

Constitution et cohésion de la matière – Chapitre 4 : Isomérisation en chimie organique

Introduction

I. Notions d'isomérisation

1. Isomérisation de constitution
2. Principales représentations planes des structures tridimensionnelles
3. Stéréoisomérisation

II. Analyse conformationnelle d'alcane linéaires

1. Étude de la molécule d'éthane
2. Étude de la molécule de butane

III. Analyse configurationnelle

1. Chiralité, énantiomérisation et atome de carbone asymétrique
2. Descripteurs stéréochimiques de Cahn, Ingold et Prelog (CIP) : *R* et *S* et règle CIP
3. Diastéréoisomérisation : cas des molécules possédant deux (ou plus) atomes de carbone asymétriques
4. Diastéréoisomérisation : cas de la double liaison C = C – Stéréodescripteurs *Z* et *E*

IV. Quelques représentations utiles en SVT (hors programme en chimie)

V. Propriétés physiques et chimiques des énantiomères et des diastéréoisomères

1. Analyse documentaire
2. Retour sur les propriétés chimiques et biologiques de deux énantiomères

Extrait du programme de BCPST 1

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

Ce qu'il faut retenir de ce chapitre

Savoirs	Savoir-faire
Représentations : Les conventions de la projection de Cram et de Newman Isomérisation et stéréoisomérisation : Isomérisation de constitution : isomérisation de chaîne, isomérisation de famille fonctionnelle.	Représenter une molécule dans les deux types de représentation (Cram et Newman) et passer d'une représentation à une autre. Déterminer la relation d'isomérisation entre deux isomères de constitution. Discuter de la stabilité relative de plusieurs conformations d'un alcane en justifiant et tracer une courbe d'énergie potentielle en fonction d'un paramètre bien choisi.

Stereoisomerie :

Définition : stéréoisomérisation, conformation, conformère, barrière de rotation, conformation décalée et éclipsée, configuration, chiralité, énantiomérisation, énantiomère, carbone asymétrique, diastéréoisomérisation, diastéréoisomère.

Descripteurs stéréochimiques *R* et *S*, règles de CIP.

Diastéréoisomérisation de la double liaison : stéréodescripteurs *E* et *Z*

Repérer les atomes de carbone asymétriques.

Reconnaître une molécule chirale avec ou sans carbone asymétrique et dessiner son énantiomère.

Savoir repérer les molécules achirales à l'aide d'un plan de symétrie ou d'un centre de symétrie.

Savoir combien de stéréoisomères possède une molécule.

Déterminer le stéréodescripteur d'un carbone asymétrique (*R/S*).

Savoir dessiner la projection de Cram d'une molécule connaissant ses stéréodescripteurs.

Identifier les relations de stéréoisomérisation.

Représenter tous les stéréoisomères d'une molécule.

Reconnaître un composé méso.

Nommer les diastéréoisomères *E/Z*.

Interpréter l'importance de la structure spatiale par des exemples pris dans le domaine du vivant.

Comparer les propriétés de deux stéréoisomères de configuration, en milieu chirale et non chirale.

Ordres de grandeur

Ordre de grandeur des barrières de rotation autour des liaisons simple C – C des molécules usuelles : 10 kJ.mol⁻¹

Ordre de grandeur des barrières de rotation autour des liaisons double C = C des molécules usuelles : 100 kJ.mol⁻¹

Extraits du rapport de jury du concours AGRO-VETO

- La représentation de Cram est mal maîtrisée par de nombreux candidats. Un minimum de perspective doit être respecté.
- Les représentations de Newman sont, le plus souvent, erronées.
- Tous les candidats n'ont pas la même faculté à appréhender les structures spatiales et tous ne choisissent pas non plus la meilleure façon de représenter une molécule pour déterminer ou illustrer sa stéréochimie. Ce choix peut s'avérer déterminant et mérite qu'on y consacre un instant avant de se lancer, bille en tête, dans l'application des règles de Robert CAHN, Christopher INGOLD et Vladimir PRELOG. Bien souvent, il s'agit d'utiliser la représentation de Donald CRAM en formule topologique, en plaçant la plus longue chaîne contenant les stéréocentres dans le plan du tableau.
- La plupart des candidats connaissent les règles de détermination de la configuration des stéréocentres. En revanche, les représentations des molécules dans l'espace laissent encore à désirer.
- Notons que les sujets, de plus en plus fréquemment inspirés par des synthèses publiées au XXIème siècle, font souvent état de la configuration des réactifs et des produits, quand bien même elle n'est pas impliquée ni touchée par les réactions envisagées. Il faut donc s'entraîner à écrire les molécules en écriture topologique avec représentation de Donald CRAM.
- Les ordres de priorité CIP sont exigés pour justifier la configuration absolue de chaque carbone asymétrique.
- La quasi-totalité des candidats oublie de vérifier que les molécules proposées ne possèdent aucun élément de symétrie et affirme à tort qu'une molécule qui comporte deux carbones asymétriques possède forcément 4 stéréoisomères de configuration.

I. Notions d'isomérisation

1. Isomérisation de constitution

Définitions :

Isomères : Des isomères sont des molécules ayant la même formule brute mais qui diffèrent soit :

- par l'ordre et/ou la nature des liaisons (isomères de constitution),
- par la disposition des atomes dans l'espace (stéréoisomère)

Isomères de constitution : Deux isomères de constitution possèdent la même formule brute mais leur formule développée diffère. Ils diffèrent par l'ordre et/ou la nature des liaisons.

a. Isomère de chaîne

Définition :

L'**isomérisation de chaîne** est une isomérisation de constitution pour laquelle l'enchaînement des atomes de carbone diffère.

b. Isomérisation de position

Définition :

L'**isomérisation de position** est une isomérisation de constitution pour laquelle le groupe caractéristique, identique, n'a pas la même position dans les molécules isomères.

c. Isomérisation de famille fonctionnelle

Définition :

L'**isomérisation de famille fonctionnelle** est une isomérisation de constitution pour laquelle les molécules isomères ne possèdent pas le même groupe caractéristique.

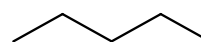


Exercice d'application 1

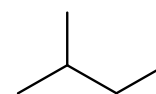
Des isomères de constitution ont des propriétés physico-chimiques différentes.

Exemples : C_5H_{12}

pentane

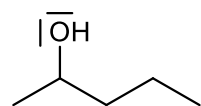


2-méthylbutane

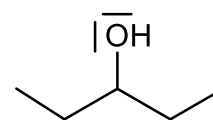


Exemples : $C_5H_{12}O$

pentan-2-ol

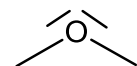


pentan-3-ol

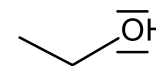


Exemples : C_2H_6O

méthoxyméthane



éthanol



2. Principales représentations planes des structures tridimensionnelles

Une molécule a souvent une géométrie en trois dimensions. Nous pouvons représenter ces molécules grâce à des modèles moléculaires (figure 1).

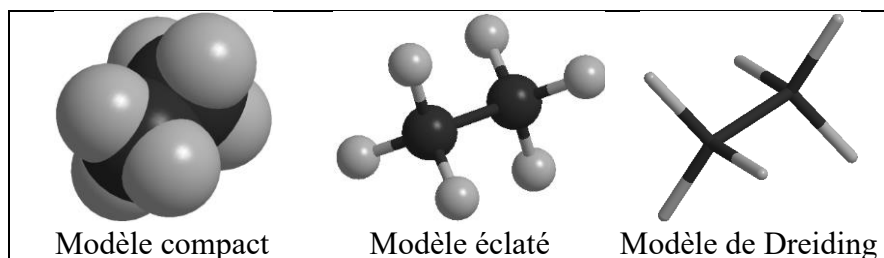


Figure 1 : Modèles moléculaires

Certains modes de représentation permettent de rendre compte de la géométrie tridimensionnelle de la molécule tout en les représentant dans un plan.

a. Représentation de Cram

Conventions de la représentation de Cram

- Liaison entre deux atomes situés dans le plan de la figure.
- ▲ Liaison entre un atome situé dans le plan de la figure (pointe du triangle) et un atome situé en avant de ce plan.
- Liaison entre un atome situé dans le plan de la figure (pointe du triangle) et un atome situé en arrière de ce plan.

