

2 – STÉRÉOCHIMIE

LA STÉRÉOCHIMIE est l'étude de la forme spatiale des molécules. Il existe en fait plusieurs théories qui relèvent de la stéréochimie : la théorie VSEPR donne la forme des molécules simples, la cristallographie s'intéresse à l'arrangement géométrique des atomes à l'échelle moléculaire, et la stéréochimie organique, qui nous intéresse dans cette partie, étudie la structure spatiale des composés organique ou organométallique. L'importance de la stéréochimie est immense, puisque la quasi-totalité des molécules biologiques peuvent exister sous plusieurs formes spatiales dont une seule est active. La stéréochimie est donc primordiale en biochimie, et en particulier en enzymologie, et dans l'industrie pharmaceutique.

Les premières réflexions sur la stéréochimie des molécules organiques datent du milieu du 19^e siècle, et sont associées à plusieurs chimistes français, en premier lieu Auguste LAURENT et Louis PASTEUR, qui mettra clairement en évidence que l'acide tartrique existe sous forme de trois stéréoisomères, et que deux d'entre eux sont chiraux. C'est en se basant sur ces travaux minutieux qu'Achille LE BEL et Jacobus VAN'T HOFF (prix Nobel de chimie en 1901) ont émis indépendamment l'hypothèse que la géométrie autour de l'atome de carbone devait être tétraédrique, seule façon simple d'interpréter la chiralité des molécules carbonées. C'est le même genre d'étude qui a permis à Alfred WERNER (prix Nobel de chimie en 1913) de montrer que dans de nombreux complexes métalliques, la géométrie autour du métal est de type octaédrique.

En BCPST, on ne s'intéressera qu'à la stéréochimie des composés organiques due soit à la présence de doubles liaisons, soit à la présence d'atomes de carbone asymétriques. De nombreuses autres causes de stéréochimie ne seront pas abordées.



photo : Nicola PERSCHIED

Jacobus Henricus VAN 'T HOFF (1852 - 1911)
chimiste néerlandais



Alfred WERNER (1866 - 1919)
chimiste suisse

Vidéo sur la représentation de Cram autour d'un atome de carbone :

<https://go.screenpal.com/watch/c3QjFGV01oA>

Vidéo de très brève introduction à la notion d'énergie potentielle :

<https://go.screenpal.com/watch/crjwFivQqGC>

Vidéo introductive à la chiralité :

<https://go.screenpal.com/watch/cYQlqvJXXi>

Plan du chapitre

1	Isomérisation de constitution	3
1.1	Définition	3
1.2	Isomérisation de constitution	3
1.3	Propriétés des isomères de constitution	4
2	Représentation spatiale des molécules ; conformations	4
2.1	Géométrie autour d'un atome de carbone	4
2.2	Représentation de Cram et de Newman	4
2.3	Conformations des molécules non cycliques	5
3	Configuration des doubles liaisons C = C	8
3.1	Mise en évidence	8
3.2	Stéréoisomérisation de configuration des doubles liaisons	8
3.3	Descripteurs stéréochimiques <i>Z</i> et <i>E</i>	9
4	Configuration des atomes de carbone asymétriques	13
4.1	Carbone asymétrique	13
4.2	Configuration des atomes de carbone asymétriques	14
4.3	Descripteurs stéréochimiques <i>R</i> et <i>S</i>	14
5	Chiralité ; énantiomérisation et diastéréoisomérisation	16
5.1	Molécules chirales et achirales	16
5.2	Énantiomérisation et couples d'énantiomères	20
5.3	Diastéréoisomérisation	23
5.4	Dénombrement des stéréoisomères	25
6	Annexes	28
6.1	Déterminer si une molécule est chirale	28
6.2	Identifier une relation d'isomérisation	29

Programme officiel – Premier semestre – **Thème C – constitution et transformations de la matière**

NOTIONS	CAPACITÉS EXIGIBLES
C.1.3. Isomérisation en chimie organique Isomérisation de constitution : isomérisation de chaîne, isomérisation de famille fonctionnelle. Représentation de Newman. Stéréoisomérisation de conformation en série aliphatique non cyclique ; ordre de grandeur de la barrière conformationnelle. Chiralité. Stéréoisomérisation de configuration : descripteurs stéréochimiques <i>R</i> , <i>S</i> , <i>Z</i> , <i>E</i> , énantiomérisation, diastéréoisomérisation.	Déterminer la relation d'isomérisation entre deux isomères de constitution. Comparer la stabilité de plusieurs conformations. Déterminer si une entité est chirale. Attribuer un descripteur stéréochimique à un centre stéréogène. Déterminer la relation d'isomérisation entre deux stéréoisomères. Représenter une entité chimique organique à partir de son nom, en tenant compte de la donnée d'éventuelles informations stéréochimiques. Interpréter l'importance de la structure spatiale par des exemples pris dans le vivant.

L'auteur du présent document vous autorise à le partager, reproduire, distribuer et communiquer selon les conditions suivantes :



- BY** Vous devez le citer en l'attribuant de la manière indiquée par l'auteur (mais pas d'une manière qui suggérerait qu'il approuve votre utilisation de l'œuvre).
- NC** Vous n'avez pas le droit d'utiliser ce document à des fins commerciales.
- SA** Vous avez le droit de le modifier, de le transformer ou de l'adapter, sous les mêmes conditions de partage et d'utilisation que le présent document.

Consulter la licence creative commons complète en français :
<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/deed.fr>

1 Isomérisation de constitution

1.1 Définition

Si deux molécules différentes ont la même formule moléculaire (formule brute), on dit qu'elles sont **isomères**. Il existe plusieurs types d'isomérisation, dont certains revêtent une importance considérable. Afin de déterminer la nature de l'isomérisation entre deux molécules différentes, il faut s'attacher à identifier ce qui les distingue, en commençant par les différences les plus flagrantes. On pourra facilement vérifier que les paires de molécules suivantes sont isomères.

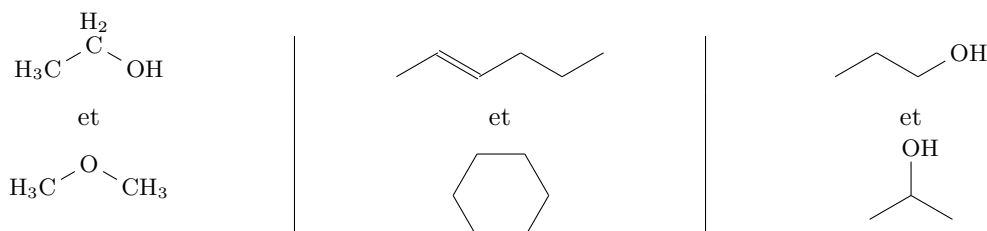


FIGURE 1 – Exemples de molécules isomères.

1.2 Isomérisation de constitution

On parle d'**isomérisation de constitution** lorsque la différence entre les deux molécules ne porte pas sur leur forme spatiale, autrement dit si deux molécules isomères ont des formules planes différentes, elles sont des **isomères de constitution**. Cette forme d'isomérisation recouvre en fait trois cas distincts, énoncés ci-dessous, et à considérer dans cet ordre :

- l'**isomérisation de famille fonctionnelle** lorsque les groupes fonctionnels des molécules sont différentes,
- l'**isomérisation de chaîne** (ou de squelette) lorsque la chaîne carbonée est différente,
- l'**isomérisation de position** de fonction lorsque le groupe fonctionnel se trouve sur des atomes de carbone différents de la chaîne.

Le butanal et la butanone sont isomères de famille fonctionnelle : l'un est un aldéhyde et l'autre une cétone. Le pentane et le 2-méthylbutane sont des isomères de chaîne : ils ont des groupes fonctionnels identiques (aucun en l'occurrence) mais l'un a un squelette linéaire et l'autre un squelette ramifié. Le 1-chloro-2-méthylbutane et le 2-chloro-2-méthylbutane ont le même groupe fonctionnel (chlore), le même squelette (méthylbutane) mais le groupe fonctionnel n'est pas à la même position sur la chaîne et il s'agit donc d'isomères de position.

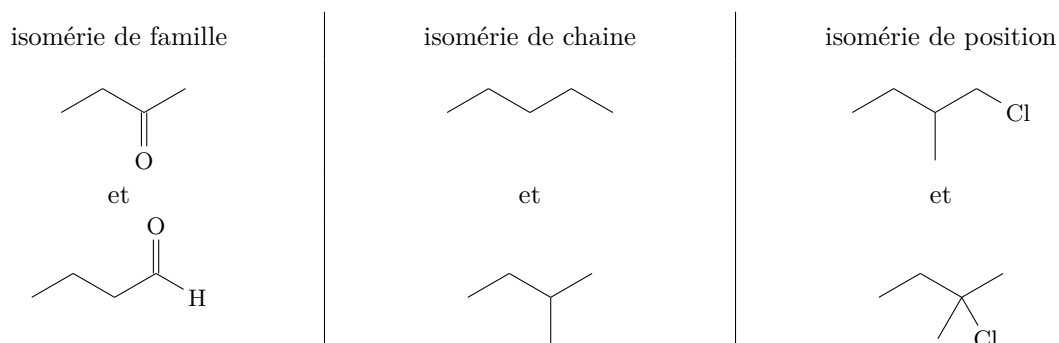


FIGURE 2 – Exemples d'isomérisation de constitution.

1.3 Propriétés des isomères de constitution

Deux molécules isomères de constitution sont des composés différents. Leurs propriétés physiques et chimiques ne sont pas les mêmes; elles peuvent cependant être proches dans les cas de l'isomérisation de position ou de chaîne. En conséquence, des isomères de constitution peuvent être séparés par des techniques usuelles de séparation, qui sont basées sur les différences de propriétés physiques : distillation si les températures d'ébullition sont différentes, extraction liquide-liquide si les solubilités sont différentes, chromatographie si les interactions avec des solides sont différentes.

composé	pentane	2-méthylbutane
température d'ébullition	36 °C	28 °C
solubilité dans l'eau	38 mg · L ⁻¹	48 mg · L ⁻¹
masse volumique du liquide	0,621 g · cm ⁻³	0,619 g · cm ⁻³

TABLE 1 – Propriétés physiques de deux isomères de constitution.

2 Représentation spatiale des molécules; conformations

2.1 Géométrie autour d'un atome de carbone

L'étude de la géométrie spatiale des molécules organiques est évidemment basée sur l'organisation géométrique autour d'un atome de carbone. Celle-ci dépend du nombre de liaisons qu'il engage, et peut être déduite par la théorie VSEPR¹. En chimie organique, trois géométries sont à considérer :

- géométrie tétraédrique pour un carbone lié à 4 voisins par quatre liaisons simples,
- géométrie trigonale plane pour un carbone lié à 3 voisins par une liaison double et deux liaisons simples,
- géométrie linéaire pour un carbone lié à 2 voisins par une liaison triple et une liaison simple².

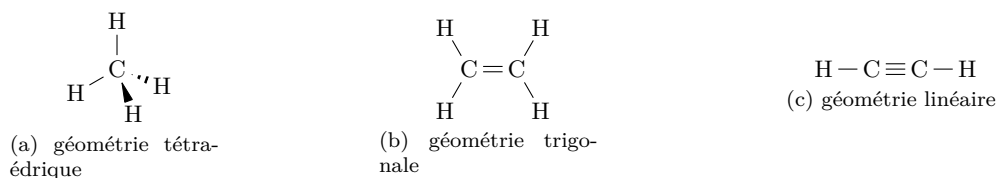
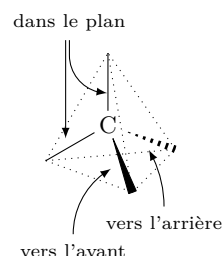


FIGURE 3 – Les trois géométries autour d'un atome de carbone.

En convention de Cram, on dessine autour d'un carbone ayant 4 voisins :

- deux liaisons dans le plan (en trait fin —) faisant entre elles un angle proche de 109°,
- une liaison vers l'arrière (en tiretés ····),
- une liaison vers l'avant (en triangle plein (▴)).

Pour coller à la réalité de la géométrie tétraédrique, les liaisons hors du plan sont toutes les deux du côté de l'angle le plus grand entre les deux liaisons dans le plan. On peut bien entendu omettre les H en représentation topologique.

