

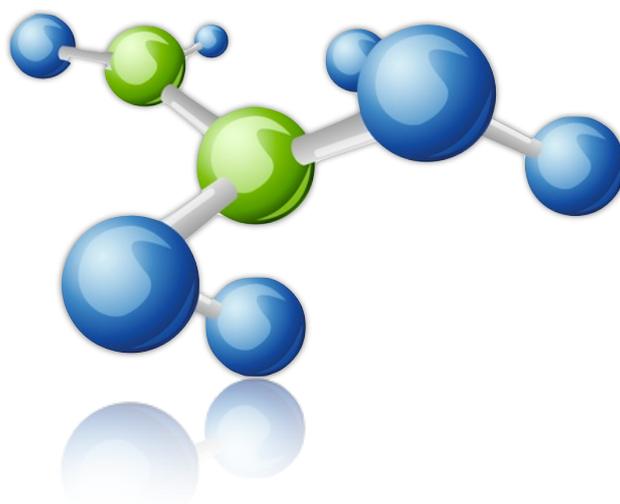
Introduction à la chimie organique

Chapitre 5.1 : configuration des molécules

Chapitre 5.2 : conformation des molécules

Chapitre 5.3 : Les dérivés monohalogénés

Chapitre .4 : Les organomagnésiens mixtes



Cours de chimie de première période de PCSI





Chimie organique

Le Plan du cours

Chapitre 5.1

Stéréochimie 1 : configuration des molécules

I. LES REGLES DE NOMENCLATURE DE L'IUPAC	4
1. RACINE DES NOMS	4
2. DETERMINATION DE LA CHAINE PRINCIPALE : ELLE CONDUIT AU SUFFIXE DU NOM	4
3. COMPOSES AVEC GROUPES FONCTIONNELS	6
3.1. DEFINITION D'UN GROUPE FONCTIONNEL	6
3.2. CONSTRUCTION DU NOM	6
4. RESUME ET EXERCICES	8
II. INSATURATIONS D'UNE MOLECULE	10
III. REPRESENTATION D'UNE MOLECULE	11
1. FORMULE MOLECULAIRE	11
2. ENCHAINEMENT DES ATOMES REVELE PAR LES REPRESENTATIONS PLANES DES MOLECULES	11

2.1. FORMULE DEVELOPPEE	11
2.2. FORMULE SEMI-DEVELOPPEE	12
2.3. REPRESENTATION TOPOLOGIQUE	12
3. ISOMERIES	12
3.1. ISOMERIE DE CHAINE	13
3.2. ISOMERIE DE POSITION	13
3.3. ISOMERIE DE FONCTION	13
4. REPRESENTATION SPATIALE DES MOLECULES	13
4.1. REPRESENTATION DE CRAM	14
4.2. REPRESENTATION EN PERSPECTIVE	14
4.3. REPRESENTATION DE NEWMAN	15
<u>IV. STEREOCHIMIE DE CONFIGURATION</u>	16
1. DEFINITION DE LA CONFIGURATION D'UNE MOLECULE	16
2. CHIRALITE D'UNE MOLECULE, OU D'UN OBJET	16
2.1. DEFINITION	16
2.2. EXEMPLES	17
3. ENANTIOMERIE ET DIASTEREISOMERIE : L'UN OU L'AUTRE	18
4. REGLE SEQUENTIELLE DE CAHN, INGOLD ET PRELOG	18
4.1. CENTRE STEREOGENE	18
4.2. REGLE SEQUENTIELLE DE CAHN, INGOLD ET PRELOG : DISTINCTION DE DEUX CONFIGURATIONS POSSIBLES D'UN CENTRE STEREOGENIQUE (ATOME DE CARBONE ASYMETRIQUE OU DOUBLE LIAISON C=C)	19
4.1. CE QUI DISTINGUE DEUX ENANTIOMERES : LEUR ACTIVITE OPTIQUE. PRINCIPE DE PASTEUR	23
5. RECHERCHE DE STEREOISOMERES : ENANTIOMERES ET DIASTEREISOMERES	27
5.1. CE QUE NOUS SAVONS DEJA	27
5.2. MOLECULES POSSEDANT PLUSIEURS ATOMES DE CARBONE ASYMETRIQUES.	27
6. PROPRIETES DES ENANTIOMERES ET DES DIASTEREISOMERES	29
6.1. PROPRIETES PHYSIQUES	29
6.2. UTILISATION : SEPARATION DES DEUX ENANTIOMERES D'UN MELANGE RACEMIQUE (OU DEDOUBLEMENT D'UN RACEMIQUE)	30
6.3. MIEUX QUE LA SEPARATION DES ENANTIOMERES : LA SYNTHESE ENANTIOSELECTIVE	32
<u>V CHIRALITE : IMPORTANCE DANS LE MONDE VIVANT</u>	33

I. Les règles de nomenclature de l'IUPAC

Les règles de nomenclature que nous utilisons sont celles de l'IUPAC. Il n'est pas question évidemment de d'étudier la nomenclature de tous les composés organiques. Nous donnerons ici les principes généraux de nomenclature et nous introduirons les éléments nécessaires au fur et à mesure de la progression du cours.

Les règles énoncées ci-dessous sont celles dictées par l'IUPAC, International Union of Pure and Applied Chemistry, ou UICPA (Union Internationale de Chimie Pure et Appliquée)

1. Racine des noms

La racine du nom d'une molécule organique dérive de celui des alcanes linéaires. Cette racine indique le *nombre d'atomes de carbone dans la chaîne carbonée la plus longue et qui contient le groupe fonctionnel (la définition est donnée plus loin)*.

Le tableau suivant donne le nom et la racine du nom des premiers alcanes. Ce tableau est à connaître !

Nombre d'atome de carbone	Nom de l'alcane linéaire	Racine du nom
1	Méthane	méth
2		éth
3	Propane	prop
4		but
5	Pentane	pent
6		hex
7	Heptane	hept
8		oct
9	Nonane	non
10		déc

2. Détermination de la chaîne principale : elle conduit au suffixe du nom



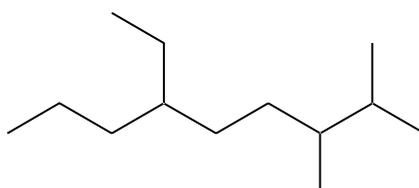
Schématiquement, le nom d'une molécule est construit ainsi :

préfixe -racine du nom - suffixe

- Lorsque la molécule contient uniquement des atomes de carbone et d'hydrogène, ainsi que des atomes ne désignant pas de fonction comme les halogènes, la molécule ne comporte pas de suffixe.
- S'il n'y a que des liaisons simples carbone-carbone, c'est un alcane.
- S'il y a une liaison double, c'est un alcène (on remplace le « a » de l'alcane par un « è »).
- S'il y a une liaison triple, c'est un alcyne (on remplace le « a » de l'alcane par un « y »).
 - La position de la liaison multiple est indiquée (sauf possibilité unique comme l'éthène ou l'éthyne) par un nombre représentant la position du premier des deux atomes engagés dans la liaison multiple, la chaîne carbonée étant numérotée de manière à affecter à cette liaison multiple le numéro le plus petit. Le nombre s'intercale entre tirets juste avant la lettre « è » ou « y » caractéristique de l'alcène ou de l'alcyne.

○ Pour nommer un alcane ramifié, la nomenclature l'IUPAC impose les règles suivantes :

- déterminer la chaîne la plus longue ***dite chaîne principale*** qui fournit le nom de l'alcane de base.
- numéroté cette chaîne à partir d'une extrémité de telle façon que l'indice ***i*** du carbone porteur de la ramification soit minimal. En cas d'identité d'indice, dans les deux sens de parcours de la chaîne, on compare le second substituant ; etc...
- nommer la ramification :
 - en utilisant le nom de la racine de la plus longue chaîne carbonée dans la ramification.
 - en ajoutant ***i-yl*** où ***i*** est l'indice de position
- Si plusieurs chaînes latérales sont présentes, elles sont énoncées dans l'ordre **alphabétique**. Le nom des groupes est alors séparé par un tiret, le dernier étant, lui, accolé au nom de la chaîne principale. *Exemple :*



6-éthyl-2,3-diméthylnonane

A noter :

- La présence de plusieurs groupements non ramifiés identiques est indiquée par un préfixe multiplicatif : di- (2) , tri (3) , tétra (4) , penta (6) , hexa (6) , etc... . Ce préfixe n'est pas pris en compte pour déterminer l'ordre alphabétique des substituants .

■ Les numéros des atomes de carbone de la chaîne principale qui portent ces groupes sont indiqués dans l'ordre croissant, séparés par une virgule, l'ensemble étant mis entre tirets.

3. Composés avec groupes fonctionnels

3.1. Définition d'un groupe fonctionnel

- Un **groupe fonctionnel** est aussi appelé **groupe caractéristique**.
- On appelle **groupe caractéristique** des atomes ou groupes d'atomes qui sont liés à la structure principale par une liaison autre qu'une liaison entre deux atomes de carbone. Attention cependant, car des groupes dans lesquels un atome de carbone est lié par une liaison multiple (double ou triple à un hétéroatome (O, N, S, P...)) seront considérés comme des **groupes caractéristiques** (ex : C=O, C≡N)

 Les composés qui possèdent un même groupe caractéristique constituent une classe fonctionnelle, ou classe de composés.

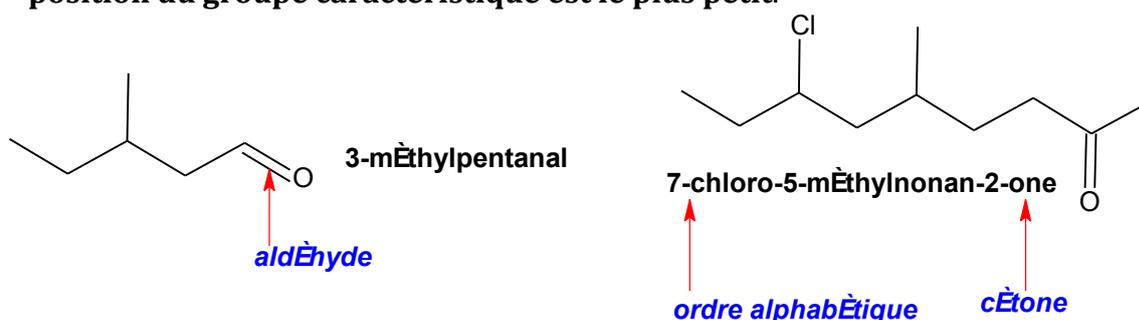
 Les alcènes (possèdent une double liaison C=C) constituent une classe fonctionnelle, bien que la liaison C=C ne soit pas désignée comme un groupe fonctionnel. De même pour les alcynes.

