

Chapitre 32

Description des molécules organiques

L'objet de ce premier chapitre est la description de la structure des molécules organiques. Une fois établies les relations de connectivité entre atomes grâce, notamment, aux outils spectroscopiques qui fournissent à ce sujet des informations capitales, la structure tridimensionnelle de la molécule peut être déterminée.

*Si deux molécules de même formule moléculaire diffèrent par leurs propriétés physico-chimiques, c'est qu'elles ont des structures différentes : ce sont des **isomères**. Le classement des différents types d'isoméries conduit à la notion de stéréo-isomérie : deux stéréo-isomères sont des molécules ayant même formule développée plane, mais des formules spatiales différentes.*

*Nous sommes alors amenés à préciser la nature de la stéréo-isomérie en fonction du type de différence structurale entre les deux molécules. Ainsi définissons-nous la stéréoisomérie de **configuration** et la stéréoisomérie de **conformation**.*

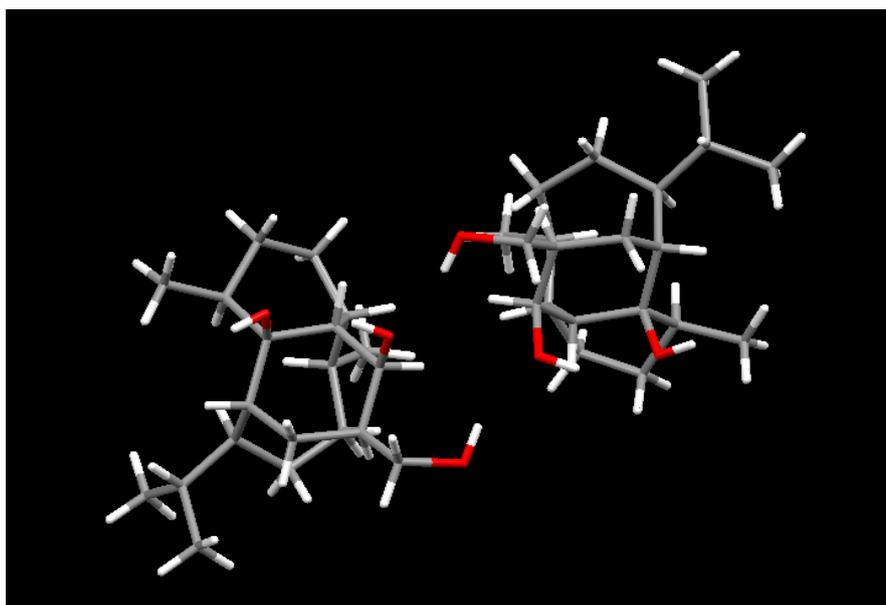
Après quelques rappels sur l'isomérie en général, nous nous intéressons à la stéréoisomérie de configuration, indépendamment des différentes conformations que peut adopter la molécule objet de l'étude. Ensuite nous passons à l'isomérie de conformation, pour un isomère de configuration définie.

Voici ici rassemblés les notions et contenus étudiés, ainsi que les capacités exigibles au concours.

Notions et contenus	Capacités exigibles
Description des molécules organiques	
<p>Représentations topologique, de Cram, de Newman, perspective.</p> <p>Descripteurs stéréochimiques <i>R</i>, <i>S</i>, <i>Z</i>, <i>E</i>.</p> <p>Stéréo-isomérie de configuration : énantiomérisation, diastéréo-isomérisation.</p> <p>Stéréo-isomérie de conformation en série aliphatique non cyclique et cyclohexanique.</p> <p>Ordre de grandeur de la barrière énergétique conformationnelle.</p> <p>Séparation d'énantiomères et synthèse stéréosélective.</p>	<p>Représenter une molécule à partir de son nom, fourni en nomenclature systématique, en tenant compte de la donnée d'éventuelles informations stéréochimiques, en utilisant un type de représentation donné.</p> <p>Attribuer les descripteurs stéréochimiques aux centres stéréogènes.</p> <p>Déterminer la relation d'isomérisation entre deux structures.</p> <p>Comparer la stabilité de plusieurs conformations.</p> <p>Interpréter la stabilité d'un conformère donné.</p> <p>Approche documentaire : à partir de documents, illustrer et analyser le rôle essentiel de la diastéréo-isomérisation lors de synthèses énantiosélectives et de séparations d'énantiomères.</p>
Analyses polarimétrique et spectroscopique	
<p>Activité optique, pouvoir rotatoire. Loi de Biot.</p>	<p>Pratiquer une démarche expérimentale utilisant l'activité optique d'une espèce chimique.</p> <p>Relier la valeur du pouvoir rotatoire d'un mélange de stéréo-isomères à sa composition.</p>

Sommaire

1. **PRELIMINAIRES**
 - 1.1. Données expérimentales
 - 1.2. Représentation plane de molécules tridimensionnelles
 - 1.3. Nombre d'insaturations dans une molécule
 - 1.4. Isomérisation constitutionnelle / stéréoisomérisation
 2. **STEREO-ISOMERIE DE CONFIGURATION**
 - 2.1. Définitions
 - 2.2. Énantiomérisation
 - 2.3. Diastéréoisomérisation
 - 2.4. *Lecture* : d'autres exemples de composés chiraux
 3. **DESCRIPTEUR STEREOCHIMIQUE D'UN CENTRE STEREOGENE**
 - 3.1. Principe de détermination de l'ordre de préséance
 - 3.2. Détermination du descripteur stéréochimique
 - 3.3. Descripteurs relatifs
 - 3.4. Descripteur stéréochimique d'une double liaison
 4. **DETERMINATION DE L'ORDRE DE PRESEANCE (LA VRAIE VIE...)**
 - 4.1. Cas de deux atomes de carbone liés au centre stéréogène
 - 4.2. Cas des atomes d'azote et d'oxygène
 - 4.3. Présence de liaisons multiples $-A = B$ ou $-A \equiv B$
 - 4.4. Groupes cycliques
 - 4.5. Quelques cas exotiques mais pas inimaginables...
 5. **STEREOISOMERIE CONFORMATIONNELLE**
 - 5.1. Définitions
 - 5.2. Série aliphatique
 - 5.3. Étude du cyclohexane
 - 5.4. Exemples de cycles cyclohexaniques substitués
 6. **PROPRIETES COMPAREES DES STEREO-ISOMERES**
 - 6.1. Diastéréoisomères
 - 6.2. Énantiomères
 7. **L'ACTIVITE OPTIQUE : UNE MANIFESTATION DE LA CHIRALITE**
 - 7.1. Expérience de BIOT : déviation du plan de polarisation de la lumière
 - 7.2. Pouvoir rotatoire
 - 7.3. Remarque importante
- OUVERTURE



D'après P. BARAN *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 17066, total synthesis of Vinigrol

1. PRELIMINAIRES

1.1. Données expérimentales

Pour les molécules synthétiques ou naturelles, les informations suivantes sont accessibles expérimentalement :

- distances interatomiques, angles entre liaisons (mesurés tous deux par diffraction de rayons X à l'état solide ou, à l'état gazeux, à l'aide de spectres de rotation-vibration) ;
- moments dipolaires (mesures sur spectres de vibration-rotation) ;
- nombres d'onde de vibration d'élongation en spectroscopie IR ;
- déplacements chimiques en RMN, par exemple pour les plus classiques, du noyau d'hydrogène ^1H ou du noyau de carbone ^{13}C .

L'expérience montre que, au sein de grandes familles de composés, ces grandeurs sont assez bien reproductibles et il est ainsi possible de définir des **longueurs moyennes de liaison** et des **enthalpies standard moyennes de dissociation** homolytique de liaison C–C, par exemple, relativement indépendantes de l'environnement des atomes de carbone. Le tableau 32.1 rassemble ainsi quelques données expérimentales structurales.

Tableau 32.1 – Données expérimentales sur les liaisons entre atomes

A – B	C – C	C = C	C \equiv C	C – O	C = O	C – H	C – N	O – H
$d(\text{AB}) / \text{nm}$	0,15	0,13	0,12	0,14	0,12	0,11	0,15	0,10
$D_{\text{AB}} / \text{MJ} \cdot \text{mol}^{-1}$	0,36	0,68	0,84	0,36	0,74	0,42	0,29	0,48

Rappelons que l'enthalpie standard $\Delta_{\text{diss}} H^\circ$ de dissociation de liaison (souvent notée D_{AB}) correspond à l'enthalpie standard de la réaction d'équation :



Même si elle est mesurée en phase gazeuse, à haute température, elle est en général tabulée à $T = 298 \text{ K}$.

Des tables de données numériques permettent de retrouver, en spectroscopie de RMN, les valeurs des déplacements chimiques des noyaux et, en spectroscopie d'absorption IR, les nombres d'onde de vibration des liaisons les plus caractéristiques même si ceux-ci sont sensibles à l'environnement électromagnétique des atomes.

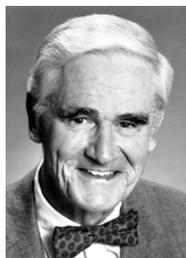
Rappelons aussi que la structure spatiale d'une molécule est un compromis subtil entre toute une série de facteurs stériques et électroniques et que l'application de modèles simplistes (comme la VSEPR) ne peut être en accord avec le résultat expérimental que si la structure moléculaire est suffisamment simple...

Il ne faut pas non plus mettre « la charrue avant les bœufs » et **confondre prédiction et justification**. Ainsi ni la méthode de la mésométrie, ni celle de « l'hybridation des orbitales » n'ont jamais permis de justifier la structure d'une molécule, juste d'en rendre compte... puisqu'elles présupposent connue ladite structure ! Prévoir ainsi que l'aniline PhNH_2 est plane ou moins basique qu'une amine aliphatique, avec un raisonnement fondé sur l'une ou l'autre de ces méthodes, est du plus bel effet puisque **l'aniline n'est pas plane** et, en phase gazeuse, là où les effets électroniques peuvent jouer à plein, **l'aniline est plus basique que la cyclohexylamine**...

Dans la majorité des situations, nous partirons donc de résultats expérimentaux et nous chercherons à les interpréter, au mieux à en rendre compte. Seuls des modèles très sophistiqués, utilisant des moyens de calculs très performants, permettent de prévoir la structure spatiale et électronique de molécules complexes.

1.2. Représentation plane de molécules tridimensionnelles

🏆 Donald .J. CRAM,
1919 – 2001,
Prix NOBEL
de chimie 1987



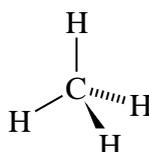
🏆 Melvin Spencer
NEWMAN



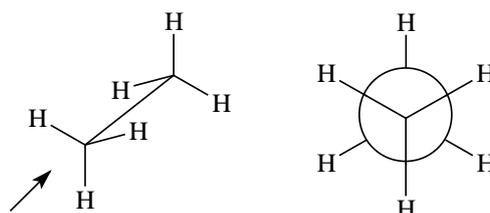
1908 – 1993

Plusieurs représentations planes de molécules tridimensionnelles ont été proposées.

- La représentation de CRAM 🏆 est la plus simple, adaptée notamment lorsque l'on s'intéresse à l'environnement autour d'un seul atome. Le tétraèdre est alors représenté avec deux liaisons dans le plan (traits pleins) et deux liaisons hors du plan, — devant le plan et en arrière du plan [Figure 32.1.a] ;
- Pour une molécule à deux atomes de carbone, la représentation perspective [Figure 32.1.b] est possible ;
- La représentation de NEWMAN 🏆 est particulièrement adaptée à l'étude conformationnelle autour d'une liaison :



a : représentation de CRAM



b : représentation de NEWMAN

Figure 32.1 – Représentations des molécules

Rappelons l'existence de l'« écriture topologique » dans laquelle seuls sont représentés les atomes de carbone et les hétéroatomes, mais pas les atomes d'hydrogène quand ils ne sont pas essentiels pour la compréhension de la structure.

Voici deux représentations [Figure 32.2] d'un 1-chloro-2-méthylpentane :

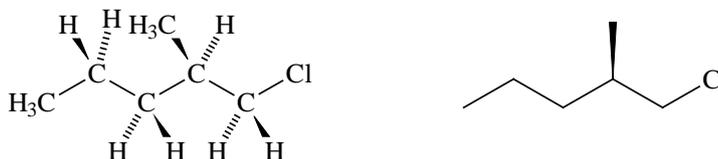


Figure 32.2 – Formule semi-développée et représentation topologique

La simplicité de la formule topologique apparaît lorsque il faut représenter la palytoxine de formule $C_{129}H_{223}O_{54}N_3$ [Figure 32.3], molécule dont la synthèse totale a nécessité huit années-homme de travail et qui possède environ 10^{21} isomères, celui représenté étant l'isomère naturel [KISHI *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 11205].

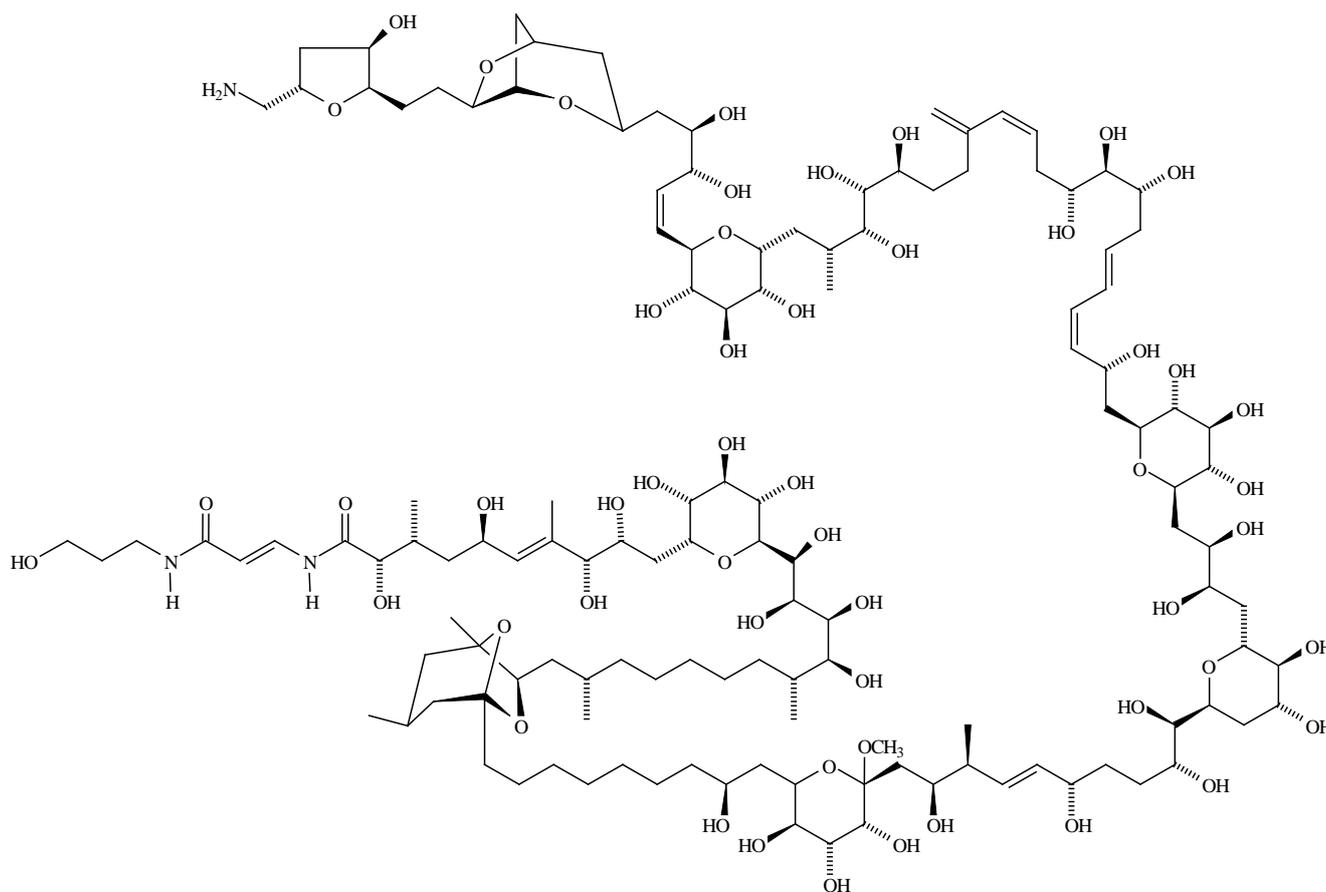


Figure 32.3 – Formule topologique de la palytoxine

† Hermann Emil
FISCHER,
1852 – 1919



chimiste allemand,
prix NOBEL 1902.

- La représentation de FISCHER † est très utilisée pour les sucres (**MAIS elle n'est pas au programme et n'a donc pas à être connue**) : la chaîne carbonée est verticale, le groupe le plus oxydé en haut. Les directions horizontales sont en avant du plan, les directions verticales en arrière du plan [Figure 32.4].

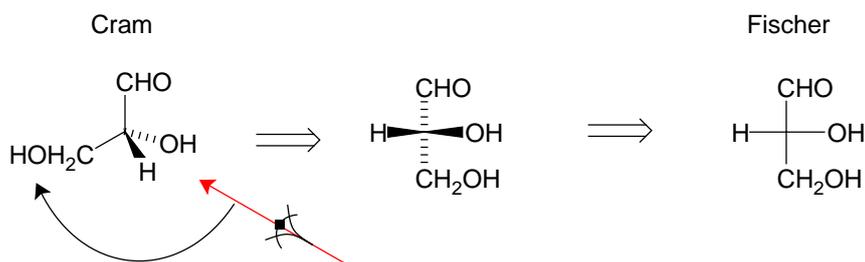


Figure 32.4 – Trois représentations du 2,3-dihydroxypropanal

- Quand il s'agit de représenter des cycles non plans, il convient de les dessiner dans leur conformation stable, en essayant de respecter au mieux la structure géométrique expérimentale. Malheureusement, celle-ci n'est ni toujours connue, ni facile à représenter. Une représentation topologique distinguant les deux faces du cycle pouvant la plupart du temps être suffisante, une représentation plane est fréquemment adoptée. Ainsi un cycle cyclohexanique, bien qu'adoptant une conformation de type chaise (sauf contraintes stériques particulières) peut parfaitement être représenté plan, la position des groupes substituant étant précisée relativement au plan moyen du cycle qui les porte [Figure 32.5 page suivante, représentation de HAWORTH].

