

Chimie organique 1 – Représentation des molécules, stéréochimie

« Imaginez que Sherlock Holmes soit aveugle de naissance et n'ait aucune idée de ce qu'est un château. Imaginez qu'on lui lise des livres de compte d'architectes ([...] tant de pierres, d'ardoises, de portes, de fenêtres, etc., ont été utilisées) et que, muni de ces seuls enseignements, Holmes reconstitue exactement tous les châteaux de la Loire.

Vous direz sans doute que c'est impossible, même pour Sherlock Holmes... et vous auriez tort ! Car les chimistes du XIX^e siècle ont réalisé un exploit équivalent. Ils étaient comme aveugles, car aucun microscope ne permettait de « voir » les molécules (les châteaux de notre parabole), encore moins les atomes (les pierres, les ardoises, les portes, etc.). » (Trong-Anh Nguyễn)

Au cours du 19^e siècle, les chimistes, qui venaient de « découvrir » (ou plutôt inventer !) les atomes, ont progressivement eu l'intuition que l'agencement de ces atomes jouait un rôle important pour expliquer les propriétés des molécules. Cependant, sans aucun moyen d'accéder à cette information, il a fallu utiliser des moyens détournés pour « deviner » les structures des molécules, ce qui a rendu possible les premières grandes synthèses : alizarine, indigo, urée, etc.

Nous savons que deux composés de même formule brute peuvent avoir des formules développées (ou semi-développées) différentes : c'est ce qu'on appelle l'**isomérisation**.

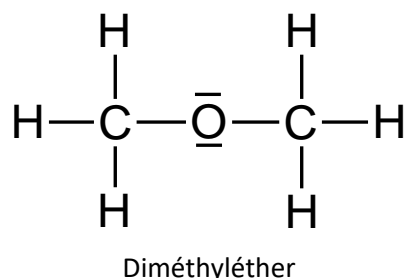
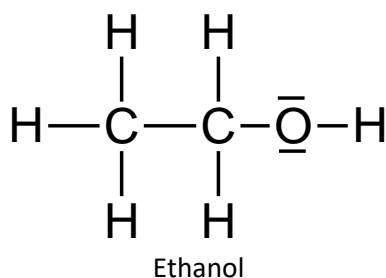
Dans ce chapitre, nous allons voir que même en ayant la même formule développée, les molécules peuvent développer des propriétés très différentes : c'est ce qu'on appelle la **stéréoisomérisation**. Pour cela, nous devons être capable de représenter la disposition des atomes dans l'espace.

1. Représentation des molécules

1.1. Formules développées et semi-développées

La seule formule brute d'un composé n'indique que sa **composition élémentaire** : la nature et le nombre des atomes qui la constituent. On sait qu'à une même formule brute peuvent correspondre plusieurs structures décrites par la **formule développée**. Celle-ci dérive directement de la théorie de Lewis.

Par exemple la formule brute C_2H_6O peut correspondre à l'éthanol ou au méthoxyméthane couramment appelé éther méthylique ou diméthyléther :



Cette formule peut être simplifiée en formule semi-développée, en ne mentionnant que les liaisons intéressantes. En général, les liaisons C-H ne sont pas représentées. On écrira ainsi $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-OH}$ pour l'éthanol et $\text{CH}_3\text{-O-CH}_3$ pour le diméthyléther.

RAPPEL

$\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-OH}$ et $\text{CH}_3\text{-O-CH}_3$ ont la même formule brute mais des formules développées différentes. On dit qu'ils sont **isomères** l'un de l'autre.

1.2. Formules topologiques

Seules les liaisons carbone-carbone sont représentées par des lignes brisées, chaque extrémité de segment représente un atome de carbone ; la multiplicité des liaisons est précisée ; les atomes d'hydrogène liés aux atomes de carbone ne sont généralement pas représentés (ils sont en nombre tel que la tétravalence du carbone est assurée). Les atomes, autres que ceux de carbone ou d'hydrogène (appelés hétéroatomes), sont indiqués. Les atomes d'hydrogène sont souvent représentés lorsqu'ils sont liés à un hétéroatome.

Quelques formules topologiques :

formule semi-développée					
formule topologique					
nom	propane	cyclohexane	2-méthylbuta-1,3-diène	éthoxyéthane	éthanol

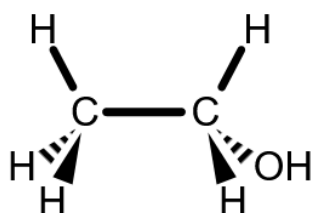
formule semi-développée					
formule topologique					
nom	butanal	propanone	acide pentanoïque	hexanamide	benzène

1.3. Représentation de Cram

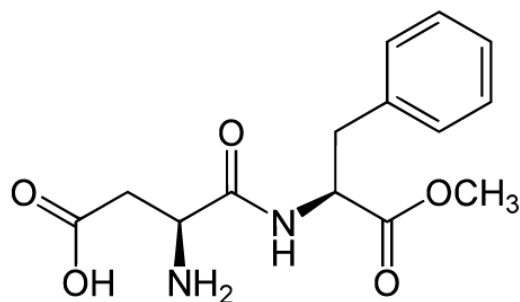
La représentation de Cram est un moyen très simple de représenter les molécules en 3D. Les conventions de représentation des liaisons par rapport au plan de la figure sont les suivantes :

	Un trait plein représente une liaison entre deux atomes situés dans le plan de la figure. Les angles entre les liaisons ainsi représentées doivent être respectés.
	Un triangle allongé plein représente une liaison entre un atome situé dans le plan de la figure (à la pointe du triangle) et un atome situé en avant de ce plan (à la base du triangle), donc une liaison dirigée du plan de la figure vers l'observateur.
	Une ligne de traits parallèles rapprochés représente une liaison entre un atome dans le plan de la figure et un atome situé en arrière du plan de la figure.

