

Cours S1.7 : Structure des entités en chimie organique

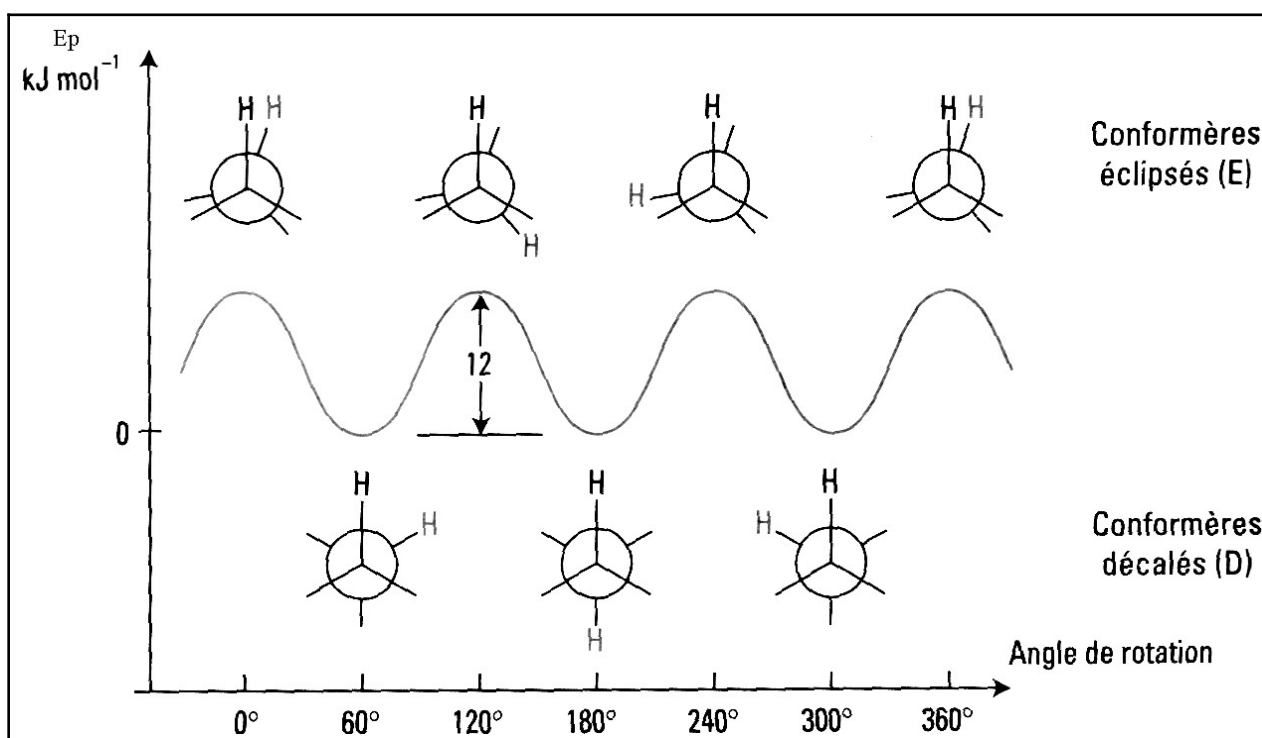
Définition de la stéréoisomérie de conformation

Les différentes conformations d'une molécule donnée correspondent aux différentes formes que peut prendre cette molécule dans l'espace ; ces arrangements spatiaux proviennent de rotations autour des liaisons.

On parle alors d'isomères de conformation ou de conformères que l'on peut détecter par des techniques spectroscopiques, mais que l'on ne peut pas séparer à température ambiante.

N.B. : En aucun cas, le passage d'un conformère à un autre ne sera obtenu par rupture puis reformation de liaisons.

