

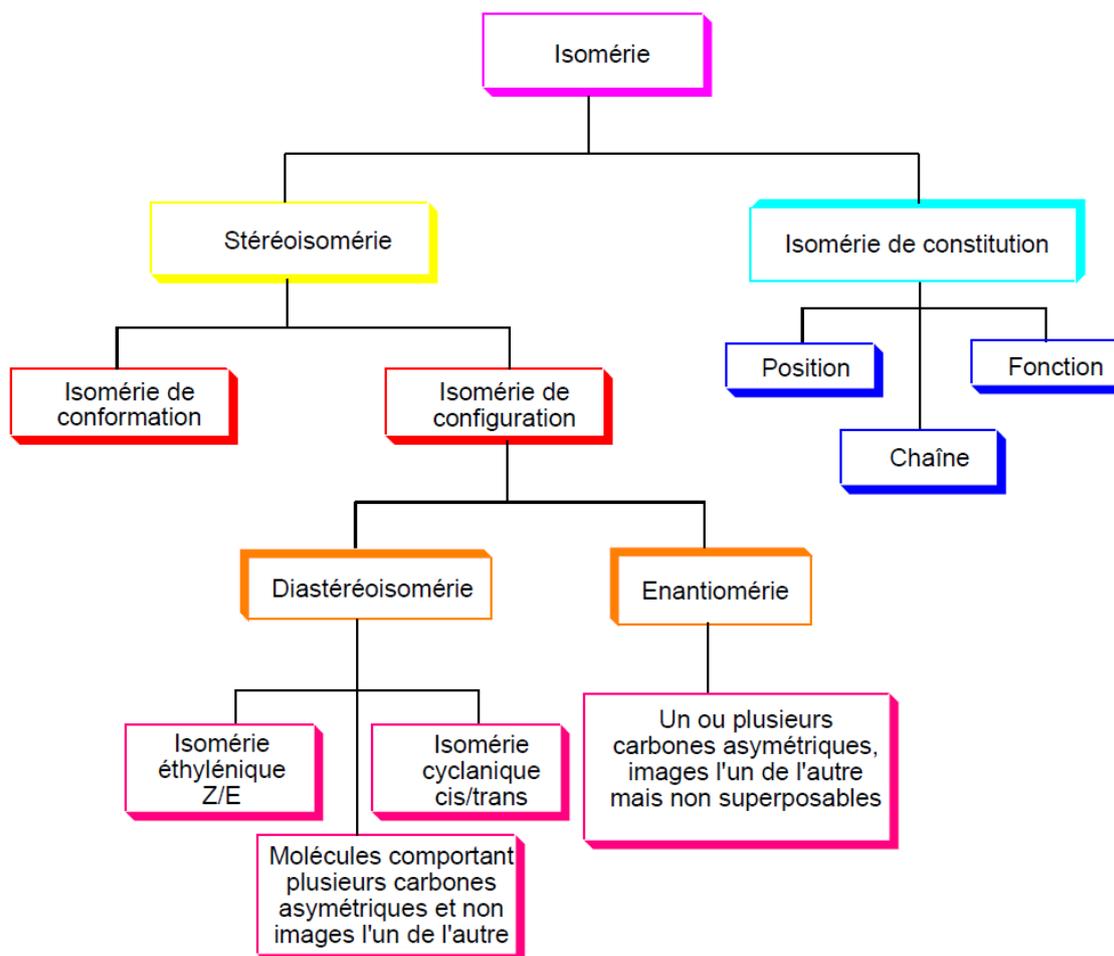
Isoméries et Stéréo-isoméries

La stéréochimie : c'est l'étude des arrangements dans l'espace des atomes d'une structure donnée (constitution bien définie). On appelle stéréo-isomères deux isomères de même constitution qui ne diffèrent que par la disposition des atomes dans l'espace.

I. Classification des isomères

Les **isomères** sont des espèces chimiques de même formule brute qui diffèrent par :

- L'ordre ou la nature des liaisons (isomérisie de constitution),
- Ou par la disposition des atomes dans l'espace (stéréo-isomérisie).



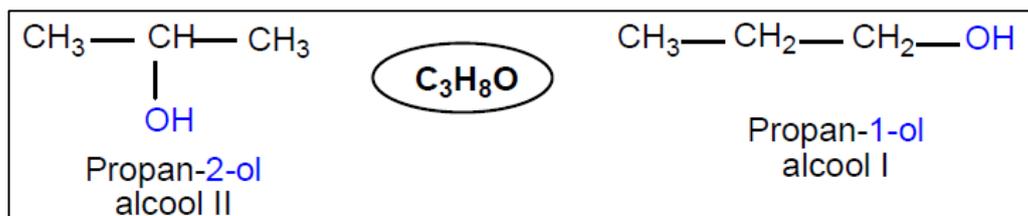
On distingue deux grands types de relations d'isomérisie :

- l'**isomérisie de structure ou de constitution** : deux molécules isomères de structure diffèrent par l'ordre d'enchaînement des atomes individuels, donc par leur formule développée ou semi développée plane.
- la **stéréo-isomérisie** : deux molécules stéréo-isomères présentent les mêmes connexions entre atomes, donc la même formule développée plane, mais diffèrent par l'arrangement **tridimensionnel** des atomes.

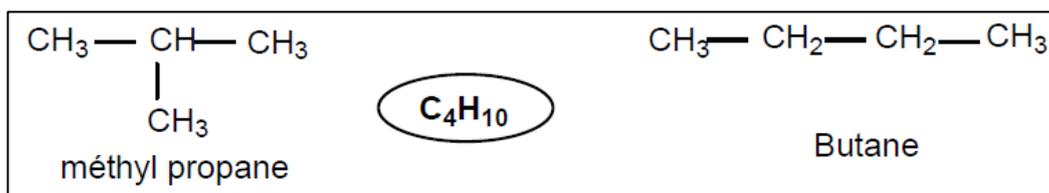
I.1. Isoméries Planes ou Isoméries de Constitutions ou Isoméries Structurales

On appelle **isomères de constitution**, deux molécules qui possèdent la même formule brute mais ont des formules développées planes différentes. Les **isomères** ont des propriétés physiques, chimiques et biologiques différentes. On distingue trois types d'isomérie :

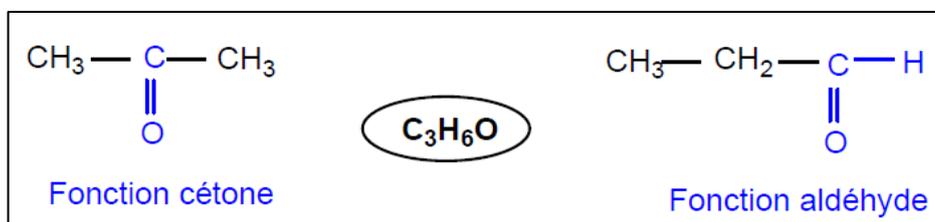
a) Isomérie de position : les isomères de position ont la même fonction, mais le groupement fonctionnel ou une insaturation (une double liaison entre deux carbones) est porté par des carbones différents de la chaîne carbonée :



b) Isomérie de squelette ou de chaîne : L'enchaînement des atomes sur le squelette carbone est différent :