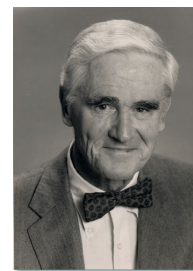


2.2 Représentation de Cram et de Newman

2.2.1 Représentation de Cram

1. Voir le chapitre sur les liaisons covalentes.
2. C'est aussi le cas si le carbone engage deux liaisons doubles, comme dans les allènes (motif C = C = C) ou les cétènes (motif C = C = O). Ces motifs structuraux sont nettement moins courants que la triple liaison.

La représentation spatiale la plus usuelle des molécules organique est la **représentation de Cram**, due à Donald CRAM³. La représentation de Cram consiste à mettre en évidence la géométrie autour des deux atomes de carbone d'une liaison particulière, positionnée dans le plan de la feuille. Autour d'un atome de carbone de géométrie CX₄ impliqué dans cette liaison, on représente deux liaisons dans le plan de la feuille, une vers l'arrière et une vers l'avant. Pour une même molécule, plusieurs représentations de Cram sont envisageables.



Donald CRAM

la liaison centrale peut être positionnée de plusieurs manière : horizontale, verticale, en biais, ce qui donne autant de représentations liées les unes aux autres par une rotation de la feuille sur laquelle on les a représentées. On peut effectuer la représentation de Cram d'une molécule, par exemple la L-sérine, en convention semi-développée (figure 4a) ou en convention topologique (figure 4b).

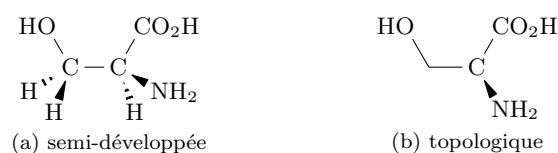


FIGURE 4 – Deux représentations de Cram de la L-sérine.

2.2.2 Représentation de Newman

La représentation (ou projection) de Newman consiste à représenter la molécule en regardant dans l'axe d'une liaison. Un des atomes de cette liaison est éclipsé (caché) par l'autre ; l'atome éclipsé est représenté par un cercle.

La **représentation de Newman** consiste à regarder la molécule dans l'axe de la liaison principale, un des atomes étant alors caché par l'autre. Les angles de vue des représentations de Cram et de Newman diffèrent donc de 90°. Par convention l'atome de derrière (caché), est représenté par un cercle. Cette représentation permet de visualiser n'importe quelle conformation issue de la rotation autour de la liaison mise en évidence ; sur la figure 5, les substituants sur chaque carbone peuvent être éclipsés ou décalés. Elle ne permet en revanche d'expliciter la géométrie qu'autour d'une seule liaison de la molécule.

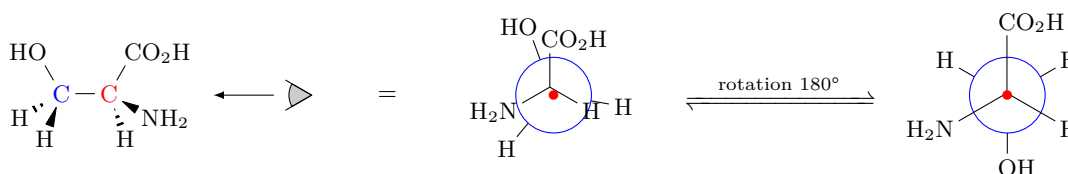


FIGURE 5 – Conformations décalée et éclipsée de la L-sérine en représentation de Newman.

2.3 Conformations des molécules non cycliques

2.3.1 Conformations par rotation autour d'une liaison simple

On admet qu'il y a **libre rotation autour d'une liaison simple**. Dans le cas de la molécule d'éthane, on a en particulier rotation d'un groupe CH₃ par rapport à l'autre par rotation autour de la liaison C – C.

3. Donald CRAM (1919 - 2001), chimiste américain, a été lauréat du prix Nobel de chimie en 1987, conjointement avec l'américain Charles PEDERSEN et le français Jean-Marie LEHN pour la réalisation de molécules « cage » permettant des interactions sélectives avec des cations. La représentation qui porte son nom n'est évidemment qu'un détail dans son œuvre scientifique.



FIGURE 6 – Libre rotation autour de la liaison C – C de l'éthane.

Par ces rotations, la molécule peut exister sous forme d'une **infinité de conformations**, parmi lesquelles :

- les **conformations éclipsées** (les groupes liés au carbone arrière sont éclipsés par ceux liés au carbone avant),
- les **conformations décalées** (les groupes du carbone arrière sont selon les bissectrices des angles des liaisons du carbone avant).

Dans le cas de l'éthane, une rotation d'un tour complet fait passer par 3 conformations décalées et 3 conformations éclipsées⁴.

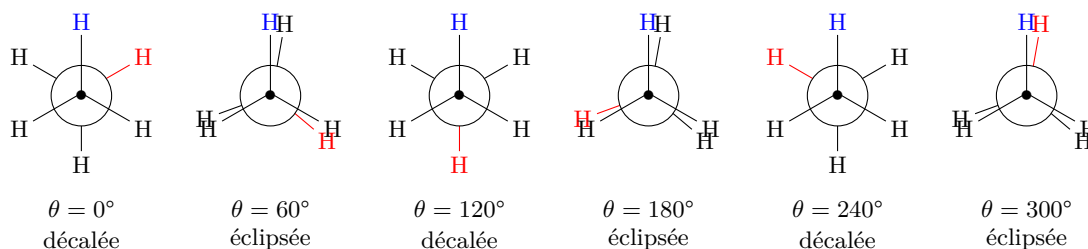


FIGURE 7 – Conformations éclipsées et décalées de l'éthane.

Deux conformations de la L-sérine, différant l'une de l'autre d'une rotation d'un demi-tour, sont représentées ci-dessous selon la convention de Newman.

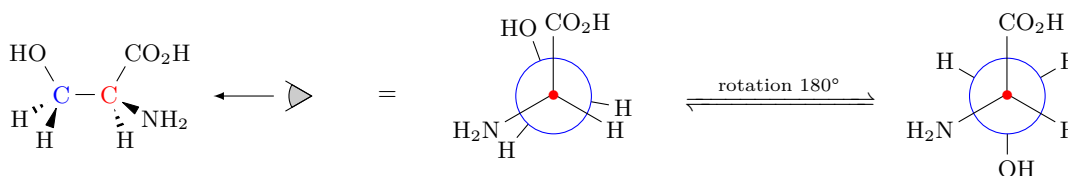


FIGURE 8 – Deux conformations de la L-sérine en représentation de Newman.

On pourra facilement se convaincre que passer d'une conformation à une autre est plus facile en représentation de Newman qu'en représentation de Cram. Il faut néanmoins pouvoir imaginer une rotation autour d'une liaison en représentation de Cram, comme ci-dessous pour la L-sérine.

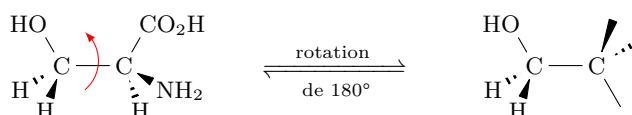


FIGURE 9 – Deux conformations de la L-sérine en représentation de Cram.

4. Une animation de la rotation de l'éthane est disponible ici : https://vchem3d.univ-tlse3.fr/vM_Conformation-ethane.html

2.3.2 Énergie des différentes conformations

Les conformations n'ont pas toutes la même énergie. En effet, les liaisons C – H, qui sont des portions de l'espace de forte densité électronique, se repoussent par répulsion électrostatique. La molécule est donc plus stable (possède une énergie plus petite) lorsque les liaisons C – H sur les deux atomes de carbone sont le plus loin possible les unes des autres. Sauf cas particulier, les conformations décalées sont plus stables que les conformations éclipsées.

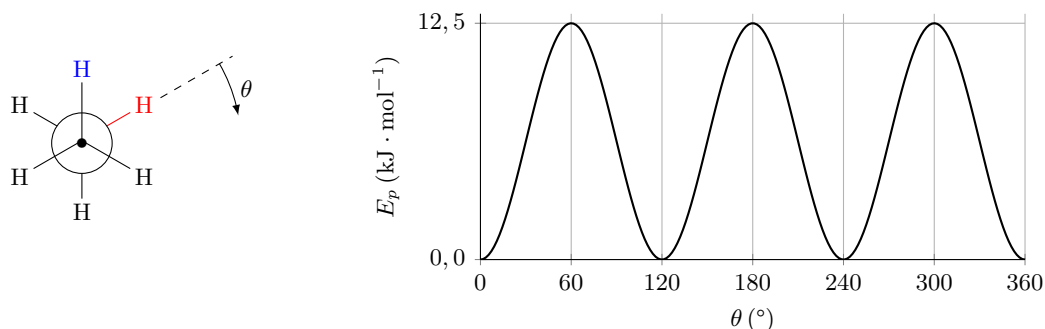


FIGURE 10 – Énergie des conformations de l'éthane.

La variation d'énergie potentielle en fonction de l'angle de rotation autour de la liaison C – C est d'allure sinusoidale. L'origine des énergies potentielles est arbitraire ; par commodité, on peut poser nulle l'énergie de la conformation décalée. La barrière d'énergie à franchir pour passer d'une forme décalée à l'autre *via* une conformation éclipsée est d'environ $12,5 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$. Cette énergie est disponible même à basse température sous forme d'énergie thermique (énergie récupérée à l'occasion d'un choc). Une molécule d'éthane passe donc en permanence d'une conformation à l'autre plusieurs milliers de fois par seconde. Il est impossible de bloquer la molécule dans une conformation ; cependant, si on pouvait prendre une photographie instantanée d'un ensemble de molécules d'éthane, on observerait une très grande majorité de molécules en conformation décalée.

L'unité de l'énergie ($\text{kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$) est très utilisée en chimie. Elle représente l'énergie (en kJ) nécessaire à 1 mol de molécules pour réaliser le phénomène étudié (ici, franchir la barrière conformationnelle). L'énergie nécessaire pour une seule molécule s'obtient en utilisant le nombre d'Avogadro : $12,5 \cdot 10^3 / 6 \cdot 10^{23} \approx 2 \cdot 10^{-20} \text{ J}$.

2.3.3 Conformères

Le cas de l'éthane est tout à fait général : il y a une **libre rotation** possible **autour de l'axe d'une liaison simple**. À température ambiante, il s'effectue un grand nombre de rotations autour de toutes les liaisons simples d'une molécule, qui peut donc prendre une infinité de **conformations**.

On peut passer d'une conformation à une autre par une ou des libre(s) rotation(s) autour d'une ou plusieurs liaison(s), sans rupture ni formation d'aucune liaison.

Les conformations possibles d'une molécule ne sont pas toutes aussi stables. Les plus stables correspondent évidemment à celle d'énergies les plus basses.

Les conformations correspondant à un minimum relatif d'énergie potentielle s'appellent les **conformères** de la molécule.

Dans le cas de l'éthane, les conformères sont les conformations décalées. Dans la plupart des cas, les conformères des molécules linéaires correspondent à des conformations décalées au niveau de toutes les liaisons simples.

3 Configuration des doubles liaisons C = C

3.1 Mise en évidence

On s'intéresse maintenant aux doubles liaisons C = C, comme par exemple celle du but-2-ène. Le diagramme d'énergie correspondant à une rotation de 180° autour de la liaison double (figure 11) montre que la barrière d'énergie à franchir est de l'ordre de 250 kJ · mol⁻¹. Cette énergie est très grande et n'est pas disponible à température ambiante⁵.

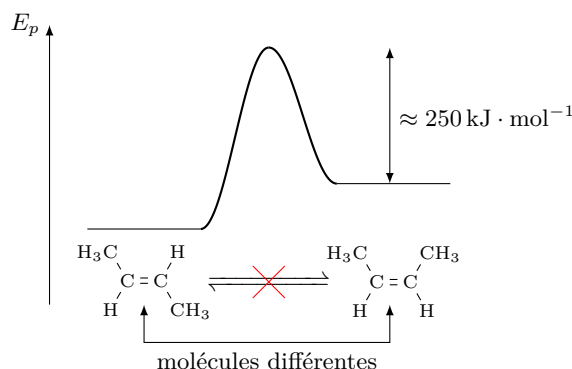
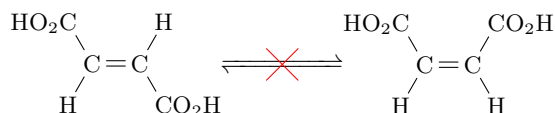


FIGURE 11 – Rotation autour d'une double liaison.

