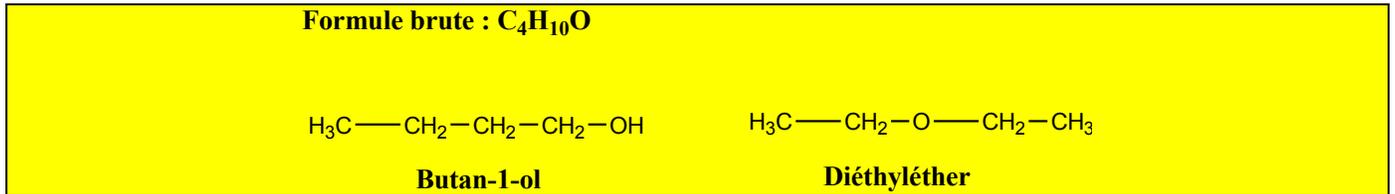


Isomérisation

ISOMÉRIE CHIMIQUE & STEREOCHIMIE CONFIGURATIONNELLE

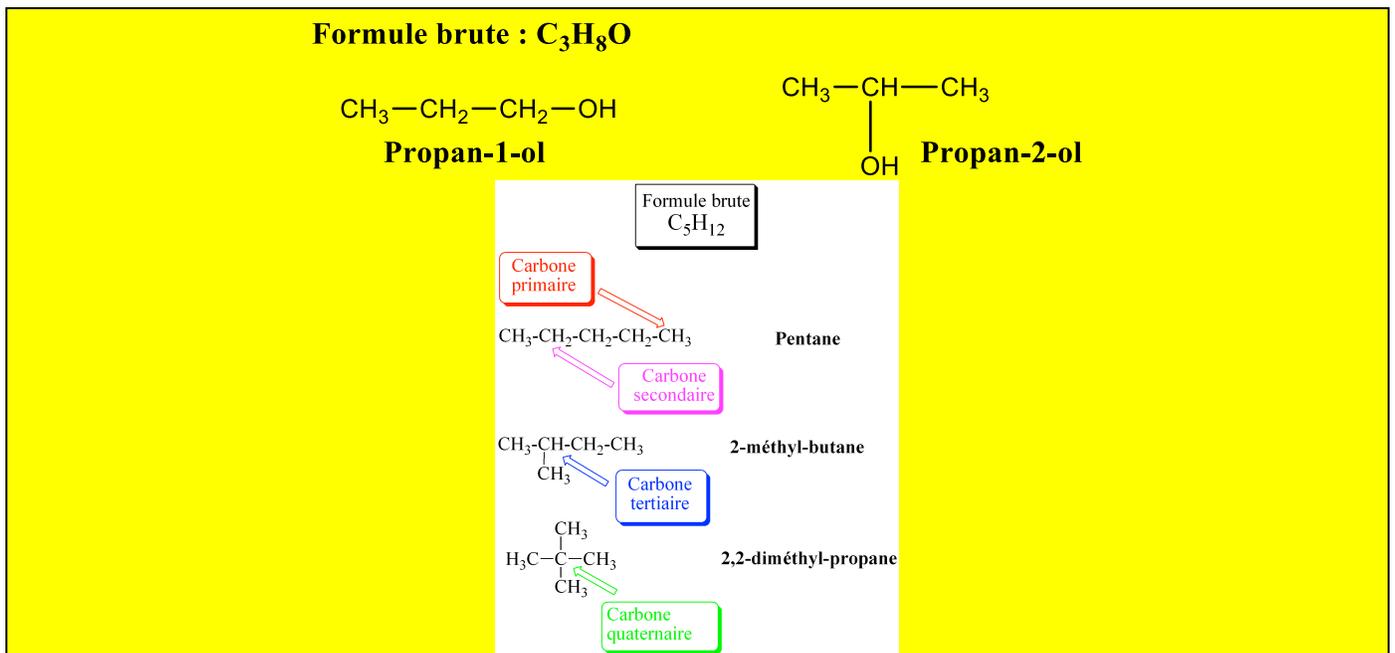
Définition : des isomères sont des composés qui ont la même formule brute.

1) **Isomérisation de fonction** : Produits ayant la même formule brute mais avec des fonctions différentes.

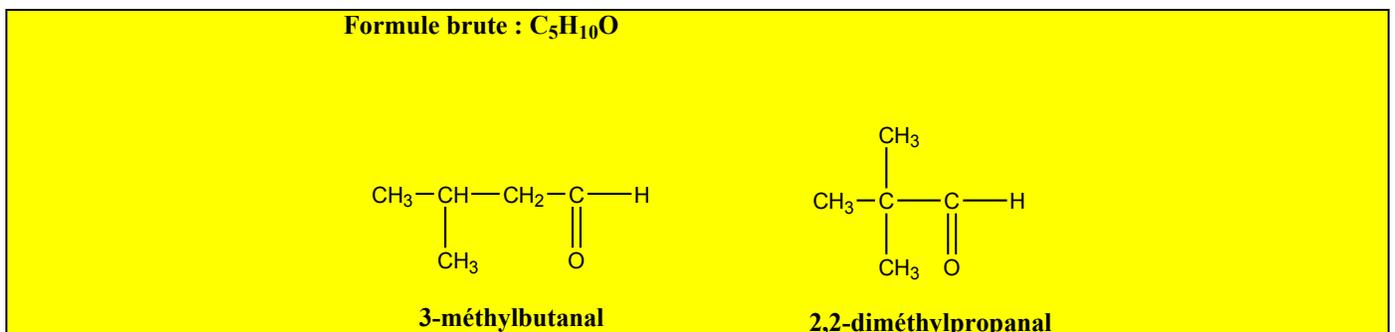


2) **Isomérisation de position et de squelette** :

Position : Produits ayant les mêmes fonctions mais positionnées pas aux mêmes endroits.



Squelette : Produits ayant les mêmes fonctions mais avec un squelette différent.

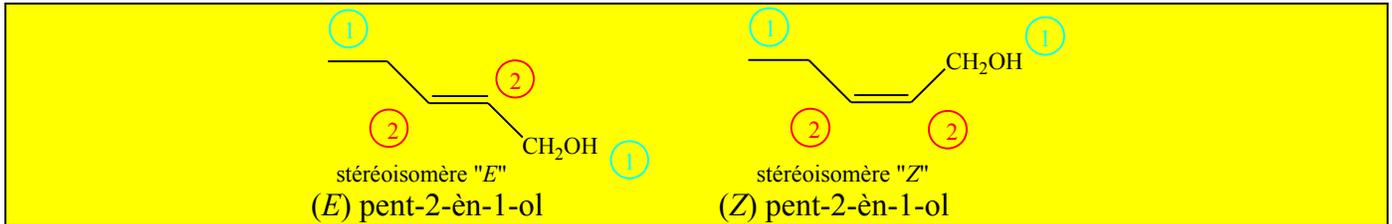


Isomérisation

3) Stéréoisomérisation géométrique : nomenclature absolue *Z*, *E*

La configuration absolue est dite « *E* » (Entgegen) lorsque les masses ou les numéros atomiques des substituants de part et d'autre de la double liaison sont plus importants.

La configuration est dite « *Z* » (Zusammen) lorsque les masses ou les numéros atomiques les plus importants des substituants sont du même côté par rapport à la double liaison.