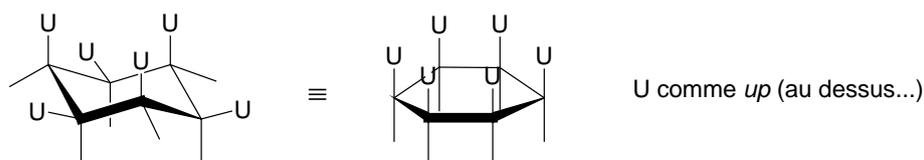


Figure 32.5 – Deux représentations d'un cycle non plan

1.3. Nombre d'insaturations dans une molécule

Par définition, une insaturation est une paire d'atomes d'hydrogène manquante dans la formule brute, par rapport à la formule brute de l'alcane qui aurait le même nombre d'atomes de carbone que la molécule considérée.

Les insaturations peuvent être

- **saturables** (la molécule peut fixer un réactif sur cette insaturation, par exemple du dihydrogène, du dibrome, etc.) ;
- **non saturables** dans les conditions ordinaires de réactivité chimique.

Dans le premier cas, l'insaturation est une **liaison multiple**, double ou éventuellement triple (il en faut au moins deux dans la molécule). Dans le second cas, il ne peut s'agir que d'un **cycle**.

Cas d'un hydrocarbure

Un hydrocarbure, composé chimique dont la molécule ne contient que des atomes de carbone et d'hydrogène, a pour formule moléculaire C_xH_{2y} , du fait de la tétravalence de l'atome de carbone. L'alcane dont la molécule contient x atomes de carbone a pour formule C_xH_{2x+2} donc la molécule considérée possède $(x+1-y)$ insaturations.

Cas d'un composé oxygéné

Considérons un composé dont la molécule a pour formule moléculaire $C_xH_{2y+2}O_z$. Nécessairement, le nombre d'atomes d'hydrogène est pair, du fait de la valence paire des éléments carbone et oxygène.

L'objectif, ici, est de rechercher dans un premier temps, non pas la **nature** des insaturations mais uniquement leur **nombre**. Pour cela, nous pouvons remarquer que la molécule étudiée en possède le même nombre qu'une molécule de formule $C_xH_{2y+1}-OH$ (même si la nature de ces insaturations peut être différente). Comme le groupe hydroxyle est monovalent et ne comporte aucune insaturation le nombre d'insaturations de notre molécule est le même que celui de la molécule de formule $C_xH_{2y+1}-H$ soit C_xH_{2y+2} .

Il suffit donc, dans une molécule de formule $C_xH_{2y+2}O_z$, de « supprimer » de la formule moléculaire les atomes d'oxygène pour en déterminer aisément le nombre d'insaturations, identique à celui de la molécule C_xH_{2y+2} .

Cas d'un composé azoté

Considérons un composé azoté dont la molécule a pour formule moléculaire $C_xH_{2y+1}N$. Nécessairement, le nombre d'atomes d'hydrogène est impair, du fait de la valence impaire de l'élément azote.

Comme précédemment, l'objectif est de rechercher uniquement le nombre d'insaturations. Pour cela, nous pouvons remarquer que la molécule étudiée en possède le même nombre qu'une molécule de formule $C_xH_{2y-1}-NH_2$ (même si la nature de ces insaturations peut être différente). Comme le groupe amino est monovalent et ne comporte aucune insaturation le nombre d'insaturations de notre molécule est le même que celui de la molécule de formule C_xH_{2y} .

Il suffit donc, dans une molécule de formule $C_xH_vN_z$, de « supprimer » de la formule moléculaire z groupes NH pour en déterminer aisément le nombre d'insaturations, identique à celui de la molécule C_xH_{v-z} , le nombre $(y-z)$ étant nécessairement pair.

1.4. Isomérisation constitutionnelle / stéréoisomérisation

Par définition, des molécules isomères sont des molécules de même formule moléculaire mais structurellement (géométriquement) différentes. Nous sommes donc amenés à distinguer deux types d'isomères :

- les « isomères de constitution » où les atomes ne sont pas connectés entre eux de la même manière ;
- les « stéréoisomères » où les atomes sont connectés entre eux de la même manière mais où les molécules sont spatialement différentes.

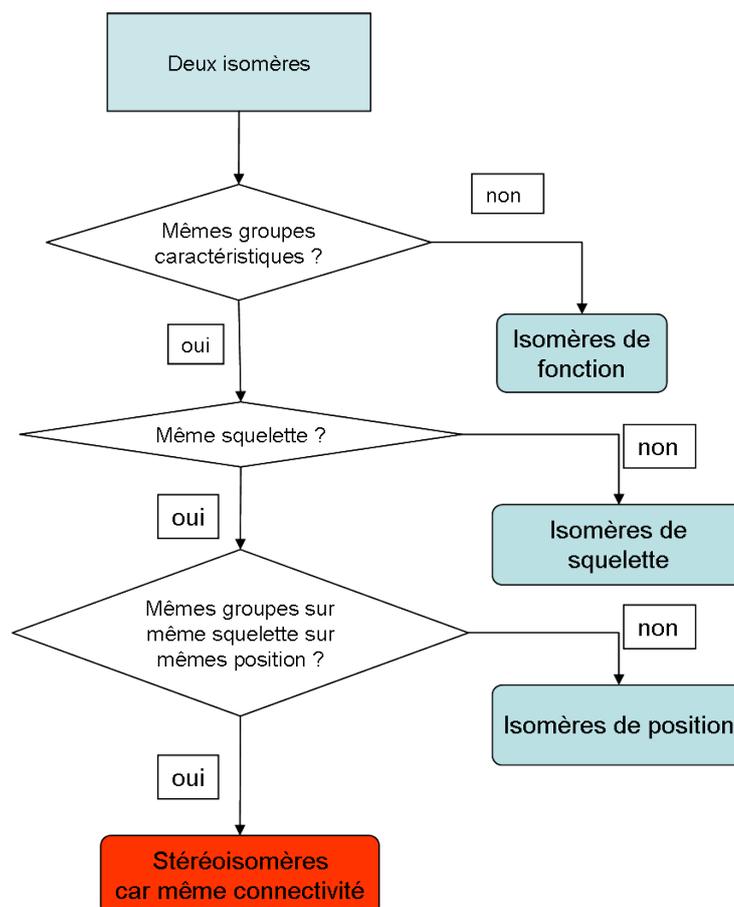


Figure 32.6 – Arbre de décision pour définir la nature de l'isomérisation constitutionnelle

L'arbre de décision présenté sur la **Figure 32.6** permet de déterminer systématiquement la nature de l'isomérisation constitutionnelle, le cas échéant. Signalons que l'ordre des questions à se

poser n'est pas immuable...

Par exemple, considérons deux molécules de formule moléculaire $C_4H_8O_2$. Cette molécule contient autant d'insaturations que la molécule de formule C_4H_8 soit **une** insaturation, qui peut être soit un cycle, soit une liaison multiple de type $C=C$ ou $C=O$.

- Cette molécule peut contenir, par exemple, un groupe carboxyle $COOH$ ou un groupe formyle CHO et un groupe hydroxyle OH sur un squelette linéaire à quatre atomes de carbone : ce sont des isomères de **fonction** [Figure 32.7] ;
- les deux molécules peuvent aussi contenir un groupe $COOH$ mais avoir des squelettes différents, linéaire et ramifiés [Figure 32.7] ;
- enfin, elles peuvent toutes deux posséder un groupe formyle et un groupe OH sur un squelette linéaire (il s'agit alors d'hydroxybutanals) mais le groupe hydroxyle peut se situer en position 2 ou en position 3 [Figure 32.7]. Bien entendu, deux molécules de 2-hydroxybutanal [à droite, en bas, Figure 32.7] peuvent aussi être différentes, selon la configuration de l'atome de carbone stéréogène 2C (figure de droite), ce qui nous amène à la seconde section de ce chapitre.

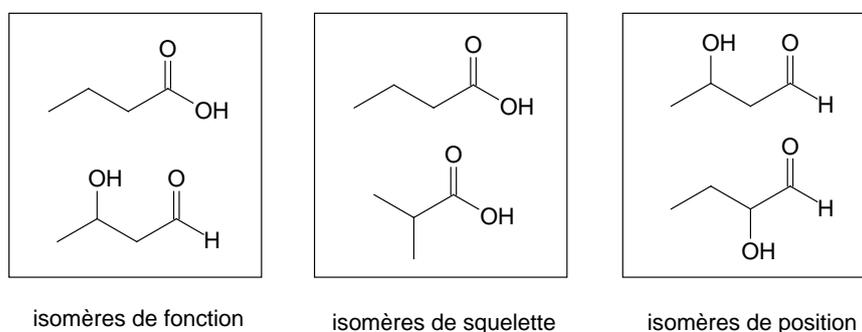


Figure 32.7 – Exemples d'isomères de constitution

2. STEREO-ISOMERIE DE CONFIGURATION

Les définitions adoptées dans ce cours sont celles recommandées par l'IUPAC : <http://goldbook.iupac.org/index.html> et utilisées dans la « Bible » de la stéréochimie : *Stéréochimie des composés organiques*, Samuel. H. WILEN, Ernest L. ELIEL (Tec & Doc éditions), édition originale en anglais WILEY ed. (deux fois moins cher...)

2.1. Définitions

☞ Ils seraient alors isomères de conformation, voir section 5

Par définition, deux stéréo-isomères de configuration diffèrent par autre chose que la rotation ou la torsion de liaisons simples ☞.

Le classement des stéréo-isomères repose sur les observations historiques de PASTEUR lors de la mise en évidence de la différence entre les cristaux de tartrate de sodium et de potassium. Nous nous posons la question suivante :

Les composés sont-ils images réciproques dans un miroir (ou images spéculaires) ?

Si la réponse est oui, ils sont appelés **énantiomères**. Sinon ils sont dits **diastéréo-isomères**.

Sur les **Figures 32.8** et **32.9** sont représentés respectivement un couple d'énantiomères et un couple de diastéréo-isomères.

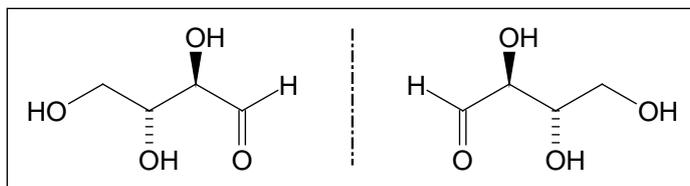


Figure 32.8 – Un couple d'énantiomères (2,3,4-trihydroxybutanal)

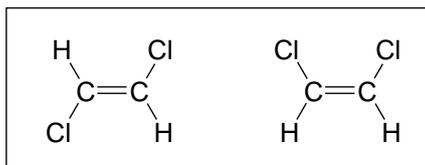


Figure 32.9 – Un couple de diastéréo-isomères (1,2-dichloroéthène)

Énantiomères et diastéréo-isomères

Deux énantiomères sont des stéréo-isomères images réciproques dans un miroir, deux diastéréo-isomères sont des stéréo-isomères non énantiomères.

Les propriétés physiques et chimiques de deux énantiomères sont en général « moins différentes » que celles de diastéréo-isomères, comme nous le verrons à la section 6.

Nous pouvons dès lors compléter l'arbre de décision de la **Figure 32.6** pour préciser la nature de la stéréo-isométrie entre les molécules [**Figure 32.10** page suivante].

2.2. Énantiométrie

Si un composé n'est pas superposable à son image dans un miroir, il présente l'énantiométrie ou encore la *chiralité*.

Ce composé et son énantiomère sont appelés composés *chiraux*⁽¹⁾.

NOTE : pour des raisons historiques que nous justifierons plus loin dans cette étude [section 7], ces composés sont encore appelés *isomères optiques* et même (à tort) *antipodes optiques*.



ATTENTION ! Il ne faut pas confondre *chiralité* et *activité optique* (*id est* l'action sur la lumière polarisée) : cette dernière, bien que l'une des plus anciennes des mises en évidence de la chiralité, n'en est qu'une manifestation.

- DÉFINITION : le mélange équimolaire de deux énantiomères porte le nom de **mélange racémique**⁽²⁾.

⁽¹⁾ Du grec $\chi\epsilon\iota\rho$ qui veut dire main : la main est un objet chiral, non superposable à la main gauche qui est son image dans un miroir.

⁽²⁾ Du latin *racemus* qui veut dire *raisin*, en souvenir de Louis PASTEUR qui découvrit à partir de moûts de raisin le mélange équimolaire des deux acides tartriques énantiomères, qu'il sépara manuellement sous forme de cristaux de sels de sodium et de potassium

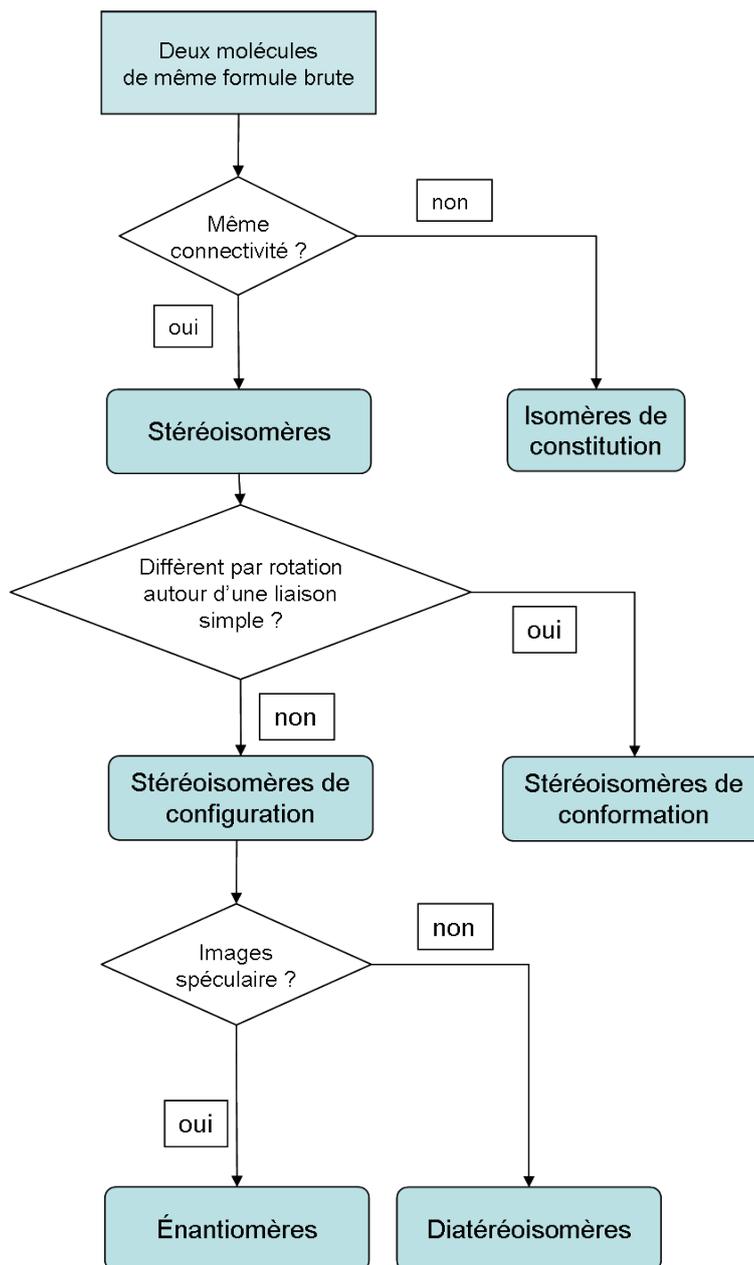


Figure 32.10 – Arbre de décision concernant la stéréo-isomérie

☞ Le quartz naturel se présente à l'état solide sous forme d'enchaînement hélicoïdal de tétraèdres de formule SiO_4^{2-} .

De très nombreux composés sont chiraux, surtout parmi les substances naturelles. Nous nous limitons dans ce chapitre à l'étude de la chiralité *moléculaire*, autrement dit nous excluons le cas d'un enchaînement chiral d'éléments achiraux, comme dans le cas du quartz ☞ où la chiralité disparaît lors de la fusion du cristal.

Principe de chiralité

Il s'agit de donner une condition nécessaire et suffisante pour qu'une molécule (ou plus généralement un objet) soit chiral.

Principe de PASTEUR

Un objet est chiral si et seulement si il n'est pas superposable à son image spéculaire.

✂ Louis PASTEUR
1822 – 1895
chimiste et biologiste



✂ et non pas
asymétrique

Il est tentant d'essayer de traduire cet énoncé en termes de symétrie. On démontre, et nous l'admettons, que la molécule doit être *dissymétrique* ✂, autrement dit elle ne doit pas présenter certains éléments de symétrie :

- absence de plan de symétrie (dans le cas contraire, la molécule est superposable à son image dans la symétrie plane – réflexion – par rapport à ce plan) ;
- absence de centre de symétrie (dans le cas contraire, la molécule est superposable à son image dans la symétrie ponctuelle correspondante).

En revanche, la molécule peut présenter un « axe de rotation » noté C_n (rotation d'angle $2\pi/n$ autour de l'axe Δ correspondant).

NOTE : en général (mais à tort), le même symbole est utilisé pour désigner l'opération de *symétrie* (qui est en fait une isométrie affine) et l'*élément de symétrie*. Ainsi, une réflexion sur un plan est notée σ comme le plan correspondant, une rotation autour d'un axe est notée C_n comme l'axe correspondant, etc.

De toute évidence, les molécules représentées sur la **Figure 32.11** sont achirales, puisqu'elles présentent toutes un plan ou un centre de symétrie.

