

Sébastien Bourdreux
Agrégation de Physique
Université Blaise Pascal - Clermont-Ferrand

Stéréochimie

Table des matières

1	Notion de conformation	3
1.1	Généralités	3
1.2	Conformation des cycles	4
1.2.1	Cas général	4
1.2.2	Quelques précisions	6
2	Enantiométrie	8
2.1	Configuration absolue d'un centre chiral	9
2.1.1	Principe	9
2.1.2	Les règles séquentielles	9
2.2	Activité optique	11
3	Diastéréoisométrie	13
3.1	Diastéréoisomères chiraux	13
3.1.1	Cas général	13
3.1.2	Cas de substituants identiques : découverte de l'activité optique par Pasteur	14
3.1.3	Représentation de Fisher	15
3.1.4	Diastéréoisométrie E-Z	16
3.2	Molécules chirales sans carbone asymétrique	17

On appelle **stéréoisomères** des composés de même formule développée plane mais qui diffèrent par la disposition des atomes dans l'espace. Selon leur stabilité, on distingue deux catégories de stéréoisomères :

- les stéréoisomères de configuration, isolables, ne tenant pas compte des différences dues aux rotations. Pour passer d'une configuration à l'autre, il faut fournir une énergie considérable (celle de liaisons covalentes) de l'ordre de 250 à 400 $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$
- les stéréoisomères de conformation, qui s'interconvertissent à température ambiante et ne sont pas isolables, ne se différenciant que par des rotations autour de liaisons simples. Il existe donc à priori plusieurs conformations possibles pour chaque configuration donnée. Pour passer de l'une à l'autre, la barrière énergétique est faible, de l'ordre de 5 à 50 $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$

1 Notion de conformation

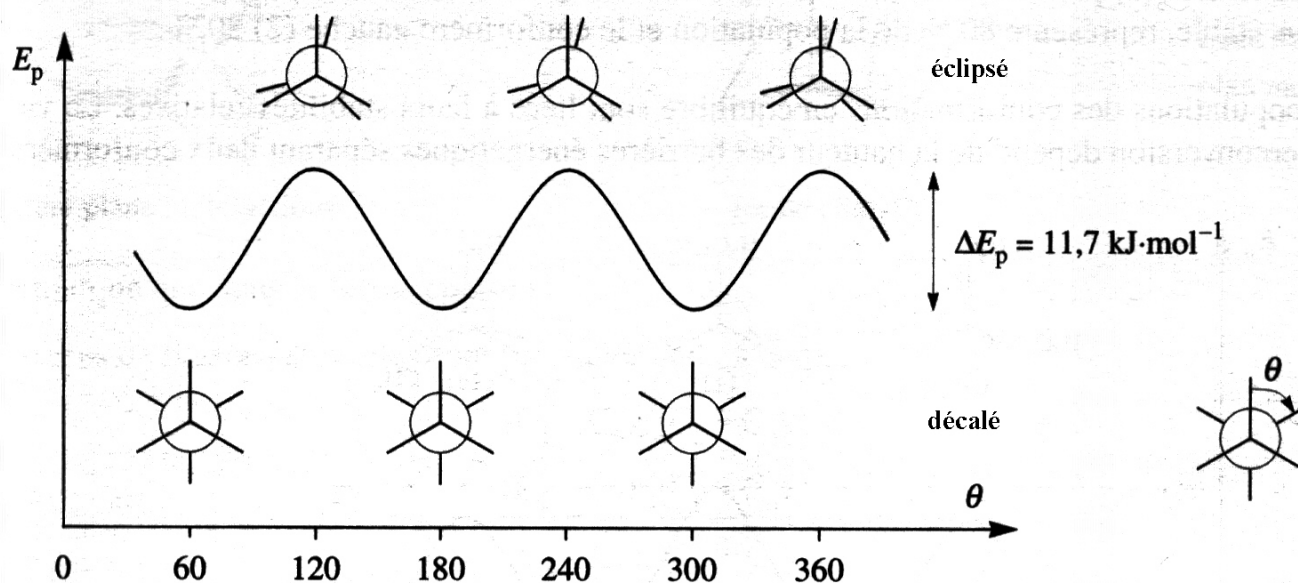
1.1 Généralités

La conformation préférentielle adoptée par une molécule est celle dans laquelle

- les forces de répulsion entre atomes (ie. entre les cortèges électroniques voisins) sont les plus faibles
- les tensions angulaires sont les plus réduites

Prenons l'exemple de la molécule d'éthane.

La projection de Newman permet de représenter toutes les possibilités qui interconvertissent : parmi cette infinité de conformations, certaines ont tout de même des probabilités d'existence particulières : la moins probable est la conformation éclipsée, la plus probable est la conformation décalée.

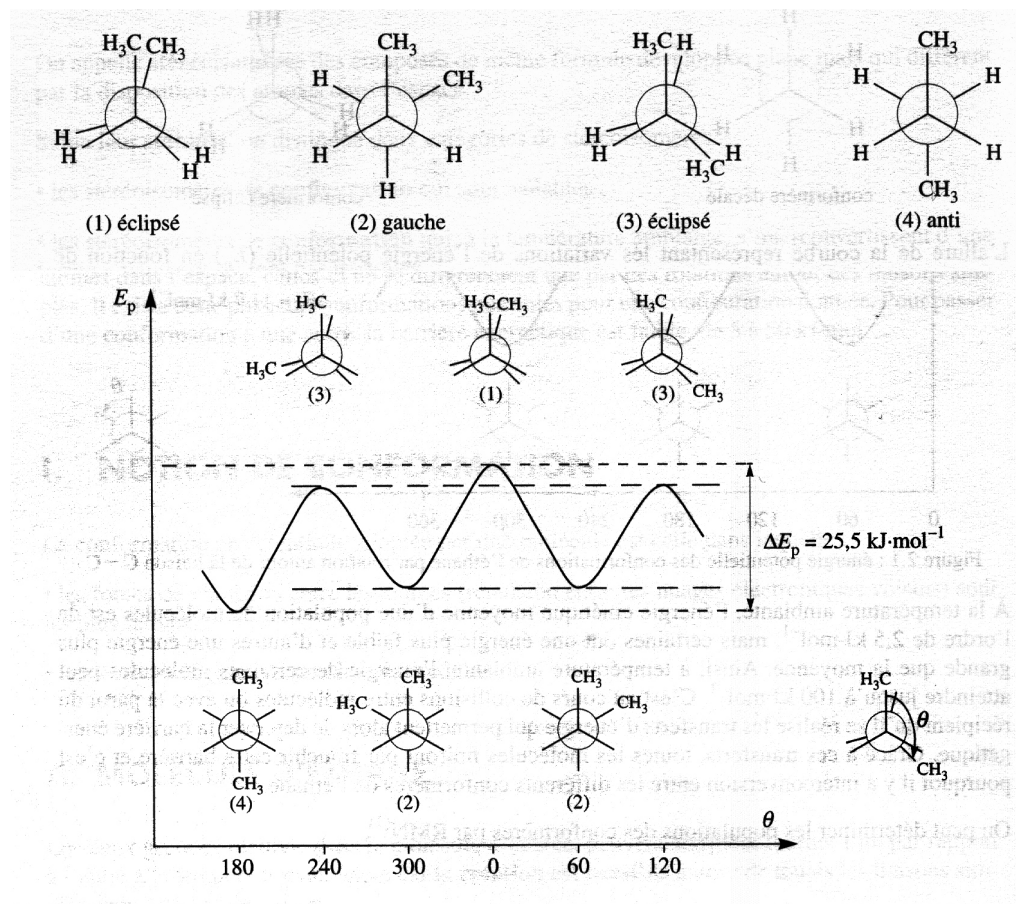


A température ambiante, l'énergie cinétique moyenne d'une population de molécules est de l'ordre de 2,5 $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$, mais certaines ont une énergie plus faible et d'autres une énergie

plus grande que la moyenne, pouvant atteindre $100 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$; c'est au cours de collisions entre molécules ou avec la paroi du récipient qu'il se réalise les transferts d'énergie permettant de dépasser la barrière énergétique : grâce à ces transferts, toutes les molécules franchissent cette barrière et c'est pourquoi il y a interconversion entre les différentes conformations de la molécule d'éthane¹.