4) Représentations de Cram, Newman et Fischer

Représentation de Cram :

Liaison dans le plan du tableau :



Liaison en avant du plan du tableau :

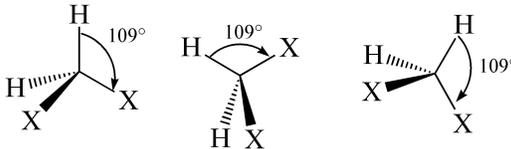


Liaison en arrière du plan du tableau :

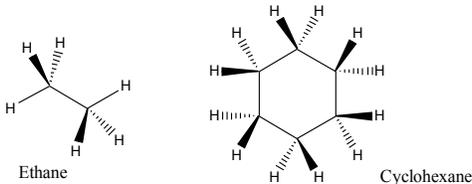


Représentation d'un seul atome de carbone :

* la plus courante :

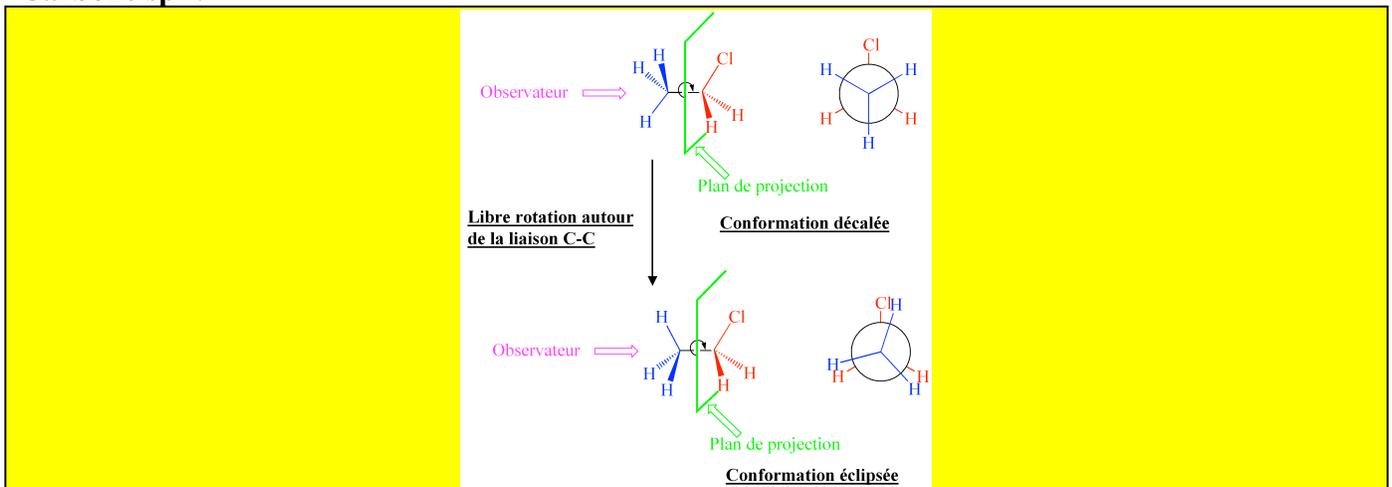


Représentation de plusieurs atomes de carbone :



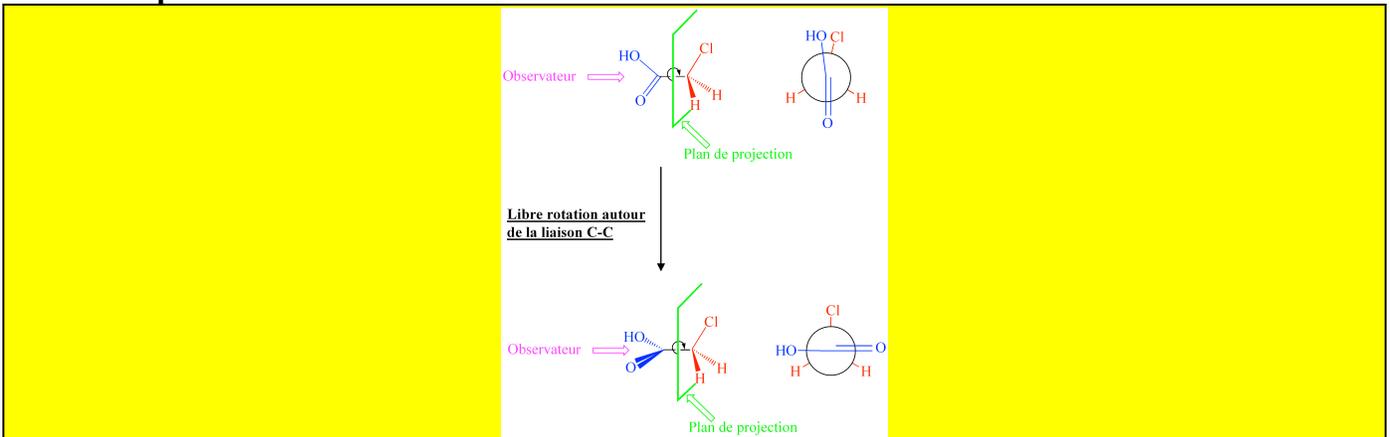
Représentation de Newman :

Carbone sp^3 :



Isomérisation

Carbone sp^2 :

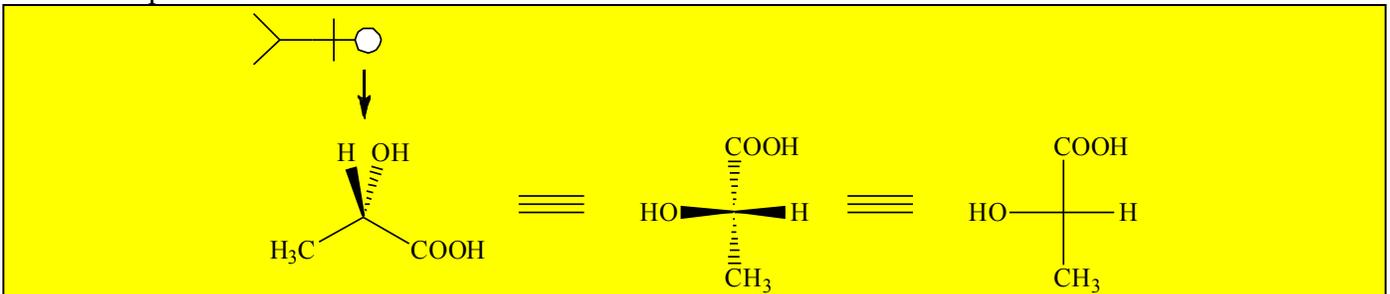


Représentation de Fischer :

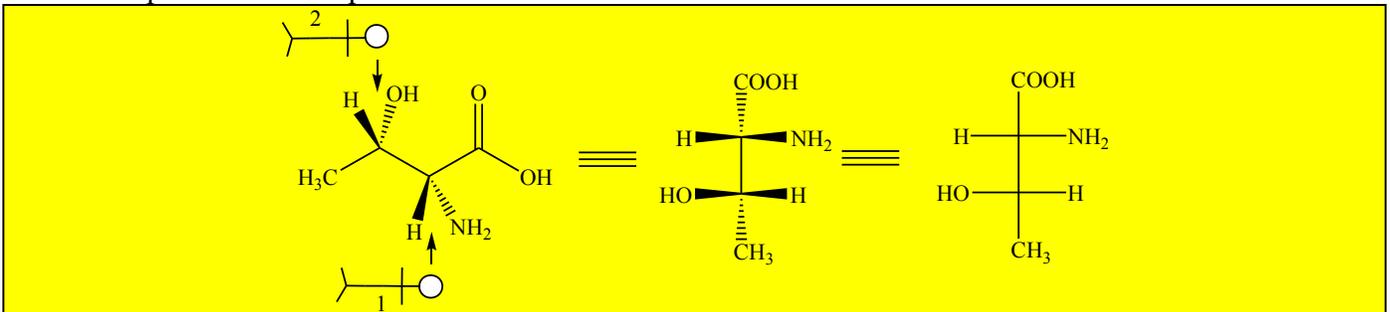
La représentation de Fischer date du début du siècle dernier, c'est une représentation plane de molécules à trois dimensions. Comment représenter une molécule selon Fischer ?

