



# Chapitre XII : Stéréochimie

## *Stéréoisomères de configuration : énantiomères et diastéréoisomères*

### Plan :

\*\*\*\*\*

<b>I- STEREOISOMERES DE CONFIGURATION : DEFINITION ET NOMENCLATURE.....</b>	<b>3</b>
1- Définition : <i>Stéréoisomères de configuration</i> .....	3
2- Règles de Cahn Ingold et Prelog de classement des substituants.....	5
3- Configuration d'un atome asymétrique ou stéréodescripteur <i>R</i> ou <i>S</i> .....	9
4- Configuration <i>Z</i> ou <i>E</i> d'une double liaison .....	11
<b>II- ETUDE DES STEREOISOMERES DE CONFIGURATION : PROPRIETES PHYSICO- CHIMIQUES .....</b>	<b>11</b>
1- Enantiomères .....	11
2- Diastéréoisomères .....	14
3- Séparation d'énantiomères par formation de diastéréoisomères (programme Option PC) .....	15

\*\*\*\*\*

# Chapitre XII : Stéréochimie

## *Stéréoisomères de configuration : énantiomères et diastéréoisomères*

### *Introduction*

Les *stéréoisomères de configuration* et plus particulièrement les *énantiomères* ont une importance en *chimie thérapeutique* dans la mesure où ils peuvent avoir des actions différentes sur les récepteurs enzymatiques de nos cellules humaines.

L'exemple tristement célèbre est celui de la *thalidomide*, principe actif prescrit durant les années 1950 et 1960 comme :

- *hypnogène* (effet hypnotique)
- plus particulièrement chez les femmes enceintes comme *antiémétique* pour combattre les nausées matinales et d'autres symptômes
- ainsi que pour ces effets sédatifs.

La *thalidomide* a été synthétisée en Allemagne de l'Ouest en 1953 et mise sur le marché de 1957 à 1961, principalement en Allemagne et en Grande-Bretagne. Ce médicament était disponible dans environ 50 pays. Les tests de toxicité chronique sur l'animal ainsi que les essais cliniques chez l'homme effectués en 1956, n'avaient démontré aucune toxicité particulière. En effet, les tests de *tératogénie*, susceptibles de montrer l'incidence de certains principes actifs sur des malformations, n'étaient pas encore effectués à cette époque. Ce n'est que trois ans plus tard (1960-61) que les épidémiologistes ont noté un effet *tératogène* sur le développement fœtal. Environ 15 000 fœtus ont été affectés par la *thalidomide*, parmi lesquels 12 000 dans 46 pays sont nés avec des défauts congénitaux. Parmi eux, seuls 8000 ont vécu au-delà d'un an.

Depuis cet incident majeur, tout principe thérapeutique actif reconnu est commercialisé, non pas sous forme de *mélange racémique*, *mélange équimolaire de deux énantiomères* mais *énantiomériquement pur*.

Or les *énantiomères* ont mêmes propriétés physiques :

- *même température d'ébullition, de fusion,*
- *même solubilité dans un solvant,*
- *même coefficient de rétention sur silice* ou rapport frontal (cf. CCM ou Chromatographie sur Couche Mince)...

Il est donc impossible de séparer physiquement deux énantiomères par les méthodes usuelles de purification telles que :

- la *distillation fractionnée*,
- la *re-cristallisation*
- ou la *chromatographie séparative sur colonne de gel de silice*...

Les réactions *énantiosélectives* ont été largement développées en chimie organique. Elles permettent la formation préférentielle d'un seul énantiomère contrairement aux réactions *non énantiosélectives* qui conduisent à l'obtention d'un mélange *racémique*.

La réaction de *substitution nucléophile bimoléculaire* est le seul exemple au programme des classes de Sup PCSI et Spéciale PC de réaction *énantiosélective*.

## I- Stéréoisomères de configuration : définition et nomenclature

### 1- Définition : Stéréoisomères de configuration

Les **stéréoisomères de configuration** sont :

- des **isomères**, composés organiques de même formule brute ou formule moléculaire,
- qui diffèrent par la position d'atomes/de groupes d'atomes dans l'espace autour d'un atome central, notamment de carbone (**stéréoisomère**),
- **non conformères**, c'est-à-dire qu'on ne passe pas de l'un à l'autre par rotation autour d'une liaison simple C-C grâce à l'agitation thermique.

On passe d'un **stéréoisomère de configuration** à un autre par rupture/formation de liaison, soit par transformation chimique. Il n'y a donc pas d'équilibre entre des **stéréoisomères de configuration** contrairement à l'**équilibre conformationnel** qui s'établit entre les différents conformères grâce à l'agitation thermique.

