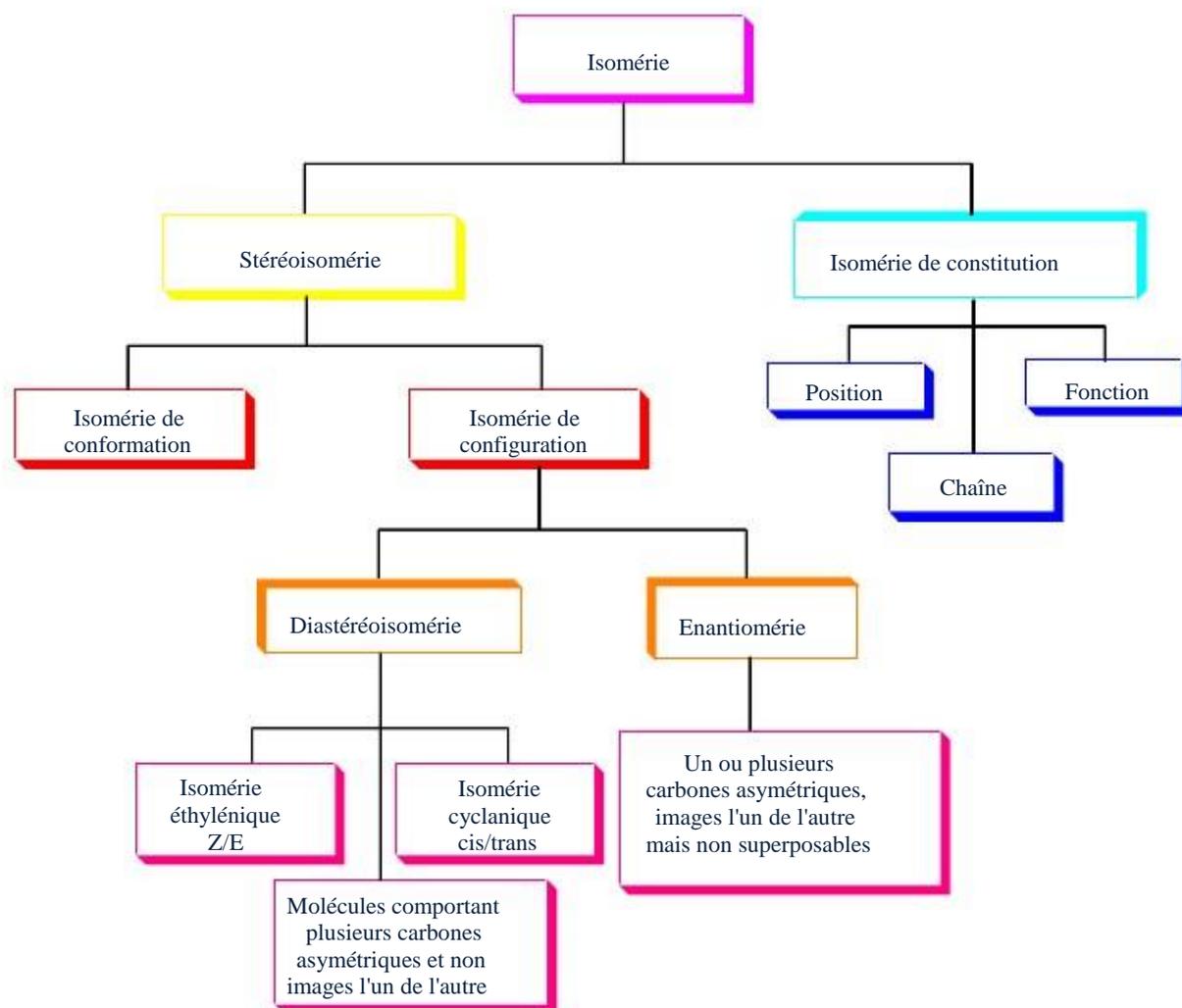


Isoméries et Stéréoisoméries



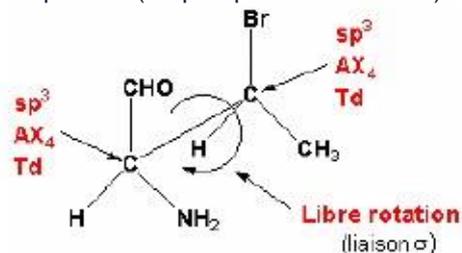
Les isomères sont des espèces chimiques de même formule brute qui diffèrent par :

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

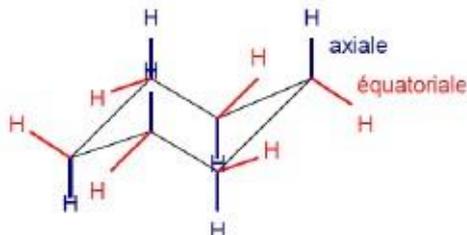
I. ISOMÉRIE PLANE ou ISOMÉRIE de CONSTITUTION

1) Isomérisie de constitution : 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'isomérisie :

a) Représentation perspective (ou perspective cavalière) :

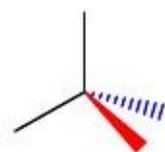


La représentation en perspective est essentiellement utilisée pour des molécules cycliques:



b) Représentation projective ou convention de Cram :

