

Stéréochimie des composés organiques

La stéréochimie traite de l'arrangement spatial des atomes composant une molécule. Nous nous restreindrons au cas des molécules organiques, mais la stéréochimie concerne aussi la chimie organométallique et la chimie des solides, que nous n'étudierons pas. Les conséquences de l'arrangement spatial des atomes au sein d'une molécule sont très grandes car les propriétés de la molécule sont liées, non seulement aux fonctions chimiques qui la composent, mais aussi - et c'est parfois le facteur principal - à leurs positions respectives dans l'espace. Ceci est particulièrement vrai pour les propriétés biologiques, et donc thérapeutiques, des substances organiques.

1. Structure et représentation des molécules organiques
 - 1.1 Formule brute et composition centésimale
 - 1.2 Écriture plane des molécules organiques
 - 1.3 Géométrie autour de l'atome de carbone
 - 1.4 Représentation spatiale des molécules organiques
 - 1.5 Isomérisation de constitution et stéréoisomérisation
2. Stéréoisomérisation de conformation
 - 2.1 Définition
 - 2.2 Conformations de l'éthane
 - 2.3 Conformations du cyclohexane
 - 2.4 Cas des sucres en C₆
3. Stéréoisomérisation de configuration
 - 3.1 Mise en évidence des stéréoisomères de configuration
 - 3.2 Propriétés physiques et chimiques des stéréoisomères de configuration
 - 3.3 Activité optique des molécules chirales
 - 3.4 Mélanges racémiques
 - 3.5 Séparation d'énantiomères
4. Nomenclature des stéréoisomères de configuration
 - 4.1 Descripteurs stéréochimiques *Z/E* des doubles liaisons
 - 4.2 Règles de Cahn, Ingold et Prelog
 - 4.3 Descripteurs stéréochimiques *R* et *S* des atomes asymétriques
 - 4.4 Nomenclature *cis/trans* des cycles
 - 4.5 Nomenclature *D/L* des sucres et des acides aminés

certains droits réservés
ne peut pas être vendu

1 Structure et représentation des molécules organiques.

1.1 Formule brute et composition centésimale.

La formule brute d'une molécule donne sa composition. On l'écrit en précisant le nombre d'atomes de carbone, puis d'hydrogène, puis des autres éléments par ordre alphabétique. Par exemple, la sérine, un acide-aminé, a pour formule brute $C_3H_7NO_3$.

Lorsqu'on veut analyser une molécule organique, le premier test consiste à en déterminer la **composition centésimale**, c'est-à-dire les proportions des différents éléments dans la molécule. La plupart du temps, on en connaît les pourcentages massiques.

Soit par exemple une molécule inconnue A, dont on sait qu'elle contient les éléments C, H, N et O, et que sa masse molaire vaut $M = 105 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$ (il est possible de mesurer la masse molaire d'une molécule sans connaître sa formule brute). L'analyse centésimale montre qu'elle contient les proportions massiques suivantes : 34,3% de C, 6,7% de H et 13,3% de N, le reste étant de l'oxygène. Les masses molaires des atomes sont : $M_H = 1 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$, $M_C = 12 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$, $M_N = 14 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$, $M_O = 16 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$. On cherche à déterminer sa formule brute $C_xH_yN_zO_w$.

Raisonnons sur une mole de la substance inconnue A. La masse correspondante est : $m = M$. D'après les pourcentages massiques, la masse de carbone contenue dans 1 mol de A est $m_C = 0,343 M$. Or, dans 1 mol de A, il y a x mol de C ; on en déduit :

$$m_C = 0,343 M = x M_C \Rightarrow x = \frac{0,343 M}{M_C} = 3$$

Ce raisonnement fait sur le carbone est généralisable. Pour un élément quelconque X de masse molaire M_X , dont la proportion massique est p_X dans une substance de masse molaire M , le nombre x d'atomes de X dans la formule brute de la substance est :

$$x = \frac{p_X M}{M_X}$$

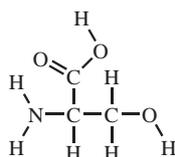
En appliquant la formule à H et N pour la substance inconnue A, on obtient : $y = 7$ et $z = 1$. Par différence, on en déduit le nombre w d'atomes d'oxygène :

$$w M_O = M - x M_C - y M_H - z M_N = 48 \Rightarrow w = 3$$

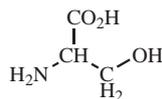
La molécule a donc pour formule brute $C_3H_7NO_3$.

1.2 Écriture plane des molécules organiques.

La formule brute ne renseigne pas sur l'enchaînement des atomes. La formule développée, au contraire, indique tous les atomes et toutes les liaisons entre les atomes. Dans le cas de la sérine, on obtient :



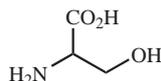
Cette écriture est lourde et peut être avantageusement remplacée par l'**écriture semi-développée**. Dans celle-ci, on indique seulement les atomes de carbone, les hétéroatomes (autres que C et H) et les liaisons entre eux. Chaque atome d'hydrogène est accolé à l'atome auquel il est lié.



L'écriture topologique de la molécule est la plus utilisée. Elle obéit aux règles suivantes :

- les atomes de carbone et d'hydrogène de la chaîne carbonée ne sont pas représentés,
- les atomes des fonctions chimiques sont toujours précisés,
- les liaisons sont représentées par des traits,
- les liaisons entre C et H sont généralement omises.

Pour la sérine, on obtient la représentation suivante :

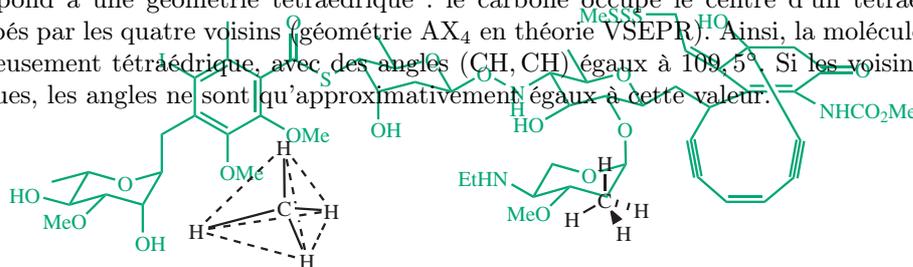


1.3 Géométrie autour de l'atome de carbone.

BCPST1 Fénelon
Nicolas Clatin 2007

1.3.1 Cas de quatre liaisons simples.

Le carbone est tétravalent : il engage quatre liaisons avec ses voisins. Lorsque le carbone possède quatre voisins, cela correspond à une géométrie tétraédrique : le carbone occupe le centre d'un tétraèdre dont les sommets sont occupés par les quatre voisins (géométrie AX₄ en théorie VSEPR). Ainsi, la molécule de méthane CH₄ est-elle rigoureusement tétraédrique, avec des angles (CH, CH) égaux à 109,5°. Si les voisins du carbone ne sont pas identiques, les angles ne sont qu'approximativement égaux à cette valeur.



Conventionnellement, la molécule de méthane est représentée avec l'atome de carbone et deux atomes d'hydrogène dans le plan de la figure (soit deux liaisons CH dans le plan de la figure) ; le troisième atome d'hydrogène est alors en avant de la feuille, et le quatrième en arrière.

Les liaisons dans le plan de la feuille sont représentées en traits continus fins. Les liaisons en avant de la feuille en forme de triangle plein en donnant une illusion de perspective ; et les liaisons en arrière de la feuille en traits hachurés.

Une telle géométrie existe autour de tout atome de carbone lié à quatre voisins.

1.3.2 Cas des liaisons multiples.

Dans le cas où le carbone est lié à un de ses voisins par une liaison double, la géométrie autour de l'atome de carbone est trigonale (de type AX₃ en théorie VSEPR) : le carbone occupe le centre d'un triangle dont les sommets sont occupés par ses trois voisins. Les **trois liaisons** qui partent du carbone sont alors **coplanaires**, et les angles entre les liaisons valent environ 120°. La molécule d'éthène est représentée ci-dessous.

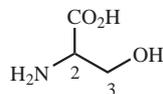


Dans le cas d'une triple liaison, le carbone engage deux liaisons alignées avec ses deux voisins (géométrie AX₂). La molécule d'éthyne est de la forme :

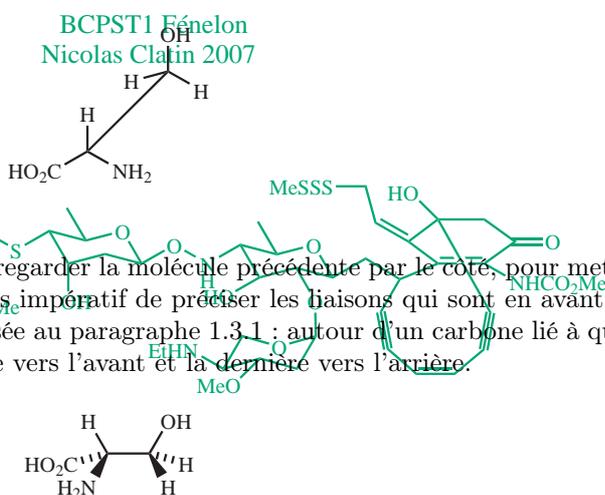


1.4 Représentation spatiale des molécules organiques.

Les molécules plus compliquées peuvent être représentées selon quatre conventions principales, dans lesquelles une liaison de la molécule, de préférence la plus intéressante, est mise en valeur. Dans l'exemple de la sérine, c'est la liaison entre les atomes de carbone 2 et 3, sur lesquels sont branchées les trois fonctions chimiques de la molécule.

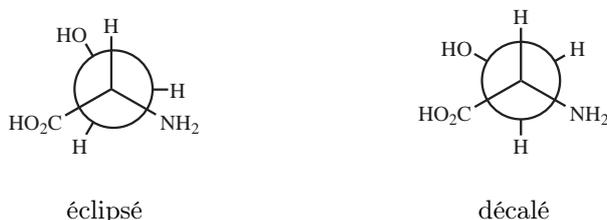


La **représentation perspective** est surtout utile pour les molécules cycliques. Elle consiste à regarder la molécule en perspective, la liaison intéressante semblant être dirigée vers le fond. Les trois autres liaisons sur chacun des atomes 2 et 3 sont représentées en projection sur un plan vertical (en réalité, elles sont vers l'avant sur le carbone avant et vers l'arrière sur le carbone arrière). Il est fréquent de représenter verticale une liaison sur chacun des deux atomes 2 et 3.

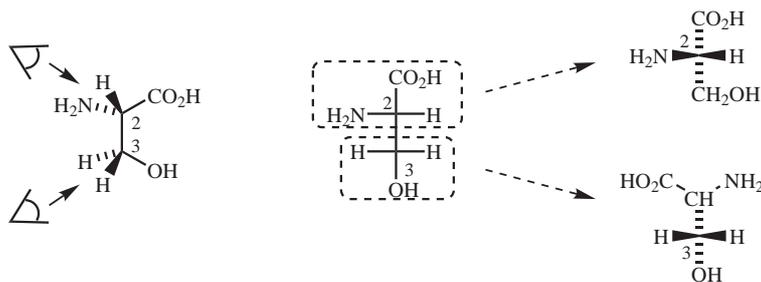


La **représentation de Cram**, consiste à regarder la molécule précédente par le côté, pour mettre la liaison principale dans le plan de la feuille. Il est alors impératif de préciser les liaisons qui sont en avant et en arrière du plan de la feuille, selon la convention précisée au paragraphe 1.3.1 : autour d'un carbone lié à quatre voisins, il y a deux liaisons dans le plan, une troisième vers l'avant et la dernière vers l'arrière.

La **représentation de Newman** consiste à regarder la molécule dans l'axe de la liaison principale, un des atomes étant alors caché par l'autre. Par convention l'atome de derrière (caché), est représenté par un cercle. Les substituants sur chaque carbone peuvent être éclipsés (l'un derrière l'autre) ou décalés.



La **projection de Fischer**, consiste à représenter les substituants autour d'un atome de carbone selon une croix, les deux liaisons horizontales allant par convention vers l'avant du plan de la feuille (donc vers l'observateur), et les deux liaisons verticales allant par convention vers l'arrière du plan de la feuille. Cela impose d'adopter un point de vue différent pour chaque atome de carbone.