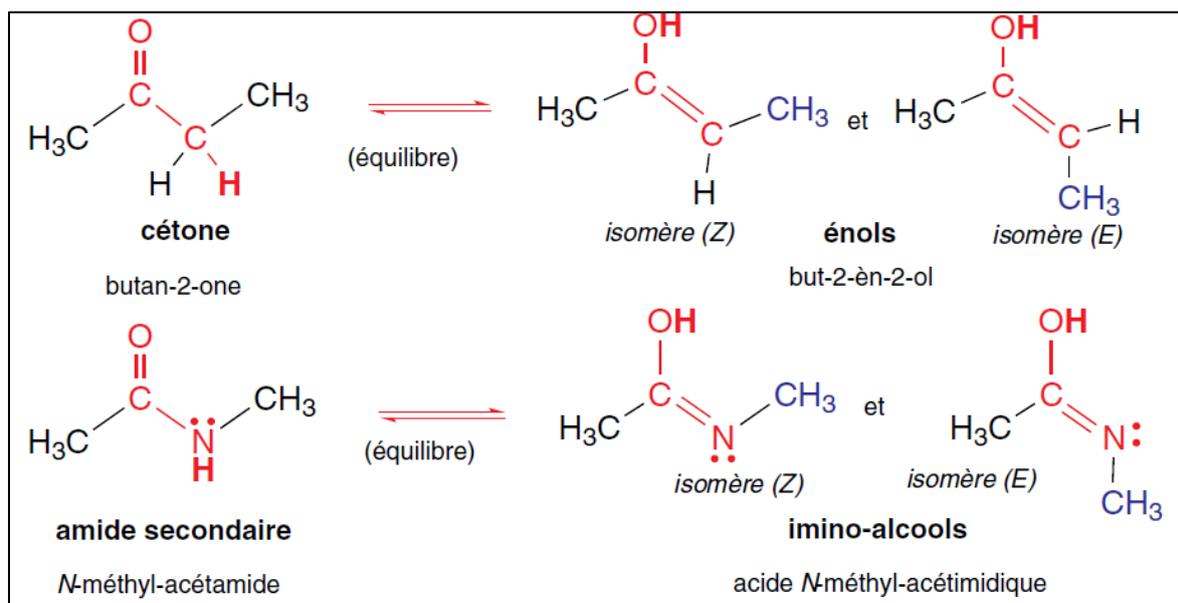


c) Isomérie de fonction : les isomères de fonction ont des groupements fonctionnels différents :



Cas particulier de la tautomérie

Cette isomérie est liée à un équilibre chimique entre deux structures. C'est-à-dire qu'en fonction des conditions physiques et chimiques comme la température, la pression, le milieu acide, neutre ou basique, une structure se transforme en une autre et *vice-versa*. Les formes tautomères sont en équilibre entre elles. Elles résultent souvent d'une prototropie (déplacement intramoléculaire d'un proton d'un atome à un autre). Exemples : Les équilibres céto-énoliques et amide-iminoalcools.



I.2. STÉRÉOISOMÉRIE

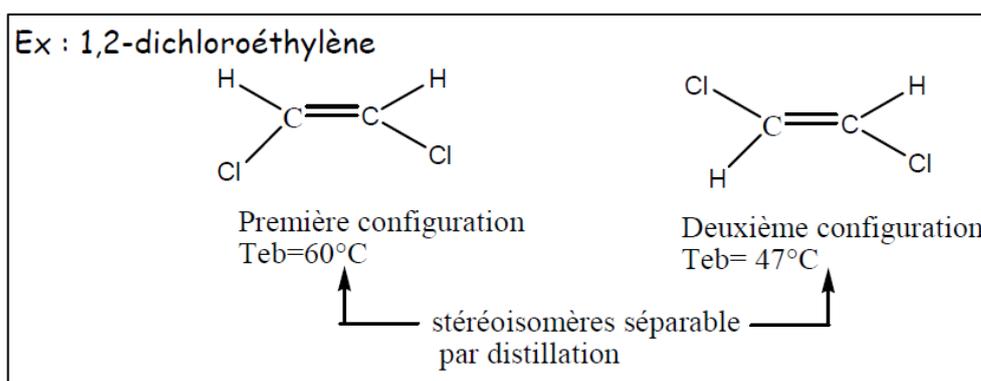
Définitions : Deux molécules sont stéréo-isomères si elles présentent les mêmes connexions entre atomes, donc la même formule développée plane, mais diffèrent par l'arrangement **tridimensionnel (spacial)** des atomes (les molécules ne sont pas superposables dans l'espace).

L'étude de la **stéréo-isomérie** est d'une importance majeure en chimie organique. En effet, deux molécules A et B qui paraissent semblables quand on voit uniquement leur formule semi-développée plane, peuvent avoir des réactivités chimiques ou des activités biologiques totalement différentes en fonction de la disposition des atomes dans l'espace à trois dimensions.

Les stéréo-isomères sont des isomères ayant même formule semi-développée, mais qui diffèrent entre eux par la disposition des atomes dans l'espace. Les stéréo-isomères peuvent être des isomères de configuration ou des isomères de conformation.

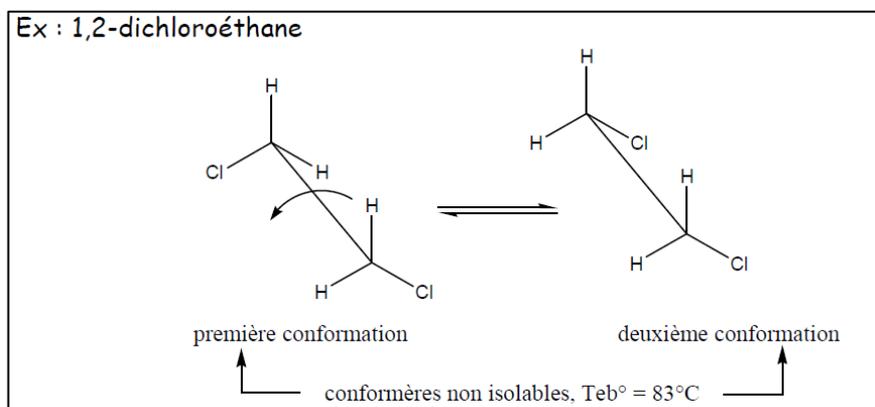
Isomérie de géométrie

❖ **Les isomères configurationnels ou de configuration** d'un composé donné correspondent chacun à une disposition particulière des atomes constituant sa molécule dans l'espace. Il s'agit donc des molécules différentes que l'on peut isoler.



Le passage d'une configuration à une autre nécessite la rupture d'une liaison ensuite sa formation de nouveau. Dans l'exemple ci-dessus c'est la liaison π se trouvant entre les deux carbones.

❖ Les isomères de conformation ou conformères correspondent tous à la même configuration. Donc il s'agit d'une seule molécule. De ce fait les conformères sont non isolables.

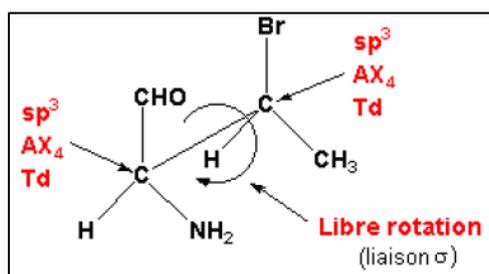


Le passage d'une conformation à une autre s'effectue par simple rotation et sans rupture de liaisons. On distingue deux types de stéréo-isomères de configuration : les **énantiomères** et les **diastéréo-isomères**. Il existe différentes manières de représenter les stéréo-isomères dans l'espace.

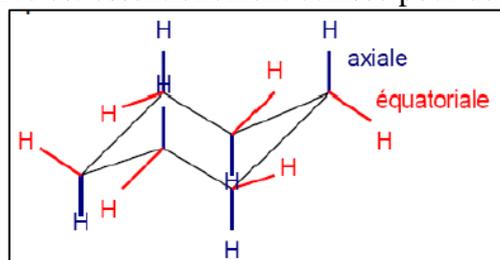
II. Représentation Conventiennelle des molécules organique

Il existe différentes manières de représenter les stéréo-isomères dans l'espace:

II.1. Représentation perspective (ou perspective cavalière)

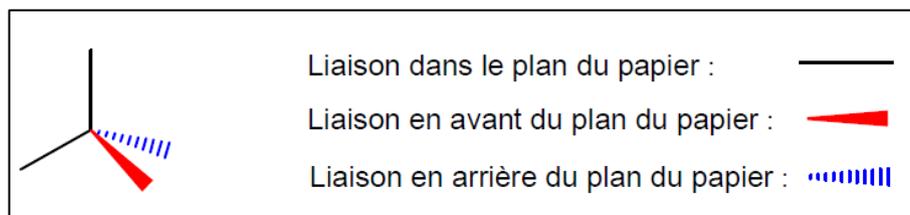


La représentation en perspective est essentiellement utilisée pour des molécules cycliques:



II.2. Représentation projective ou convention de Cram

Elle consiste à représenter une liaison par convention :



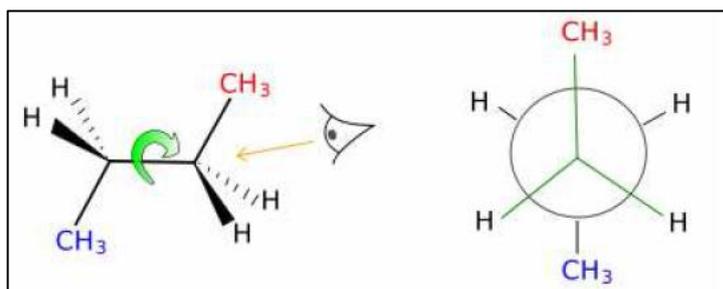
On place généralement la chaîne hydrocarbonée la plus longue dans le plan de la figure.