Les travaux de Barton² ont permis de généraliser ces résultats à toutes les molécules où des rotations sont possibles.

Dans le cas du butane par exemple, par rotation autour de la liaison $C_2 - C_3$ on distingue quatre conformères d'énergies et de symétries particulières.



1.2 Conformation des cycles

1.2.1 Cas général

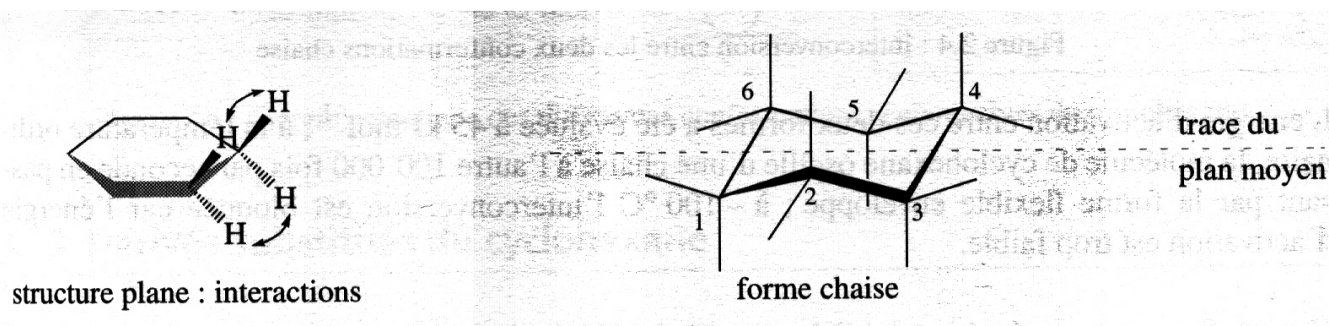
Considérons le cas commun du cyclohexane. Cette molécule ne peut être plane en raison

- d'une tension angulaire (l'angle $C - C - C$ serait de 120° au lieu de 109°)
- des interactions entre les atomes d'hydrogène adjacents

¹La RMN est une technique permettant de déterminer les populations des différents conformères.

²Prix Nobel de Chimie en 1970.

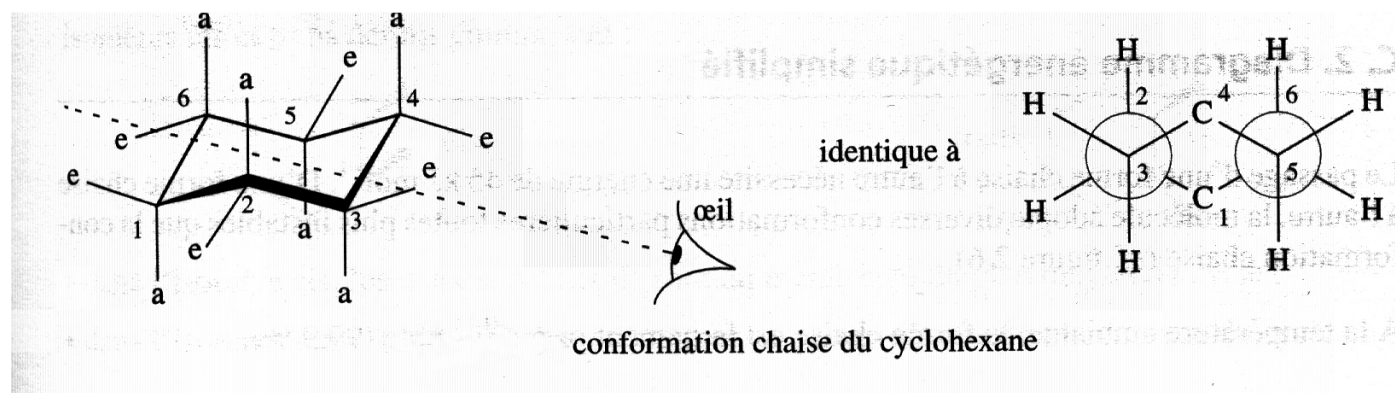
La structure se déforme en effet et adopte une conformation privilégiée, dite forme *chaise*, où l'on observe à la fois la diminution des contraintes angulaires et la diminution des interactions entre nuages électroniques.



Les liaisons C-C sont donc parallèles deux à deux ; les liaisons C-H se répartissent en deux groupes selon leur orientation par rapport au cycle. On distingue

- des liaisons **axiales (a)** perpendiculaires au plan moyen de la molécule, orientée alternativement vers le bas (1,3,5) et vers le haut (2,4,6)
- des liaisons **équatoriales (e)** proches du plan moyen de la molécule, également alternées de part et d'autre du plan moyen

La projection de Neuman de la conformation *chaise* permet de vérifier que toutes les liaisons C-H adjacentes sont en position décalée.