Ainsi la molécule de méthane CH_4 représenté à l'aide d'un modèle éclaté se dessine en représentation de Cram comme sur la figure 2.

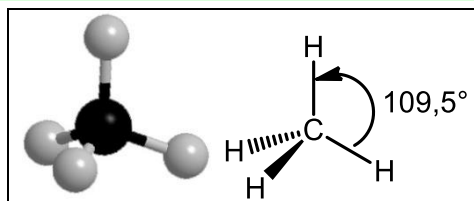


Figure 2 : Modélisation du méthane



Une représentation de Cram doit respecter impérativement la géométrie tétraédrique de l'atome de carbone central ; ci-dessus, l'atome d'hydrogène pointant vers le haut de la feuille, les trois autres atomes d'hydrogène doivent pointer vers le bas de la feuille.

b. Représentation en projection de Newman

La projection de Newman est particulièrement bien adaptée pour représenter la position relative des atomes portés par deux atomes de carbone consécutifs. Pour cette projection, on imagine que la liaison $\text{C} - \text{C}$ séparant les deux atomes que l'on veut particulariser porte un disque opaque qui empêche de voir une partie des liaisons placées derrière ce disque.

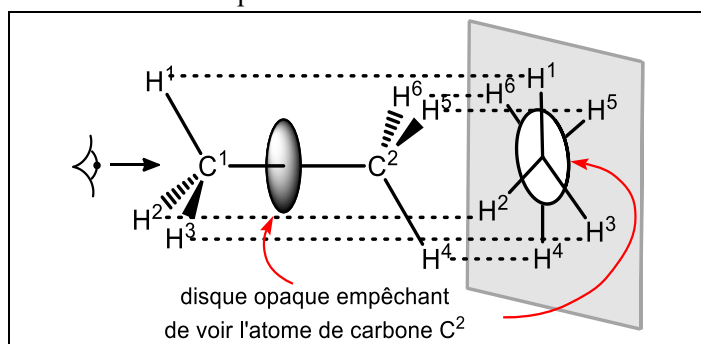


Figure 3 : Projection de Newman de la molécule d'éthane

C'est Donald James Cram (chimiste américain, 1919-2001) qui a introduit une méthode de représentation utile notamment pour figurer la géométrie tétraédrique dans un plan.

Pour une molécule donnée, de nombreuses représentations de Cram sont possibles. La représentation facilitant le plus le dessin et sa lecture, est celle plaçant le plus d'atomes possibles dans le plan de la feuille.

Melvin Spencer Newman (chimiste américain, 1908-1993) a proposé de projeter une molécule organique dans un plan, suivant l'axe d'une liaison entre deux atomes de carbone. La représentation ou projection de Newman est le résultat de cette projection.



Exercice d'application 2

3. Stéréoisomérisation

Définitions

Stéréochimie : la stéréochimie est l'étude de la position spatiale des différents atomes au sein d'une molécule. Elle se décompose en deux types de stéréochimie : de conformation et de configuration.

Stéréoisomères : deux stéréoisomères possèdent la même formule développée mais diffèrent par la disposition de leurs atomes dans l'espace.

a. Stéréoisomérisation de configuration

Définitions :

Deux **stéréoisomères de configuration** diffèrent par la disposition de leurs atomes dans l'espace même en analysant les différentes possibilités de rotation autour des liaisons simples : pour changer de configuration, il faut casser des liaisons.

La disposition spatiale des atomes d'un de ces stéréoisomères est appelée **configuration**

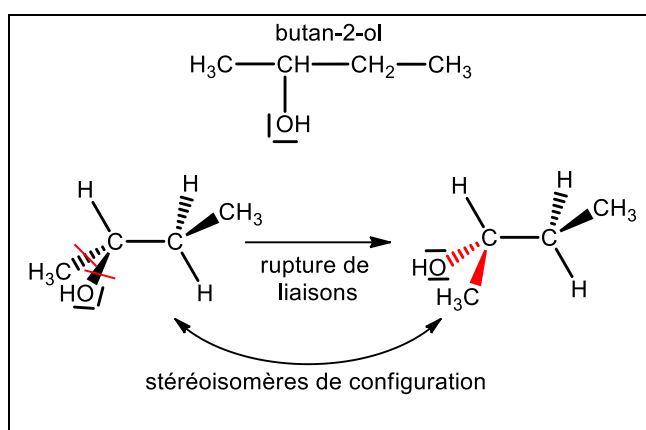


Figure 4 : Stéréoisomères de configuration du butan-2-ol



Exercice
d'application 3

b. Stéréoisomérisation de conformation

Définitions

Deux **stéréoisomères de conformation** diffèrent par rotation autour des liaisons simples.

La disposition spatiale des atomes d'un de ces stéréoisomères est appelée **conformation**.

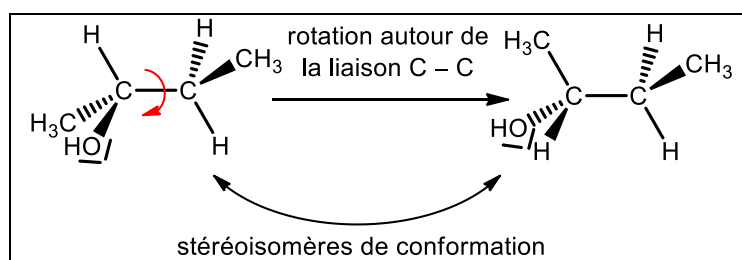


Figure 5 : Stéréoisomères de conformation du butan-2-ol

II. Analyse conformationnelle d'alcane linéaires

Nous nous intéresserons, dans cette partie à la stéréochimie de conformation. Effectuer une analyse conformationnelle c'est d'être capable d'analyser pour une molécule donnée la stabilité relative de différentes conformations.

Dans un premier temps nous nous intéresserons aux conformations des molécules linéaires (sans ramification dans le cours, avec ramification en exercice). Les conformations des molécules cycliques seront étudiées plus loin dans ce chapitre.

1. Étude de la molécule d'éthane

a. Principe et paramètre d'étude

L'expérience montre qu'à température ambiante, pour la molécule d'éthane, il y a une rotation rapide (mais non instantanée) des deux groupes méthyles $-\text{CH}_3$ l'un par rapport à l'autre : la rotation n'est pas « libre », mais nécessite un apport énergétique. Cette observation a conduit à définir une branche particulière de la stéréochimie, étudiant la rotation autour des liaisons simples dans une molécule : l'analyse conformationnelle.

Dans le cas de la molécule d'éthane, l'ensemble des conformations est obtenu en faisant tourner les deux groupes méthyle de 360° l'un par rapport à l'autre autour de la liaison C – C. Cette rotation amène à définir plus précisément un paramètre d'étude pertinent pour repérer l'ensemble des conformations possibles. Pour cela on utilise l'angle dièdre de torsion (angle entre deux plans non parallèles), noté ω . Cet angle est particulièrement bien visible sur une projection de Newman.

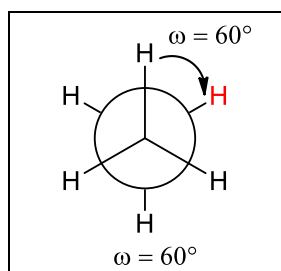


Figure 6 : Définition de l'angle de torsion

Lors des prémices des études stéréochimiques, il avait été fait l'hypothèse que la rotation autour des liaisons simples était « libre », c'est-à-dire que cela ne nécessiterait pas d'énergie. En 1891, Bishchoff suggère que ceci pourrait ne pas être vrai. Son travail est oublié jusqu'en 1924 lorsque Hermans explique la différence de réactivité de certaines molécules en raison de cette absence de libre rotation. En 1932, l'idée que la rotation de la liaison C – C n'est pas libre est bien ancrée.

L'analyse conformationnelle est l'étude des stabilités relatives des différentes conformations en analysant leur énergie potentielle respective.

b. Conformations particulières

c. Courbe d'énergie potentielle molaire

L'énergie potentielle de la molécule est définie à une constante près : on choisit donc de placer l'origine à la valeur de l'énergie de la conformation la plus stable.

Les valeurs sont ici données en phase gaz.

d. Définitions

Conformère :

État de transition :

Barrière de rotation :

Plus la barrière est élevée, plus la rotation est lente. On calcule alors à 300 K pour la barrière de rotation de l'éthane ($11,2 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$) que la vitesse de rotation est de $2,3 \cdot 10^{10} \text{ tour} \cdot \text{s}^{-1}$. On se rend bien compte que les molécules sont loin d'être figées.