II.3. Projection de Newman

Dans la représentation de Newman, la molécule est regardée dans l'axe d'une liaison simple C-C entre deux atomes de carbone voisins. 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 proche (de l'observateur) sont représentées par des segments partant du même point, formant des angles de 120° .

*Le second carbone (le plus éloigné de l'observateur), éclipsé par le premier, est représenté par un cercle. Les liaisons de cet atome sont représentées par des segments s'arrêtant à la périphérie du cercle.



La Projection de Newman d'un composé organique permet d'étudier ses différentes conformations (on passe d'un conformère à un autre par rotation autour d'une liaison simple C-C).

II.4. Projection de Fischer

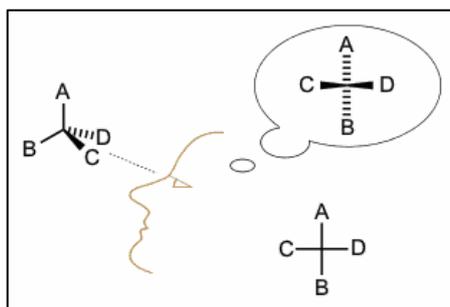
En projection de Fischer, les liaisons sont représentées par des traits pleins verticaux et horizontaux, selon les conventions suivantes :

*Les traits verticaux représentent les liaisons en arrière du plan de la figure.

*Les traits horizontaux représentent les liaisons en avant du plan de la figure.

*La chaîne carbonée la plus longue est placée verticalement et numérotée de haut en bas.

*Le chaînon de plus faible indice (le plus souvent associé au carbone le plus oxydé) est placé en haut.

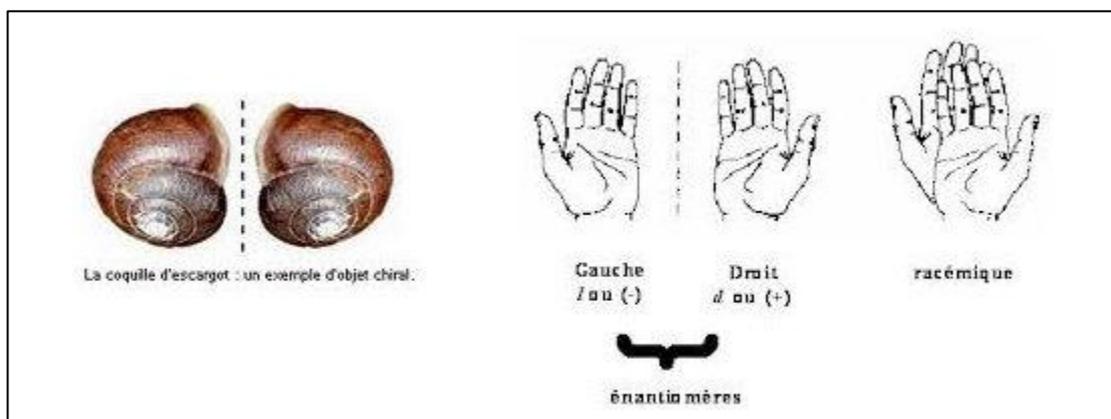


Cette représentation est utilisée, essentiellement en biochimie pour représenter les sucres et les acides aminés.

III. L'énantiométrie

A. Définitions critères de la chiralité

Un objet chiral, en particulier une entité moléculaire chirale, n'est pas superposable à son image dans un miroir plan. C'est le cas de chacune des coquilles d'escargots représentées ci-dessous. La chiralité est une caractéristique intrinsèque d'une entité moléculaire liée à l'absence de certains éléments de symétrie. Le mot chiralité vient du grec « Chèir » qui signifie main (cf. chiromancie). Les molécules dissymétriques ou asymétriques sont donc chirales. En pratique si une molécule présente un plan de symétrie ou un centre de symétrie elle n'est pas chirale on dit qu'elle est achirale.



Une approche historique du concept de chiralité est développée dans la conférence prononcée en 1975 par Vladimir Prelog à l'occasion de l'attribution de son prix Nobel. Elle est intitulée « La Chiralité en Chimie »

III.1. Définition de l'énantiométrie

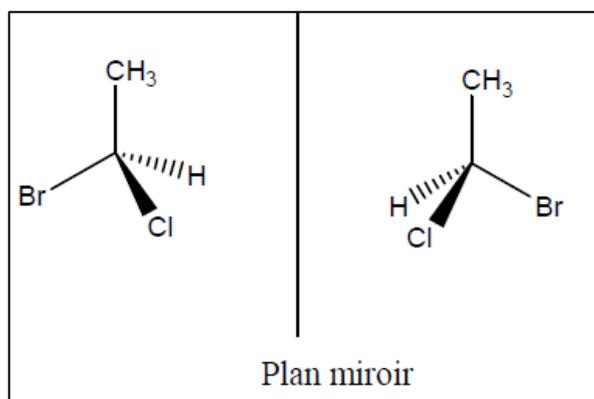
Deux isomères sont appelés **énantiomères** s'ils sont images dans un miroir et non superposables.

Attention: L'énantiométrie est un cas particulier de stéréo-isomérie de **configuration**. Pour conclure que deux molécules sont énantiomères, il faut vérifier d'abord qu'elles ne peuvent être

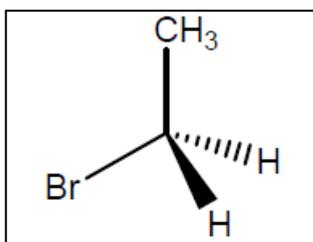
superposables **dans aucune de leurs conformations**. Puis trouver une conformation où elles sont images l'une de l'autre dans un miroir.

III.2. Définition de la chiralité d'une molécule

Lorsqu'on tente de représenter ou de construire un modèle moléculaire du 1-bromo-1-chloroéthane, on s'aperçoit qu'il existe deux possibilités, et que les deux molécules obtenues sont **images l'une de l'autre dans un miroir** (on parle d'images spéculaires). Il s'agit de molécules **différentes** : elles **ne sont pas superposables**. Ces stéréo-isomères de configuration particuliers sont appelés des **énantiomères**.



Une molécule non superposable à son image dans un miroir, c'est-à-dire une molécule qui possède un énantiomère, est dite **chirale**. Ainsi, chacun des deux isomères du 1-bromo-1-chloroéthane écrit précédemment est une molécule **chirale**. Le bromoéthane est une molécule **achirale** (non chirale) car elle est superposable (identique) à son image dans un miroir.



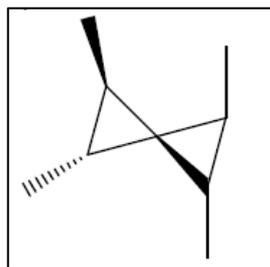
Comment savoir si une molécule est chirale sans dessiner son image dans un miroir ?

« Si une molécule possède, dans l'une de ses conformations, un **plan** ou un **centre** de symétrie, alors elle est achirale. »

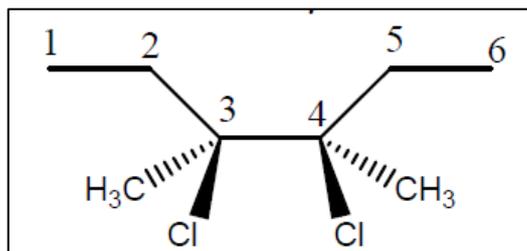
Pour le bromoéthane qui précède, le plan de la feuille est **plan de symétrie**. En effet, le brome, le carbone et le méthyle sont dans ce plan, donc se réfléchissent en eux-mêmes et les deux hydrogènes sont images l'un de l'autre par rapport à ce plan.

Il existe un plan de symétrie **donc** cette molécule **n'est pas** chirale.

Attention: la réciproque de la phrase précédente n'est pas vraie. Une molécule peut être achirale sans posséder ni plan ni centre de symétrie. Par exemple :



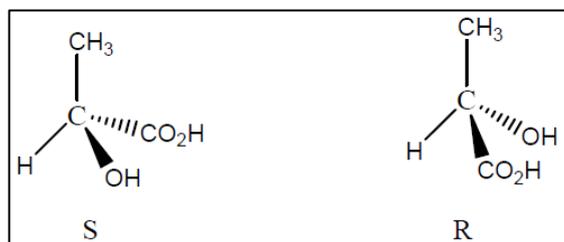
Cette molécule n'a ni plan ni centre de symétrie. Autre exemple : le 3,4-dichloro-3,4-dimethylhexane est achiral.