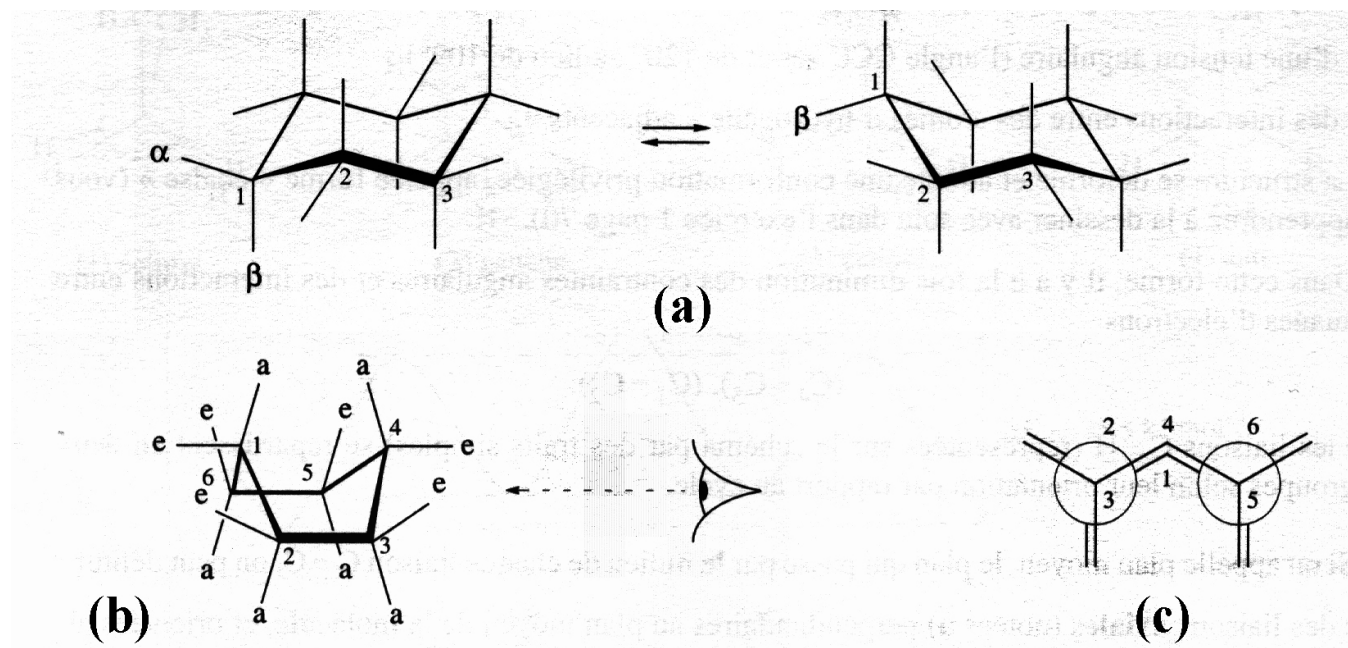


A température ambiante, le cyclohexane n'est pas rigide ; il y a interconversion entre deux conformations chaises dans lesquelles les liaisons C-H axiales deviennent équatoriales et vice-versa (Fig. a). L'énergie d'activation entre ces deux formes a été évaluée à 45 kJ.mol^{-1} , et à température ordinaire la molécule oscille environ 100.000 fois par seconde en passant par la forme flexible appelée *enveloppe*³.

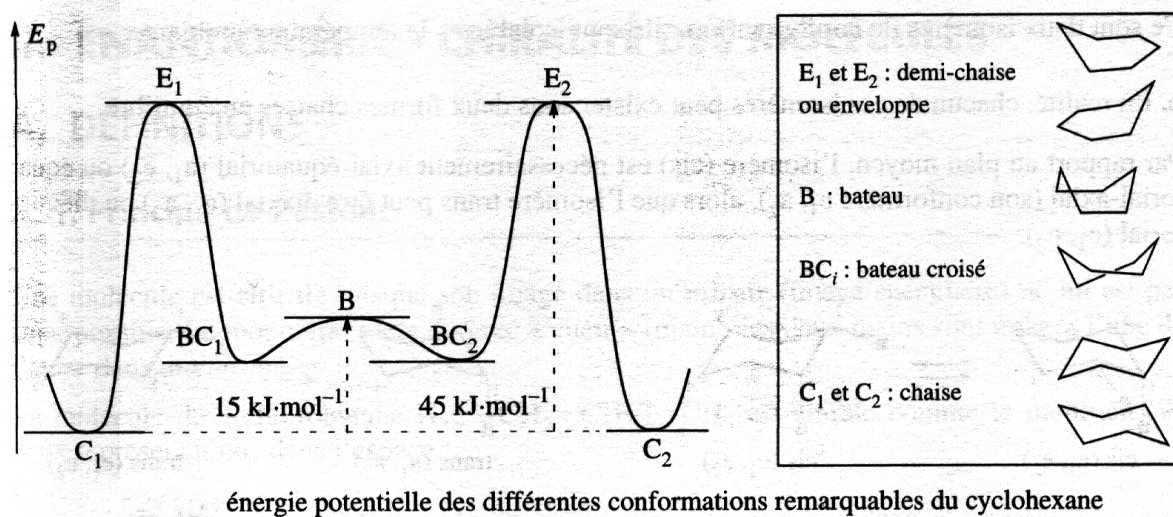
Une conformation particulière doit être signalée : c'est la forme *bateau*, moins stable que la forme *chaise*. Dans cette conformation (Fig. b), on remarque que les substituants portés par les carbones 2 et 3 puis 5 et 6 sont en position éclipse, d'où des interactions stériques fortes et une instabilité de la conformation, révélée par la projection de Neuman (Fig. c).

³On peut bloquer l'interconversion par abaissement de température : à -100°C , l'énergie d'activation devient trop faible.

La conformation bateau peut, par une légère rotation des liaisons C-C, conduire à une forme *bateau croisée*, légèrement moins instable.

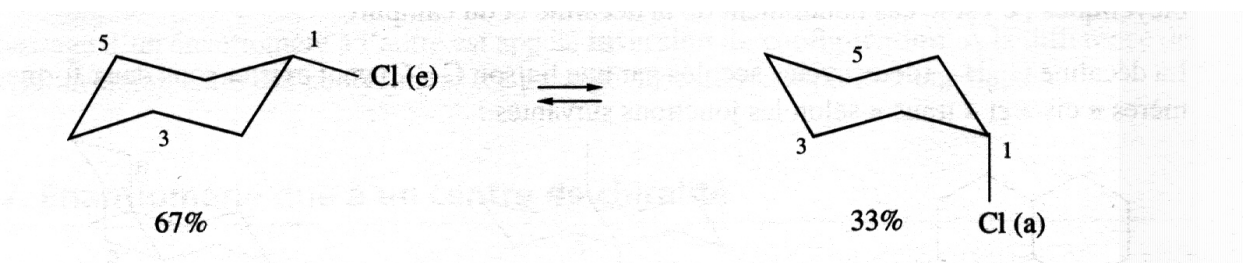


On obtient donc le diagramme énergétique (simplifié) suivant.



1.2.2 Quelques précisions

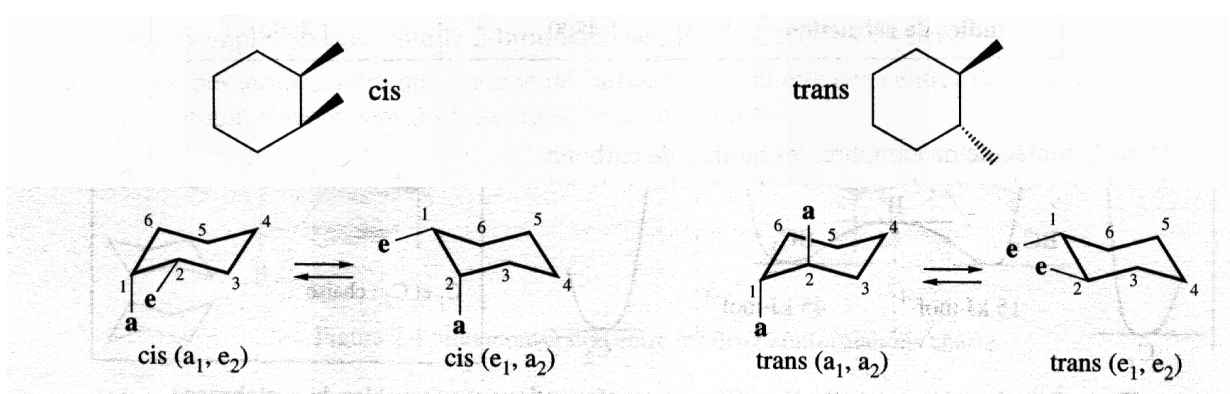
Dans le cas du cyclohexane mono-substitué, la *règle de Barton* prévoit que **les gros substituants se mettent en position équatoriale**. Pour l'équilibre suivant, $\Delta_r G^\circ = \Delta_r H^\circ = 1,7 \text{ kJ.mol}^{-1}$: à 25°C , le mélange contient 67 % de conformère équatorial.



Ceci s'explique par les répulsions entre nuages électroniques. Cet équilibre ne permet pas d'isoler les deux conformères à la température ambiante (temps de conversion entre les formes de 10^{-5} s), mais à basse température, cela devient possible (conversion en 20 min).

Dans le cas de deux substituants adjacents, en utilisant une représentation plane⁴, on peut prévoir deux isomères de configuration, **cis** et **trans**, suivant que les substituants sont respectivement du même côté ou de part et d'autre du plan moyen cyclique.

