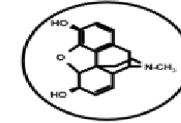




Unité de Formation
et de Recherche
Sciences Fondamentales
et Appliquées



COURS DE STEREOCHIMIE

MASTER 1 – Parcours Chimie et Physicochimie des Substances Naturelles (CPCSN)

BEKRO Yves-Alain, PhD

Professeur Titulaire CAMES

Site web: www.lablcbosn.com

SOMMAIRE DU COURS

I. Définition

II. Rappel historique

III. Quelques rappels de notion de base

- Langage et concepts
- Modes de représentations moléculaires (Cram, semi-perspective, Newman, Fischer)
- Interconnexions Cram, Newman, Fischer

IV. Analyse conformationnelle

V. Analyse configurationnelle

- Stéréoisométrie géométrique plane
- Stéréoisométrie optique: Chiralité
 - Notions d'opérations de symétrie (travail personnel de l'étudiant)
 - Notions de groupes ponctuels (travail personnel de l'étudiant)

VI. Systématique de Cahn-Ingold-Prelog (CIP)

VII. Atropoisométrie (ou Atropisométrie)

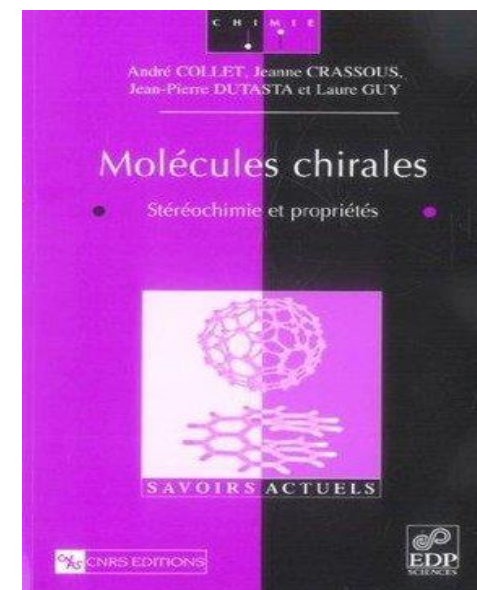
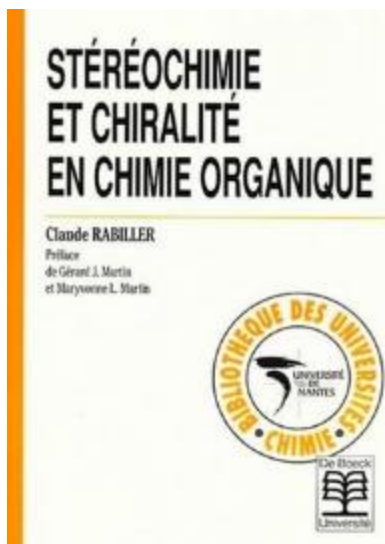
VIII. Nomenclature des stéréoisomères

- Nomenclature relative (analogique)
- Nomenclature absolue (systématique CIP)

IX. Prostéréoisométrie

X. Propseudoasymétrie

Littérature de référence conseillée



- Stéréochimie
Edition Chimie, Moscou, 1976
V. M. POTAPOV
- Chimie Organique
Dunod 17^{ème} Edition, 2004
P. ARNAUD
Chimie Organique
Edition Mir, Moscou 1988
V. POTAPOV & S. TATARINTCHIK
- Cours de stéréochimie
Ecole Nationale Supérieure de Chimie de Montpellier (ENSCM)- France
Dr Carole CARCEL

I. Définition

Propriétés gouvernées
par la géométrie de
l'édifice moléculaire

Stéréochimie = sous-discipline de la chimie

Arrangement
spatial relatif des
atomes au sein
des molécules

Molécules chirales

Stéréochimie statique
étude des molécules
indépendamment de leur
milieu

Stéréochimie dynamique
étude des modifications de
structurales au cours de réactions

II. Rappel historique



Jean-Baptiste BIOT

(1774 – 1862)

Français

Physicien, Astronome,

Mathématicien

- Pionnier de l'utilisation de la lumière polarisée pour l'étude des solutions.
- ouvre la voie à la **stéréochimie** en 1815 en découvrant l'activité optique, propriété qu'ont certaines substances organiques de dévier la polarisation de la lumière.