Parmi les **stéréoisomères de configuration**, on distingue :

- les **énantiomères**
- et les **diastéréoisomères**.

#### a- Enantiomères

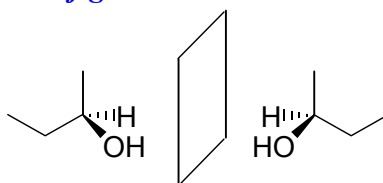
Deux **énantiomères** sont deux **stéréoisomères de configuration images** l'un de l'autre dans un miroir (image dite **spéculaire**), ces images étant **non superposables**.

Les **énantiomères** sont des objets dits « **chiraux** ». Ils ont les propriétés des mains (« chiros » en grec) d'être images l'une de l'autre dans un miroir et non superposables.

Une molécule organique est donc dite « **chirale** » si elle admet une image dans un miroir qui lui est non superposable.

Les **énantiomères** se rencontrent essentiellement lorsqu'une molécule présente un **centre stéréogène** (atome à l'origine de deux stéréoisomères de configuration par interconversion de 2 substituants) ou **asymétrique** c'est-à-dire un atome (en général de carbone) **tétravalent** lié à 4 substituants différents.

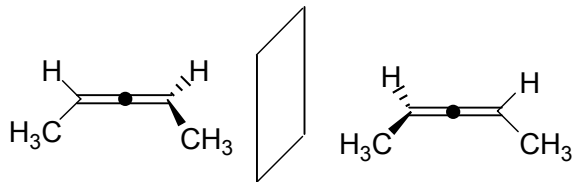
Le butan-2-ol est exemple de molécule organique présentant un carbone asymétrique. Le butan-2-ol présente donc deux **stéréoisomères de configuration énantiomères**:



**couple de deux énantiomères  
dû à un centre asymétrique**

On peut néanmoins avoir des cas d'**énantiomères** sans pour autant avoir de centres asymétriques. C'est ainsi le cas :

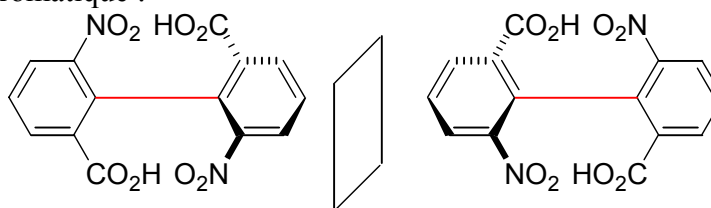
- des **allènes** molécule organique où un atome de carbone est simultanément engagé dans deux doubles liaisons C=C. Les substituants portés par les atomes de carbone terminaux sont dans de plans perpendiculaires, d'où la possibilité d'avoir deux **énantiomères** :



**couple de deux énantiomères  
pour des allènes : pas de centre asymétrique**

*Exemples d'énantiomères*

- des **atropoisomères** : molécules organiques pour lesquelles la libre rotation à 360° autour d'une liaison est impossible en raison d'une gêne stérique. C'est par exemple le cas des biphényles qui présentent une liaison simple C-C entre deux atomes de carbone engagés chacun dans un cycle aromatique :



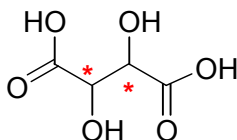
**couple de deux énantiomères :  
cas des atropoisomères où la rotation de 360° autour de la liaison  
C-C est impossible : pas de centre asymétrique**

### b- Diastéréoisomères

Deux **diastéréoisomères** sont **deux stéréoisomères de configuration non énantiomères**. On rencontre des **diastéréoisomères** lorsque la molécule présente :

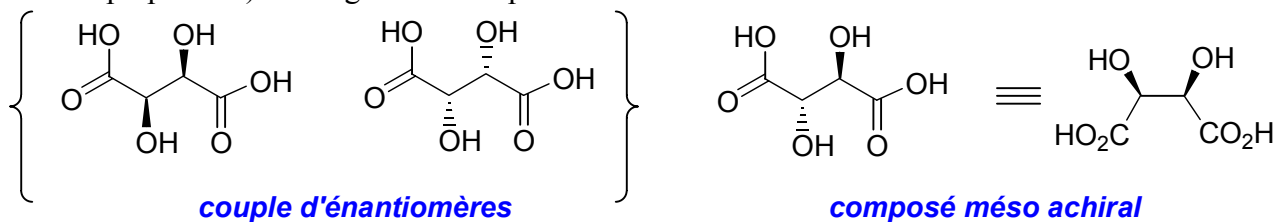
- **plusieurs centres asymétriques** (au moins 2) ;
- ou des  **doubles liaisons** (C=C ou C=N) comme par exemple dans le cas d'un alcène tel que le but-2-ène ou d'une imine ou chacun des atomes engagés dans la double liaison portent deux substituants différents :