1.5 Isomérisation de constitution et stéréoisomérisation.

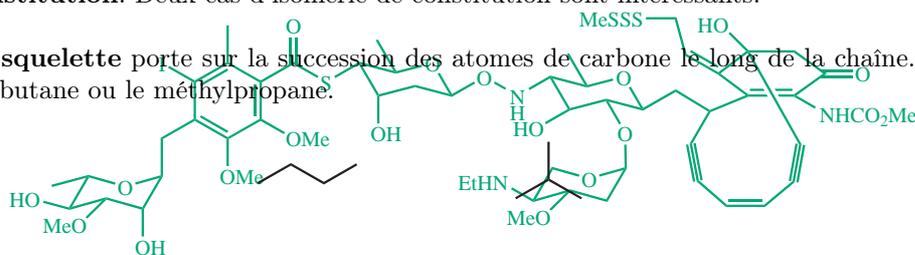
On appelle **isomères** des molécules différentes de même formule brute. On distingue deux types principaux d'isomérisation.

BCPST1 Fénelon
Nicolas Clatin 2007

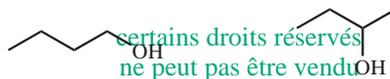
1.5.1 Isomérisation de constitution.

Lorsque deux molécules ont la même formule brute, mais diffèrent par l'enchaînement des atomes, on parle d'**isomérisation de constitution**. Deux cas d'isomérisation de constitution sont intéressants.

L'**isomérisation de squelette** porte sur la succession des atomes de carbone le long de la chaîne. La molécule C₄H₁₀ peut être le butane ou le méthylpropane.



L'**isomérisation de position** porte sur la place d'un substituant ou d'une fonction chimique sur la chaîne carbonée. L'alcool de formule brute C₄H₁₀O peut être soit le butan-1-ol, soit le butan-2-ol.



1.5.2 Stéréoisomérisation.

Des **stéréoisomères** possèdent le même squelette carboné, les mêmes fonctions chimiques dans des positions identiques. Seule la **position relative dans l'espace** des différentes parties de la molécule change d'un stéréoisomère à un autre.

L'objet de ce chapitre est de décrire les différents types de stéréoisomérisation, de présenter leurs conséquences, et d'expliciter la nomenclature correspondante.

2 Stéréoisométrie de conformation.

2.1 Définition.

Les liaisons simples sont constituées d'une liaison de type σ , symétrique autour de l'axe de la liaison. De ce fait, il y a une **libre rotation** possible **autour de l'axe de la liaison**. À température ambiante, il s'effectue un grand nombre de rotations autour de toutes les liaisons simples d'une molécule. Les arrangements spatiaux que prend alors la molécule sont appelées les différentes **conformations de la molécule**.

On peut passer d'une conformation à une autre par une ou des libre(s) rotation(s) autour d'une ou plusieurs liaison(s), sans rupture ni formation d'aucune liaison.

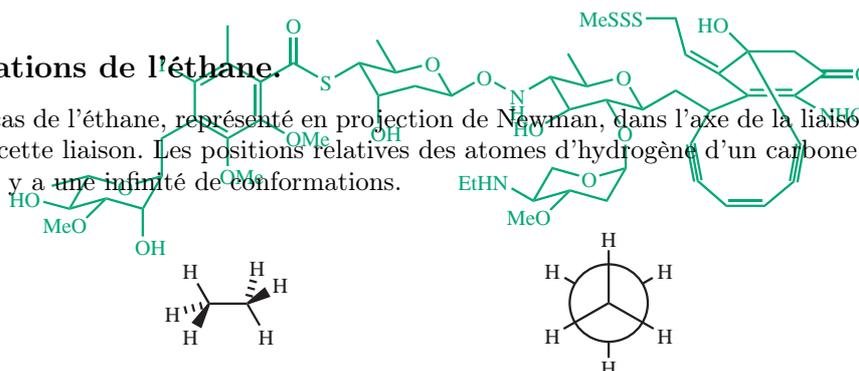
Pour une molécule donnée, il existe une infinité de conformations possibles. Parmi elles, certaines sont plus stables que d'autres.

BCPST1 Fénelon
Nicolas Clatin 2007

Les conformations correspondant à un minimum relatif d'énergie potentielle s'appellent les **conformères** de la molécule.

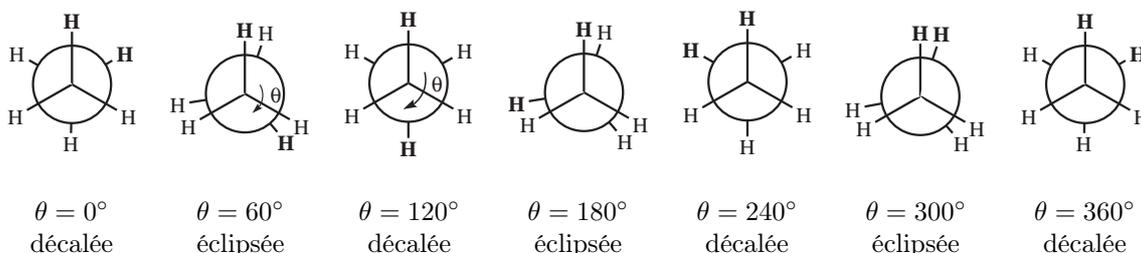
2.2 Conformations de l'éthane.

Considérons le cas de l'éthane, représenté en projection de Newman, dans l'axe de la liaison C-C. Il y a libre rotation autour de cette liaison. Les positions relatives des atomes d'hydrogène d'un carbone et de l'autre sont en nombre infini; il y a une infinité de conformations.

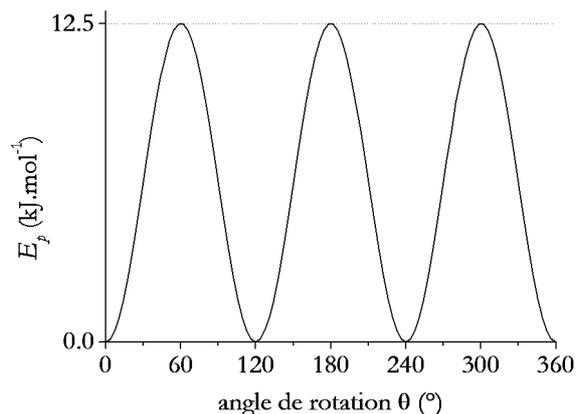


certains droits réservés
ne peut pas être vendu

Les conformations n'ont pas toutes la même énergie. En effet, les liaisons C-H, qui sont des portions de l'espace de forte densité électronique, se repoussent par répulsion électrostatique. La molécule est donc plus stable (possède une énergie plus petite) lorsque les liaisons C-H sur les deux atomes de carbone sont le plus loin possible les unes des autres. C'est la **conformation décalée**, qui représente un conformère de la molécule d'éthane. Quand les liaisons C-H, donc les atomes d'hydrogène sont les unes derrière les autres, on parle de **conformation éclipsée**. Au cours d'une rotation d'un angle 2π autour de la liaison C-C, on passe successivement de conformations décalées en conformations éclipsées.



La variation d'énergie potentielle en fonction de l'angle de rotation autour de la liaison C-C est d'allure sinusoïdale.

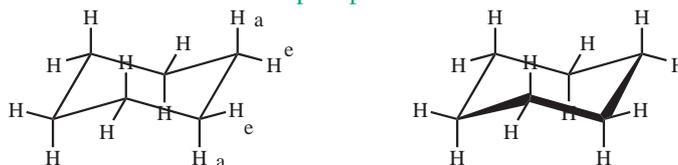


L'origine des énergies potentielles est arbitraire par commodité, on peut poser nulle l'énergie de la conformation décalée. La barrière d'énergie à franchir pour passer d'une forme décalée à l'autre *via* une conformation éclipsée est d'environ 12,5 kJ·mol⁻¹. Cette énergie est disponible même à basse température sous forme d'énergie thermique (énergie récupérée à l'occasion d'un choc). Une molécule d'éthane passe donc en permanence d'une conformation à l'autre plusieurs milliers de fois par seconde. Il est impossible de bloquer la molécule dans une conformation; cependant, si on pouvait prendre une photographie instantanée d'un ensemble de molécules d'éthane, on observerait une très grande majorité de molécules en conformation décalée.

2.3 Conformations du cyclohexane.

2.3.1 La forme chaise du cyclohexane.

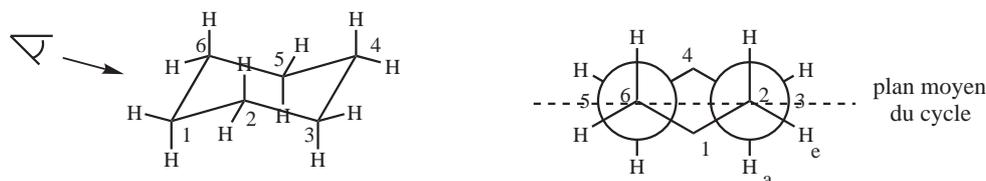
Le cyclohexane a pour formule C₆H₁₂. Les atomes de carbone ont des géométries qui se rapprochent le plus possible du tétraèdre, ce qui exclut que le cycle puisse être plan. Dans sa forme la plus stable, appelée **conformation chaise**, le cycle possède un **plan moyen**. Les atomes de carbone sont alternativement au-dessus et en-dessous de ce plan. On représente usuellement le cyclohexane en perspective comme ci-dessous. Les liaisons C-C en bas du schéma sont conventionnellement en avant du plan de la feuille, et celles du haut en arrière. On représente parfois en gras les liaisons C-C en avant.



Il existe deux types différents de liaisons C-H :

- les liaisons C-H équatoriales (e) sont presque dans le plan moyen de la molécule,
- les liaisons C-H axiales (a) sont perpendiculaires au plan moyen de la molécule.

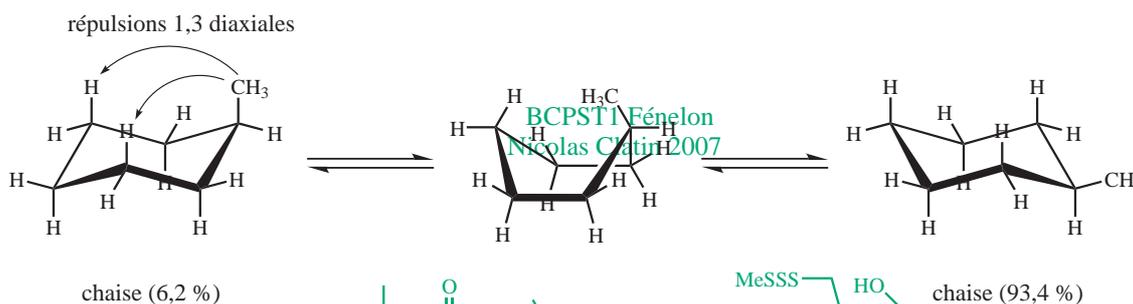
Les liaisons C-H équatoriales pointent alternativement vers le dessus et vers le dessous du plan moyen ; il en est de même pour les liaisons C-H axiales. La représentation de Newman montre clairement les positions axiales et équatoriales.



température	25 °C	-80 °C	-120 °C	-150 °C
durée de vie	10 ⁻⁵ s	10 ⁻² s	20 min	20 ans

2.3.3 Cyclohexanes substitués.

Dans le méthylcyclohexane, un des atomes d'hydrogène est remplacé par un groupe méthyle, qui est nettement plus encombrant qu'un hydrogène. Les deux formes chaise du méthylcyclohexane ne sont plus équivalentes, car dans l'une le groupe méthyle est en position axiale, et dans l'autre en position équatoriale. On constate que **les gênes stériques sont moindres en position équatoriale**. En effet, si le groupe méthyle est en position axiale, il se trouve relativement proche des deux atomes d'hydrogène axiaux du même côté du plan moyen ; il existe alors une répulsion entre le groupe méthyle et ces atomes d'hydrogène, appelée **interaction 1,3-diaxiale**.