Elle consiste à représenter une liaison par convention :



Liaison dans le plan du papier :



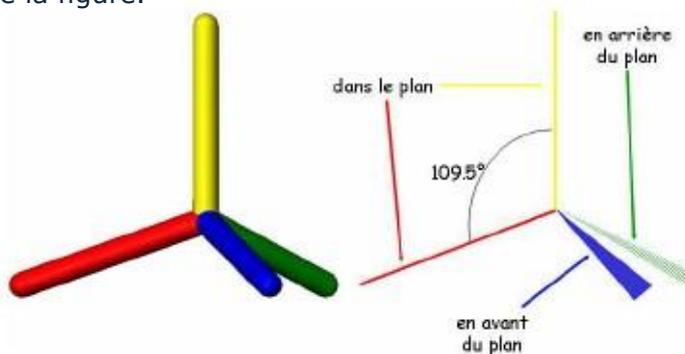
Liaison en avant du plan du papier :



Liaison en arrière du plan du papier :



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

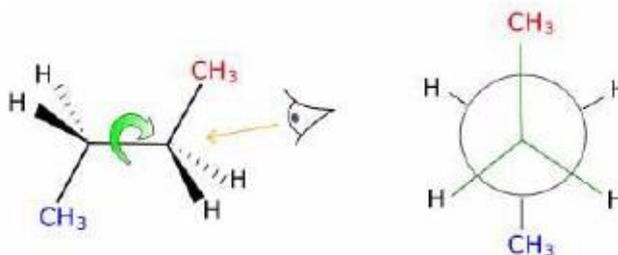


c) Projection de Newman :

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), éclipié 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).

d) Projection de Fisher :

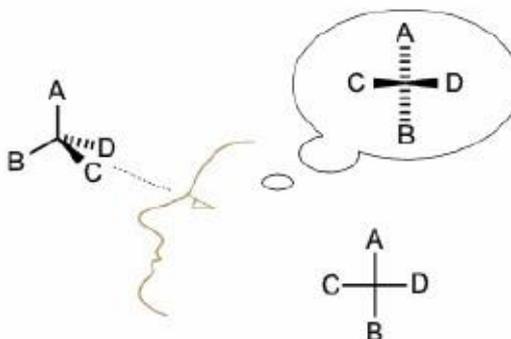
En projection de Fischer, les liaisons sont représentées par des traits pleins verticaux et horizontaux, selon les conventions suivantes :

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.

Les stéréoisomères peuvent être des isomères de configuration ou des isomères de conformation :

A. ISOMÉRIE de CONFIGURATION

Les stéréoisomères de configuration sont des molécules qui ne sont pas superposables. Ce sont des espèces isolables qui possèdent des propriétés physico-chimiques différentes. Pour passer d'une configuration à une autre, il faudrait rompre des liaisons, ce qui demanderait beaucoup d'énergie.

A température ordinaire, l'agitation thermique ne suffit pas. On peut donc séparer les deux stéréoisomères.

On distingue deux types de stéréoisomères de configuration :

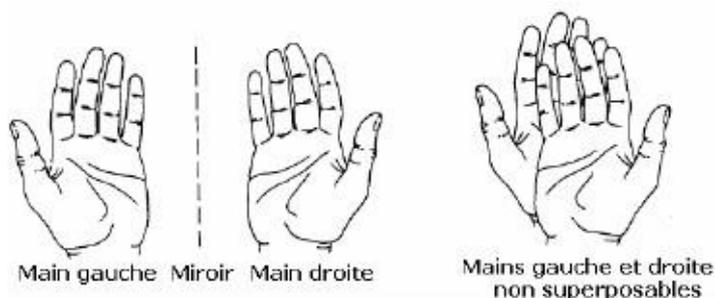
- les ÉNANTIOMÈRES,
- les DIASTÉRÉOISOMÈRES.

1) Isoméris optique & Énantioméris :

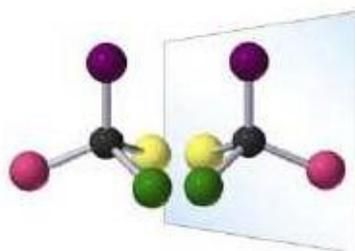
a) Chiralité :

La chiralité d'un objet désigne sa propriété de ne pas être superposable à son image dans un miroir plan. Plusieurs composés qui existent dans les organismes vivants sont chiraux.

- Une main est un objet chiral.



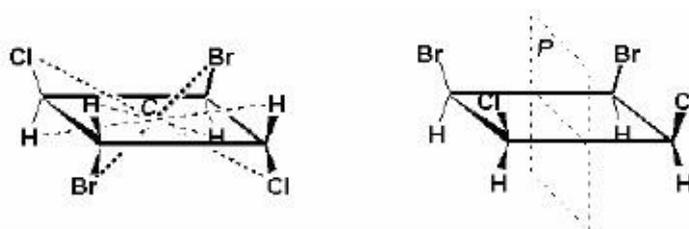
- Une molécule contenant un carbone asymétrique (C*) est chirale. Un C* est un carbone tétraédrique hybridé (sp_3) lié à 4 atomes (ou groupements d'atomes) différents :



Les 2 stéréoisomères, images non superposables, appelés énantiomères ou isomères optiques.

sont

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 physico-chimiques identiques, à l'exception de leur pouvoir rotatoire.