Conformations de l'éthane



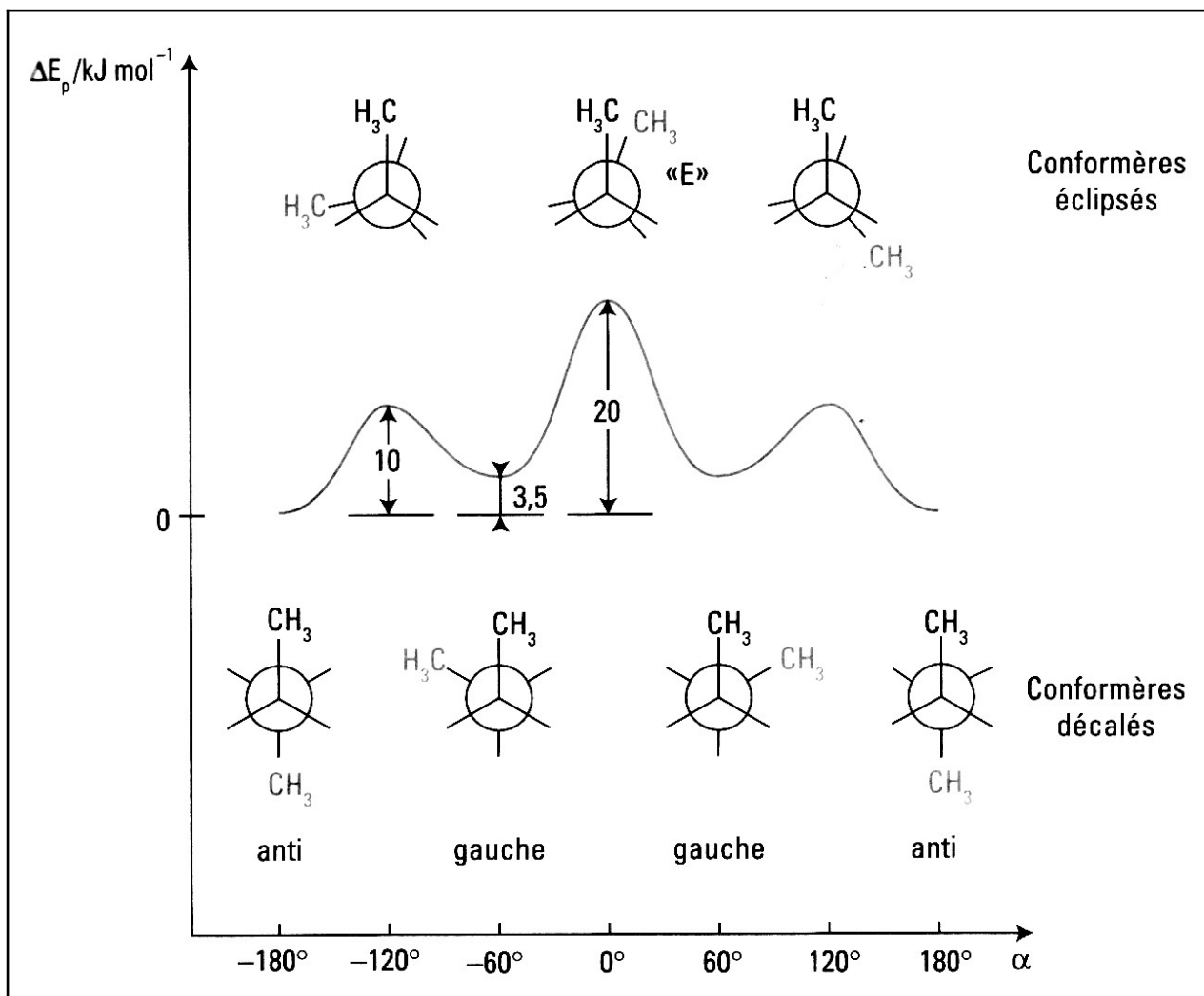
Conséquences

Les proportions des différents conformères sont gérées par la thermodynamique (statistique de Maxwell – Boltzmann), car ils n'ont pas les mêmes énergies potentielles, du fait de l'existence des interactions stériques entre atomes (répulsions des nuages électroniques autour des atomes).