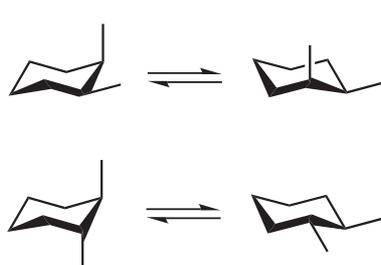
La différence d'énergie entre les deux formes chaises est environ 7,5 kJ·mol⁻¹. Cette différence est suffisamment importante pour que la chaise dans laquelle le groupe méthyle est en position équatoriale soit en quantité sensiblement plus importante que l'autre (93,8% contre 6,2%).

Lorsqu'il y a deux substituants ou plus, il est plus difficile de prévoir la conformation la plus stable. En règle générale, c'est celle dans laquelle il y a un maximum de substituants en position équatoriale ; cependant, si un substituant est nettement plus encombrant que les autres, la chaise majoritaire est souvent celle dans laquelle celui-ci est en position équatoriale.

Dans un certains nombre de cas, il n'est pas utile de représenter le cyclohexane en perspective. On peut aussi utiliser :

- la représentation de Cram, dans laquelle on confond le cycle avec son plan moyen représenté dans le plan de la feuille, et qui utilise les conventions déjà définies,
- la **représentation de Haworth**, dans laquelle le plan moyen du cycle est représenté perpendiculaire au plan de la feuille et les substituants sont verticaux soit vers le haut soit vers le bas, selon qu'ils se trouvent au-dessus ou en-dessous du plan moyen du cycle.

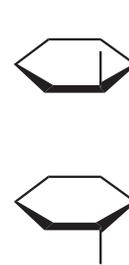
L'avantage de ces deux représentations est que les deux formes chaise en équilibre sont représentées par le même schéma. Prenons le cas du 1,2-diméthylcyclohexane ; les deux groupes méthyle peuvent être soit tous les deux du même côté du plan moyen du cycle (stéréoisomères *cis*), soit de part et d'autre de ce plan (stéréoisomères *trans*).



représentation perspective



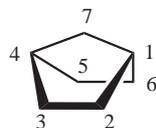
représentation de Cram



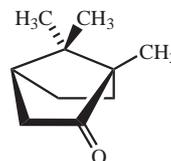
représentation de Haworth

En réalité, comme on le verra au paragraphe 4.5, il existe deux stéréoisomères *trans* du 1,2-diméthylcyclohexane.

À titre culturel, on peut noter que certains cycles à 6 chaînons sont bloqués en conformation bateau par la présence d'un second cycle. C'est le cas du norbornane et de ses dérivés, dont le plus célèbre est le camphre.



bicyclo[2,2,1]heptane (norbornane)



1,7,7-triméthylbicyclo[2,2,1]heptan-2-one (camphre)

2.4 Cas des sucres en C₆.

2.4.1 Les glucides.

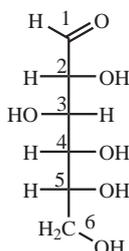
Les **glucides** constituent une vaste famille de molécules possédant un groupe carbonyle (C=O) et au moins deux groupes hydroxyle (OH). Ils peuvent tous être décrits à partir d'un ensemble de molécules de base, les monosaccharides. On peut classer les glucides naturels en trois grands groupes :

- les monosaccharides : glucose, fructose, ribose, etc ;
- les disaccharides, associations de deux monosaccharides : saccharose (une unité glucose et une unité fructose), lactose (une unité glucose et une unité galactose), etc ;
- les polysaccharides, association de plusieurs milliers voire plusieurs millions de monosaccharides : amidon et cellulose (quelques milliers d'unités glucose), glycogène (quelques millions d'unités glucose), etc.

Les monosaccharides ayant une fonction carbonyle, ils peuvent être soit des aldéhydes (famille des **aldoses**, dont fait partie le glucose), soit des cétones (famille des **cétoses**, dont fait partie le fructose). Dans la nature, le nombre d'atomes de carbone des aldoses et des cétones peut être de 3 (trioses), 4 (tétroses), 5 (pentoses) ou 6 (hexoses). On peut donner quelques exemples parmi les plus abondants : glycéraldéhyde (un aldotriose), érythrose (un aldotétrade), ribose (un aldopentose, constituant fondamental de l'ARN), ribulose (un cétopentose), glucose et galactose (deux aldohexoses), fructose (un cétohexose).

2.4.2 Le D-glucose et le D-glucopyranose.

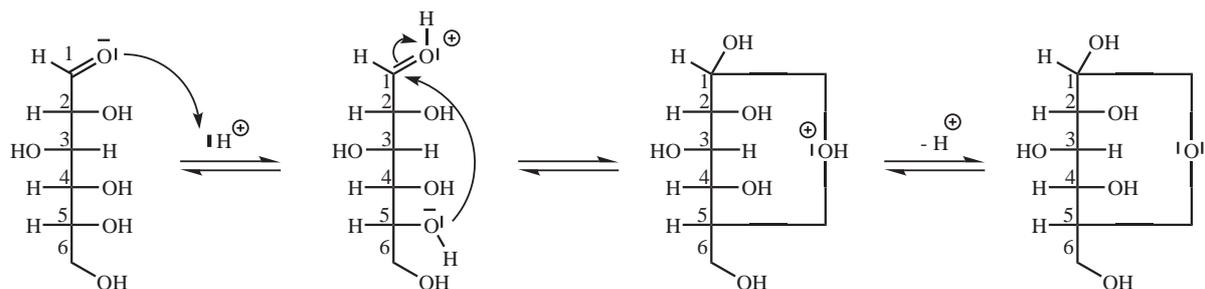
Le glucose, est un aldose en C₆ qui possède 4 atomes de carbone asymétriques, dont chacun a une configuration bien précise (voir le paragraphe 3). En représentation de Fischer, la structure du D-glucose est la suivante.



En réalité, en solution aqueuse, donc dans les organismes vivants, le D-glucose n'existe sous cette forme qu'à l'état de traces. En effet, il subit spontanément une **cyclisation**, par réaction du groupe carbonyle (C=O) sur le groupe hydroxyle (OH) porté par le carbone n°5. La réaction conduit à la formation d'un hétérocycle de type **pyrane** (5 atomes de carbone et un d'oxygène) comportant un **groupe hémiacétal** (une fonction alcool et une fonction étheroxyde sur le même atome de carbone, le n°1 dans le cas du glucose).

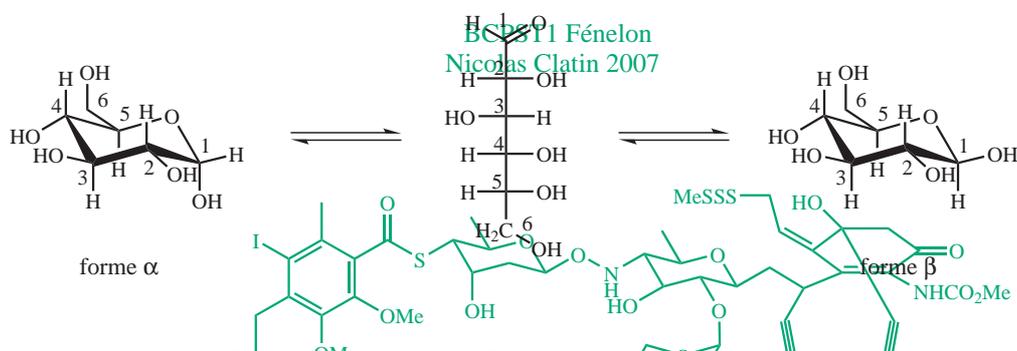
Cette réaction n'est pas particulière au glucose, mais existe pour tous les aldoses en C₆. Sous leur forme cyclique, les aldoses en C₆ sont appelés des **pyranoses** ; dans le cas du D-glucose, on obtient le **D-glucopyranose**.

D'un point de vue mécanistique, cette réaction est catalysée par les ions H⁺. Le processus, qu'on reverra dans le cours sur les composés carbonylés, est le suivant :



2.4.3 Les formes α et β du D-glucopyranose ; anomérie.

Lors de l'étape de cyclisation, l'oxygène du groupe hydroxyle peut réagir d'un côté ou de l'autre du groupe carbonyle, qui est localement plan (du fait de la double liaison), ce qui conduit à deux formes cycliques différentes, le α -D-glucopyranose, et le β -D-glucopyranose.



Les deux formes α et β du D-glucopyranose ne diffèrent que par la géométrie au niveau du carbone n°1. On les appelle des **formes anomères**; la formation de deux anomères lors de la cyclisation d'un monosaccharide est appelée **l'anomérisation**. On reviendra sur les relations de stéréoisométrie entre les deux formes anomères au paragraphe 3.

2.4.4 Mutarotation du glucose.

certains droits réservés

Il est possible d'isoler le α -D-glucopyranose et le β -D-glucopyranose sous formes pures cristallisées. Si on met en solution dans l'eau du α -D-glucopyranose pur, on constate qu'il apparaît du β -D-glucopyranose, et que la solution tend vers une composition bien particulière : 63,6% de l'anomère β et 36,4% de l'anomère α . Inversement, si on dissout dans l'eau la même quantité de β -D-glucopyranose pur, on obtient exactement les mêmes proportions des deux anomères au bout d'un temps très long. On peut en déduire que les deux formes α et β sont en équilibre, par l'intermédiaire de la forme ouverte (selon le schéma du paragraphe précédent).

La présence majoritaire de la forme β peut s'expliquer en première approximation par le fait que le groupe le plus encombrant sur le carbone n°1 (OH) est en position équatoriale, alors qu'il est en position axiale dans la forme α , les positions des substituants sur les autres atomes de carbone étant identiques.

Cette explication de la stabilité plus importante de la forme β par rapport à la forme α ne doit pas être généralisée aux dérivés du glucose (par exemple ceux obtenus par remplacement d'un groupe OH par un atome de chlore, ou par estérification de certains groupes alcool). La forme la plus stable n'est alors pas toujours celle qu'on croit, car il peut y avoir des effets électroniques particuliers, connus sous le nom d'*effet anomère*.

3 Stéréoisomérisation de configuration.

3.1 Mise en évidence des stéréoisomères de configuration.

3.1.1 Définition de la stéréoisomérisation de configuration.

Lorsqu'une molécule possède des stéréoisomères entre lesquels on ne peut passer par des rotations autour de liaisons simples, ceux-ci sont appelés **stéréoisomères de configuration**. Pour passer d'un stéréoisomère de configuration à un autre, il est nécessaire de rompre une liaison, puis de la reformer après retournement d'une partie de la molécule.

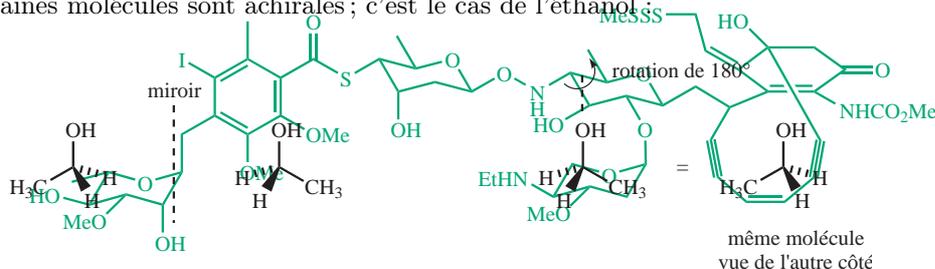
Deux stéréoisomères de configuration d'une molécule ne sont superposables dans aucune de leurs conformations.

La stéréoisomérisation de configuration se divise en deux catégories : l'énantiomérisation et la diastéréoisomérisation.

BCPST1 Fénelon
Nicolas Clatin 2007

3.1.2 Chiralité et énantiomérisation.

Certains objets, dits **achiraux**, sont superposables à leur image spéculaire (image dans un miroir), c'est-à-dire que l'objet et son image dans un miroir sont indistinguables. C'est le cas d'un cube, d'une sphère, d'une planche, etc. Certaines molécules sont achirales ; c'est le cas de l'éthanol.