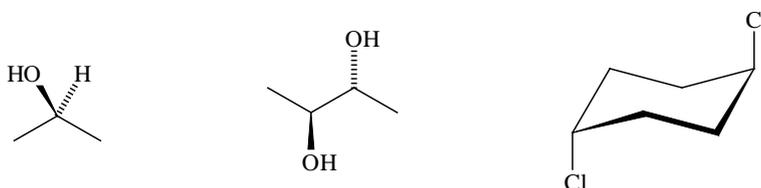


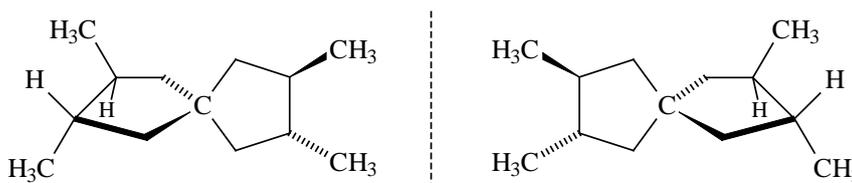
Figure 32.11 – Exemples de molécules achirales

- REMARQUE : si l'inversion conformationnelle est très rapide, ce qui est le plus souvent le cas, il suffit qu'une seule conformation soit achirale pour que la molécule le soit.



ATTENTION ! La présence d'un centre de symétrie ou d'un plan de symétrie dans une molécule n'est qu'une *condition suffisante de non-chiralité*. En effet il existe des molécules achirales ne présentant aucun de ces éléments de symétrie.

Prenons l'exemple d'un composé spiranique :



Cette molécule n'a ni plan ni centre de symétrie. Néanmoins, faisons subir à cet objet une rotation de 90 degrés autour de l'axe indiqué, puis une réflexion sur un plan perpendiculaire à l'axe : nous laissons le soin au lecteur de vérifier que les deux objets sont identiques.

Cette molécule possède un **axe inverse (ou impropre) de rotation**, noté S_4 , composé d'une rotation C_4 autour de la droite bissectrice des deux angles CCC autour de l'atome spiranique, et d'une réflexion dans un plan orthogonal à cet axe.

On démontre la proposition suivante, et nous l'admettons :

Condition nécessaire et suffisante de chiralité

Une molécule est chirale si et seulement si elle ne présente aucun axe S_n

NOTE : L'opération S_2 est une symétrie ponctuelle, S_1 une réflexion sur un plan.

- REMARQUE : Le plus simple reste néanmoins de représenter l'image spéculaire de la molécule et de la comparer à l'original.

⚡ C'est l'environnement de l'atome de carbone qui est asymétrique, pas l'atome !

Composés à un atome de carbone stéréogène

L'atome de carbone stéréogène (on dit très souvent, mais à tort, asymétrique ⚡) est l'exemple le plus simple de *centre stéréogène*.

Définition

Un atome de carbone *tétragonal* (et non tétraédrique...) est dit *stéréogène* (asymétrique Ⓢ) si les quatre groupes ou atomes qu'il porte sont différents. On le note en général par un astérisque.

Il est en ainsi des deux 2-hydroxybutanals : la **Figure 32.12** montre que deux arrangements des groupes sont possibles autour de l'atome de carbone central.

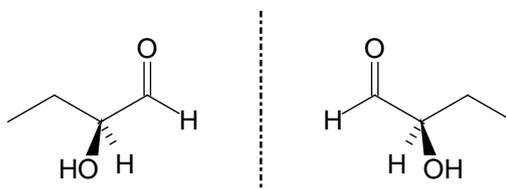


Figure 32.12 – Deux hydroxyaldéhydes énantiomères

⚡ L'inversion configurationnelle a lieu une ou deux fois tous les 10^{15} ans !

Ces deux arrangements, de types *configurationnels*, sont stables dans le temps ⚡. Il est pratiquement impossible de passer de l'un à l'autre sans casser et reformer au moins une liaison, ce qui est très difficile sur le plan cinétique, même à haute température, sans l'intervention d'un agent extérieur.

2.3. Diastéréo-isomérisie

Elle apparaît quand deux molécules stéréo-isomères ne sont plus énantiomères, par exemple dans les systèmes à liaisons multiples, les composés cycliques et les structures à plusieurs atomes de carbone stéréogènes.

Composés possédant une double liaison C=C

Considérons un alcène de formule générale $ZTC=CXY$, où les groupes Z et T d'une part, et X et Y d'autre part, sont différents. Comme nous l'avons vu sur la **Figure 32.9** dans le cas des 1,2-dichloroéthènes, deux formules développées sont possibles et l'expérience montre que les deux composés ne se transforment pas spontanément l'un en l'autre, du moins à température ambiante et en l'absence de rayonnement ou d'amorceurs chimiques.

Ces deux espèces sont des stéréo-isomères qui ne sont pas images spéculaires et sont donc des *diastéréo-isomères*.

NOTE : une telle molécule ne peut être chirale si les groupes substituant ne contiennent pas de centre stéréogène car elle possède un plan de symétrie. En revanche, nous verrons plus loin que des molécules possédant des doubles liaisons cumulées (allènes) peuvent être chirales.

Composés à plusieurs atomes de carbone stéréogènes

—Cas général

Considérons un composé possédant q atomes de carbone stéréogènes et aucun autre centre stéréogène. Chaque atome de carbone stéréogène pouvant exister sous deux configurations

différentes, il y a **au plus** 2^q structures tridimensionnelles possibles pour ce composé.

Ce nombre est une valeur maximale. Nous verrons plus loin des exemples de structures où, soit la non indépendance des configurations des atomes de carbone, soit l'identité structurale entre deux stéréo-isomères fait diminuer le nombre de formules tridimensionnelles différentes.

- REMARQUE : si l'on demande de déterminer le nombre de stéréo-isomères d'une molécule donnée, de structure spatiale définie, il faut prendre garde à ne pas la compter dans le nombre en question (tout comme on ne se compte pas dans la liste de ses contacts !). Une molécule de structure spatiale donnée a donc *au maximum* $(2^q - 1)$ stéréo-isomères de configuration.

Dans la suite de ce paragraphe, nous nous limitons à des composés comportant **deux atomes de carbone stéréogènes**. Un tel composé, comme le 2,3,4-trihydroxybutanal, peut exister sous **quatre** structures tridimensionnelles qui sont représentées ci-après [Figure 32.13]. Les composés (I) et (II) d'une part, (III) et (IV) d'autre part sont énantiomères. Toute autre paire de composés est une paire de diastéréo-isomères.

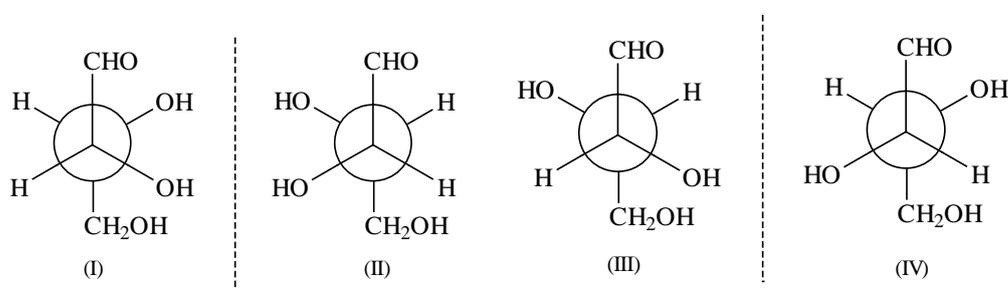
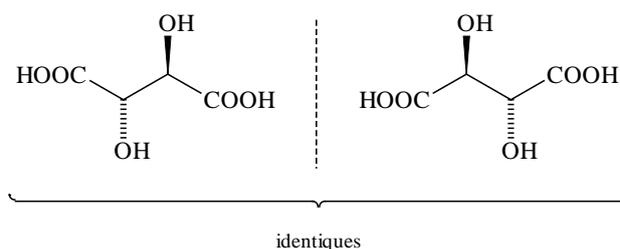


Figure 32.13 – Les quatre structures tridimensionnelles d'un composé à deux atomes de carbone stéréogènes

—Composé de type « méso »

Dans le cas de l'acide 2,3-dihydroxybutanedioïque (acide tartrique), les deux atomes de carbone stéréogènes portent des groupes substituant deux à deux identiques. Il n'y a alors plus que trois structures tridimensionnelles possibles, les deux molécules ci-après se confondant en une seule, achirale :



Selon les diverses conformations, ce composé possède soit un plan de symétrie, soit un centre de symétrie. Historiquement, l'acide tartrique correspondant ayant été dénommé par PASTEUR « acide mésotartrique », une molécule de ce type correspond à un composé *méso*.

—Configurations non indépendantes en série cyclique

Cette situation se présente dans le cas des composés polycycliques. Ainsi, à la formule semi-développée plane du camphre [Figure 32.14] ne sont associées que **deux** structures tridimensionnelles énantiomères alors que cette molécule possède deux atomes de carbone stéréogènes. En effet le pont à trois atomes de carbone rend dépendantes les deux configurations des atomes de carbone stéréogènes.

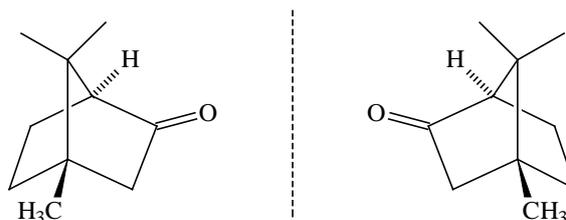


Figure 32.14 – Le camphre naturel (à gauche) et son énantiomère

— *Composés cycliques*

Pour les composés monocycliques, il est toujours possible de définir le plan moyen du cycle et, par conséquent, la position des groupes substituant relativement à ce plan. La nomenclature *cis/trans* des alcènes peut alors être utilisée comme sur l'exemple des 1,3-diméthylcyclopentanes, représentés **Figure 32.15**.

Comme indiqué sur icelle, l'isomère *cis* est achiral (il possède un plan de symétrie manifeste), alors que les deux composés *trans* sont chiraux et énantiomères, chacun d'eux étant diastéréoisomère du *cis*.

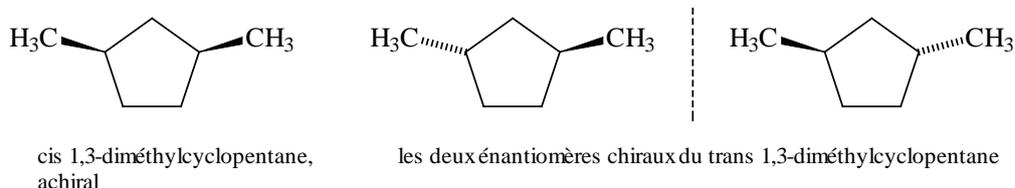


Figure 32.15 – Les stéréo-isomères du 1,3-diméthylcyclopentane

2.4. Lecture : d'autres exemples de composés chiraux

Il existe de nombreuses sortes de composés chiraux ne comportant pas d'atomes de carbone stéréogènes. La chiralité, issue de la dissymétrie moléculaire, peut provenir de la présence d'autres atomes stéréogènes à environnement tétragonal ou d'autres types de centres stéréogènes.

Composés possédant un atome stéréogène

Tout atome entouré de quatre groupes substituant différents dans un environnement tétragonal est *a priori* stéréogène. Ainsi ont été préparés des sels d'ammonium, de phosphonium ou de sulfonium quaternaires énantiomériquement purs [**Figure 32.16**].

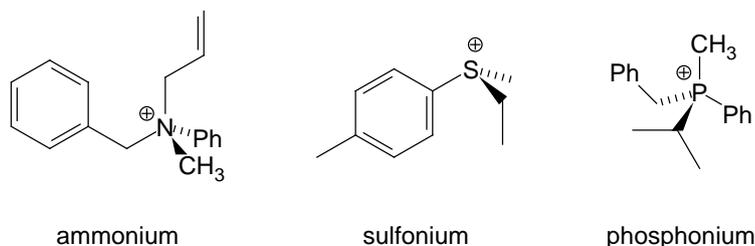


Figure 32.16 – Composés dédoublables de type *onium*

Elle vaut de de 7 à 35 kJ mol⁻¹ pour les amines

En revanche, sauf situation très particulière, les amines secondaires ou tertiaires ne sont pas chirales, malgré la présence de trois groupes substituant différents et d'un doublet. En effet la barrière énergétique d'interconversion entre les deux arrangements est trop faible pour permettre la stabilité configurationnelle de la structure.

NOTE : Il est néanmoins possible, dans certains cas, d'observer en spectroscopie les signaux de deux composés en équilibre. Il a cependant fallu attendre 1968 pour que des chercheurs arrivent à combiner les conditions de stabilité configurationnelle d'un atome d'azote tricoordiné et obtiennent des composés azotés chiraux énantiomériquement purs. Ainsi le composé représenté **Figure 32.17** (droite) a été préparé par BROIS *et al.* (*J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 506-508) sous forme énantiomériquement pure mais son temps de demi racémisation est d'environ 40 heures à 20 °C.

Bien entendu, si l'atome d'azote est engagé dans une structure polycyclique où l'inversion est bloquée, la molécule peut être chirale. Il en est ainsi de la « base de TRÖGER » représentée **Figure 32.17**.

La base de TRÖGER a été synthétisée par Julius TRÖGER en 1887 (*Journal für Praktische Chemie* **36**, 1887, 225–245) sans qu'il n'en détermine la structure. Ce n'est qu'en 1935 que M. A. SPIELMAN *et al.* résolvent le problème (*J. Am. Chem. Soc.* **1935** *57*; 583-585). La séparation des énantiomères a été conduite par V. PRELOG *et al.* en 1944 par chromatographie sur phase stationnaire chirale (*Helv. Chim. Acta* **1944**, *27*: 1127–1134).

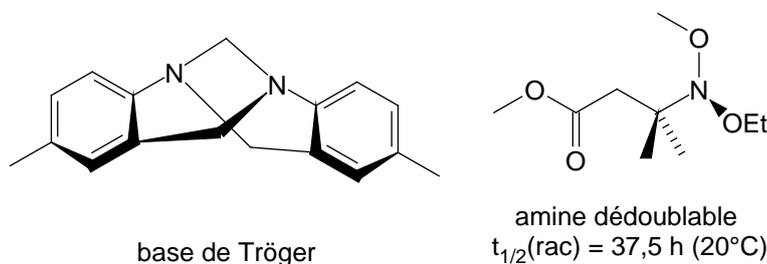


Figure 32.17 – Cas particuliers d'amines dédoublables

À l'adresse <http://www.registech.com/Applications/ChiralApplications/trogersbase.html> figure un exemple de séparation sur une colonne moderne.

Pour les *phosphanes* (on ne dit plus phosphine, selon l'IUPAC...), les *sulfoxydes* ou les *sulfones*, il n'en est plus de même et les énantiomères des sulfoxydes et des phosphanes secondaires ou tertiaires chiraux sont séparables à température ambiante [**Figure 32.18**]. En effet la barrière d'activation est de l'ordre de 130 kJ mol⁻¹ pour les phosphanes et de 170 kJ mol⁻¹ pour les composés soufrés.

NOTE : les phosphanes chiraux sont utilisées comme ligands pour rendre chiraux des complexes de métaux de transition. Utilisés comme catalyseurs, ces derniers permettent de réaliser de très nombreuses réactions énantiosélectives, comme nous le verrons dans la suite du cours.

La palme revient manifestement aux espèces où l'asymétrie n'est induite que par deux et même trois isotopes de l'oxygène sur un atome de soufre !

L'omeprazole™, inhibiteur de la pompe à protons, permet la prévention des ulcères gastro-œsophagiens.

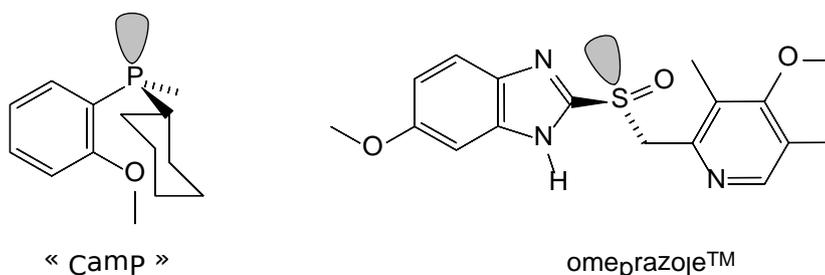


Figure 32.18 – Structures de composés chiraux : phosphanes, sulfoxydes

Atropo-isomères**Définition (*goldbook*)**

Des atropo-isomères diffèrent l'un de l'autre par une rotation autour d'une liaison simple, comme des conformères, mais la barrière de rotation est suffisamment élevée pour que les isomères deviennent séparables.

Ces composés sont tous dédoublables en énantiomères et ne se racémisent pas à température ambiante. Ils ne sont pas plans, du fait de l'empêchement stérique induit par les groupes positionnés en *ortho*. La barrière de rotation est suffisamment importante, du fait de la taille des groupes, pour que le passage par la conformation plane soit pratiquement impossible à température ambiante.