Par exemple à 298 K, $RT = 2,5 \text{ kJ.mol}^{-1}$ et $\Delta E_p = 12 \text{ kJ.mol}^{-1}$ entre les conformères décalé et éclipsé de l'éthane, on a $\frac{[\text{éclipsé}]}{[\text{décalé}]} = \exp\left(\frac{-12}{2,5}\right) \approx 8 \cdot 10^{-3}$

De même, le passage entre deux conformères (interconversion) se fait en franchissant des barrières d'énergie, dites de rotation. À température ambiante, si $\Delta E_p < 60 \text{ kJ.mol}^{-1}$, il y a interconversion rapide. A 298 K, la vitesse d'interconversion est de l'ordre de $10^6 \text{ s}^{-1} = 1 \text{ MHz}$.

Conformations du butane

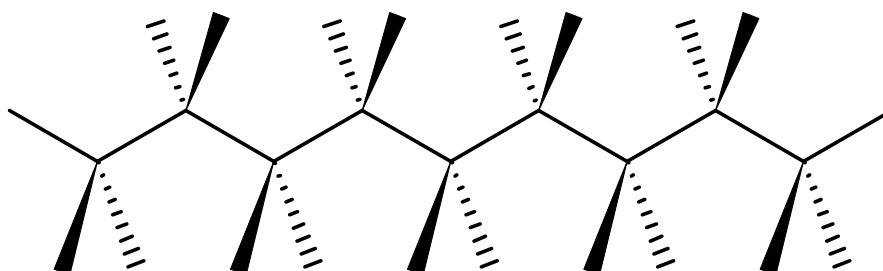


On ne considère ici que les conformations que l'on rencontre lors de la rotation de la liaison C_2-C_3 .

Dans le cas du butane, on observe que plus de 99% de la population est en conformation décalée avec un rapport pour les différents conformères décalés $\frac{[\text{anti}]}{[\text{gauche}]} \approx 2$.

De même que pour l'éthane, il y a interconversion rapide. A 298 K, la vitesse d'interconversion est du même ordre de $10^6 \text{ s}^{-1} = 1 \text{ MHz}$.

Cela veut dire que la conformation la plus probable d'une chaîne alcane est celle où les liaisons sont décalées avec les substituants les plus volumineux en position anti, on parle de conformation « zig-zag ».



Stéréoisomérisie de configuration

Définition : Deux molécules sont stéréoisomères de configuration, si elles ont même formule développée et si elles ne diffèrent que par la disposition spatiale de leurs atomes, sans tenir compte des rotations des liaisons simples ou des déformations des cycles. Par définition, les molécules de deux stéréoisomères de configuration ne peuvent pas être superposables.

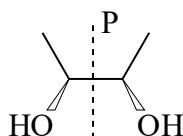
Énantiomérie

Définition : Deux molécules stéréoisomères de configuration (non superposables) sont énantiomères, si elles sont en plus l'image l'une de l'autre dans un miroir. On parle de couple d'énantiomères et on dit que ce sont des inverses optiques. **Les deux molécules sont obligatoirement chirales (voir ci-dessous).**

Chiralité

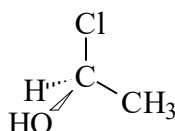
Définition : Une molécule est chirale si elle **n'est pas** superposable à son image dans un miroir, alors sa molécule image est donc son énantiomère ; si elle **est** superposable à son image dans un miroir alors on dit qu'elle est **achirale**, elle n'a pas d'énantiomère.

Une molécule possédant **un centre ou un plan de symétrie** est **achirale**.

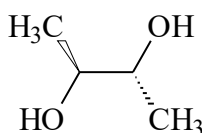


Atome asymétrique : Tout atome tétravalent, tétraédrique et qui possèdent 4 substituants différents est dit asymétrique.

Une molécule possédant **un** atome asymétrique est toujours chirale ; on le note C* par exemple :

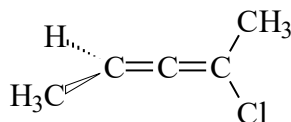


Une molécule possédant plusieurs atomes asymétriques **n'est pas toujours chirale**.



molécule « méso »
(2 C* mais avec un centre de symétrie)

Une molécule peut être chirale sans posséder d'atome asymétrique.