**Exercice d'application 4**

2. Étude de la molécule de butane

Principe et paramètre d'étude

Ici, nous choisissons d'étudier la rotation autour de la liaison $C^2 - C^3$, toutes les autres rotations étant bloquées (l'étude des rotations autour des autres liaisons $C - C$ pouvant se ramener à une étude voisine de celle réalisée dans le cas de la molécule d'éthane). La coordonnée de réaction est donc l'angle dièdre ω représenté sur la figure 7.

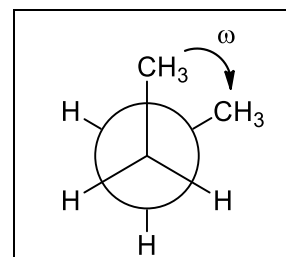


Figure 7 : Définition de l'angle de torsion

a. Conformations particulières

Pour les nommer on utilise la règle suivante :

On utilise la même classification que pour l'éthane : éclipsée et décalée. Ensuite on ajoute un terme relatif à la disposition relative des groupes méthyles entre eux : syn pour $\omega = 0^\circ$, gauche pour $0 < \omega \leq 90^\circ$ et anti pour $90^\circ < \omega \leq 180^\circ$.

Remarque : il existe une deuxième nomenclature, plus générale mais moins utilisée dans ce cas :

préfixe syn : les groupes méthyles sont du même côté du plan horizontal,
préfixe anti : les groupes méthyles ne sont pas du même côté du plan horizontal,
suffixe périplanare : les groupes méthyles sont dans le même plan vertical,
suffixe clinale : les groupes méthyles ne sont pas dans le même plan vertical.

Gauche » n'est pas le contraire de « droit ». Se dit de choses qui présentent un biais, une déviation par rapport à un plan de comparaison.

b. Courbe d'énergie potentielle molaire

Nous allons classer les différentes conformations par énergie potentielle molaire croissante (de la conformation la plus stable à la conformation la moins stable).

Dans le cadre du butane deux interactions déstabilisantes prépondérantes peuvent avoir lieu :

Il sera donc possible de classe par ordre de déstabilisation décroissante les interactions déstabilisantes, sachant qu'il faut retenir le principe que les interactions d'éclipse sont toujours plus fortes que les interactions de décalage.

On en déduit la courbe d'énergie potentielle molaire en fonction du paramètre ω :

La différence d'énergie potentielle molaire entre les deux conformères (directement liée à la gêne stérique entre les groupes méthyles) porte le nom d'interaction butane *gauche*. La valeur de $3,6 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$ est entachée d'une certaine incertitude et a été déterminée en phase gaz (elle est légèrement plus faible en phase liquide).

Le conformère le plus stable est celui pour lequel la chaîne carbonée se positionne en « zig-zag ». Ce qui justifie pourquoi lorsque l'on représente une molécule présentant une longue chaîne carbonée en représentation topologique, on la représente de la manière présentée ci-contre.

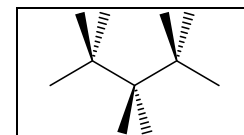


Figure 8

c. Quelques notions de statistique de Boltzmann

La population d'une molécule dans une conformation donnée (probabilité de trouver la molécule dans un état énergétique donné lors d'un tirage au sort de cette molécule dans un ensemble macroscopique) est liée à l'énergie de sa conformation (formule de Boltzmann qui n'est pas à connaître).

Propriétés :

- Les états le plus probables sont ceux de plus basse énergie potentielle.
- Mais la température est aussi un paramètre déterminant : les conformations de plus haute énergie voient leur probabilité augmenter lorsque la température augmente.

La continuité de la courbe d'énergie potentielle en fonction de l'angle de torsion suggère une distribution continue des populations des différentes conformations. Mais dans le cadre du butane, une étude simplifiée ne considère le système peuplé que par les deux conformères décalé anti et décalé gauche (conformations les plus probables).

L'application numérique de la formule de Boltzmann, réalisée pour une température de 298 K (température ambiante) avec $\Delta(E_A - E_G) = 3,6 \text{ kJ.mol}^{-1}$ (valeur obtenue en phase gaz entaché d'une incertitude de quelques dixième de kJ.mol^{-1}), conduit à trouver une probabilité de rencontrer la molécule :

- dans une conformation anti de 68 %,
- dans une conformation gauche de 32 %.

**Exercice d'application 5**

III. Analyse configurationnelle

Les origines de la stéréochimie de configuration remontent à la découverte par le physicien français Malus de la lumière polarisée plane en 1809. Biot en 1812, suivant une observation antérieure d'Arago en 1811, découvre qu'une lame de quartz, taillée perpendiculairement à l'axe de son cristal, fait tourner le plan de la lumière polarisée, mettant pour la première fois en évidence la notion de pouvoir rotatoire.

C'est toutefois au génie de Pasteur que l'on doit l'extension de cette découverte des cristaux aux molécules elles-mêmes, par l'analyse en 1848 des solutions du tartrate double de sodium et d'ammonium (figure 9) issus de tonneaux de vins. En 1860, réalisant l'analogie entre cristaux et molécules, Pasteur associe la propriété physique de faire tourner le plan de polarisation de la lumière à la structure moléculaire : la possibilité de faire tourner le plan de polarisation de la lumière est associée à une dissymétrie, c'est-à-dire à une non identité du cristal ou d'une molécule avec son image dans un miroir.

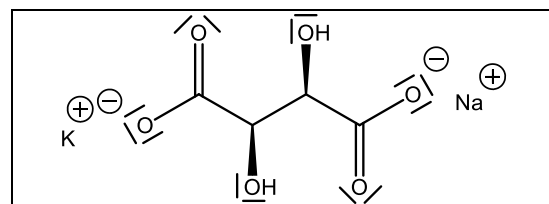


Figure 9 : Une des configurations du tartrate double de sodium et d'ammonium

Connaître la configuration d'une molécule est capital pour comprendre ses propriétés physiques, chimiques et biologiques. Voici quelques exemples de relation entre l'activité biologique de molécule et leur configuration.