La rotation est interdite autour d'une double liaison.

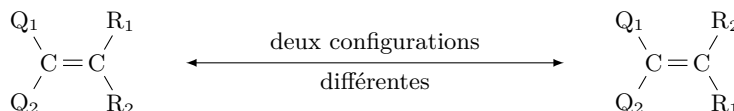
3.2 Stéréoisomérisation de configuration des doubles liaisons

Les deux molécules ci-contre ne sont ni isomères de famille fonctionnelle (elles ont le même groupe fonctionnel alcène), ni isomères de chaîne (elles ont le même squelette linéaires à 4 atomes de carbone), ni isomères de position (le groupe fonctionnel est sur la liaison centrale). En conséquence, elles ne sont pas isomères de constitution ; elles ont d'ailleurs le même nom : le but-2-ène.



Les deux formes d'une double liaison ne diffèrent que par l'organisation spatiale des groupes autour des atomes de la double liaison : on parle de **stéréoisomérisation de configuration**. Appelons Q₁ et Q₂ les deux groupes liés au premier carbone de la double liaison, et R₁ et R₂ les groupes liés au second carbone de la double liaison. D'une façon générale :

si Q₁ et Q₂ sont deux substituants différents et si R₁ et R₂ sont deux substituants différents, la double liaison existe sous deux configurations différentes.



5. La probabilité de franchir une barrière d'énergie diminue exponentiellement avec l'énergie à fournir. Ainsi, la barrière d'énergie est seulement 20 fois plus grande dans le but-2-ène que dans l'éthane, mais la probabilité qu'elle soit franchie est de l'ordre de e⁻²⁰ fois plus petite.

3.3 Descripteurs stéréochimiques *Z* et *E*

Pour différencier les deux configurations d'une double liaison, on lui attribue un **descripteur stéréochimique**, selon le protocole suivant.

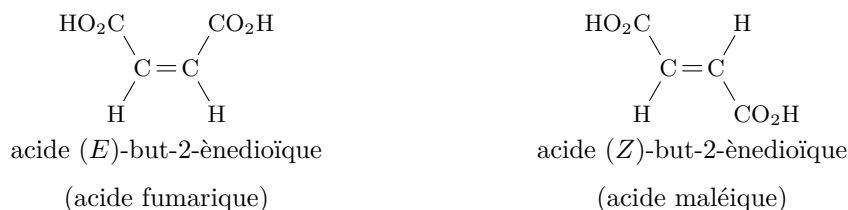
- On attribue un ordre de priorité entre Q_1 et Q_2 d'une part, et entre R_1 et R_2 d'autre part, selon des règles énoncées ci-après.
- Si les deux substituants prioritaires sont du même côté de l'axe de la double liaison, celle-ci est dite de configuration (*Z*).
- Si les deux substituants prioritaires sont de part et d'autre de l'axe de la double liaison, elle est dite de configuration (*E*).

Dans l'exemple suivant, $Q_1 > Q_2$ et $R_1 > R_2$ (> signifiant « prioritaire devant »).



FIGURE 12 – Descripteurs stéréochimiques d'une double liaison.

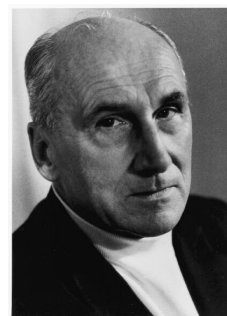
Pour l'acide maléique ou l'acide fumarique, le substituant CO_2H est prioritaire sur le substituant H . Dans l'acide maléique, les deux groupes prioritaires CO_2H sont du même côté de l'axe de la double liaison; c'est donc l'acide (*Z*)-but-2-ène-1,4-dioïque. Dans l'acide fumarique, les substituants prioritaires sont de part et d'autre de l'axe de la double liaison; c'est l'acide (*E*)-but-2-ène-1,4-dioïque.



3.3.1 Principe général des règles de priorité

La détermination de l'ordre de priorité entre les substituants se fait à l'aide de règles, connues sous le nom de règles de CAHN, INGOLD et PRELOG⁶. Ces règles sont parfaitement arbitraires; il n'y a donc aucune conclusion physique ou chimique à tirer du fait qu'un substituant soit prioritaire sur un autre⁷. Les règles de priorité ont été imaginées de sorte à n'avoir aucune ambiguïté d'une part, et à parvenir le plus rapidement possible à une conclusion quant à l'ordre de priorité d'autre part. Elles subissent régulièrement des ajustements au fur et à mesure que de nouvelles situations apparaissent.

Dans tous les cas, le problème est de déterminer un ordre de priorité entre deux substituants liés à un même atome, qualifié d'**atome central**. Dans le cas d'une double liaison, l'atome central est le carbone à une extrémité de la double liaison pour la comparaison de Q_1 et Q_2 ; c'est le carbone à l'autre extrémité de la double liaison pour la comparaison de R_1 et R_2 . L'ordre de priorité entre deux substituants est déterminé selon le principe suivant.



Vladimir PRELOG
source : ETH-Bibliothek Zürich

6. Vladimir PRELOG (1906 - 1998), chimiste croato-suisse, a reçu le prix Nobel de chimie en 1975 pour ses travaux sur la stéréochimie des molécules naturelles et la synthèse de certaines de leurs structures.

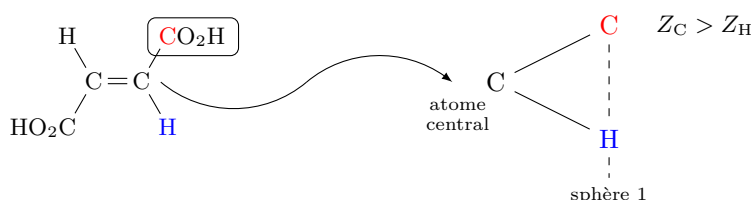
7. Les règles de nomenclature relèvent de choix totalement arbitraires. Pour donner une comparaison, l'ordre alphabétique choisi pour classer les lettres ne signifie pas que la lettre A soit plus importante que la lettre B.

- On considère les atomes directement liés à l'atome central sur l'un et l'autre substituant, appelé atomes de la première sphère (ou du premier rang). S'ils sont différents, on détermine un ordre de priorité entre eux, qui donnera l'ordre de priorité entre les substituants.
- Si les atomes de la première sphère sont identiques, on considère les atomes de la deuxième sphère, c'est-à-dire les atomes liés aux atomes de la première sphère. S'il y a une différence entre les atomes de la deuxième sphère sur le premier substituant et les atomes de la deuxième sphère sur le second substituant, on peut déterminer un ordre de priorité entre les substituants.
- S'il n'y a pas de différence entre les atomes de la deuxième sphère des deux substituants, on considère les atomes de la troisième sphère, etc, en respectant le principe suivant : on doit considérer tous les atomes d'une sphère avant de passer à la sphère suivante.

Les règles sont très nombreuses, mais les premières suffisent pour déterminer les descripteurs stéréochimiques dans la majorité des cas. Dans toute la suite, le signe > signifie : « est prioritaire devant ».

3.3.2 Règle n°1

Un atome de numéro atomique plus grand est prioritaire devant un atome de numéro atomique plus petit. En conséquence, un atome d'hydrogène est toujours de plus petite priorité par rapport à un autre atome. Cette règle permet de trancher dès la première sphère dans le cas des acides fumarique et maléique ; en effet, au premier rang $C > H$, donc $CO_2H > H$.

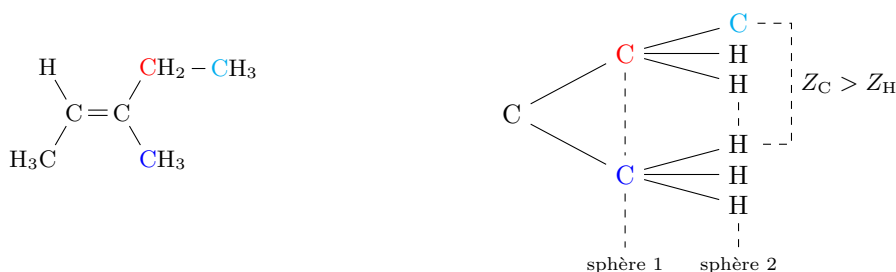


Cette règle doit être complétée dans le cas d'isotopes : entre deux isotopes, celui de plus grande masse atomique est prioritaire. Ainsi, l'isotope 2H (appelé le deutérium D), est-il prioritaire sur l'isotope 1H . Cette règle ne s'applique que si la différence isotopique est l'unique différence dans la molécule⁸.

3.3.3 Règle n°2

À une sphère donnée, on compare les atomes de l'un et l'autre substituant deux à deux par ordre de priorité décroissante.

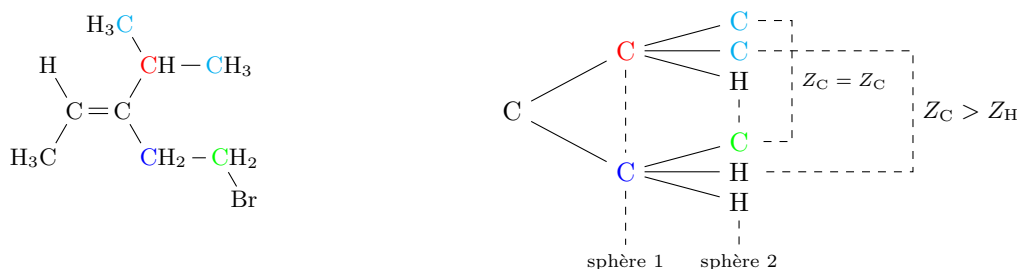
L'alcène ci-dessous est (*Z*). Sur le carbone de gauche, $C > H$ à la première sphère, donc $CH_3 > H$. Sur le carbone de droite, il y a identité à la première sphère, et $C > H$ à la deuxième sphère.



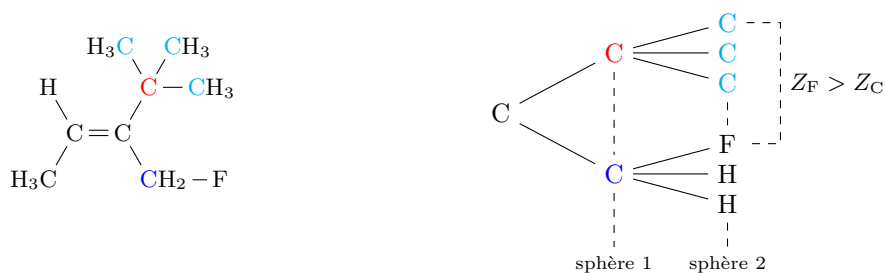
L'alcène ci-dessous est (*E*). Sur le carbone de droite, il y a identité à la première sphère. À la deuxième sphère, on compare les atomes deux à deux. Sur le groupe du haut, l'atome prioritaire est C, et il en est de même

8. Elle n'a en fait d'utilité que dans le cas où on fait un marquage isotopique d'une molécule en vue d'étudier un processus réactionnel à l'échelle moléculaire.

sur le groupe du bas, ces deux atomes ne permettent pas de conclure et on les élimine. L'atome prioritaire restant sur le groupe du haut est un autre C, alors que c'est un H sur le groupe du bas ; en conséquence $\text{CH}_2\text{CH}_3 > \text{CH}_3$ à la deuxième sphère.