- Mettre la chaîne carbonée en verticale.
- Mettre le carbone le plus oxydé en haut, il portera le numéro 1.
- Tout ce qui est vertical est en arrière du plan.
- Tout ce qui est horizontal est en avant du plan.

Représentation d'un seul atome de carbone :



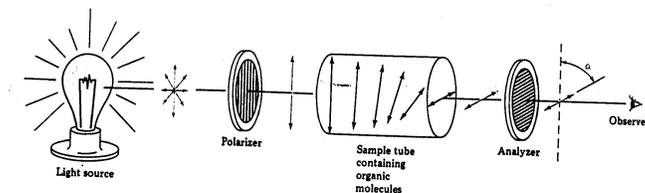
Représentation de plusieurs atomes de carbone : cas d'un acide aminé.



5) Chiralité, stéréoisomérisation optique, éléments de symétrie (plan (σ) et centre d'inversion (i))

Certaines substances ont une action sur la lumière polarisée que l'on peut observer physiquement grâce à un polarimètre.

Isomérisie



Si aucune déviation de la lumière n'est observée ($\alpha = 0$), on dit que la substance est achirale (inactive sur la lumière polarisée).

-si le plan de polarisation de la lumière est déviée vers la droite $\Leftrightarrow \alpha > 0 (+)$: la substance est chirale (optiquement active) et dite dextrogyre.

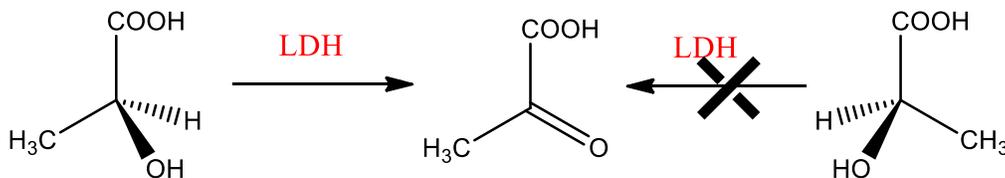
-si le plan de polarisation de la lumière est déviée vers la gauche $\Leftrightarrow \alpha < 0 (-)$: la substance est chirale (optiquement active) et dite levogyre.

Seule la machine est capable de nous fournir le (+) ou (-).

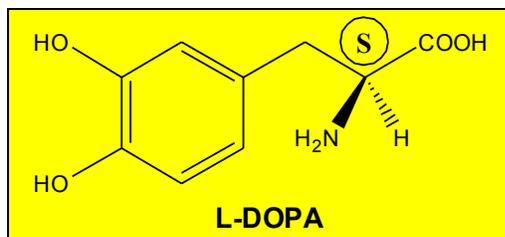
Il n'existe pas de relation entre le signe (+) ou le signe (-) du pouvoir rotatoire et la configuration absolue d'un carbone asymétrique.

L'acide tartrique a été étudié par Louis Pasteur dans les années 1850. Pasteur observa une forme $\alpha > 0 (+)$ une forme $\alpha < 0 (-)$ et une forme $\alpha = 0$. Une même substance peut donc avoir plusieurs effets sur la lumière, on appelle ces différentes formes des isomères optiques. En fait, il a fallu la fin du 19^{ème} pour comprendre que les molécules étaient en trois dimensions et qu'une molécule ayant le même nom pouvait avoir différentes formes responsables des différences d'activité optique.

Ainsi, dans la Nature, l'acide (+)-lactique est rapidement transformé en acide pyruvique par l'enzyme acide lactique déshydrogénase (LDH). Par contre, l'acide (-)-lactique n'est pas transformé par cette même enzyme.



L'acide aminé L-DOPA a un effet thérapeutique vis-à-vis de la maladie de Parkinson, une maladie du système nerveux central (SNC), alors que son isomère (D-DOPA) n'en a pas.



Pour qu'une substance soit chirale, il ne suffit pas qu'elle ait des centres asymétriques. Il faut que son image dans un miroir ne soit pas superposable à elle même. Il ne faut donc ni plan ni centre de symétrie.

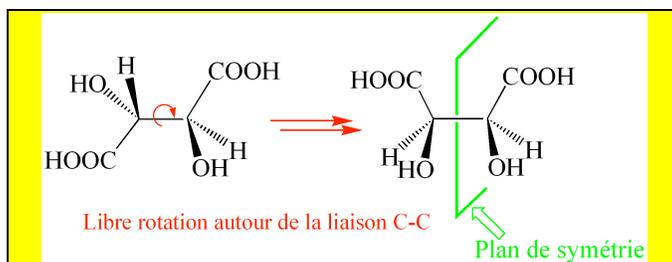
Une substance possédant un plan de symétrie ou/et un centre de symétrie est dite achirale. La conséquence de cette symétrie est que son image dans un miroir est superposable à elle même.

Exemple les mains et une chaise

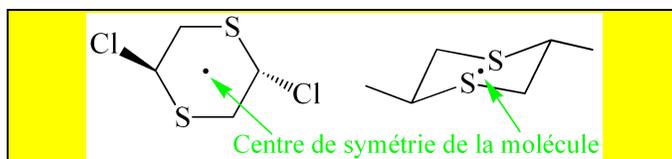
Isomérisation

Exemple de composé achiral : donc superposable à son image dans un miroir

Avec un centre de symétrie (i) puis un plan de symétrie (σ) : un des acides tartriques

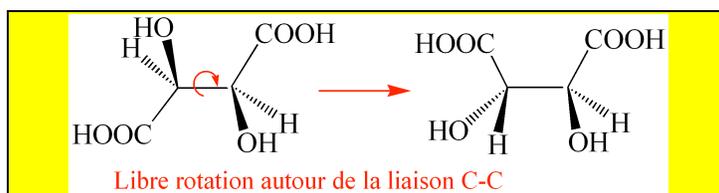


Avec un centre d'inversion ou centre de symétrie (i)