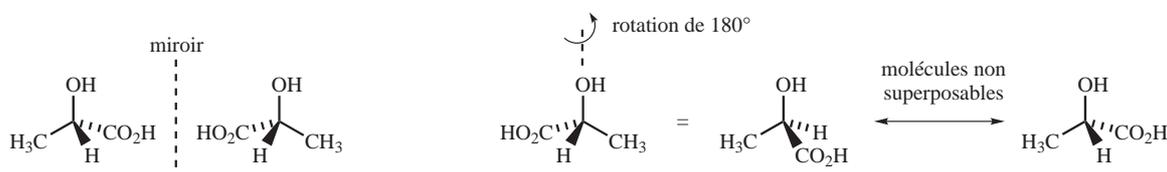
En effet, l'image dans un miroir d'une molécule d'éthanol est identique à la molécule de départ : il suffit de retourner la molécule « comme une crêpe », c'est-à-dire de la représenter après une rotation de 180°.

certain droits réservés

ne peut pas être vendu

D'autres objets ne sont en revanche **pas superposables à leur image spéculaire** ; on dit qu'ils sont **chiraux**. Ainsi, une main droite a pour image spéculaire une main gauche ; ces deux objets ne sont pas superposables, comme on le constate aisément en essayant d'enfiler un gant gauche sur une main droite. Le mot « chiral » vient d'ailleurs du grec $\chi\epsilon\rho$, qui signifie *main*.

Certaines molécules sont chirales, comme l'acide lactique (acide 2-hydroxypropanoïque). Aucune rotation de la molécule ne permet de la rendre superposable à son image dans un miroir.



En conséquence, une molécule chirale, comme l'acide lactique, possède deux stéréoisomères de configuration, qui sont images spéculaires l'un de l'autre.

Une molécule chirale existe sous forme de deux stéréoisomères de configuration images spéculaires l'un de l'autre, qui constituent un couple d'**énantiomères**.

3.2 Propriétés physiques et chimiques des stéréoisomères de configuration.

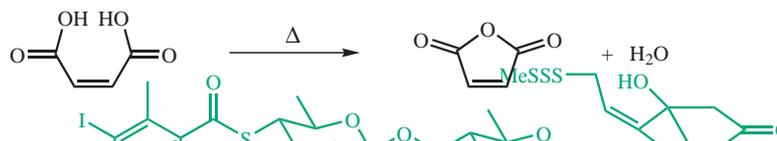
3.2.1 Cas des diastéréoisomères.

On donne dans le tableau ci-dessous quelques propriétés des deux diastéréoisomères de l'acide but-2-énoïque, qui sont tous les deux des diacides.

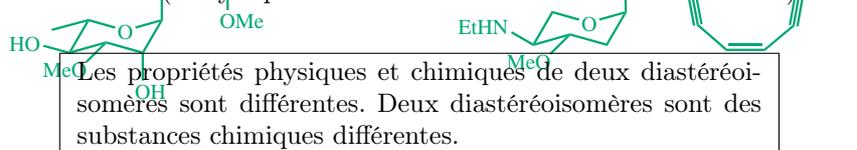
propriété	densité du solide à 20 °C	température de fusion	pK_{a1}	pK_{a2}
acide maléique	1,587	199 °C	1,92	6,22
acide fumarique	1,632	300 °C	3,01	4,35

On constate que les propriétés physiques de ces deux acides sont différentes, de même que leurs propriétés chimiques. Ainsi, lors du dosage acido-basique de l'acide maléique, dont les pK_a sont nettement séparés, on observe deux sauts de pH , alors qu'on n'en observe qu'un seul pour l'acide fumarique, dont les pK_a sont proches.

D'autre part, l'acide maléique, par chauffage, perd facilement une molécule d'eau par réaction entre les deux groupes acides, qui sont proches l'un de l'autre, pour donner l'anhydride maléique.



L'acide fumarique ne peut subir cette réaction de déshydratation intramoléculaire, car ses groupes acides sont trop éloignés l'un de l'autre (il n'y a pas libre rotation autour de la liaison double).

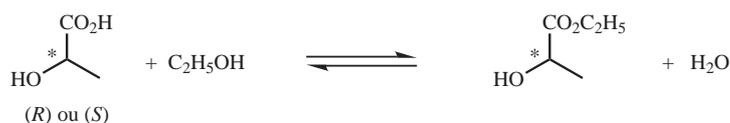


De ce fait, séparer deux diastéréoisomères ne présente pas de difficulté particulière. Toutes les techniques usuelles de séparation de composés organiques sont utilisables : distillation (ils ont des températures d'ébullition différentes), recristallisation (ils ont des solubilités différentes), extraction liquide-liquide, chromatographie (ils ont des polarités différentes), etc.

3.2.2 Cas des énantiomères.

Deux énantiomères ont les mêmes propriétés physiques : mêmes températures d'ébullition et de fusion, même masse volumique, même indice de réfraction, même volatilité. Ils se distinguent uniquement par leur pouvoir rotatoire, sur lequel nous reviendrons au paragraphe suivant. De ce fait, il est extrêmement difficile de séparer deux énantiomères : ni la distillation, ni la recristallisation, ni l'extraction ne peuvent en général les discriminer. Deux énantiomères ont les mêmes propriétés chimiques dans le cas général. Par exemple, l'estérification de

l'acide lactique par l'éthanol se fait de la même façon avec les deux énantiomères (même vitesse de réaction, même rendement) :



Si la réaction précédente se déroule de la même façon pour les deux énantiomères, c'est que le réactif utilisé (l'éthanol) est achiral. D'une façon générale, les propriétés chimiques de deux énantiomères sont identiques dans un environnement achiral. Il n'en est pas de même dans un environnement chiral.

Dans un environnement chiral, ou en présence de réactifs eux-mêmes chiraux, les deux énantiomères d'un couple ont des propriétés chimiques différentes.

Les enzymes, et plus généralement les protéines, sont des exemples typiques d'environnement chiraux. En effet, elles sont constituées d'acides aminés qui sont presque tous chiraux (sur les 20 acides aminés essentiels, 19 sont chiraux). De ce fait, les enzymes n'ont en général d'action que sur une molécule de configuration bien particulière, et n'a en revanche aucune activité sur son énantiomère (et encore moins sur ses diastéréoisomères éventuels). Par exemple, le D-glucose est assimilé par l'organisme, mais son énantiomère le L-glucose ne l'est pas.

De même, la double hélice d'ADN, qui est une molécule chirale, ne peut interagir qu'avec des protéines constituées d'acides aminés de la série L, et est incapable de le faire avec les protéines énantiomères.

La chiralité est une notion extrêmement importante en biochimie. L'efficacité et la sélectivité des enzymes repose sur leur caractère chiral.

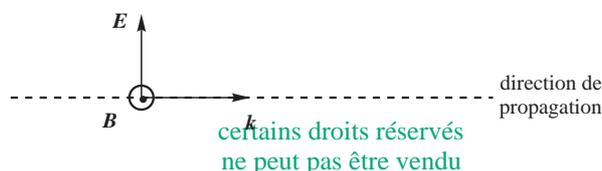
3.3 Activité optique des molécules chirales.

BCPST1 Fénelon
Nicolas Clatin 2007

Il existe une propriété physique qui distingue les énantiomères, qui est leur interaction avec la lumière dite polarisée. La théorie de la lumière polarisée n'est pas au programme, et encore moins la nature des interactions entre lumière polarisée et substance chirale (qui est extrêmement complexe). En revanche, la conséquence de cette interaction, l'activité optique, est à connaître.

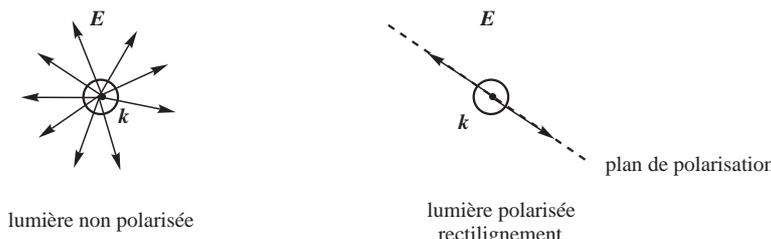
3.3.1 La lumière polarisée.

Il est nécessaire ici de considérer la lumière sous son aspect ondulatoire. En théorie de l'électromagnétisme, elle est associée à un champ électrique E et un champ magnétique, perpendiculaires l'un à l'autre et tous les deux perpendiculaires à la direction de propagation de la lumière repérée par un vecteur k .



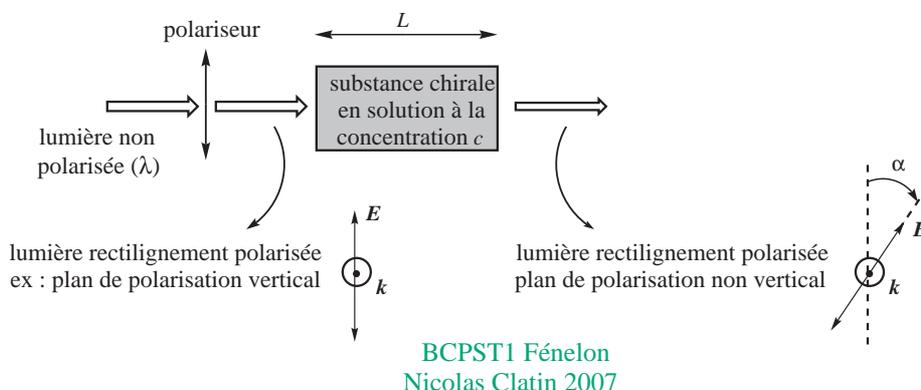
Dans le cas de la lumière naturelle ou émise par une lampe quelconque, le champ électrique peut avoir n'importe quelle orientation : toutes les directions perpendiculaires à la direction de propagation sont possibles. En effet, les atomes qui émettent la lumière (par exemple ceux du soleil), le font en orientant le champ électrique de façon aléatoire et sans relation entre eux. En conséquence, le champ électrique moyen associé à la lumière est nul. La lumière est dite **non polarisée**.

Si on fait passer de la lumière non polarisée à travers certains milieux (une lame mince de mica par exemple), l'orientation du champ électrique à la sortie n'est plus quelconque, mais selon une direction particulière. La lumière est dite **polarisée rectilignement**. Le **plan de polarisation** de la lumière est par définition le plan défini par la direction de propagation et le champ électrique.



3.3.2 Action d'une substance chirale sur la lumière polarisée.

Envoyons de la lumière, de longueur d'onde λ et rectilignement polarisée grâce à un polariseur, à travers une cuve de longueur L contenant une substance chirale sous forme énantiomériquement pure (c'est-à-dire sous forme d'un seul de ses énantiomères) en solution à la concentration c . On constate qu'à la sortie de la cuve, la lumière est toujours polarisée rectilignement, mais son plan de polarisation a tourné d'un angle α .

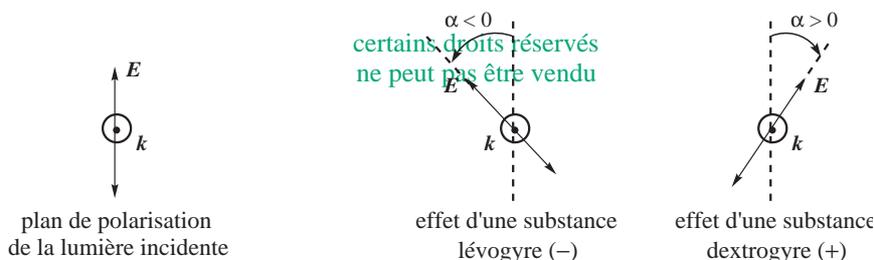


Une substance chirale a donc la propriété de faire tourner le plan de polarisation d'une lumière polarisée rectilignement. C'est le **pouvoir rotatoire**, encore appelé l'**activité optique**, d'une substance chirale.

Si on réalise exactement la même expérience avec l'autre énantiomère de la substance, on constate que le plan de polarisation de la lumière tourne du même angle mais dans le sens opposé, c'est-à-dire d'un angle $-\alpha$. Les deux énantiomères d'un couple sont qualifiés d'**inverses optiques**.

Le sens de rotation du plan de polarisation de la lumière est arbitrairement défini de la façon suivante. L'observateur regarde la lumière en face (il place son œil à la sortie de la cuve) :

- si le plan de polarisation a tourné dans le sens trigonométrique, l'angle α est posé négatif, et la substance est dite **lévogyre**, repérée par le signe (-) ;
- si le plan de polarisation a tourné dans le sens rétrograde, l'angle α est posé positif, et la substance est dite **dextrogyre**, repérée par le signe (+).