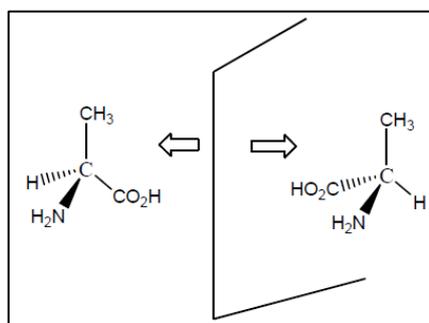
Le plan perpendiculaire à la feuille et passant par le milieu de la liaison entre les carbones n°3 et n°4 est en effet un plan de symétrie pour cette molécule.

III.3. Isomérisme optique

Elle concerne les carbones asymétriques. Il s'agit de 2 molécules différentes, aux propriétés physico-chimiques différentes et qui ont 2 configurations différentes. On parle d'isomère R et S.



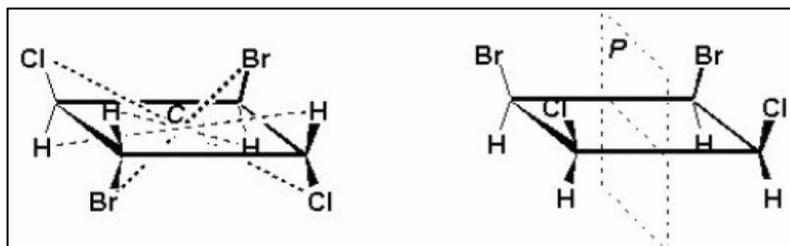
Molécules avec un ou plusieurs carbones asymétriques : Un carbone asymétrique est un carbone portant quatre substituants différents. On parle aussi de centre de chiralité ou de centre stéréogène. Une molécule possédant un seul carbone asymétrique est toujours chirale.



Ces deux molécules sont images l'une de l'autre et ne sont pas superposables, elles sont donc chirales.

Si deux stéréo-isomères de configuration sont images l'un de l'autre dans un miroir plan ce sont des énantiomères ou isomère optique. Dans le cas contraire, on parle de diastéréoisomères.

Certaines molécules possèdent des carbones chiraux, mais sont toutefois superposables à leur image dans un miroir. Les molécules suivantes possèdent plusieurs carbones asymétriques.



Par contre, elles possèdent aussi un **centre de symétrie** ou un **plan de symétrie**. Posséder un centre de symétrie ou un plan de symétrie implique qu'une molécule pourra **toujours** être superposée à son image dans un miroir.

B. Activité optique

La plupart des énantiomères possèdent des propriétés physicochimiques identiques (capacité calorifique, températures de fusion et d'ébullition, masse volumique...), à l'exception de leur pouvoir rotatoire.

Deux énantiomères purs font dévier le plan de la lumière polarisée d'une valeur égale mais en sens opposé. On dit que ces molécules sont **optiquement actives** ou **douées de pouvoir rotatoire** :

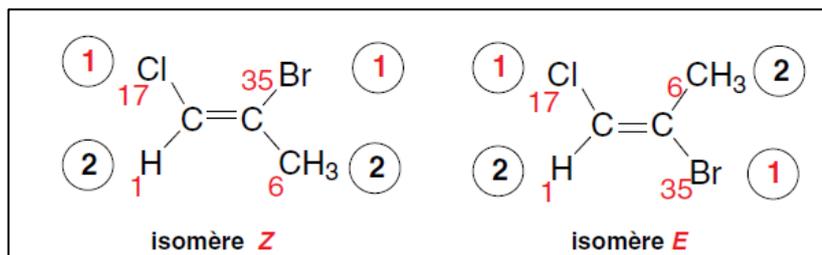
- ❖ L'énantiomère faisant tourner le plan de polarisation de la lumière vers la droite est dit dextrogyre, note (**d**) ou (+); (« qui tourne à droite », en latin dextro : droite).
- ❖ celui faisant tourner le plan vers la gauche est dit lévogyre, note (**l**) ou (-) ; (« qui tourne à gauche », en latin laevus : gauche.).
- ❖ Un **mélange racémique** est optiquement inactif car il contient les deux énantiomères en quantité équimolaire et a un pouvoir rotatoire nul. Le "racémique" est noté (\pm) $\alpha = 0$.

VI. Règles de Cahn-Ingold-Prelog (C.I.P.)

La façon dont les énantiomères s'organisent dans l'espace permet d'attribuer par convention une **configuration** dite **absolue** à chacun d'eux. Ces configurations sont dites le plus souvent *R* (*rectus*) ou *S* (*sinister*). En chimie des sucres et des acides aminés, ces configurations sont quelques fois dites L ou D. Dans tous les cas, la nature de la configuration adoptée par convention, sur la base d'un classement par rang de priorité des substituants (règles de Cahn, Ingold et Prelog), est indépendante du pouvoir rotatoire mesuré expérimentalement (un énantiomère de configuration *S* peut être lévogyre ou dextrogyre et inversement).

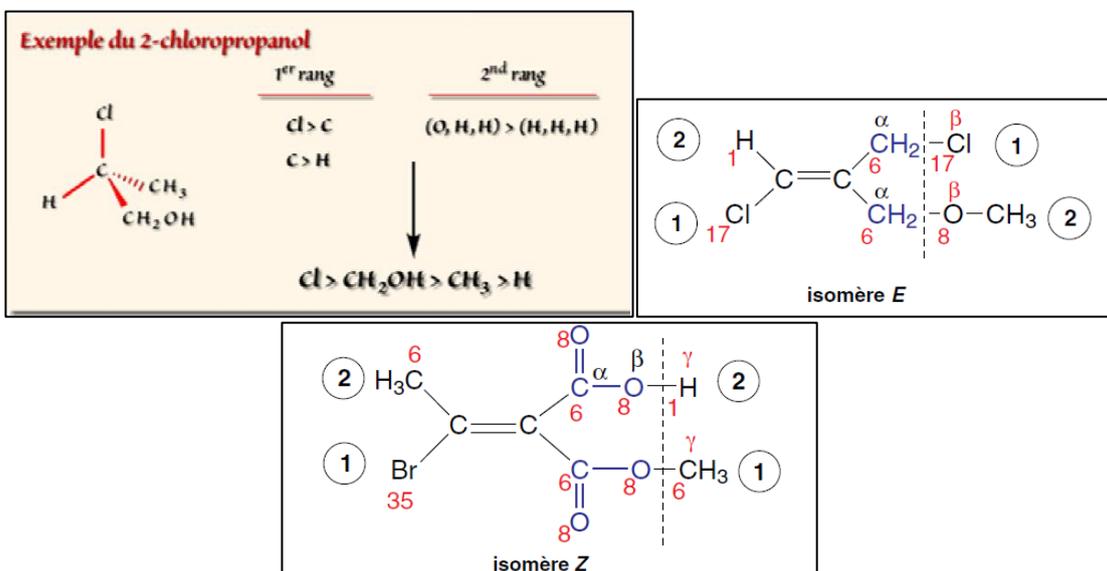
Les règles qui permettent de déterminer l'ordre de priorité des quatre substituants sont les suivantes :

*La priorité des atomes diminue avec leur numéro atomique Z ($\text{Br} > \text{F} > \text{C} > \text{H}$).

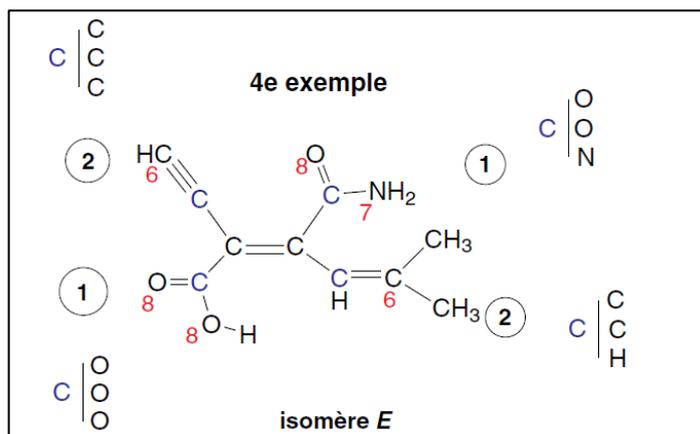


*Pour deux atomes isotopes, la priorité diminue avec la masse ($\text{D} > \text{H}$).