3.2. Construction du nom

3.2.1. Molécules comportant seulement un seul groupe fonctionnel et pas de liaison multiple

Les règles sont équivalentes aux précédentes :

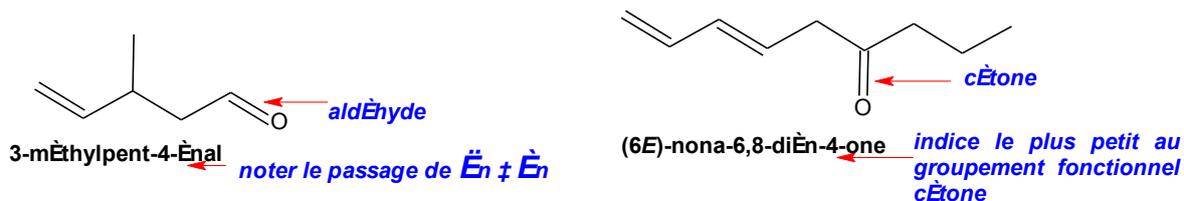
- On identifie le groupement fonctionnel et la chaîne carbonée la plus longue. Le groupement fonctionnel donne le suffixe du nom, la chaîne la plus longue, la racine du nom. On parcourt là aussi la chaîne principale dans le sens où **l'indice de position du groupe caractéristique est le plus petit**.



3.2.2. Molécules comportant un groupe fonctionnel et des liaisons multiples

Dans ce cas, la racine du nom est suivie d'abord du préfixe identifiant les doubles liaisons puis du préfixe identifiant le groupe fonctionnel.

Le numérotage de la chaîne principale est tel que l'indice de position du groupe fonctionnel soit le plus petit.



On remarquera que :

Le « è » de l'alcène se transforme en « é » dans le suffixe.

Un « a » est placé avant le diène.

3.2.3. Molécules comportant plusieurs groupes fonctionnels

On convient de la règle suivante : « **n'utiliser qu'un seul suffixe** ».

Comme toujours, il y a une exception à la règle générale : pour la double liaison C,C [suffixe (**ène**)] et la triple liaison C,C [suffixe (**yne**)], on peut ajouter ces suffixes aux suffixes.

Pour décider lequel des groupements fonctionnels sera exprimé comme suffixe plutôt que comme préfixe, ceux-ci sont classés par ordre de priorité (en suivant, jusqu'à un certain point, le nombre d'oxydation)

Ci-dessous, suit un tableau donnant à la fois, suffixe et préfixe pour les groupements fonctionnels étudiés (les plus courants, la liste n'est pas exhaustive), et leur ordre de priorité.

- Parmi les groupements fonctionnels, on repère le **groupe fonctionnel prioritaire**. Seul ce dernier donnera le **suffixe** du nom. Le numérotage de la chaîne principale est tel que l'indice de position de ce groupement fonctionnel soit le plus petit.
- Les autres groupements fonctionnels identifiés seront nommés comme des **substituants**, sous la forme de **préfixe**.

D'autres règles permettent de nommer des molécules plus complexes, en appliquant les critères suivant, dans l'ordre indiqué :

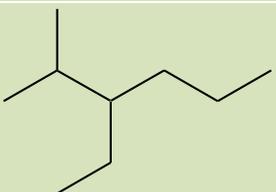
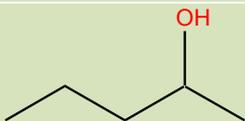
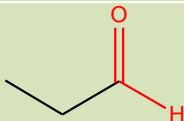
1. La chaîne principale doit contenir le groupement fonctionnel prioritaire. Si ce groupement est plusieurs fois présent, la chaîne principale doit en comporter le plus possible.

2. La chaîne principale doit comporter le plus de liaisons multiples.
3. La chaîne principale doit être la plus longue possible.
4. Elle doit contenir le plus possible de substituant. S'il y a égalité, elle doit contenir celui qui portera le plus petit numéro dans la numérotation de la chaîne. S'il y a encore égalité, elle doit contenir le premier substituant dans l'ordre alphabétique.

Enfin, signalons :

1. Il n' y a **jamais d'espace** dans un nom (sauf pour les esters et les acides carboxyliques).
2. Des chiffres sont séparés par une **virgule**.
3. Les lettres et les chiffres sont séparés par un **tiret**.

4. Résumé et exercices

<i>Tableau I : Les groupes fonctionnels les plus courants</i>			
Formule topologique	Famille	Nomenclature	Préfixe
Un alcane ne contient pas de groupement fonctionnel			
	Alcane 3-éthyl-2-méthylhexane		Voir le tableau II ci-après
Les alcènes (oléfines) contiennent des doubles liaisons C=C			
	Alcène But-1-ène		-
Les alcynes contiennent des triples liaisons C≡C			
	alcyne Hex-3-yne		-
Les alcools contiennent le groupement hydroxyle OH			
	alcool = alcanol Pentan-2-ol		Hydroxy
Les aldéhydes R-CHO contiennent le groupement carbonyle C=O			
	Aldéhyde (alcool déshydrogéné) Propanal		C=O : oxo
Les cétones R-CO-R' contiennent le groupement carbonyle			

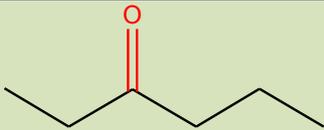
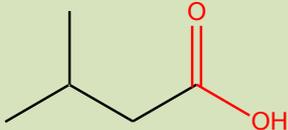
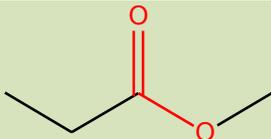
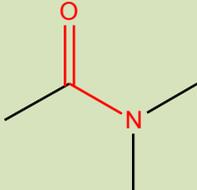
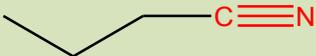
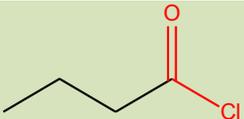
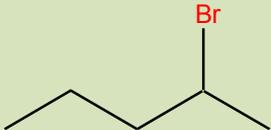
	Cétone Hexan-3-one	C=O : oxo
Les acides carboxyliques contiennent le groupement carboxyle CO₂H		
	acide carboxylique Acide 3-méthylbutanoïque	carboxy
Les esters contiennent le groupement carboxyle avec un groupement alkyle en plus CO₂R		
	ester Propanoate de méthyle	*
Les amides contiennent les groupements CONH₂ ou CONHR ou bien CONRR'		
	Amide N,N-diméthyléthanamide	*
Les nitriles contiennent le groupement cyano CN		
	nitrile butanenitrile	cyano
Les chlorures d'acyle contiennent le groupement COCl (Cl remplace OH du groupe carboxyle)		
	chlorure d'alcanoyle Chlorure de butanoyle	*
Les halogénures d'alkyles ou monohalogénoalcane contiennent les groupements F, Cl, Br ou I		
	Mono halogénoalcane 2-bromopentane	Cf ci-contre
Les organomagnésiens contiennent une liaison C-Mg		
	Organomagnésien mixte Chlorure de butylmagnésium	*

Tableau II : Quelques abréviations de chaînes carbonées courantes :

CH_3^-	Me-	Méthyle
C_2H_5^-	Et -	Ethyle
$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2^-$	Pr -	Propyle
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{H}-\text{C}- \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	i-Pr-	Isopropyle
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{H}_3\text{C}-\text{C}- \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	t-Bu-	Tertiobutyle
 C_6H_5^-	Ph -	Phényle

II. Insaturations d'une molécule

Ce calcul, à partir de la **formule moléculaire** d'une molécule, permet d'avoir quelques indications sur la structure d'une molécule. Nous limiterons l'étude aux seules molécules organiques.

- Une molécule organique qui possède n_C atomes de carbone est **saturée** lorsque elle possède $n_H=(2n+2)$ atomes d'hydrogène, ce qui correspond à la formule brute $\text{C}_n\text{H}_{2n+2}$ de l'alcane acyclique en C_n .
- Une molécule de formule C_nH_{2n} présente un déficit de 2 atomes H, soit une molécule de dihydrogène par rapport à la formule $\text{C}_n\text{H}_{2n+2}$: on dit qu'elle possède **une insaturation**.

■ Une insaturation correspond donc à un défaut de deux atomes d'hydrogène par rapport au composé saturé.

Conclusion : la présence d'une insaturation dans la molécule C_nH_{2n} indique que celle-ci possède une double liaison $\text{C}=\text{C}$ (éthène : C_2H_4 , propène : C_3H_6 ...) ou qu'elle est cyclique (cyclopropane : C_3H_6 , cyclohexane : C_6H_{12} ...). Il peut s'agir d'une double liaison $\text{C}=\text{O}$ dans les composés contenant de l'oxygène.

Quand la molécule possède des atomes autres que C et H, on peut aussi évaluer le nombre d'insaturations ; soit :

- n_C le nombre d'atomes de carbone,
- n_H le nombre d'atomes d'hydrogène,
- n_N le nombre d'atomes d'azote (ou d'un autre élément trivalent comme P),
- n_O le nombre d'atomes d'oxygène (ou d'un autre élément divalent comme S),
- n_{Cl} le nombre d'atomes de chlore (ou d'un autre élément divalent : F, Br ou I),

alors le nombre n_I d'insaturations est :

$$n_I = \frac{2n_C - n_H - n_{Cl} + n_N + 2}{2}$$

On remarquera que le nombre d'atomes d'oxygène n'intervient pas.