3.3.3 Loi de Biot.

La loi de Biot relie numériquement le pouvoir rotatoire, c'est-à-dire l'angle de rotation α du plan de polarisation de la lumière, à la concentration massique c de la substance chirale et à la longueur de la cuve L . Dans le cas d'une solution contenant un unique énantiomère d'une unique substance, on a :

$$\alpha = [\alpha]_{\lambda}^T \times L \times c$$

La grandeur $[\alpha]_{\lambda}^T$ est le **pouvoir rotatoire spécifique** de la substance chirale étudiée. C'est une caractéristique de la substance ; elle dépend de la température T et de la longueur d'onde λ de la lumière. Usuellement, on effectue les mesures à la longueur d'onde de la raie D d'une lampe à vapeur de sodium (soit $\lambda = 589 \text{ nm}$) et à $20 \text{ }^{\circ}\text{C}$; on note alors $[\alpha]_{\text{D}}^{20 \text{ }^{\circ}\text{C}}$ le pouvoir rotatoire spécifique.

Les unités sont particulières dans cette formule. La longueur de la cuve est en dm (les cuves font usuellement 1 dm); la concentration massique est en $\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$, et le pouvoir rotatoire en $^\circ$. En conséquence, le pouvoir rotatoire spécifique a pour unité le $^\circ \cdot \text{dm}^{-1} \cdot \text{g}^{-1} \cdot \text{mL}$.

Dans le cas d'un mélange de N substances chirales, les pouvoirs rotatoires s'ajoutent. La loi de Biot est additive :

$$\alpha = \sum_{j=1}^N [\alpha]_j \times L \times c_j$$

La loi de Biot est mathématiquement analogue à la loi de Beer-Lambert ou à la loi de la conductivité.

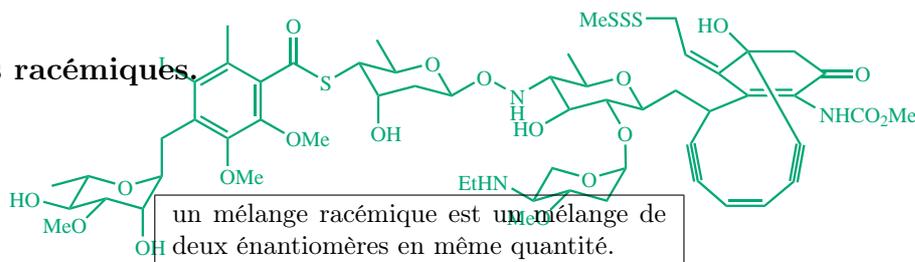
Le signe du pouvoir rotatoire spécifique détermine le caractère lévogyre ou dextrogyre d'une substance : s'il est négatif, la substance est lévogyre, et s'il est positif, elle est dextrogyre.

On met en évidence que, dans un couple d'énantiomères :

- l'un est dextrogyre ($[\alpha] > 0$) et l'autre est lévogyre ($[\alpha] < 0$),
- leurs pouvoirs rotatoires spécifiques sont exactement opposés.

3.4 Mélanges racémiques.

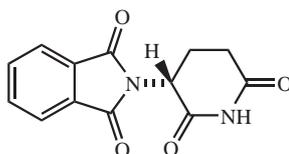
Par définition,



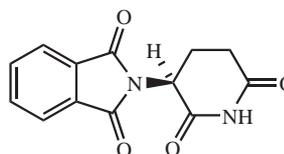
Un mélange racémique contient 50% d'un énantiomère lévogyre et 50% d'un énantiomère dextrogyre de pouvoirs rotatoires spécifiques exactement opposés. Le pouvoir rotatoire global du mélange est donc nul d'après la loi de Biot appliquée aux mélanges. Un mélange racémique est optiquement inactif par compensation.

Généralement, quand on synthétise des molécules chirales sans précaution particulière, on obtient un mélange racémique des deux énantiomères. Cela peut poser des problèmes très graves dans l'industrie pharmaceutique. En effet, deux énantiomères peuvent avoir des activités biologiques très différentes, puisque les organismes vivants sont des milieux éminemment chiraux (ADN, protéine donc enzymes, glucides ... quasiment toutes les molécules constituant le vivant sont chirales).

Un exemple dramatique est celui des « enfants thalidomide ». Dans les années 50, on prescrivait aux femmes enceintes un mélange racémique de thalidomide, un médicament antiémétique (contre les nausées). Le médicament a été interdit à la suite d'une augmentation notable de naissances anormales. Il s'est avéré que seul un de ses énantiomères (énantiomère *R*) est antiémétique, alors que l'autre (énantiomère *S*) est tératogène (c'est-à-dire qu'il induit des malformations du fœtus). Depuis cette affaire, les médicaments doivent impérativement être énantiomériquement purs, c'est-à-dire ne contenir qu'un seul énantiomère d'une substance, sauf s'il est prouvé que le deuxième énantiomère est soit inoffensif, soit médicalement équivalent, soit médicalement complémentaire du premier.



(*R*)-thalidomide : antiémétique



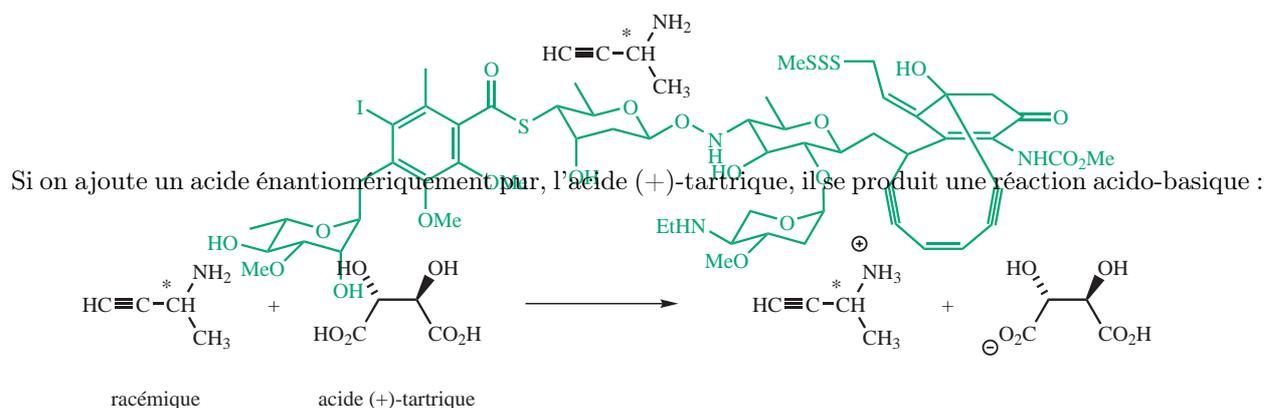
(*S*)-thalidomide : tératogène

Comme la séparation de deux énantiomères est très difficile, puisqu'ils ont les mêmes propriétés physiques, la synthèse d'une substance sous forme racémique pose problème. On peut parfois dégrader sélectivement un des énantiomères grâce à une enzyme, mais cela reste difficile et cher (puisque l'on sacrifie la moitié du produit formé). Les chimistes s'emploient actuellement à réaliser des *synthèses asymétriques*, qui consistent à synthétiser uniquement les énantiomères intéressants. Ils ont dû mettre au point des méthodes spécifiques connues sous le terme générique d'*induction chirale* : utilisation de catalyseurs eux-mêmes chiraux, ajout puis élimination de groupes chiraux à la molécule. La synthèse asymétrique est un art très difficile, qui doit être adapté à chaque synthèse. Les plus grands chimistes se penchent sur le problème, qui a valu et vaudra encore de nombreux prix Nobel. Avis aux amateurs...

3.5 Séparation d'énantiomères.

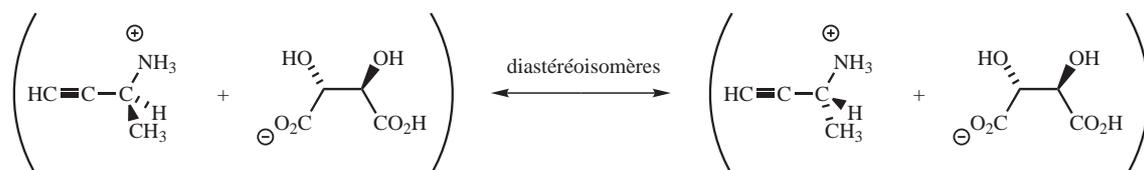
La *résolution* d'un mélange racémique consiste à séparer les deux énantiomères du mélange. Les énantiomères ayant des propriétés physiques identiques, les méthodes classiques (distillation, recristallisation, extraction, etc) ne sont pas utilisables en l'état. Deux grandes familles de techniques sont actuellement utilisées.

La première consiste à transformer les deux énantiomères en deux diastéréoisomères, à séparer ceux-ci par des méthodes usuelles, puis à revenir au produit initial. Par exemple d'un mélange racémique du 3-amino-but-1-yne dans l'eau.



certains droits réservés
ne peut pas être vendu

L'anion et le cation peuvent précipiter, pour former un sel. Puisque le 3-amino-but-1-yne possède deux énantiomères, on peut envisager de former deux sels diastéréoisomères :



Ces deux sels étant diastéréoisomères, ils n'ont pas les mêmes propriétés physiques. En effet, le sel de gauche, qui est dextrogyre avec $[\alpha]_D^{25\text{ }^\circ\text{C}} = +24,4^\circ \cdot \text{dm}^{-1} \cdot \text{g}^{-1} \cdot \text{mL}$, cristallise dans l'eau. En revanche, le sel de droite, qui est lévogyre avec $[\alpha]_D^{25\text{ }^\circ\text{C}} = -24,1^\circ \cdot \text{dm}^{-1} \cdot \text{g}^{-1} \cdot \text{mL}$, est soluble dans l'eau. On observe donc la cristallisation du sel de gauche, qu'on peut alors isoler de son diastéréoisomères par simple filtration. Il est ensuite aisé de récupérer le 3-amino-but-1-yne énantiomériquement pur à partir de ces cristaux. Un traitement approprié de la solution restante permet d'isoler l'autre énantiomère.

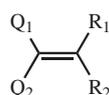
Cette méthode est efficace, mais fastidieuse. On utilise de plus en plus la chromatographie sur phase stationnaire chirale, qui consiste à mettre à profit le fait que des énantiomères ont des propriétés différentes dans un environnement chiral. Les énantiomères sont séparés lors de la migration à travers une colonne remplie de grains de silice recouverts d'une molécule elle-même chirale. Les énantiomères, n'ayant pas la même affinité pour la phase stationnaire, ont des vitesses de migrations différentes à travers la colonne.

4 Nomenclature des stéréoisomères de configuration.

Des stéréoisomères de configuration ne diffèrent ni par le squelette ni par la nature ou la position des fonctions chimiques. Ils ont donc des noms identiques. De ce fait, il est nécessaire de compléter les règles de nomenclature de sorte à pouvoir distinguer deux énantiomères d'un couple ou des diastéréoisomères. Pour cela, on attribue à chaque élément cause de stéréoisomérisation un **descripteur stéréochimique**, *Z* ou *E* pour les doubles liaisons, *R* ou *S* pour les atomes asymétriques, *cis* ou *trans* pour les cycles. S'y ajoutent les nomenclatures D ou L pour les sucres et les acides aminés.

4.1 Descripteurs stéréochimiques *Z/E* des doubles liaisons.

Considérons une double liaison schématisée de la façon suivante :



BCPST1 Fénelon
Nicolas Clatin 2007

Si Q₁ et Q₂ sont deux substituants différents et si R₁ et R₂ sont deux substituants différents, il existe deux diastéréoisomères de la molécule. Dans la représentation précédente, les substituants Q₁ et R₁ sont du même côté par rapport à l'axe de la double liaison (ils sont au-dessus) ; dans l'autre stéréoisomère, ils sont de part et d'autre de l'axe de la double liaison.

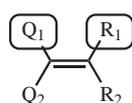
Pour déterminer la **configuration absolue** de la double liaison, on procède comme suit.

Diagramme d'une molécule complexe avec une double liaison et plusieurs substituants (I, OMe, OH, MeO, MeSS, HO, HCO₂Me).