Par exemple l'acide tartrique ou acide 2,3-dihydroxybutanedioïque possède deux centres asymétriques :



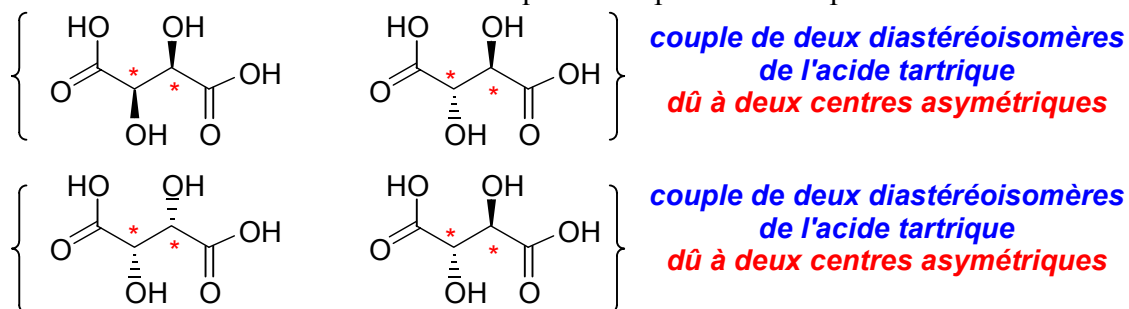
**Centres asymétriques de l'acide tartrique**

L'acide tartrique ne possède que 3 stéréoisomères de configuration car la molécule présente un plan de symétrie. Un de ces stéréoisomères de configuration est **achiral** (son image dans un miroir lui est superposable) : il s'agit d'un composé dit « **méso** ».



**couple d'énantiomères** **composé méso achiral**  
**conformation décalé anti** **conformation éclipsé**  
**Stéréoisomères de configuration de l'acide tartrique**

Les couples de **diastéréoisomères** de l'acide tartrique sont représentés ci-après :



**Exemples de diastéréoisomères : 2 centres asymétriques**

L'acide tartrique se trouve naturellement dans certains vins blancs à caractère acide sous la forme de tartrate de sodium ou de potassium. Ces sels sont à l'origine de l'apparition de cristaux blancs lorsque le vin est stocké à basse température. L'acide tartrique est utilisé comme antioxydant, régulateur de pH (génère du dioxyde de carbone avec de l'hydrogénocarbonate de sodium  $\text{NaHCO}_3$  pour les cachets effervescent).

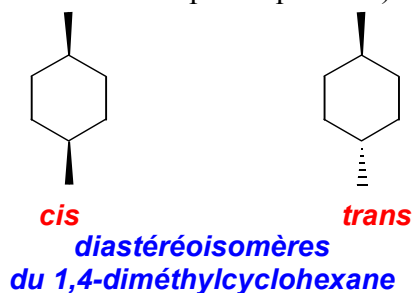
Le but-2-ène présente par exemple deux diastéréoisomères de configuration :



**Exemples de diastéréoisomères : double liaison C=C ou C=N**

**Remarque :**

On peut rencontrer des cas de **diastéréoisomères** pour des molécules ne présentant ni centre asymétrique, ni double liaison. C'est le cas par exemple du 1,4-diméthylcyclohexane. Le *cis* (méthyl du même côté du plan équatorial du cycle) et *trans* (méthyl de part et d'autre du plan équatorial) sont **diastéréoisomères** :



**2- Règles de Cahn Ingold et Prelog de classement des substituants**

Afin de pouvoir nommer les différents **stéréoisomères de configuration**, nous allons être amenés à établir un ordre de priorité (ou classement) entre les différents atomes/groupes d'atomes liés à un même atome, asymétrique ou engagé dans une double liaison.

On nommera la **configuration** d'un centre asymétrique (ou **stéréodescripteur** *R* pour Rectus ou *S* pour Sinister) ou celle d'une double liaison (*E* pour Entgegen ou *Z* pour Zusammen).