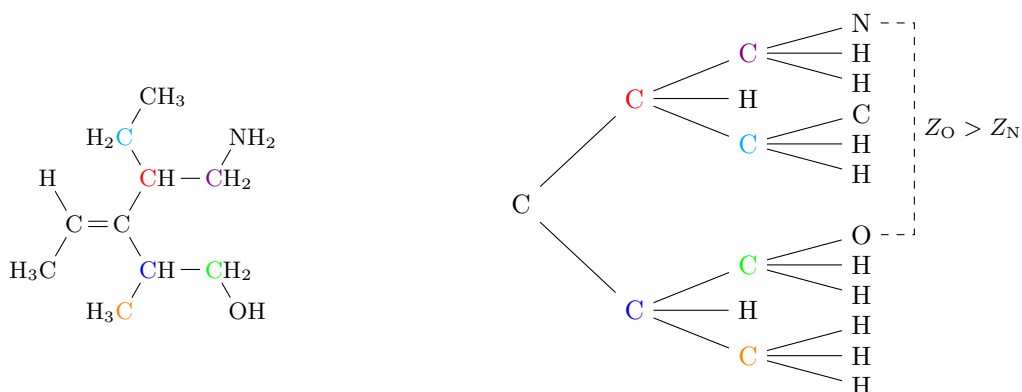
Dans l'exemple précédent, on remarquera que la présence de l'atome de brome ($Z = 35$) à la troisième sphère n'a aucune importance dans la conclusion, qui est atteinte à la sphère précédente. D'autre part, en aucun cas il ne faut faire l'addition des numéros atomiques. Ainsi, l'alcène ci-dessous est (Z) ; en effet, à la deuxième sphère à droite, $\text{F} > \text{C}$ donc $\text{CH}_2\text{F} > \text{C}(\text{CH}_3)_3$.



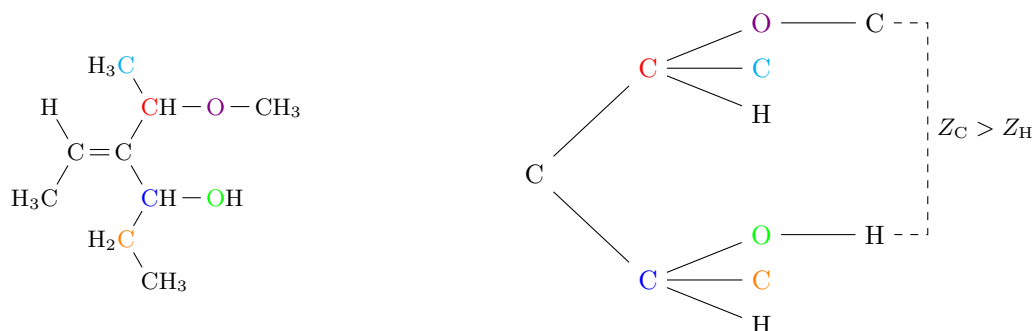
3.3.4 Règle n°3

Cette règle gère le passage d'une sphère à la suivante, qui a lieu lorsqu'il y a identité parfaite entre les deux substituants à une sphère donnée. Si, à une sphère, tous les atomes sont de même priorité, on considère la sphère suivante derrière tous les atomes. Si en revanche à cette sphère un atome est prioritaire sur les autres, on considère la sphère suivante derrière cet atome uniquement (chaîne prioritaire).

L'alcène ci-dessous est (Z). À la deuxième sphère à droite, il y a 2 atomes de carbone et 1 atome d'hydrogène dans les deux branches ; on passe à la troisième sphère en considérant tous les atomes derrière les 2 atomes de carbone. Comme $\text{O} > \text{N}$, le groupe du bas est prioritaire sur celui du haut.



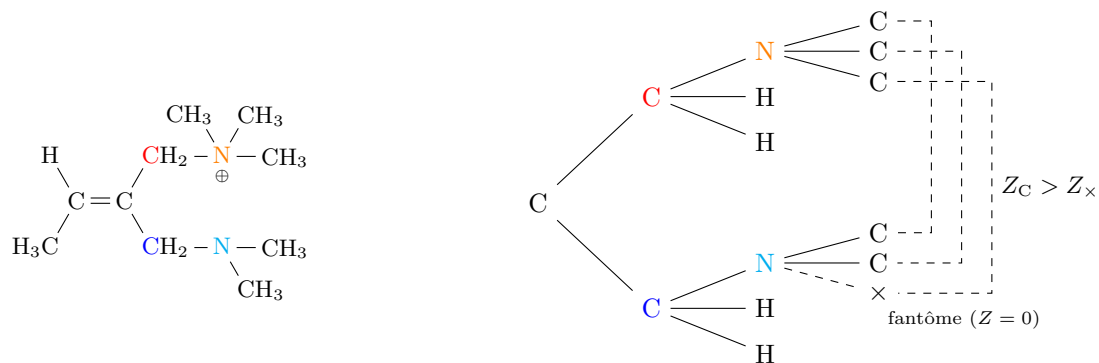
Dans le cas de l'alcène ci-dessous, qui est (*E*), il y a identité parfaite à la deuxième sphère (1 oxygène, 1 carbone et 1 hydrogène). Or l'oxygène est prioritaire sur le carbone, donc le passage à la troisième sphère se fait uniquement derrière l'oxygène, qui définit la chaîne prioritaire⁹.



3.3.5 Règle n°4

Cette règle permet la comparaison à une sphère donnée lorsque le nombre d'atomes réels n'est pas le même sur les deux groupes. Elle postule que, dans le cadre des règles de Cahn, Ingold et Prelog, tout atome à l'exception de l'hydrogène, est traité comme s'il possédait 4 voisins. On doit éventuellement ajouter autant de voisins fictifs que nécessaire.

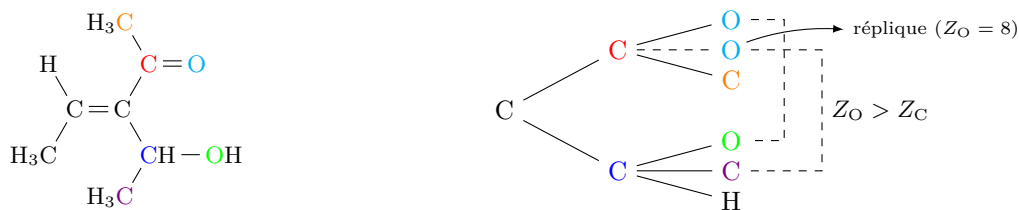
À un atome de valence inférieure à 4, on adjoint des voisins fictifs de numéro atomique nul, appelés des fantômes. Ainsi, dans l'alcène ci-dessous, l'azote trivalent porte un fantôme à la troisième sphère ; de ce fait, le groupe ammonium quaternaire est prioritaire sur le groupe amine tertiaire car $C > \text{fantôme}$.



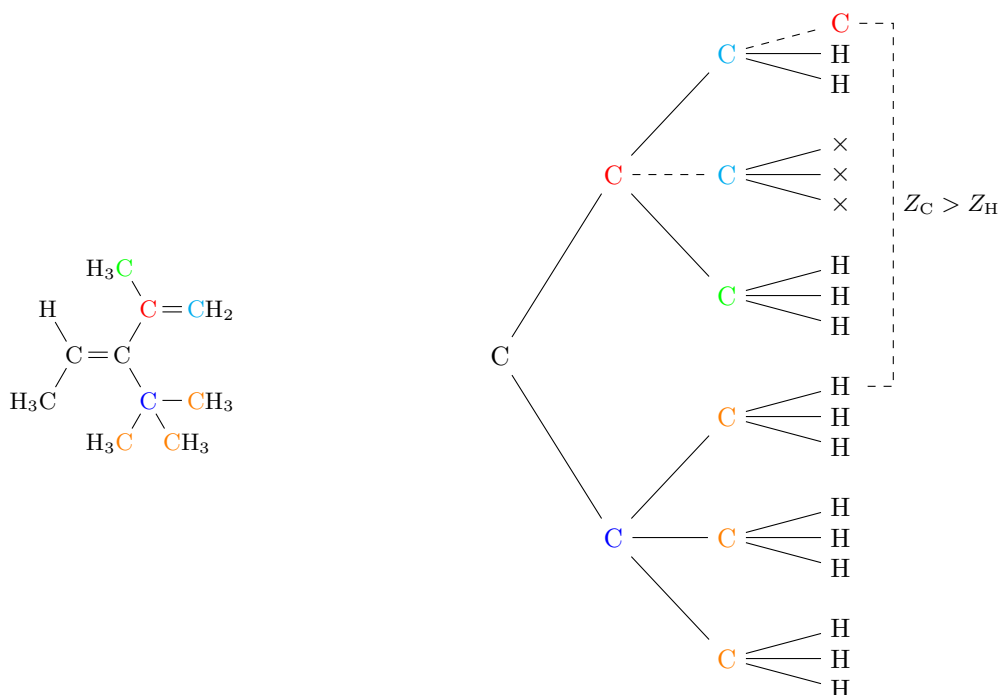
Dans le cadre des règles de priorité, une liaison double (triple) est traité comme deux (trois) liaisons simples, en définissant autant d'atomes fictifs, appelés répliques, que nécessaire. Une réplique a le même numéro atomique que l'atome original, mais elle est liée à trois fantômes à la sphère suivante.

L'alcène ci-dessous est (*E*). En effet, à la deuxième sphère, le groupe cétone est traité comme deux liaisons C – O, une réelle (en traits pleins) et une fictive (en pointillés) menant à une réplique d'oxygène. Or $O > C$ car le numéro atomique de la réplique d'oxygène est Z_O , donc $C(\text{CH}_3)\text{CO} > \text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$.

9. Évidemment, si les chaînes derrière l'oxygène étaient strictement identiques, on considérerait les chaînes derrière les atomes de carbone.



Pour finir, le lecteur est invité à méditer l'exemple ci-dessous d'un alcène (*E*). Les atomes aux deux extrémités d'une double liaison sont réputés être liés à deux atomes, un réel et une réplique.



4 Configuration des atomes de carbone asymétriques

4.1 Carbone asymétrique

Un **atome de carbone asymétrique**, est un atome de carbone lié à 4 groupes tous différents. Dans le cas de l'acide lactique, l'atome de carbone n°2, repéré par un astérisque, est asymétrique ; en effet, il est lié à 4 groupes différents : H, CH₃, OH et CO₂H. De même, le propanolol compte un atome de carbone asymétrique. Un atome de carbone asymétrique est conventionnellement repéré par une étoile.

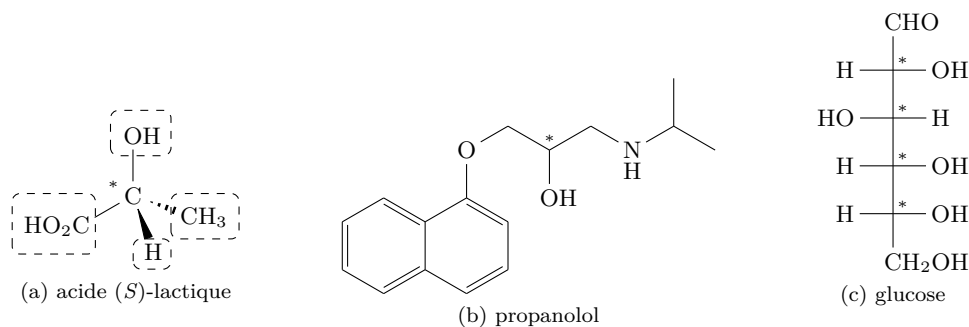


FIGURE 13 – Molécules comportant des atomes de carbone asymétriques.

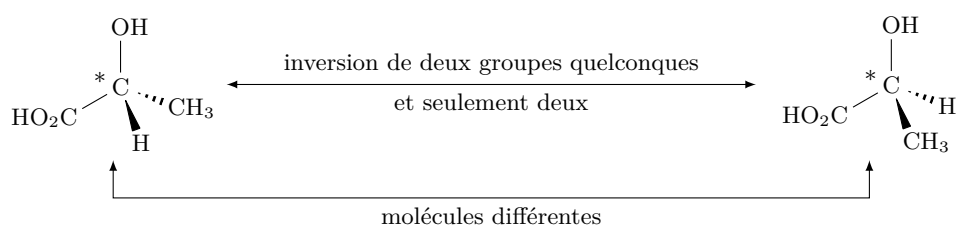
Le glucose possède 4 atomes de carbone asymétriques, en positions 2, 3, 4 et 5 (figure 13c). Attention ! il ne faut pas simplement considérer les 4 atomes voisins, mais les 4 groupes liés au carbone dans leur ensemble.