Voici par exemple la molécule d'éthanol en représentation de Cram :



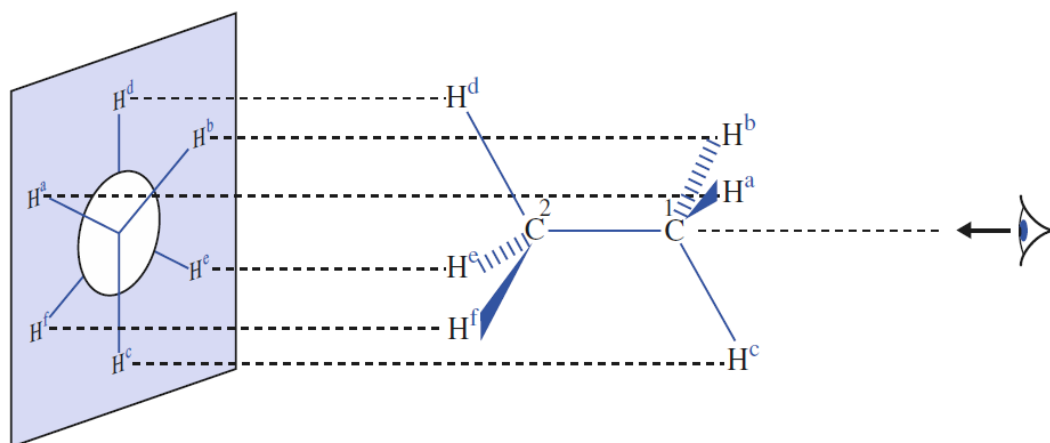
Il est également possible de combiner représentation de Cram et formules topologiques pour des molécules complexes, comme l'aspartame :



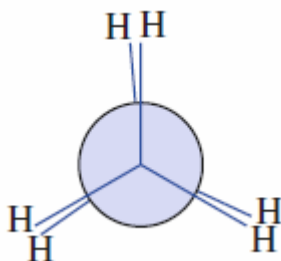
1.4. Projection de Newman

- La molécule est regardée dans l'axe de la liaison entre deux atomes voisins.
- L'atome de devant est représenté par un point ; l'atome de derrière est masqué par celui de devant et est représenté par un cercle.
- Les liaisons issues des deux atomes sont projetées sur un plan perpendiculaire à l'axe de la liaison étudiée : les liaisons de l'atome le plus éloigné sont représentées par des segments radiaux qui s'arrêtent à la périphérie du cercle ; celles de l'atome le plus proche de l'observateur sont figurées par des segments issus du centre du cercle.
- Les liaisons établies par un atome de carbone tétragonal donnent, par projection, trois segments à 120° les uns des autres.

Voici comment on obtient par exemple la représentation de Newman de la molécule d'éthane :

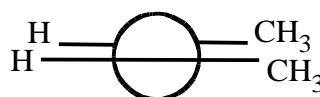
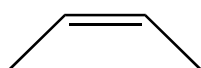


Dans le cas où de telles liaisons se superposent dans cette projection, elles sont, par convention, écartées d'un petit angle.



La projection de Newman s'applique aussi aux composés à double liaison (dérivés éthyléniques) : la représentation de Newman du (Z)-but-2-ène est donnée ci-dessous :

(Z)-but-2-ène



A VOUS DE JOUER

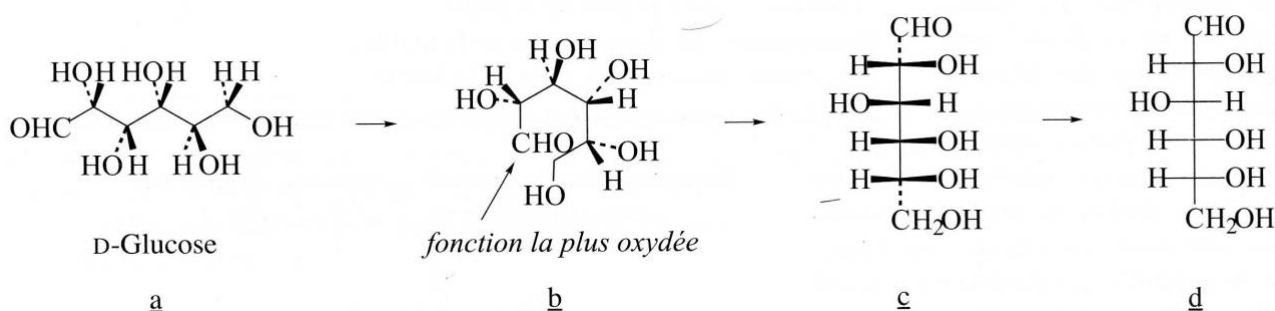
Représenter la molécule d'éthanol en projection de Newman.

1.5. Représentation de Fisher

Cette projection initialement inventée pour représenter les sucres peut aussi être utilisée pour représenter d'autres molécules, elle repose sur plusieurs conventions :

- La chaîne carbonée la plus longue est représentée verticalement
- La fonction la plus oxydée est placée en haut
- Au départ de chaque atome, les liaisons verticales pointent vers l'arrière
- Au départ de chaque atome, les liaisons horizontales pointent vers le devant

Représentation du D-Glucose en projection de Fischer : dessin d



2. Stéréoisomères de configuration

Nous savons que deux molécules ayant la même formule brute peuvent être différentes car leurs formules développées sont différentes. Il s'agit de l'isomérisie. A présent, nous allons voir que deux molécules **de même formule développée** peuvent également avoir des propriétés différentes ! En effet, la position des atomes dans l'espace peut encore, dans ce cas, être différent. C'est ce que nous allons voir dès à présent. La **stéréochimie** est la branche de la chimie qui s'intéresse à ce cas de figure.

La détermination de la stéréochimie est fondamentale car la réactivité et notamment l'activité biologique lorsqu'elle existe est étroitement liée à la structure tridimensionnelle des molécules. Pour exemple, nous pouvons citer les conséquences dramatiques d'un scandale pharmaceutique : l'affaire de la Thalidomide.