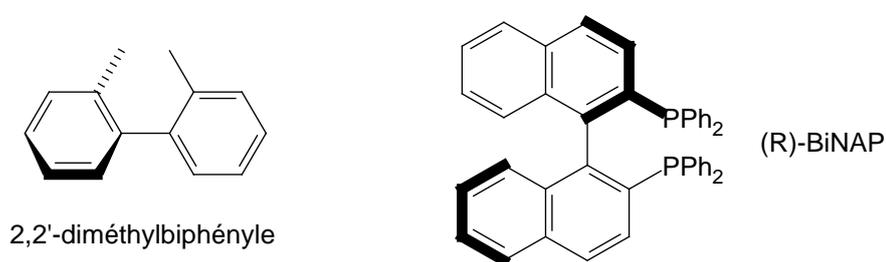
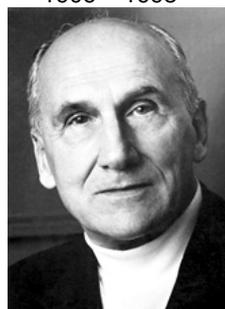


Figure 32.19 – Deux exemples d'atropo-isomères

3. DESCRIPTEUR STEREOCHIMIQUE D'UN CENTRE STEREOGENE

✝ Vladimir PRELOG,
chimiste croate,
1906 – 1998



Prix NOBEL de
chimie 1975,
partagé avec J. W.
CORNFORTH

Le descripteur stéréochimique (ou stéréodescripteur, ou encore, maladroitement « configuration absolue ») d'un centre stéréogène, par exemple d'un atome de carbone stéréogène, d'une double liaison ou d'un axe de chiralité, est déterminé sans ambiguïté par l'application de règles (d'où son caractère relatif !) de classement des groupes substituant autour du centre en question, par exemple de l'atome central. Dès 1956 [*Experientia* **1956**, 12, 81], R. S. CAHN, C. K. INGOLD et V. PRELOG ✝ ont proposé pour l'atome de carbone stéréogène, puis pour les doubles liaisons et les autres centres stéréogènes les nomenclatures *R/S* et *Z/E*. Ces règles sont depuis universellement adoptées [R. S. CAHN, C. K. INGOLD et V. PRELOG, *Angewandte Chemie, Intern^{at} Edition* **1965**, 3, 385 ; PRELOG et HELMCHEN, *Angewandte Chemie, Intern^{at} Ed* **1982**, 21, 567].

Notons bien que le descripteur stéréochimique d'un atome de carbone stéréogène dépend tout autant de la structure moléculaire que de l'application de « règles de préséance ».

3.1. Principe de détermination de l'ordre de préséance

Les groupes substituant sont classés par ordre de priorité, sur la base des *numéros atomiques des atomes directement liés* à l'atome de carbone stéréogène. Le groupe prioritaire est celui qui porte le numéro atomique le plus élevé.

Par exemple, nous avons pour le 1-chloro-1-iodo-éthane [Figure 32.20] l'ordre suivant, où le symbole > signifie « prioritaire devant » : $I > Cl > CH_3 > H$

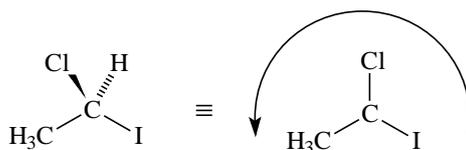


Figure 32.20 – Descripteur stéréochimique d'un atome de carbone stéréogène

Bien évidemment, les difficultés apparaissent quand des atomes identiques sont liés à l'atome ou au centre stéréogène. Les règles édictées par les auteurs permettent de lever toutes les ambiguïtés que nous étudions à la section suivante.

3.2. Détermination du descripteur stéréochimique

Regardons la molécule dans la direction allant de l'atome de carbone stéréogène vers le groupe ayant l'ordre de priorité le plus faible [Figure 32.20]. Si l'on tourne dans l'ordre de priorité décroissant :

- dans le sens des aiguilles d'une montre, le descripteur stéréochimique du carbone est *R* (du latin *rectus*, droit),
- dans le sens inverse des aiguilles d'une montre (sens trigonométrique) il est *S* (du latin *sinister*, gauche), comme sur la Figure 32.20.

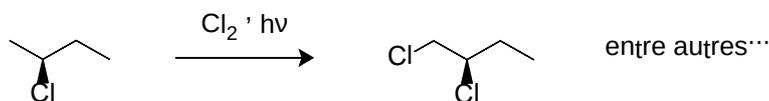
Nous laissons le soin au lecteur de vérifier que la permutation de deux groupes inverse le stéréodescripteur et qu'un nombre pair de permutations conserve le stéréodescripteur.

Si deux atomes liés directement à l'atome de carbone stéréogène sont identiques, nous regardons dans la deuxième sphère de coordination, et ainsi de suite, jusqu'à ce qu'une différence apparaisse. Des règles précises permettent de trancher dans les cas complexes et nous invitons le lecteur à se reporter aux cas étudiés plus loin.



ATTENTION ! Le descripteur stéréochimique d'un atome de carbone stéréogène peut changer sans que la nature géométrique de l'environnement autour de celui-ci ne soit modifié. Il suffit que change l'ordre de préséance des groupes autour de lui, suite à une modification chimique ou physique des chaînes...

Par exemple, considérons la transformation chimique suivante, se traduisant par la substitution d'un atome d'hydrogène par un atome de chlore :



Dans la molécule initiale, l'atome de carbone stéréogène a pour stéréodescripteur *S*. Dans la seconde, il est devenu *R* car l'ordre de priorité a changé, alors que la nature géométrique de l'environnement de l'atome de carbone stéréogène n'a pas été affectée par la transformation.

3.3. Descripteurs relatifs

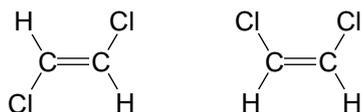
La notation *R***S** est utilisée pour désigner aussi bien :

- le composé de descripteur stéréochimique *RS*
- le composé de descripteur stéréochimique *SR*
- un mélange quelconque du composé *RS* et du composé *SR*.

Cette notation sert simplement à indiquer que les stéréodescripteurs des deux atomes de carbone stéréogènes sont différents. Si les deux descripteurs stéréochimiques sont identiques, le composé est noté R^*R^* (il pourrait très bien s'agir du composé SS !).

3.4. Descripteur stéréochimique d'une double liaison

Il est aussi nécessaire de mettre en place une nomenclature qui permette de désigner sans ambiguïté les deux diastéréo-isomères du 1,2-dichloroéthène.



Raisonnons dans le cas général d'un alcène de formule $XYC = CZT$.

NOTE : cette nomenclature s'applique aussi aux doubles liaisons $C = N$ et $N = N$ que l'on rencontre respectivement dans les imines et les composés azoïques.

Les substituants X et Y, puis T et Z sont classés par ordre de priorité, selon les règles de CAHN, INGOLD et PRELOG. Supposons par exemple $Y > X$ et $Z > T$.

- Si les groupes prioritaires sont situés du même côté de la double liaison, son descripteur stéréochimique est *Z* (de l'allemand *zusammen*, ensemble) ;
- si les groupes prioritaires sont situés de part et d'autre de la double liaison, son descripteur stéréochimique est *E* (de l'allemand *entgegen*, opposés).

Ainsi le composé de droite possède une double liaison de descripteur stéréochimique *Z*, celui de gauche *E* (les groupes prioritaires sont les atomes de chlore).

- REMARQUE : dans certains cas, quand les groupes substituant Z et X situés sur deux atomes de carbone différents sont identiques, l'ancienne nomenclature *cis/trans* peut être utilisée. Si les deux groupes identiques sont positionnés du même côté de la double liaison, la molécule est de type *cis*, dans l'autre cas *trans*. Ainsi le (*E*)-1,2-dichloroéthène est de descripteur relatif *trans* alors que le (*Z*)-1,2-dichloroéthène est de descripteur relatif *cis*.

4. DETERMINATION DE L'ORDRE DE PRESEANCE (LA VRAIE VIE...)

Les difficultés apparaissent quand sont fixés au centre stéréogène :

- des atomes identiques ;
- des atomes possédant des doublets libres, oxygène, azote ou soufre ;
- des cycles ;
- des atomes multiples liés.

Il convient alors de procéder en respectant **scrupuleusement** les règles énoncées par CAHN et al., citées par ELIEL dans son ouvrage de référence.

4.1. Cas de deux atomes de carbone liés au centre stéréogène

Première règle

If the proximal atom attached to the chiral center does not provide a decision, one proceeds outwardly to the second atom, then, if needed, to the third and so on.

ce qui se traduit par :

Si l'atome directement fixé sur le centre stéréogène ne permet pas la décision, on passe à l'atome de la deuxième sphère et, si nécessaire, à celui de la troisième, et ainsi de suite.

Prenons tout de suite un exemple, celui du 2-bromopropan-1-ol représenté sur la **Figure 32.21**, pour lequel l'atome de carbone 2C est stéréogène. L'indétermination apparaît dans la première sphère autour de celui-ci, puisqu'il est lié à H, C, C et Br. Nous détaillons alors, **seulement maintenant**, la seconde sphère [**Figure 32.21**].

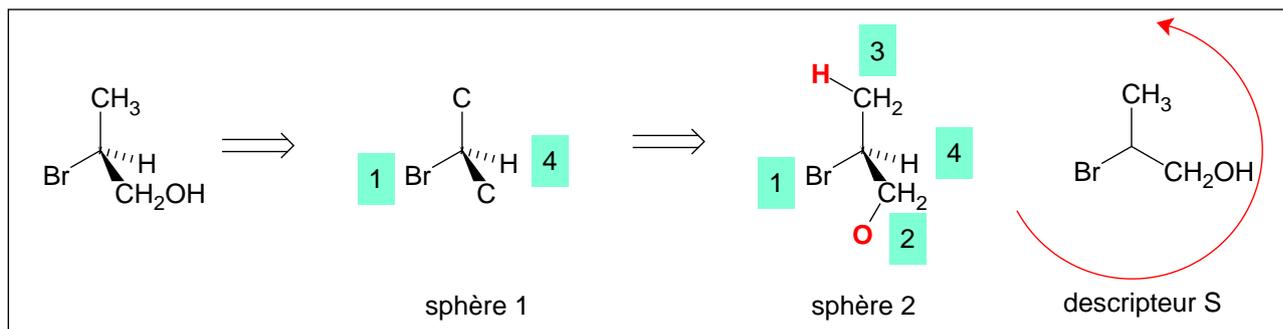


Figure 32.21 – Indétermination dans la première sphère, levée dans la seconde

L'ordre de préséance est donné par la priorité de O sur H, dans la sphère 2 : le groupe hydroxyméthyle est prioritaire sur le groupe méthyle et le stéréodescripteur de l'atome de carbone stéréogène est S.

Deuxième série de règles

Le problème se corse si l'indétermination persiste sur tous les éléments de la seconde sphère. CAHN *et al.* énoncent alors les règles suivantes :

- (a) : *all ligands* in a given sphere must be explored before one proceeds to the next sphere;
- (b) : in contrast, however, once a precedence of one path of exploration over another has been established in one sphere, that precedence carries to the next sphere.

Ce qui donne

(a) : TOUS les substituants dans une sphère donnée doivent être explorés avant de passer à la sphère suivante ;

(b) : en revanche, dès qu'une priorité a été établie dans une sphère pour un chemin d'exploration vis-à-vis d'un autre, cette priorité est maintenue dans la sphère suivante.

Autrement dit, dès que, dans une sphère donnée, il y a identité **parfaite**, on recherche **dans cette sphère** la chaîne prioritaire dans chaque groupe et on poursuit l'exploration de chaque groupe dans la sphère suivante, mais **uniquement dans la chaîne prioritaire**.

Considérons par exemple l'exemple des substituants de la **Figure 32.22** page suivante, proposé par ELIEL. Il y a manifestement indétermination dans la sphère 1 (C,C), dans la sphère 2 autour de chaque atome C (**C**,**C**,**H**) et dans la sphère 3 autour de chaque atome **C**, respectivement **C**(**CFH**) et **C**(**CBrH**). L'identité est donc parfaite dans les 3 sphères autour du centre stéréogène, il convient d'explorer la sphère 4.

Mais, au sein de la sphère 3, dans chacun des groupes A et B, une différence est apparue entre les branches A₁ et A₂ d'une part, entre les branches B₁ et B₂ d'autre part. Il est manifeste que la branche B₁ est prioritaire sur la branche B₂ au sein du groupe B (car le numéro atomique de

l'atome de brome est supérieur à celui du fluor), tout comme la branche A₁ est prioritaire sur la branche A₂ au sein du groupe A.

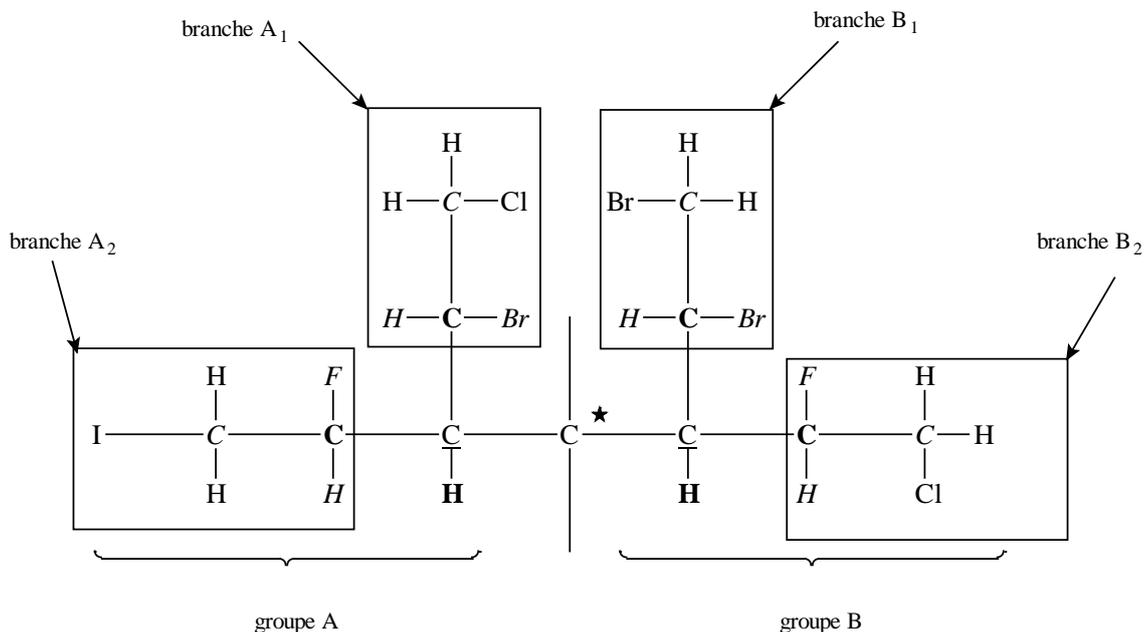


Figure 32.22 – Indétermination jusqu'à la troisième sphère, avec chaîne prioritaire

Par conséquent, du fait de la règle 2b, nous poursuivons l'exploration dans la sphère 4 *uniquement* dans les deux branches prioritaires issues de la sphère 3, c'est-à-dire dans les branches B₁ et A₁.

Comme, dans la sphère 4, l'atome de brome de la branche B₁ est prioritaire sur l'atome de chlore de la branche A₁, le groupe B est prioritaire sur le groupe A même si la branche A₁ contient l'atome d'iode de plus forte priorité !

4.2. Cas des atomes d'azote et d'oxygène

Les atomes d'oxygène, d'azote ou même de soufre ou de phosphore, liés à un, deux, trois substituants ou plus, et possédant des doublets libres, voient leurs doublets compter comme des atomes fantômes, de numéro atomique zéro.

Considérons la molécule représentée **figure 32.23**. Il est clair que l'atome d'hydrogène est le quatrième dans l'ordre de priorité. Il y a indétermination dans la première sphère entre les trois autres groupes (C/C/C).

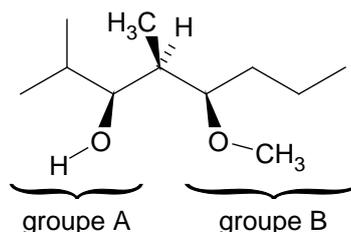


Figure 32.24 – Molécule oxygénée

Dans la deuxième sphère, le groupe méthyle C(HHH) apparaît troisième dans l'ordre de priorité derrière les groupes A et B, indifférenciés à ce stade selon C(HOC). Il faut poursuivre l'exploration dans la troisième sphère mais, comme une indétermination est maintenue dans la

sphère 2 entre les groupes A et B, l'exploration (règle 2b) n'est poursuivie que dans la branche prioritaire, c'est-à-dire dans la branche oxygénée.

De toute évidence, le groupe OMe est prioritaire sur un groupe OH (un groupe diméthylxonium $O^+(Me)_2$ serait prioritaire devant un groupe méthoxy OMe, d'après la règle encadrée), donc le groupe B est prioritaire devant le groupe A, même si le groupe isopropyle est prioritaire devant le groupe propyle. Le descripteur stéréochimique de l'atome de carbone stéréogène est alors *R*.

4.3. Présence de liaisons multiples –A = B ou –A ≡ B

Ces liaisons sont « éclatées » en liant artificiellement les atomes A à *p* substituants B à l'aide de « répliques » (*p* est choisi de façon à respecter la valence de l'atome A). Ces répliques – notées (B) – ont la même priorité qu'un véritable atome B, mais ne portent aucun groupe substituant.

Ainsi $CH_2 - (C)$ est prioritaire devant $-CH_3$ mais $CH_2 - CH_3$ est prioritaire devant $CH_2 - (C)$.

Première sphère

Il est introduit sur A autant de répliques de l'atome B que de liaisons supplémentaires entre A et B : une réplique (C), par exemple, pour le groupe éthényle (vinyle), comme indiqué ci-contre.



S'il apparaît à ce niveau une différenciation avec les autres groupes, l'analyse n'a pas à être poursuivie.

Ainsi le groupe éthyle $CH_2 - CH_3$ est précédé par le groupe vinyle $CH = CH_2$ car ils sont écrits respectivement $CHH - C$ et $CH(C) - C$. La préséance est définie par les atomes en italique.

Deuxième sphère

S'il apparaît une indétermination dans la première sphère, l'étude est poursuivie dans la seconde sphère. Il faut alors introduire les répliques qui, rappelons-le, ne portent pas de groupe substituant.

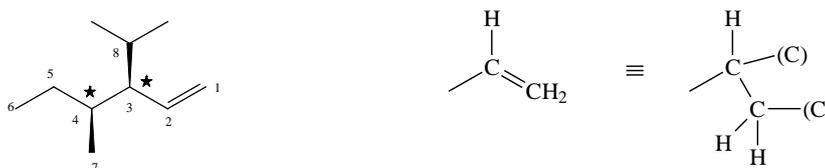
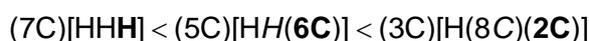


Figure 32.25 – Cas d'un groupe vinyle

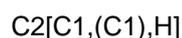
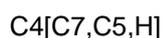
Considérons alors l'exemple de la Figure 32.25. Le groupe vinyle est écrit sous la forme indiquée à droite, avec des répliques d'atomes de carbone sur chaque atome de la double liaison.