Par exemple, l'atome de carbone n°2 du glucose, bien que lié à deux atomes de carbone, est asymétrique car ces deux atomes de carbone font partie de groupes différents (le carbone n°1 est celui d'un groupe aldéhyde, alors que le carbone n°3 est lié à une fonction alcool).

Le carbone n'est pas le seul atome qui puisse être asymétrique, même si c'est le cas le plus important si on se limite aux molécules organiques. En fait, tout atome autour duquel la géométrie n'est pas plane peut être asymétrique¹⁰, ce qui ne signifie évidemment pas qu'il le soit dans tous les cas.

4.2 Configuration des atomes de carbone asymétriques

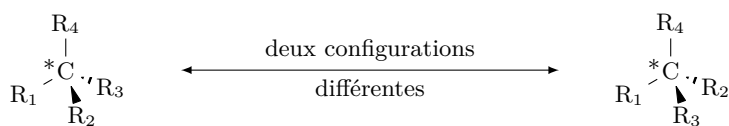
Si on inverse deux (et seulement deux) des groupes liés à un atome de carbone asymétrique, on obtient une molécule différente de celle de départ, comme on peut s'en rendre compte en échangeant les groupes H et CH₃ dans l'acide lactique.



Les deux molécules ne sont pas isomères de groupe fonctionnel (elles ont les deux mêmes groupes fonctionnels alcool et acide carboxylique), ni isomère de chaîne (elles ont le même squelette à 3 atomes de carbone), ni isomères de position (le groupe hydroxyle est en position 2). Elles ne sont donc pas isomères de constitution ; elles ont d'ailleurs le même nom : l'acide 2-hydroxypropanoïque (ou acide lactique).

Les deux formes d'un carbone asymétrique ne diffèrent que par l'organisation spatiale des groupes autour du carbone asymétrique. Le passage de l'une à l'autre forme ne peut se faire par des rotations (pour échanger deux groupes, il faut rompre deux liaisons plus les reformer) ; il ne s'agit donc pas de deux conformations d'une même molécule. Comme dans le cas des doubles liaisons, il s'agit de **stéréoisomérisation de configuration**.

Si R₁, R₂, R₃ et R₄ sont quatre substituants tous différents, le carbone est asymétrique et existe sous deux **configurations** différentes.



4.3 Descripteurs stéréochimiques R et S

Pour différencier les deux configurations d'un carbone asymétrique, on lui attribue un **descripteur stéréochimique**.

La détermination du descripteur stéréochimique d'un atome de carbone asymétrique se fait en utilisant les règles de priorité, selon le processus suivant.

10. Ce peut être le cas de l'atome d'azote dans un ion ammonium ou l'atome de silicium qui sont liés à quatre voisins, mais aussi l'atome de phosphore ou de soufre liés à quatre voisins dans des composés hypervalents, ou même un atome d'azote ou de phosphore trivalent dans des structures polycycliques non symétriques. Enfin, les atomes métalliques qui engagent quatre, cinq, six liaisons ou plus peuvent également être asymétriques.

- On détermine l'ordre de priorité entre les 4 substituants autour du carbone asymétrique C^* , qui constitue l'atome central : $(a) > (b) > (c) > (d)$.
- On regarde la molécule selon la liaison qui lie C^* au groupe de plus petite priorité (d), en éclipsant ce dernier derrière le carbone. Les trois autres substituants autour de C^* sont alors vus aux sommets d'un triangle dont C^* est le centre.
- On tourne autour de C^* en parcourant les substituants dans l'ordre de priorité décroissante.
- Si le parcours $(a) \rightarrow (b) \rightarrow (c)$ se fait dans le **sens horaire**, le carbone asymétrique est de **configuration absolue *rectus***, notée par le descripteur stéréochimique (*R*) ; si le parcours se fait dans le **sens trigonométrique**, le carbone asymétrique est de **configuration absolue *sinister***, notée par le descripteur stéréochimique (*S*).

Considérons l'acide lactique, qui possède un atome de carbone asymétrique. Déterminons l'ordre de priorité des substituants sur cet atome, qui est l'atome central. Pour cela, il faut utiliser les règles de priorité, en tirant autant de conclusions que possible à chaque rang. Au premier rang, il y a un atome d'oxygène, deux atomes de carbone et un atome d'hydrogène. Comme $O > C > H$, le groupe de plus grande priorité est le groupe hydroxyle OH, et le groupe de plus petite priorité est l'atome d'hydrogène. Pour départager les groupes méthyle et acide, il faut aller à la deuxième sphère, où le groupe acide l'emporte.

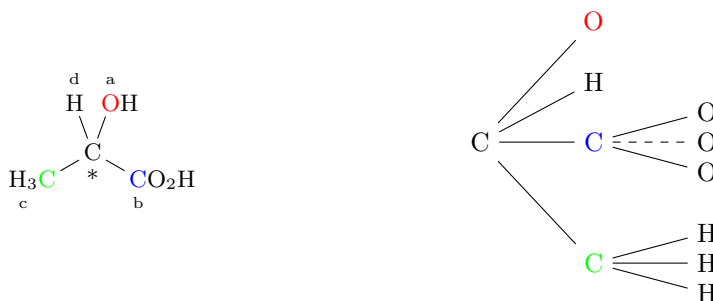


FIGURE 14 – Ordre de priorité autour du carbone asymétrique de l'acide lactique.

Considérons les deux énantiomères de l'acide lactique, et observons la molécule dans l'axe $C^* - H$, puisque H est le groupe de plus petite priorité. Dans l'un des deux énantiomères, les substituants sont parcourus dans l'ordre de priorité décroissante en tournant dans le sens rétrograde ; c'est l'inverse pour l'autre énantiomère.

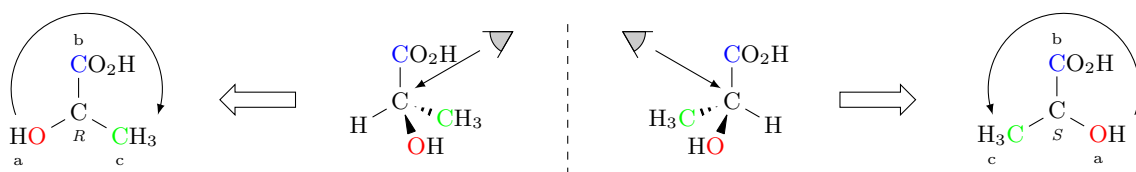


FIGURE 15 – Configuration absolue des énantiomères de l'acide lactique.

Considérons maintenant le propanolol. L'ordre de priorité autour du carbone asymétrique est : $OH > CH_2O- > CH_2N- > H$.

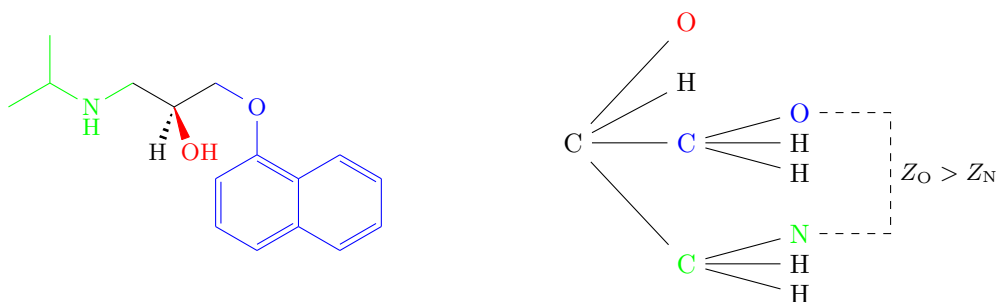


FIGURE 16 – Ordre de priorité autour du carbone asymétrique du propanolol.

La configuration du premier stéréoisomère de configuration du propanolol, représenté avec le H vers l'arrière sur le carbone asymétrique, est facile, puisque l'observation se fait précisément avec le groupe de plus petite priorité en arrière du carbone central. Les substituants sont parcourus dans le sens de priorité décroissante en tournant dans le sens trigonométrique, d'où une configuration (*S*) pour ce carbone.

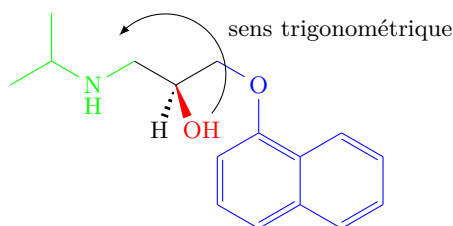


FIGURE 17 – Détermination de la configuration du (*S*)-propanolol.

Le second stéréoisomère de configuration est obtenu par exemple en échangeant le H et le OH. Il est évident que la configuration du carbone asymétrique est alors (*R*), puisqu'échanger deux groupes fait passer d'une configuration à l'autre. Si cependant on devait déterminer la configuration du carbone asymétrique de la molécule représentée sur la figure 18, il faudrait retourner la molécule « comme une crêpe » pour placer le H vers l'arrière.



FIGURE 18 – Détermination de la configuration du (*R*)-propanolol.

Il est cependant fastidieux de redessiner les molécules, surtout si elles sont de grande taille. Il est possible de raisonner plus rapidement en remarquant que le sens de parcours d'un cercle dépend du point de vue : un cercle parcouru dans le sens trigonométrique dessiné sur une feuille transparente, est parcouru dans le sens horaire si on le regarde en retournant la feuille. En d'autres termes, lorsque le groupe de plus petite priorité est vers l'avant, on peut faire le raisonnement habituel, puis inverser la conclusion.

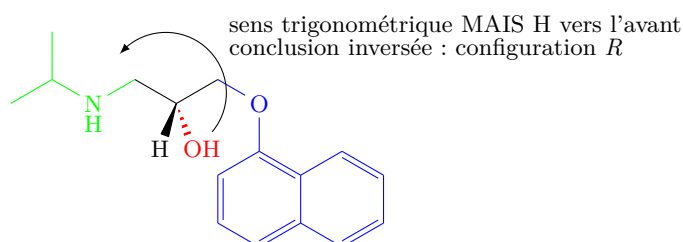


FIGURE 19 – Détermination directe de la configuration du (*R*)-propanolol.

5 Chiralité; énantiométrie et diastéréoisométrie

5.1 Molécules chirales et achirales

5.1.1 Exemples et définition

La chiralité est liée à la notion mathématique de symétrie par un plan. Le symétrique d'un objet par un plan correspond à l'image de cet objet à travers un miroir qui serait positionné dans ce plan. Le symétrique

d'un objet par un plan correspond donc à l'**image spéculaire** de cet objet¹¹. La symétrie par un plan échange certain côtés. Notre reflet dans miroir vertical regarde à l'opposé de nous, et sa droite et sa gauche sont inversées par rapport aux nôtre, comme sur l'exemple du lapin de la figure 20.

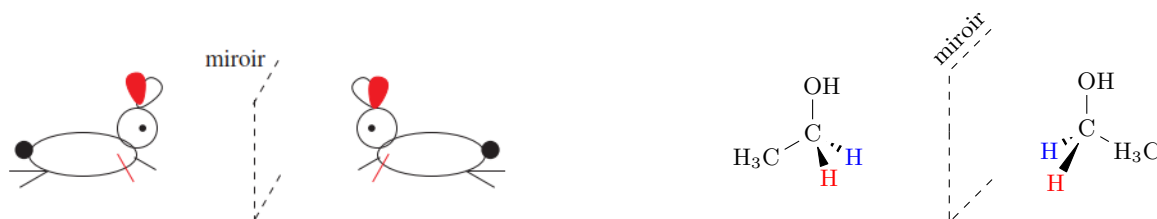


FIGURE 20 – Images spéculaires d'un lapin et de la molécule d'éthanol.

Comparons la molécule d'éthanol et son image spéculaire. Il est aisé de constater que l'image spéculaire de l'éthanol est strictement identique à la molécule de départ : en effet, en retournant la molécule image de 180°, on constate qu'elle est totalement superposable à la molécule de départ¹².