Mise au point au début des années 1950, la thalidomide devait être un tranquillisant à l'usage de tous et surtout des femmes enceintes. Ce produit fut adopté le premier octobre 1957 dans plus d'une cinquantaine de pays et connu un grand succès. Cependant, dès 1961 on constate de nombreux cas de malformations graves de fœtus. En ce début du XXI^e siècle, la plupart des personnes affectées sont encore en vie mais beaucoup gardent des handicaps occasionnés par le médicament.

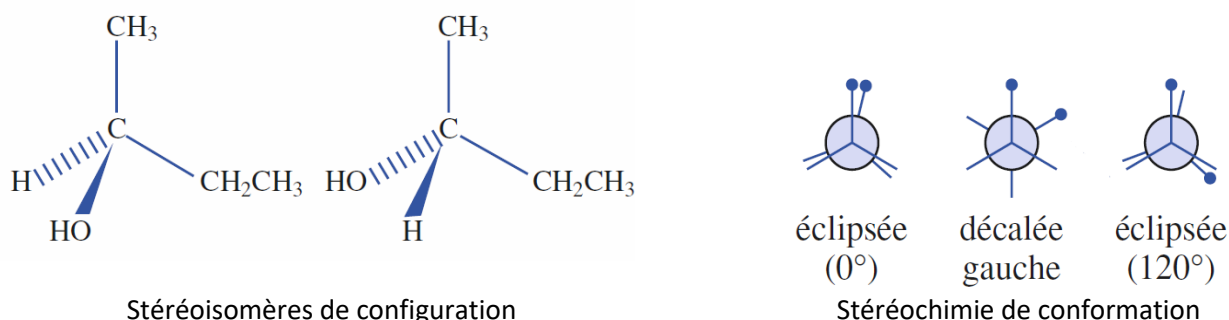
Le problème vient du fait que la stéréochimie du médicament était mal maîtrisée lors de la synthèse. Or les deux stéréoisomères ont des propriétés radicalement différentes :



Deux composés qui ont la même formule développée mais des arrangements différents sont dits **stéréoisomères**. Et deux relations de stéréoisomérisie peuvent être distinguées :

- Stéréoisomères de configuration
- Stéréoisomères de conformation

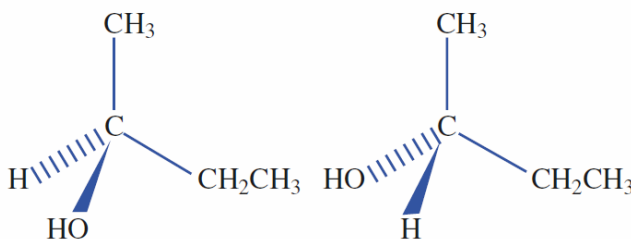
Nous définirons ces termes plus bas, mais nous pouvons indiquer deux exemples pour illustrer :



Nous étudions dans cette partie les stéréoisomères de configuration.

2.1. Carbone asymétrique

Prenons l'exemple précédent de la molécule de butan-2-ol et des deux stéréoisomères :



Ces deux molécules ne sont pas identiques car non superposables. Par ailleurs, elles ne peuvent pas se déduire l'une de l'autre par rotation autour d'une liaison simple.

DEFINITION

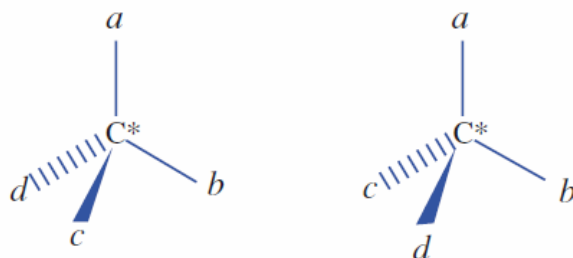
La **configuration** d'une molécule de constitution donnée est la disposition de ses atomes dans l'espace, sans tenir compte des dispositions qui ne diffèrent que par des rotations autour de liaisons simples. Le plus souvent, **pour passer d'une configuration à une autre, il faut rompre des liaisons et en former d'autres**.

Dans le cas du butan-2-ol les différentes configurations viennent de l'existence d'un carbone asymétrique : le carbone n°2 qui porte la fonction hydroxyle –OH. On remarque que contrairement aux autres carbones de la molécule ses 4 substituants sont différents.

DEFINITION

Un **carbone asymétrique** est un carbone lié tétraédriquement à quatre atomes ou groupes d'atomes différents.

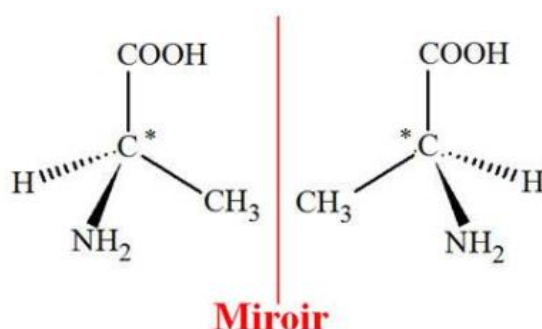
On repère les carbones asymétriques dans une molécule par une étoile (*).



Il n'existe que deux façons d'agencer les substituents autour d'un carbone asymétrique, donc un carbone asymétrique génère deux stéréoisomères de configuration.

2.2. Chiralité et énantioméris

Considérons la molécule suivante possédant un carbone asymétrique et observons son image dans un miroir :



Cette molécule possède une propriété particulière : elle n'est pas superposable à son image dans un miroir. On dit alors qu'elle est **chirale**. Ce mot vient du grec $\chi\epsilon\iota\rho$ (cheir), qui signifie « main ». La main est un objet chiral car la paume et le dos de la main sont différents. Attention, un gant en latex par exemple serait achiral ! On peut superposer un gant gauche à un gant droit (en réalité cette distinction n'existe pas d'ailleurs !!).