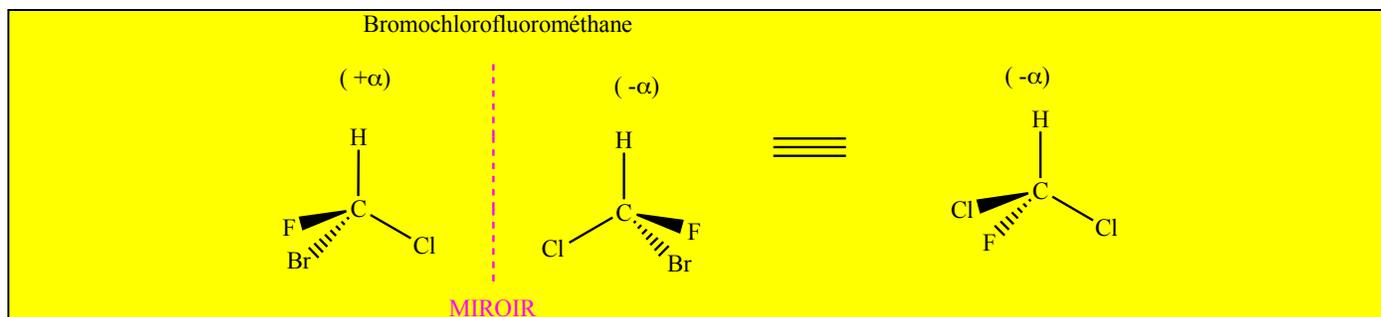
Exemple de composé chiral : donc non superposable à son image dans un miroir

Ni plan – ni centre de symétrie : un autre des acides tartriques



Si dans une molécule il n'y a qu'un atome asymétrique alors la molécule devient chirale.

Rappel : un carbone asymétrique est un atome tétraédrique qui présente quatre substituants différents. Il est noté C*.



Ces deux isomères optiques ne sont pas superposables, c'est ce que l'on appelle des **énantiomères**, ils ont exactement les mêmes propriétés chimiques et physiques, la seule chose qui les distingue c'est la déviance de l'angle α .

Isoméris



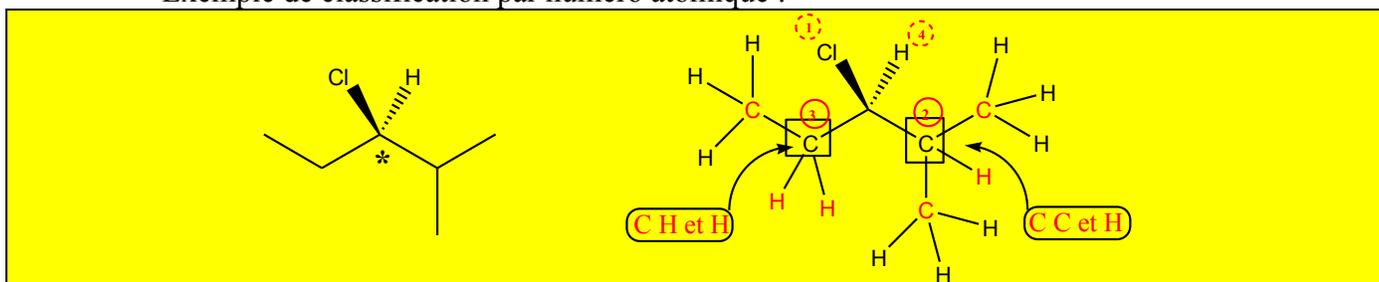
Attention : Une molécule qui a plusieurs atomes de carbone asymétriques n'est pas toujours asymétrique.

6) Nomenclature absolue *R, S*

Règles de préséance : Cahn, Ingold et Prélog (CIP) ont déterminé une méthode pour classer ces isomères optiques.

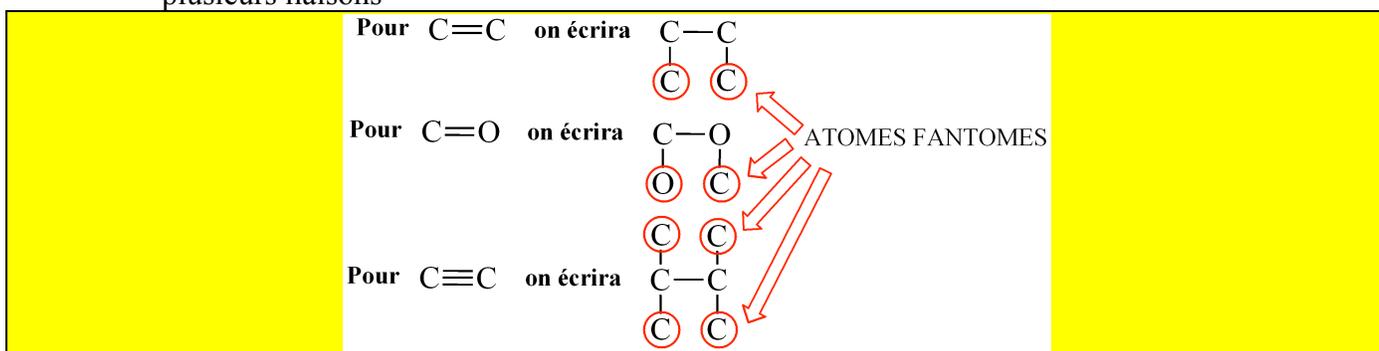
- 1- Les atomes sont classés par numéro atomique décroissant. Le substituant prioritaire est celui qui a le plus grand numéro atomique :
 $I > Br > Cl > S > P > F > O > N > C > H$
- 2- Si le carbone est lié à 2 atomes identiques, alors on examine les atomes du rang suivant comme lors d'un classement de nom par ordre alphabétique.

Exemple de classification par numéro atomique :

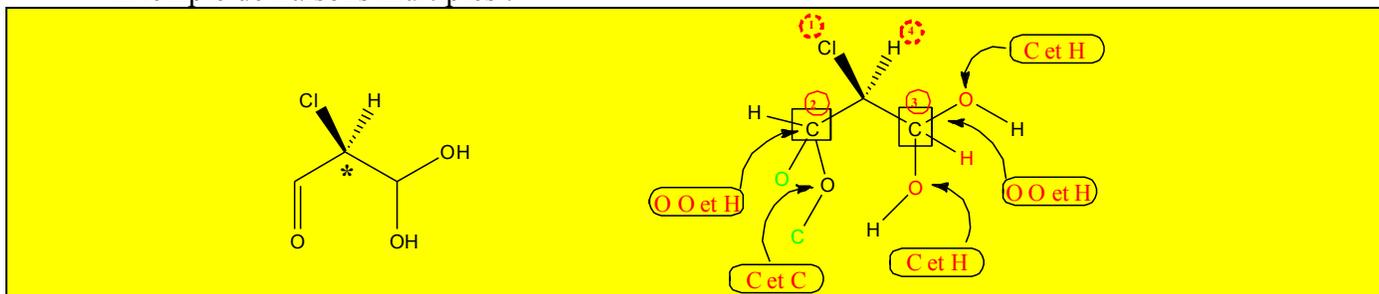


3- Cas des liaisons multiples :

Chacun des atomes d'une liaison multiple est formellement supposé être rattaché à l'autre par plusieurs liaisons