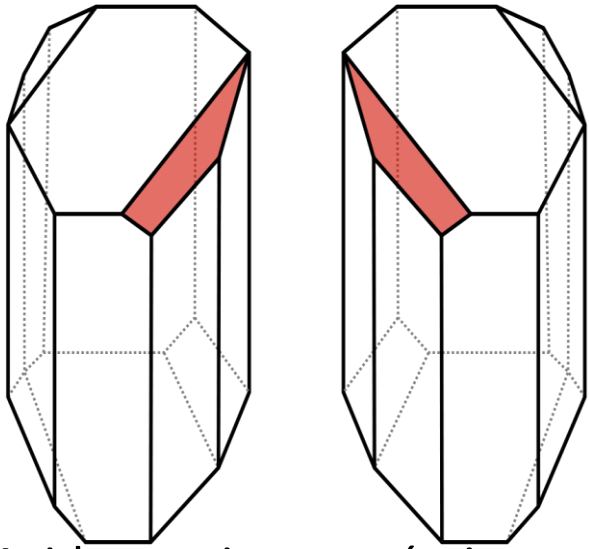


Louis PASTEUR

(1822-1895)

Chimiste, Physicien

- Pionnier de la microbiologie
- Concepteur du vaccin antirabique



Acide tartrique racémique

Dextrogyre

Lévogyre

Pasteur sépare les 2 formes de cristaux d'acide tartrique, pour former 2 tas :

- la forme lévogyre, qui, en solution, dévie la lumière polarisée vers la gauche

- la forme dextrogyre qui dévie la lumière polarisée vers la droite

Un racémique (mélange équimolaire) des 2 solutions ne dévient pas cette lumière.



Microscope de Pasteur exposé à la faculté de Pharmacie (Université de Strasbourg)

Photo prise par BEKRO Y.A.(2019)

III. Quelques rappels de notion de base

➤ Langage et concepts

A propos de la description d'une molécule qu'entend-on par ?

❖ **Composition - Constitution**

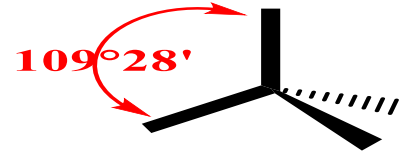
Un édifice moléculaire est caractérisé par sa composition, le nombre et la nature des atomes qui le constituent, mais n'indique pas comment les atomes sont liés entre eux. Pour une même composition élémentaire, il peut exister différentes structures moléculaires, dits isomères de constitution, différant par leur connexion atomique.

❖ **Conformation** = arrangement structural d'une entité moléculaire par rotation autour d'une liaison C-C

❖ **Configuration** = réarrangement spatial d'atomes autour d'un centre stéréogène (atome ou groupe d'atomes sur lequel la permutation de substituants engendre des stéréoisomères (géométriques /optiques))

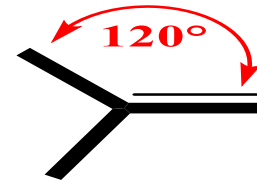
L'orientation spatiale des liaisons que forme un atome avec ses plus proches voisins constitue sa **configuration**. Ci-après les caractéristiques des liaisons covalentes qui permettent de connaître la géométrie de **toute molécule formée d'un atome central** auquel sont directement liés tous les autres,