DEFINITION

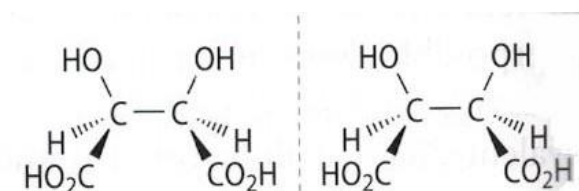
Un objet, en particulier une molécule, est dit **chiral** s'il n'est pas superposable à son image dans un miroir. Pour cela **il ne doit présenter ni plan ni centre de symétrie**.



Achiral
(plan de symétrie passant par le manche)



Chiral
(ni centre ni plan de symétrie)



La molécule décrite à gauche présente un plan de symétrie. Si on représente l'image de la molécule dans un miroir, celle-ci est identique à la molécule.

La molécule n'est donc pas chirale

Une molécule chirale et son image non superposable dans le miroir forment un couple : on dit qu'ils sont **énantiomères** l'un de l'autre.

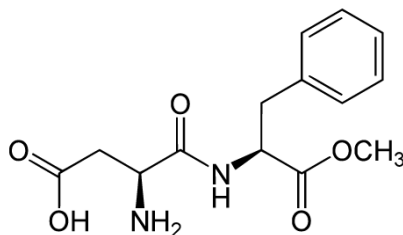
DEFINITION

On appelle **énantiomère** d'une molécule chirale la molécule qui correspond à son image dans un miroir. La relation entre ces deux molécules est appelée **énantiomérisme**.

2.3. Configuration d'un carbone asymétrique : règles de Cahn, Ingold, Prelog

Les règles de Cahn, Ingold et Prelog (CIP) sont un moyen d'identifier la configuration des substituants autour d'un carbone asymétrique en lui attribuant une lettre R ou S (descripteur stéréochimique).

La molécule d'aspartame, déjà rencontrée plus haut possède deux carbones asymétriques, voici sa formule en représentation topologique (et Cram) ainsi que son nom en nomenclature officielle :



(3S)-3-amino-4-[[1S]-1-benzyl-2-(méthoxy-2-oxoéthyl)amino]-4-oxobutanoïque

On voit que les carbones 3 et 1 (de la chaîne latérale), tous deux asymétriques, sont accompagnés d'une lettre indiquant leur configuration. Nous allons décrire la méthode permettant de déterminer le descripteur R ou S, **cette méthode doit être suivie de manière très rigoureuse** !

Supposons qu'un carbone asymétrique soit lié à 4 substituants a, b, c, d.

Etape 1

Les substituants sont classés par ordre décroissant de priorité suivant une **règle séquentielle** décrite par la suite. On suppose par exemple que la règle séquentielle a permis d'établir l'ordre $a > b > c > d$.

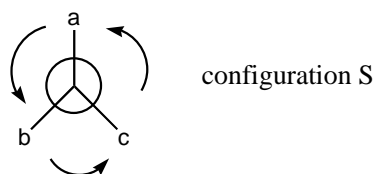
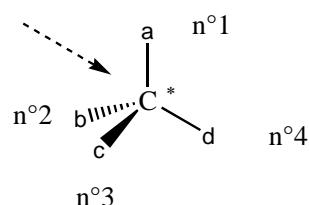
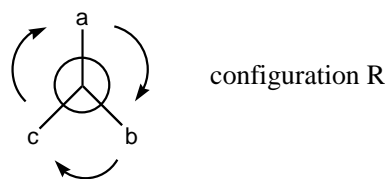
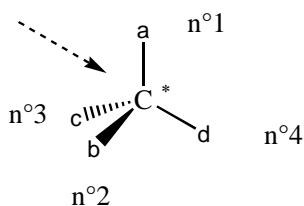
Etape 2

La molécule est observée dans l'axe de la liaison C*-d, de telle sorte que C* cache d à l'observateur.

Etape 3

On peut alors déterminer le descripteur stéréochimique :

- Si la séquence $a \rightarrow b \rightarrow c$ tourne dans le sens des aiguilles d'une montre, la configuration absolue est dite R (du latin « Rectus », droite).
- Si la séquence $a \rightarrow b \rightarrow c$ tourne dans le sens inverse des aiguilles d'une montre, la configuration absolue est dite S (du latin « Sinister », gauche).



Etape 4

Le descripteur stéréochimique R ou S est placé entre parenthèse dans le nom de la molécule, précédé par le numéro du carbone asymétrique.

Règle séquentielle

Nous allons maintenant voir comment établir l'ordre de priorité des substituants a, b, c, d liés au carbone asymétrique. Pour cela il est souvent nécessaire de procéder rang par rang : les atomes liés au carbone asymétrique sont de rang 1, puis les atomes liés aux atomes de rang 1 sont de rang 2, etc.

- Règle de base : le numéro atomique
Un atome est prioritaire devant un autre atome si son numéro atomique Z est le plus grand. Dans la plupart des cas, cette règle est suffisante.

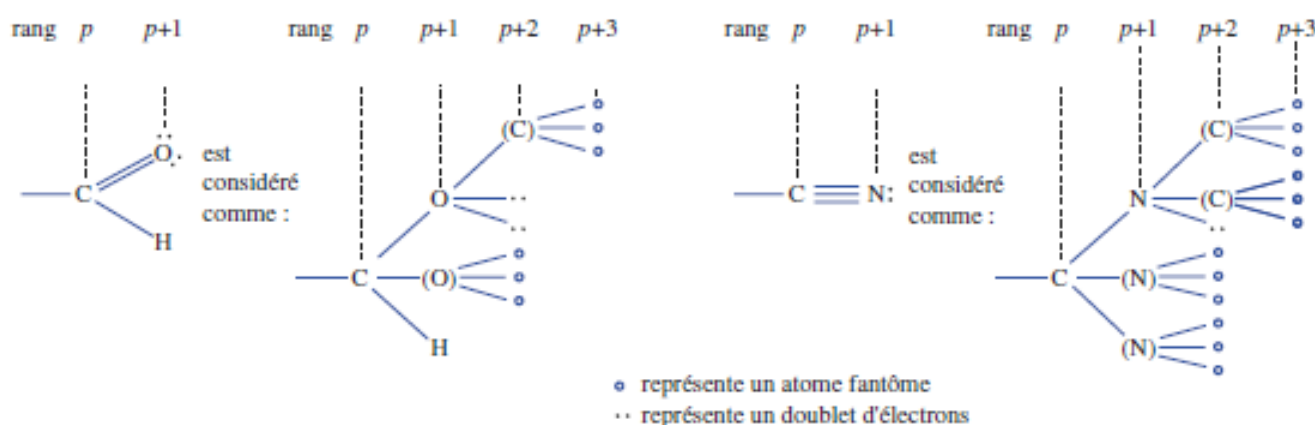
Rq : un doublet non liant est considéré comme un atome de numéro atomique 0.