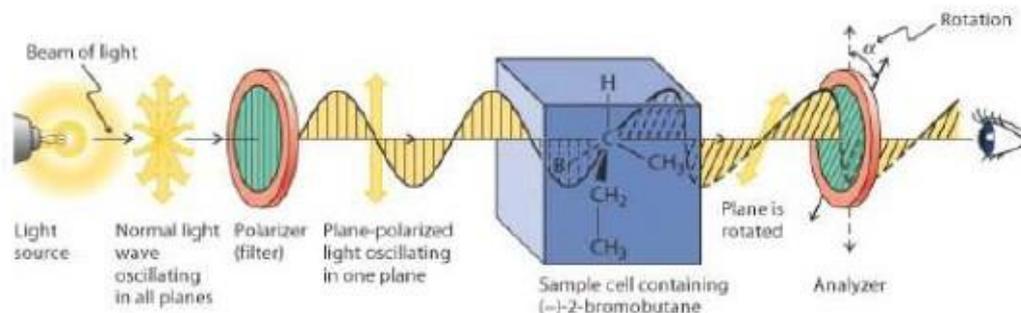
Deux énantiomères purs font dévier le plan de la lumière polarisée d'une valeur égale mais en sens opposé. On dit que ces molécules sont optiquement actives ou douées de pouvoir rotatoire :

- L'énantiomère faisant tourner le plan de polarisation de la lumière vers la droite est dit dextrogyre, noté (d) ou (+); (« qui tourne à droite », en latin dextro : droite).
- celui faisant tourner le plan vers la gauche est dit lévogyre, noté (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).

Expérience :

Quand une substance optiquement active est traversée par un faisceau de lumière polarisée, elle provoque une rotation du plan de polarisation de cette lumière d'un angle α qu'on peut mesurer expérimentalement grâce à un polarimètre.

Le polarimètre est un appareil qui utilise la lumière dite polarisée (lumière qui n'évolue que dans un plan, appelé le plan de polarisation). Il est constitué d'une cuve de longueur l , remplie d'une solution d'un énantiomère à la concentration C :



α est proportionnel à la longueur de la cuve contenant la substance optiquement active et à la concentration de la solution.
 α dépend également du solvant, de la longueur d'onde de la lumière et de la température.

Pour chacun des 2 énantiomères d'une molécule chirale, on définit un pouvoir rotatoire spécifique $[\alpha]_{\lambda}^t$, donné par la loi de BIOT :

$$[\alpha]_{\lambda}^t = \frac{\alpha}{l \cdot c}$$

α : angle de rotation optique observée (en degrés)
 l : longueur de la cuve contenant la solution (en dm).
 c : concentration de la solution (en g/mL).
 t : température (°C)
 λ : longueur d'onde de la lumière incidente.

c) Enantiométrie :

Les énantiomères possèdent des propriétés chimiques identiques vis-à-vis d'un réactif non chiral. Par contre, vis-à-vis d'un récepteur chiral, leur réactivité peut être très différente (une chaussure droite distingue un pied droit d'un pied gauche, alors qu'une chaussette ne le fait pas). Cela induit des propriétés biologiques très différentes voire opposés.

Pour qu'une molécule ait un effet biologique, elle doit interagir avec un site récepteur particulier dans l'organisme (membranes, enzymes...). Les systèmes biologiques récepteurs sont eux-mêmes chiraux car ils sont constitués de molécules chirales (protéines, glucides, acides nucléiques...), ils interagissent différemment avec les deux énantiomères d'une molécule chirale externe : la forme du site récepteur est telle que seule une molécule présentant une forme complémentaire peut s'adapter correctement.

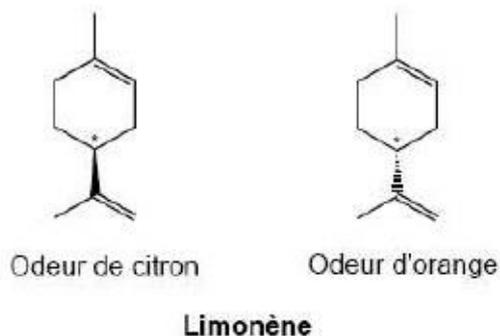
Représentation schématique de la reconnaissance dans un récepteur enzymatique



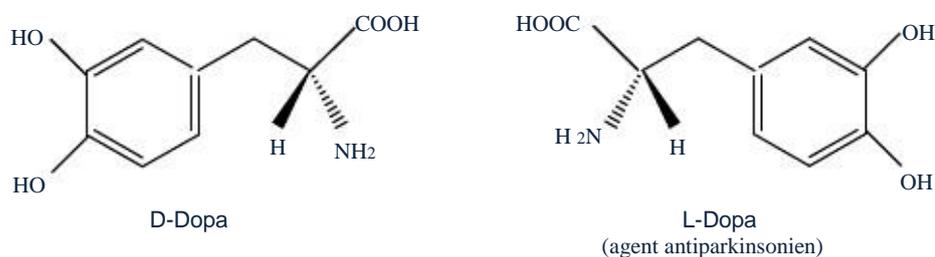
Le plus souvent, l'action pharmacologique d'un médicament n'est portée que par un seul des énantiomères. Le second, dans le meilleur des cas se révèle inactif, mais il peut arriver qu'il ait une activité thérapeutique complètement différente de celle de l'autre :