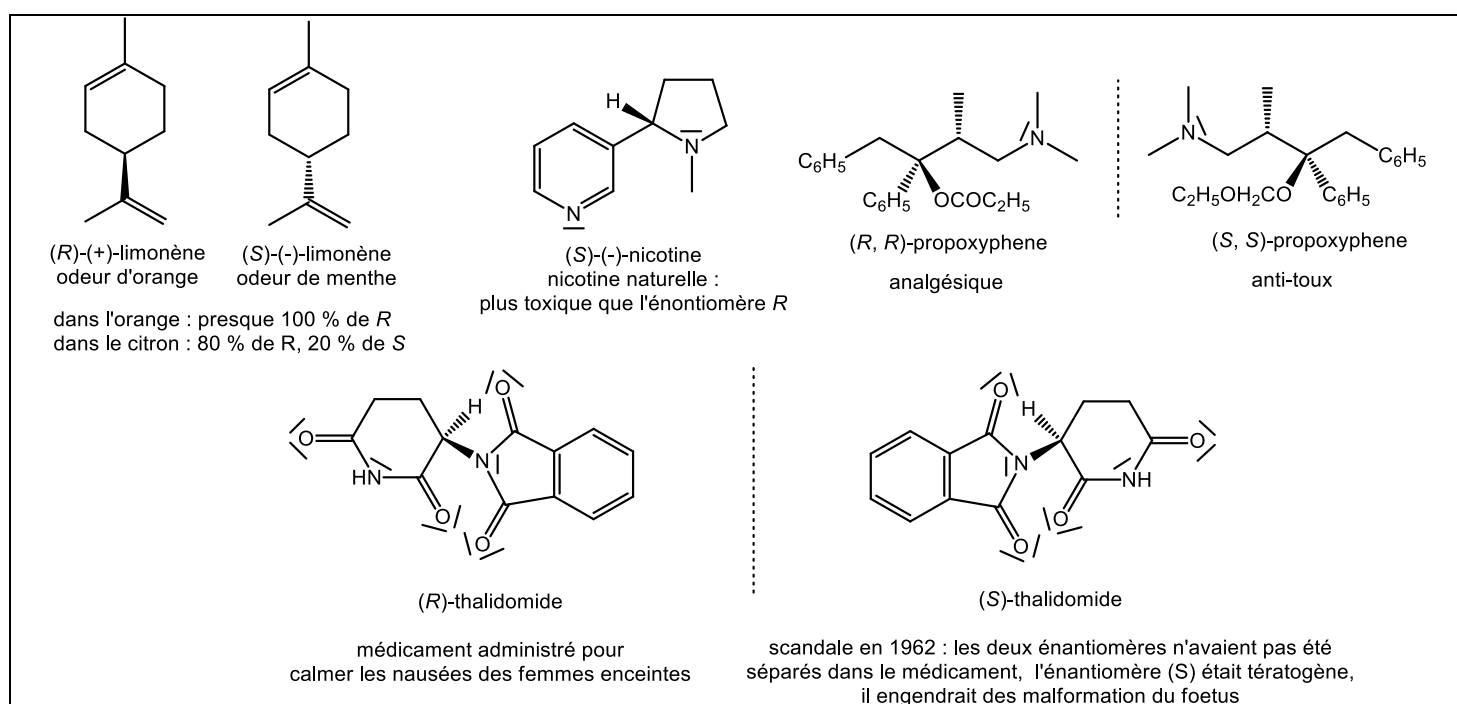


Figure 10 : exemples de différences de propriétés biologiques liés à la différence de configuration

1. Chiralité, énantiométrie et atome de carbone asymétrique

a. Chiralité

Définition :

Chiral vient du grec « cheir » la main. La propriété d'un objet de ne pas être superposable à son image spéculaire existe à l'échelle macroscopique (une main droite, une chaussure gauche, etc. sont des objets chiraux), mais aussi à l'échelle moléculaire.

b. Énantiométrie

Un objet et son image dans un miroir forment un couple, pour des molécules on parle d'énantiomères.

Définitions :

Des stéréoisomères de configuration non image l'un de l'autre dans un miroir plan sont des diastéréoisomères.

Ce théorème n'est pas valable pour les axes de symétrie. Une molécule peut posséder un axe de symétrie et être chirale.



Il est possible de changer la conformation des molécules afin de s'assurer qu'elles sont images l'une de l'autre dans un miroir

Théorème très important :

c. Atome de carbone asymétrique

En 1874, Van't Hoff identifie qu'un atome de carbone dont la géométrie s'inscrit dans un tétraèdre, liés à quatre atomes ou groupes différents d'atomes n'est pas superposable à son image dans un miroir.

Définition :

Théorème :

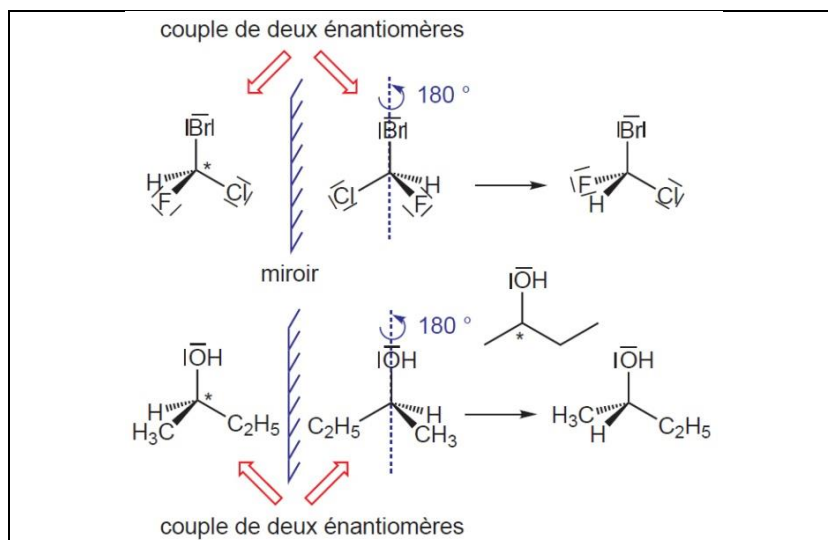


Figure 11 : Représentation de Cram d'un bromochlorofluorométhane et d'un butan-2-ol ainsi que leur image dans un miroir



Exercices d'application 6, 7, 8



- Une molécule possédant plusieurs atomes de carbone asymétrique peut être achirale (si elle présente un plan ou un centre de symétrie), cf.III.3.
- Il existe des molécules chirales qui ne possèdent pas d'atomes asymétriques (hors programme)

2. Descripteurs stéréochimiques de Cahn, Ingold et Prelog (CIP) : *R* et *S* et règle CIP

a. Base de la méthode

Voici la méthode pour différencier les deux configurations possibles d'un atome de carbone asymétrique.

1 : les 4 substituants du carbone asymétrique sont classés par ordre décroissant de priorité selon les règles CIP

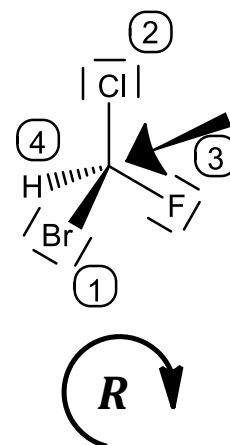
Règle CIP 1: La priorité d'un atome augmente avec la valeur de son numéro atomique *Z*.

2 : on observe la molécule selon l'axe : C – substituant le moins prioritaire

3 :

- Si le sens de rotation 1-2-3 est celui des aiguilles d'une montre : stéréodescripteur *R* (rectus)
- Si le sens de rotation 1-2-3 est inverse de celui des aiguilles d'une montre : stéréodescripteur *S* (sinister)

4 : on place devant le nom de la molécule (*R*) ou (*S*) avec le numéro du carbone asymétrique si nécessaire



b. Cas de deux (ou plusieurs) atomes identiques de même rang

On appelle rang (ou ordre) *n* d'un atome par rapport à un centre asymétrique le nombre de liaisons (simples ou multiples) qui les sépare.

Règle CIP 2 : Lorsque deux atomes directement liés au carbone asymétrique ont même priorité, on classe, selon la règle précédente, les atomes qui leur sont liés (atomes dits de second rang), on les compare deux à deux et ainsi de suite jusqu'à ce qu'on atteigne une différence.

Sur l'exemple ci-contre, deux atomes attachés directement au carbone asymétrique sont identiques, pourtant le carbone est bien asymétrique. Il faut donc classer les atomes du rang supérieur et comparer deux à deux les substituants.

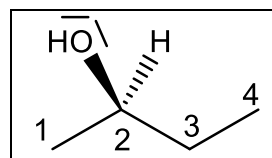


Figure 16 : Un stéréoisomère du butanol



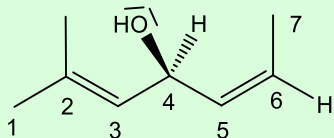
Exercices d'application
9, 10

c. Cas de liaisons multiples

Les règles de Cahn, Ingold et Prelog ne s'adressent qu'à des atomes liés à quatre autres atomes (comparaison de triplet d'atomes). Afin de toujours pouvoir comparer des triplets d'atomes, il est nécessaire d'utiliser d'autres conventions.

Règle CIP 3 : Les liaisons multiples sont comptées comme autant de liaisons simples, et chaque atome engagé dans une liaison multiple est répété en tant qu'atome « fictif », entre parenthèses.

Nommer la molécule suivante en tenant compte de sa stéréochimie :



Exercice d'application
11

3. Diastéréoisomérisation : cas des molécules possédant deux (ou plus) atomes de carbone asymétriques

Définitions : diastéréoisomères et diastéréoisomérisation

Deux stéréoisomères de configuration sont soit des énantiomères soit des diastéréoisomères.

a. Molécules possédant deux carbones asymétriques

Les molécules possédant deux atomes de carbone asymétriques constituent une première grande classe de composés pour lesquels il existe des couples de diastéréoisomères. Dans le cas général, chaque atome de carbone asymétrique peut présenter deux configurations, donc il existe au maximum $2 \times 2 = 4$ stéréoisomères de configuration.

Exemple d'application : Représenter l'ensemble des stéréoisomères de configuration du 2-bromo-3-chlorobutane. Donner la relation de stéréochimie qui lie ses stéréoisomères. Préciser le stéréodescripteur de chacun des atomes de carbone asymétrique.

b. Cas particulier : composé méso

Exemple d'application : Représenter l'ensemble des stéréoisomères de configuration de l'acide 2,3-dihydroxybutanedioïque. Donner la relation de stéréochimie qui lie ses stéréoisomères. Préciser le stéréodescripteur de chacun des atomes de carbone asymétrique.