- Une insaturation peut donc correspondre à :
 - Une double liaison compte pour une insaturation
 - Un cycle compte pour une insaturation
 - Une triple liaison compte pour deux insaturations
- Deux insaturations peuvent correspondre à :
 - Deux doubles liaisons
 - Une triple liaison
 - Un cycle et une double liaison...

III. Représentation d'une molécule

1. Formule moléculaire

La formule moléculaire d'un composé indique la nature et le nombre de chacun des atomes d'une molécule, en accord avec la masse moléculaire effective, mais sans présumer du mode d'association de ces atomes.

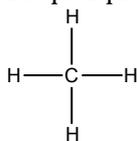
2. Enchaînement des atomes révélé par les représentations planes des molécules

2.1. Formule développée

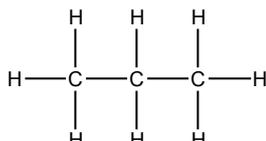
La formule moléculaire ne renseigne en rien sur l'enchaînement des atomes dans la molécule. Pour décrire l'agencement atomique, on utilise une représentation conventionnelle où chaque liaison est représentée par un tiret (formalisme de Lewis) : la **formule développée**.

La formule développée est une représentation plane d'une entité moléculaire dans laquelle on utilise des traits pour indiquer la présence de liaisons simples ou multiples entre les atomes, sans indication ou implication concernant leurs orientations dans l'espace.

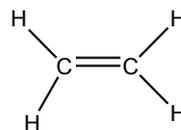
Voici quelques exemples :



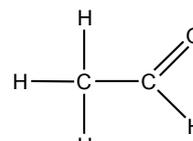
méthane



propane



éthène



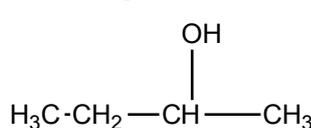
éthanal

Les doublets libres que portent certains atomes ne figurent pas nécessairement sur la représentation.

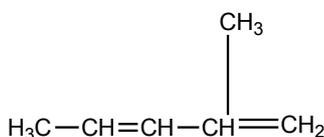
2.2. Formule semi-développée

Quand le nombre d'atomes augmente, on préfère utiliser la **formule semi-développée** où ne figurent que les liaisons C-C ou C-Hétéroatome.

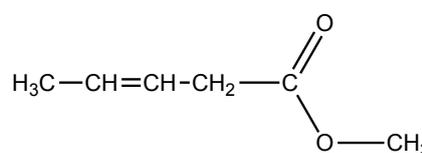
Par exemple :



Butan-2-ol



2-méthylpenta-1,3-diène



Pent-3-énoate de méthyle

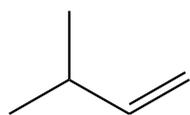
2.3. Représentation topologique

Enfin, très utilisée, la **représentation topologique** de la molécule : on convient par conséquent de représenter le squelette carboné de manière simplifiée et lisible appelée (*la plupart des molécules sont représentées ainsi dans le cours*).

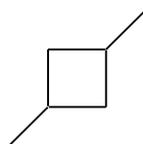
Elle est basée sur les usages suivants :

1. Les atomes de carbone ne sont pas représentés : on dessine seulement les liaisons C-C (le « squelette ») ; un enchaînement d'atomes de carbone est figuré par une ligne brisée ;
2. Les atomes d'hydrogène **liés à des atomes de carbone** ne sont pas représentés, pas plus que les liaisons C-H ;
3. Les **hétéroatomes** X sont par contre représentés normalement, ainsi que les liaisons C-X et X-H éventuelles.

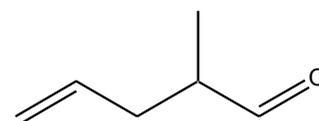
Remarque : les règles 1 et 2 ne sont en rien obligatoires. On peut décider de représenter un carbone spécifique ou bien un hydrogène sur lequel on veut insister.



3-méthylpent-1-ène



1,3-diméthylcyclobutane



2-méthylpent-4-éanal

3. Isoméries

Dans certains cas, la formule moléculaire peut renseigner sans équivoque sur la molécule étudiée. Mais souvent, à une formule moléculaire peut correspondre plusieurs formules

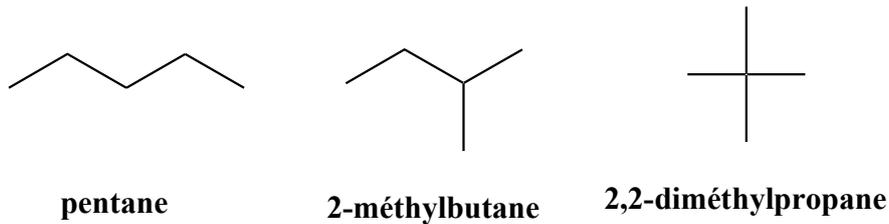
développées. Les molécules décrites sont alors des **isomères**. Elles sont liées par une relation d'**isomérie plane**.

Des composés qui ont la même formule moléculaire (=formule brute), mais qui diffèrent par l'agencement des atomes dans la molécule sont des isomères.

Il faudra ensuite distinguer :

3.1. Isomérie de chaîne

- L'**isomérie de chaîne** : les molécules diffèrent alors par le squelette carboné, qui peut être linéaire ou ramifié. *Exemple :*



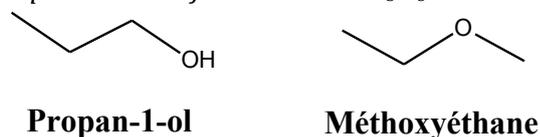
3.2. Isomérie de position

- L'**isomérie de position** : le squelette carboné des isomères de position est le même; c'est la position d'un groupe fonctionnel qui diffère d'une molécule à l'autre. *Par exemple :*



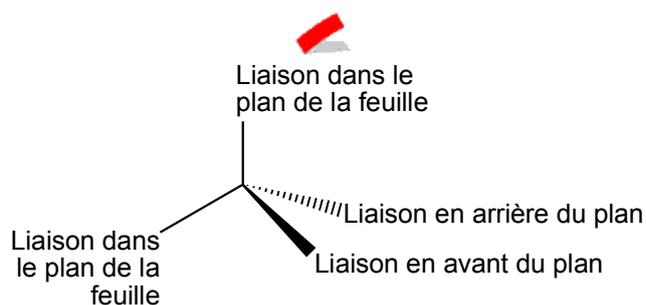
3.3. Isomérie de fonction

- L'**isomérie de fonction** : Ce sont là les groupes fonctionnels qui sont différents. *Citons par exemple, correspondant à la formule brute C_3H_8O :*

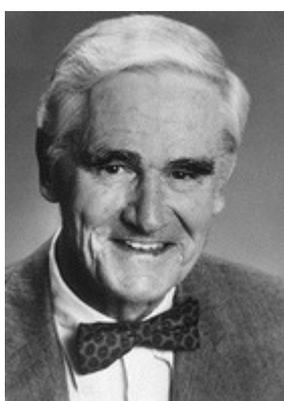


4. Représentation spatiale des molécules

4.1. Représentation de Cram



Dans l'espace, l'environnement d'un atome de carbone est tétraédrique. Pour donner du relief sur le papier aux dessins des molécules tétraédriques, on utilisera la représentation de **Cram** :



Donald CRAM est né en 1919.

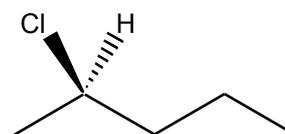
Spécialiste de la stéréochimie.

Il a en particulier préparé des éthers-couronnes et a mis au point des molécules appelées *sphérandes*, qui ont la particularité d'avoir une grande rigidité, constituant ainsi des cavités indéformables capables d'accueillir des molécules

Prix Nobel de Chimie en 1987 en même temps que Jean-Marie LEHN et Charles PETERSEN

Pour « l'élaboration et l'utilisation de molécules exerçant, avec une grande sélectivité, une interaction spécifique ».

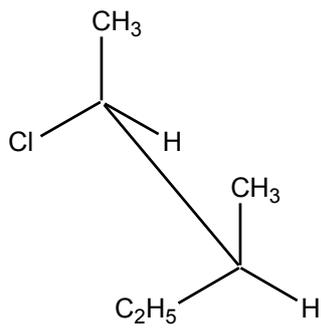
On s'affranchira souvent de la représentation des atomes de carbone ou d'hydrogène sauf s'il y a risque d'ambiguïté. Par exemple, on représentera ainsi le 2-chloropentane :



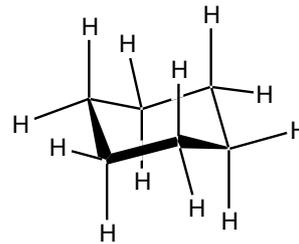
2-Chloropentane

4.2. Représentation en perspective

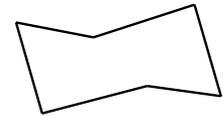
On pourra aussi utiliser une représentation **en perspective cavalière**, bien adaptée pour représenter la molécule de cyclohexane par exemple.



2-Chloro-3-méthylpentane



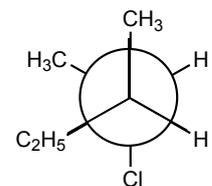
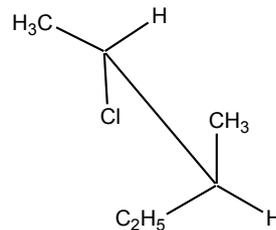
Cyclohexane



4.3. Représentation de Newman

 Enfin, la représentation de **Newman** est en fait une projection de ce que voit un observateur qui regarde une liaison suivant l'axe d'une liaison Carbone-Carbone.

❶ L'**atome de devant** est représenté par un **point**: le point de rencontre des 3 liaisons.



❷ L'**atome de derrière** est masqué par un **gros disque intercalé entre l'atome de devant et celui de derrière**; les liaisons qui « arrivent » à cet atome situé derrière s'arrêtent au bord du disque.

Exemples :

IV. Stéréochimie de configuration

« Aimeriez-vous vivre dans la Maison-Miroir, Kitty? Je me demande s'il vous y donnerait du lait. Peut être que le lait miroir n'est pas bon à boire... » Lewis Carroll (« A travers le miroir et ce qu'Alice y trouva »).