- Le limonène est constitué de deux énantiomères qui sont utilisés dans l'industrie des parfums :

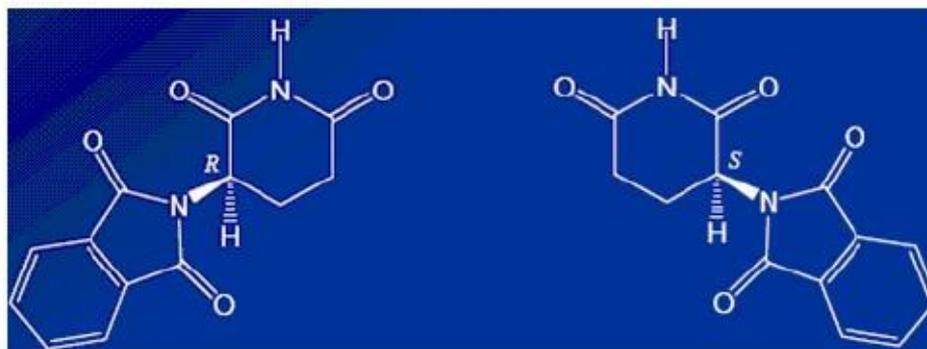
- le (R)-limonène possède une odeur d'orange ;
- le (S)-limonène a une odeur de citron.



- Un précurseur de la dopamine, utilisé comme traitement dans la maladie de Parkinson, existe sous deux formes énantiomères. Seul l'énantiomère L-DOPA a une activité thérapeutique :



- La thalidomide, un anti-nauséux utilisé dans les années 60 sous forme racémique. Or, si un des énantiomères était effectivement un anti-nauséux, l'autre était un tératogène (malformation de l'embryon). L'activité tératogène a été attribuée à l'énantiomère (S).



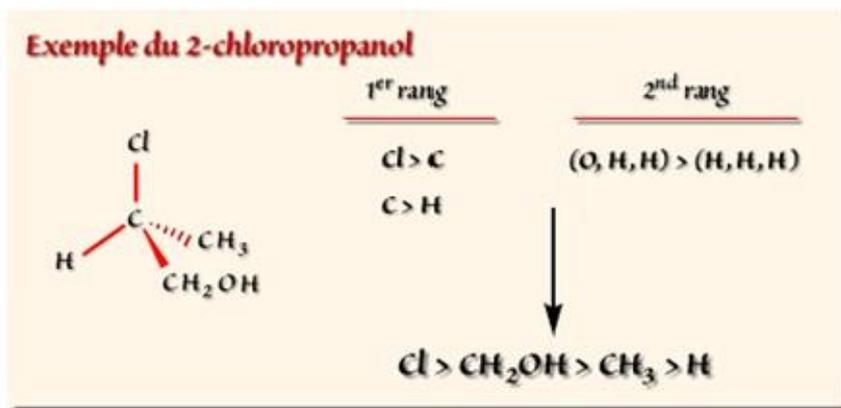
- d) Règles de Cahn-Ingold-Prelog (C.I.P.) :

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 :

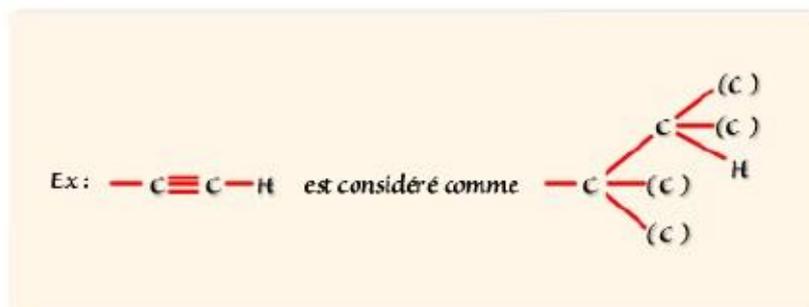
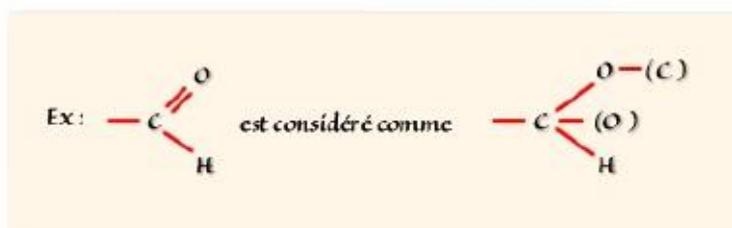
- la priorité des atomes diminue avec leur numéro atomique Z (Br>F>C>H).
- pour deux atomes isotopes, la priorité diminue avec la masse (D>H).
- Si les atomes directement attachés à un centre chiral sont identiques, on compare alors les atomes de 2^{ème} rang.



Si c'est nécessaire, on considérera les atomes en 3^{ème},
position...