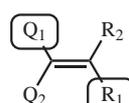
- On attribue un ordre de priorité entre Q₁ et Q₂ d'une part, et entre R₁ et R₂ d'autre part.
- Si les deux substituants prioritaires sont du même côté de l'axe de la double liaison, celle-ci est dite de configuration (*Z*).
- Si les deux substituants prioritaires sont de part et d'autre de l'axe de la double liaison, elle est dite de configuration (*E*).

Ces notations viennent de l'Allemand *zusammen* (ensemble) et *entgegen* (à l'opposé).

Supposons par exemple que l'ordre de priorité soit Q₁ > Q₂ et R₁ > R₂ ; les deux configurations possibles de la double liaison sont :

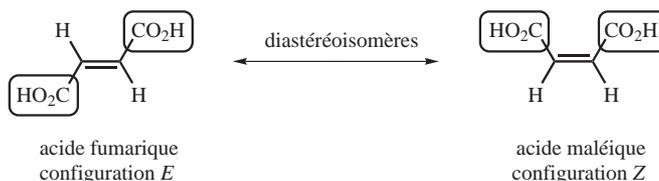


configuration *Z*



configuration *E*

L'ordre de priorité est déterminé par des règles qu'on verra au paragraphe suivant. Pour l'acide maléique ou l'acide fumarique, le substituant CO₂H est prioritaire sur le substituant H. Dans l'acide maléique, les deux groupes prioritaires CO₂H sont du même côté de l'axe de la double liaison ; c'est donc l'acide (*Z*)-but-2-enedioïque. Dans l'acide fumarique, les substituants prioritaires sont de part et d'autre de l'axe de la double liaison ; c'est l'acide (*E*)-but-2-enedioïque.



4.2 Règles de préséance de Cahn, Ingold et Prelog.

4.2.1 Principe général des règles.

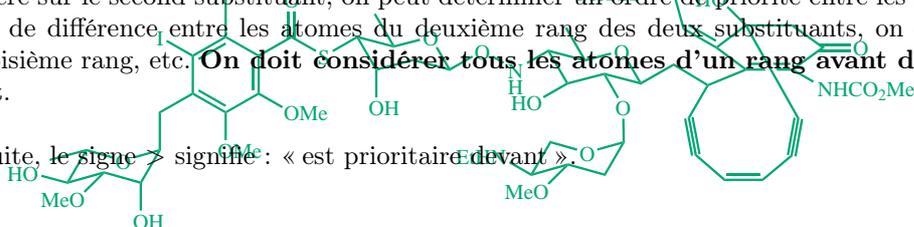
La détermination de l'ordre de priorité entre les substituants se fait à l'aide de règles, connues sous le nom de règles de préséances; elles sont dues à Cahn, Ingold et Prelog. Ces règles sont parfaitement arbitraire (au même titre que l'ordre alphabétique, choisi pour classer les lettres); il n'y a donc aucune conclusion physique ou chimique à tirer du fait qu'un substituant soit prioritaire sur un autre.

Les règles de préséance ont été imaginées de sorte à n'avoir aucune ambiguïté d'une part, et à parvenir le plus rapidement possible à une conclusion quant à l'ordre de priorité. Elles subissent régulièrement des ajustements au fur et à mesure que de nouvelles situations apparaissent.

Dans tous les cas, le problème est de déterminer un ordre de priorité entre deux substituants liés à un même atome, qualifié d'**atome central**. Dans le cas d'une double liaison, l'atome central est le carbone à une extrémité de la double liaison pour la comparaison de Q_1 et Q_2 ; c'est le carbone à l'autre extrémité de la double liaison pour la comparaison de R_1 et R_2 . L'ordre de priorité entre deux substituants est déterminé selon le principe suivant.

- On considère les atomes directement liés à l'atome central sur l'un et l'autre substituant (atomes du **premier rang** ou de la **première sphère**). S'ils sont différents, on détermine un ordre de priorité entre eux, qui donnera l'ordre de priorité entre les substituants.
- Si les atomes du premier rang sont identiques sur les deux substituants, on considère les atomes du deuxième rang (de la deuxième sphère), c'est-à-dire les atomes liés aux atomes du premier rang. S'il y a une différence entre les atomes de la deuxième sphère sur le premier substituant et les atomes de la deuxième sphère sur le second substituant, on peut déterminer un ordre de priorité entre les substituants.
- S'il n'y a pas de différence entre les atomes du deuxième rang des deux substituants, on considère les atomes du troisième rang, etc. **On doit considérer tous les atomes d'un rang avant de passer au rang suivant.**

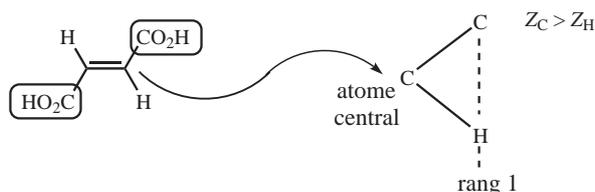
Dans toute la suite, le signe \gg signifie: « est prioritaire devant ».



4.2.2 Règle 1.

Un atome de numéro atomique supérieur est prioritaire devant un atome de numéro atomique plus petit. En conséquence, un atome d'hydrogène est toujours de plus petite priorité par rapport à un autre atome.

Cette règle permet de trancher dès le premier rang dans le cas des acides fumarique et maléique; en effet, au premier rang $C > H$, donc $CO_2H > H$.

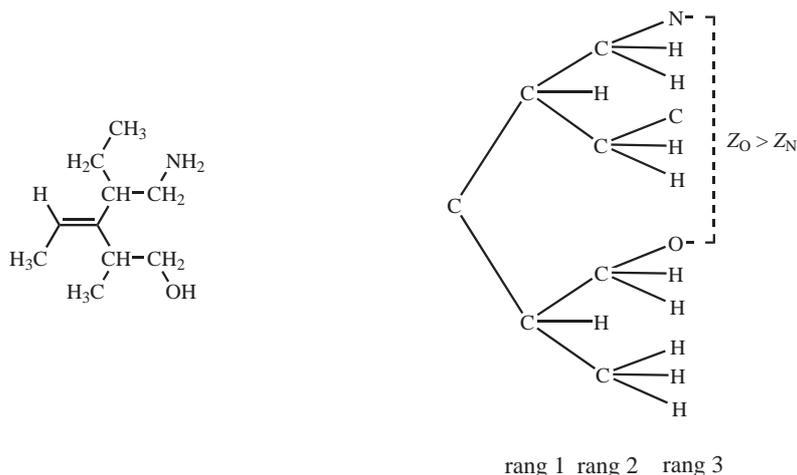


Cette règle doit être complétée dans le cas d'isotopes: entre deux isotopes, celui de plus grande masse atomique est prioritaire. Ainsi, l'isotope 2H (appelé le deutérium D), est-il prioritaire sur l'isotope 1H .

4.2.3 Règle 2.

À un rang donné, on compare les atomes de l'un et l'autre groupe deux à deux par ordre de priorité décroissante.

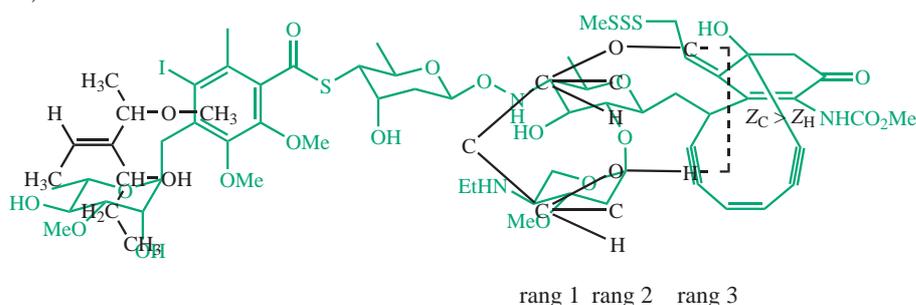
L'alcène ci-dessous est (*Z*). Sur le carbone de gauche, $C > H$ au premier rang, donc $CH_3 > H$. Sur le carbone de droite, il y a identité au premier rang, et $C > H$ au deuxième rang.



BCPST1 Fénelon

Nicolas Clatin 2007

Dans le cas de l'alcène ci-dessous, qui est (*E*), il a priorité parfaite au deuxième rang (1 oxygène, 1 carbone et 1 hydrogène). Or l'oxygène est prioritaire sur le carbone, donc le passage au troisième rang se fait uniquement derrière l'oxygène, qui définit la chaîne prioritaire (sauf évidemment si les chaînes derrière l'oxygène étaient strictement identiques).

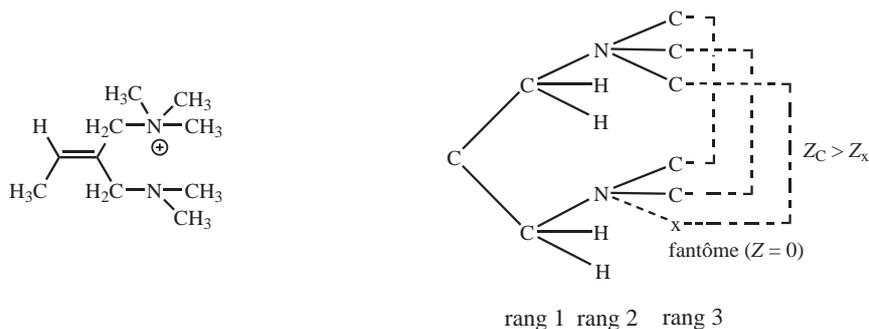


certains droits réservés
 ne peut pas être vendu

4.2.5 Règle 4.

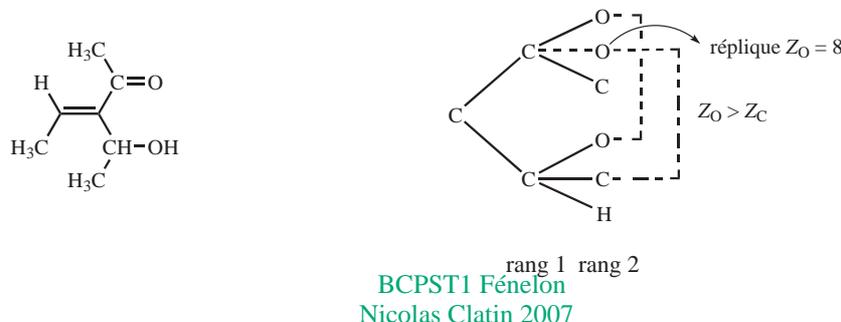
Cette règle permet la comparaison à un rang donné lorsque le nombre d'atomes réels n'est pas le même sur les deux groupes. Elle postule que, dans le cadre des règles de Cahn, Ingold et Prelog, tout atome à l'exception de l'hydrogène, est traité comme s'il possédait 4 voisins. On doit éventuellement ajouter des voisins fictifs, fantômes ou répliques.

À un atome de valence inférieure à 4, on adjoint des voisins fictifs de numéro atomique nul, appelés des fantômes. Ainsi, dans l'alcène ci-dessous, l'azote trivalent porte un fantôme au rang troisième rang ; de ce fait, le groupe ammonium quaternaire est prioritaire sur le groupe amine tertiaire car C > fantôme.