Caractérisation des énantiomères

Deux énantiomères d'un même couple sont dits séparables, mais dans les faits ils ont mêmes propriétés physiques et chimiques. La seule différence entre eux est leur action sur la lumière polarisée, on parle d'activité optique et on mesure alors le pouvoir rotatoire noté α ; c'est un angle mesuré en degré. Pour ces molécules chirales, on parle de molécules optiquement active.

N.B. : Pour une réaction chimique avec un autre réactif chiral, deux énantiomères peuvent réagir différemment, c'est le cas entre autre des interactions biochimiques, car les organismes vivants comportent un grand nombre de molécules chirales.

Mesure du pouvoir rotatoire à l'aide d'un polarimètre :

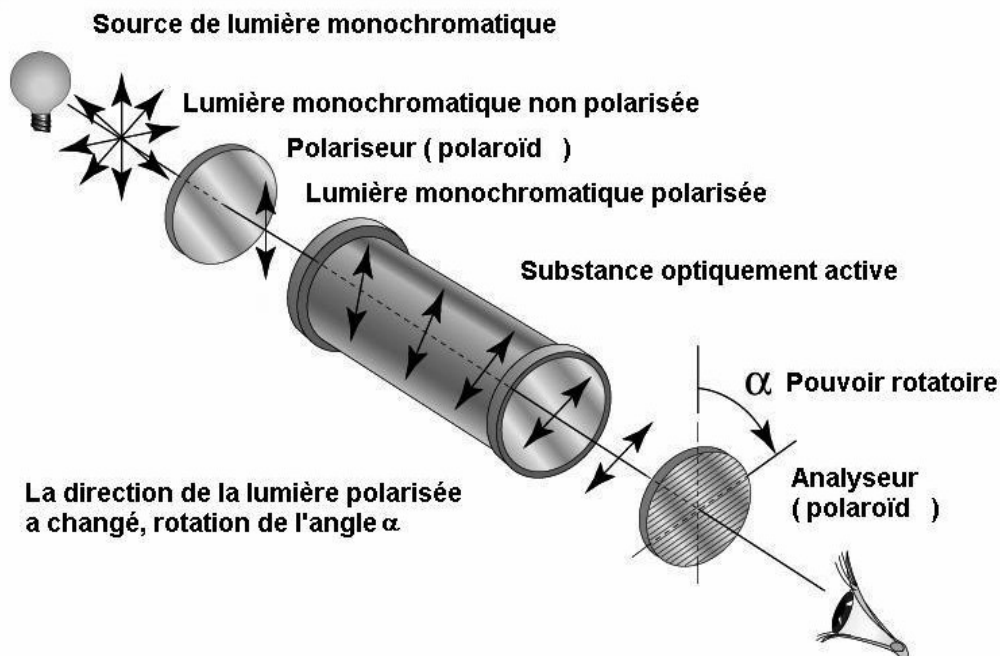
On introduit l'échantillon dans une cuve de longueur l .

Une lampe à vapeur de sodium permet de travailler en lumière monochromatique (longueur d'onde fixée). On peut aussi utiliser une source de lumière blanche avec un filtre de longueur d'onde.

Cette lumière est tout d'abord polarisée rectilignement en utilisant un verre polaroïd appelé le polariseur, puis elle traverse la cuve et arrive sur un autre polaroïd appelée l'analyseur.

Si l'échantillon n'a pas d'activité optique, il faut placer l'analyseur perpendiculairement au polariseur pour avoir une extinction totale de lumière, cela représente l'angle nul $\alpha = 0^\circ$.

Sinon il faut tourner l'analyseur et mesurer l'angle α pour obtenir l'extinction totale de lumière.



Rotation à droite = signe positif (+), on dit que la substance est dextrogyre (d).

Rotation à gauche = signe négatif (-), on dit que la substance est lévogyre (l).

Loi de BIOT :
$$\alpha = [\alpha]_{(\lambda, \text{solvant})}^{\theta} l C$$

- $[\alpha]_{(\lambda, \text{solvant})}^{\theta}$ = pouvoir rotatoire spécifique ; c'est une constante, positive ou négative, qui dépend de la température θ , du solvant et de la longueur d'onde λ ; unité : $^{\circ} \cdot \text{dm}^{-1} \cdot \text{g}^{-1} \cdot \text{cm}^3$;

- l = longueur de la cuve ; unité : **dm** ; en général, $l = 1 \text{ dm}$

- C = concentration massique ; unité : **g.cm⁻³**.