Atome de carbone sp^3
idem pour Si



Structure tétraédrique

Atome de carbone sp^2



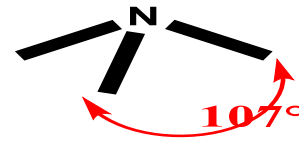
Structure plane

Atome de carbone sp



Structure linéaire

Atome d'azote sp^3
idem pour P
mais angle de valence 94°



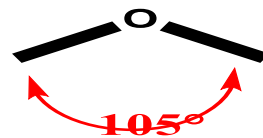
Structure pyramidale

Atome d'azote sp^2



Structure en V

Atome d'oxygène sp^3
idem pour S
mais angle de valence 95°



Structure non linéaire

Chiralité = mode d'existence de stéréo-isomères optiquement actifs ou
Propriété d'un objet chiral, qui n'est pas superposable à son image dans un miroir plan

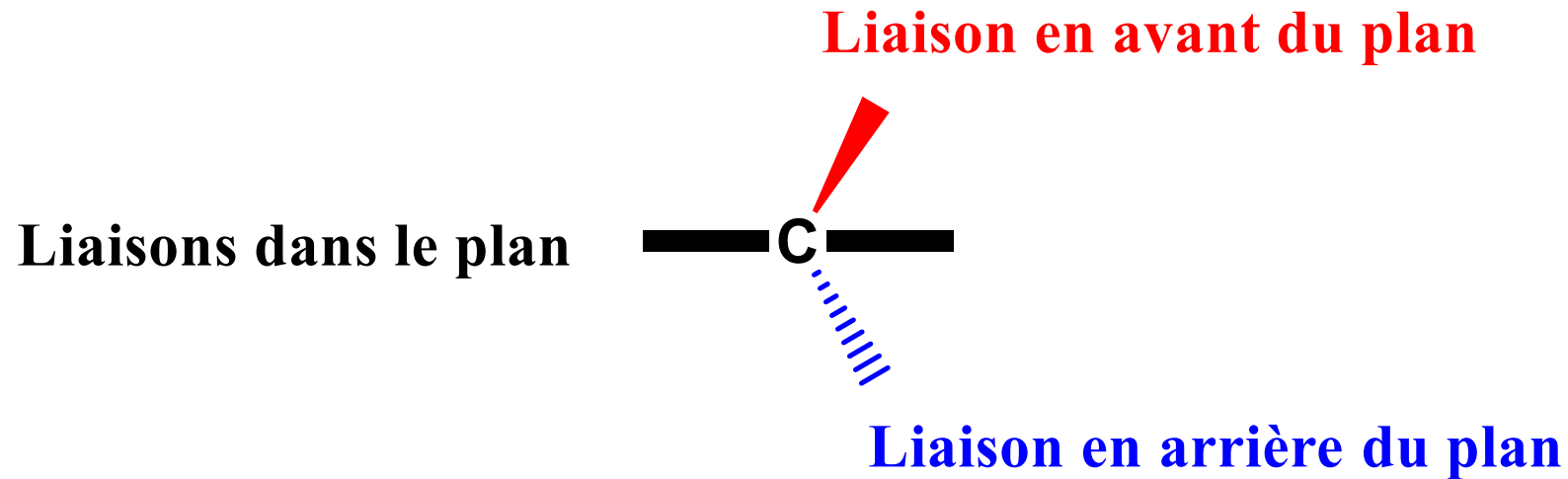
- ❖ **Achiralité** = mode d'existence de stéréo-isomères optiquement inactifs
- ❖ **Activité optique** = phénomène physique résultant de l'interaction de la lumière polarisée avec un composé chiral
- ❖ **Énantiomérisation** = mode d'existence de stéréo-isomères objet et image spéculaires non superposables
- ❖ **Diastéréoisomérisation** (diastéréomérisation) = mode d'existence de stéréo-isomères qui ne sont pas énantiomères. Cette définition s'applique en particulier aux isomères géométriques.