Définition : composé méso

Propriété :

Dans $XYZC - CXYZ$, le composé méso est le composé de stéréodescripteurs (RS) et les composés de descripteurs (RR) et (SS) sont énantiomères l'un de l'autre.

c. Cas de n atomes de carbones asymétriques

Règle :

Pour une formule développée donnée avec n atomes de carbone asymétriques, il y a au plus :

Propriétés :

À titre indicatif une molécule telle que l'hémoglobine contient 566 atomes de carbone asymétriques. Elle possède donc $2^{566} - 1 \approx 10^{170}$ stéréoisomères de configuration. Ce nombre peut être comparé par exemple au nombre d'étoiles de la Voie Lactée, qui est d'environ 10^{70} ...

4. Diastéréoisomérisie cis-trans de la double liaison $C = C$ – Stéréodescripteurs Z et E

La barrière de rotation autour de la liaison $C = C$ de la molécule de but-2-ène $CH_3CH = CHCH_3$ vaut $260 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$, ceci est bien supérieur aux quelques kilojoules par mole nécessaires à la rotation autour d'une liaison simple.

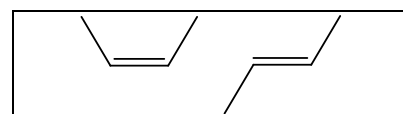


Figure 17 : Les deux diastéréoisomères du but-2-ène

Propriété :

Pour une molécule de type $ABC = CA'B'$ pour laquelle $A \neq B$ et $A' \neq B'$, inverser la position des substituants d'un carbone de la double liaison revient à représenter un stéréoisomère de la molécule, plus particulièrement un diastéréoisomère (puisque les deux stéréoisomères ne sont pas image d'un de l'autre dans un miroir).

Ces molécules existant sous deux formes, il faut pouvoir les nommer différemment, ce qui nécessite à nouveau de donner un descripteur stéréochimique à l'élément stéréogénique, ici la double liaison.

Il faut d'abord classer les groupes portés par chaque atome de carbone de la double liaison à l'aide de la règle CIP.

- si les groupes prioritaires sont du même côté de la double liaison :
- si les groupes prioritaires sont de part et d'autre de la double liaison :



Exercice d'application 12

Rôle de la diastéréoisomérisie dans le mécanisme de la vision :

Le passage d'un diastéréoisomère à l'autre ne peut se faire que par rupture de la double liaison et passage par simple liaison autour de laquelle la rotation est possible. Un apport d'énergie est nécessaire. En particulier cet apport peut être fourni par la lumière : on parle d'**isomérisation photochimique**. C'est l'isomérisation Z/E du rétinale qui est à l'origine du mécanisme de la vision :

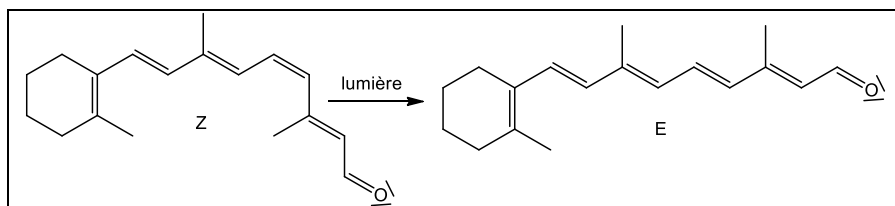


Figure 18 : isomérisation Z/E du rétinale

Le rétinale qui possède une stéréochimie E, peut être isomérisé en néorétinal de stéréochimie Z, sous l'action d'une enzyme de la famille des isomérases.

Extension de la règle des 2ⁿ stéréoisomères

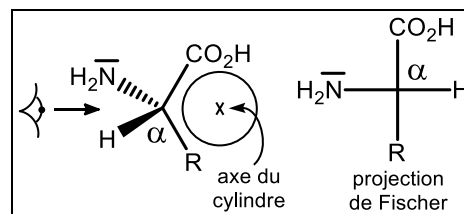
IV. Quelques représentations utiles en SVT (hors programme en chimie)

Dans cette partie, vous est présenté plusieurs représentations utilisées en biochimie. Elles ne sont pas au programme en chimie mais cela peut vous permettre de faire le lien entre les deux matières.



Les acides α -aminés : projection de Fischer et stéréodescripteurs L/D

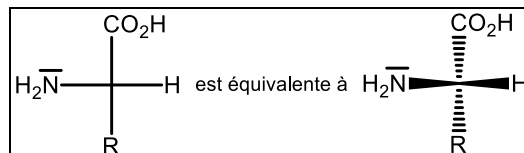
Les biologistes utilisent une projection spécifique pour représenter les acides α -aminés (et les oses linéaires) : la projection de Fischer. La projection de Fischer est une projection cylindrique de la molécule (cf. figure ci-contre).



C'est une représentation a priori peu naturelle, et faisant intervenir beaucoup de conventions. En ce sens, elle est à déconseiller. Cependant, elle est encore largement utilisée par les chimistes et les biologistes étudiant les sucres (chimie des oses), et les acides α -aminés.

Conventions de la projection de Fischer

- Par convention, dans une représentation de Fischer, les liaisons horizontales sont en avant du plan de la feuille et les liaisons verticales en arrière du plan de la feuille. (figure ci-contre)
- La chaîne carbonée la plus longue se place en position verticale.
- Le carbone le plus oxydé est placé en haut.



Stéréodescripteurs L/D

Tous les acides α -aminés, sauf la glycine, présente un atome de carbone asymétrique : le carbone α . Il existe donc deux énantiomères de stéréodescripteurs *R* et *S*. Cependant les biologistes utilisent une autre nomenclature, basée sur la projection de Fischer.

Par convention, dans la représentation de Fischer, le carbone asymétrique α est dit de configuration *L* (du latin *laevus*) si le groupe —NH_2 est à gauche. Sinon il est de configuration *D* (du latin *dexter*).

Il n'y a aucune relation entre la nomenclature *L/D* et *S/R*, tout dépend de la chaîne latérale *R*. Tous les acides α -aminés naturels sont *L*.





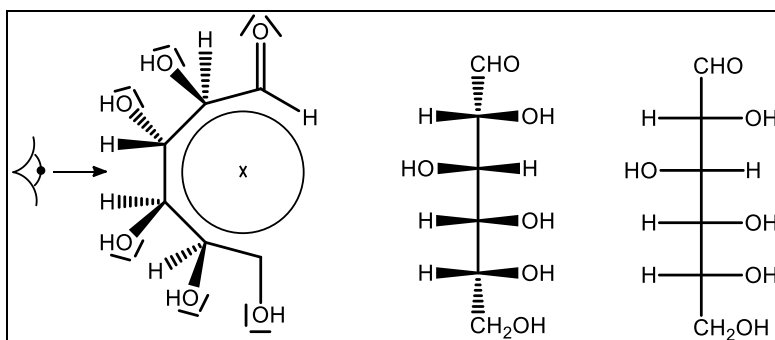
Les oses linéaires : projection de Fischer et stéréodescripteurs L/D

Projection de Fischer

La projection de Fischer est aussi utilisée pour représenter les oses linéaires.

Il faut enrouler la chaîne carbonée autour d'un cylindre et utiliser les conventions de la projection de Fischer.

Ainsi par exemple, la représentation de Fischer du D-glucose est donnée ci-dessous.



Projection de Fischer du D-glucose (enroulement autour du cylindre, représentation de Fischer à droite, et équivalence de Cram au milieu)

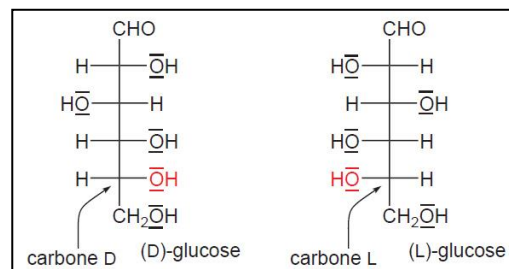
Stéréodescripteurs L/D

Dans le cas des oses, le nom donné au sucre considéré dépend de la position relative des groupements OH dans la représentation de Fischer. Par exemple le glucose correspond à une alternance, en partant du haut (cf. figure ci-contre) :

droite – gauche – droite – droite

ou

gauche – droite – gauche – gauche



Les deux configurations du glucose

Les deux glucoses ainsi proposés sont image l'un de l'autre dans un miroir, ils sont donc énantiomères. Pour les différencier il suffit de donner le stéréodescripteur d'un atome de carbone asymétrique porteur d'un groupe OH. Les biologistes ont choisi d'analyser la configuration de l'atome de carbone asymétrique le plus bas de la chaîne carbonée. Si le groupe hydroxyle –OH de cet atome de carbone est à gauche, l'ose est dit L, s'il est à droite, il est dit D.