*Si les atomes directement attaches a un centre chiral sont identiques, on compare alors les atomes de 2^{ème} rang.



*Les doubles ou triples liaisons sont décomposées en 2 ou 3 liaisons simples.

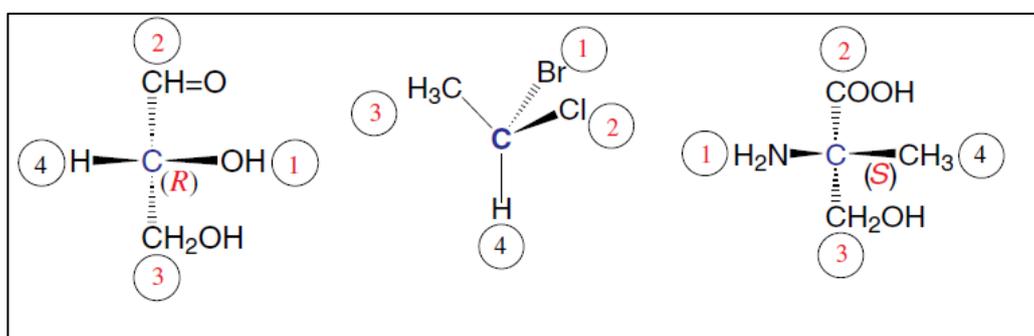
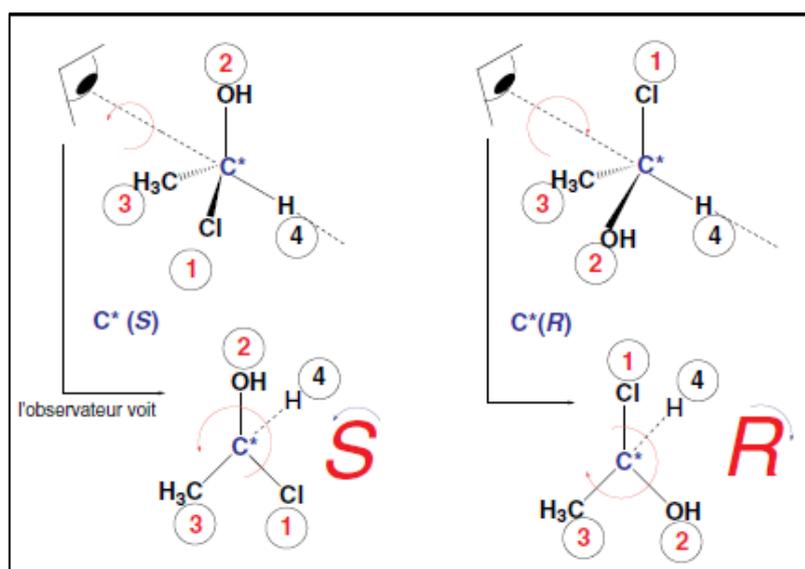


V. Configuration absolue (nomenclature *R* et *S*)

La difficulté rencontrée par les chimistes du début du siècle dernier pour définir les configurations des carbones asymétriques dans les molécules a conduit *Robert S. Cahn, Christopher Ingold et Vladimir Prelog*, trois chimistes, à définir des règles permettant de classer ces carbones selon leur *configuration* dite absolue en série *R* (du latin *rectus*, à droite) et en série *S* (du latin *sinister*, à gauche), Les règles à appliquer pour y parvenir sont les suivantes :

1. ordonner les substituants du carbone asymétrique selon leur ordre de priorité.
2. regarder ensuite le triangle formé à partir des substituants classés 1, 2 et 3 selon leur ordre de priorité, de telle sorte que le quatrième substituant soit situé derrière le plan de ce triangle, par rapport à l'observateur. Si toutes ces conditions sont respectées, le sens de la rotation qui permet de passer du carbone 1 au carbone 2 donne la configuration du carbone asymétrique.

*Lorsque la rotation s'effectue dans le sens des aiguilles d'une montre (vers la droite) le carbone est dit de configuration absolue *R*. Dans le cas contraire, vers la gauche, le carbone asymétrique est dit de configuration absolue *S*.



IV. Isométrie géométrique & Diastéréoisométrie

Les diastéréoisomères sont des stéréo-isomères de configuration qui ne sont pas image l'un de l'autre dans un miroir. Les diastereoisomeres, a la différence des énantiomères, ne possèdent pas les mêmes propriétés physico-chimiques ; ils peuvent donc être plus facilement séparés par distillation, recristallisation ou chromatographie.

La diastéréoisométrie peut être due, soit à :

*Présence d'une double liaison.

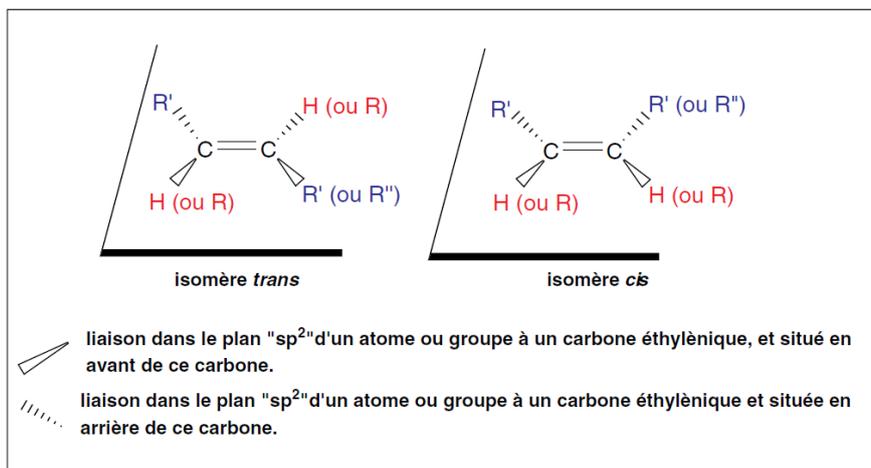
*Existence de plusieurs carbones asymétriques.

IV.1. Isométrie géométrique des éthyléniques

Ce type d'isométrie est directement lié aux composés formés à partir de doubles liaisons. Il est la conséquence du blocage de la rotation autour de la liaison π des carbones éthyléniques $>C=C<$, mais aussi du carbone et de l'azote dans la fonction imine $>C=N-$ et ses dérivées

Ancienne nomenclature :

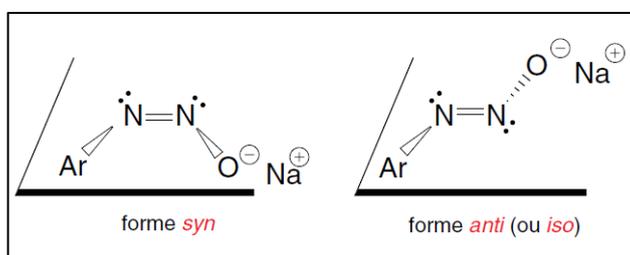
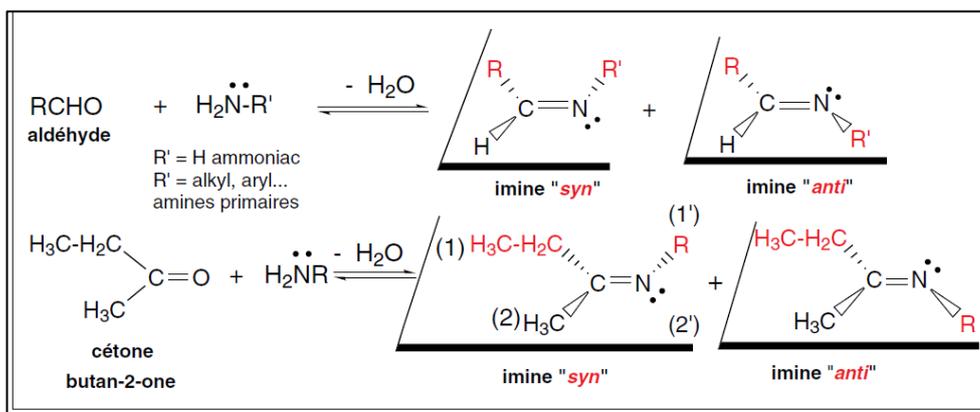
Si l'on considère les isomères qui a deux hydrogènes ou deux groupes identiques disposés sur chaque carbone sp^2 , différents des deux autres substituants de ces carbones, et du même côté de la double liaison, est appelé isomère « *cis* », et l'autre, qui a les deux hydrogènes ou groupes de même nature, de part et d'autre de la double liaison est appelé isomère « *trans* ».