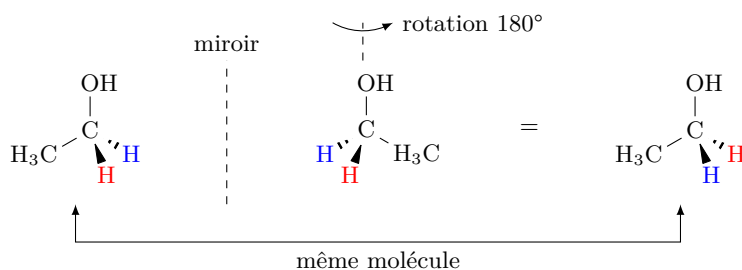


FIGURE 21 – L'éthanol et son image spéculaire sont identiques.

Un objet **identique à son image spéculaire**, autrement dit tel que son image spéculaire lui est parfaitement superposable, est dit **achiral**.

La méthode suivante marche presque toujours pour déterminer si une molécule est achirale :

- Faire une représentation spatiale de la molécule puis de son image spéculaire.
- Constater que les deux schémas sont identiques.
- Dans le cas contraire, retourner la molécule de 180° « comme une crêpe », et constater que les deux schémas sont identiques.

Effectuons la même étude avec la molécule d'acide (*S*)-lactique : représentation de son image spéculaire, et retournement de celle-ci de 180°. On constate que, quelle que soit la façon de positionner les deux molécules, elles ne se superposent pas.

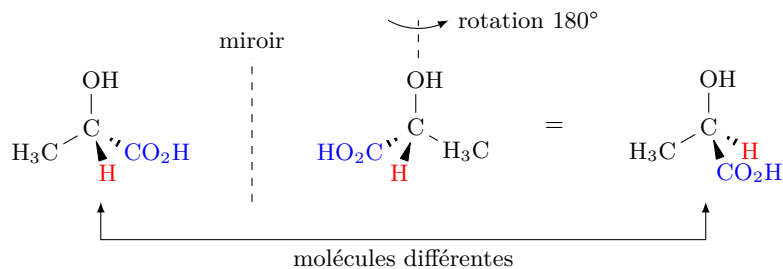


FIGURE 22 – Les deux images spéculaires de l'acide lactique sont différentes.

11. Du latin *speculum*, le miroir.

12. Bien entendu, le H rouge est superposé au H bleu, mais la couleur de ces atomes n'a aucune réalité chimique et ces deux atomes ont exactement les mêmes propriétés.

Un objet **différent de son image spéculaire**, c'est-à-dire tel que son image spéculaire ne lui est pas parfaitement superposable, est dit **chiral**.

Pour déterminer si une molécule est chirale, on peut appliquer la méthode suivante :

- Faire une représentation spatiale de la molécule puis de son image spéculaire.
- Constater que les deux schémas sont différents.
- Retourner la molécule de 180° « comme une crêpe », et constater que les deux schémas sont différents.
- D'une façon générale, montrer que lorsqu'on superpose une moitié de la molécule à son image spéculaire, l'autre moitié ne se superpose pas.

Attention! Il ne faut pas oublier que les molécules existent sous une infinité de conformations :

- une molécule est chirale si elle n'est superposable à son image spéculaire dans aucune conformation ;
- réciproquement, avant de conclure que deux images spéculaires sont différentes, il faut s'assurer qu'elles ne correspondent pas à deux conformations différentes de la même molécule.

5.1.2 Chiralité et symétrie

La chiralité est reliée à la symétrie de la molécule. Une molécule est achirale si elle est « assez symétrique ». La condition générale est hors programme, mais on peut utiliser les propriétés suivantes :

- si une molécule possède un **plan de symétrie** ou un **centre de symétrie** dans au moins une conformation, elle est **achirale** (cas de l'éthanol de la figure 23),
- une molécule chirale ne possède ni plan de symétrie ni centre de symétrie dans aucune conformation ;
- mais attention ! il existe des molécules achirales qui n'ont ni plan ni centre de symétrie.

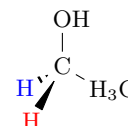


FIGURE 23 – Plan de symétrie.

Une sphère, un cube, un cylindre, une planche sont des exemples d'objets achiraux. En revanche, une main¹³ ou un pied sont des objets chiraux. Pour s'en convaincre, il suffit de constater tout d'abord que l'image dans un miroir d'une main gauche est une main droite, et celle d'un pied gauche est un pied droit. Si une main gauche et une main droite étaient identiques, on pourrait mettre indifféremment un gant à sa main droite ou à sa main gauche, or ce n'est pas le cas. C'est encore plus flagrant si on met sa chaussure gauche à son pied droit. Main gauche et main droite sont donc images spéculaires et non superposables, et il en est de même pour les pieds. Une hélice est également un objet chiral, comme on peut le voir sur la figure 24¹⁴, et par voie de conséquence, l'ADN est une molécule chirale¹⁵.

13. L'adjectif « chiral » vient du mot grec $\chi\epsilon\iota\rho$, qui signifie « la main »

14. Sources Y.Tambe et Imalipusram http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Helix_diagram_red-de.png pour la figure 24a et Deneapol http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Levo_dextro.png pour la figure 24b

15. Les pas de vis, les coquilles de mollusques, les escaliers en colimaçon sont donc non superposables à leurs images spéculaires, du fait du sens d'enroulement de l'hélice. Les coquilles des escargots s'enroulent toutes dans le même sens ; les escargots mutant, avec la coquille enroulée dans l'autre sens, ne peuvent pas s'accoupler avec les escargots normaux.

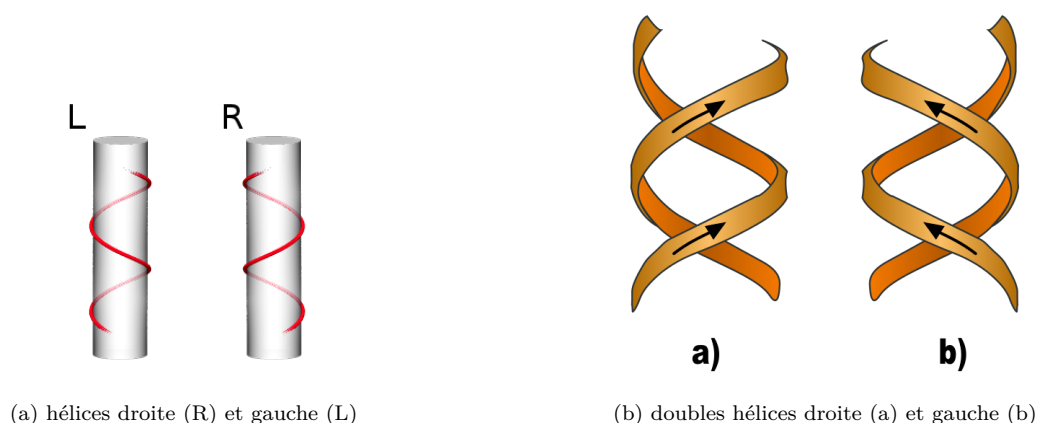


FIGURE 24 – Chiralité des structures hélicoïdales.

5.1.3 Chiralité et atomes asymétriques

En chimie organique, la chiralité des molécules est le plus souvent liée à la présence d'un atome de carbone asymétrique. Attention ! le lien entre chiralité et présence d'atomes asymétriques n'est ni nécessaire ni suffisant : il existe des molécules chirales sans atomes asymétriques (l'ADN par exemple qui est chiral du fait de son hélicité), et il existe des molécules comportant des atomes asymétriques et qui sont achirales (voir plus loin).

Considérons l'acide lactique, qui est une molécule comportant un unique atome de carbone asymétrique. Il est aisé de constater que la molécule d'acide (*R*)-lactique est l'image spéculaire de l'acide (*S*)-lactique, et que ces molécules ne sont pas superposables.

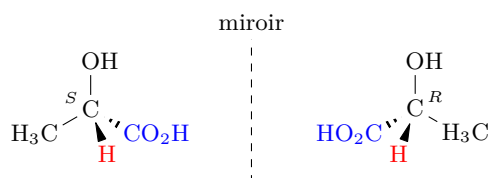


FIGURE 25 – Chiralité de l'acide lactique.

On en déduit une règle tout-à-fait générale ;

- Une molécule ayant un seul atome de carbone asymétrique est chirale.
- L'image spéculaire d'un carbone de configuration absolue (*R*) est un carbone de configuration absolue (*S*), et réciproquement.

Considérons maintenant les deux molécules suivantes, comportant chacune deux atomes de carbone asymétriques. L'acide (*2S,3R*) 2-amino-3-hydroxybutanedioïque est chirale, comme on peut s'en convaincre en appliquant la méthode déjà vue, ou en remarquant que le nom de son image spéculaire est différent : c'est l'acide (*2R,3S*) 2-amino-3-hydroxybutanedioïque.

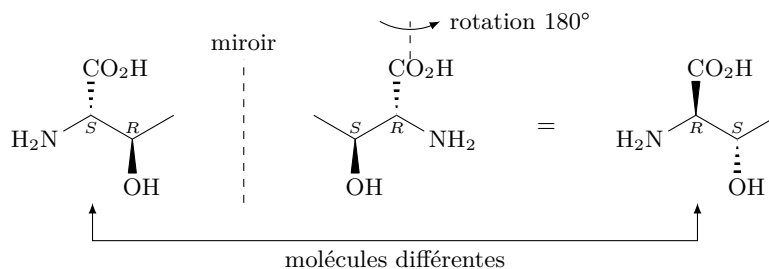


FIGURE 26 – Exemple de molécule chirale à deux atomes de carbone asymétriques.

Le (2*R*,4*S*) pentan-2,4-diol, en revanche, est achirale, ce qu'on peut voir soit en représentant son image spéculaire qui lui est identique, soit en remarquant que la molécule comporte un plan de symétrie, soit en constatant qu'elle ont le même nom. La présence du plan de symétrie entraîne qu'à chaque atome de configuration (*R*) correspond un atome qui lui est symétrique et qui est donc de configuration (*S*). Une telle molécule est qualifiée de composé *meso*.

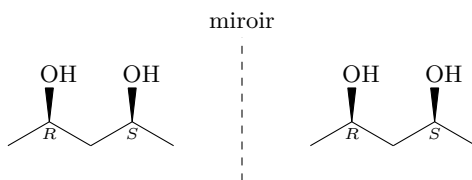


FIGURE 27 – Exemple de molécule achirale à deux atomes de carbone asymétriques.

On peut énoncer une conclusion sur les molécules à plus d'un atome de carbone asymétrique.

- Une molécule ayant plusieurs atomes de carbone asymétrique peut être chirale ou achirale.
- Une molécule achirale ayant plusieurs atomes de carbone asymétriques s'appelle un **composé *meso***; elle possède un plan de symétrie et à chaque atome de carbone asymétrique correspond un atome de carbone de configuration inverse qui est son image par le plan de symétrie.

Pour un résumé de la chiralité des molécules, on pourra se référer à l'annexe **6.1 Déterminer si une molécule est chirale**.

5.2 Énantiométrie et couples d'énantiomères

5.2.1 Couple d'énantiomères

Commençons par rappeler que des isomères qui ne diffèrent que par la position spatiale des différents groupes ne sont pas des isomères de constitution, mais des **stéréoisomères de configuration**.

Une molécule chirale n'est pas superposable à son image spéculaire, et la différence porte bien sur l'arrangement spatial des atomes, par exemple l'arrangement spatial des 4 groupes liés à un atome asymétrique. En conséquence, une molécule chirale possède un stéréoisomère de configuration, qui est son image spéculaire.

- On appelle **énantiométrie** la relation de stéréoisométrie de configuration entre une molécule chirale et son image spéculaire.
- Une molécule chirale et son image spéculaire constituent un **couple d'énantiomères**.

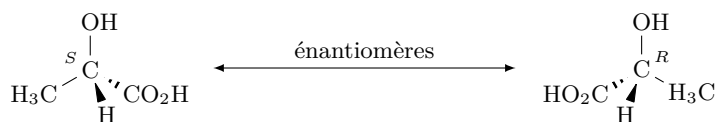


FIGURE 28 – Les deux énantiomères de l'acide lactique.

Pour représenter les deux énantiomères d'un couple, on peut mettre à profit les règles générales énoncées précédemment, et imaginer deux méthodes.

- On peut faire une représentation spatiale d'un énantiomère (Cram ou Newman) puis de son image spéculaire.
- Si la cause de chiralité est uniquement la présence d'atomes asymétriques, on peut une représentation spatiale de la molécule puis représenter l'autre énantiomère en inversant la configuration absolue de chaque atome asymétrique, c'est-à-dire en échangeant la position de deux groupes sur chaque atome asymétrique.