Les oses cycliques :

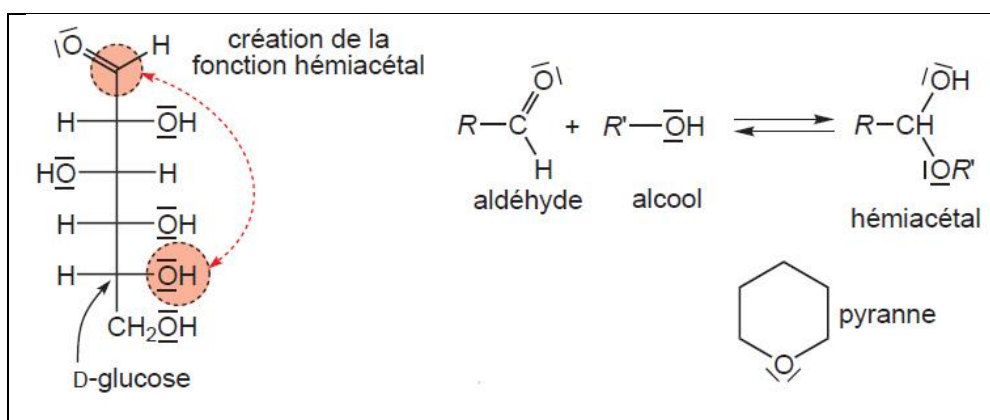
Les oses possèdent un groupe carbonyle d'une famille fonctionnelle aldéhyde ou cétone et plusieurs groupes hydroxyle de la famille fonctionnelle alcool. Un alcool et un aldéhyde en milieu légèrement acide peuvent réagir entre eux pour former un hémiacétal.

Comme le groupe carbonyle et les groupes hydroxyles appartiennent à la même molécule, la réaction permet la formation d'un hémiacétal intramoléculaire, ce qui transforme la molécule linéaire en molécule cyclique, particulièrement stable. Ainsi en solution un ose sera majoritairement sous une forme cyclique.

Plusieurs fonctions alcool peuvent réagir pouvant former des cycles plus ou moins grand. La réaction sera en faveur du cycle le plus stable : les cycles à 5 ou 6 atomes sont particulièrement stables (le cycle à 6 l'étant plus).

Cas du D-glucose : formation d'un cycle à 6 atomes, le glucopyranose

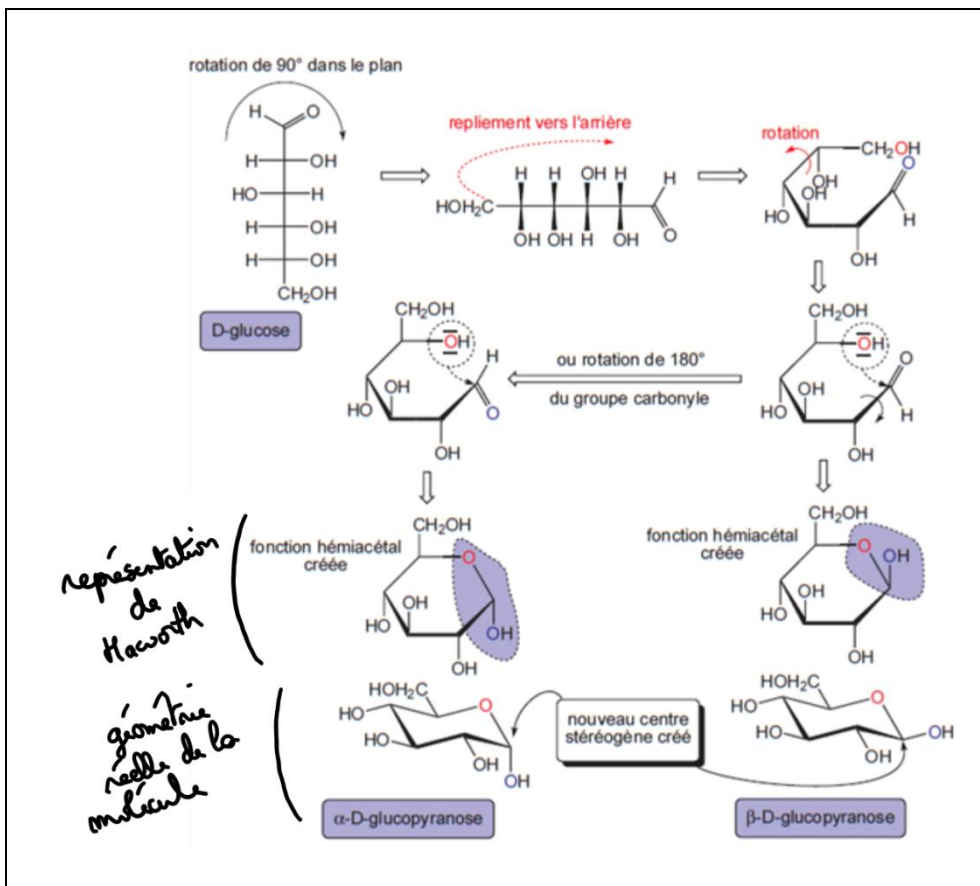
Ainsi, dans le cas du D-glucose par exemple, la cyclisation se fait préférentiellement avec l'avant dernier groupe hydroxyle. On obtient alors un D-glucopyranose (le pyranne est un cycle à 6 atomes comportant un atome d'oxygène, cf. figure ci-dessous).



Les biologistes utilisent une représentation spécifique pour les sucres cycliques : la projection de Haworth. Voici un schéma (page suivante) représentant la transformation d'un sucre linéaire en pyranose, en utilisant la projection de Fischer pour l'ose linéaire et permettant d'aboutir à la projection de Haworth.

Lors de cette cyclisation, la configuration D du carbone asymétrique le plus éloigné de la fonction alcool est conservée. Notons que la réaction d'addition du groupe hydroxyle peut se faire sur une face ou l'autre du groupe carbonyle, il y a création d'un nouvel atome de carbone asymétrique, et donc deux diastéréoisomères (puisque'un seul atome de carbone présente une configuration différente) nommés α -D-glucopyranose et β -D-glucopyranose sont a priori formés. La nomenclature α, β est le descripteur stéréochimique du nouvel atome de carbone asymétrique. Cette nomenclature est très délicate à définir dans le cas général. Nous retiendrons uniquement que dans le cas du glucopyranose, ce carbone est de descripteur stéréochimique α si dans la représentation de Haworth le groupe $-\text{CH}_2\text{OH}$ et le groupe $-\text{OH}$ pointent de part et d'autre du plan moyen du cycle, c'est-à-dire ici si le groupe $-\text{OH}$ nouvellement formé pointe vers le bas.

Dans le cas des sucres, le carbone de la fonction hémiacétal porte le nom de *carbone anomère*. En langage sucrier, lorsque deux diastéréoisomères ne diffèrent que par la configuration d'un seul atome de carbone asymétrique, on dit qu'ils sont *épimères*.

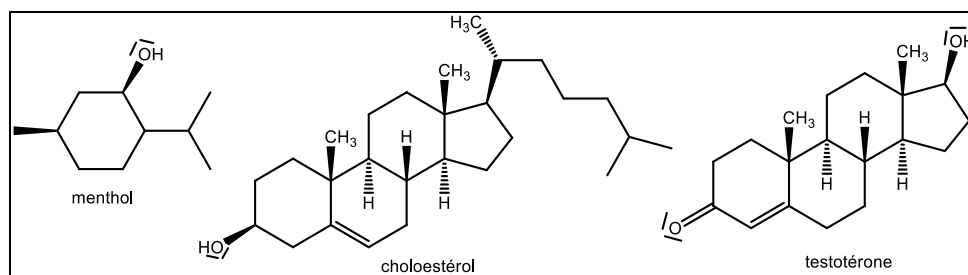


Formation des deux D-glucopyranoses

La géométrie réelle de la molécule, dans sa conformation la plus stable, est celle représentée à la dernière ligne de la figure précédente, elle est appelée conformation chaise.