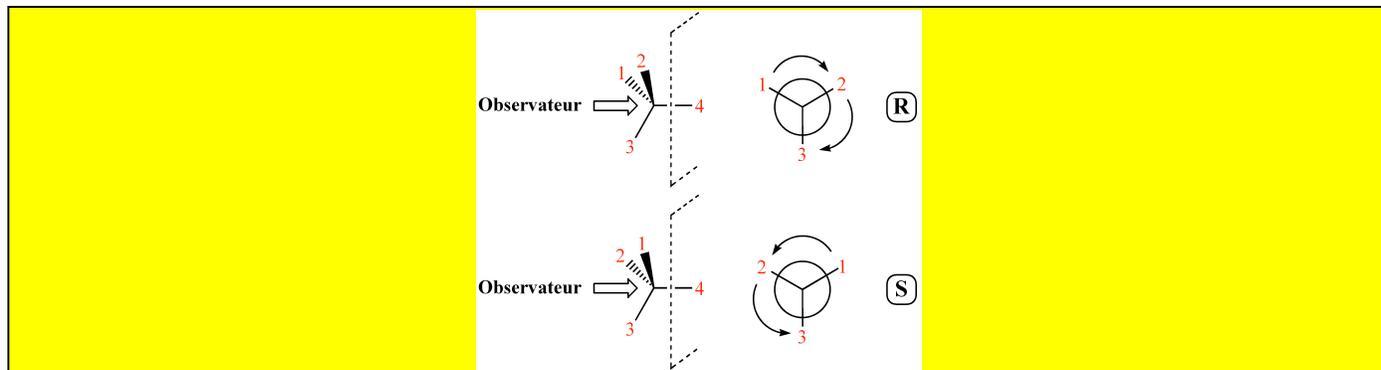
Exemple de liaisons multiples :



Isomérisation

Observer et conclure :

- Viser dans la direction où le groupement classé dernier se situe derrière le C*.
- Si le sens de rotation 1, 2, 3 est celui des aiguilles d'une montre, le centre asymétrique est **R** (Rectus) ; si le sens de rotation est inverse à celui des aiguilles d'une montre alors il est **S** (Sinister).



7) Diastéréoisomérisation, nomenclatures relatives *Erythro*, *Thréo*, *Méso*, série *D* et *L*

Avec 1 carbone asymétrique : 1 C* qui est soit **R** soit **S** : on a 1 couple d'énantiomère (2 stéréoisomères).

Que se passe-t-il s'il y a plusieurs atomes de carbone asymétriques ? Quelles sont les différentes combinaisons ?

2 C* : **RR**, **SS**, **RS**, **SR** : 2 couples d'énantiomères, 4 stéréoisomères

Couples d'énantiomères : **RR** avec **SS**, puis éventuellement **RS** avec **SR**

Quelle est la relation entre par exemple **RR** et **RS** ?

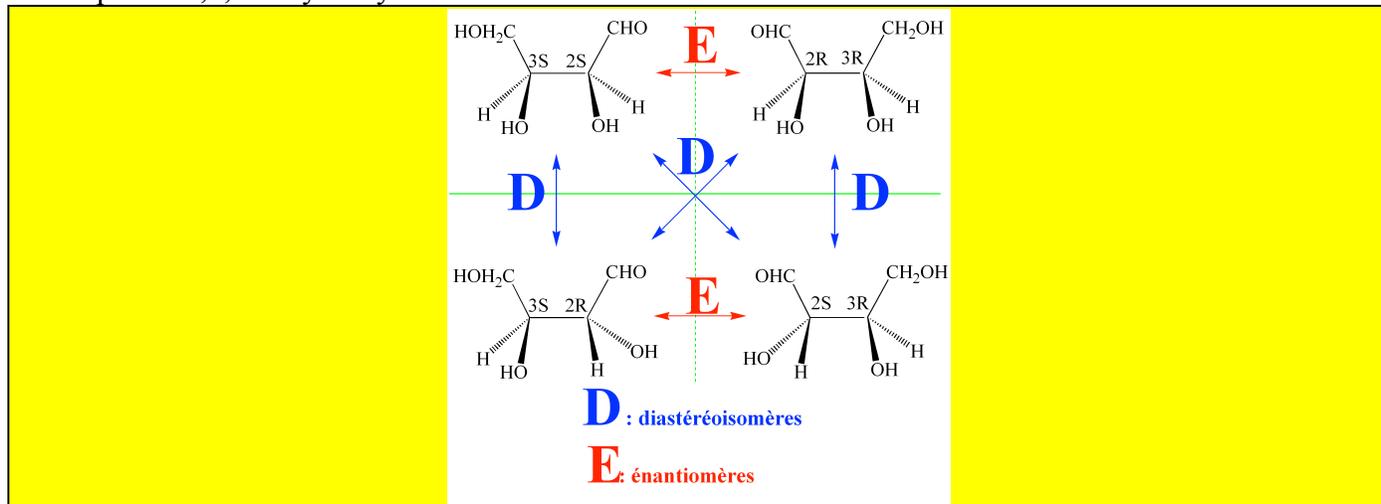
On va dire qu'ils sont diastéréoisomères. Ce sont des produits différents dont au moins un centre asymétrique reste inchangé.

3 C* : **RRR**, **RRS**, **RSR**, **RSS**, **SRR**, **SRS**, **SSR**, **SSS**

Au total, il y a 8 stéréoisomères : Quatre couples d'énantiomères (chaque produit a un énantiomère et six diastéréoisomères).

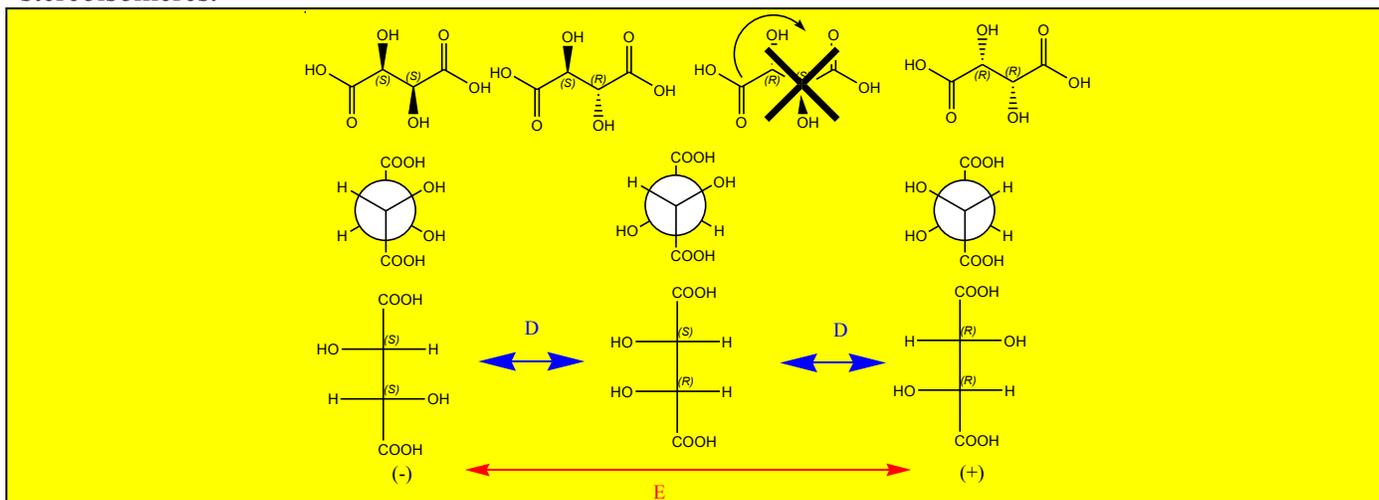
$nC^* = 2^n$ stéréoisomères au maximum mais il peut y en avoir moins !

Exemple du 2,3,4-trihydroxybutanal :



Isomérisie

Exemple des acides tartriques de Pasteur (HOOC-CHOH-CHOH-COOH) : 2C* mais seulement 3 stéréoisomères.