L'atome 4C ne pose pas de problème, l'indétermination est levée dans la deuxième sphère. L'ordre de priorité est (l'atome en gras ou souligné fait la décision) :

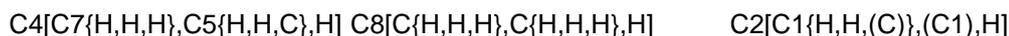


Le descripteur stéréochimique de l'atome 4C est donc *S*.

Pour l'atome C3, c'est plus délicat sauf pour H, dernier dans l'ordre de priorité. Dans la première sphère, il y a indétermination entre 3 atomes de carbone C4, C8 et C2. Dans la deuxième sphère, l'indétermination subsiste :



Dans la troisième sphère :



Entre C4 et C8, c'est l'atome souligné qui fait la différence : C8 < C4

Entre C2 et C4 : les branches prioritaires dans cette sphère sur chaque groupe, soit C1{H,H,(C)} et C5{H,H,C} ne font pas apparaître de différence à ce niveau. Mais le fait que (C1), réplique de carbone, soit lié à des atomes fantômes de numéro atomique nul le fait précéder par C{H₃} lié à des atomes d'hydrogène de numéro atomique égal à 1. Donc C2 < C4.

Par ailleurs, C2 est prioritaire devant C8 car dans les branches C1{H,H,(C)} et C{H,H,H}, C1 est prioritaire devant C (atomes en italique).

L'ordre de priorité est alors H < C8 < C2 < C4 et le descripteur stéréochimique est S.

4.4. Groupes cycliques

Le principe est simple : le cycle est ouvert et les atomes ainsi séparés sont dotés d'une réplique de leur ex-partenaire de liaison. Ainsi le groupe 2-bromocyclohexyle est équivalent à celui dessiné à droite de la **Figure 32.26**, si l'on s'intéresse au descripteur stéréochimique de l'atome de carbone stéréogène 1C du composé de gauche.

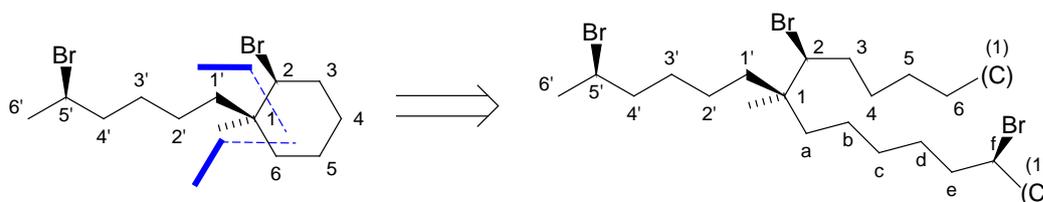


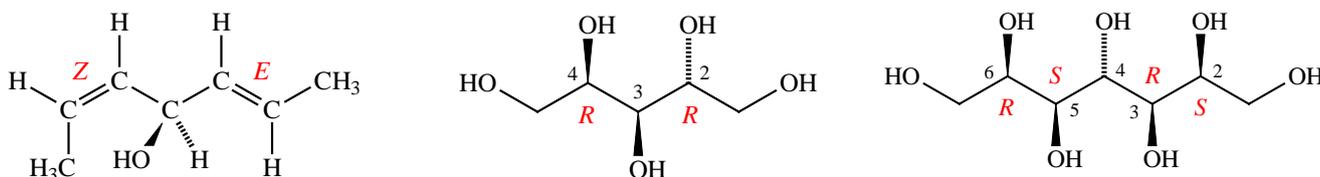
Figure 32.26 – Cas d'un groupe cyclique

Il est clair que l'atome 2C est prioritaire devant les atomes 1'C, 6C et Me. La seule indétermination concerne la « branche du bas » du cycle cyclohexanique et la chaîne latérale.

La réplique (C) n'étant liée qu'à des substituants de numéro atomique nul, elle est devancée dans l'ordre de priorité par un groupe méthyle dont l'atome de carbone porte trois atomes d'hydrogène. Par conséquent, la chaîne latérale est prioritaire sur la « branche du bas » du cycle à six chaînons et le descripteur stéréochimique est S.

4.5. Quelques cas exotiques mais pas inimaginables...

Envisageons des composés comme ceux présentés ci-dessous, pour lesquels deux substituants d'un atome de carbone ne diffèrent que par une propriété stéréochimique :



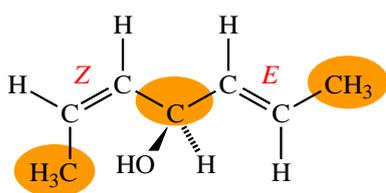
Les règles sont assez complexes notamment pour des composés du premier type. Pour les composés du second type, c'est plus simple...

Z ou E ?

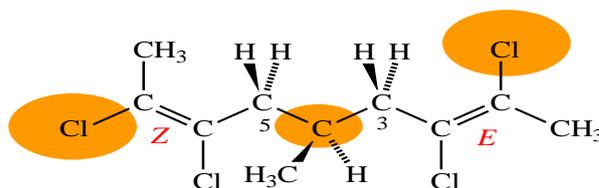
La règle, relativement exotique, est énoncée par V. PRELOG et G. HELMCHEN (*Angewandte Chemie, Int^{al} Ed*, 1982, 21, 567).

Le groupe prioritaire est celui pour lequel le substituant de plus haute priorité porté par la double liaison est situé du même côté (topologiquement parlant) de celle-ci que le centre stéréogène considéré.

Ainsi le composé **A** a pour descripteur *R* car $O > C(Z) > C(E) > H$ et le groupe méthyle dans la chaîne substituant de gauche est du même côté de la double liaison que l'atome de carbone stéréogène étudié.



A



B

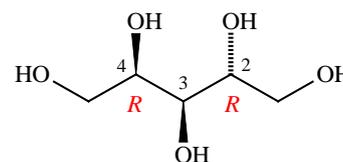
Mais, pour le composé **B**, c'est plus complexe : le descripteur stéréochimique de l'atome de carbone stéréogène est S_n (il aurait été *R* dans l'ancienne règle, d'où l'indice *n*) car $3C > 5C - C_E > C_Z$. En effet les groupes prioritaires autour de chaque double liaison sont les atomes de chlore et, dans la chaîne de droite (atome 3C), l'atome de chlore et l'atome de carbone stéréogène sont du même côté de la double liaison.

R ou S – le retour...

Il faut distinguer le cas des composés possédant, dans les branches substituant, **un ou plusieurs atomes de carbone stéréogènes**.

Considérons dans un premier temps le cas de l'arabitol représenté ci-contre. Ce composé est chiral (non superposable à son image) mais l'atome 3C n'est pas stéréogène (les deux groupes sont identiques) alors que la molécule est chirale. L'atome 3C est dit **chirotopique**.

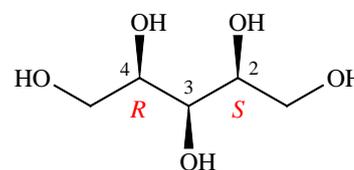
Si les deux substituants diffèrent uniquement par le descripteur stéréochimique d'un seul centre asymétrique, les règles sont simples :



Si la différence se fait au premier atome de carbone stéréogène rencontré, le groupe prioritaire est celui qui correspond à l'atome de carbone de descripteur *R*.

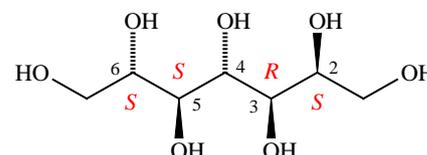
Considérons un diastéro-isomère de l'arabitol, représenté ci-contre.

Le composé est achiral car superposable à son image dans un miroir (il possède un magnifique plan de symétrie...). L'atome de carbone 3C est stéréogène car les deux substituants sont différents mais la molécule est achirale. Il est alors dit **achirotopique** (ou, anciennement, pseudo-asymétrique). Le groupe prioritaire est celui qui correspond à l'atome de descripteur *R* donc le descripteur stéréochimique de l'atome 3 est *r* (minuscule car achirotopie).



Considérons maintenant des composés dont deux substituants diffèrent par le descripteur stéréochimique de **plusieurs** atomes de carbone stéréogènes.

Prenons par exemple le composé ci-contre. Ce composé est chiral car manifestement non superposable à son image spéculaire. En outre, l'atome de carbone central (4C) est stéréogène. Pour la branche de gauche : 5*S*-6*S* ; pour la branche de droite : 3*R*-2*S*.

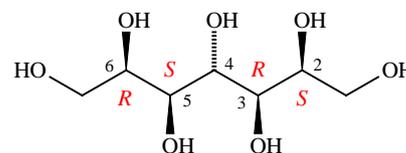


Les deux substituants sont respectivement baptisés *like* (même descripteur) et *unlike* (descripteurs différents).

Le groupe prioritaire est celui qui correspond à la chaîne possédant le groupe *like*.

Le descripteur stéréochimique de l'atome 4C est ici *R* car $O > C5_{like} > C3_{unlike} > H$

Considérons un diastéréo-isomère du précédent. Il est achiral (plan de symétrie évident) mais l'atome 4C est stéréogène car les deux environnements sont différents. Pour la branche de gauche : 5*S*-6*R* ; pour la branche de droite : 3*R*-2*S*.



Il est achirotopique (pseudo-asymétrique). Les deux groupes sont *unlike*, l'atome de carbone C5 est *S*, l'atome C3 est *R* donc prioritaire devant C5. Le descripteur stéréochimique de C4 est *s*.

5. STEREOISOMERIE CONFORMATIONNELLE

5.1. Définitions

D'après les définitions données par l'IUPAC, deux **conformations** sont des arrangements d'atomes ou de groupes autour des liaisons, qui **diffèrent par une rotation autour de simples liaisons de type σ ou par torsion de liaisons simples**. Les structures tridimensionnelles correspondantes sont appelées *stéréo-isomères de conformation*.

Un **conformère** désigne, toujours selon l'IUPAC, une **conformation privilégiée**, c'est-à-dire une structure géométrique de la molécule correspondant à un **minimum local d'énergie**.

La barrière énergétique d'activation est en général faible, de l'ordre de quelques kJmol^{-1} , à comparer avec l'ordre de grandeur d'une énergie de liaison qui se chiffre en centaines de kJmol^{-1} . À température ambiante, la conversion entre conformations est donc souvent très rapide, ce qui les rend indiscernables. Mais ce n'est pas toujours le cas.

NOTE : selon les cas, cette indiscernabilité est conservée à basse température, par exemple pour des chaînes linéaires ou ne l'est pas, pour des composés cycliques notamment.

5.2. Série aliphatique

Nous nous intéressons aux molécules hydrocarbonées de petite taille.

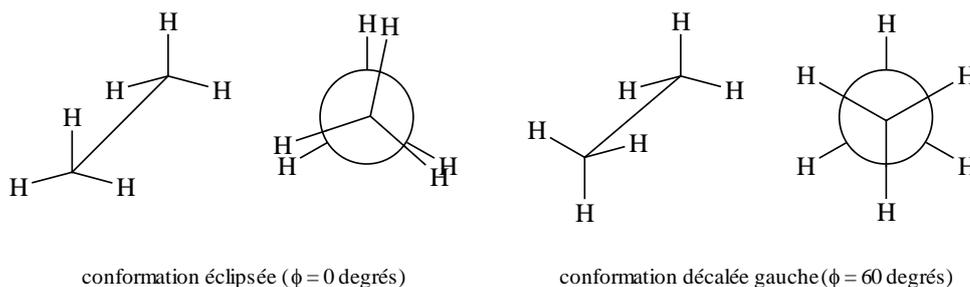


Figure 32.27 – Les deux conformations privilégiées de l'éthane

Éthane

A priori, il existe pour l'éthane une infinité de conformations, caractérisées par l'angle dièdre ϕ entre les deux plans. Nous pouvons néanmoins identifier deux conformations particulières, représentées **Figure 32.27**.

Il est possible de donner une expression approchée de l'énergie potentielle d'interaction dans la molécule, sous la forme $E_p = \frac{1}{2} V_0 (1 + \cos n\phi)$. n est la périodicité, V_0 la barrière d'énergie de torsion de l'ordre d'une **douzaine** de kJmol^{-1} . Cette valeur est très faible et la rotation autour de la liaison C-C, quoique n'étant pas totalement libre, est extrêmement rapide, quelle que soit la température. La courbe $E_p = f(\phi)$ a l'allure représentée **Figure 32.28**.

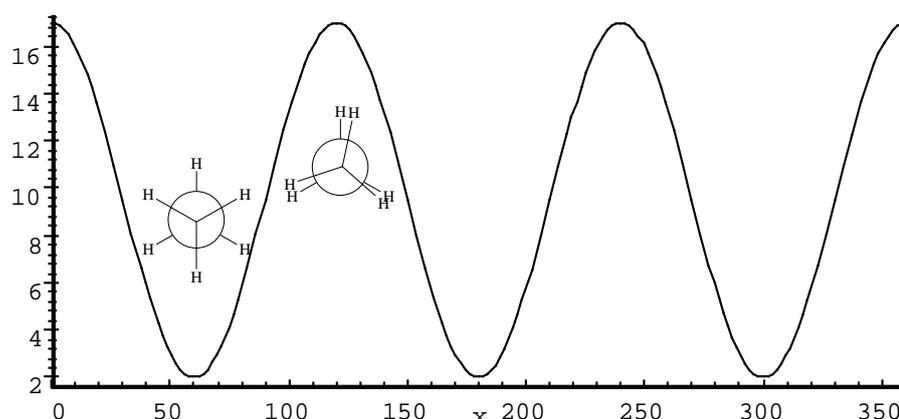


Figure 32.28 – Représentation de l'énergie potentielle de rotation dans l'éthane

Il est par conséquent impossible de mettre en évidence des isomères conformationnels pour l'éthane, puisque la molécule contient suffisamment d'énergie rotationnelle pour que la conversion entre les différentes structures soit très rapide. Néanmoins, nous pouvons considérer que la molécule passe le plus clair de son temps dans la conformation décalée, d'énergie minimale, ou dans des conformations voisines de celle-ci.

L'origine de la barrière de conversion est complexe. Les spécialistes ont pu montrer qu'une approche élémentaire, fondée sur les répulsions entre atomes liées aux forces de VAN DER WAALS est insuffisante (la barrière énergétique est quasi identique pour l'éthane et pour le butane). Des phénomènes quantiques de répulsion entre électrons doivent intervenir.

Butane

antipériplanaire (anti)	anticlinale (éclipsée)	synclinale (gauche)	synpériplanaire (éclipsée)

Figure 32.29 – Conformations particulières du butane

L'étude est plus complexe car il y a quatre conformères particuliers, représentés **Figure 32.29**. La courbe donnant la variation de l'énergie potentielle de rotation en fonction de l'angle dièdre ϕ est représentée **Figure 32.30** page suivante.

Pour le butane, la conformation la plus stable est la conformation *antipériplanaire*, appelée plus simplement conformation *anti*. Encore une fois, l'explication simple à cette observation, ne faisant intervenir que les répulsions entre groupes méthyle, n'est pas suffisante.

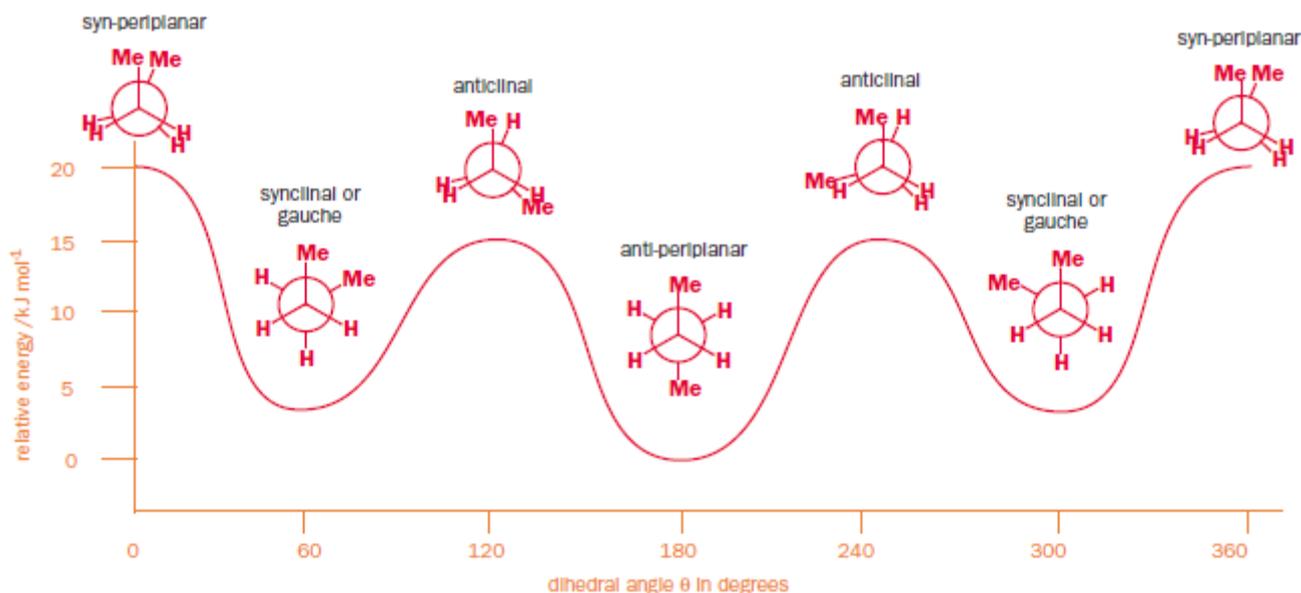


Figure 32.30 – Énergie potentielle de rotation en fonction de l'angle dièdre (repris de CLAYDEN, Organic Chemistry)

Généralisation

Les résultats sont généralisables à une petite molécule linéaire comportant une chaîne carbonée acyclique. La conformation privilégiée est la conformation de type « zig-zag », avec des angles (CCC) voisins de 112 degrés car les interactions entre atomes de carbone seront toutes de type anti [Figure 32.31, gauche]. Dans le cas des chaînes macromoléculaires, les phénomènes sont nettement plus complexes, comme nous le verrons plus tard.