La stéréochimie, qui prend en compte dans tous ses détails les conséquences du caractère tridimensionnel des espèces moléculaires, est une discipline centrale de la chimie. Son importance est considérable dans l'étude des mécanismes réactionnels, dans la mise au point de nouveaux médicaments, dans la compréhension de processus biologiques,....

1. Définition de la configuration d'une molécule



Pour passer d'un stéréo-isomère de configuration à un autre, il faut casser des liaisons.

Rappel : ordre de grandeur de l'énergie d'une liaison : quelques centaines de $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$

Ce chapitre est limité à l'étude des seules configurations des molécules.

2. Chiralité d'une molécule, ou d'un objet

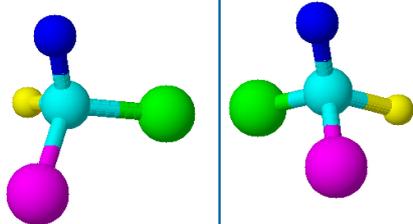
2.1. Définition



Chacun(e) avec votre boîte de modèles moléculaires, construisez le modèle la molécule de bromochlorofluorométhane BrClFCH . Essayer de superposer ce que vous avez construit.

Conclusion ?





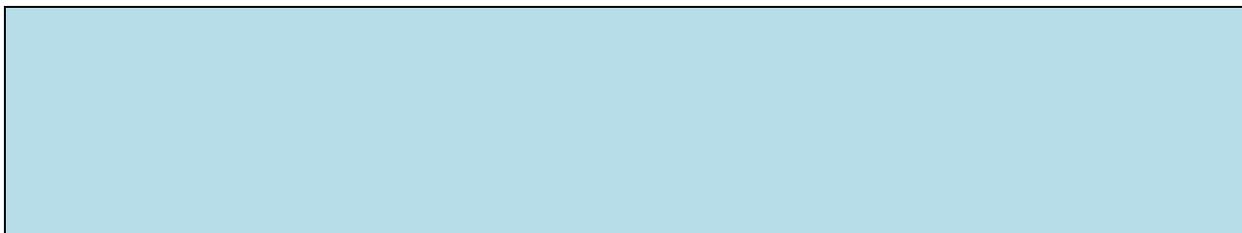
miroir plan

Nous dirons désormais qu'il existe en fait deux molécules de bromochlorofluorométhane est **chirale(*)**, c'est à dire qu'elle n'est pas superposable à son image dans un miroir plan.

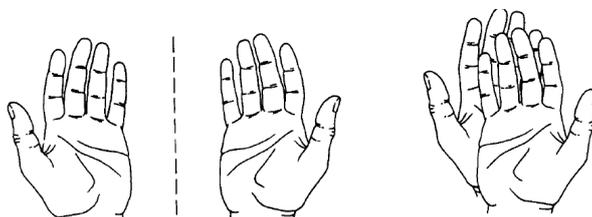
(*) : on prononce « kirale »

Plus généralement, le mot "chiralité" vient du grec "kheir" qui signifie "main". Il a été inventé par Lord Kelvin au début de ce siècle.

On retrouve cette racine dans le mot « *chiromancie* », activité (pas scientifique) reposant sur l'étude de la main (lignes, forme...).



On comprend mieux l'origine du mot : il est impossible de superposer sa main gauche et sa main droite.



main gauche et main droite : **ne se superposent pas**

2.2. Exemples



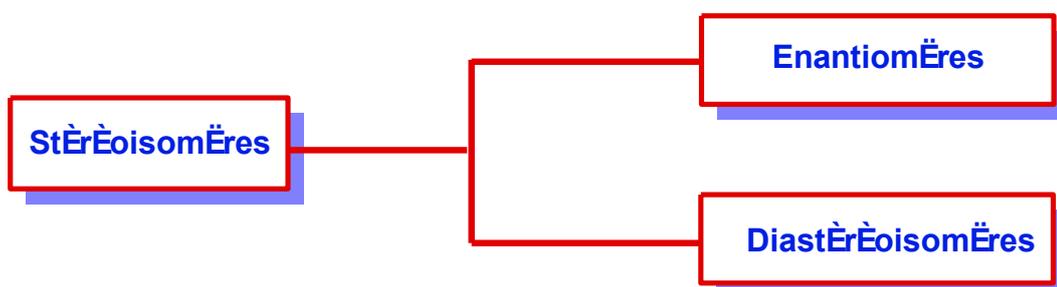
Ces deux tasses ne se superposent pas : l'une est pour gaucher, l'autre pour droitier.





3. Enantiométrie et diastéréoisométrie : l'un ou l'autre

Chacune des deux molécules est chirale.



4. Règle séquentielle de Cahn, Ingold et Prelog

4.1. Centre stéréogène

Nous nous posons deux questions :

1. *Quelle est la cause de la chiralité dans le cas de la molécule de bromochlorofluorométhane que nous étudions ?*

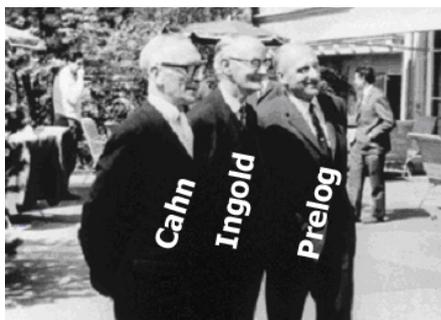
Réponse : Il s'agit de la présence d'un atome de carbone dit **stéréogène**.

2. *Comment distinguer deux énantiomères « sur le papier » ?* Réponse : en utilisant la règle séquentielle de Cahn, Ingold et Prelog (1966).

Cet atome de carbone est un centre stéréogénique qui est la cause de la chiralité.

Un atome de carbone ne peut avoir que deux configurations possibles.

4.2. Règle séquentielle de Cahn, Ingold et Prelog : distinction de deux configurations possibles d'un centre stéréogénique (atome de carbone asymétrique ou double liaison C=C)



■ Comment précisément distinguer les 2 configurations d'un atome de carbone asymétrique ? Celle d'une double liaison ?

■ ■ En 1966, Cahn, Ingold et Prelog ont proposé **une règle séquentielle** permettant de désigner une configuration absolue. Cette règle est subdivisée en plusieurs règles qui sont celles également utilisées pour préciser la configuration *Z* ou *E* des alcènes.

Il s'agit de classer les groupes ou atomes liés à l'atome de carbone central, tétraédrique, par ordre de priorité décroissante.

① **Règle 1** : On n'envisage que les atomes directement liés à l'atome central, dits "atome de rang 1". Ces atomes de rang 1 sont classés par ordre de **numéro atomique Z**. Cet ordre est adopté comme ordre de priorité décroissante. Par exemple, on retiendra que : $I > Br > Cl > F > O > N > C > H$. ">" signifie "est prioritaire sur".

② **Règle 2** : Lorsque deux atomes de rang 1 sont identiques, la comparaison est effectuée en progressant vers les atomes dits de rang 2, directement liés à ces atomes. On poursuit ainsi de rang en rang jusqu'à ce que toute la séquence de priorité puisse être établie.

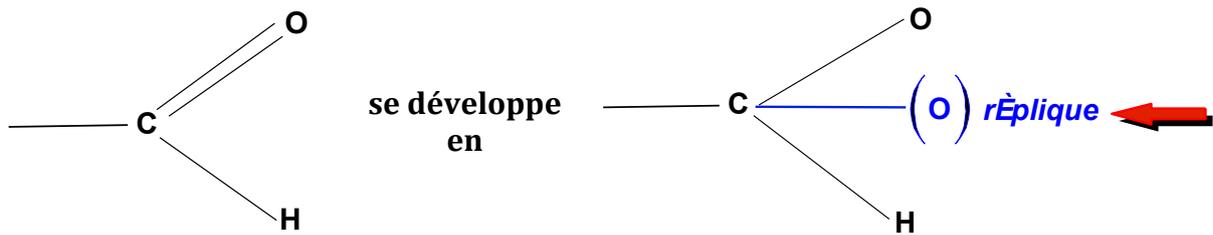
C'est ainsi que l'on peut classer les groupes suivants



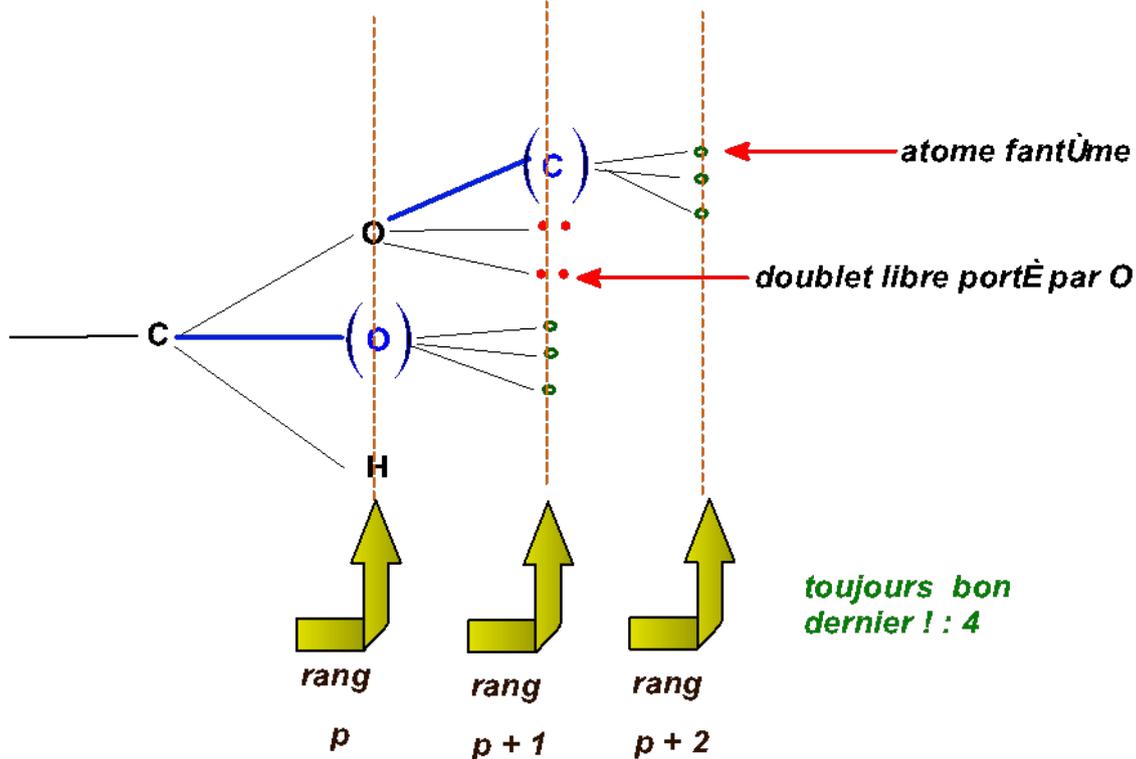
③ **Règle 3** : Tout atome (sauf H) est considéré comme ayant 4 voisins. Ainsi, pour certains atomes, les doublets libres d'électrons sont comptés comme des voisins. Un doublet libre d'électrons a un nombre atomique nul.