• Dans le cas où plusieurs molécules optiquement actives sont en solution, il y a additivité des pouvoirs rotatoires :
$$\alpha = \sum_i \alpha_i = \left(\sum_i [\alpha_i]_{(\lambda, \text{solvant})}^{\theta} C_i \right) l$$

• Si pour un produit chiral, α (expérimental) = α (théorique), on dit qu'il est optiquement pur, c'est-à-dire qu'il n'est présent que sous la forme d'un unique énantiomère.

• Deux énantiomères ont même valeur absolue du pouvoir rotatoire spécifique, mais des signes opposés ; pour deux énantiomères, on a $[\alpha]_{(\lambda, \text{solvant})}^{\theta} = -[\alpha]_{(\lambda, \text{solvant})}^{\theta}$

• Pour un mélange équimolaire de deux énantiomères, que l'on appelle mélange racémique, le pouvoir rotatoire α est nul ; on dit que le mélange est optiquement inactif (comme pour une substance achirale). En effet, pour un mélange équimolaire de deux énantiomères, on a :

$$\alpha = \left([\alpha_+]_{(\lambda, \text{solv})}^{\theta} C_+ + [\alpha_-]_{(\lambda, \text{solv})}^{\theta} C_- \right) l = 0 \text{ car } C_+ = C_- \text{ et } [\alpha_+]_{(\lambda, \text{solv})}^{\theta} = -[\alpha_-]_{(\lambda, \text{solv})}^{\theta}$$

Propriétés biochimiques des énantiomères

Lors d'une réaction chimique avec un autre réactif chiral, deux énantiomères peuvent réagir différemment, c'est le cas entre autre des interactions biochimiques, car les organismes vivants comportent un grand nombre de molécules chirales.

Diastéréoisomérisation

Définition : Deux molécules stéréoisomères de configuration qui ne sont pas des énantiomères sont des diastéréoisomères. On parle de couple de diastéréoisomères.

Les deux molécules ne sont pas obligatoirement chirales.

Exemple :

- cas des doubles liaisons de configuration Z / E (voir ci-dessous) ;
- cas des molécules (acycliques ou cycliques) à plusieurs atomes asymétriques ;
- cas des molécules cycliques à plusieurs substituants (cis / trans).

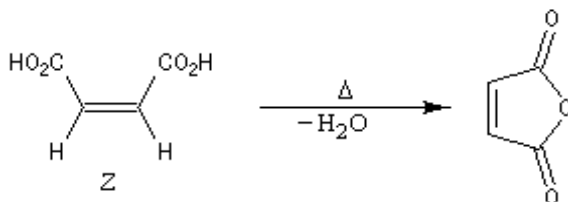
Propriétés de deux diastéréoisomères

Contrairement aux énantiomères leurs propriétés physiques et chimiques peuvent être très différentes du fait de l'environnement spatial différent.

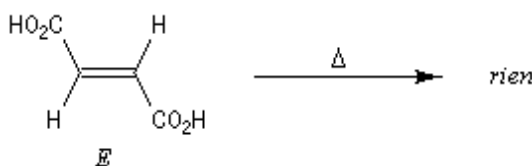
Exemple : l'acide but-2-énoïque

	acide (Z)-but-2-énoïque ou acide maléique	acide (E)-but-2-énoïque ou acide fumarique
température de fusion	131 °C	287 °C
constantes d'acidité	pKa ₁ = 1,9 et pKa ₂ = 6,3	pKa ₁ = 3,1 et pKa ₂ = 4,4
solubilité dans l'eau	très soluble	peu soluble

- l'isomère (Z)-but-2-ène-1,4-dioïque dans lequel les fonctions acides sont assez proches, conduit, par chauffage en présence d'un déshydratant à un anhydride ;



- l'isomère (E)-but-2-ène-1,4-dioïque dans lequel les fonctions acides sont éloignées n'en donne pas.