Dans le cas de la sérine ci-dessous, il est aisé de voir que les deux méthodes conduise au même résultat.

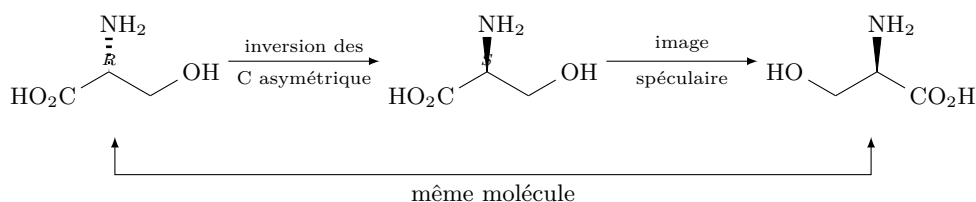


FIGURE 29 – Représentation de la sérine et de son énantiomère.

La question de déterminer si deux molécules sont énantiomères est plus délicate. À nouveau, on peut utiliser deux propriétés.

- On peut montrer que les deux molécules sont images spéculaires et non superposables¹⁶.
- Si la seule cause de chiralité est la présence d'atomes asymétriques, on peut montrer que les molécule ont le même nom, mais que la configuration de tous les atomes asymétriques est inversée.

Dans le cas suivant, on se demande si les deux molécules sont ou non énantiomères. La première chose à faire est évidemment de s'assurer qu'elle ne sont pas isomères de constitution : il s'agit bien du 2,3,4-trihydroxybutanal.

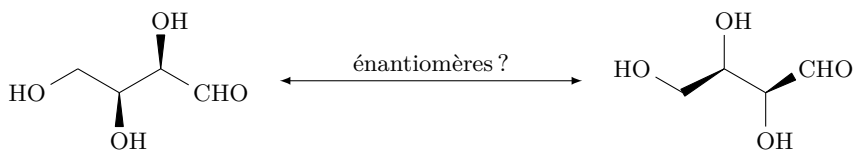


FIGURE 30 – Les deux molécules sont-elles énantiomères ?

Le raisonnement sur la configuration des atomes de carbone asymétriques est facile ; à gauche, on a le (2*R*, 3*S*)-2,3,4-trihydroxybutanal, alors qu'à droite, c'est le (2*S*, 3*R*)-2,3,4-trihydroxybutanal. Entre les deux molécules, la configuration de tous les atomes de carbone asymétriques est inversée ; il s'agit donc bien des deux énantiomères du thréose.

Le raisonnement sur l'image spéculaire est plus difficile, car les deux schémas ne sont pas faits dans la même conformation de la chaîne carbonée. Pour faire la comparaison, il faut commencer par dessiner la molécule de droite avec la chaîne carbonée dans le plan, en effectuant des rotations autour de liaisons C – C.

16. Attention ! une erreur fréquente consiste à montrer que les molécules sont images spéculaires et s'arrêter là. Ceci ne prouve rien ! Toutes les objets ont une image spéculaire et il est donc toujours possible de représenter l'image spéculaire d'une molécule. Ce qui fait la chiralité n'est pas l'existence de l'image spéculaire, mais le fait que celle-ci est différente de la molécule de départ.

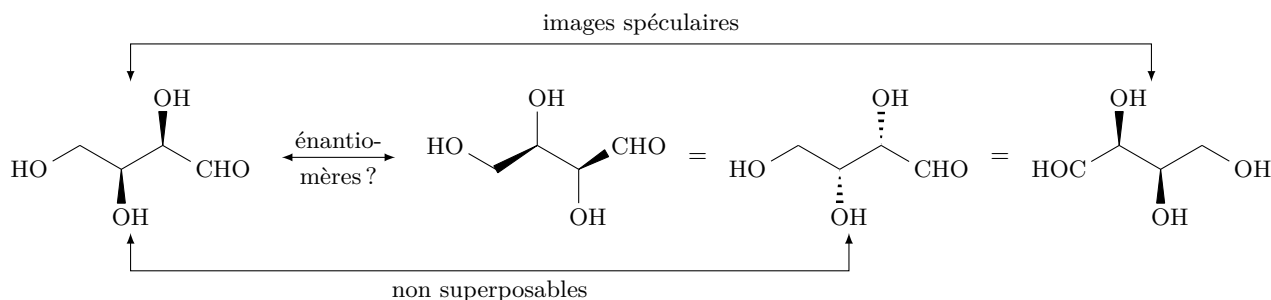


FIGURE 31 – Les deux molécules sont-elles énantiomères ?

On constate que les deux molécules ne sont pas superposables et sont images spéculaires ; il s'agit donc bien d'un couple d'énantiomères.

5.2.2 Propriétés des énantiomères

Deux énantiomères ont les mêmes propriétés physiques : mêmes températures d'ébullition et de fusion, même masse volumique, même indice de réfraction, même volatilité. Ils se distinguent uniquement par leur pouvoir rotatoire, sur lequel nous reviendrons au paragraphe suivant. De ce fait, il est extrêmement difficile de séparer deux énantiomères : ni la distillation, ni la recristallisation, ni l'extraction ne peuvent en général les discriminer.

Deux énantiomères ont les mêmes propriétés chimiques dans le cas général. Par exemple, l'estérification de l'acide lactique par l'éthanol se fait de la même façon avec les deux énantiomères (même vitesse de réaction, même rendement) :



FIGURE 32 – Estérification de l'acide lactique par l'éthanol.

Si la réaction précédente se déroule de la même façon pour les deux énantiomères, c'est que le réactif utilisé (l'éthanol) est achiral. D'une façon générale, les propriétés chimiques de deux énantiomères sont identiques dans un environnement achiral. Il n'en est, en revanche, pas de même dans un environnement chiral. Du fait de la dissymétrie spatiale, l'approche d'un réactif chiral donné ne se fait généralement pas aussi facilement sur les deux énantiomères d'un autre réactif chiral¹⁷.

Dans un environnement chiral, ou en présence de réactifs eux-mêmes chiraux, les deux énantiomères d'un couple ont des propriétés chimiques différentes.

Les enzymes, et plus généralement les protéines, sont des exemples typiques d'environnement chiraux¹⁸. De ce fait, une enzyme n'a en général d'activité notable que sur un énantiomère donné d'un composé, et une activité bien moindre voire nulle sur l'autre énantiomère de ce composé¹⁹. Par exemple, le D-glucose est assimilé par l'organisme, mais son énantiomère le L-glucose ne l'est pas.

17. C'est le même problème que les rencontres entre escargots ayant des coquilles en hélice droite et en hélice gauche.

18. Sur les 20 acides aminés constitutifs des protéines, 19 sont chiraux. Seule la glycine est achirale.

19. L'enzyme n'a généralement pas non plus d'activité notable sur les diastéréoisomères du composé pour lequel elle est conçue.

De même, la double hélice d'ADN, qui est une molécule chirale, ne peut interagir qu'avec des protéines constituées d'acides aminés de la série L, et est incapable de le faire avec les protéines énantiomères²⁰.

La chiralité est donc une notion extrêmement importante en biochimie, puisque l'efficacité et la sélectivité des enzymes repose sur leur caractère chirale.

5.3 Diastéréoisométrie

5.3.1 Définition et exemples

Considérons les deux stéréoisomères de l'acide but-2-ènedioïque, l'acide fumarique et l'acide maléique. On a déjà établi qu'ils sont stéréoisomères de configuration. Il est cependant aisé de se convaincre qu'ils ne sont pas image spéculaire l'un de l'autre. En conséquence, la relation de stéréoisométrie entre eux n'est pas de l'énantiométrie. Une telle relation est qualifiée de diastéréoisométrie.

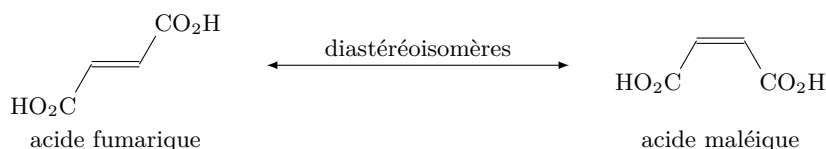


FIGURE 33 – Les deux diastéréoisomères de l'acide but-2-ènedioïque.

- On appelle **diastéréoisométrie** une relation de stéréoisométrie de configuration qui n'est pas de l'énantiométrie.
- Deux molécules qui sont stéréoisomères de configuration mais qui ne sont pas énantiomères sont **diastéréoisomères**.

Les configurations des doubles liaisons relèvent de la diastéréoisométrie. La présence de plusieurs atomes asymétriques dans une molécule entraîne également des relations de diastéréoisométrie. C'est le cas du (2*R*, 4*S*)-pentan-2,4-diol et du (2*R*, 4*R*)-pentan-2,4-diol. Ils ne sont pas identiques puisqu'ils n'ont pas le même nom, et ils ne sont pas énantiomères car d'une part le (2*R*, 4*S*)-pentan-2,4-diol est achiral comme on l'a vu plus et n'a pas conséquent pas d'énantiomère et d'autre part l'énantiomère du (2*R*, 4*R*)-pentan-2,4-diol est le (2*S*, 4*S*)-pentan-2,4-diol.



FIGURE 34 – Deux diastéréoisomères du pentan-2,4-diol.

5.3.2 Propriétés des diastéréoisomères

On donne dans le tableau ci-dessous quelques propriétés des deux diastéréoisomères de l'acide but-2-ènedioïque (voir figure 33), qui sont tous les deux des diacides. Il apparaît que les propriétés physiques de ces deux acides sont différentes, de même que leurs propriétés chimiques. Ainsi, lors du dosage acido-basique de l'acide maléique, dont les pK_a sont nettement séparés, on observe deux sauts de pH, alors qu'on n'en observe qu'un seul pour l'acide fumarique, dont les pK_a sont proches.

20. Pour les acides aminés, qui sont chiraux, les deux énantiomères sont historiquement désignés par les descripteurs stéréochimiques L et D. L'explication de ces symboles n'est pas au programme de BCPST, car elle repose sur la représentation des acides aminés selon la convention de Fischer.

propriété	densité du solide à 20 °C	température de fusion	pK_{a1}	pK_{a2}
acide maléique	1,587	199 °C	1,92	6,22
acide fumarique	1,632	300 °C	3,01	4,35

TABLE 2 – Propriétés des acides maléique et fumarique.

D'autre part, l'acide maléique, par chauffage, perd facilement une molécule d'eau par réaction entre les deux groupes acides, qui sont proches l'un de l'autre, pour donner l'anhydride maléique, selon un processus intramoléculaire dont le bilan est présenté sur la figure 35. L'acide fumarique ne peut subir cette réaction de déshydratation intramoléculaire, car ses groupes acides sont trop éloignés l'un de l'autre (il n'y a pas libre rotation autour de la liaison double).

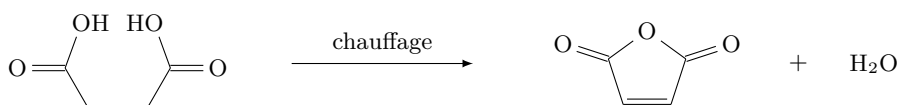


FIGURE 35 – Déshydratation intramoléculaire de l'acide maléique.

Les propriétés physiques et chimiques de deux diastéréoisomères sont différentes. Deux diastéréoisomères sont des substances chimiques différentes.

De ce fait, séparer deux diastéréoisomères ne présente pas de difficulté particulière. Toutes les techniques usuelles de séparation de composés organiques sont utilisables : distillation (ils ont des températures d'ébullition différentes), recristallisation et extraction liquide-liquide (ils ont des solubilités différentes), chromatographie (ils ont des polarités différentes), etc.

5.3.3 Formes anomères des osides

On rappelle que les oses subissent spontanément une réaction de cyclisation dans l'eau, par formation d'un groupe fonctionnel hémiacétal. Cette réaction est très favorable lorsqu'elle mène à un pyranose ou à un furanose.