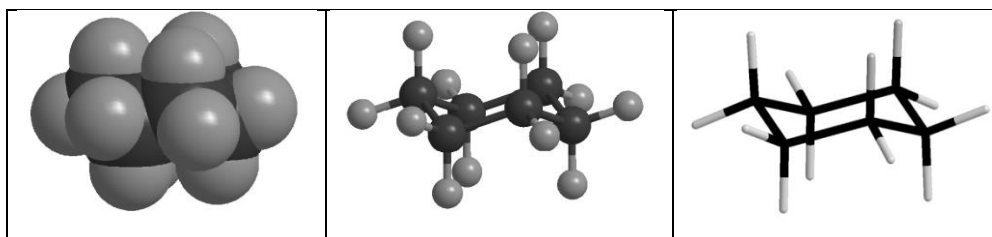
Les conformations des cycles à 6 atomes

Les cycles à six atomes sont extrêmement courants dans la nature, comme au laboratoire. Des exemples de molécules faisant intervenir un ou plusieurs cycles sont présentés ci-contre.



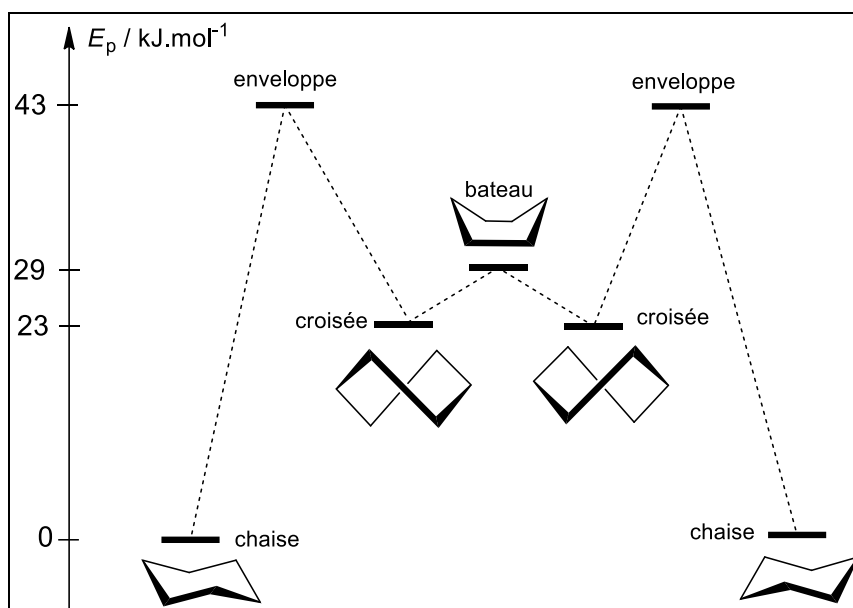
Quelques exemples de molécules naturelles comportant des cycles à six atomes : le menthol et deux stéroïdes (reconnaissables à leur quatre cycles accolés) : le cholestérol et la testostérone

Si les cycles à 6 atomes étaient plans, ils formeraient un hexagone parfait : les angles entre les liaisons C – C serait de 120°. Ceci est en contradiction avec la géométrie tétraédrique de l'atome du carbone. Dans le cas des pyranoses un atome d'oxygène participe au cycle mais la conclusion reste la même. La conformation la plus stable permettant de respecter la géométrie tétraédrique des atomes de carbone (ou coude de l'atome d'oxygène) est la conformation dite chaise. Voici diverses représentations par modélisation informatique de la chaise du cyclohexane



Représentations du cyclohexane par différentes modélisation informatique (compacte, éclatée, bâtons)

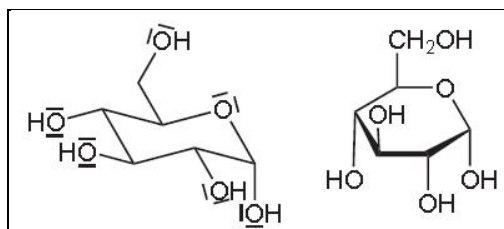
La conformation chaise n'est pas l'unique conformation possible car par un jeu de torsion des liaisons du cycle on peut modifier l'organisation spatiale du cycle. Voici les diverses conformations particulières, les plus importantes (correspondant à des minima locaux sur la courbe d'énergie potentielle) sont les conformations chaises et bateau.



Niveaux d'énergie potentielle molaire relatifs de quelques conformations du cyclohexane

Retour sur la représentation de Haworth

Pour obtenir la représentation de Haworth, la chaise est « aplatie » pour la ramener dans un plan perpendiculaire à la feuille, vu en perspective. Ainsi, les groupes au dessus du cycle sont représentés par une ligne verticale vers le haut, les groupes en dessous du plan moyen sont représentés par une ligne verticale vers le bas (on ne représente pas les atomes d'hydrogène portés par les atomes du cycle, cela reste une représentation topologique).



Représentation de Haworth de l' α -D-glucopyranose

V. Propriétés physiques et chimiques des énantiomères et des diastéréoisomères

1. Différence de propriétés physiques et chimiques usuelles (en l'absence de tout autre composé chiral dans le milieu)

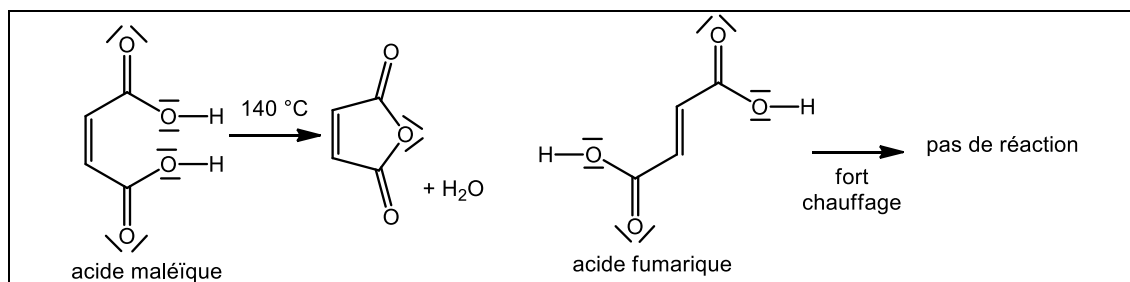
Document 1 : Quelques propriétés des stéréoisomères de l'acide aspartique

Nom	Acide (L)-(+)-aspartique	Acide (D)-(-)-aspartique
Structure		
Température de fusion (°C)	270	270
pK _a	2,0 ; 3,9 ; 10,0	2,0 ; 3,9 ; 10,0

Document 2 : Quelques propriétés de l'acide fumarique et de l'acide maléïque

Nom	Acide (E)-but-2-ène-1,4-dioïque	Acide (Z)-but-2-ène-1,4-dioïque
Structure		
Nom courant	Acide fumarique	Acide maléïque
Solubilité dans l'eau à 25°C g.L ⁻¹)	6,3	780
pK _a	3,03 ; 4,44	1,83 ; 6,59

Document 3 : Différence de réactivité des deux diastéréoisomères acide maléïque et acide fumarique



Document 4 : Quelques propriétés des stéréoisomères de l'éphédrine

Nom	(1S,2R)-éphédrine	(1R,2S)-éphédrine
Structure		
Température de fusion (°C)	40	40
Nom	(1R,2R)-pseudoéphédrine	(1S,2S)-pseudoéphédrine
Structure		
Température de fusion (°C)	118	118

Propriétés :

2. Retour sur les propriétés chimiques et biologiques de deux énantiomères

L'analyse des réactions chimiques de deux molécules énantiomères dépend de la nature du réactif qui interagit avec elles. Pour illustrer ce propos, considérons un couple d'énantiomères **M** et **M***, de formule plane *Cabde*, réagissant avec une molécule **P** achirale, de type *CBDDE*. Imaginons que la réaction ne peut avoir lieu que si on place en vis-à-vis des groupes analogues (ici *b* avec *B*, *d* avec *D* et *e* avec *E*). On constate que la molécule **P** peut prendre deux positions possibles respectant l'interaction favorable (figure 19). Par conséquent, les molécules **M** et **M*** réagissent en tout point de manière identique avec **P**.