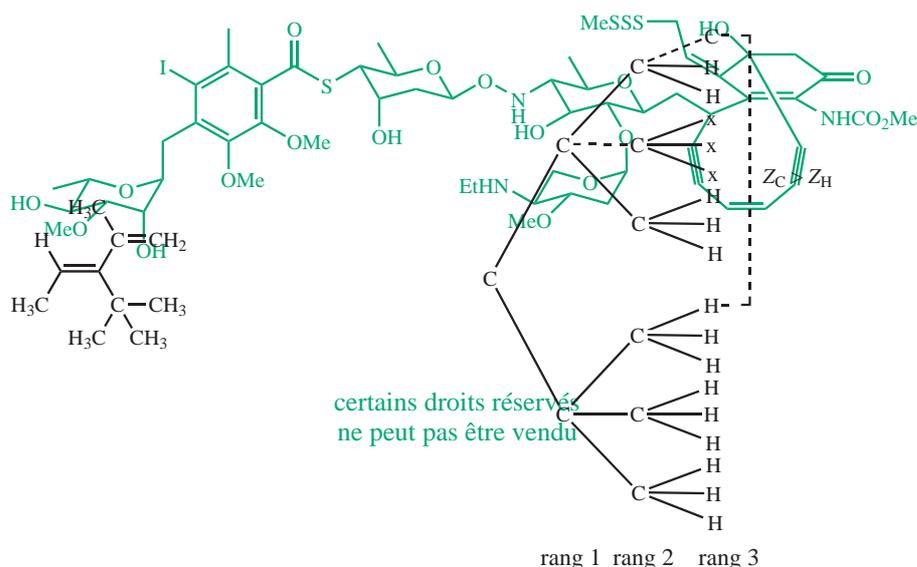


Dans le cadre des règles de préséance, une liaison double (triple) est traité(e) comme deux (trois) liaisons simples, en définissant autant d'atomes fictifs, appelés répliques, que nécessaire. Une réplique a le même numéro atomique que l'atome original. Une réplique est liée à trois fantôme au rang suivant.

L'alcène ci-dessous est (*E*). En effet, au deuxième rang, le groupe cétone est traité comme deux liaisons C-O, une réelle (en traits pleins) et une fictive (en pointillés) menant à une réplique d'oxygène. Or $O > C$ car le numéro atomique de la réplique d'oxygène est Z_O , donc $C(\text{CH}_3)\text{CO} > \text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$.



Pour finir, le lecteur est invité à méditer l'exemple ci-dessous d'un alcène (*E*). Les atomes aux deux extrémités d'une double liaison sont réputés être liés à deux atomes, un réel et une réplique.



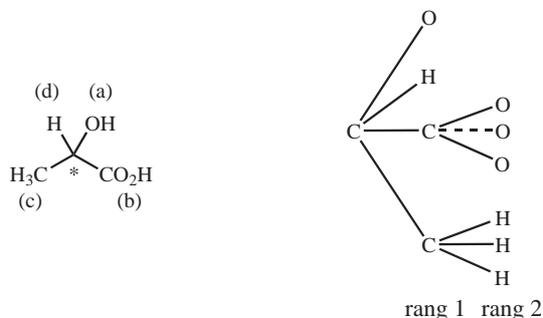
4.3 Descripteurs stéréochimiques *R* et *S* des atomes asymétriques.

4.3.1 Configuration absolue d'un atome de carbone asymétrique.

La détermination du descripteur stéréochimique d'un atome de carbone asymétrique se fait en utilisant les règles de préséance, selon le processus suivant.

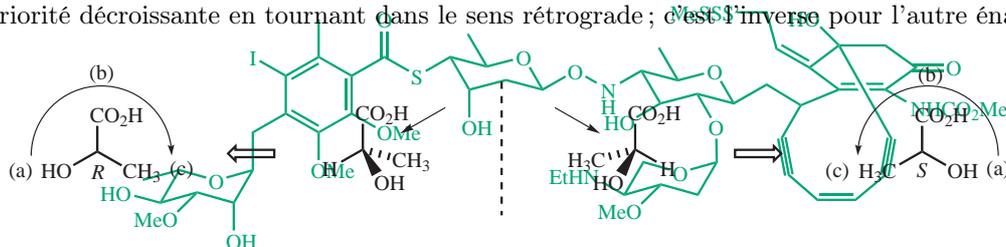
- On détermine l'ordre de priorité entre les 4 substituants autour du carbone asymétrique C^* , qui constitue l'atome central : $(a) > (b) > (c) > (d)$.
- On regarde la molécule selon la liaison qui lie C^* au groupe de plus petite priorité (d), en éclipsant ce dernier derrière le carbone. Les trois autres substituants autour de C^* sont alors vus aux sommets d'un triangle dont C^* est le centre.
- On tourne autour de C^* en parcourant les substituants dans l'ordre de priorité décroissante.
- Si le parcours $(a) \rightarrow (b) \rightarrow (c)$ se fait dans le **sens rétrograde**, le carbone asymétrique est de **configuration absolue *rectus***, notée (*R*) ; si le parcours se fait dans le **sens trigonométrique**, le carbone asymétrique est de **configuration absolue *sinister***, notée (*S*).

Considérons l'acide lactique, qui possède un atome de carbone asymétrique. Déterminons l'ordre de priorité des substituants sur cet atome, qui est l'atome central. Pour cela, il faut utiliser les règles de préséance, en tirant autant de conclusions que possible à chaque rang. Au premier rang, il y a 1 O, 2 C et 1 H. Comme $O > C > H$, le groupe de plus grande priorité est le groupe hydroxyle OH, et le groupe de plus petite priorité est l'atome d'hydrogène. Pour départager les groupes méthyle et acide, il faut aller au deuxième rang, où le groupe acide l'emporte.



BCPST1 Fénelon
 Nicolas Clatin 2007

Considérons les deux énantiomères de l'acide lactique, et observons la molécule dans l'axe $*C - H$, puisque H est le groupe de plus petite priorité. Dans l'un des deux énantiomères, les substituants sont parcourus dans l'ordre de priorité décroissante en tournant dans le sens rétrograde ; c'est l'inverse pour l'autre énantiomère.



Les deux énantiomères sont par définition des images spéculaires ; or le carbone asymétrique est rectus dans l'un et sinister dans l'autre, d'où on peut tirer la règle générale suivante :

certains droits réservés
 ne peut pas être vendu

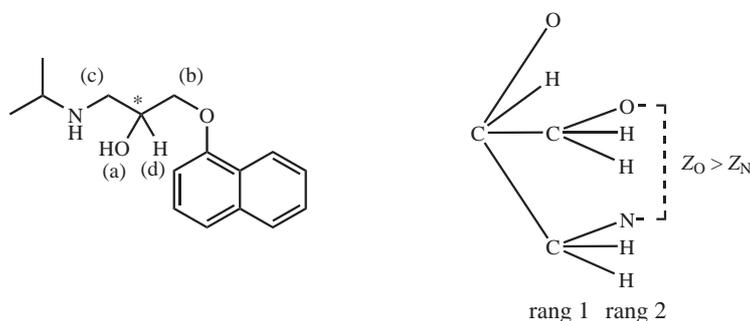
L'image spéculaire d'un carbone asymétrique de configuration (*R*) est un carbone asymétrique de configuration (*S*).
 En conséquence, dans un couple d'énantiomères, si un carbone asymétrique est rectus dans l'un, il est sinister dans l'autre, et réciproquement.

Attention! il n'y a aucun lien entre la configuration absolue d'un atome de carbone asymétrique et le caractère dextrogyre ou lévogyre d'une substance chirale.

Considérons le propranolol, molécule comportant un atome de carbone asymétrique. L'un des énantiomères est un β -bloquant alors que l'autre est un contraceptif. Déterminons la configuration absolue du carbone asymétrique dans l'un et l'autre énantiomère.

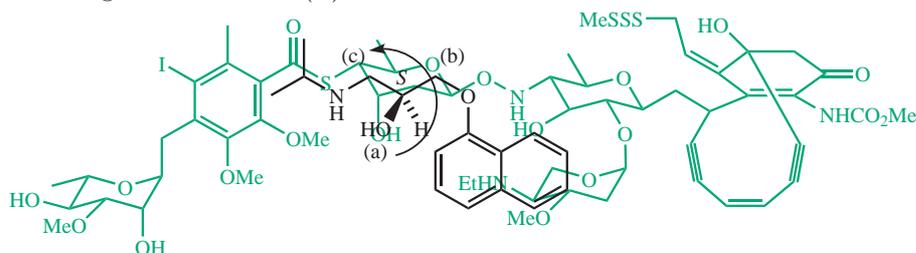


D'après la règle qui précède, il suffit de raisonner sur un des deux énantiomères. Déterminons l'ordre de priorité autour de l'atome de carbone asymétrique. Au premier rang, le groupe OH apparait de plus grande priorité, et l'hydrogène de plus petite priorité. Au deuxième rang, la chaîne comportant la fonction amine est de priorité moindre que celle comportant la fonction étheroxyde.

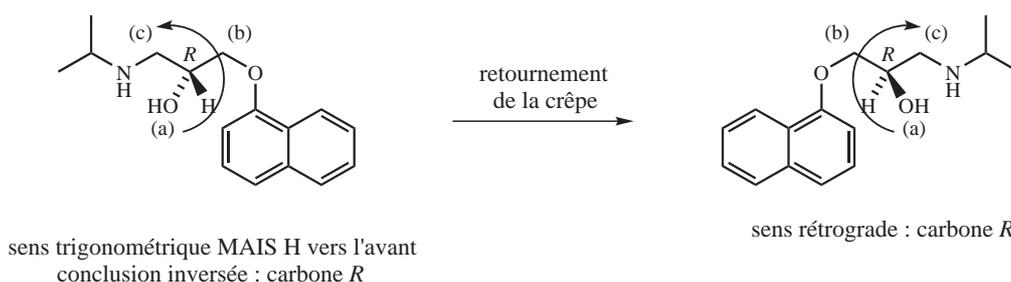


BCPST1 Fénelon
 Nicolas Clatin 2007

L'énantiomère sur lequel le raisonnement est le plus facile est celui pour lequel le groupe de plus petite priorité est vers l'arrière, car on voit alors bien la molécule selon une direction proche de l'axe reliant le carbone asymétrique au groupe de priorité la plus faible. C'est le cas du β -bloquant ci-dessus, dont l'atome de carbone asymétrique s'avère de configuration absolue (*S*).



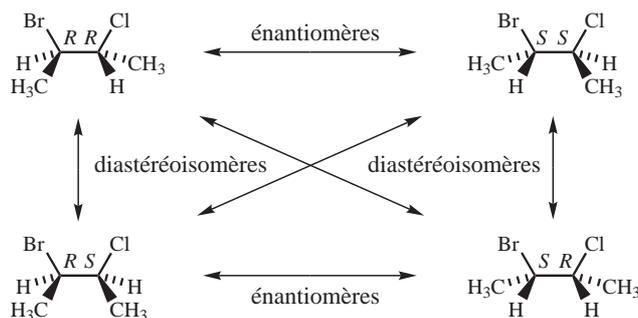
L'autre énantiomère, aux propriétés contraceptives, comporte par conséquent un carbone asymétrique de configuration absolue (*R*). On peut se demander comment le déterminer directement. Une première méthode consiste à redessiner la molécule de sorte que le groupe de plus petite priorité soit dirigé vers l'arrière (il suffit ici de retourner la molécule « comme une crêpe »), puis à opérer le raisonnement habituel. On peut aussi raisonner sur la représentation avec le groupe de plus petite priorité vers l'avant, à condition d'inverser la conclusion.



4.3.2 Molécule à deux atomes de carbone asymétriques : cas général.

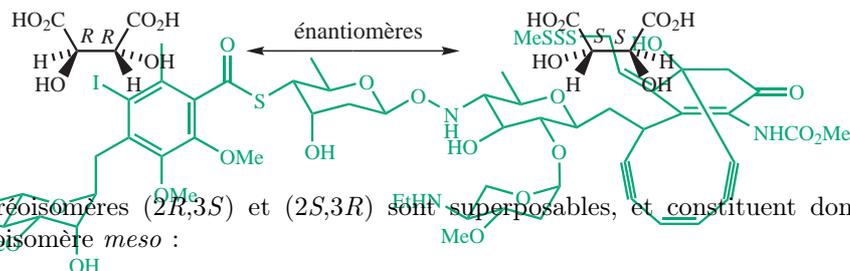
Le 2-bromo-3-chlorobutane comporte deux atomes de carbone asymétriques : le carbone n°2 et le carbone n°3. Chacun d'entre eux peut être soit de configuration (*R*) soit de configuration (*S*), soit deux possibilités. Il y a donc en tout $2^2 = 4$ stéréoisomères possibles : (*2R,3R*), (*2S,3S*), (*2R,3S*) et (*2S,3R*)-2-bromo-3-chlorobutane.

Passer du stéréoisomère (*2R,3R*) au stéréoisomère (*2S,3S*) nécessite d'inverser les configurations absolues de tous les atomes de carbone asymétriques ; ils sont donc images spéculaires l'un de l'autre, et constituent un couple d'énantiomères. Il en est de même pour les stéréoisomères (*2R,3S*) et (*2S,3R*). Toutes les autres relations sont des relations de diastéréoisomérisation.