La jasmone, une cyclopentanone extraite du jasmin, possède une chaîne latérale de stéréochimie Z. Son diastéréoisomère ne possède pas la même odeur.

Configuration

Définition : La configuration d'une molécule de structure donnée est la disposition de ses atomes dans l'espace sans tenir compte des différences de conformations (double liaison Z/E, atome asymétrique R/S).

Classement des substituants : règles séquentielles de CAHN, INGOLD et PRELOG (1955) :

Le but est de classer les différents substituants d'un même atome par ordre de priorité à partir de règles purement conventionnelles : « > » veut dire « prioritaire devant ».

Règle 1 : la priorité des atomes diminue quand leur numéro atomique Z diminue.

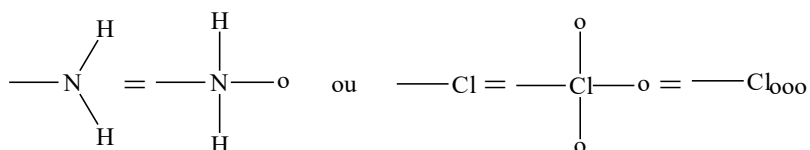
Exemple : S (16) > O (8) > N (7) > C (6) > H (1)

Règle 2 : pour des chaînes (atomes identiques), on repousse la comparaison aux atomes suivants.

Exemple : $-\text{CH}_2\text{-O}$ (8) > $-\text{CH}_2\text{-C}$ (6) > $-\text{CH}_2\text{-H}$ (1)

Règle 3 : tous les atomes sont considérés tétravalents, donc pour ceux qui font moins de quatre liaisons, on complète avec des liaisons pointant vers des atomes fantômes de $Z = 0$, noté o.

Exemple :

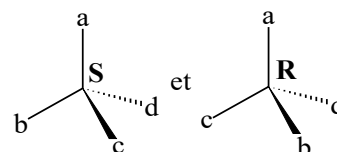


On compare toujours les atomes successifs en fonction de leur place dans les substituants et s'ils sont au même rang dans l'ordre décroissant de leur numéro atomique.

Descripteurs stéréochimiques R, S, Z, E.

Configuration absolue (R / S) d'un atome asymétrique :

● Pour un atome tétraédrique et tétravalent qui possèdent 4 substituants différents, il existe deux arrangements possibles qui sont différents :



● On définit alors une convention (R / S) qui permet de les différencier, on applique la méthode suivante :

a°) on classe par ordre de priorité CIP les substituants, par exemple $a > b > c > d$;

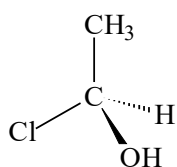
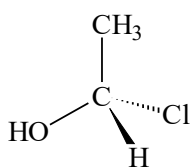
b°) on place la liaison du substituant d (plus petite priorité) en arrière ;

c°) on suit l'ordre décroissant de priorité CIP : $a \rightarrow b \rightarrow c$;

d°) il y a alors deux cas possible :

◆ on tourne vers la gauche (sens antihoraire), la configuration absolue est notée S « sinister » ;

◆ on tourne vers la droite (sens horaire), la configuration absolue est notée R « rectus ».



Exemple : 1-chloroéthanol

– ordre de priorité CIP : $-\text{Cl} > -\text{OH} > -\text{CH}_3 > -\text{H}$;

– liaison C–H en arrière ;

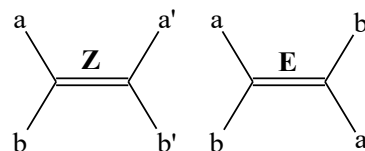
– on tourne de Cl \rightarrow OH \rightarrow CH₃ vers la gauche

=> S « sinister »

=> (S)-1-chloroéthanol

Configuration (Z / E) d'une double liaison :

Pour une double liaison qui possède sur chaque atome deux substituants différents, il existe deux arrangements possibles qui sont différents.