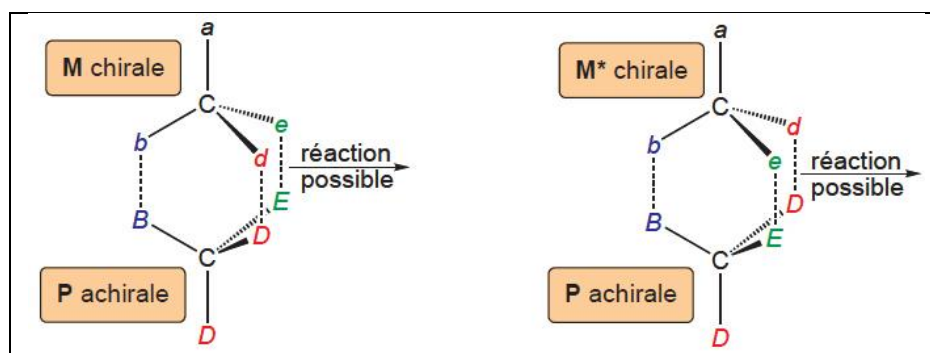


Figure 19 : Interactions identiques des deux énantiomères **M** et **M*** chiraux avec une molécule **P** achirale

Par contre, les interactions des deux énantiomères **M** et **M*** avec une molécule chirale **N** de type *CABDE* sont différentes : si la molécule **N** interagit avec **M** (les groupes étant en vis-à-vis) cette situation n'est pas possible pour **M*** (figure 20).

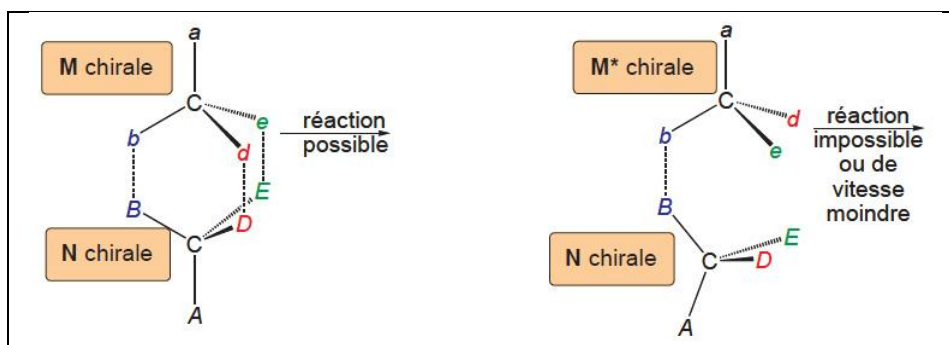


Figure 20 : Interactions différentes des deux énantiomères **M** et **M*** chiraux avec une molécule **N** chirale

Le raisonnement fait à l'échelle des molécules est le même à l'échelle macroscopique : un pied gauche (chiral) entre dans n'importe quelle chaussette (achirale) d'une paire.

Le raisonnement fait à l'échelle des molécules est le même à l'échelle macroscopique : un pied gauche (chiral) entre dans une chaussure gauche (chirale), mais pas dans une chaussure droite. En revanche un pied gauche comme un pied droit entre dans n'importe quelle chaussette (achirale) d'une paire.



Conclusion :

En l'absence de tout autre composé chiral dans le milieu, les deux énantiomères d'une molécule chirale réagissent ou interagissent identiquement avec une molécule achirale.

Par contre, si l'on introduit une autre source de chiralité les deux énantiomères d'une molécule chirale peuvent (ce n'est pas une obligation) réagir différemment.

En biochimie, de nombreuses transformations (intervenant dans la perception des odeurs, l'action thérapeutique d'un principe actif d'un médicament, etc.) font intervenir la fixation d'un substrat sur un site actif spécifique d'une protéine. Les sites actifs spécifiques ont une structure tridimensionnelle bien définie, car ils sont formés par l'enchaînement d'acides aminés naturels, chiraux pour la plupart. L'étude de l'interaction substrat/site actif permet de comprendre pourquoi deux stéréoisomères n'ont pas la même activité biologique. Les énantiomères d'une molécule réagissent de façon différente dans un environnement biologique dont la structure est définie et induisent des réponses biologiques différentes. Ceci permet d'expliquer les exemples de la figure 11 introduits partie III.

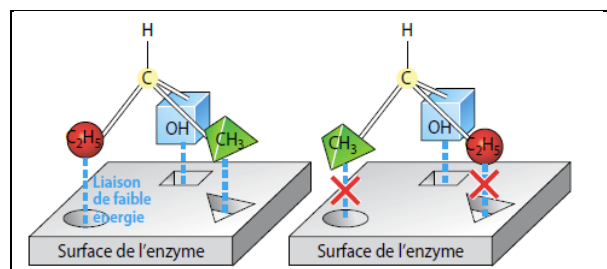


Figure 21 : Analogie clef-serrure : un seul des deux énantiomères est reconnu par le site actif d'une protéine

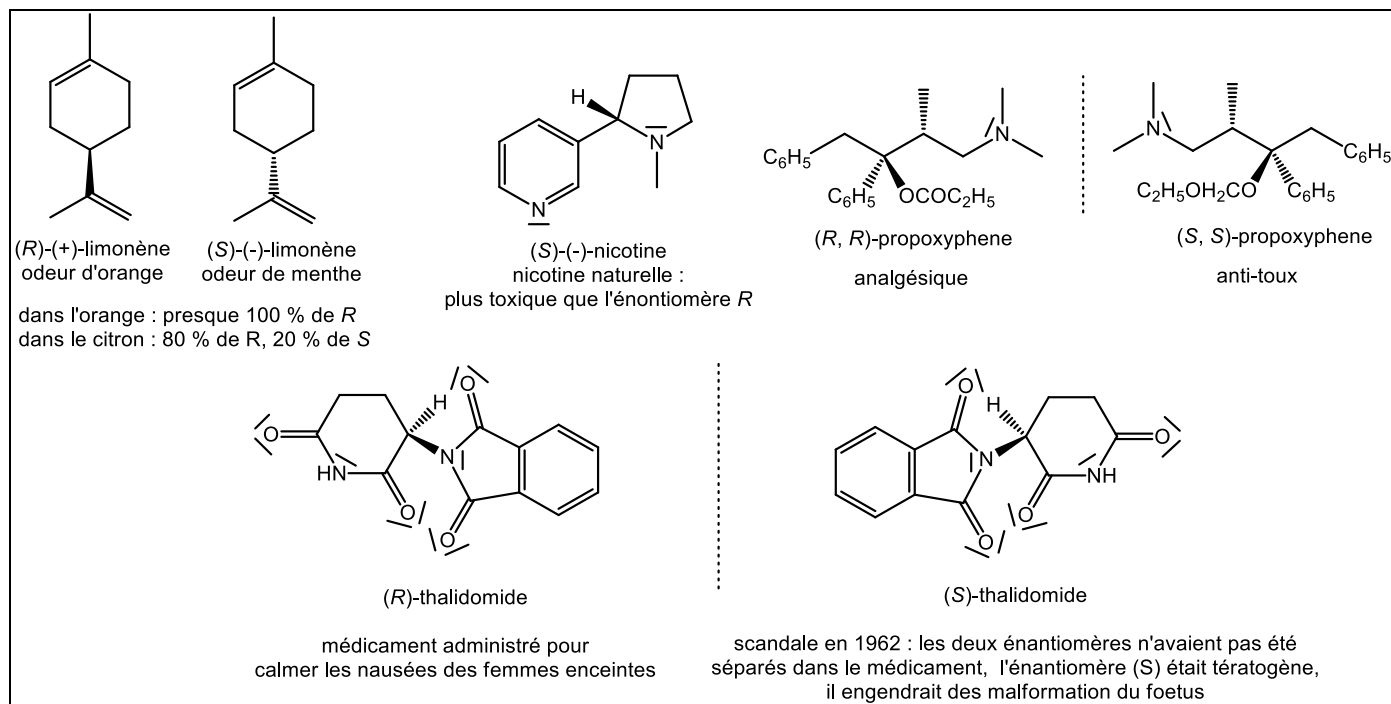


Figure 11 : exemples de différences de propriétés biologiques liés à la différence de configuration