- S'il subsiste une indétermination (même priorité) pour deux atomes de rang 1, il faut considérer les atomes de rang 2 à partir de ces deux atomes : on compare les atomes prioritaires de rang 2 portés par les 2 atomes de rang 1 pour lesquels il y a indétermination.
- Si l'indétermination n'est pas levée, comparer les seconds prioritaires de rang 2 (ne pas passer au rang 3), puis éventuellement les troisièmes prioritaires. Si l'indétermination n'est pas levée au rang 2, procéder comme précédemment avec les atomes de rang 3 et ainsi de suite jusqu'au classement final.

- Cas des liaisons multiples

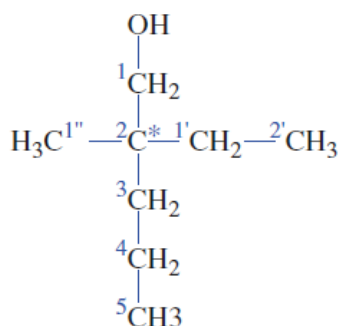
Les doubles et les triples liaisons sont considérées de la façon suivante :

- Pour deux atomes doublement liés, on attache à chacun un atome « réplique » de l'autre atome, noté entre parenthèses.
- Pour deux atomes triplement liés, on attache à chacun deux répliques de l'autre atome.
- Afin de respecter la valence des atomes répliques, on leur attache si nécessaire des atomes « fantômes » notés °.

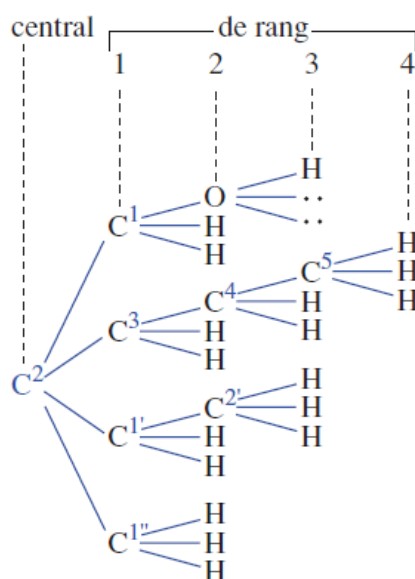


- Autres règles de priorité (cas rares)
 - Pour deux atomes isotopes l'atome de masse molaire la plus élevée a priorité.
 - Si 2 substituants ne diffèrent que par leur configuration :
 - Z > E (pour les doubles liaisons)
 - CIS > TRANS (pour les cycles)
 - R > S (pour les C*)

Exemple :



La molécule ci-dessus, le 2-éthyl-2-méthylpentan-1-ol possède un carbone asymétrique : le carbone 2. Pour classer les substituants, nous utilisons la règle séquentielle :

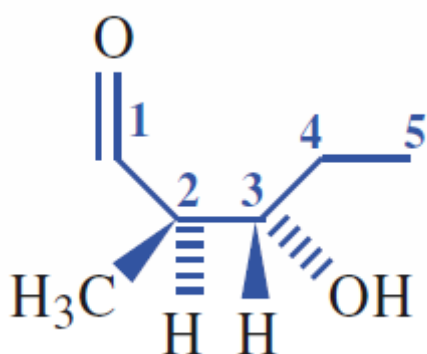


- Au rang 1 nous avons 4 C : on ne peut pas établir de priorité ; nous passons au rang 2 pour tous les carbones.
- Au rang 2, on voit que le C1 porte un O : il est prioritaire
Le C1'' ne porte que des H : ça sera le dernier
Pour C3 et C1' il y a indétermination puisque les 3 substituants sont les mêmes. Il faut passer au rang 3 pour le substituant prioritaire
- Au rang 3 on voit que C4 est prioritaire devant C2' donc C1' est prioritaire devant C3

Le classement est finalement : $\text{C1} > \text{C1}' > \text{C3} > \text{C1}''$

A VOUS DE JOUER

Déterminer la configuration absolue des deux carbones asymétriques du 3-hydroxy-2-méthylpentanal :



2.4. Diastéréoisomérisie

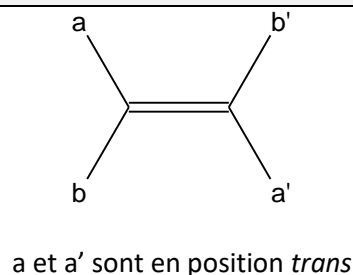
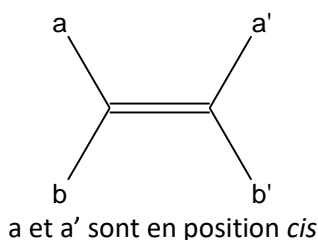
DEFINITION

Des **diastéréoisomères** sont deux isomères de configuration qui ne sont pas énantiomères. Ils ne sont donc pas image l'un de l'autre dans un miroir.

Diastéréoisomérisie engendrée par une double liaison C=C

DEFINITION

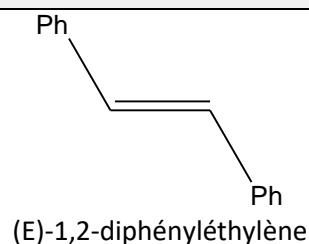
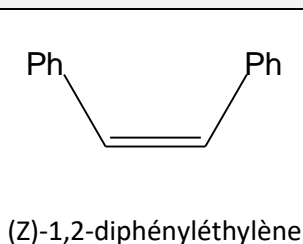
Deux groupes a et a' portés par chacun des carbones d'une double liaison sont dits en **position cis** l'un par rapport à l'autre s'ils sont du même côté de l'axe de la double liaison. Dans le cas contraire, ils sont en **position trans**.