4^{ème}

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



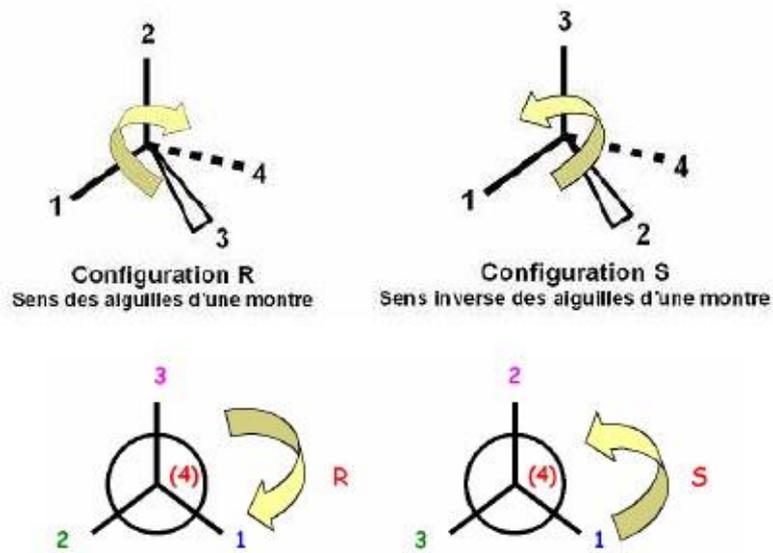
e) Détermination de la configuration absolue :

Les quatre substituants 1, 2, 3, 4, de l'atome de carbone

ordreprioritéasymétrique(C*)sontplacéspar décroissante: $1 > 2 > 3 > 4$.

L'observateur étant placé de façon opposée à la liaison C*-4 :

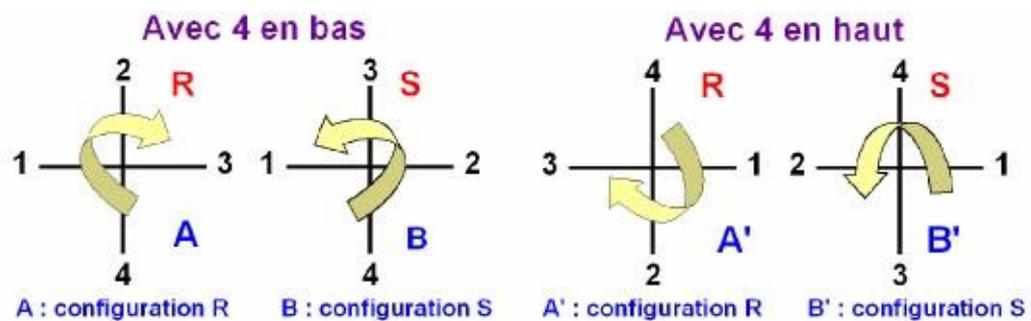
- Si l'ordre de priorité des groupes 1 □ 2 □ 3 suit la rotation des aiguilles d'une montre, la configuration est R (rectus, latin, droit).
- Si l'ordre de priorité suit la rotation inverse des aiguilles d'une montre, la configuration est S (sinister, latin, gauche). Le symbole est ajouté sous forme de préfixe au nom de la molécule.



La détermination des configurations absolues R et S peut se faire directement sur la projection de Fischer. Pour cela il faut suivre les règles suivantes :

1^{er} cas: 4 se trouve en position verticale, le sens de rotation 1 □ 2 □ 3 donne directement la configuration absolue.

2^{ème} cas : 4 se trouve en position horizontale, la séquence 1 □ 2 □ 3 indique l'inverse de la configuration absolue.



2) Isométrie géométrique & Diastéréoisométrie :

Les diastéréoisomères sont des stéréoisomères de configuration qui ne sont pas image l'un de l'autre dans un miroir. Les diastéréoisomères, à 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 :

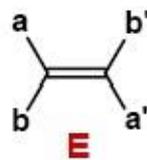
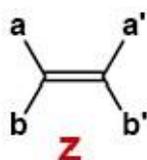
- Présence d'une double liaison.
- Existence de plusieurs carbones asymétriques.

a) Isométrie géométrique des éthyléniques :

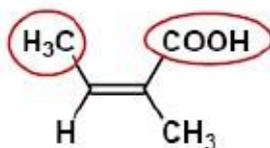
La présence d'une double liaison C=C (éthylénique), C=N (imine...) ou N=N (diazonium) empêche la rotation des deux atomes l'un par rapport à l'autre. Par conséquent, si chacun de ces deux atomes porte 2 groupements différents, il peut exister deux configurations distinctes appelées stéréoisomères géométriques ou diastéréoisomères de type Z/E.

Pour les nommer, on utilise les règles (C.I.P) qui permettent de classer les groupements sur chaque carbone :

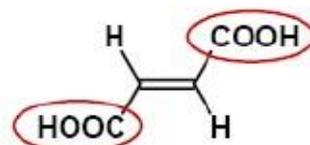
- si les deux groupements prioritaires a et a' sont du même côté de l'axe de la double liaison, il s'agit de l'isomère Z (de l'allemand Zusammen qui signifie ensemble).
- si a et a' sont de part et d'autre de la double liaison, il s'agit de l'isomère E (de Entgegen qui signifie opposé).