La cyclisation entraîne la formation d'un nouvel atome de carbone asymétrique, le carbone n°1 pour les aldoses et du n°2 pour les cétose. Le cas de la formation du glucopyranose à partir du glucose est représenté ci-dessous.



FIGURE 36 – Formation du glucopyranose à partir du glucose.

Or, lors de l'étape de cyclisation, l'oxygène du groupe hydroxyle peut réagir d'un côté ou de l'autre du groupe carbonyle, qui est localement plan du fait de la double liaison, ce qui conduit à deux formes cycliques différentes. Dans le cas du glucose, on obtient deux formes du glucopyranose, appelées le α -D-glucopyranose, et le β -D-glucopyranose.

Les deux formes α et β du D-glucopyranose ne diffèrent que par la configuration du carbone n°1, celles des autres atomes de carbone étant inchangé ; il s'agit donc de deux diastéréoisomères. On les appelle les **formes anomères** du glucopyranose ; la formation de deux anomères lors de la cyclisation d'un monosaccharide est appelée l'**anomérisation**.

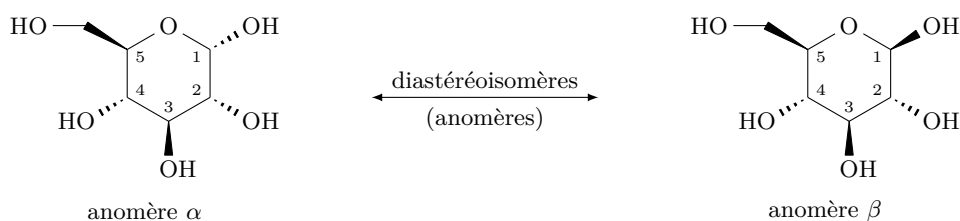


FIGURE 37 – Les deux formes anomères du glucopyranose.

Pour un arbre décisionnel complet permettant de déterminer une relation d'isométrie entre deux molécules, voir l'annexe **6.2 Identifier une relation d'isométrie**.

5.4 Dénombrement des stéréoisomères

5.4.1 Principe général

Soit un composé ayant m doubles liaisons disymétriques et n atomes de carbone asymétriques. À combien de stéréoisomères de configuration peut-on s'attendre pour une telle molécule ?

- Chaque double liaison disymétrique peut exister sous deux configurations, soit *a priori* en tout 2^m possibilités.
- Chaque atome de carbone asymétrique peut exister sous deux configurations, soit *a priori* en tout 2^n possibilités.

Ainsi, dans le pent-2,3-diène, la double liaison centrale est disymétrique, et on peut s'attendre à 2 stéréoisomères de configuration, correspondant aux configurations (*Z*) et (*E*) de cette double liaison. De même, le 4-chloropentan-2-ol comporte 2 atomes de carbone asymétriques, et on attend $2^2 = 4$ stéréoisomères de configuration.



FIGURE 38 – Dénombrement de stéréoisomères.

Attention! certaines doubles liaisons ne peuvent exister que sous une seule configuration : dans un cycle de moins de 8 atomes, les liaisons du cycle sont du même côté de la double liaison. D'une façon générale, la présence des cycles peut entraîner des contraintes qui diminuent le nombre de stéréoisomères possibles.



FIGURE 39 – Formes possibles et impossible du cyclohexène.

On peut retenir que, si les uniques causes de stéréoisométrie sont les doubles liaisons et les atomes asymétriques :

une molécule ayant m doubles liaisons disymétriques et n atomes de carbone asymétriques compte 2^{m+n} stéréoisomères de configuration au maximum.

5.4.2 Cas général des molécules à 2 atomes de carbone asymétriques

Considérons le 2-bromo-3-chlorobutane, qui comporte deux atomes de carbone asymétrique, et pour lequel on peut s'attendre à $2^2 = 4$ stéréoisomères de configuration, qui correspondent à toutes les possibilités d'attribuer deux descripteurs stéréochimiques à deux atomes : $(2R, 3R)$, $(2S, 3S)$, $(2R, 3S)$ et $(2S, 3R)$.

Commençons par représenter le stéréoisomère $(2S, 3R)$; son énantiomère est obtenu en inversant la configuration des deux atomes de carbone asymétriques et est le stéréoisomère $(2R, 3S)$. On a ainsi mis en évidence un premier couple d'énantiomères. Le stéréoisomère $(2S, 3S)$ est obtenu à partir du $(2S, 3R)$ en inversant la configuration du carbone qui porte le chlore. Son énantiomère est le $(2R, 3R)$, obtenu par inversion de la configuration des deux atomes de carbone asymétriques. On met en évidence un second couple d'énantiomères.

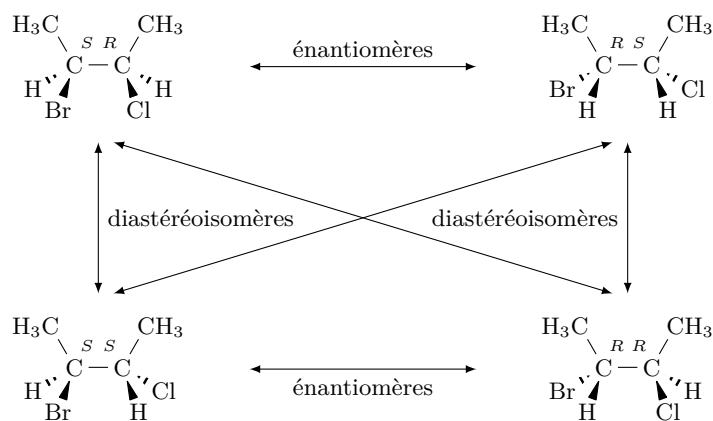


FIGURE 40 – Stéréoisomères du 2-bromo-3-chlorobutane.

Toutes les relations de stéréoisométrie entre une molécule du premier couple d'énantiomère et une molécule du second couple d'énantiomères ne relèvent pas de l'énantiométrie, et correspondent à des relations de diastéréoisométrie.

Cet exemple est généralisable à toute molécule comportant deux atomes de carbone asymétriques, sauf dans le cas qui sera vu juste après :

Dans le cas général, une molécule comportant deux atomes de carbone asymétriques compte $2^2 = 4$ stéréoisomères de configuration répartis en 2 couples d'énantiomères, les autres relations étant de diastéréoisométrie.

5.4.3 Cas des molécules à 2 atomes de carbone asymétriques portant les mêmes groupes

La conclusion précédente doit être nuancée dans certains cas particuliers. Considérons l'acide tartrique ou acide 2,3-dihydroxybutanedioïque, une substance naturellement présente dans bon nombre de fruits. L'acide tartrique comporte deux atomes de carbone asymétriques ; d'après l'étude précédente, on s'attend donc à 4 stéréoisomères de configuration.

Il est cependant aisé de constater que, si les stéréoisomères $(2R, 3R)$ et $(2S, 3S)$ constituent un couple d'énantiomères, le stéréoisomère $(2R, 3S)$ est identique au stéréoisomère $(2S, 3R)$, qui est d'ailleurs achiral du fait d'un plan de symétrie interne. C'est un composé *meso*.

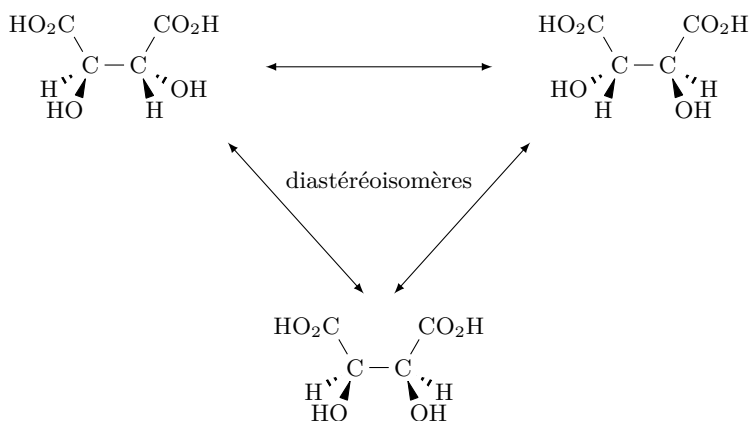


FIGURE 41 – Stéréoisomères de l'acide tartrique.

S'il y a un plan de symétrie, c'est que la partie droite de la molécule est symétrique de la partie gauche, ce qui ne peut impliquer une similitude de structure, et plus précisément que les deux atomes de carbone asymétriques soient porteurs des 4 mêmes groupes.

Une molécule possédant deux atomes de carbone asymétriques porteurs des 4 mêmes substituants n'existe que sous forme de 3 stéréoisomères :

- un **couple d'énantiomères**,
- le **composé *meso*** achiral, diastéréoisomère des précédents.

En définitive, un composé comportant n atomes de carbone asymétriques :

- existe sous forme de 2^n stéréoisomères de configuration au maximum,
- répartis en 2^{n-1} couples d'énantiomères au maximum,
- ces nombres étant plus petits s'il existe des composés *meso* ou en cas de contraintes particulières (cycles).

6 Annexes

6.1 Déterminer si une molécule est chirale

Par définition une molécule est chirale si elle n'est pas superposable à son image dans un miroir (image spéculaire). Cela n'est pas forcément aisé à déterminer si la molécule est complexe, d'autant qu'on peut être gêné par les multiples conformations. Généralement, il est plus facile de montrer qu'une molécule est achirale (identique à son image spéculaire). Les causes usuelles de chiralité sont :

- la présence d'un ou plusieurs centre(s) asymétrique(s) : carbone le plus souvent, mais aussi silicium, azote ou phosphore (alors chargés \oplus), etc ;
- la présence d'une structure intrinsèquement chirale : molécule en hélice le plus souvent ;
- les autres cas concernent généralement la chimie des métaux de transition (complexes octaédriques), et seront brièvement étudiés en BCPST2.

Si une molécule ne présente pas de cause usuelle de chiralité, il y a de bonne chance qu'elle soit achirale. Reste à le montrer ; le plus facile est généralement d'appliquer la règle suivante.

Pour montrer qu'une molécule est achirale, il suffit de mettre en évidence qu'elle présente un plan de symétrie ou un centre de symétrie dans une de ses conformations.

Si une molécule présente un ou plusieurs centres asymétriques, elle peut être ou ne pas être chirale. En effet, il ne faut jamais oublier qu'il existe les composés *meso*. On peut retenir la règle générale suivante.

Si une molécule comporte un unique centre asymétrique, elle est chirale. Le mot *unique* est ici fondamental.

Dans le cas de deux centres asymétriques, il faut s'assurer qu'on n'a pas à faire à un composé *meso*. Celui-ci comporte un plan de symétrie et par voie de conséquence, les deux atomes asymétriques portent les mêmes substituants. Dans le cas de plus de deux centres asymétriques, les choses se compliquent. Cependant, la règle ci-dessous est tout à fait générale.

Dans un composé *meso*, il existe une conformation dans laquelle chaque centre asymétrique est l'image spéculaire d'un autre centre asymétrique de la même molécule (éventuellement lui-même). Si on ne peut pas trouver une telle correspondance, la molécule est chirale.

Lorsqu'une molécule est achirale, alors en prendre l'image dans un miroir est géométriquement équivalent à la retourner de 180° (retournement « de la crêpe »). On en déduit la règle totalement générale suivante.

Pour déterminer si une molécule est chirale :

- on représente son image dans un miroir,
- si on retombe sur la molécule initiale, on conclut que celle-ci est achirale,
- sinon, on retourne cette image comme une crêpe, si on retombe sur la molécule initiale, celle-ci est achirale, sinon, elle est chirale.

Problème particulier à considérer dans le cas des cycles à 6 atomes (cyclohexanes et dérivés, pour lequel le cycle n'est en réalité pas plan. On peut raisonner sur un schéma dans lequel le cycle est représenté *comme s'il* était plan, mais en représentant correctement la stéréochimie des atomes asymétriques.

Si on identifie un plan de symétrie ou un centre de symétrie sur un cyclohexane en représentation de Cram, alors la molécule peut être considérée comme achirale.

6.2 Identifier une relation d'isomérisation

On considère deux molécules **A** et **B**. Si elles ont la même formule moléculaire, elles sont isomères ou identiques. On cherche à déterminer par quelle relation d'isomérisation elles sont liées.