➤ Modes de représentations moléculaires

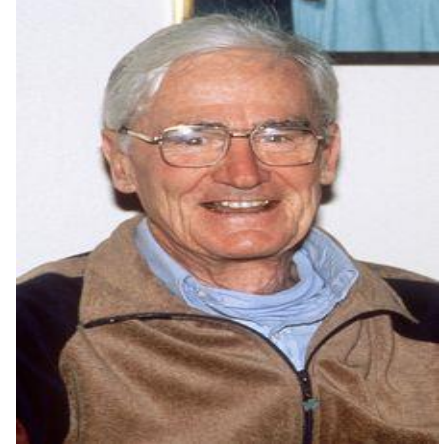
□ Selon CRAM

- Représentation moléculaire dans l'espace faisant apparaître les liaisons en perspective

Convention à savoir



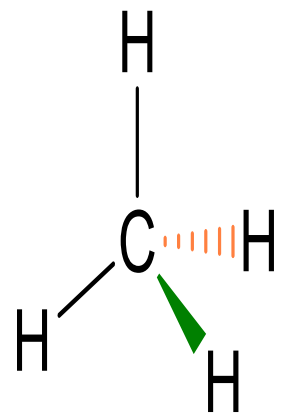
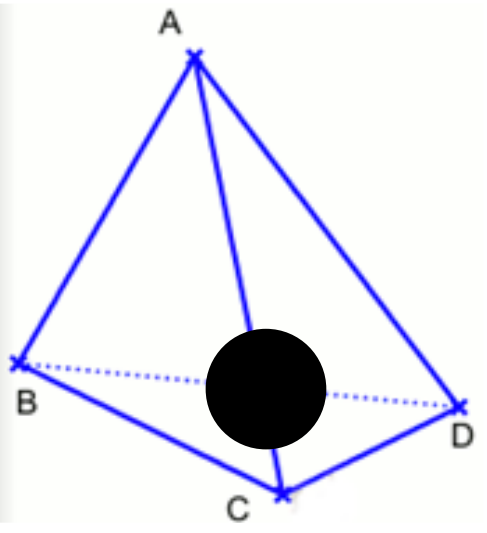
- L'état d'hybridation de l'atome central dont on veut représenter les liaisons gouverne les cas de représentations moléculaires possibles



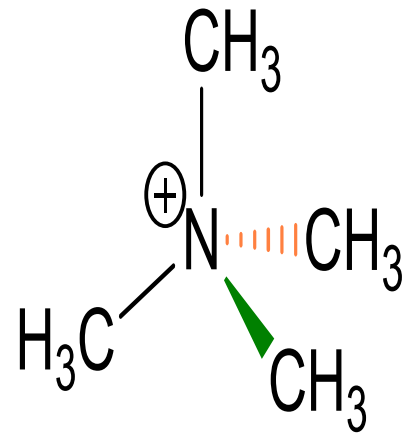
Donald James CRAM
(1919-2001)

Cas de l'hybridation tétraédrique (sp^3)

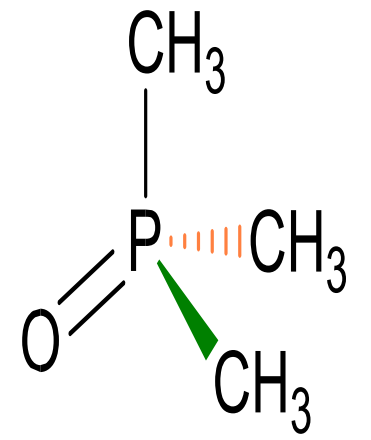
Atome au centre d'un tétraèdre et ses liaisons avec d'autres atomes se dirigent vers les sommets