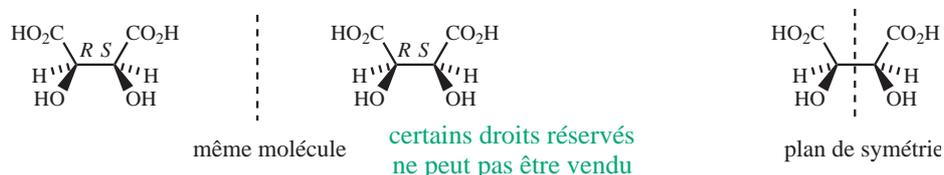


4.3.3 Molécule à deux atomes de carbone asymétriques : cas des composés *meso*.

L'acide tartrique, ou acide 2,3-dihydroxybutanedioïque, comporte deux atomes de carbone asymétriques (n°2 et 3). Or, les 4 substituants portés par l'atome n°2 sont les mêmes que les 4 substituants portés par l'atome n°3; cela implique, comme on l'a vu, l'existence d'un stéréoisomère *meso*. Au lieu des 4 stéréoisomères de configuration, auxquels on s'attendrait suite à ce qu'on a dit précédemment, il n'en existe que trois. D'une part, il existe le couple d'énantiomères ($2R,3R$) et ($2S,3S$).



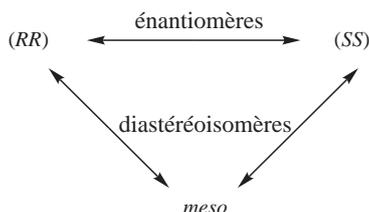
D'autre part, les stéréoisomères ($2R,3S$) et ($2S,3R$) sont superposables, et constituent donc un unique composé achiral, le stéréoisomère *meso* :



Le cas de l'acide tartrique est généralisable à tous les composés possédant deux atomes de carbone asymétriques portant les mêmes substituants.

Une molécule possédant deux atomes de carbone asymétriques porteurs des 4 mêmes substituants n'existe que sous forme de 3 stéréoisomères :

- un **couple d'énantiomères** (RR et SS) ;
- le **composé *meso*** (RS) achiral, diastéréoisomère des précédents.



Quelques propriétés des trois stéréoisomères de l'acide tartrique sont données ci-dessous. Elles résument parfaitement les différences entre énantiomères et diastéréoisomères. On remarque, comme attendu, que le pouvoir rotatoire de l'acide *meso*-tartrique, achiral, est nul ; d'autre part, les deux énantiomères ont des pouvoirs rotatoires spécifiques exactement opposés.

stéréoisomère	(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)	(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)	<i>meso</i>
pouvoir rotatoire spécifique $[\alpha]_D^{25} \text{ } ^\circ\text{C}$ ($\rho \cdot \text{dm}^{-1} \cdot \text{g}^{-1} \cdot \text{mL}$)	+12,0	-12,0	0
température de fusion T_f ($^\circ\text{C}$)	171	171	146
masse volumique du solide ρ ($\text{g} \cdot \text{cm}^{-3}$)	1,760	1,760	1,666
solubilité dans l'eau (g/100 g d'eau)	147	147	120

L'acide tartrique constitue un exemple historique. En 1848, Pasteur récupéra des cristaux d'acide tartrique au fond de tonneaux de vin. En les étudiant sous un microscope en lumière polarisée, il constata que certains cristaux faisaient tourner le plan de polarisation de la lumière dans un sens, certains cristaux le faisaient tourner dans l'autre sens, et les autres cristaux ne le faisaient pas tourner, mettant en évidence le couple d'énantiomères et le composé *meso*. C'est en étudiant ces cristaux que la chiralité des molécules fut découverte. En s'appuyant sur cette découverte, Le Bel et Van't Hoff proposèrent, en 1874, le modèle tétraédrique du carbone. À noter que racémique vient du latin *racemus* : le raisin.

4.4 Application à la nomenclature *cis/trans* des cycles.

4.4.1 Définition de la stéréoisomérisie *cis/trans*.

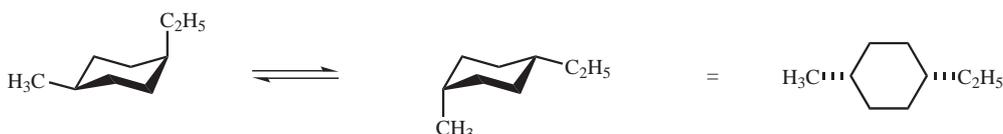
Considérons le 1-éthyl-4-méthylcyclohexane. Au niveau des atomes de carbone n°1 et 4, il y a deux possibilités : soit le groupe alkyle (méthyle ou éthyle) est axial, soit il est équatorial ; la molécule possède donc *a priori* $2^2 = 4$ stéréoisomères.



Il est aisé de constater que les deux premiers stéréoisomères correspondent aux deux conformations chaise de la même molécule.



Il en est de même pour les deux autres stéréoisomères.



On met ainsi en évidence deux stéréoisomères de configuration, puisqu'on ne peut passer de l'un à l'autre par des rotations autour de liaisons simples. En outre, ils ne sont pas images spéculaires l'un de l'autre (ils

4.5 La nomenclature D/L des sucres et des acides aminés.

La nomenclature *R/S* est parfaitement adéquate pour décrire la stéréochimie des sucres et des acides aminés. Cependant, les biochimistes utilisent toujours une nomenclature plus ancienne, mise au point avant les descripteurs stéréochimiques *R/S*. Elle est basée sur la structure du monosaccharide chiral le plus simple, une molécule n'ayant qu'un seul carbone asymétrique : le glycéraldéhyde (2,3-dihydroxypropanal).

4.5.1 Les deux énantiomères du glycéraldéhyde.

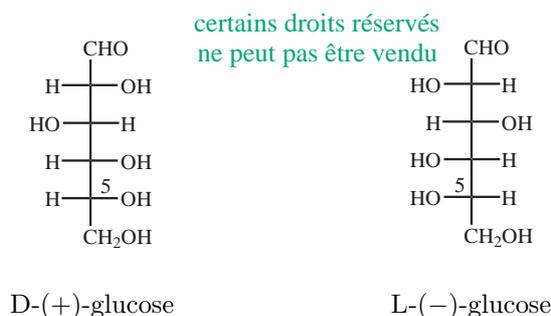
Représentons les deux énantiomères du glycéraldéhyde en projection de Fischer, en positionnant la chaîne carbonée verticalement, avec la fonction de plus grande priorité (fonction aldéhyde) en haut. Cette convention de représentation est impérative pour la nomenclature D/L.



Il se trouve que le (*R*)-(+)-2,3-dihydroxypropanal est dextrogyre; en conséquence, on l'a qualifié de D-glycéraldéhyde. Son énantiomère est évidemment lévogyre, et a été appelé le L-glycéraldéhyde. On rappelle qu'il n'y a aucune relation entre les descripteurs stéréochimiques *R* et *S* et le caractère dextrogyre ou lévogyre d'une substance.

4.5.2 Nomenclature D/L des sucres.

Considérons le cas du glucose, qui possède quatre atomes de carbone asymétriques. Il en existe deux énantiomères, images spéculaires l'un de l'autre, représentés ci-dessous selon la convention décrite au paragraphe précédent. Comme dans tous les couples d'énantiomères, l'un est dextrogyre et l'autre est lévogyre.



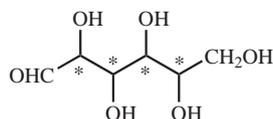
Considérons maintenant le carbone asymétrique portant le plus grand numéro, c'est-à-dire le plus éloigné de la fonction aldéhyde; pour les aldoses et en particulier le glucose, c'est le carbone n°5. En **représentation de Fischer avec la chaîne carbonée verticale et la fonction aldéhyde en haut** :

- dans l'énantiomère dextrogyre (+), le groupe OH du carbone n°5 se situe à droite, comme dans le D-glycéraldéhyde, et on l'appelle le D-glucose;
- dans l'énantiomère lévogyre (-), le groupe OH du carbone n°5 est à gauche, comme dans le L-glycéraldéhyde, c'est le L-glucose.

Les descripteurs stéréochimiques D et L donnent la stéréochimie du carbone asymétrique de plus grand numéro de la molécule.

Attention ! les descripteurs D et L n'ont pas de relation avec le caractère lévogyre ou dextrogyre de la molécule, même s'ils ont été choisis à partir du cas particulier de l'activité optique du glycéraldéhyde. Ainsi, le D-glucose est dextrogyre, comme le D-glycéraldéhyde, mais le D-érythrose est lévogyre. Cependant, si un D-monosaccharide est dextrogyre, son énantiomère sera un évidemment L-monosaccharide lévogyre.

Bien qu'elle ne précise la stéréochimie que d'un seul carbone asymétrique, cette nomenclature reste tout à fait pertinente. En effet, elle permet de diviser par deux le nombre de noms à trouver pour les aldoses (ou les cétooses). Considérons les aldohexoses, qui ont pour formule générale :



Il y a quatre atomes de carbone asymétriques, soit $2^4 = 16$ stéréoisomères de configuration, qui se répartissent en 8 couples d'énantiomères. Chaque couple d'énantiomères porte un nom spécifique (allose, altrose, glucose, mannose, gulose, idose, galactose et talose), l'un des deux énantiomères est D et l'autre est L. Il n'est pas utile de trouver des noms à chaque énantiomère des couples, car, dans la nature, la quasi-totalité des sucres sont D, c'est-à-dire qu'au cours de l'évolution, la nature a « choisi » une configuration particulière pour le dernier carbone asymétrique de la chaîne carbonée des sucres.

On rappelle qu'en solution aqueuse, les aldoses sont majoritairement sous forme cyclique, avec formation d'un nouveau stéréocentre au niveau du carbone n°1. Le carbone anomère peut être dans l'une ou l'autre configuration, ce qui se traduit par deux formes, nommées α et β . En résumé, dans un aldose (et le principe est le même dans un cétoose) :

- le nom précise le couple d'énantiomères auquel appartient l'aldose, parmi tous les couples d'énantiomères possibles compte-tenu du nombre d'atomes de carbone,
- le descripteur stéréochimique D ou L indique de quel énantiomère du couple il s'agit, en précisant la stéréochimie du carbone asymétrique le plus éloigné de la fonction carbonyle,
- le descripteur stéréochimique α ou β caractérise la stéréochimie du carbone anomère dans la forme cyclique.

4.5.3 La nomenclature D/L des acides aminés.

Les acides aminés sont des molécules possédant sur un même atome de carbone :

- un groupe acide carboxylique CO_2H ,
- un groupe amine NH_2 ,
- un groupe R, variable d'un acide aminé à l'autre (il en existe 20 différents pour les acides aminés naturels),
- un atome d'hydrogène H.

Ce carbone est asymétrique, sauf dans le cas de la glycine, où R est un atome d'hydrogène.

De même que pour les sucres, on peut décrire la stéréochimie des acides aminés par comparaison avec le glycéraldéhyde. **En projection de Fischer, on place la chaîne carbonée verticalement, avec le groupe acide carboxylique en haut ;**

- si le groupe amine NH_2 est à droite, comme le groupe OH dans le D-glycéraldéhyde, l'acide aminé est D ;
- si le groupe amine NH_2 est à gauche, comme le groupe OH dans le L-glycéraldéhyde, l'acide aminé est L.



Cette nomenclature est suffisante, car, comme pour les sucres, la nature a « choisi » une des formes possibles : mis à part dans des petits peptides des parois cellulaires de bactéries ou dans certains antibiotiques peptidiques naturels, tous les acides aminés naturels sont de configuration L, ce qui correspond à une configuration (S) de l'atome de carbone portant le groupe acide, à l'exception de la cystéine où il est de configuration (R). Néanmoins, comme le nombre d'atomes de carbone asymétriques est faible dans les 20 acides aminés naturels (la glycine n'en a aucun, la thréonine et l'isoleucine en ont deux et les autres un seul), la nomenclature D/L n'a pas d'avantage appréciable sur la nomenclature R/S.