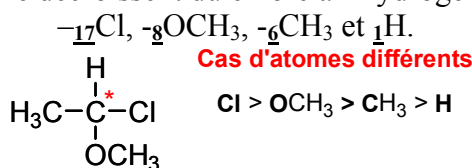
Cet ordre de priorité entre les différents substituants s'établit en appliquant les règles de **Cahn Ingold et Prelog**.

### a- Classement selon le numéro atomique des atomes liés au centre stéréogène

Les règles de **Cahn Ingold et Prelog** permettent d'établir un ordre de priorité ou de classer les atomes ou groupes d'atomes **selon le numéro atomique Z** (voire le nombre de masse dans le cas des isotopes) de l'atome directement lié au centre asymétrique ou à un atome engagé dans une double liaison (de rang 1) et les atomes suivants auxquels il est lié (de rang n).

L'**atome ou substituant prioritaire est celui de numéro atomique le plus élevé**. La priorité diminue quand le numéro atomique diminue.

Ainsi, les 4 substituants différents d'un atome de carbone, -H, -CH<sub>3</sub>, -OCH<sub>3</sub> et -Cl sont classés selon leur numéro atomique décroissant. L'atome ou groupe d'atome prioritaire, directement lié à ce carbone et de numéro atomique le plus élevé est l'atome de chlore -Cl, puis le groupe méthoxy -OCH<sub>3</sub>, puis le méthyle -CH<sub>3</sub> et enfin l'atome d'hydrogène. En effet, les numéros atomiques des atomes directement lié au carbone décroissent du chlore à l'hydrogène selon :



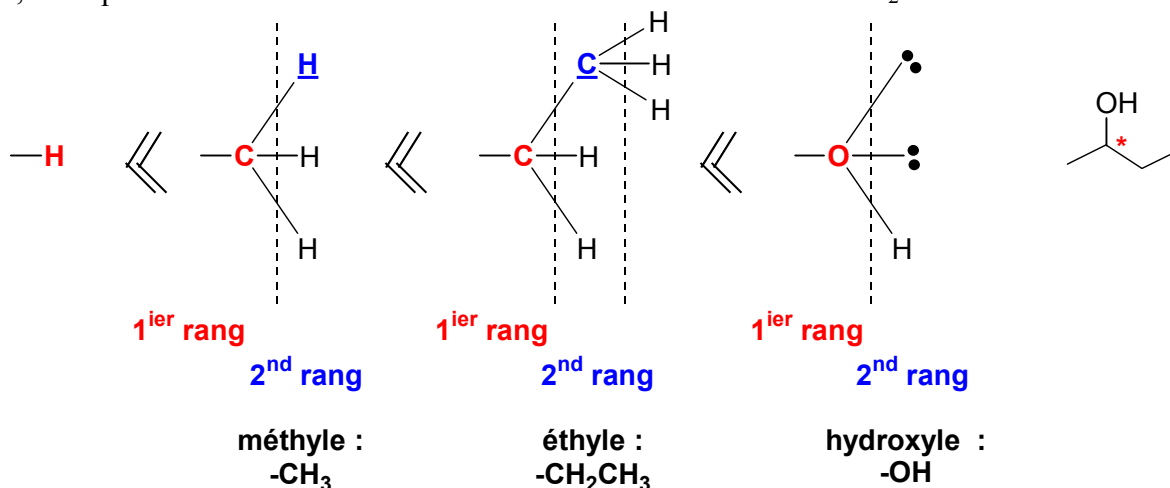
#### Classement selon le numéro atomique de 4 substituants différents

### b- Arborescence

Dans le cas de groupes d'atomes où les atomes directement liés au centre asymétrique de rang 1 sont de même numéro atomique, on réalise une « **arborescence** ». La priorité du groupe d'atomes s'établit au rang suivant en comparant les atomes de numéro atomique les plus élevés.

Par exemple, un groupe éthyle (-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) est prioritaire devant un méthyle (-CH<sub>3</sub>). En effet, au second rang, on a ; pour l'éthyle, un atome de carbone de numéro atomique plus élevé que celui d'un atome d'hydrogène pour le méthyle.

Ainsi, il est possible de classer les 4 substituants de l'atome de carbone C<sub>2</sub> du butan-2-ol :



#### Classement des 4 substituants du butan-2-ol

Si au second rang, on rencontre les mêmes atomes prioritaires pour deux substituants à classer, on examine, au **même rang**, les atomes suivants de numéro atomique le plus élevé.

Ainsi, un groupe *iso*-propyle (-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>) est prioritaire devant un groupe éthyle alors qu'un groupe *tert*-butyle (-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) est lui-même prioritaire au second rang devant un groupe *iso*-propyle :