④ **Règle 4** : Les liaisons multiples sont considérées comme autant de liaisons simples. Ces dernières sont développées et aboutissent à des atomes, appelés *répliques*, repérés

par des parenthèses. Ces répliques engagent elles-même des liaisons avec des atomes fictifs, appelés aussi "*atomes fantômes*".



Le traitement complet, s'il était nécessaire conduit à ceci :



Le numéro atomique d'une réplique est le même que celui de l'atome répliqué
Le numéro atomique d'un atome fantôme est nul.

- Autres règles parfois utiles : Si les atomes comparés ont même numéro atomique, mais différent par leurs nombres de masse (ce sont des isotopes) alors la priorité revient à celui qui a le nombre de masse le plus grand. Exemple : $^3\text{H} > ^2\text{H} > ^1\text{H}$

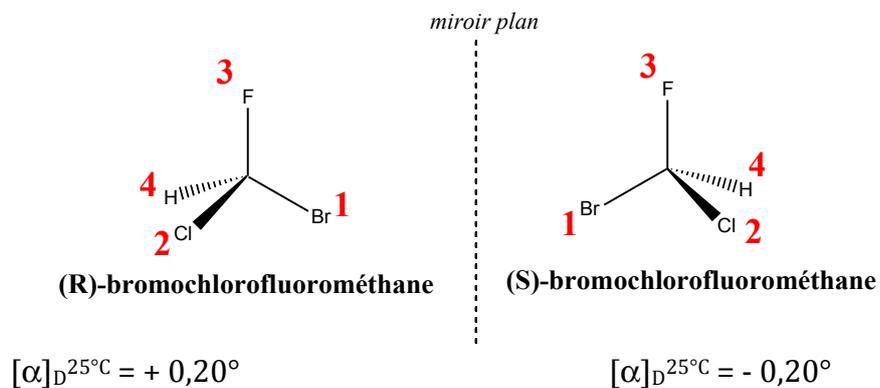
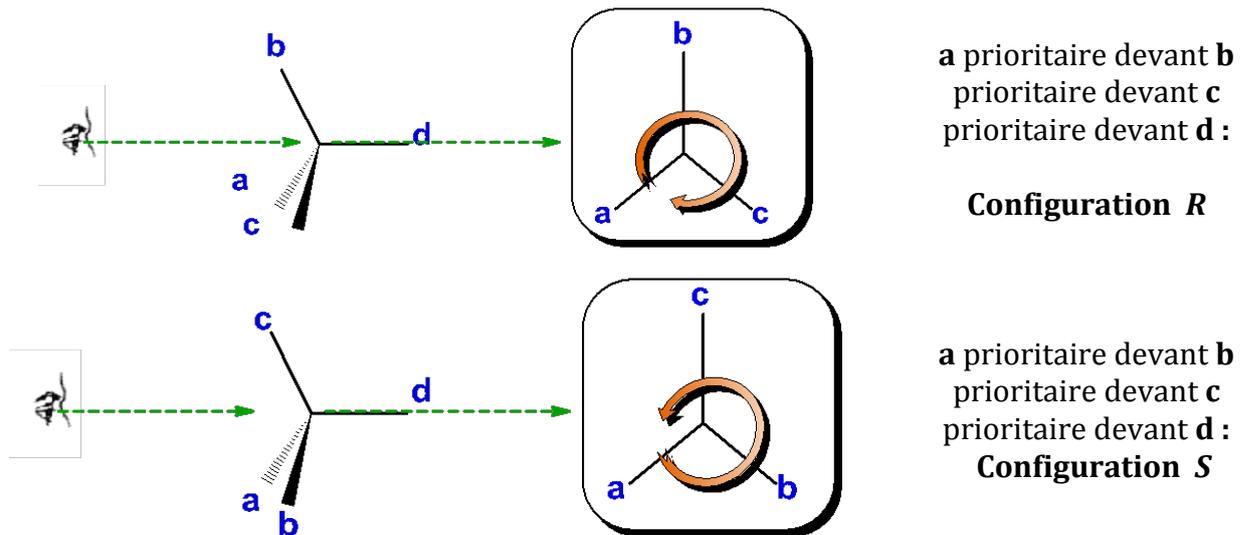
Le classement des groupes étant effectué, il donne $a > b > c > d$.

Pour désigner la configuration absolue du carbone asymétrique, il faut regarder la molécule suivant l'axe C*-d :

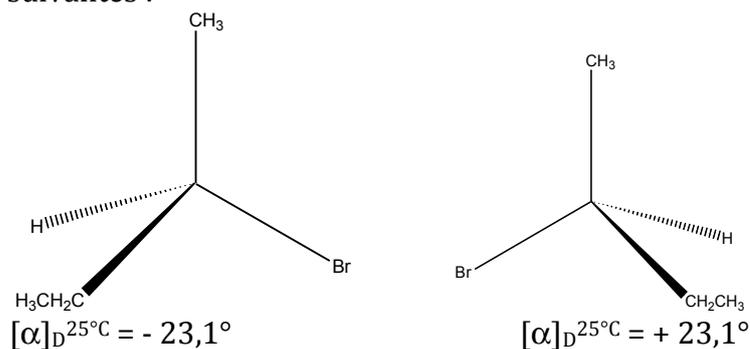
■ Si l'on rencontre les trois substituants a, b et c dans le sens des aiguilles d'une montre, la configuration de l'atome de carbone est dite *R* (du latin "Rectus"=droit).

■ Si l'on rencontre les trois substituants a, b et c dans le sens trigonométrique, la configuration de l'atome de carbone est dite *S* (du latin "Sinister"=gauche).

Nous pouvons désormais distinguer les deux stéréo-isomères du bromochlorofluorométhane en précisant la configuration du carbone asymétrique C* :



■ De la même façon, déterminer la configuration des atomes de carbone asymétriques des deux molécules suivantes :

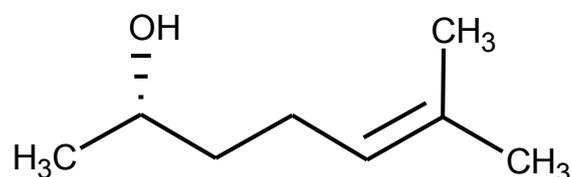


Identifier le stéréoisomère de la molécule de sulcatol représenté ci-contre : (*R*)-sulcatol ou (*S*)-sulcatol ?

Le sulcatol est une phéromone d'agrégation du scarabée ambrosia.

Le scarabée n'est pas très coopératif car il produit le sulcatol sous la forme d'un mélange 65:35 d'énantiomères, obligeant le chimiste à synthétiser séparément les deux énantiomères, puis à mélanger ceux-ci dans les bonnes proportions !

Formule de la molécule de sulcatol :



()-6-méthylhept-5-èn-2-ol

Préciser le **stéréodescripteur** entre parenthèse

■ Ces règles sont celles qui sont aussi utilisées pour déterminer la configuration **Z** ou **E** d'une double liaison.

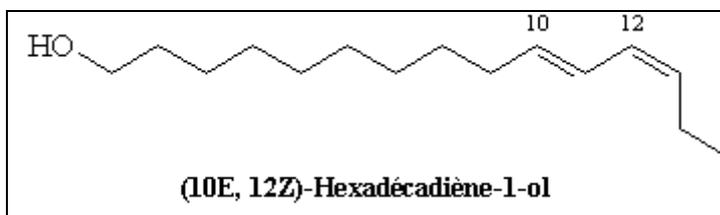
■ Si les groupes prioritaires portés par chaque atome de carbone sont du même côté (dans le même demi-plan délimité par la droite C-C), alors l'alcène a la configuration **Z** (**Z**uzammen = ensemble en allemand) ; dans le cas contraire, il a la configuration **E** (**E**ntgegen = opposé en allemand).

■ Déterminer la configuration des doubles liaisons dans les composés suivants :



■ Exemple : le bombykol

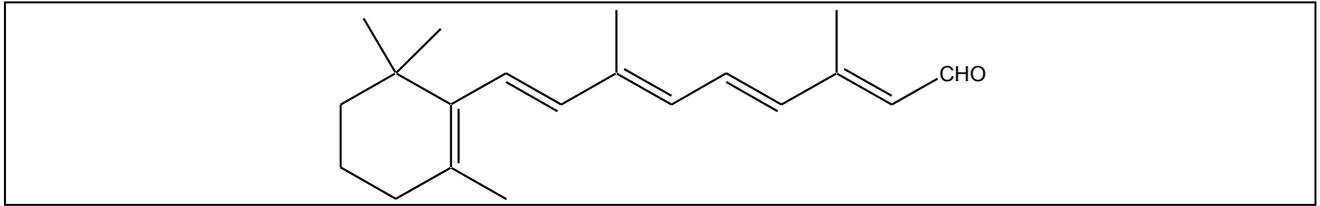
Le dessin suivant représente la molécule de (10*E*, 12*Z*)-hexadécadièn-1-ol.



Le bombykol est une phéromone sexuelle du Bombyx du mûrier. A.F.J. Butenandt et coll. (Allemagne) en ont obtenu 12 mg à partir d'un demi-million d'insectes.