La dénomination *cis-trans* n'est pas un descripteur stéréochimique. Elle ne fait que donner la position d'un groupe stéréochimique par rapport à un autre. Le descripteur stéréochimique Z / E s'appuie sur cette notion, et sur la règle séquentielle utilisée pour classer les substituants dans la règle CIP.

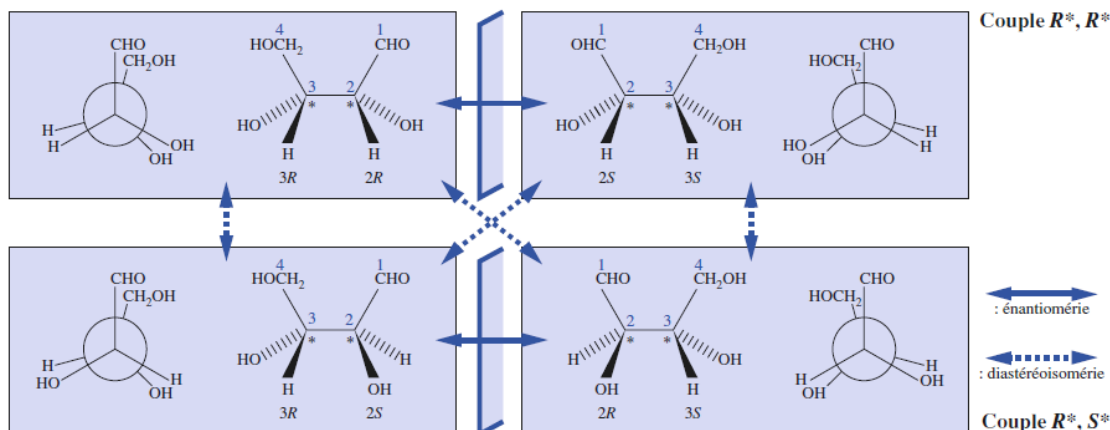
DEFINITION

Pour une double liaison d'une molécule de type $abC=Ca'b'$, on classe les groupes a et b entre eux d'une part, et a' et b' entre eux d'autre part, au moyen des règles séquentielles utilisées pour les descripteurs R et S. Si les deux groupes prioritaires sont en position relative *cis*, **la double liaison est de configuration Z** (Zusammen, ensemble en allemand). Si les deux groupes prioritaires sont en position relative *trans*, **la double liaison est de configuration E** (Entgegen, opposé en allemand).



Diastéréoisomérisie engendrée par deux carbones asymétriques

Le 2, 3, 4-trihydroxybutanal est un sucre qui comporte deux atomes de carbone asymétriques ; il existe sous quatre configurations :



Entre ces quatre configurations, il y a deux relations d'énantiométrie, soit deux couples d'énantiomères. Deux configurations qui ne sont pas énantiomères sont diastéréoisomères, il y a donc quatre couples de diastéréoisomères.

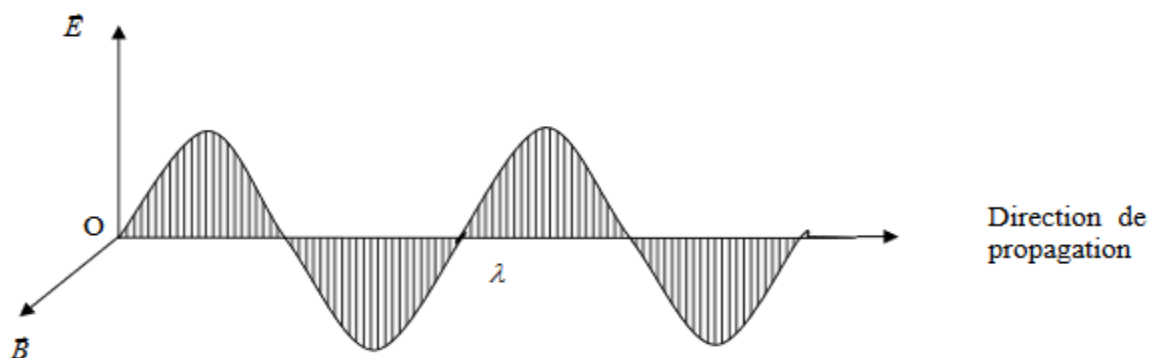
Diastéréoisométrie engendrée par n carbones asymétriques

Une molécule possédant n carbones asymétriques existe sous forme de 2^n stéréoisomères de configuration au plus. Ce nombre est réduit si certains stéréoisomères présentent des éléments de symétrie.

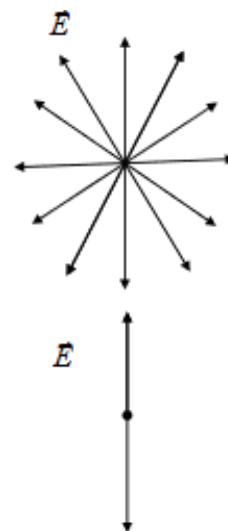
2.5. Comparaison des propriétés des énantiomères

Les énantiomères sont des propriétés physiques identiques, à l'exception d'une seule : ils exercent une action sur la lumière polarisée plane, dont ils font tourner le plan de polarisation dans des sens opposés : ils sont **optiquement actifs**. Une substance active fait tourner le plan de polarisation d'un faisceau de lumière polarisée rectilignement.