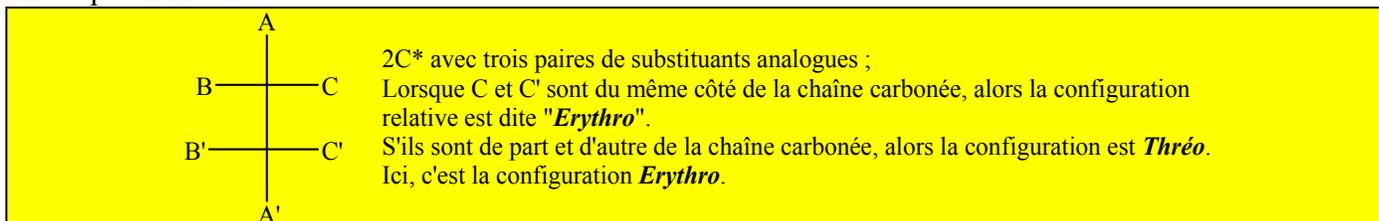


Le couple (+) et (-) sont des énantiomère ; les 2 molécules sont chirales, car ni plan, ni centre de symétrie.

Remarque importante : Si on réalise un mélange comportant 50% de chaque énantiomère, on obtient un mélange racémique. Le (+) compense le (-) et le mélange ne va pas dévier la lumière polarisée.

Par contre, la molécule centrale présente un plan de symétrie ou un centre d'inversion, alors elle n'est pas chirale (pas d'action sur la lumière polarisée), on dit que ce composé est *méso (nomenclature relative)*.

La nomenclature *Erythro*, *Thréo* est une nomenclature relative qui continue à être utilisée même si elle n'est pas officielle.



Pour les composés chiraux de l'acide tartrique noté (+) et (-), c'est composés sont *Thréo*.

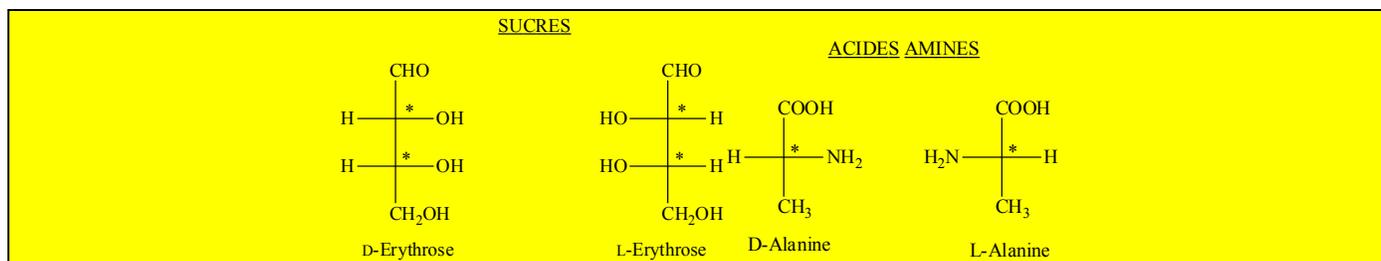
La stéréoisomérisie *D*, *L* de Fischer s'applique aux sucres et aux acides aminés.

Définitions :

- Un sucre ou hydrate de carbone : formule brute $C_n(H_2O)_n$, comporte une fonction carbonyle (aldéhyde ou cétone) + des fonctions alcools sur tous les autres atomes de carbone.
- Un acide aminé : composé comportant une fonction acide + une fonction amine.

Les configurations *D* et *L* dépendent du placement du dernier groupement hydroxy, s'il est à droite, il sera *D* ; s'il est à gauche il sera *L*.

Isomérisation



Dans le cas des acides aminés, la configuration **D** et **L** dépend du placement du groupement amine (ou amide dans le cas des peptides).

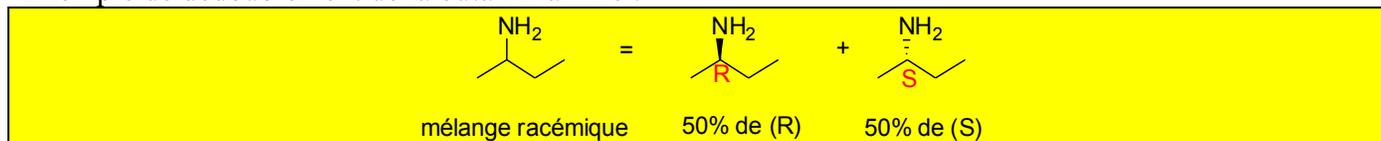
La nomenclature **D**, **L** est une nomenclature relative. **Attention : D ne veut pas dire dextrogyre ni L levogyre !**

8) Dédoublage de racémiques

Comment faire pour obtenir un seul énantiomère d'un produit à partir d'un mélange racémique ?

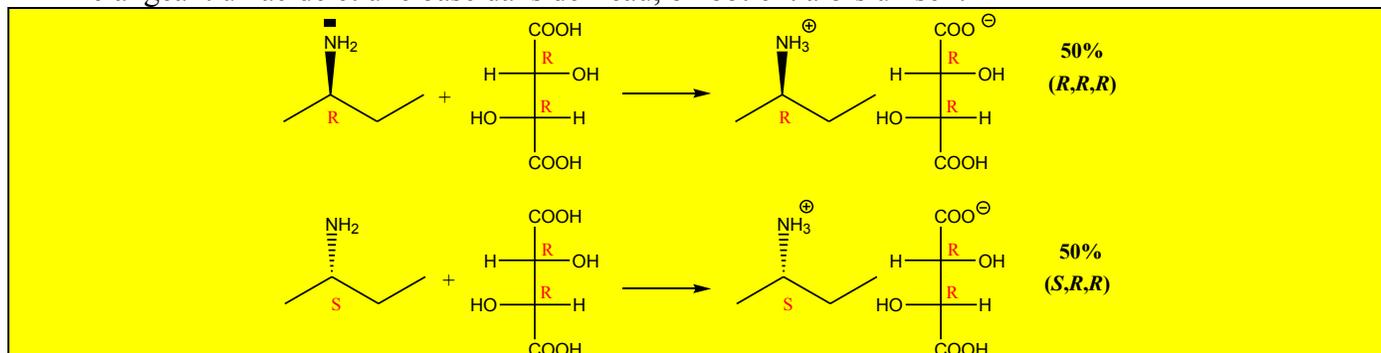
- Par synthèse asymétrique : en 2002 le prix Nobel de chimie a été décerné à trois personnes qui ont travaillé sur un catalyseur asymétrique.
- Produit déjà chiral, avec un catalyseur asymétrique on obtient son énantiomère.
- Par dédoublement de racémique ou résolution : ceci consiste à une séparation du mélange racémique, c'est la technique la plus simple.

Exemple de dédoublement de la butan-2-amine :



Ici on a une fonction amine basique, on va faire réagir dessus un acide chiral comme par exemple un acide tartrique (produit abondant, pas cher et issu de la fermentation du vin).