Ce type d'isométrie se retrouve dans les composés qui ont une double liaison $>C=N-$, présente dans les imines, les oximes, les hydrazones, les semicarbazones et thiosemicarbazones. Dans ce cas, le doublet libre de l'azote joue le rôle d'un 4^{ème} substituant. Lorsque les groupes R et R', dans les imines, R et OH dans les oximes, R et NHR' dans les hydrazones, et R et NHCONH₂ dans les semicarbazones, sont du même côté de la double liaison, l'isomère correspondant est dit « *syn* »,

dans le cas contraire, il est dit « *anti* », ce sont donc les équivalents des termes *cis* et *trans* utilisés seulement pour les éthyléniques.

Les composés diazoïques présentent aussi des formes *syn* et *anti* :



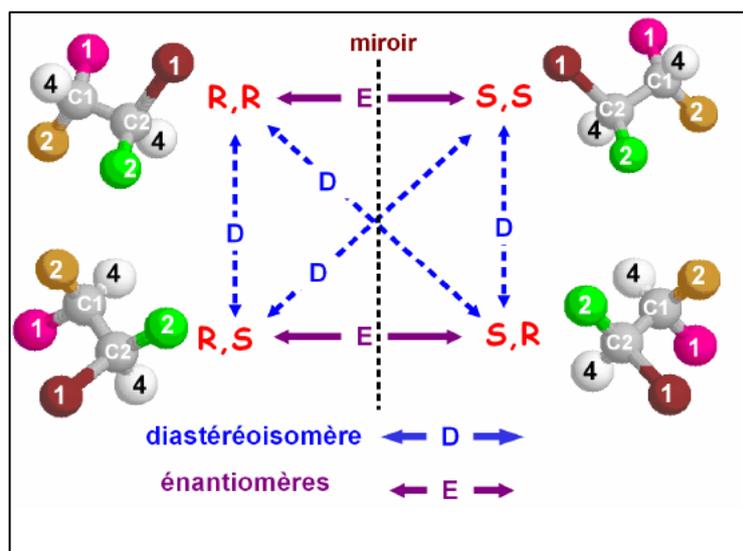
Les isomères géométriques *E* et *Z*

Lorsque les deux substituants classés premiers sont du même côté de la double liaison, l'isomère est dit *Z* (de l'allemand, « *zusammen* », ensemble), et dans le cas contraire, l'isomère est dit *E* (de l'allemand « *entgegen* », opposé).

IV. 2. Molécules comportant plusieurs C*

La diastéréoisomérisation est dû à la présence de 2 (ou plus) C* dans une molécule. De telles molécules sont fréquentes dans la nature et notamment dans les composés naturels: sucres, acides aminés...

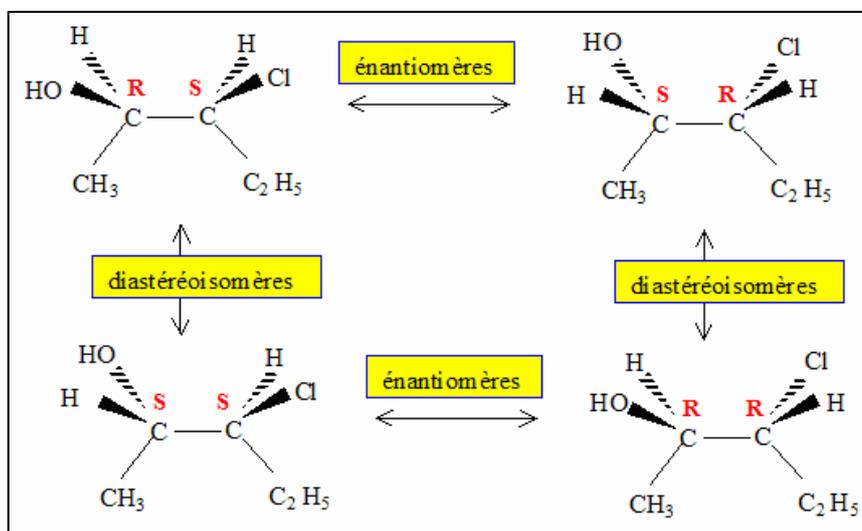
Une molécule contenant **plus d'un carbone asymétrique n'est pas nécessairement chirale**. Pour une structure donnée, il n'existe qu'une molécule image dans un miroir ; les autres structures possibles sont des diastéréoisomères.



Quand une molécule possède plusieurs carbones asymétriques, on prévoit 2 configurations possibles pour chacun. Il peut donc exister 2^n stéréo-isomères. Cette règle permet de prévoir le **nombre maximal de stéréo-isomères**, mais si certains substituants sont identiques ce nombre maximal ne sera pas atteint (car le nombre d'arrangements possible est plus petit).

Règle : si une molécule contient n carbones asymétriques, le nombre de stéréo-isomères est 2^n (des éléments de symétrie interne diminuent ce nombre).

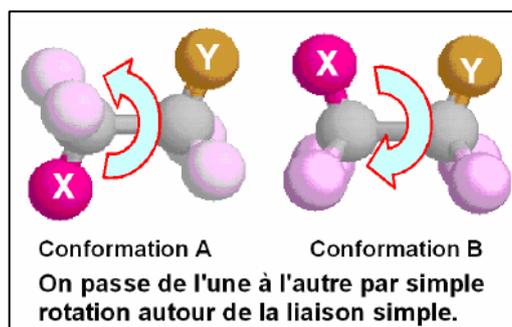
Nomenclature R/S pour une molécule à 2C* :



VI. 3. ISOMÉRIE de CONFORMATION

Deux conformères représentent la même molécule, dans des dispositions spatiales et état d'énergie différents. Le passage d'une conformation à une autre se fait par simple rotation autour d'une liaison simple (liaison L), sans rupture de liaison. Ce passage ne nécessite que quelques KJ et se fait rapidement à température ambiante et le même composé existe successivement sous différentes conformations en équilibre entre elles.

D'une manière générale, les différents conformères d'une même molécule ne constituent pas des espèces chimiques distinctes. En effet, la faible barrière énergétique qui les sépare, ne permet pas de les séparer dans les conditions ordinaires (25°C, 1 atm).



L'isomérisation de conformation, c'est-à-dire la possibilité que les molécules peuvent subir des déformations (de longueurs ou d'angle de liaisons) sans que leurs liaisons se cassent, a une énorme importance dans le vivant :

- Les réactions de synthèse des protéines
- Les réactions de duplication de l'ADN
- L'efficacité des enzymes
- Les mécanismes biocatalytiques

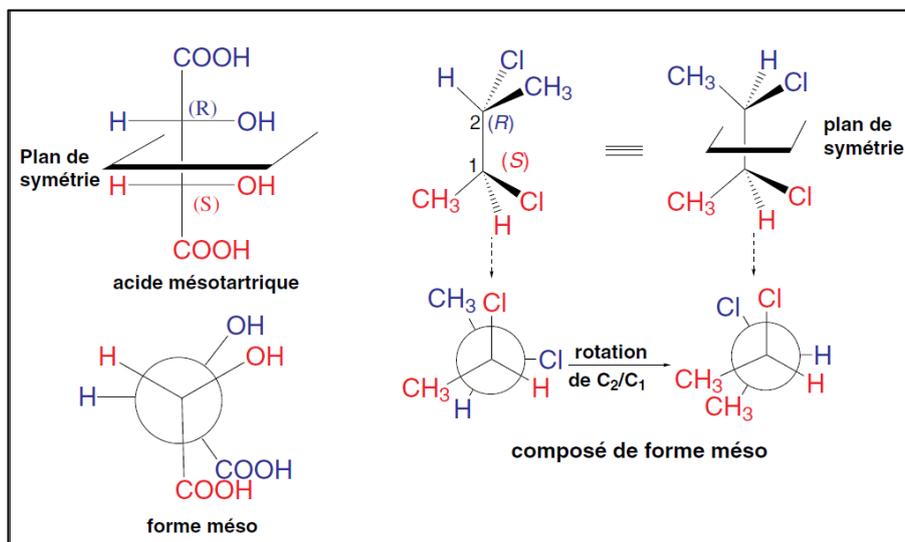
Certains composés d'intérêt thérapeutique peuvent toutefois se révéler davantage actifs sous l'une ou l'autre de leurs conformations.

