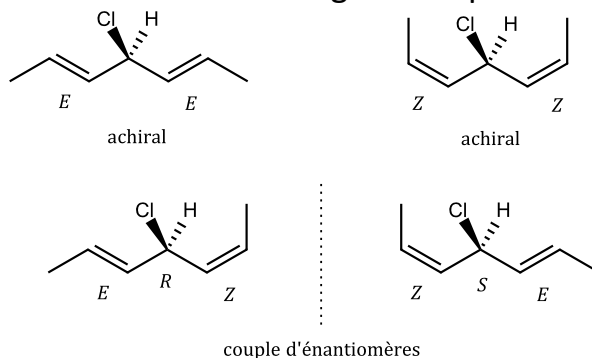


Réponses :

- Si les deux liaisons doubles ont la même configuration (les deux Z ou les deux E)... alors l'atome central **n'est pas** asymétrique !

- Si les deux liaisons doubles sont de configurations différentes (l'une Z, l'autre E), alors l'atome central **est** asymétrique ! Il peut donc être de configuration *R* ou *S*, ce qui donne un couple d'énantiomères.

- Il existe donc 4 stéréo-isomères de configuration pour cette molécule :



(Remarque : dans ce cas, le groupe *Z* est prioritaire sur le groupe *E* pour attribuer le stéréodescripteur de l'atome asymétrique, voir l'exercice 9 pour plus de précisions).

III.3 Séparation de stéréo-isomères

On envisage dans ce paragraphe un mélange contenant deux espèces A et B qui sont stéréo-isomères entre elles.

Comment peut-on séparer ces espèces ?

a) Séparation de diastéréo-isomères

Deux diastéréo-isomères ont des propriétés physiques et chimiques différentes. Il est donc a priori facile de les séparer.

On choisira une technique adaptée selon les cas, par exemple :

- si A et B ont des températures d'ébullition assez différentes, on pourra les séparer par ...

- si A et B ont des solubilités assez différentes dans un solvant donné, on pourra les séparer par ...

... ou par ...

b) Séparation d'énantiomères

Si A et B sont énantiomères, alors la plupart de leurs propriétés physiques et chimiques sont identiques : même température d'ébullition, même solubilité dans les solvants usuels du laboratoire...

Par conséquent, les techniques évoquées précédemment pour séparer les diastéréo-isomères ne peuvent pas être utilisées !

Séparer des énantiomères est difficile expérimentalement !

Comment peut-on procéder ?

* Pour aborder le problème, on peut commencer par se demander pourquoi certaines molécules chirales sont actives biologiquement, et pas leur énantiomère. Voir document 15 :

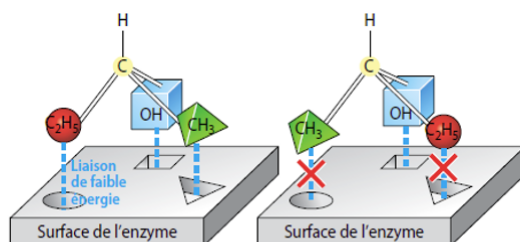


Figure : Analogie clé-serrure : un seul des deux énantiomères est reconnu par le site actif d'une protéine

Le substrat est-il chiral ?

L'enzyme est-elle chirale ?

Que peut-on dire des associations « enzyme-substrat ».

La notion clé est la suivante :

* Un autre exemple « historique ». Lire le document 16 et expliquer le principe de la séparation :

* Autre possibilité : la séparation sur une colonne chirale

* Vous devez être capables de reconnaître un protocole ayant pour objectif la **séparation d'énantiomères**.

Pour cela, on retiendra :

Pour séparer des énantiomères, il faut utiliser un auxiliaire chiral, qui permettra le passage temporaire par des diastéréo-isomères aux propriétés différentes.