En réalité, chacun des deux isomères peut exister sous deux formes chaises en équilibre : par rapport au plan moyen, l'isomère (cis) est nécessairement axial-équatorial (a_1, e_2) ou équatorial-axial (e_1, a_2), alors que l'isomère (trans) peut être diaxial (a_1, a_2) ou diéquatorial (e_1, e_2).



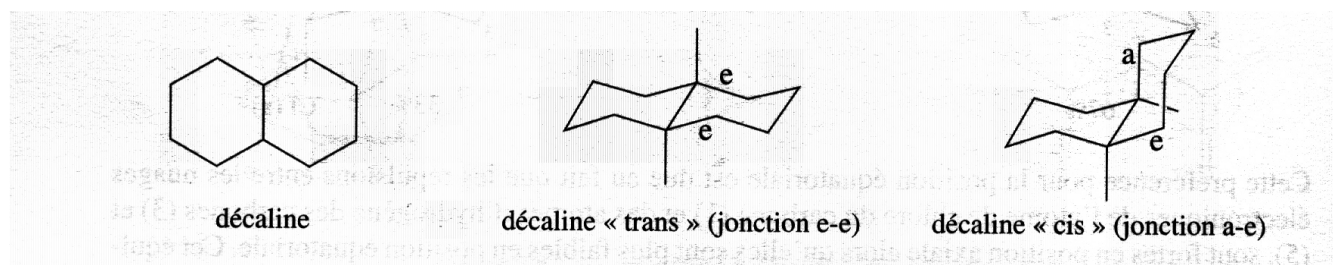
Dans le cas de deux substituants identiques, d'après la règle de Barton, le conformère (trans) le plus probable est le diéquatorial ; les deux conformères (cis) ont, eux, même énergie.

Il existe des cas pour lesquels l'interconversion des conformations *chaise* n'est plus possible : citons par exemple les dérivés bi-cycliques tels que la décaline ou le camphre. Pour la décaline $C_{10}H_{18}$, on observe les deux isomères de configuration suivants.

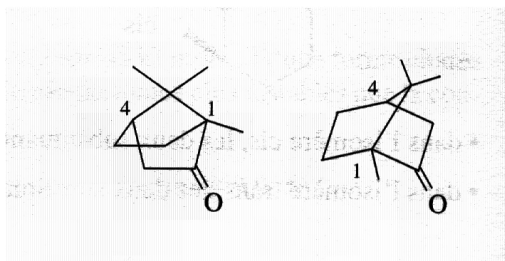
Ces isomères possèdent des propriétés physiques différentes.

	cis-décaline	trans-décaline
point de fusion	$-43^{\circ}C$	$-32^{\circ}C$
densité	0,897	0,870
indice de réfraction	1,4800	1,4690

⁴Projection du cycle sur le plan moyen.



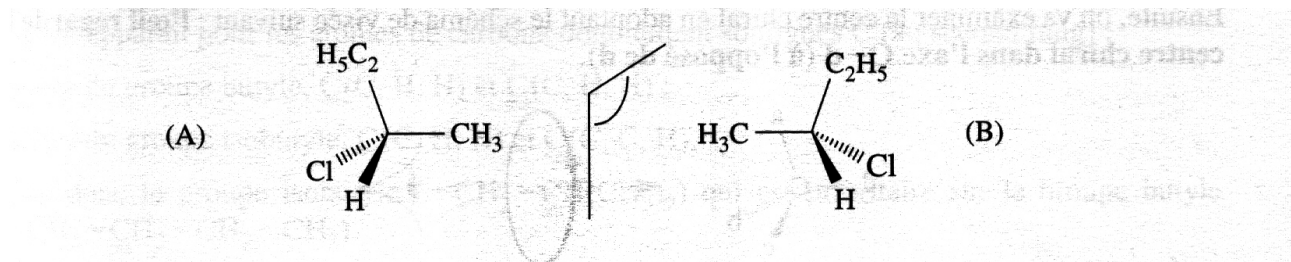
Dans les molécules de camphre, les atomes de carbone C_1 et C_4 sont reliés par deux liaisons C-C : le cycle est donc bloqué en conformation bateau.



2 Enantiométrie

Une molécule est **chirale** lorsque son image dans un miroir - dite image *spéculaire* - ne lui est pas superposable, à la manière de nos deux mains.

La molécule de 2-chlorobutane est par exemple chirale.



Les molécules (A) et (B) sont appelées **énantiomères** ; ce sont des isomères de configuration par conséquent isolables.

La chiralité peut avoir pour origine un centre, un axe ou un plan. Le centre chiral le plus fréquemment rencontré est l'atome de carbone chiral, ou carbone **asymétrique** puisqu'il porte quatre substituants différents : par exemple, l'atome de carbone du bromochlorofluorométhane est chiral, alors que celui du chlorofluorométhane ne l'est pas.

On note généralement l'atome asymétrique par un astérisque



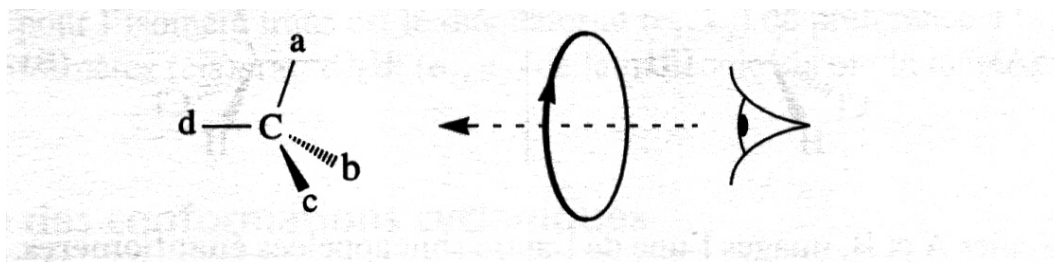
2.1 Configuration absolue d'un centre chiral

Elle caractérise l'arrangement spatial particulier des quatre substituants ; elle repose sur les règles définies en 1966 par Cahn, Ingold et Prelog.

2.1.1 Principe

Pour déterminer la configuration absolue d'un centre chiral, on doit d'abord classer les 4 substituants dans un ordre prioritaire, $a > b > c > d$ selon les règles CIP.

Ensuite, on examine le centre chiral en adoptant le schéma de visée suivant : l'oeil regarde le centre chiral dans l'axe C - d.

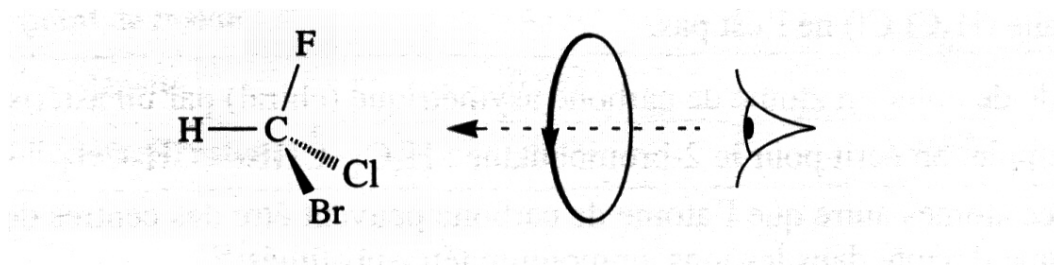


Si l'oeil voit la séquence "abc" en tournant dans le sens des aiguilles d'une montre, le centre est de configuration R (rectus, la *droite*) comme ci-dessus.