VII. Formes *méso*, *érythro* et *thréo*

VII. 1. Forme *méso*

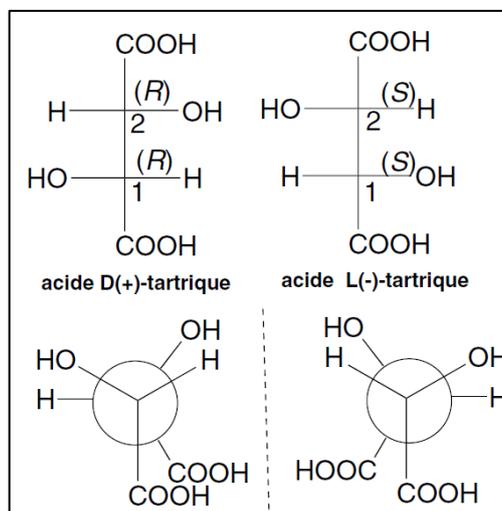
C'est un stéréoisomère qui possède au moins deux centres chiraux, et un plan ou un centre de symétrie moléculaire pour l'une de ses conformations. Il est inactif par compensation interne sur la lumière polarisée rectilignement (optiquement inactif). Il est achiral.

- Composés de structures C(abc)-C(abc) où a, b, c représentent des groupes substituants différents entre eux. a peut représenter H, b, COOH et c, OH. Les deux carbones asymétriques portent les mêmes substituants.



On observe que dans la forme *méso*, en représentation de *Newman*, les substituants du carbone 1 éclipsent les mêmes substituants du carbone 2.

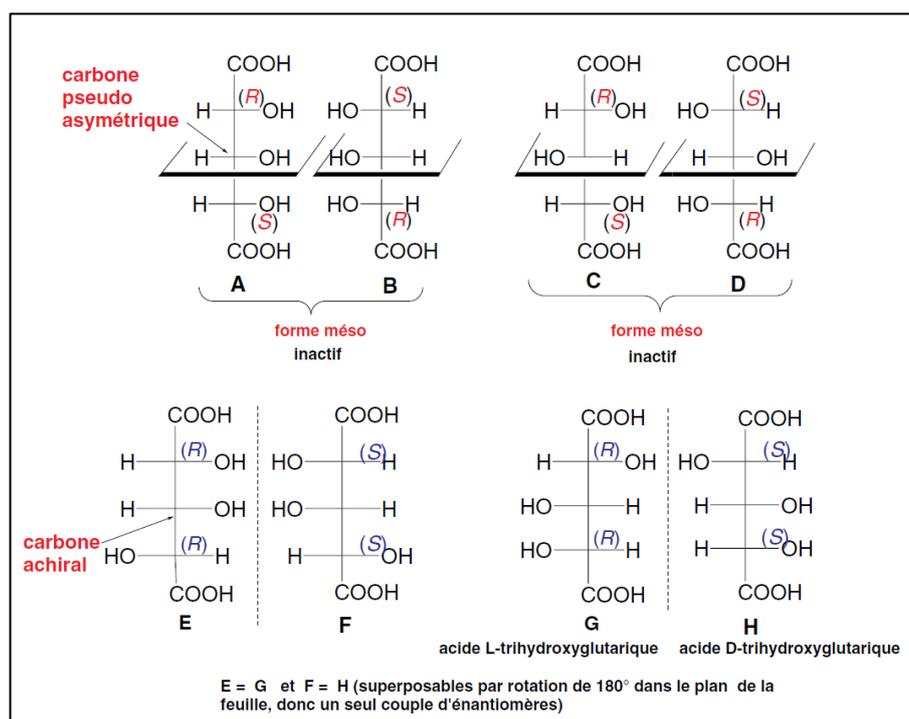
Attention : certains composés de structure C(abc)-C(abc) semblent a priori posséder un centre de symétrie comme dans l'exemple suivant. Cette impression ne doit pas faire oublier la convention de *Fischer*. Par exemple, les deux groupes COOH dans les acides (D)- et (L)-tartriques sont en arrière de la représentation, et non de part et d'autre de celle-ci comme l'exige la présence d'un centre de symétrie. Les acides D- et L-tartriques forment un couple d'énantiomères.



Composés de structure C(abc)-C(ab)-C(abc)

Pour les composés de structure C(abc)-C(ab)-C(abc), il existe a priori 8 stéréoisomères représentés dans la figure si dessous. Les composés A et B d'une part et C et D, d'autre part, sont des composés *méso* dans la mesure où ils admettent tous un plan de symétrie perpendiculaire à la chaîne carbonée qui contient les groupes H et OH du carbone central (images d'eux-mêmes dans un miroir). Ce sont donc des composés achiraux.

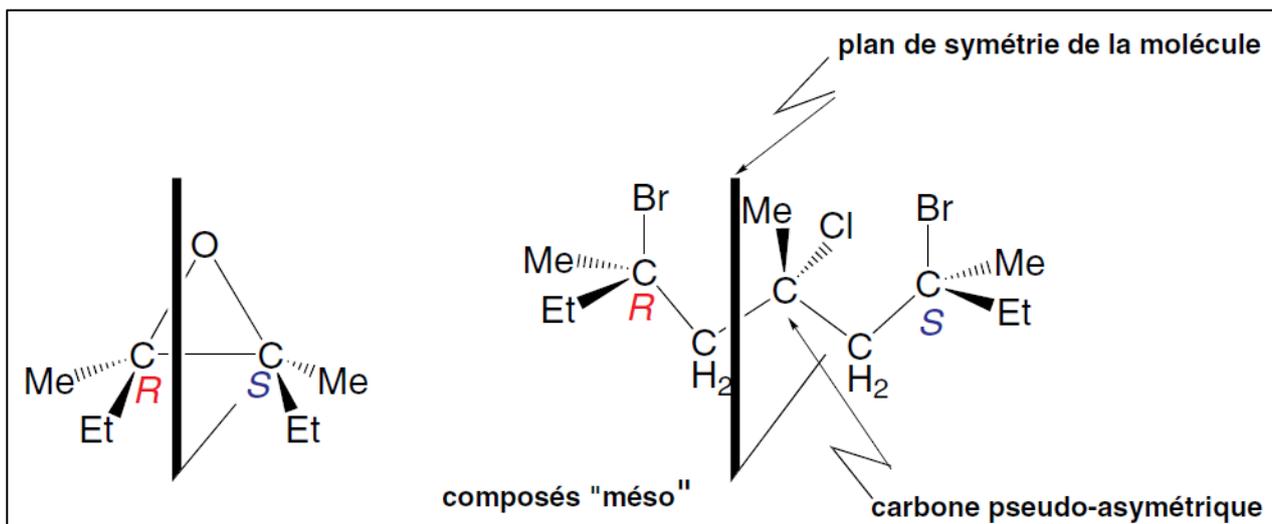
En retournant B de 180° dans le plan de la feuille, on obtient A. Il en est de même de C et D. Il n'existe donc que deux composés *méso*. Le carbone central de ces composés a un caractère particulier, il possède deux groupes chimiques identiques C(H)(OH)-COOH, donc ce carbone devrait être achiral, mais dans la mesure où il existe une inversion de configuration de ces groupes (*R*) et (*S*), on dira qu'il s'agit d'un carbone *pseudo*-asymétrique. Pour définir sa configuration *R* ou *S*, il faut savoir que, par convention, un carbone de configuration *R* est prioritaire par rapport à un carbone de configuration *S*. Si ces deux configurations étaient les mêmes, le carbone serait achiral. Le carbone *pseudo*-asymétrique des composés A et B, de forme *méso* a donc une configuration *R*



Les structures E et G représentent un même composé dans la mesure où une rotation de l'un d'eux de 180° dans le plan de la feuille conduit à la représentation de l'autre. Il en est de même de F et H. Il reste donc uniquement deux composés symétriques par rapport à un plan, par exemple G et H c'est-à-dire un couple d'énantiomères (acides trihydroxyglutariques D et L). Il faut remarquer que le carbone central dans ces cas est un carbone achiral car les deux groupes C(H)(OH)-COOH ont des configurations identiques (*R, R* ou *S, S*).