Nomenclature Z/E :



acide (Z)-2-méthylbut-2-énoïque



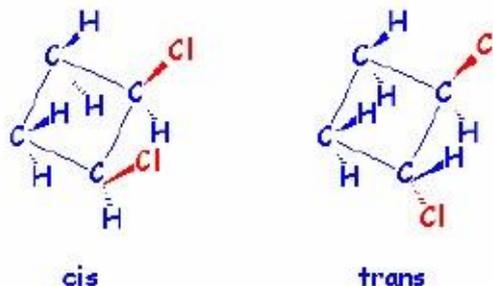
acide (E)-but-2-énoïque

De manière générale, les configurations Z sont plus rares car les groupements prioritaires (souvent les plus volumineux) sont déstabilisés par leur encombrement stérique.

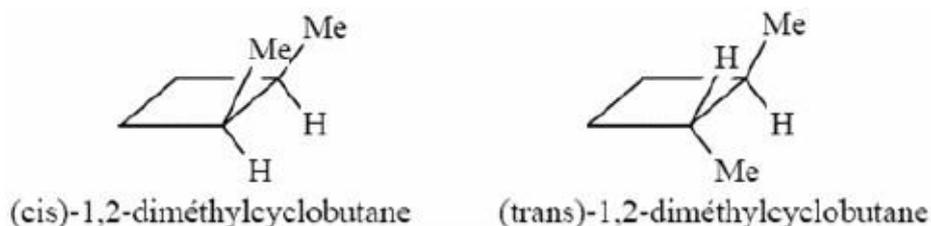
b) Isomérisation cyclique Cis/Trans :

La diastéréoisomérisation cis-trans est utilisée dans les composés cycliques qui portent deux substituants R identiques. Elle repose sur la position relative des deux substituants :

- si les 2 substituants se trouvent du même côté d'un plan défini par le cycle ; il s'agit de l'isomère " Cis".
- Si les 2 substituants se trouvent de part et d'autre du plan du cycle ; c'est l'isomère " Trans ".



Nomenclature cis/trans :



c) 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...

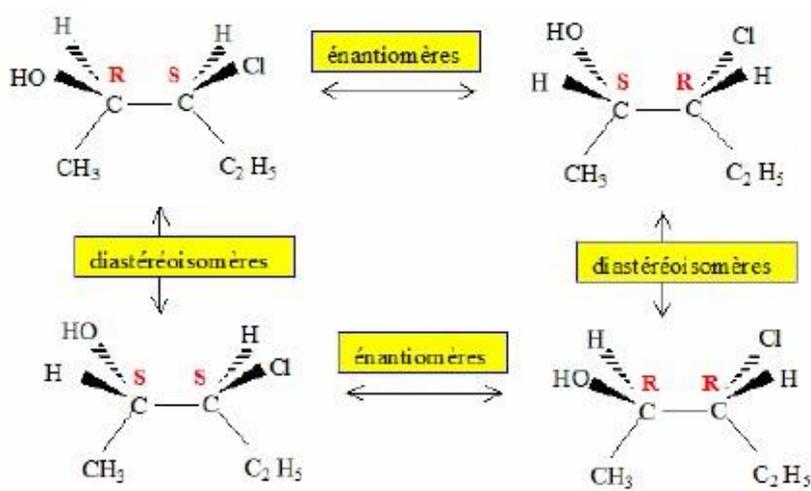
Une molécule contenant plus d'un carbone asymétrique n'est pas nécessairement chirale. Pour une structure donnée, il n'existe qu'une molécule image dans un miroir ; les autres structures possibles sont des diastéréoisomères.



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 stéréoisomères est 2^n (des éléments de symétrie interne diminuent ce nombre).

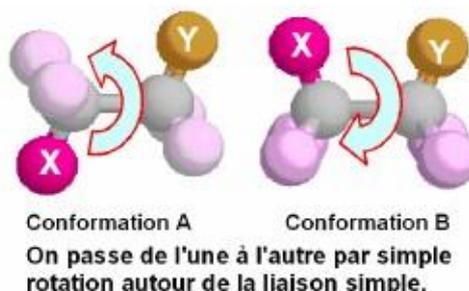
Nomenclature R/S pour une molécule à 2C* :



B. ISOMÉRIE de CONFORMATION

1) Définition :

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 σ), 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'isomérie 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

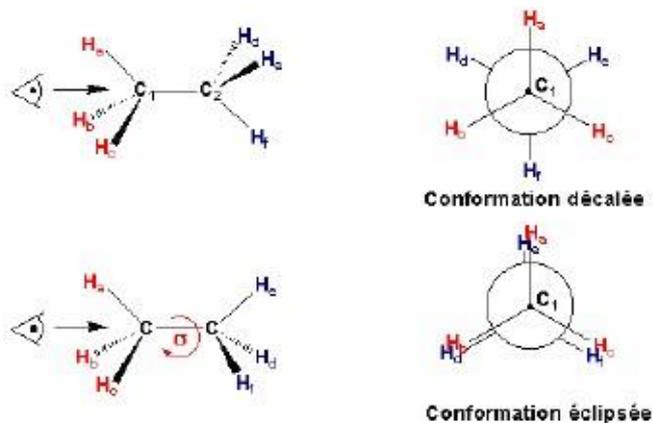
Certains composés d'intérêt thérapeutique peuvent toutefois se révéler davantage actifs sous l'une ou l'autre de leurs conformations.