Rappelons que la lumière est la vibration d'un champ électromagnétique. Le champ électrique \vec{E} vibre dans un plan appelé **plan de polarisation**. Sur le schéma ci-dessous, par exemple, le plan de polarisation est le plan de la feuille :



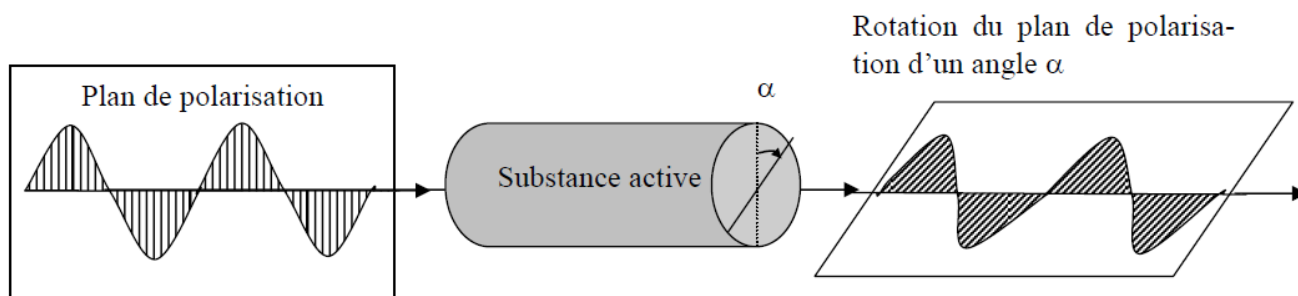
Pour la lumière ordinaire, même monochromatique, les ondes lumineuses oscillent de façon désordonnée, indépendamment les unes des autres, dans différents plans de polarisation, distribués aléatoirement autour de l'axe de propagation.



Quand la lumière traverse un filtre dit **polariseur** (ex : le polaroid, mis au point en 1928) le champ électrique ne peut plus vibrer que dans une direction : la lumière est polarisée rectilignement.

Une molécule chirale est **optiquement active** : elle a le pouvoir de faire tourner le plan de polarisation d'une lumière qui la traverse.

Lorsqu'une solution contenant une molécule optiquement active est traversée par un faisceau de lumière polarisée, le plan de polarisation de la lumière est dévié, vers la gauche – molécule lévogyre (L) – ou vers la droite – molécule dextrogyre (D).



Une molécule chirale est **optiquement active** : elle fait tourner le plan de polarisation d'une lumière polarisée. Deux énantiomères ont des pouvoirs rotatoires opposés : si une molécule chirale est lévogyre, son énantiomère est dextrogyre.

Les autres propriétés physiques sont identiques :

- Mêmes températures de changement d'état
- Même densité
- Même solubilité
- Mêmes spectres IR et RMN

Il en résulte qu'il est très difficile de dédoubler un mélange de deux énantiomères.

Leur réactivité chimique est la même, sauf si le réactif est chirale. C'est pourquoi les effets biologiques de deux énantiomères peuvent être très différents, car les molécules biologiques sont souvent chirales.

La meilleure méthode de séparation des énantiomères est donc de les faire réagir avec des molécules chirales.

DEFINITION

Un mélange de deux énantiomères dans des proportions massiques égales (50%-50%) est appelé **mélange racémique**. Son pouvoir rotatoire est nul.

2.6. Comparaison des propriétés des diastéréoisomères

Contrairement aux énantiomères, les diastéréoisomères ont des propriétés physiques et chimiques différentes.

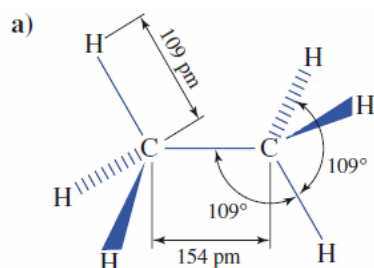
structure	$\begin{array}{c} \text{HOOC} \quad \text{COOH} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{C}=\text{C} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{H} \quad \text{H} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{HOOC} \quad \text{H} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{C}=\text{C} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{H} \quad \text{COOH} \end{array}$
nom systématique	acide (Z)-but-2-ènedioïque	acide (E)-but-2-ènedioïque
nom usuel	acide maléique	acide fumarique
température de fusion	131 °C	287 °C
solubilité dans l'eau	très grande	très faible
$\text{p}K_1$; $\text{p}K_2$	1,9 ; 6,3	3,1 ; 4,4
action d'un chauffage à 140 °C	déshydratation interne pour donner l'anhydride maléique : $\begin{array}{c} \text{O} \quad \text{O} \quad \text{O} \\ \diagdown \quad \diagup \quad \diagdown \\ \text{C} \quad \text{C} \quad \text{C} \\ \diagup \quad \diagdown \quad \diagup \\ \text{H} \quad \text{C}=\text{C} \quad \text{H} \end{array}$	aucune déshydratation interne

3. Stéréoisomères de conformation

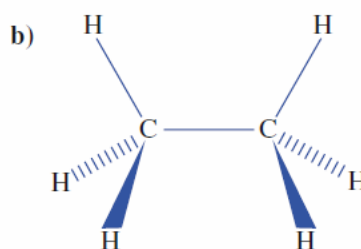
DEFINITION

On appelle **conformations** d'une molécule des dispositions qui ne diffèrent que par une rotation d'une partie de la molécule par rapport à une autre (rotation d'une liaison simple C-C généralement). On appelle **conformères** ces différentes dispositions.