Dans les molécules comportant des hétéroatomes, la conformation la plus stable peut être la conformation gauche, notamment quand il existe des possibilités de liaison *hydrogène* intramoléculaire. C'est le cas du 1,2-éthanediol [Figure 32.31 page suivante, droite].

Dans d'autres cas, quand des phénomènes électrostatiques interviennent, comme des interactions dipôle-dipôle, les prévisions sont plus aléatoires. Tel est le cas du 1,1,2,2-tétra-bromoéthane où la conformation gauche est plus stable que la conformation *anti*.

Il est en revanche plus difficile de généraliser à n'importe quel type de molécule, car de nombreux phénomènes interviennent, notamment les effets de solvant.



Figure 32.31 – Conformations privilégiées de l'éthanediol et d'un alcane

Notons que l'empêchement stérique à la rotation peut devenir notable, comme dans le 1,1,2,2-tétra-*tert*-butyléthane, pour lequel la barrière de rotation entre les conformères *syn* et *anti* est de 96 kJmol⁻¹.

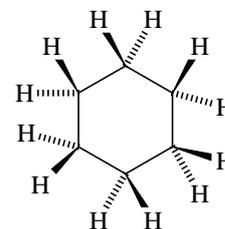
5.3. Étude du cyclohexane

Présentation

‡ Herman SACHSE, *Chem. Ber.*, **1890**, 23, 1363; *Z. Physik. Chem.*, **1892**, 10, 203; *Z. Physik. Chem.*, **1893**, 11, 185-219

Le cyclohexane est un hydrocarbure cyclique à 6 chaînons, de formule C_6H_{12} , dont la formule semi-développée est représentée ci-contre.

La structure géométrique a été prévue il y a plus de 100 ans par Herman SACHSE ‡. Pour que chaque atome de carbone adopte un environnement pratiquement tétraédrique, il avait imaginé deux structures en forme soit de chaise, soit de bateau [Figure 32.32].



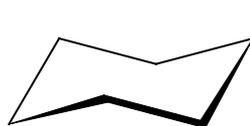
Malheureusement pour lui, SACHSE publia ses conclusions dans un langage purement mathématique et ne fut pas compris des chimistes (se reporter par exemple à la page <http://www.chem.yale.edu/~chem125/125/history/Baeyer/Sachse.html> pour un historique de cette controverse).

C'est seulement en 1918, avec la découverte de la structure du diamant, que E. MOHR remit à jour les idées de SACHSE.

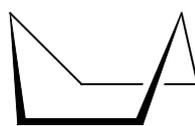
Dans les années 1960-1970, l'étude de la structure géométrique par diffraction de faisceaux de rayons X a permis de montrer que le cycle du cyclohexane adopte une structure de type *chaise*, avec un angle (CCC) égal à 114 degrés, un angle dièdre (CCCC) égal à 54,9 degrés et des angles dièdre (HCCH) égaux respectivement à 54,9 degrés et 65,1 degrés. Cette conformation est pratiquement sans tension de cycle comme en atteste la valeur de l'enthalpie standard de combustion de ce composé, ramenée à un groupe méthylène CH_2 , identique à celle de l'hexane.

L'examen de modèles moléculaires ou des résultats fournis par les logiciels de modélisation moléculaire montre que d'autres conformations sans tension de cycle sont envisageables [Figure 32.32] mais que la conformation *chaise* est la plus stable.

Conformations particulières



conformation *chaise*



conformation *bateau*



conformation *bateau croisé*

Figure 32.32 – Conformations privilégiées du cyclohexane

Nous distinguons les conformations *chaise*, la conformation *bateau* et les conformations *bateau croisé* (ou *twist*).

Le cyclohexane en conformation *twist* a été observé en spectroscopie IR à une température de 20 K par des méthodes sophistiquées. Des sous-unités de l'héparine sont dans cette conformation. À la température de 1073 K, la proportion en forme bateau croisée peut atteindre plus de 30% et il est possible de figer le cyclohexane dans cette conformation par refroidissement très brutal à 40 K.

Enfin, le *cis*-1,4-di-*tert*-butylcyclohexane est réputé exister sous deux conformations, *chaise* et *bateau croisé*, en équilibre à basse température (analyse par RMN de l'isotope ^{13}C du carbone, E. A. NOE *et al.*, *J. Org. Chem.* **2005**, 70, pp 10726–10731).

La conformation *bateau* se rencontre dans des molécules polycycliques comme le camphre ou le bicyclo-[2,2,2]-octane représentés Figure 32.33.

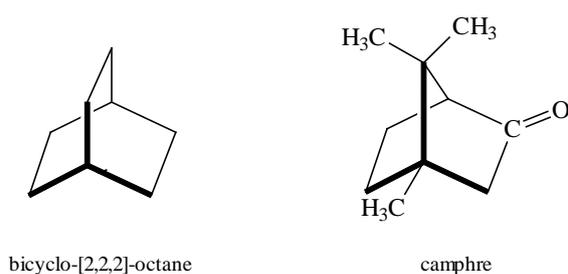


Figure 32.33 – Deux molécules stables en conformation bateau

La représentation spatiale du cyclohexane en conformation chaise, la plus stable en général, doit être faite en respectant la structure réelle de la molécule, notamment les angles de liaison. Pour cela il est recommandé (pour les débutants !) de s'aider d'un quadrillage pour construire la molécule [Figure 32.34]. Les liaisons C-C séparées par trois atomes de carbone sont parallèles entre elles, comme le montrent le modèle moléculaire et les schémas.

Les atomes de carbone portent deux types d'atomes d'hydrogène et, plus généralement, de groupes substituant, qui diffèrent par leur position vis-à-vis du plan moyen du cycle, passant par le milieu des liaisons C-C :

- les groupes en position *axiale*, qui sont dirigés perpendiculairement au plan moyen du cycle, alternativement vers le haut et vers le bas, indicés (a) sur la figure,

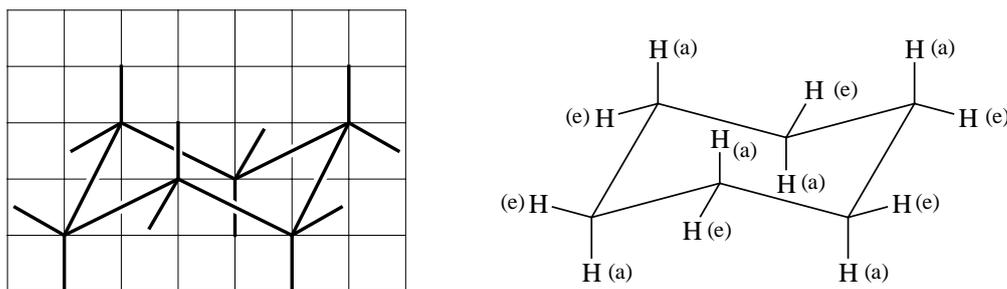


Figure 32.34 – Représentations du cyclohexane en perspective

- les groupes en position *équatoriale* : ils sont dirigés pratiquement dans le plan moyen du cycle, alternativement vers le haut et vers le bas, de façon à ce que sur un même atome de carbone du cycle, les groupes en positions axiale et équatoriale ne pointent pas du même côté du plan moyen. De plus, le « groupe équatorial » (par abus de langage) est situé dans une direction parallèle à la liaison C-C immédiatement voisine. Ils sont indicés (e) sur la figure.

La représentation de NEWMAN est aussi utilisée. Elle se réalise selon deux directions parallèles [Figure 32.35].

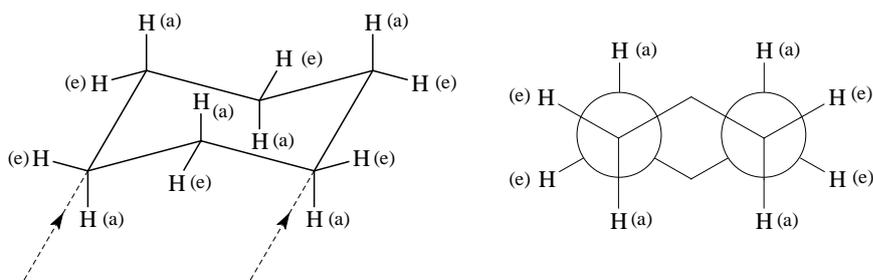


Figure 32.35 – Représentation de NEWMAN du cyclohexane en conformation chaise

La conformation *bateau croisé* est un peu plus stable (5 kJ mol^{-1}) que les conformations bateau, pour des raisons entropiques (il y a en fait toute une série de conformations bateau croisé).

- REMARQUE : il existe d'autres conformations moins stables que les précédentes, par exemple les conformations demi-enveloppe (45 kJ mol^{-1} moins stable que la conformation chaise).

L'examen des modèles, ainsi que l'étude de la représentation de NEWMAN permet d'interpréter la stabilité plus grande de la conformation chaise, où les interactions au sein de la chaîne carbonée sont de type *anti*, alors que dans la conformation *bateau* et les conformations *bateau croisé* elles sont de type éclipsé.

- REMARQUE : on trouve sur la Toile (notamment sur Youtube) d'excellentes vidéos montrant comment dessiner un cycle cyclohexanique ou visualisant l'inversion conformationnelle.

Par exemple : <https://www.youtube.com/watch?v=bPLREpfZ63I&list=WL&index=94>

https://www.youtube.com/watch?v=3_H3YU5EbeY

<https://www.youtube.com/watch?v=AyDic3RUU3c&list=WL&index=93>

Le site <http://www.chemtube3d.com> présente une quantité invraisemblable d'animations. On y trouve notamment l'inversion conformationnelle du cyclohexane :

(<http://www.chemtube3d.com/STcyclohexane%20ring%20flip.html>)

Étude de l'inversion conformationnelle

☞ Il y aurait dû y avoir deux isomères, l'un avec le groupe COOH en position axiale, l'autre en position équatoriale.

☞ Sir Derek BARTON, 1918 – 1998, prix NOBEL de chimie 1969 partagé avec Odd HASSEL, physicochimiste.



Lors de ses premières études, SACHSE pensait que la conformation *chaise* du cyclohexane était figée, ce qui était en contradiction avec l'existence d'un seul isomère pour un cyclohexane monosubstitué ☞ comme l'acide cyclohexanecarboxylique. C'est pourquoi ses idées furent dans un premier temps rejetées par la communauté scientifique et les hypothèses de SACHSE furent enterrées avec leur auteur en 1893.

En 1950, Sir Derek BARTON ☞ publia ses travaux sur la structure du cyclohexane et de ses dérivés et proposa l'idée que le cycle subissait une inversion conformationnelle très rapide à température ambiante (elle se déroule plus de 100 000 fois par seconde !). Ainsi les deux isomères ne pouvaient être distingués et seules des propriétés moyennes pouvaient être observées.

Dans le cas du cyclohexane, les deux conformations chaise sont dégénérées (elles sont bien entendu différentes dans le cas d'un dérivé substitué) et l'examen du modèle moléculaire montre que l'on peut passer d'une chaise à l'autre par l'intermédiaire des conformations demi-enveloppe et bateau croisé, sans jamais réellement transiter par la conformation bateau.

La courbe présentant la variation de l'énergie potentielle microscopique en fonction d'une coordonnée d'inversion a l'allure représentée **Figure 32.36**. La barrière d'activation est de l'ordre de 45 kJ mol^{-1} .

Nous représentons [**Figure 32.37**] en projection de NEWMAN et en perspective l'inversion conformationnelle (retournement de la chaise). Seule la manipulation de modèles moléculaires permet de faire apparaître clairement le passage par les conformations de type *bateau croisé*.

Observons que les groupes substituant initialement en position axiale (respectivement équatoriale) passent en position équatoriale (respectivement axiale).

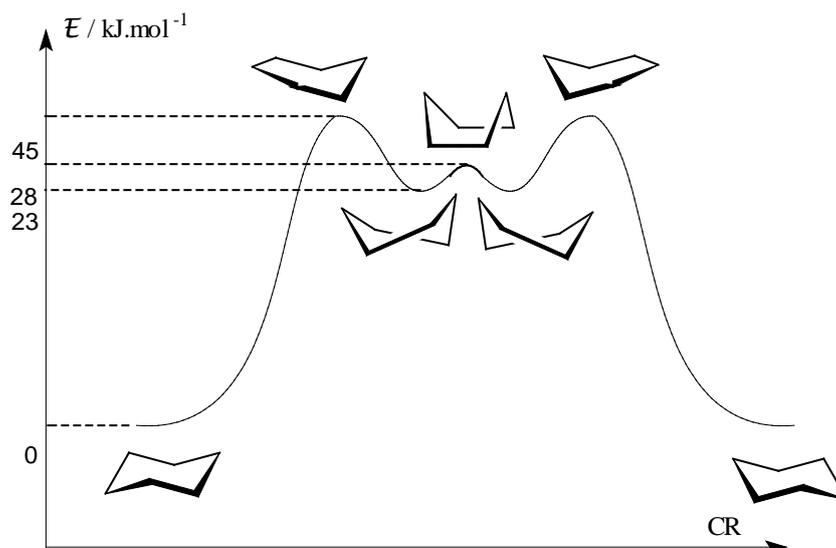


Figure 32.36 – Variation de l'énergie potentielle microscopique en fonction d'une coordonnée d'inversion

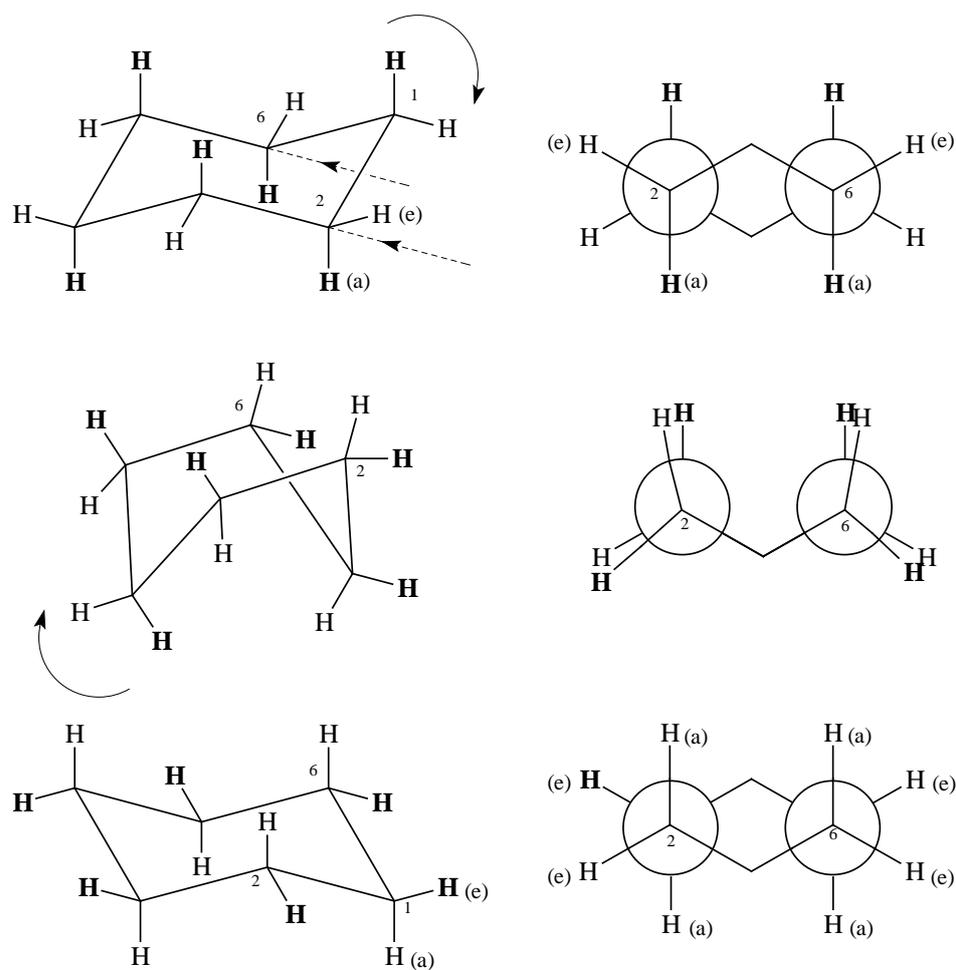


Figure 32.37 – Inversion conformationnelle du cyclohexane

5.4. Exemples de cycles cyclohexaniques substitués

Comme nous l'avons déjà indiqué, le remplacement d'un atome d'hydrogène par un groupe substituant G entraîne la différenciation des deux conformations chaise. Dans tous les cas, la conformation où G est équatorial est plus stable que la conformation où il est axial [Figure 32.38].

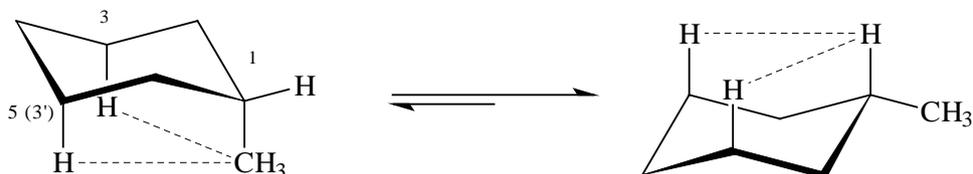


Figure 32.38 – Les deux conformations chaise du méthylcyclohexane et les interactions 1,3-diaxiales

Comme le montre le modèle moléculaire ou la représentation de NEWMAN, les interactions en position 1,3, dites « interactions 1,3-diaxiales », sont les interactions décisives en série cyclohexanique (un calcul élémentaire montrerait que les groupes correspondants sont les plus proches). Il est clair qu'un groupe G volumineux en position axiale augmente ces interactions et destabilise ainsi la conformation correspondante.