2) Analyse conformationnelle :

C'est l'étude des équilibres entre les différentes conformations d'une même molécule. La barrière d'énergie à franchir pour passer d'une conformation à l'autre est faible, ce qui explique que les molécules tournent librement autour de la liaison C-C.

a) Les conformations de l'éthane : $\text{CH}_3\text{-CH}_3$

Les deux structures de l'éthane (décalée et éclipsée) représentées ci-dessous se déduisent l'une de l'autre par rotation, d'un angle $\hat{\varphi}$, autour de l'axe de la liaison C-C. L'expérience montre qu'à température ordinaire, ces deux structures ne sont pas séparables car la même molécule se présente successivement sous une infinité de conformations :



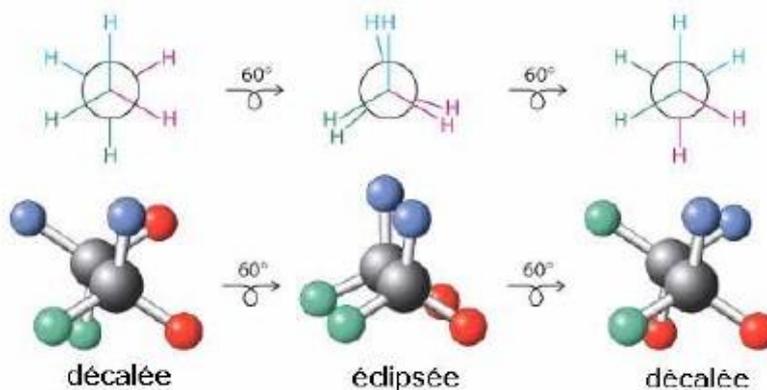
Si $\hat{\varphi} = 0^\circ$ ou 120° ou 240° , on a une conformation éclipsée.
 Si $\hat{\varphi} = 60^\circ$ ou 180° ou 300° , on a une conformation décalée.

Aspect énergétique: Si l'on considère l'énergie potentielle de cette molécule, on s'aperçoit qu'elle varie suivant la position respective des hydrogènes des deux carbones adjacents. D'un point de vue énergétique, il existe deux positions extrêmes :

- l'éthane éclipsé, conformation la moins stable (énergie potentielle maximale)
- l'éthane décalé, conformation la plus stable (énergie potentielle minimale).

Cela s'explique par les répulsions électroniques (des doubles liants) qui sont minimales dans la forme décalée (lorsque les distances entre les doublets sont maximales) et maximales dans la forme éclipsée.

La différence d'énergie entre la valeur maximale et la valeur minimale est appelée barrière d'énergie (elle est de l'ordre de 12 kJ.mol⁻¹ pour l'éthane). Cette énergie est du même ordre de grandeur que l'énergie d'agitation thermique : les molécules passent d'une conformation à l'autre, à la suite des chocs intermoléculaires.

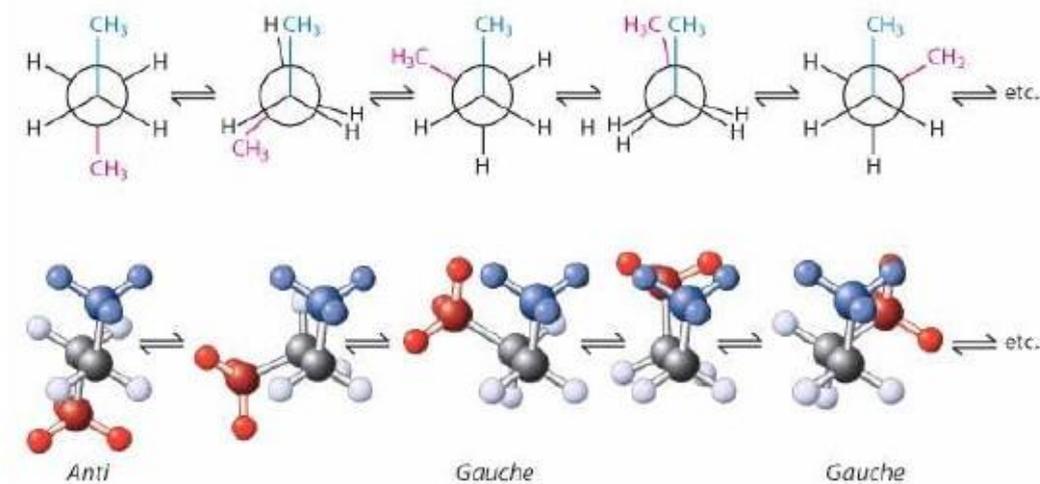


b) Les conformations du butane : CH₃-CH₂-CH₂-CH₃

Aspect énergétique: D'un point de vue énergétique, les conformations les plus stables sont les conformations décalées, la plus stable de toutes étant la conformation anti ($\alpha = 180^\circ$). C'est celle dont l'énergie est minimale (les deux groupes méthyle -CH₃ sont le plus loin possible l'un de l'autre, l'effet de gêne stérique entre les deux est moindre).

Les conformations éclipsées sont d'énergie supérieure. La conformation la moins stable étant celle pour laquelle $\alpha = 0^\circ$ (conformation syn).