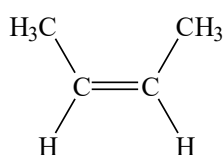


On définit alors une convention (Z / E) qui permet de les différencier, pour cela on applique la méthode suivante :

a°) on classe par ordre de priorité CIP les deux substituants pour chaque atome, par exemple $a > b$ et $a' > b'$;

b°) il y a alors deux cas possible :

- ♦ a et a' sont du même côté, la configuration est notée Z « zusammen » ;
- ♦ a et a' sont de part et d'autre, la configuration est notée E « entgegen ».



Exemple : but-2-ène

- ordre de priorité CIP : $-\text{CH}_3 > -\text{H}$ sur les deux carbones ;
- les deux CH_3 sont du même côté

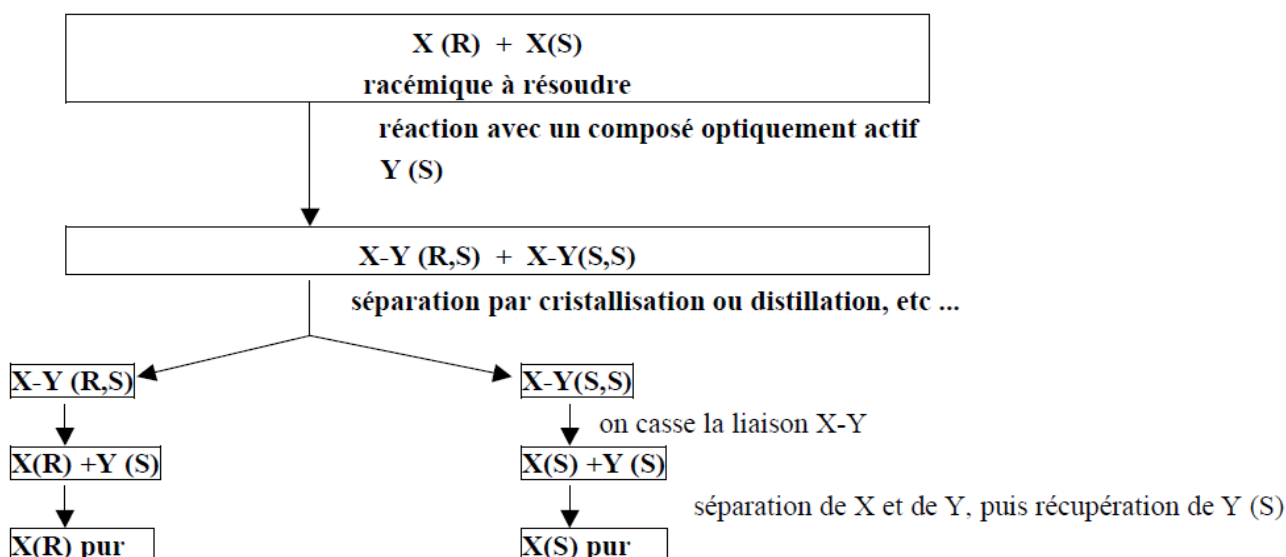
=> **Z** « zusammen »

=> (Z)-but-2-ène

Dédoublément par formation de diastéréoisomères

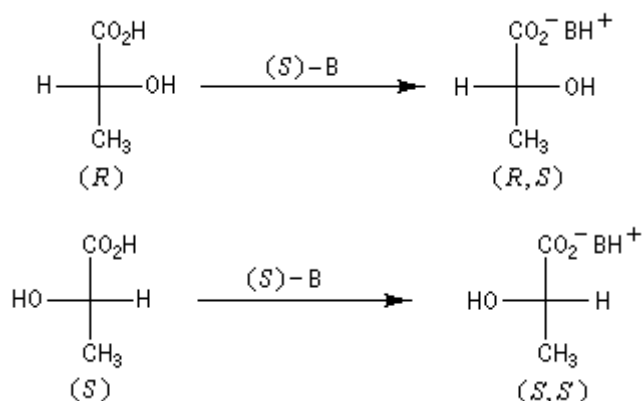
Une méthode générale de dédoublement d'un mélange racémique X consiste à effectuer une réaction entre les deux énantiomères X(R) et X(S) du mélange et un agent résolvant chiral Y. Il s'agit souvent de molécules d'origine naturelle appartenant à ce qu'il est convenu d'appeler le fond chiral (en anglais : « chiral pool »).