Les structures de type C(abc)-C(ab)-C(abc) n'admettent donc que deux formes *méso* et un couple d'énantiomères soient 4 stéréoisomères et non 8.

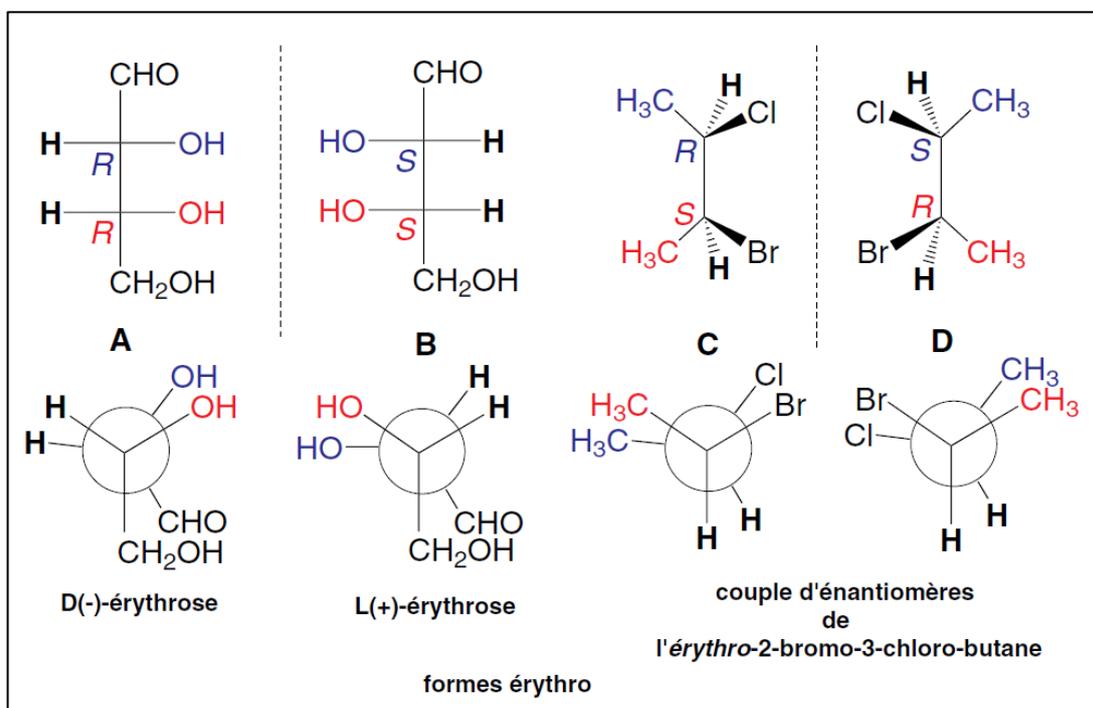
Deux autres exemples de composés *méso* : un dérivé de l'oxirane, hétérocycle oxygéné à trois chaînons, et l'autre un composé acyclique dans lequel les deux centres chiraux sont éloignés de trois carbones. Le carbone central est *pseudo*-asymétrique.



VII.2. Forme érythro

Le préfixe « érythro » est donné à des couples d'énantiomères qui disposent de deux carbones asymétriques adjacents portant deux groupes identiques et qui ont des conformations éclipsées qui rappellent celles des L(+)- et D(-)-érythroses.

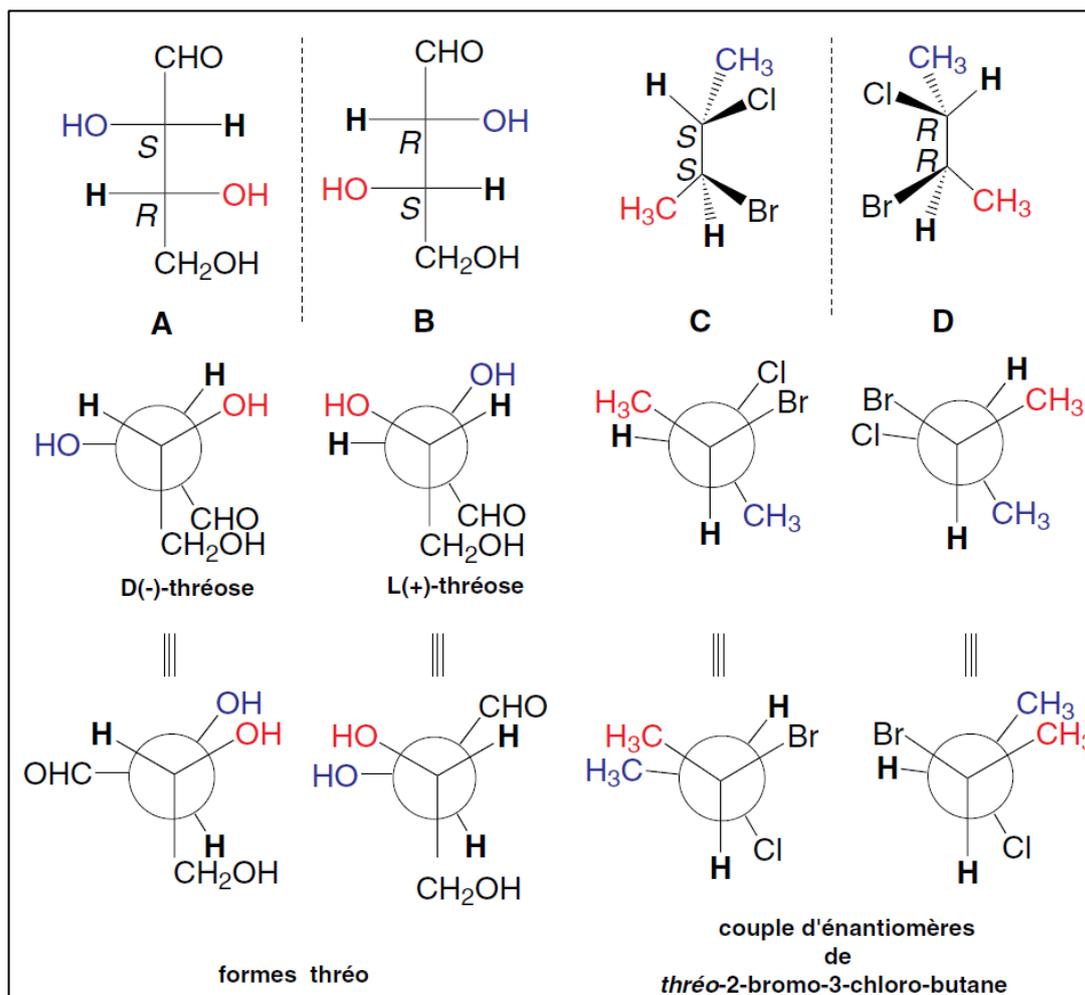
Dans l'érythro, et d'une manière plus générale, dans les composés de forme érythro, en représentation de *Newman*, deux groupes du premier carbone asymétrique éclipsent deux groupes identiques du second carbone asymétrique. Si le troisième substituant de chaque carbone était le même, il y aurait alors un plan de symétrie dans la molécule, l'érythro deviendrait *mésos*.



VII. 3. Forme *thréo*

Le préfixe « *thréo* » est donné à des couples d'énantiomères qui disposent de carbones asymétriques adjacents portant deux groupes identiques et qui ont des conformations éclipsées qui rappellent celles des D(-) et L(-)-thréoses.

Dans le *thréo*, et d'une manière générale dans les composés de forme *érythro*, en représentation de *Newman*, il n'existe aucune conformation qui permette que deux groupes identiques du premier carbone asymétrique éclipsent les groupes identiques du second carbone asymétrique.



Références & Bibliographie conseillée

- <http://personnel.univ-reunion.fr/briere/>
- cecnbouvier.educanet2.ch/chimie4os/stereoisomeresepl.pdf
- http://www.orgapolym.com/accueil_caco.html
- <http://fr.wikipedia.org/wiki/Isom%C3%A9rie>
- **McMurry, John**, Chimie organique - les grands principes, Dunod, 2000.
- **Solomons, Graham et Fryhle, Craig**, Chimie organique, Dunod. 7eme edition, 2000.
- **Arnaud, Paul**, Cours de chimie organique, Dunod, 18e edition, 2009.