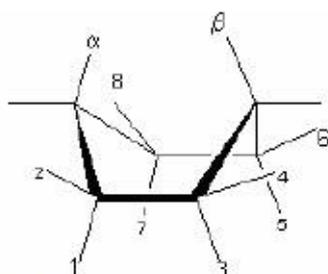
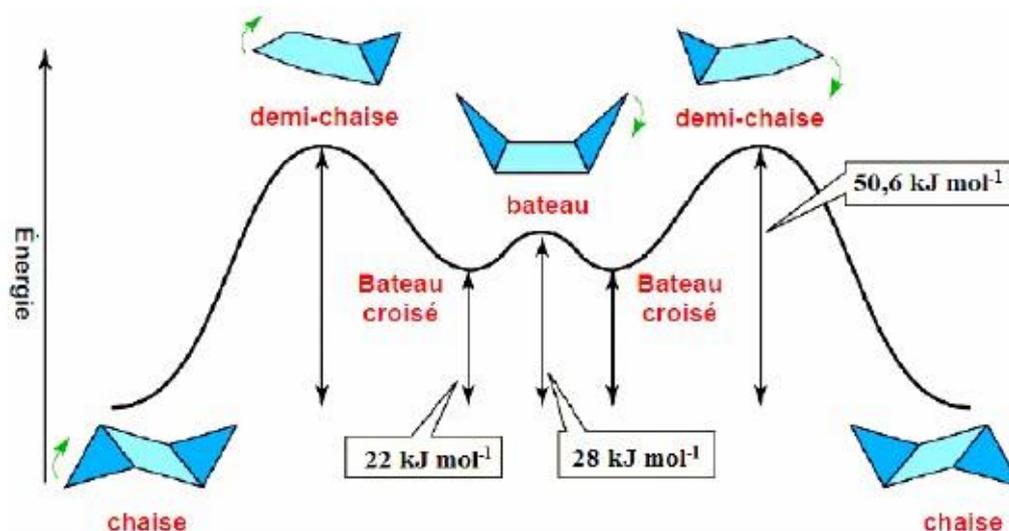
La barrière énergétique (25 kJ.mol⁻¹) est suffisamment basse pour qu'il y ait libre rotation.



c) Les conformations du cyclohexane : C_6H_{12}

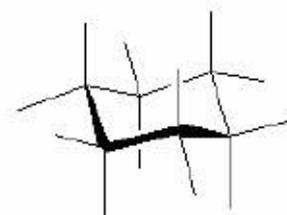
Le cyclohexane est un hydrocarbure cyclique saturé de formule brute C_6H_{12} . La rotation autour des axes C-C permet d'adopter une infinité de conformations (respectant les longueurs de liaison et approximativement les angles valenciel). Cependant, deux conformations remarquables sont obtenues pour le cyclohexane, il s'agit des formes appelées "chaise" et "bateau" :

Diagramme énergétique du cyclohexane



Conformation bateau du cyclohexane

Les 8 H de la partie horizontale du cycle 1,2,3,4,5,6,7,8 sont en position éclipée deux à deux. Les 2 H notés α, β sont très proches et se repoussent. A un instant donné, très peu de molécules (moins de 1% se trouvent dans la forme bateau).



Conformation chaise du cyclohexane

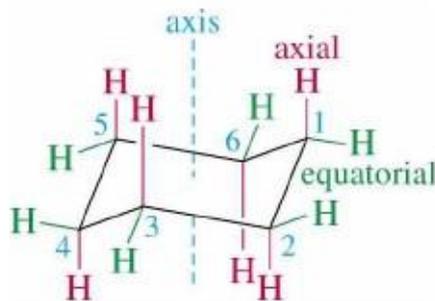
Les H voisins sont tous décalés les uns par rapport aux autres. A la température ordinaire, 99% des molécules adoptent cette conformation.

Ces deux formes se transforment cependant très facilement l'une en l'autre.

Ces deux formes se transforment l'une en l'autre avec facilité. Toutefois, la forme chaise est plus stable. La différence d'énergie entre les conformations chaise et bateau est telle qu'à la température ordinaire, 99 % des molécules de cyclohexane sont sous forme chaise. Dans la forme chaise, les douze liaisons C-H se divisent en deux groupes :

- les liaisons axiales, perpendiculaires au plan moyen du cycle (verticales sur le dessin).

- les liaisons équatoriales, situées approximativement dans le plan moyen du cycle.



Lorsque le cyclohexane est substitué, le substituant porté par un des atomes de carbone peut occuper soit une position axiale, soit une position équatoriale. La conformation qui sera privilégiée sera celle pour laquelle il y aura, moins de gêne stérique (substituant plus dégagé du reste de la molécule).

Règle générale : on constate que les substituants volumineux se placent préférentiellement en position équatoriale (interactions faibles). Lorsque le cyclohexane est substitué, la forme chaise pour laquelle le substituant se trouve en position équatoriale est la plus stable.

Aspect énergétique: A température ambiante, l'agitation thermique permet d'obtenir toutes les conformations. Les conformations chaises sont de loin les plus stables et les plus abondantes (99 % des molécules). En effet, pour les conformations chaise, toutes les liaisons sont décalées, ce qui est favorable énergiquement. Le cas est différent pour les autres conformations, telles que des conformations bateau et des conformations croisées.