3.1. Molécule d'éthane

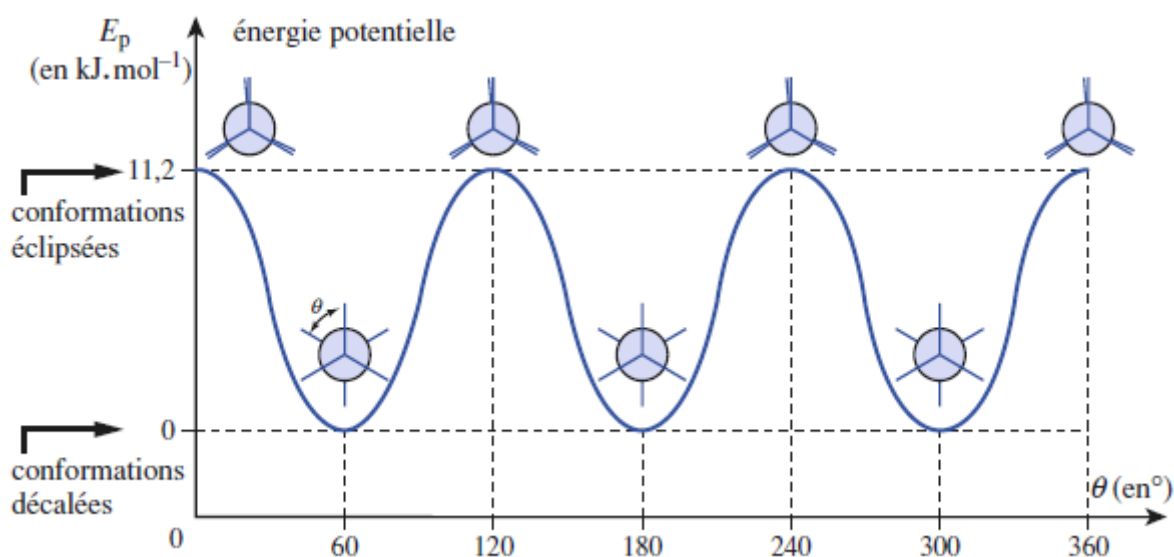


Conformation décalée



Conformation éclipsée

La projection de Newman est dans ce cas très pratique pour bien visualiser les conformères. Sur le graphe suivant on représente la variation de l'énergie potentielle E_p de la molécule d'éthane en fonction de l'angle de torsion θ :



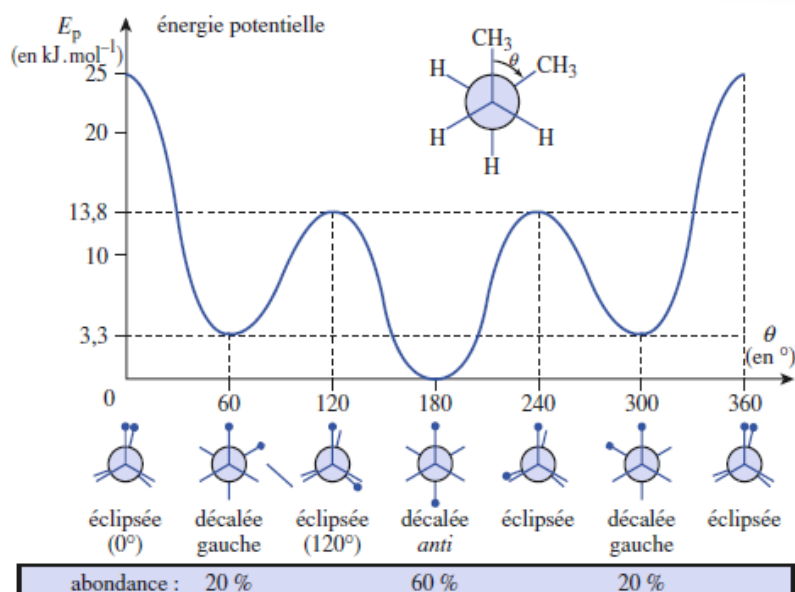
La rotation n'est pas réellement libre, comme on le dit couramment ; elle est possible, mais gênée. Comme on le voit sur le graphe précédent, il existe des barrières d'énergie entre les conformations dues à la gêne stérique des groupements. Deux conformations d'une molécule sont détectables (spectroscopie par exemple) mais non séparables car ces barrières d'énergie sont faibles (5 à 10 kJ/mol) et l'agitation thermique permet le passage d'une conformation à l'autre.

Une molécule, pour passer d'une conformation à une autre, doit franchir une barrière d'énergie. Elle prélève l'énergie nécessaire au milieu ambiant à travers l'énergie thermique (agitation, chocs) et donc à température ordinaire, la molécule peut prendre différentes conformations.

L'énergie potentielle de la molécule d'éthane est minimale en conformation décalée et maximale en conformation éclipsée.

3.2. Molécule de butane

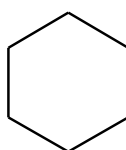
La variation de l'énergie potentielle en fonction de l'angle de rotation θ est représentée ci-dessous :



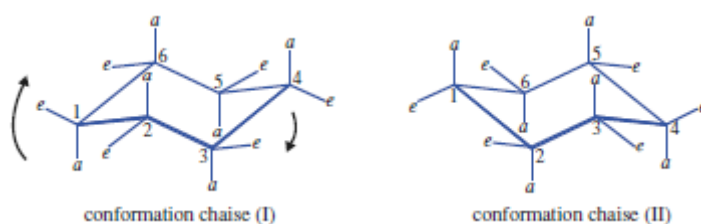
Les conformations les plus stables sont les conformations décalées, les moins stables sont les conformations éclipsées ; la moins stable est celle dans laquelle les groupes méthyle – CH_3 sont éclipsés en raison d'une gêne stérique plus importante.

3.3. Molécule de cyclohexane

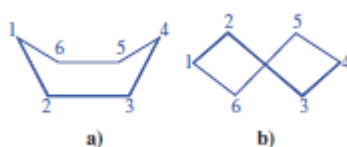
Le cyclohexane est un hydrocarbure saturé de formule brute C_6H_{12} dont la formule topologique est la suivante :



Deux conformations respectent au mieux les angles valentiels CCC de 109° . Elles sont représentées seulement avec les atomes de carbone en perspective :



Ces deux conformations, dites chaises, sont superposables. Elles sont parfois dites rigides, car difficilement déformables, ce dont rendent assez bien compte les modèles moléculaires. De nombreuses autres conformations existent, telles que des conformations bateau et bateaux déformés, et des conformations croisées (twist en anglais). Ces conformations sont facilement déformables, comme en rendent compte les modèles moléculaires, d'où l'appellation de conformations flexibles :



Conformations flexibles du cyclohexane :
a) Conformation bateau ; b) conformation croisée