L'importance de la préférence équatorial/axial est fonction de la nature et de l'encombrement de G, mais d'autres facteurs interviennent.

- si G est un groupe hydrocarboné, elle est très grande. Ainsi il y a plus de 96 % de conformère où le groupe méthyle est en position équatoriale à la température ambiante. Si la taille de G augmente, le pourcentage de conformation axiale diminue, pratiquement si G est un groupe *tert*-butyle, seul le « conformère équatorial » est présent à l'équilibre, avec des traces de « conformère axial » (mais il ne faut pas dire que l'inversion est bloquée...).

NOTE : ce phénomène est exploité dans la détermination de la structure des cyclohexanes disubstitués. L'introduction d'un groupe *tert*-butyle permet *pratiquement* d'empêcher l'inversion conformationnelle et, de ce fait, le second substituant est en position équatoriale dans le stéréoisomère *trans*.

- Pour des groupes différents, comportant des hétéroatomes, le phénomène est plus complexe. Ainsi l'étude du cyclohexanol montre qu'à température ordinaire, il y a à l'équilibre 1/3 de conformère où le groupe hydroxyle est en position axiale.

- REMARQUE : il faut noter l'influence parfois considérable de la température sur l'équilibre conformationnel. Ainsi, pour le chlorocyclohexane, l'inversion est très ralentie à la température de $-160\text{ }^{\circ}\text{C}$, à tel point que les deux conformères deviennent séparables. Le « conformère équatorial » précipite en solution et la demi-vie de ce composé est de l'ordre de 22 ans !

NOTE : dans le cas où le cycle contient un atome d'oxygène, les résultats peuvent être différents si le substituant est un groupe hydroxyle porté par l'atome de carbone qui porte l'atome d'oxygène intracyclique (effet anomère).

6. PROPRIETES COMPAREES DES STEREO-ISOMERES

Avant d'envisager les propriétés des différents stéréo-isomères, il faut se demander comment mettre en évidence une différence de propriété. En effet, selon la vitesse de conversion des

entités, il sera possible ou pas de séparer les molécules. Dans certains cas, il ne sera possible que de détecter des signatures spectroscopiques différentes. Enfin, si la conversion est très rapide, seules des propriétés moyennes seront observées.

En général, on observe que :

- des isomères conformationnels se convertissent très rapidement à température ambiante, ce qui rend toute différenciation impossible. C'est le cas des conformères en série aliphatique.
- des isomères configurationnels, en tous cas ceux qui présentent des doubles liaisons ou des atomes de carbone stéréogènes, ne se convertissent pas dans les conditions normales. Ils sont alors séparables physiquement, au pire individualisables en spectroscopie.

Nous allons constater que les propriétés des énantiomères sont moins différentes que celles des diastéréo-isomères. En effet, tout angle et toute distance mesurée dans l'un des énantiomères possède son équivalent dans l'autre énantiomère, ce qui n'est pas le cas dans un diastéréo-isomère. Deux diastéréo-isomères sont souvent aussi différents que des isomères de constitution.

6.1. Diastéréo-isomères

Raisonnons sur quelques exemples.

Dichloroéthènes

Comme nous l'avons vu, il existe deux 1,2-dichloroéthènes, dont l'interconversion à température ambiante est pratiquement nulle en l'absence d'agent extérieur (la barrière d'activation de rotation est supérieure à 200 kJ mol^{-1}). Le composé de stéréodescripteur *Z* possède un moment dipolaire tel que $\mu_z = 1,84 \text{ D}$. Pour des raisons de symétrie, le composé *E* a un moment dipolaire nul.

Dès lors les températures d'ébullition des deux diastéréo-isomères sont différentes : $\theta_{\text{éb}}(\text{Z}) = 60,3 \text{ }^\circ\text{C}$ et $\theta_{\text{éb}}(\text{E}) = 47,4 \text{ }^\circ\text{C}$. En effet, les interactions intermoléculaires de type dipôle-dipôle au sein du liquide sont importantes pour le composé *Z* et la cohésion y est plus forte.

Ces composés sont donc séparables par distillation fractionnée ou chromatographie sur phase stationnaire achirale.

Acides butènedioïques

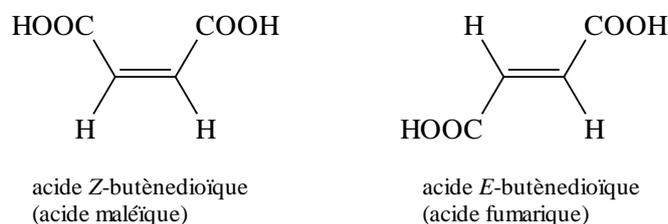


Figure 32.39 – Acides butènedioïques

Les deux acides butènedioïques sont représentés **Figure 32.39**. Ils possèdent des propriétés acides très différentes.

L'acide maléïque est un diacide dont les valeurs des pK_A sont bien séparées : $pK_1 \approx 2,0$ et $pK_2 \approx 6,2$ à la température de $25 \text{ }^\circ\text{C}$. Le dosage d'une solution diluée de ce composé par une solution d'hydroxyde de sodium fait apparaître deux sauts de pH bien différenciés. En revanche, la courbe analogue enregistrée pour l'acide fumarique ne montre qu'un seul saut, ce que nous interprétons par le fait que les deux valeurs des pK_A sont très proches : $pK_1 \approx 3,0$ et $pK_2 \approx 4,4$ à la température de $25 \text{ }^\circ\text{C}$.

Par ailleurs, l'acide maléique est très soluble dans l'eau alors que l'acide fumarique y est très peu soluble.

Les constantes physiques sont aussi très différentes pour les deux diastéréo-isomères (températures de fusion notamment).

Les composés diffèrent aussi par les propriétés chimiques : l'acide maléique donne facilement un anhydride par déshydratation interne, ce qui est impossible pour l'acide fumarique.

Acides tartriques

Il existe trois acides 2,3-dihydroxybutanedioïque (acides tartriques). Quelques constantes physiques des trois isomères sont rassemblées dans le **tableau 32.2**.

Tableau 32.2 – Constantes physiques des acides tartriques

acide tartrique	chiral (-)	chiral (+)	racémique	méso
$[\alpha]_D^{20}, eau$	- 12	+ 12	0	0
$\theta_{fus} (^\circ C)$	170	170	205	140
solubilité dans l'eau à 20°C (g/L)	147	147	25	120

Notons les différences entre le mélange racémique et chacun des deux énantiomères (se rappeler qu'on ne range pas – dans un tiroir – de la même façon des paires de chaussures et uniquement des chaussures droites mais que, si le tiroir est achiral, on y range de la même façon des chaussures droite d'une part, et des chaussures gauche d'autre part...).

De façon générale, du moins en principe, des diastéréo-isomères sont assez facilement séparables, au pire facilement différentiables.

6.2. Énantiomères

Les différences sont ici beaucoup plus subtiles. Prenons d'abord quelques exemples.

Résultats expérimentaux

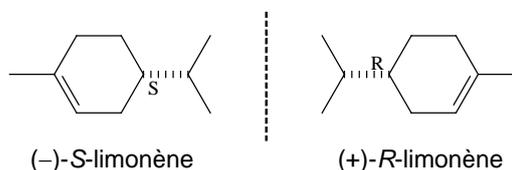
—Acides lactiques

À la formule plane de l'acide 2-hydroxypropanoïque (acide lactique) correspondent deux composés énantiomères : un premier isomère isolé dans le lait fermenté et un second isolé dans les muscles, oxydé en acide pyruvique (acide 2-oxopropanoïque) en présence d'une enzyme spécifique qui ne reconnaît pas le premier isomère. Ces deux acides lactiques ont une autre propriété physique qui les différencie, l'action sur la lumière polarisée (déviations en sens opposé du plan de polarisation d'une lumière polarisée rectilignement).

En revanche, les deux acides ont même solubilité dans l'eau, même pK_A , même spectre d'absorption infra-rouge et sont oxydés à la même vitesse en acide pyruvique par le dichromate de potassium en milieu acide.

—Limonène

Il existe deux structures énantiomères correspondant à la formule plane du limonène : l'un des isomères a l'odeur d'orange – l'isomère (*R*) –, l'autre de citron.



—Acide glutamique

Il existe deux énantiomères pour cette molécule chirale [Figure 32.40] : l'un (celui de descripteur *S*, le composé naturel) est un agent de sapidité utilisé en industrie alimentaire, l'autre n'a aucun goût ; le composé *S* est un neurotransmetteur essentiel, pas l'autre. Mais les deux composés ont même spectre d'absorption infrarouge, même réactivité avec un alcool achiral.

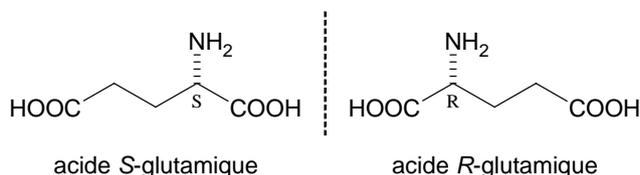
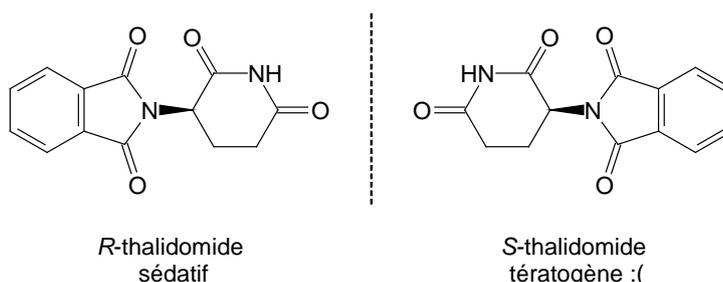


Figure 32.40 – Structure des deux énantiomères de l'acide glutamique

—thalidomide

Le thalidomide existe sous deux formes énantiomères : l'une a des propriétés psychotropes (c'est un tranquillisant) l'autre est tératogène (et l'on a vendu le racémique dans les années 1960 sans avoir testé les deux énantiomères, d'où la catastrophe que l'on connaît...). Malheureusement, l'organisme racémise les deux énantiomères, ce qui pose de graves problèmes éthiques pour la prescription de ce médicament qui revient actuellement sur le marché dans le traitement de certaines tumeurs cancéreuses.

**Différentiation de deux énantiomères**

👉 Même si la nécessité n'est pas apparente dans l'usage quotidien : la comparaison est intellectuelle et évidente, parce qu'un jour quelqu'un nous a fait la différence entre les deux mains à l'aide d'un objet de référence.

Montrons d'abord qualitativement que la différenciation de deux énantiomères ne peut se faire qu'en présence d'un auxiliaire chiral.

Notre expérience immédiate nous permet de différencier nos deux mains droite et gauche, objets chiraux comme nous l'avons vu. Mais pour cela, nous avons besoin d'un objet de référence 👉. Et chose importante, cet objet doit être lui aussi chiral. En effet, il est impossible de différencier les deux mains en les posant – par exemple – sur une surface plane, objet achiral. En revanche, l'usage d'un gant – objet chiral – permet de conclure.

Remarquons en effet que les couples [main droite/table] et [main gauche/table] restent énantiomères, comme les objets à comparer. Rien n'a été changé au problème.

En revanche, les couples [main droite/gant droit] et [main gauche/gant droit] ne sont plus énantiomères mais *diastéréo-isomères* : l'image dans un miroir du premier couple est [main gauche/gant gauche]. Il semble donc qu'il faille introduire une relation de diastéréo-isomérisie temporaire entre les deux énantiomères, à l'aide d'un auxiliaire chiral, pour pouvoir établir une différence entre eux.

Pour les molécules il en est de même. Des molécules chirales énantiomères auront le même comportement face à un réactif achiral, mais des comportements différents face à un réactif chiral.

Ainsi les deux acides lactiques ont-ils mêmes pK_A (l'eau est achirale), même vitesse d'estérification par un alcool achiral, mais des vitesses d'estérification différentes par un alcool chiral, des comportements différents face à un enzyme (chiral) ou la lumière polarisée. D'ailleurs des molécules diastéréo-isomères ont des constantes physiques différentes (solubilité, moment dipolaire, températures de fusion et d'ébullition, etc.)

De façon générale, la chiralité ne pourra être mise en évidence que par l'action d'un auxiliaire chiral, en transformant de façon plus ou moins temporaire le couple d'énantiomères en un couple de diastéréo-isomères.

Revenons alors au cas des acides tartriques : on ne s'étonnera pas des différences entre propriétés chirales et achirales. En revanche ce qui peut surprendre, c'est la différence de comportement entre énantiomères et racémique ; en fait c'est normal, les interactions dans le cristal de l'un des énantiomères sont différentes de celles qui peuvent exister entre les deux énantiomères dans le même cristal.

Application : séparation de deux énantiomères

La séparation des composants d'un mélange d'énantiomères est appelée « dédoublement » ou « résolution » du racémique. Débutons par l'exemple le plus classique, la séparation de deux amines énantiomères [Figure 32.42].

Considérons la 1-phényléthanamine sous forme racémique (mélange équimolaire des deux énantiomères). La réaction de l'amine avec un acide G-COOH conduit à la formation d'un sel d'ammonium par réaction acide-base. L'acide est choisi de façon à ce que la réaction soit totale, ce qui ne pose pas de problème compte tenu des valeurs des pK_A des couples mis en jeu.

⚡ La cristallisation dure environ **sept** jours... Il faut être patient pour faire du dédoublement cinétique !!

L'acide choisi est chiral et énantiomériquement pur. Il s'agit par exemple de l'acide (2*R*,3*R*)-tartrique. Les deux sels obtenus sont diastéréo-isomères et sont séparables par cristallisation fractionnée dans le méthanol ⚡. L'amine initiale est régénérée par passage en milieu basique, puis extraite du milieu réactionnel par l'éther et purifiée.

Le protocole historique au complet, mis au point par THEILAKER *et al.* (*Chem. Ber.* **1954**, 87, 691), est proposé figure **Figure 32.41**.

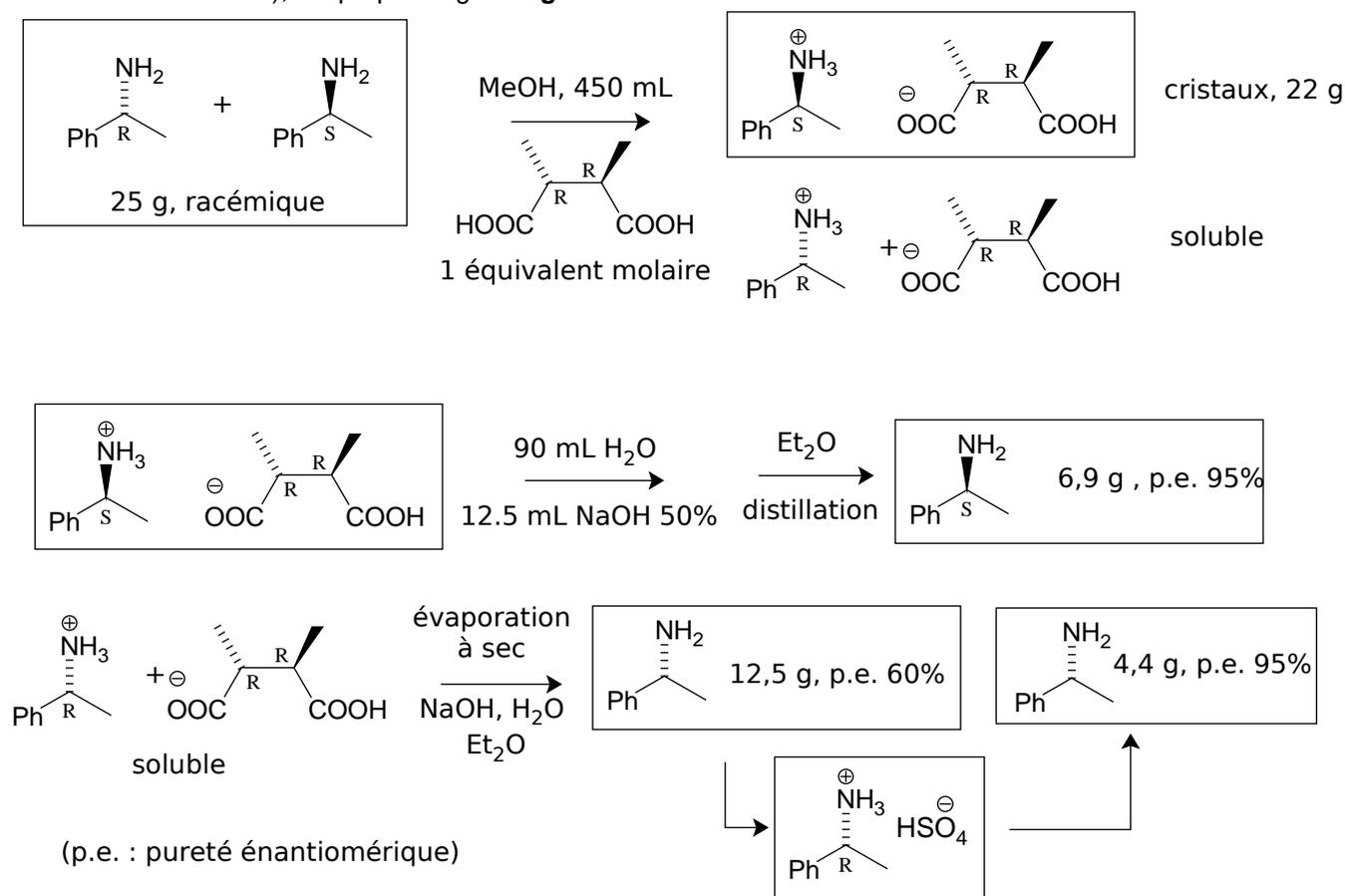


Figure 32.41 – Dédoublement d'une amine chirale selon THEILAKER *et al.*

Une autre méthode de séparation de deux énantiomères consiste à faire réagir avec le mélange racémique un composé chiral énantiomériquement pur, mais en défaut, et de profiter du fait que la cinétique de réaction avec les deux énantiomères est *a priori* différente. Ainsi, l'un des énantiomères est transformé plus vite que l'autre et le milieu contient, après réaction, deux produits chimiques totalement différents, faciles à séparer. C'est le principe du « **dédoublément cinétique** », dont nous verrons des exemples au fur et à mesure de l'avancée du cours de chimie organique. Le réactif peut être une substance chimique classique ou un enzyme.