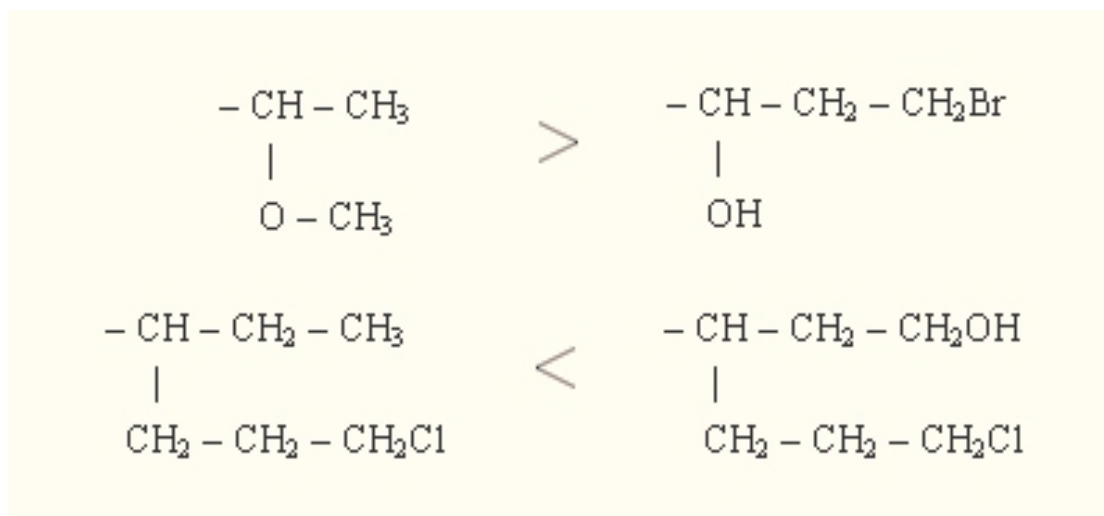
Si l'oeil voit la séquence "abc" dans le sens inverse des aiguilles d'une montre, le centre est de configuration S (sinister, la *gauche*).

2.1.2 Les règles séquentielles

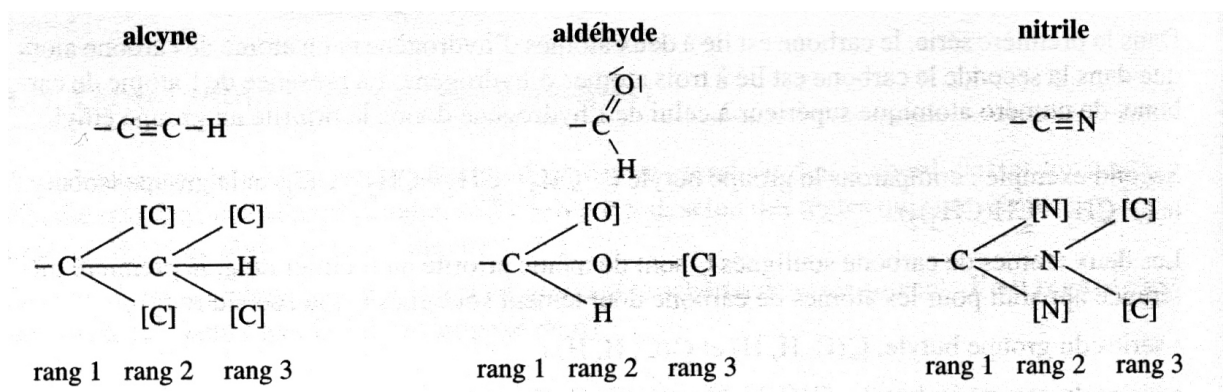
1. Un atome de numéro atomique élevé est prioritaire sur un atome de numéro atomique plus faible. Le centre chiral de la molécule suivante est S.



2. Lorsque deux substituants, directement liés au centre chiral (premier rang), ont un même numéro atomique, on examine les numéros atomiques des atomes qui leur sont liés (second rang) et ainsi de suite jusqu'à l'apparition d'une différence. On montre ainsi que le groupement éthyle est prioritaire devant le groupement méthyle, ou que le groupement isobutyle ($-CH_2 - CH(CH_3)_2$) l'est devant le groupement butyle ($-(CH_2)_3 - CH_3$).
3. Si, le long d'une chaîne, on atteint une bifurcation, on choisit la "route" correspondant à l'atome prioritaire des deux séries identiques. Utiliser cette règle pour montrer les priorités suivantes.



4. Les liaisons doubles et triples sont traitées comme si chaque liaison était indépendante : pour deux atomes liés doublement, on attache à chacun d'eux une réplique de l'autre atome. Voici quelques exemples.

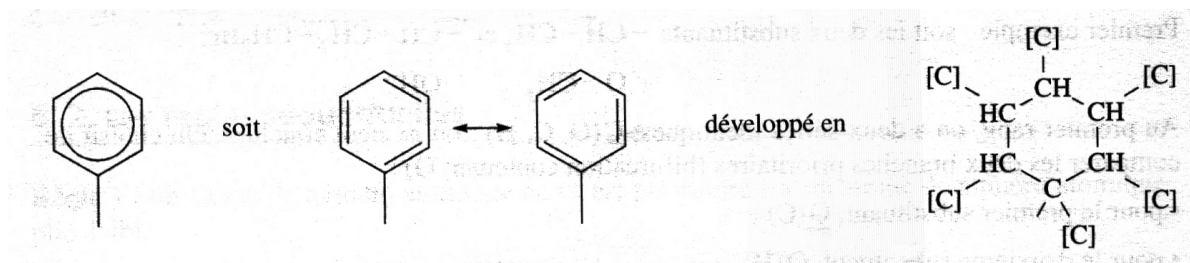


Le classement de ces groupes est : aldéhyde > nitrile > alcyne, car le développement au rang 2 (le rang 3 étant inutile) donne

- C(O,O,H) pour l'aldéhyde
- C(N,N,N) pour le nitrile
- C(C,C,C) pour l'alcyne

Ce raisonnement permet aussi de montrer la priorité de l'aldéhyde $-CHO$ sur l'alcool $-CH_2OH$.

Dans le cas des cycles aromatiques, la notation de Kékulé permet de statuer : pour le phényle, on obtient le développement suivant.



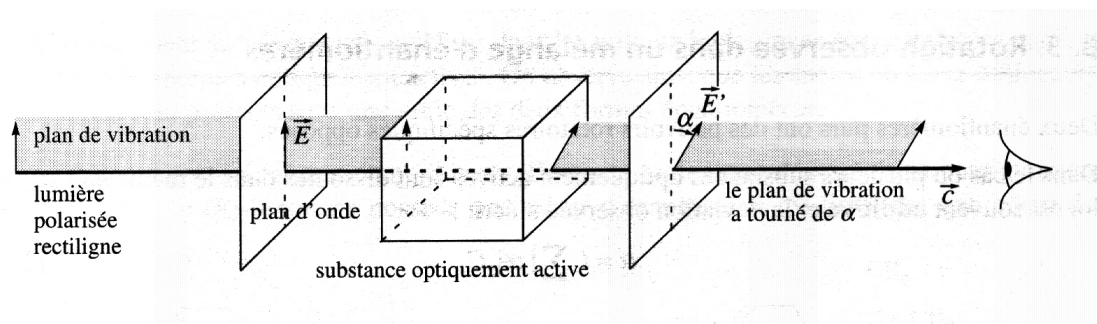
D'autres règles, plus spécifiques, viennent s'ajouter aux précédentes. Par exemple,

- pour deux isotopes : le nombre de masse le plus élevé est le prioritaire
- une double liaison Z est prioritaire sur une double liaison E
- un cycle (cis) est prioritaire sur un cycle (trans)
- les couples (R,R) ou (S,S) sont prioritaires devant les couples mixtes (R,S) ou (S,R)
- un substituant (R) est prioritaire devant un substituant (S)

2.2 Activité optique

Si une molécule chirale peut exister sous deux formes énantiomères, ces deux espèces ont des propriétés physiques et chimiques identiques rendant leur identification impossible ; cependant, leur action sur la lumière polarisée n'est pas la même.