L'identification de ce composé (1959) a demandé plus de 20 années de recherches. La stéréochimie a été prouvée en comparant l'activité biologique des différents isomères, obtenus par synthèse avec celle du bombykol naturel. Il s'agit du (10*E*, 12*Z*)-hexadécadièn-1-ol. Sa synthèse constitue un exemple d'utilisation de la réaction de Wittig (étudiée en seconde année PC).

■ Exemple : le rétinol, intervenant dans le mécanisme de la vision possède plusieurs doubles liaisons ; indiquer leur configuration.



■ Le géraniol est en partie responsable du parfum de la rose. C'est l'isomère *E* du 3,7-diméthyl-octa-2,6-diène-1-ol. Donner sa représentation topologique montrant bien sa stéréochimie.

■ La phéromone sexuelle d'un papillon de nuit est la molécule de 3-éthyl-7-méthyl-déca-2,6-diène-1-ol représentée ci-contre.

Préciser la configuration des deux doubles liaisons de cette molécule.

■ remarque : combien cette molécule possède-t-elle de stéréoisomères (en l'excluant) ?

4.1. Ce qui distingue deux énantiomères : leur activité optique. Principe de Pasteur

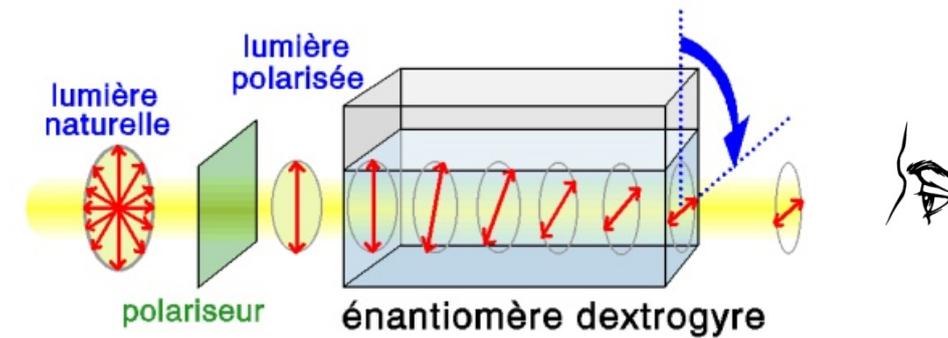
Soit un rayon lumineux monochromatique.

Plaçons un polariseur sur le trajet de ce faisceau. Cela permet de sélectionner un plan unique de vibration des champ électrique et magnétique d'une radiation électromagnétique (*par exemple, la radiation de longueur d'onde 589,6 nm du sodium*). **La lumière est alors polarisée rectilignement.**

Intercalons une substance en solution comme le glucose après le polariseur et avant un analyseur : on s'aperçoit que **le plan de vibration a tourné d'un angle α pour l'observateur qui est en face du faisceau lumineux. On dit que le glucose est optiquement actif car il a cette propriété de faire tourner le plan de polarisation de la lumière polarisée : il est doué d'activité optique.**

Pratiquement, la mesure de l'angle α de déviation du plan se fait avec un appareil appelé polarimètre (polarimètre de Laurent).

α est le **pouvoir rotatoire** de la substance.



Pour mesurer de façon précise les angles de rotation, on utilise un polarimètre. Le modèle le plus répandu est le **polarimètre de Laurent**. Il est impossible de déterminer le signe du pouvoir rotatoire à partir d'une seule mesure puisqu'on ne peut pas distinguer les angles α et $180^\circ + \alpha$. Pour déterminer le signe sans ambiguïté, on fait varier l'un des paramètres dont dépend α : la concentration ou la longueur du tube polarimétrique et on effectue une deuxième mesure.

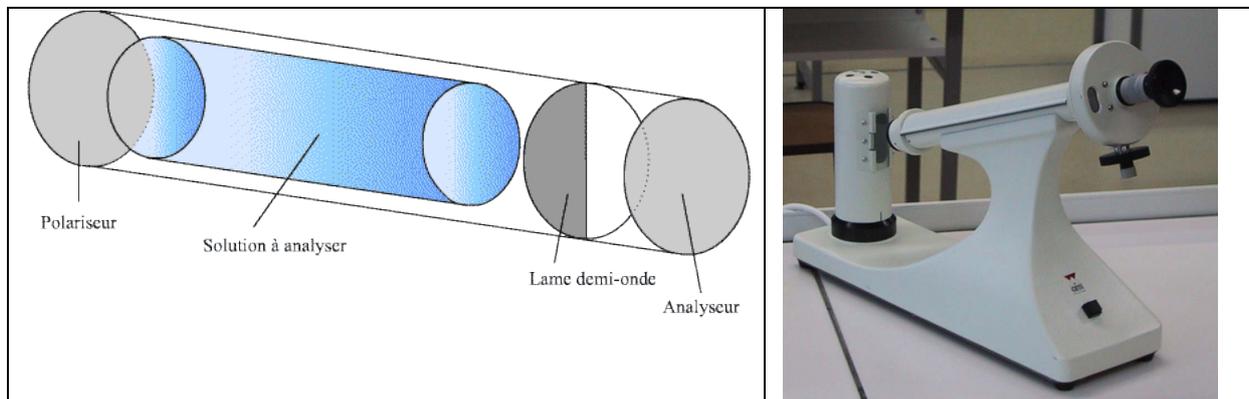


Schéma de principe d'un polarimètre

■ Principe de Pasteur :



Louis PASTEUR
1822-1895

"Toutes les molécules chirales sont les molécules de composés optiquement actifs et les molécules de tous les composés optiquement actifs sont chirales."

■ Signe du pouvoir rotatoire :

Un composé optiquement actif est **dextrogyre** s'il dévie le plan de polarisation de la lumière vers la droite (sens des aiguilles d'une montre pour l'observateur recevant le faisceau lumineux dans l'œil).

L'angle α sera compté positivement et le composé sera noté (+).

Un composé optiquement actif est **lévogyre** s'il dévie le plan de polarisation de la lumière vers la gauche (sens trigonométrique pour l'observateur recevant le faisceau lumineux dans l'œil).

Dans ce cas l'angle α sera compté négativement et le composé sera noté (-).

■ Cet angle α dépend de plusieurs facteurs :

- Longueur d'onde de la lumière utilisée : c'est souvent la radiation jaune émise par la vapeur de sodium : elle correspond à $\lambda = 589$ nm, c'est la raie **D** du sodium (en fait, doublet à 589 et 589,6 nm).
- Trajet l parcouru par la lumière dans la solution qui contient la substance.
- Température T

■ La loi expérimentale de Biot conduit à :



Biot 1774-1862

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

où :

α s'exprime en degré.

l en dm

c en g.cm³

$[\alpha]_{\lambda}^T$ est le pouvoir rotatoire spécifique de la substance et il s'exprime en $^{\circ} \cdot \text{dm}^{-1} \cdot \text{g}^{-1} \cdot \text{cm}^3$.

Le pouvoir rotatoire est une grandeur additive : s'il y a en solution i substances optiquement actives alors :

$$\alpha = \sum_i [\alpha_i]_{\lambda}^T \cdot l \cdot c_i$$



Activité expérimentale :

Vérification de la loi de Biot à partir de solutions de saccharose

Résultat important :

Deux énantiomères ont des pouvoirs rotatoires opposés. C'est pour cela qu'on les qualifie aussi d'inverses optiques ou antipodes optiques.

Conséquence de ce qui précède :

Un mélange qui contient deux énantiomères en quantités égales a un pouvoir rotatoire nul par compensation. Ce mélange équimolaire de deux énantiomères est appelé "mélange racémique".

Notations : **(-)-butan-2-ol** désigne l'énantiomère lévogyre du butan-2-ol ; il se trouve qu'il s'agit de l'énantiomère *R*.

(+)-butan-2-ol désigne l'énantiomère dextrogyre du butan-2-ol ; il se trouve qu'il s'agit de l'énantiomère *S*.

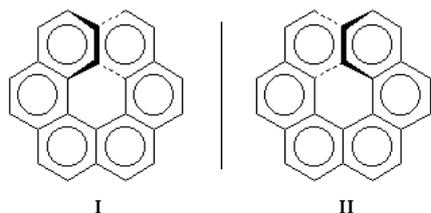
(±) désigne le **mélange racémique** du butan-2-ol.



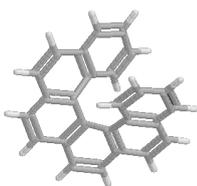
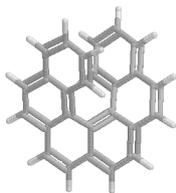
remarque très importante :

il n'y a aucune corrélation entre *R* ou *S* et (+) ou (-). (*R* et *S* : voir dans la suite de ce chapitre).

Rem : certaines molécules comme l'hexahélicène possèdent un pouvoir rotatoire spécifique très élevé :



Ces énantiomères ont été effectivement séparés par les américains M.S Newman et D. Lednicer en 1956. Ils se caractérisent par un pouvoir rotatoire spécifique exceptionnel $[\alpha] = 3700 \text{ } ^\circ\text{g}^{-1}\cdot\text{cm}^3\cdot\text{dm}^{-1}$