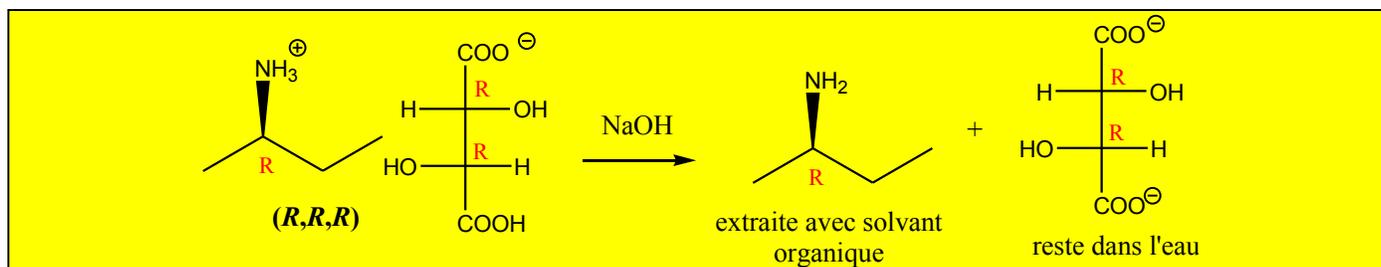
En mélangeant un acide et une base dans de l'eau, on obtient alors un sel :



Dans l'eau, ces sels sont des diastéréoisomères : ils ont des propriétés physiques différentes, notamment lors de leur cristallisation. En ajoutant du méthanol dans l'eau un des deux diastéréoisomères cristallise. Par exemple, le composé de configuration (**SRR**) cristallise et pas l'autre, le (**RRR**), qui reste donc en solution dans l'eau.

Pour récupérer l'amine énantiomériquement pure, après filtration, on ajoute de la soude (NaOH) au filtrat.

Isomérisation



Isomérisation

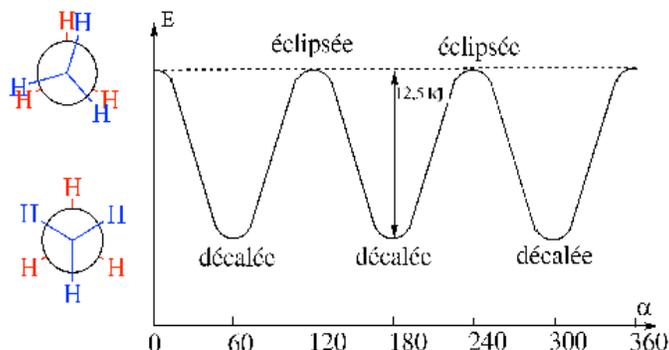
STÉRÉOISOMÉRIE CONFORMATIONNELLE

9) Systèmes acycliques : éthane, butane

Isomères de configuration : pour passer d'une configuration à une autre, on rend les liaisons pour en refaire.

Isomères de conformation ou conformères : pour passer d'une conformation à une autre, on fait tourner une partie de la molécule.

Cas le plus simple, l'éthane : $\text{CH}_3\text{-CH}_3$

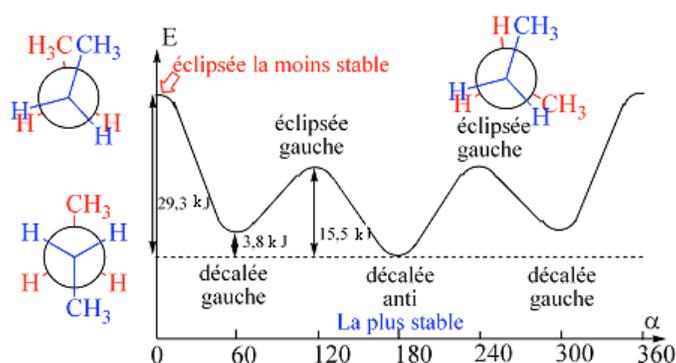


Pourquoi l'énergie potentielle de ce système varie en fonction de l'angle α ?

* Interaction de liaisons : quand on a une conformation éclipsée, 4 électrons se trouvent pratiquement au même endroit, il y a accumulation de charges négatives, les deux atomes d'hydrogène vont avoir tendance à s'éloigner \Rightarrow Interactions électrostatiques

* Interaction stérique : liée à la taille des atomes. Plus ils sont volumineux, plus ils vont avoir tendance à s'écarter. Exemple avec le 1,2-diiodoéthane.

Cas du butane :



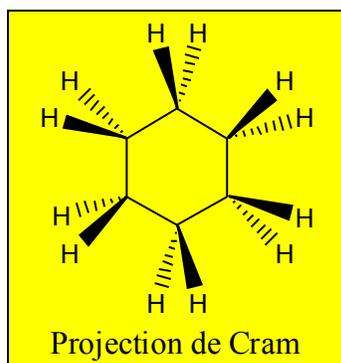
Compte tenu de la différence d'énergie due à l'agitation thermique à température ambiante, on peut montrer qu'aucune molécule ne sera dans la conformation de forte énergie ; si on chauffe, il y a apport d'énergie donc plus d'espèces de conformations différentes présentes.

10) Cyclohexane et cycles substitués (projection de Haworth), nomenclatures relatives : *cis* et *trans*.

Cycles à 6 : cas du cyclohexane

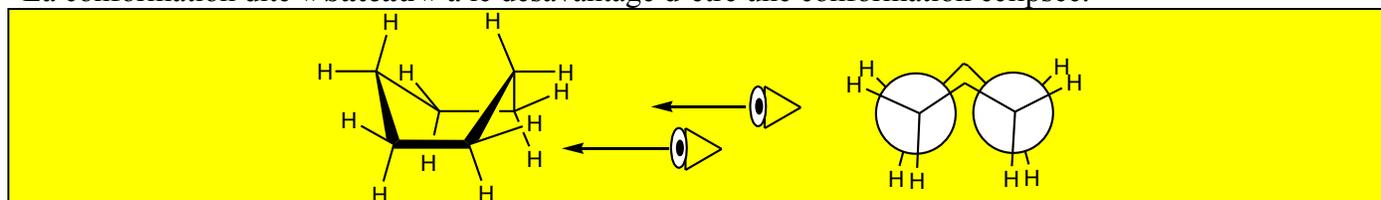
Isomérisie

Tous les atomes de carbone étant hybridés sp^3 : la structure ne peut pas être plane.

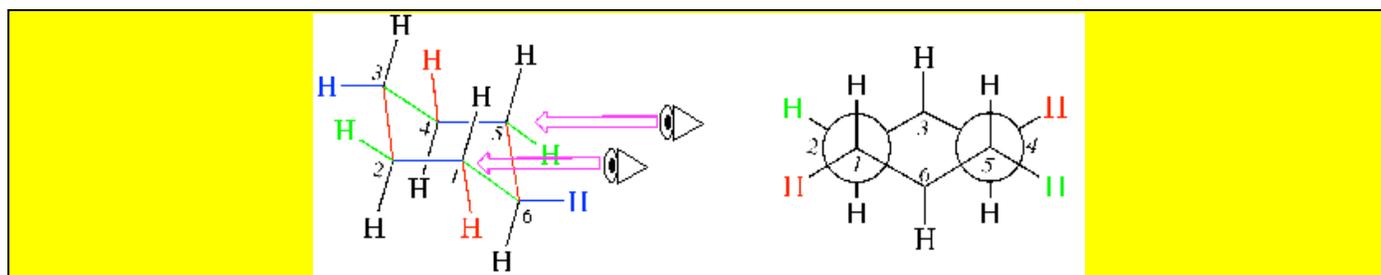


Le cyclohexane peut prendre plusieurs conformations :

La conformation dite « **bateau** » a le désavantage d'être une conformation éclipsée.