Quand une lumière polarisée traverse une substance dite *optiquement active*, le vecteur champ électrique \vec{E} subit une rotation autour de l'axe défini par le vecteur d'onde \vec{k} donnant la direction de propagation, tout en restant dans le plan d'onde (\vec{E}, \vec{B}).



L'appareil précédent est appelé **polarimètre**.

Si la substance est pure et homogène, l'angle de rotation α dépend de la nature de la substance, de la longueur d'onde de la lumière utilisée et de la quantité de substance traversée ; cet angle est compté positivement dans le sens des aiguilles d'une montre (sens trigonométrique inverse). Avec cette convention, une substance peut être **dextrogyre** ou (+) si $\alpha > 0$, et **lévogyre** ou (-) si $\alpha < 0$.

Biot a mis en évidence que l'angle de rotation est proportionnel au nombre de molécules traversées par le faisceau polarisé et à la longueur de la cellule contenant l'échantillon. Pour

une substance dans une cellule donnée, la rotation dépend également de la longueur d'onde utilisée, de la température et du solvant : on fonctionne généralement à 20°C en utilisant la raie D ($\lambda_D = 589 \text{ nm}$) émise par une lampe à vapeur de sodium.

On définit le **pouvoir rotatoire spécifique**, donné par convention sans unité, par la relation

$$[\alpha]_{\lambda}^T = \frac{\alpha}{lC}$$

où α est exprimé en degrés, l la longueur de la cellule exprimée en décimètres et C la concentration massique en g.mL^{-1} .

Deux énantiomères purs ont des pouvoirs rotatoires spécifiques opposés. Dans le cas où plusieurs substances optiquement actives sont dissoutes dans le même solvant, la loi est souvent additive et la déviation s'écrit

$$\alpha = l \sum_i [\alpha]_i C_i$$

Un mélange **racémique**, c'est-à-dire équimolaire en les deux énantiomères, est tel que $\alpha = 0$ et est noté (\pm) . Si l'un des deux énantiomères prédomine (mélange non racémique), le signe de la rotation dépend de l'espèce excédentaire.

On appelle fréquemment *pureté optique* le rapport

$$P = \frac{[\alpha]_{\text{mesure}}}{[\alpha]_{\text{enant. pur}}}$$

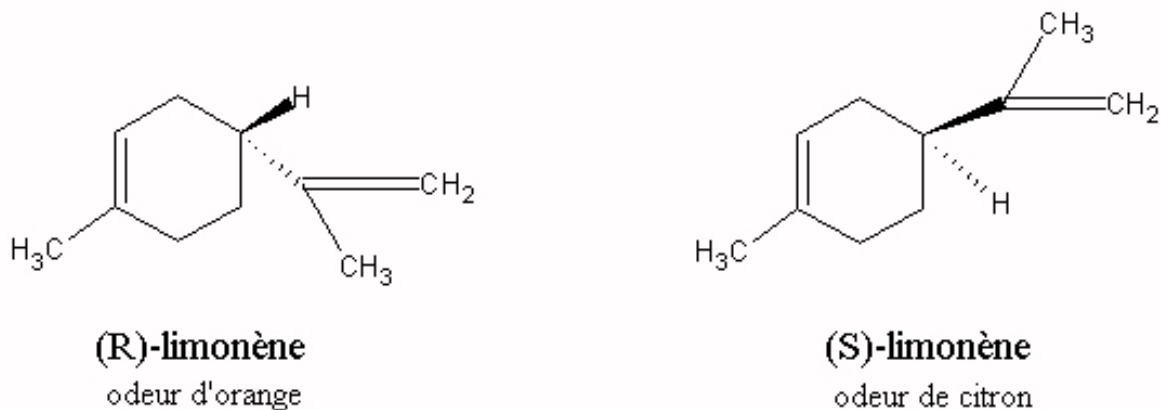
Par exemple, une pureté optique de 50 % correspond à 50 % d'énantiomère pur considéré et 50 % de racémique : la quantité de l'énantiomère majoritaire considéré est donc de 75 % du mélange étudié.

Il faut bien noter qu'il n'y a aucune corrélation entre la configuration absolue d'une molécule et le pouvoir rotatoire de la substance correspondante, si ce n'est qu'aux deux énantiomères correspondent des substances de pouvoir rotatoire opposé. L'analyse par rayons X est nécessaire pour cela.

Il est intéressant de voir que les produits synthétisés par voie chimique sont toujours sous forme racémique, sauf lorsque la synthèse est effectuée à partir d'une molécule optiquement active ou en présence d'un inducteur chiral. Ainsi, les sucres ou les α -aminoacides naturels sont présents sous une seule des deux formes énantiomères. Les récepteurs physiologiques étant chiraux, l'activité des composés dépend de leur configuration absolue.

Un exemple bien connu est le limonène.

⁵Remplacée par la densité si la mesure est effectuée sur un liquide pur.



Autre exemple : l'asparagine $H_2N - CO - CH_2 - CHNH_2CO_2H$ est un acide aminé sucré en configuration (R) et amer en configuration (S).

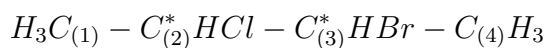
3 Diastéréoisomérisation

Deux stéréoisomères qui ne sont pas énantiomères l'un de l'autre sont des diastéréoisomères.

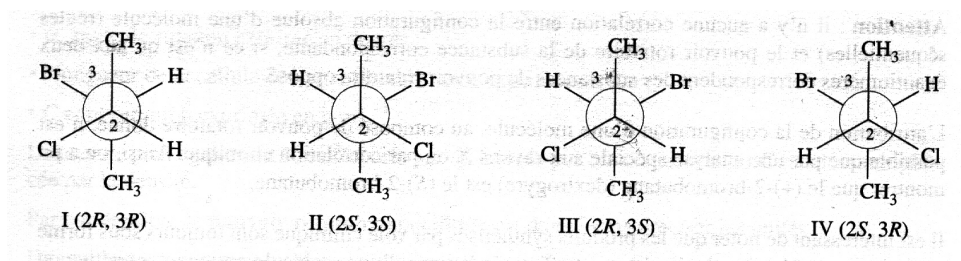
3.1 Diastéréoisomères chiraux

3.1.1 Cas général

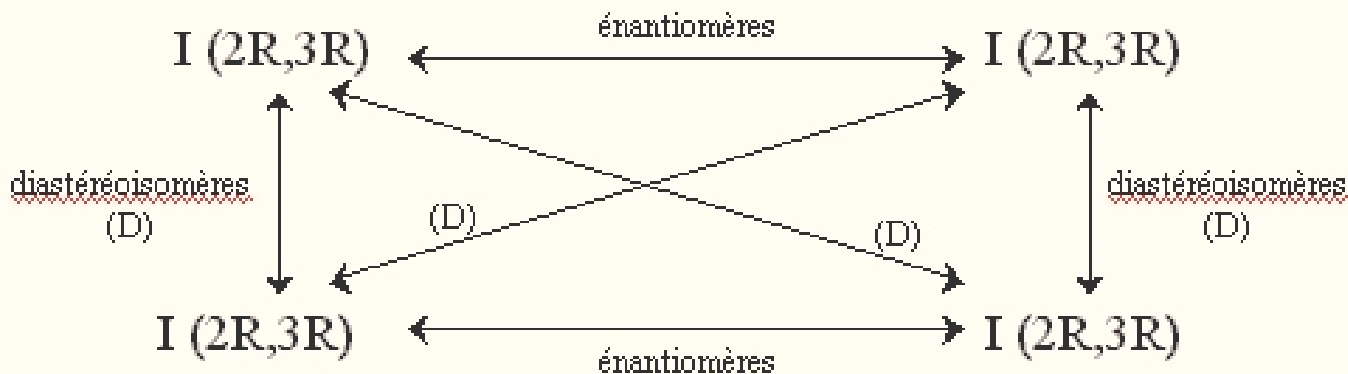
Soit le 2-chloro-3-bromobutane.