On obtient ainsi deux composés diastéréo-isomères dont les propriétés physico-chimiques sont différentes. La réaction ne doit évidemment pas modifier la stéréochimie des centres de chiralité.



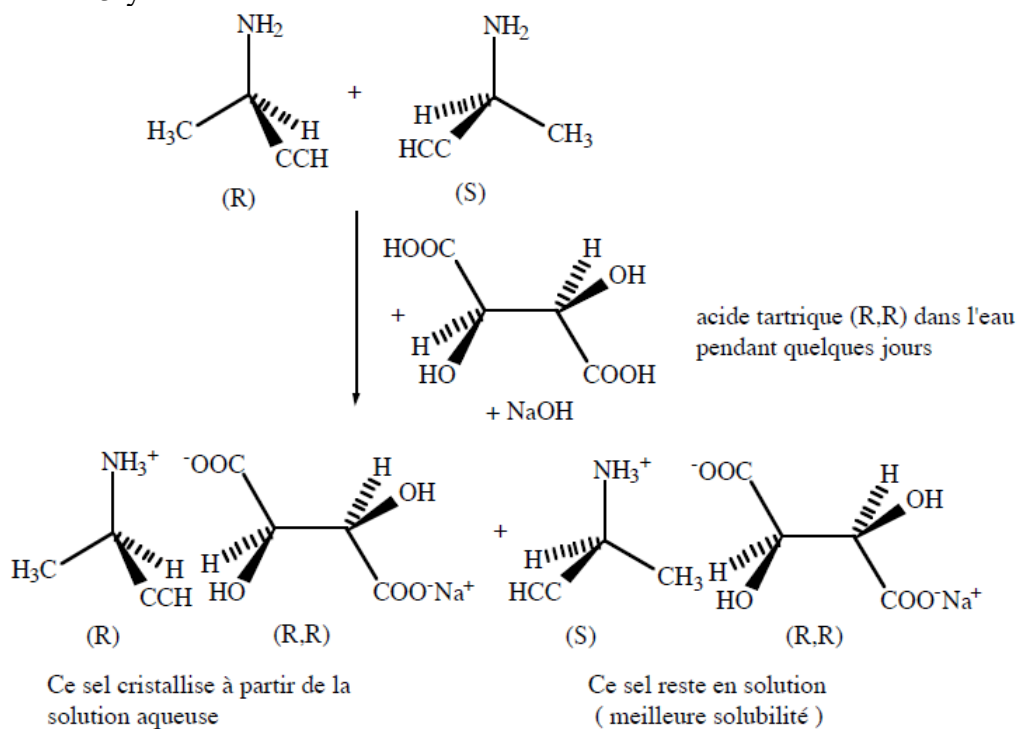
Lorsque les énantiomères possèdent une fonction acide, on utilise des amines chirales comme la brucine ou la strychnine qui existent à l'état naturel.

L'exemple ci-dessous concerne le dédoublement de l'acide lactique racémique par la (S)-brucine symbolisée par (S)-B.



Un traitement acide de chacun des sels diastéréoisomères permet de récupérer les acides lactiques.

Lorsque les énantiomères possèdent une fonction basique on utilise des agents résolvents acides comme les acides (+)-tartrique et (-)-tartrique. L'exemple ci-dessous concerne la résolution d'un racémique de but-3-yne-2-amine :



Chacun des sels est traité de son côté par une base comme K_2CO_3 qui déprotone l'ammonium et régénère les deux énantiomères séparés. C'est la différence de solubilité des diastéréoisomères qui a permis ici la résolution.

Intérêt pour l'industrie pharmaceutique

D'un point de vue théorique, l'intérêt clinique d'un des deux stéréoisomères (ou énantiomères) par rapport au mélange racémique pourrait être :

- les deux stéréoisomères sont actifs mais l'un d'eux présente moins d'effets indésirables ;
- effet bénéfique plus important d'un des deux stéréoisomères ;
- un énantiomère est inactif mais avec effet indésirable ;
- les deux stéréoisomères possèdent des propriétés cliniques différentes (comme la quinine et la quinidine).