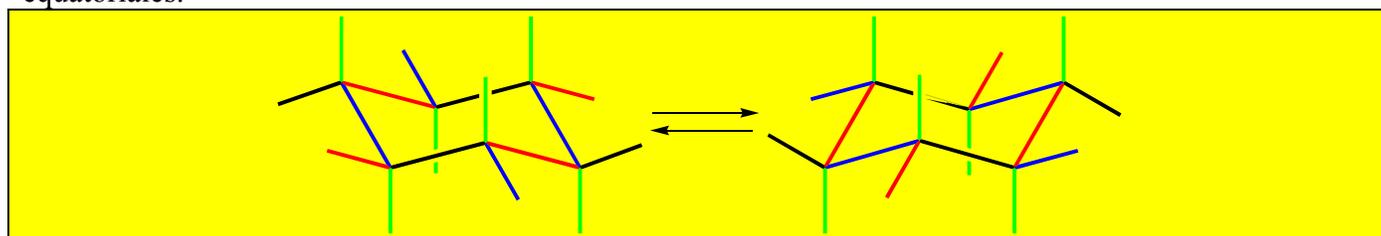
La conformation dite « **chaise** » a l'avantage d'être une conformation décalée.



La conformation la plus stable du cyclohexane est la chaise.

11) Equilibre conformationnel

Pour le cyclohexane (C_6H_{12}), il y a 6 substituants en position axiales et 6 substituants en position équatoriales.



Ces deux conformations sont en équilibre chimique.

Pour passer de **I** à **II**, d'un point de vue mécanique, il faut abaisser le C4 et remonter le C1.

Il y a une situation intermédiaire = la conformation bateau. C'est un état de transition intermédiaire à haute énergie.

De **I** à **II** tout ce qui est axial devient équatorial et *vice versa*.

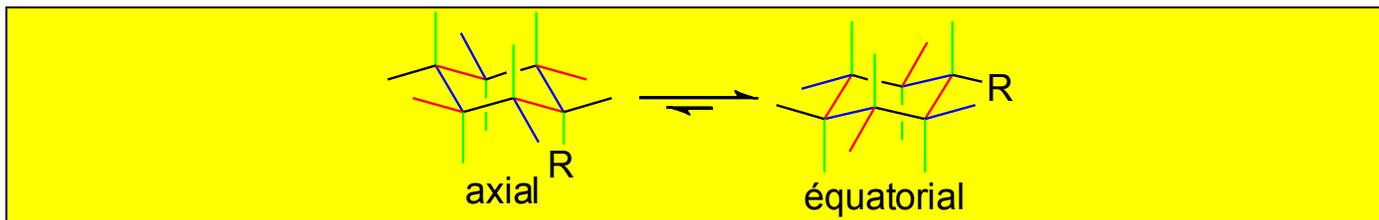
Si c'est un vrai équilibre chimique, on peut établir une constante d'équilibre :

Isomérisie

$$K_{\text{éq.}} = [\text{chaise II}] / [\text{chaise I}] = 1$$

Relation fondamentale : $\Delta G^\circ = -RT \ln K_{\text{éq.}}$ $I+II \approx 100\%$ des formes avec ici $\Delta G^\circ = 0$

Si on remplace un H du cyclohexane par un autre atome, ou une fonction, la constante d'équilibre n'est plus égale à 1 car il n'y a pas les mêmes quantités de **I** et **II**. donc, si $K_{\text{éq.}}$ change, ΔG° n'est plus égal à 0 :



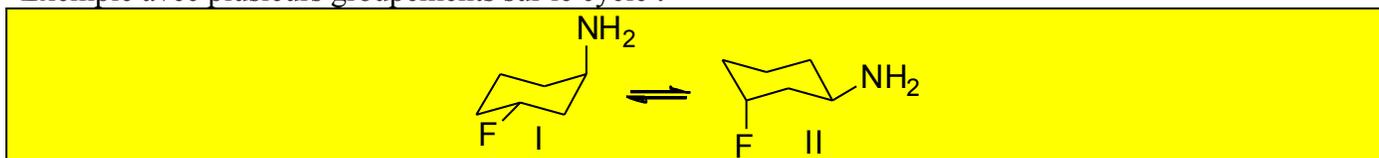
Les deux chaises ne sont plus équivalentes \Rightarrow différences d'énergies.

Dans **I** : il y a des interactions stériques entre les H axiaux en position 2 et 6 et R, on appelle ça des interactions 1,3 diaxiales.

Dans **II** : R pointe vers l'extérieur \Rightarrow il ne gêne pas ses voisins \Rightarrow pas d'interactions stériques \Rightarrow la chaise **II** est plus stable donc l'équilibre est déplacé vers **II**.

$\Delta G^\circ < 0$ avec $K_{\text{éq.}} > 1$. En règle générale, la conformation pour laquelle le substituant le plus encombrant est **axial est moins stable** que celle où il est en position **équatoriale**.

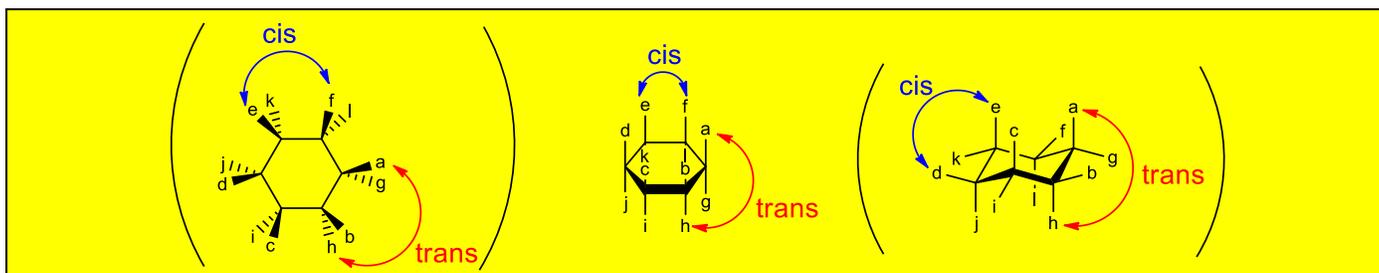
Exemple avec plusieurs groupements sur le cycle :



$$\Delta G^\circ = \sum(\Delta G^\circ_{\text{substituants}}) \text{ soit : } \Delta G^\circ = \Delta G^\circ(\text{NH}_2) + \Delta G^\circ(\text{F}) = (-5) + (+1) = -4 \text{ kJ.mol}^{-1}$$

$\Delta G^\circ < 0$ donc **II** est majoritaire par rapport à **I**.

Remarque : la nomenclature relative des cycles : **cis** et **trans**.



Exemple du haut : (*trans*) – 2-fluorocyclohexanamine

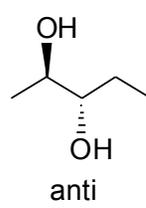
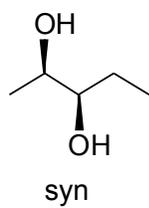
En résumé :

Pour les cycles : **cis** et **trans**

Pour les doubles liaisons : **Z** et **E**

Pour les non cycliques : **syn** et **anti** (avec une représentation de Cram en zig-zag)

Isomérisation



Isomérisation