Cette molécule possède deux carbones chiraux, $C_{(2)}$ et $C_{(3)}$, d'où l'on postule quatre possibilités structurales.



On peut regrouper les relations entre ces quatre structures dans le diagramme suivant.

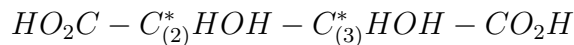


Si la substance composée des molécules (I) a un pouvoir rotatoire α , la substance composée de (II) a un pouvoir rotatoire $-\alpha$. Les substances composées des espèces (III) ou (IV) ont un pouvoir rotatoire β ou $-\beta$, avec $\beta \neq \alpha$.

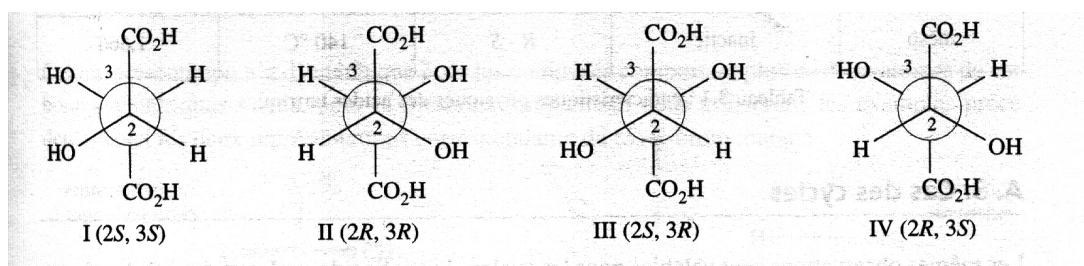
Notons enfin que les propriétés de deux diastéréoisomères sont en général très différentes.

3.1.2 Cas de substituants identiques : découverte de l'activité optique par Pasteur

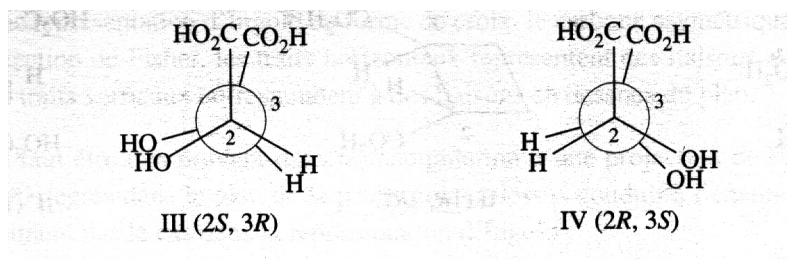
Considérons l'acide tartrique



pour lequel on peut à priori envisager quatre possibilités.



Dans ce cas particulier, les diastéréoisomères (III) et (IV) sont identiques, ce qui se voit bien en représentation de Newman.

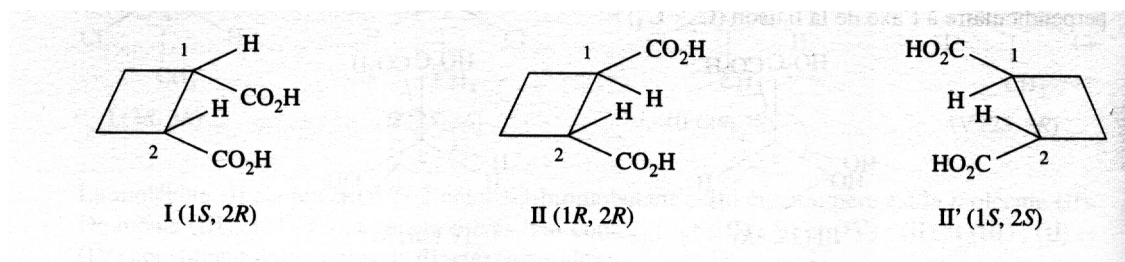


(IV) est donc identique à (III) : cette molécule est achirale, bien qu'elle ait deux atomes asymétriques. Une telle molécule est dite **méso**, elle est toujours (R,S) puisque chaque carbone chiral est l'image de l'autre. La substance constituée de telles molécules est inactive par nature sur la lumière polarisée et non par compensation comme dans un racémique.

En présence de n atomes de carbone asymétriques dans une molécule, on peut s'attendre à trouver **au plus 2^n diastéréoisomères**. Ce nombre est un maximum en raison des plans de symétrie qui peuvent apparaître dans la molécule.

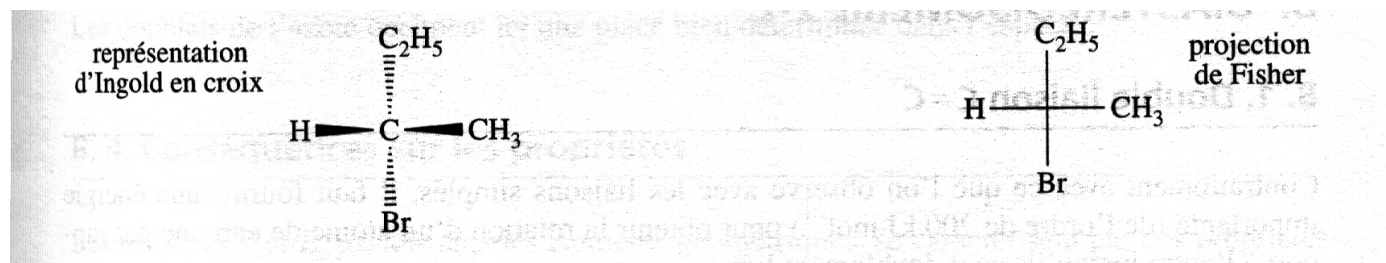
acide tartrique	pouvoir rotatoire (20°C)	configuration	$T_{\text{fusion}}(^{\circ}\text{C})$	densité
(+)	$+12^\circ$	R - R	170	1,760
(-)	-12°	S - S	170	1,760
(\pm)	inactif	R - R + S - S	205	1,687
méso	inactif	R - S	140	1,666

On remarquera enfin que les même règles s'appliquent pour les cycles.