5. Recherche de stéréoisomères : énantiomères et diastérisomères

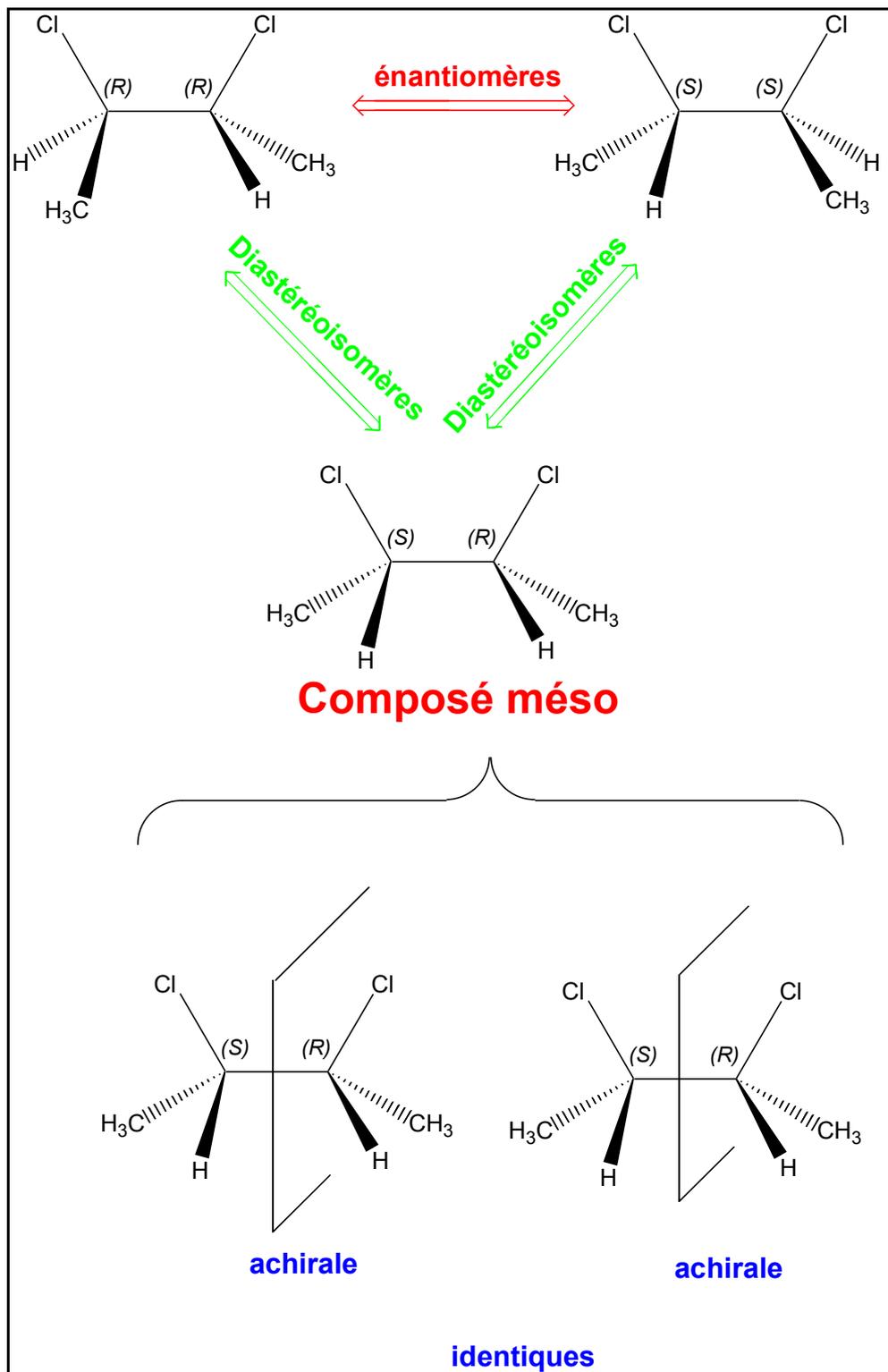
On rappelle que deux structures stéréoisomères et non énantiomères sont diastérisomères.

5.1. Ce que nous savons déjà

- La relation de diastérisomérisie peut être due à la présence d'une double liaison.
- Deux molécules qui possèdent un seul carbone asymétrique sont énantiomères lorsque la configuration de ce centre est différente dans les deux molécules.
- Deux molécules qui possèdent plusieurs atomes de carbone asymétrique peuvent être soit énantiomères, soit diastériso-isomères (soit, bien entendu, identiques).

5.2. Molécules possédant plusieurs atomes de carbone asymétriques.

 Construire le modèle moléculaire d'un stéréoisomère du 2,3-dichlorobutane. Que peut-on dire des 4 substituants que porte chacun des atomes de carbone asymétrique ? Rechercher tous les autres stéréoisomères ; y- a-t-il ici effectivement 4 stéréoisomères différents ?



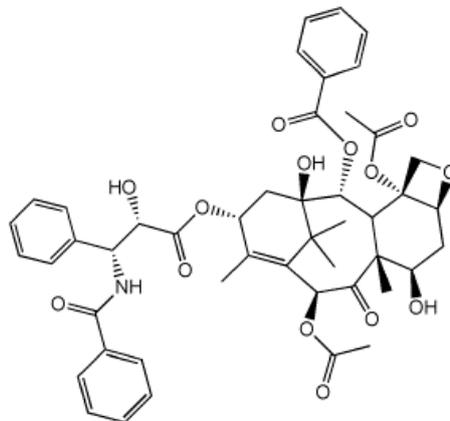
Il n'y a dans ce cas que 3 stéréoisomères différents.



Conclusion : en l'absence de double liaisons Z ou E, une structure qui comporte n atomes de carbone asymétriques comporte au plus 2^n stéréoisomères (en la comptant).

Conclusion : une structure qui comporte n atomes de carbone asymétriques et m doubles liaisons comporte au plus 2^{n+m} stéréoisomères.

Ainsi, combien la molécule de Taxol suivante possède-t-elle de stéréoisomères ?



6. Propriétés des énantiomères et des diastéréoisomères

6.1. Propriétés physiques

■ Deux **énantiomères** ont des propriétés physiques et chimiques identiques tant que la propriété étudiée ne met pas en jeu de symétrie par rapport à un plan (propriété de chiralité) (c'est-à-dire tant que ces énantiomères ne sont pas mis en présence d'un réactif chiral).

Cela signifie que deux énantiomères :

- ont même température de fusion
- ont même température d'ébullition
- ont même indice de réfraction
- ont même densité

MAIS, n'oublions pas : ■ **Ont des pouvoirs rotatoires opposés.**

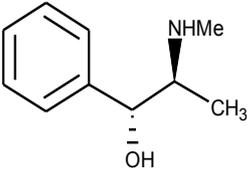
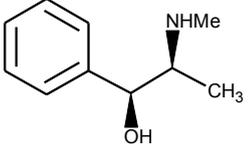
Exemple :

Propriété physique	(R)-(-)-butan-2-ol	(S)-(+)-butan-2-ol
Point de fusion (1 bar)	99,5°C	99,5°C
Densité (20°C)	0,808	0,808
Indice de réfraction (D-20°C)	1,397	1,397
Pouvoir rotatoire spécifique	- 13,52°	+ 13,52°

■ Deux **diastéréoisomères** ont des propriétés physiques et chimiques qui sont tout à fait différentes. Ils ont en particulier :

- Des températures de fusion et d'ébullition différentes
- Des indices de réfraction différents
- Des densités différentes...
- Des pouvoirs rotatoires différents...

Exemple :

Structure	 (1R,2S)-2-(méthylamino)-1-phénylpropan-1-ol (1R,2S)-(-)-ÉphÉdrine	 (1S,2S)-2-(méthylamino)-1-phénylpropan-1-ol (1S,2S)-(+)-pseudoÉphÉdrine
Nom systématique	Voir 1 ^{er} nom	Voir 1 ^{er} nom
Nom courant	Voir 2 nd nom	Voir 2 nd nom
Température de fusion	40-40,5°C	117-118°C
Pouvoir rotatoire	- 6,3°	+ 52°

6.2. Utilisation : séparation des deux énantiomères d'un mélange racémique (ou dédoublement d'un racémique)

La séparation de deux énantiomères d'un mélange racémique s'appelle **dédoublement (résolution en anglais)**. Le premier dédoublement d'un racémique a été réalisé par L. Pasteur en 1848. Pasteur parvint à séparer par tri manuel, les sels d'ammonium et de sodium des acides tartriques (+) et (-).

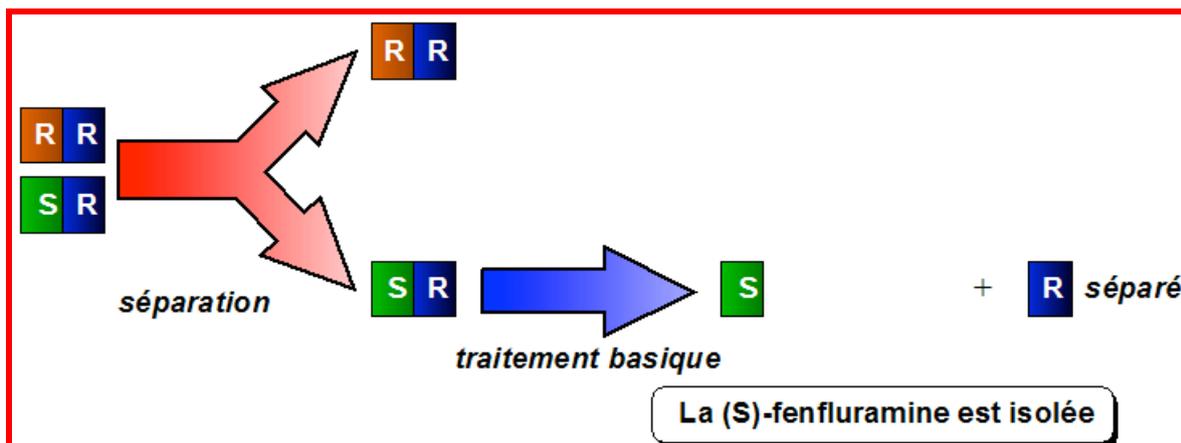
Ce racémique est constitué d'un conglomerat de cristaux dissymétriques non superposables (le mot racémique vient du mot latin racemus : raisin. On trouve un sel de potassium de l'acide (+)- tartrique dans le jus de raisin).

Un tel dédoublement par tri manuel est assez exceptionnel.

Une méthode générale de dédoublement d'un mélange racémique consiste à effectuer une réaction entre les deux énantiomères du mélange et un agent résolvant chiral. On obtient ainsi deux composés diastéréoisomères dont les propriétés physiques sont différentes. La réaction ne doit évidemment pas modifier la stéréochimie des centres chiraux.

Par exemple, lorsque les énantiomères possèdent une fonction basique on utilise des agents résolvants acides comme les acides (+)- tartrique et (-)- tartrique.