Des **méthodes chromatographiques** de séparation d'énantiomères ont aussi été mises au point. Elles consistent à utiliser une phase stationnaire rendue chirale par greffage sur de la silice (par exemple) de ligands chiraux comme des cyclodextrines. Ces méthodes sont surtout utilisées à petite échelle mais il existe quelques rares cas de séparation à l'échelle industrielle. Ainsi la cetirizine™ énantiomériquement pure, un antihistaminique très répandu, est préparée par chromatographie liquide sous haute pression – HPLC – [PFLUM *et al.*, *Org. Proc. Res. Dev.* **2001**, 5 (2), 110]. IPA est le 2-propanol, ee l'excès énantiomérique (identique à la pureté éponyme).

(±)-5 (4.4 kg) was dissolved in 60:40 acetonitrile:IPA (37 L). This solution (100 mL injections (12 g racemic amide)) was injected onto a column packed with ChiralPak AD packing material (2.0 kg, flow rate = 500 mL/min, detector set at 230 nm, run time = 23 min, first peak eluted at approximately 10 min, second peak eluted at approximately 16 min). After approximately 4 days of automated injections, 630 L of mobile phase containing enantiomer 1 (+)-5 and 2000 L of mobile phase containing enantiomer 2 (–)-5 had been collected. The solution of (+)-5 was concentrated to approximately 2 L and diisopropyl ether (DIPE, 5 L) was added. The slurry was cooled to 5 °C, filtered, washed with DIPE (3 L), and dried to afford (+)-5 (1.6 kg, 99.8% ee, 0.26% total impurities). The solution of (–)-5 was similarly concentrated, crystallized with DIPE (19 L), cooled to 5 °C, filtered, washed with DIPE (3 L), and dried to afford (–)-5 (1.6 kg, 99.7% ee, 0.08% total impurities). The uninjected (±)-5 was concentrated and crystallized to afford 1.1 kg, thus giving an overall recovery of 98%.

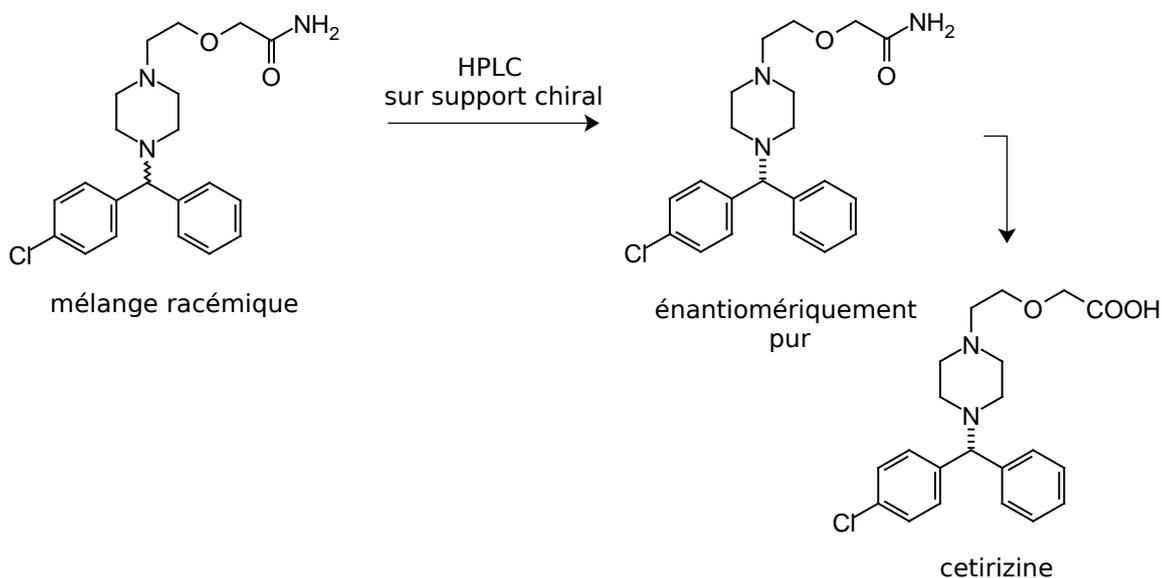


Figure 32.42 – Séparation des énantiomères d'un précurseur de la cetirizine™

7. L'ACTIVITE OPTIQUE : UNE MANIFESTATION DE LA CHIRALITE

C'est vers la fin du 19^{ème} siècle que les physiciens ont constaté que certaines substances faisaient dévier le plan de polarisation d'une lumière polarisée plane. Ces substances furent qualifiées d'*optiquement actives* et l'angle de rotation du plan de polarisation de la lumière a été appelé *pouvoir rotatoire*. Plus tard, l'activité optique fut associée à l'existence de la chiralité

structurale ou moléculaire et c'est pour cela que l'énantiomérisation est aussi appelée isomérisation optique.

- REMARQUE : notons bien que si l'activité optique reste la manifestation la plus ancienne et parmi les plus faciles à observer de la chiralité, **elle n'en est bien qu'une mise en évidence parmi d'autres**. Il ne faut donc pas confondre les deux notions et, ainsi, certains objets peuvent être chiraux, donc dissymétriques, et ne pas présenter d'activité optique décelable. C'est notamment le cas de certains alcanes comme le 5-éthyl-5-propylundécane. Par ailleurs, un composé optiquement inactif peut être constitué de molécules chirales dont les activités optiques se compensent, comme dans le cas que nous étudierons plus loin d'un mélange racémique.

7.1. Expérience de BIOT : déviation du plan de polarisation de la lumière

Le dispositif utilisé est représenté **Figure 32.44**. Le dessin est repris (flemme...) sur le site : <http://ead.univ-angers.fr/~capespc/chimie/notices/polarimetre/QUADRApapier/polarimetre.pdf>

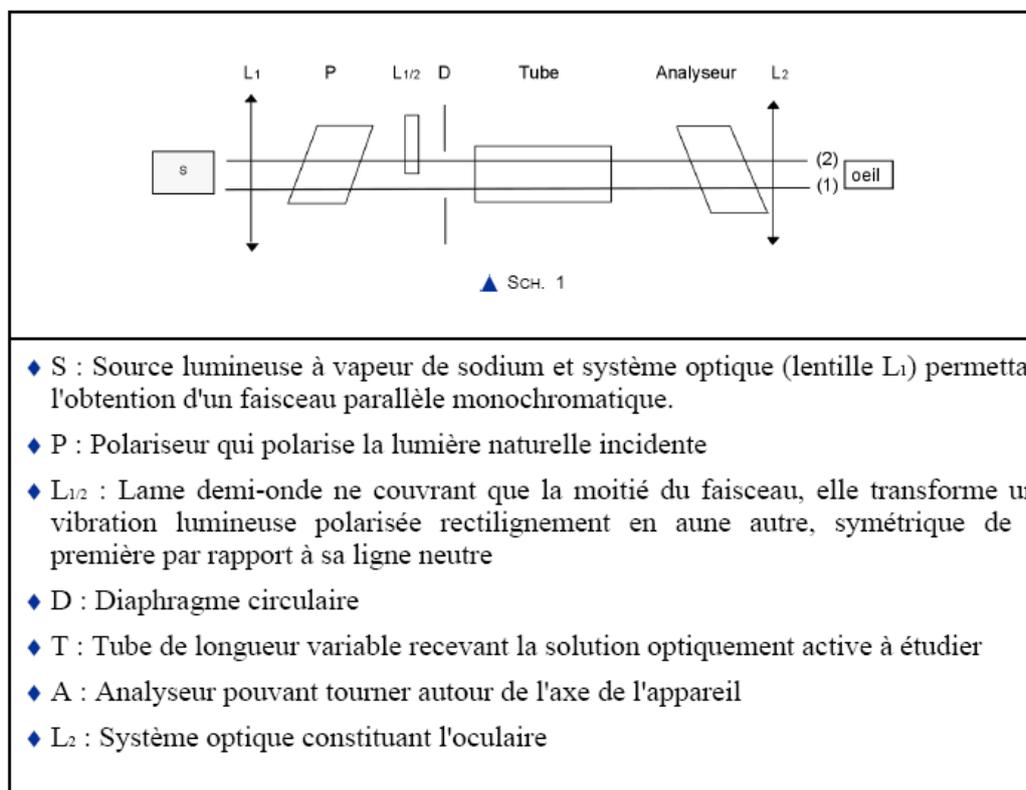


Figure 32.43 — Expérience de BIOT

Une radiation monochromatique est polarisée par passage à travers un verre polarisant (le *polariseur*) : une seule des composantes du champ électromagnétique est transmise, par exemple la composante verticale, l'autre est absorbée. La direction de vibration du champ électromagnétique est donc déterminée : le champ électrique est contenu dans un plan bien défini contenant l'axe du polariseur.

La vibration électromagnétique traverse la substance. Si cette dernière n'est pas optiquement active, le plan de polarisation de la lumière n'est pas dévié, ce que l'observateur constate en plaçant dans le faisceau émergent un verre polarisant analogue au premier, appelé *analyseur*. L'axe de ce dernier est placé perpendiculairement à la direction du polariseur et il y a alors extinction complète.

Si l'opérateur introduit dans la cellule une substance optiquement active, il constate que l'extinction n'est plus réalisée. Pour la retrouver, il doit tourner l'axe de l'analyseur d'un certain angle α qui est l'angle duquel le plan de polarisation de la lumière a tourné en traversant la substance.

- Si l'observateur tourne l'analyseur vers sa droite pour retrouver l'extinction, la substance est dite *dextrogyre*. L'angle α (pouvoir rotatoire de la substance) est compté positivement et la substance est notée « *d* » ou (+).
- Si l'observateur tourne l'analyseur vers la gauche pour retrouver l'extinction, la substance est dite *lévogyre* et l'angle α est compté négativement. La substance est notée « *l* » ou (-).

Pour ne pas avoir à comparer l'égalité de pénombre pour deux visées différentes, c'est à dire avant et après l'ajout de la cuve échantillon, on a ajouté sur le trajet optique une lame demi-onde. L'oculaire de visée est alors divisé en deux demi plages semi-circulaires, séparées par une ligne fine, image du bord de la lame demi-onde.

Les ondes reçues sur les demi plages semi-circulaires ont une intensité différente. Elles correspondent :

- pour l'une à la lumière ayant traversée le polariseur, la solution et l'analyseur (trajet (1)) ;
- pour l'autre à la lumière ayant traversée le polariseur, la lame demi-onde, la solution et l'analyseur (trajet (2)).

La différence d'intensité est due à un angle de déviation β de la lame demi-onde. Cet angle est le même quel que soit le contenu du tube échantillon. L'égalité de pénombre entre les deux demi plages semi-circulaires peut donc servir de référence pour les mesures du pouvoir rotatoire de la substance étudiée.

7.2. Pouvoir rotatoire

L'expérience montre que le pouvoir rotatoire d'une substance dépend de très nombreux paramètres. **Indiquons donc tout de suite que ni le signe, ni la valeur absolue du pouvoir rotatoire d'une substance ne lui sont intrinsèques.**



ATTENTION ! Il n'y a aucune corrélation générale entre signe ou intensité du pouvoir rotatoire et structure moléculaire, notamment avec la configuration absolue d'un ou d'éventuels atomes de carbone stéréogènes.

L'expérience montre en effet que le pouvoir rotatoire α d'une substance dépend :

- de la longueur d'onde λ de la radiation utilisée ;
- de la température T de l'expérience ;
- du solvant ;
- de la longueur l du chemin optique, exprimée en dm ;
- de la concentration massique C de l'espèce en solution, souvent exprimée en g/mL ou en g/100 mL de solution.

La relation expérimentale suivante a été mise en évidence par BIOT pour de nombreuses substances en solution et porte donc son nom :

$$\alpha = [\alpha]_{\lambda}^T l C$$

La grandeur $[\alpha]_{\lambda}^T$ est le pouvoir rotatoire spécifique de la substance, à la température T , pour la longueur d'onde λ , dans un solvant à préciser.

En général, il est mesuré pour la radiation D du sodium ($\lambda = 589,3 \text{ nm}$) à la température de 293 K. C'est pourquoi on donne en général la valeur de $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$.

Le pouvoir rotatoire spécifique est *a priori* indépendant de la concentration de l'espèce dans le solvant, mais pas systématiquement, notamment quand la dilution modifie la composition qualitative de la solution (en cas d'association par liaisons hydrogène par exemple). C'est pourquoi une indication de pouvoir rotatoire spécifique se présente toujours de la façon suivante :

« camphre naturel : $[\alpha]_D^{20} = -44,3 \text{ deg}$, $c = 3,6 \text{ g/100 mL}$, dans l'éthanol »

Si la solution contient plusieurs substances optiquement actives, **sans interaction chimique ou physique**, le pouvoir rotatoire de la solution est la somme des pouvoirs rotatoires de ces composants.

7.3. Remarque importante

Si un composé chiral énantiomériquement pur possède dans des conditions données une activité optique caractérisée par un pouvoir rotatoire spécifique donné, son énantiomère est lui aussi optiquement actif et il est doté d'un pouvoir rotatoire opposé en signe et égal en intensité, bien entendu dans les mêmes conditions de mesure.

Par conséquent, un mélange racémique possède un pouvoir rotatoire nul.

En revanche il n'y a aucune corrélation entre les pouvoirs rotatoires de deux diastéréo-isomères.

Il s'agit de la courbe

$$[\alpha] = f(\lambda)$$

Il ne faut donc pas conclure hâtivement en présence d'une substance qui ne possède pas d'activité optique. De plus la courbe de *dispersion rotatoire* peut présenter des points où le pouvoir rotatoire spécifique est nul. Enfin rappelons qu'il existe des substances chirales inactives (du moins dans les conditions de mesure) sur la lumière polarisée.

Sur la **Figure 32.45** est représentée la courbe de dispersion rotatoire de l'acide 10-camphosulfonique, molécule chirale, en solution dans l'eau. En ordonnée est portée une grandeur proportionnelle au pouvoir rotatoire de l'échantillon. Nous observons le changement de signe de celui-ci entre 220 et 260 nm...

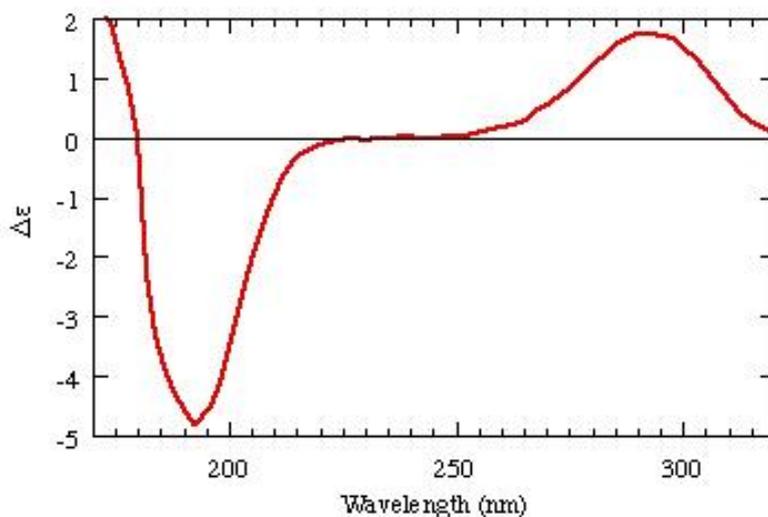
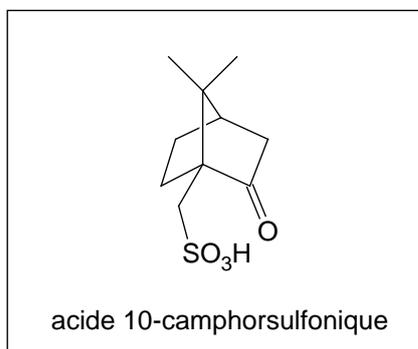


Figure 32.44 — Courbe de dispersion rotatoire

OUVERTURE

La préparation de composés de structure tridimensionnelle parfaitement définie est un « challenge » pour le chimiste. On dispose maintenant de très nombreuses méthodes pour atteindre cet objectif, toutes utilisant un auxiliaire chiral, par « transfert » de chiralité.

Se pose alors le problème de l'obtention du premier réactif chiral dédoublé en ses énantiomères, même partiellement, créant ainsi la première dissymétrie. Heureusement, on dispose actuellement d'idées précises sur la question, moins philosophiques que « Dieu est chiral » par exemple. On a observé en effet ce que l'on appelle des « dédoublements spontanés », autrement dit la séparation spontanée à l'état solide des deux énantiomères. Cette situation est néanmoins rarissime et, par chance, PASTEUR en a bénéficié lors de la séparation à la pince des énantiomères des sels de l'acide tartrique racémique. S'il avait travaillé non pas en France, mais dans un pays chaud, jamais il n'aurait observé ce dédoublement spontané, puisque son *conglomérat* se serait transformé en *racémate* et les cristaux, au lieu de ne contenir que l'un des énantiomères, auraient alors contenu les deux énantiomères en proportions égales.

Ceci dit, des théories récentes sur la « non-conservation de la parité » permettraient d'expliquer que l'un des énantiomères (pour les acides aminés) est très légèrement plus stable que l'autre. Ainsi aurait-on pu, sur une durée extrêmement longue, obtenir l'enrichissement naturel en l'énantiomère le plus stable. Mais la différence entre les énergies des deux énantiomères est très faible, estimée de l'ordre de 6×10^{-19} eV/molécule, avec une différence d'une molécule plus stable par rapport à l'autre dans une population de 10^{19} molécules...

Si ce sujet vous intéresse, je vous renvoie à *La Molécule et son double*, de Jean JACQUES, aux éditions Hachette – La Villette.