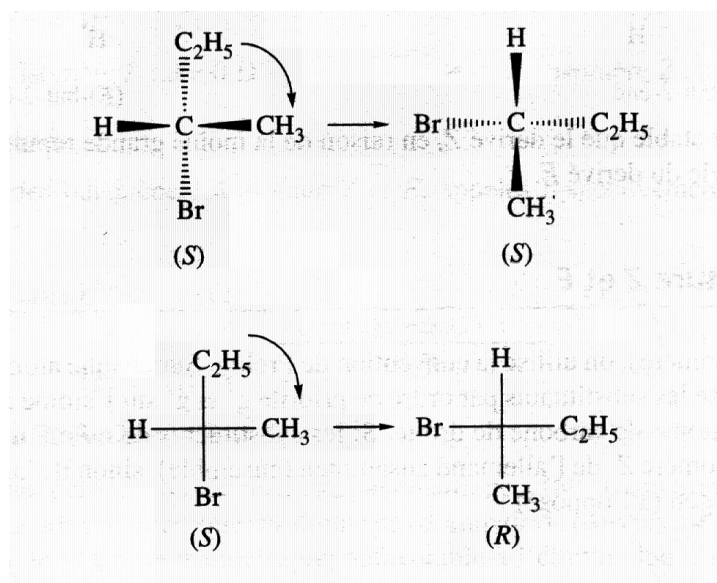
3.1.3 Représentation de Fisher

Cette représentation n'a d'intérêt que pour les composés comportant plus de deux atomes de carbone asymétriques. Pour le (S)-2-bromobutane :

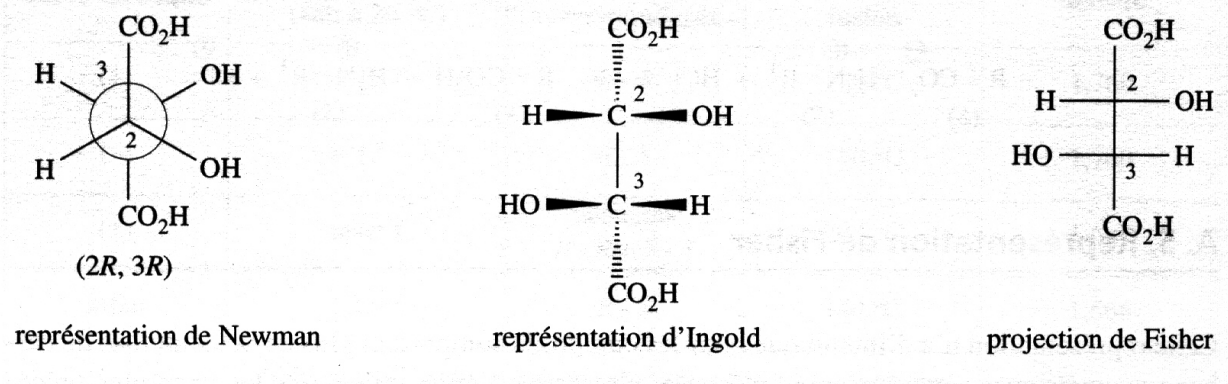


La représentation de Fisher est une projection dans le plan : elle implique des conventions. On part d'une représentation d'Ingold, en croix, le carbone asymétrique étant au centre. Dans la projection de Fisher, les traits horizontaux représentent les liaisons au-dessus du plan, les traits verticaux à des liaisons en-dessous du plan. D'où la remarque qui suit...

Une rotation de 90° dans la projection de Fisher conduit à un changement de configuration absolue, à la différence de la représentation d'Ingold.



À titre d'exemple voici trois représentations de l'acide tartrique ($2R, 3R$) :



3.1.4 Diastéréoisomérisation E-Z

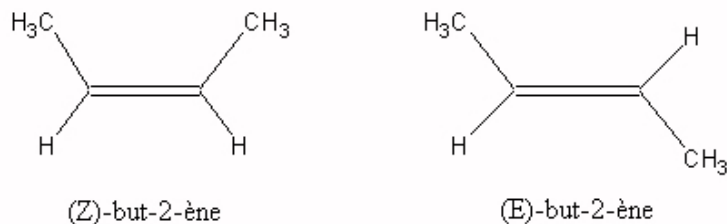
Contrairement aux phénomènes d'interconversions qu'on observe avec les liaisons simples, il faut fournir une énergie importante (de l'ordre de 200 kJ.mol^{-1}) pour obtenir la rotation d'un atome de carbone par rapport à l'autre lorsqu'ils sont doublement liés. A température ambiante, la rotation est empêchée, d'où une **isomérisation de configuration**.

Dans le cas du but-2-ène par exemple, il existe deux isomères : (E) pour *entgegen* lorsque les méthyle sont de part et d'autre de la double-liaison, (Z) pour *zusammen* lorsque les méthyle sont du même côté de la double-liaison.

Le dérivé (E) est plus stable que le dérivé (Z), en raison de la moins grande répulsion entre les deux groupements méthyle du dérivé (E).

Pour nommer ces isomères, on utilise la convention de Prelog : on classe les substituants par ordre de priorité sur chaque carbone doublement lié ; si les deux substituants prioritaires sont du même côté, l'isomère est (Z).

Lorsque les deux atomes de carbone sont porteurs d'un atome d'hydrogène, on utilise aussi l'an-

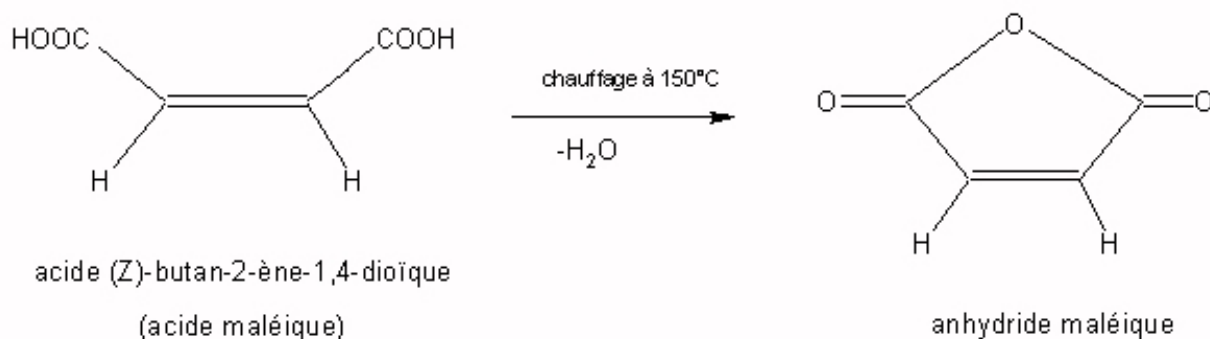


cienne nomenclature "cis-trans" avec la correspondance cis-Z, trans-E.

Les isomères Z et E, aussi appelés isomères géométriques, se caractérisent par des propriétés physique, chimiques et biologiques différentes.

Pour le 1,2-dichloroéthylène, l'isomère (Z) bout à 60°C alors que l'isomère (E) bout à 48°C , en raison des interactions intermoléculaires plus importantes entre molécules polaires (Z : $\mu = 1,9 \text{ D}$) qu'entre molécules apolaires (E : $\mu = 0$).

Il existe deux acides but-2-ène-1,4-dioïque, Z et E, appelés respectivement acide maléique et acide fumarique.



L'acide maléique (Z) perd une molécule d'eau par chauffage à 150°C environ et conduit à l'anhydride maléique. L'acide fumarique (E) ne donne pas d'anhydride dans les mêmes conditions réactionnelles à cause de sa forme géométrique, défavorable à l'élimination d'une molécule d'eau. Mais à une température plus élevée l'acide fumarique se transforme en acide maléique. Dans le cadre des propriétés biologiques, citons par exemple l'attraction sexuelle de la femelle du ver à soie, qui dépend de la sécrétion de substances diéniques ayant une stéréochimie bien déterminée.

3.2 Molécules chirales sans carbone asymétrique

La chiralité peut provenir d'un centre, d'un axe ou d'un plan de chiralité. Citons des exemples connus de ces cas.

Un **allène**, dont la chaîne carbonée est constituée de deux doubles liaisons consécutives, a une structure rigide qui impose aux substituants a,b d'être dans un plan (P) orthogonal au plan (Q)

contenant e et d. L'atome central est hybridé sp alors que les atomes terminaux sont hybridés sp^2 .