Exemple de dédoublement : on veut obtenir la fenfluramine de configuration S (ci-dessous, appelée « base 2 ») à partir du mélange racémique :



Remarque : Les diastéréoisomères générés par une procédure de résolution sont généralement séparés par cristallisation fractionnée. Il existe néanmoins d'autres techniques de résolution, telles que, entr'autres :

- Méthodes chromatographiques (basées sur des adsorptions différentes des diastéréoisomères formés)
- Résolution cinétique : elle est basée sur la vitesse de réaction différente des deux énantiomères vis à vis d'un réactif chiral. Ainsi, plus la différence de vitesse est grande, meilleure est la résolution.

6.3. Mieux que la séparation des énantiomères : la synthèse énantiosélective

Pour échapper à ce problème qu'est la séparation des énantiomères, les chimistes organiciens imaginent et mettent en œuvre des **synthèses énantiosélectives**, qui permettent, grâce à des catalyseurs, de préparer majoritairement un énantiomère plutôt que le mélange racémique.

Plus généralement, une réaction (ou une synthèse) stéréosélective permet l'obtention majoritaire (pas forcément exclusive) d'un stéréoisomère parmi plusieurs stéréoisomères possibles.

Une réaction (ou une synthèse) énantiosélective est une réaction au cours de laquelle sont obtenus, à partir d'un précurseur achiral, deux énantiomères d'un produit chiral en quantités inégales.

Illustration 1 :

Vers la synthèse énantiosélective du Dolabélide C

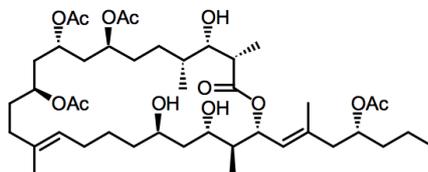
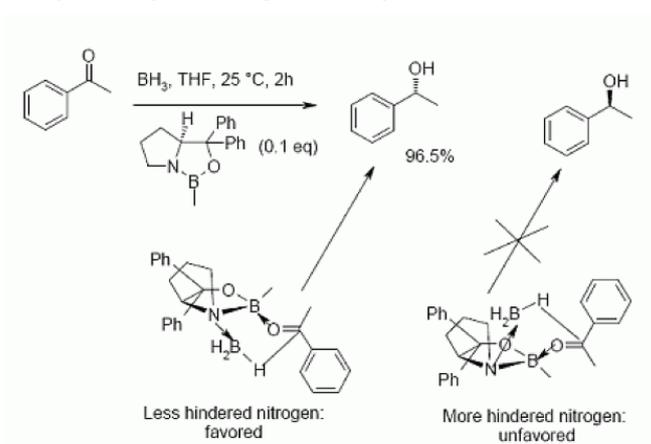


Illustration 2 :

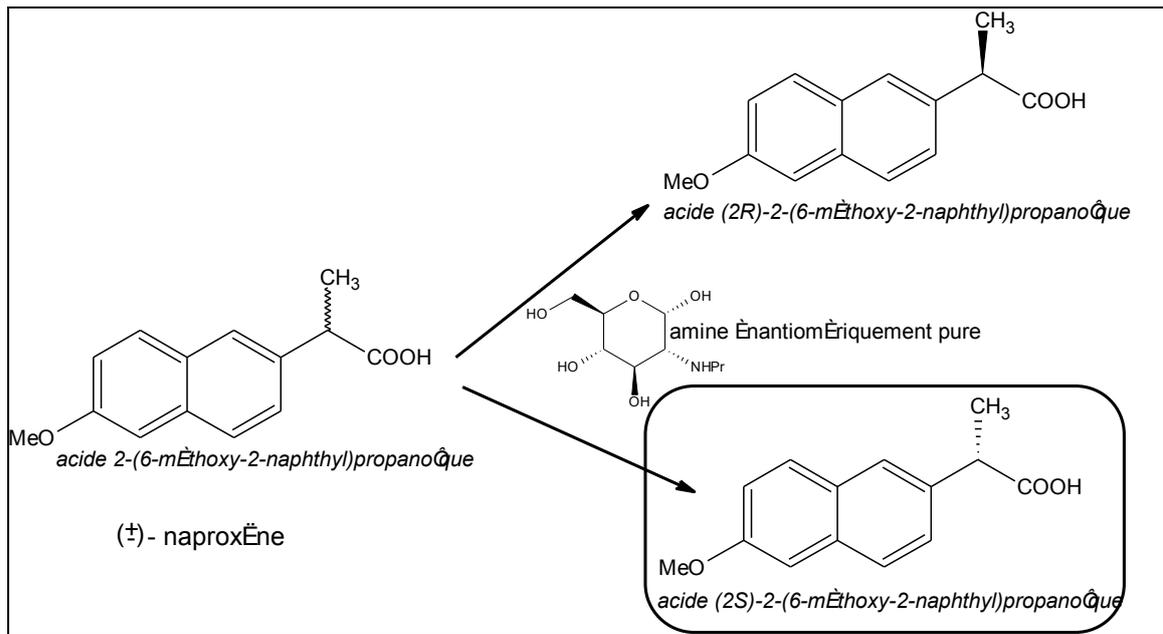
Example of asymmetric synthesis using a chiral catalyst:



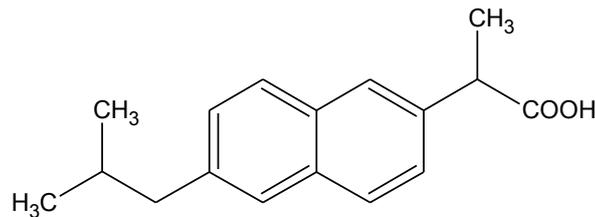
V Chiralité : importance dans le monde vivant

Beaucoup d'exemples montrent que les propriétés d'une structure dépendent de sa configuration. En général, il en résulte que souvent, les propriétés pharmaceutiques ou biochimiques de deux énantiomères sont très différentes. Ceci s'explique par les récepteurs de l'organisme sont eux-mêmes chiraux. Il est donc de nos jours indispensable de pouvoir préparer un énantiomère précis dans la mise au point d'un médicament. On fait appel pour cela à des réactions **énantiosélectives**, ou **énantiospécifiques**, en utilisant des catalyseurs chiraux par exemple. Actuellement, plus de la moitié des médicaments sur le marché sont énantiomériquement purs.

A titre d'exemple, seul l'énantiomère (*S*) du Naproxène possède une activité anti-inflammatoire: il faut donc résoudre le mélange racémique de façon à ne commercialiser que l'énantiomère (*S*) :



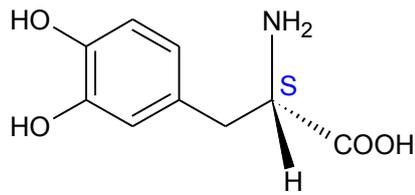
Rem : l'ibuprofène, de structure voisine, peut être lui utilisé sous forme racémique car ses deux formes sont actives :



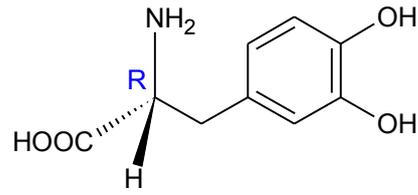
Voici par exemple quelques illustrations de l'action différente de deux énantiomères :

<p> <chem>CC1(C)CC(O)CC1</chem> (-)-menthol </p> <p> <chem>CC1(C)CC(O)CC1</chem> (+)-menthol </p>	<p> ■ Le menthol est utilisé en parfumerie, en cosmétique et dans l'industrie alimentaire exclusivement sous la forme de son énantiomère (-), qui est celui que l'on trouve dans les feuilles de menthe. Son énantiomère (+), s'il possède également une odeur de type mentholée, ne présente pas le caractère piquant et rafraîchissant qui fait son succès. Comme la production naturelle de (-)-menthol n'est pas suffisante, l'industrie a dû mettre au point des procédés permettant une production de plusieurs centaines de tonnes de cet isomère. </p>
---	---

■ La L-Dopa, à gauche, active dans la lutte contre la maladie de Parkinson

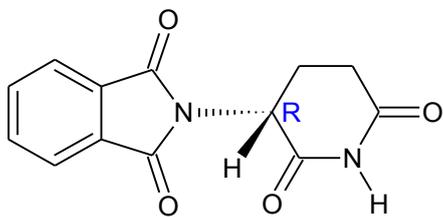


**active dans la lutte contre
la maladie de Parkinson**



Toxique

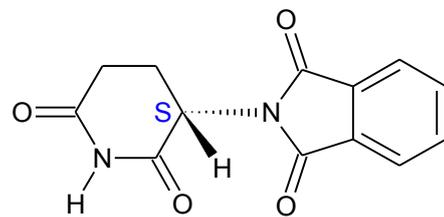
■ La thalidomide : la prescription de la thalidomide racémique destinée à calmer les nausées chez la femme enceinte a conduit à de nombreuses malformations chez les nouveaux nés. Ce drame a eu un retentissement international dans les années 1950.



(+)-thalidomide

Hypnotique et sédatif

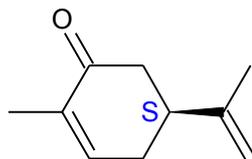
Non tératogène



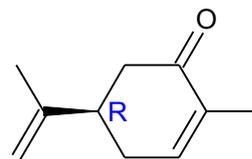
(-)-thalidomide

Tératogène

■ Les énantiomères de la carvone ont une odeur différente :



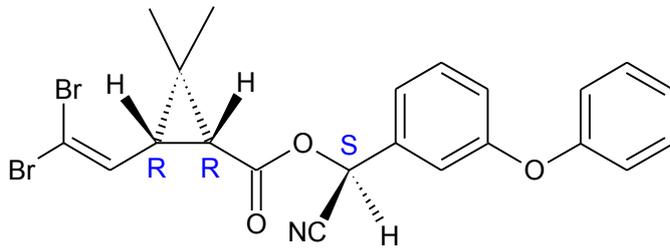
odeur de cumin



odeur de menthe



■ Dans l'agriculture, l'emploi d'un stéréoisomère de la deltaméthrine permet de protéger un hectare de



céréales avec quelques grammes de cet insecticide. 500 tonnes de deltaméthrine ont la même efficacité que 75 000 tonnes de DDT). La deltaméthrine a été conçue par les chimistes en s'inspirant pyréthrine, substance que l'on peut extraire de certaines fleurs de chrysanthème et qui possèdent des propriétés insecticides.