Méthane



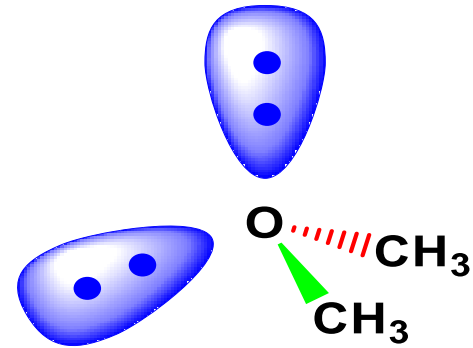
cation tétraméthylammonium



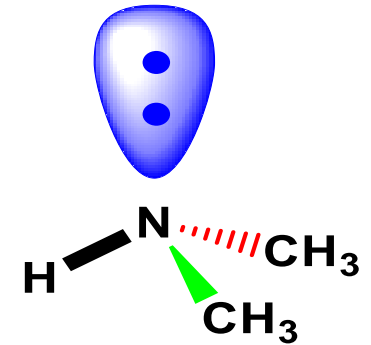
Triméthylphosphine

Atome central possédant une ou plusieurs paires d'e⁻ libres

NB : paires d'e⁻ libres considérée comme une liaison

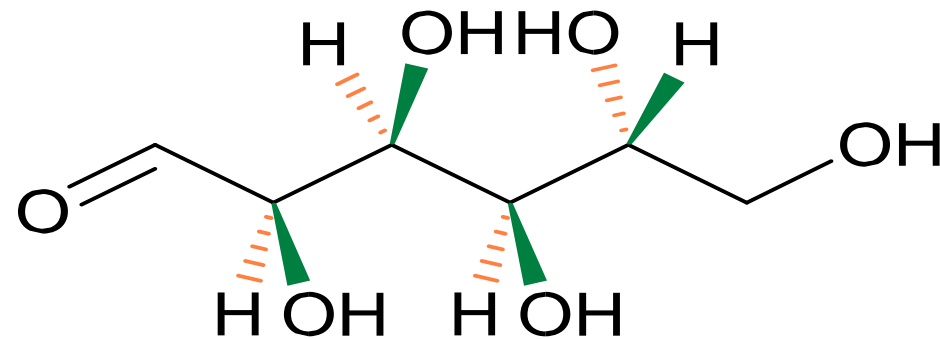


Oxyde de diméthyle



Diméthylamine

Molécule possédant plusieurs C en chaîne → squelette carboné dans le plan de la feuille et en zigzag

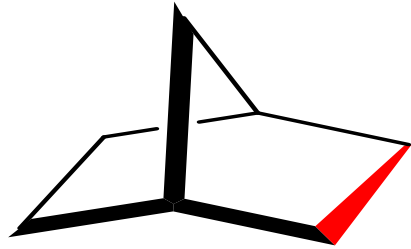


Forme ouverte du β-glucose

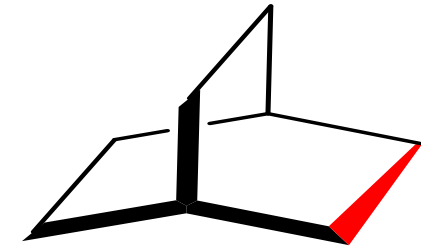
Cas des cycles

Liaisons avant du plan = **tiret plein noir**

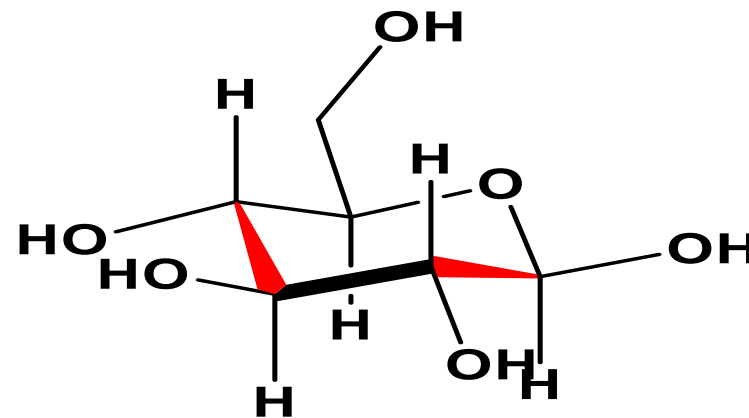
Liaisons arrière du plan = **triangle en rouge**



(1s,4s)-bicyclo[2.2.1]heptane



bicyclo[2.2.2]octane



(2R,3R,4S,5S,6R)-6-(hydroxymethyl)tetrahydro-2H-pyran-2,3,4,5-tetraol

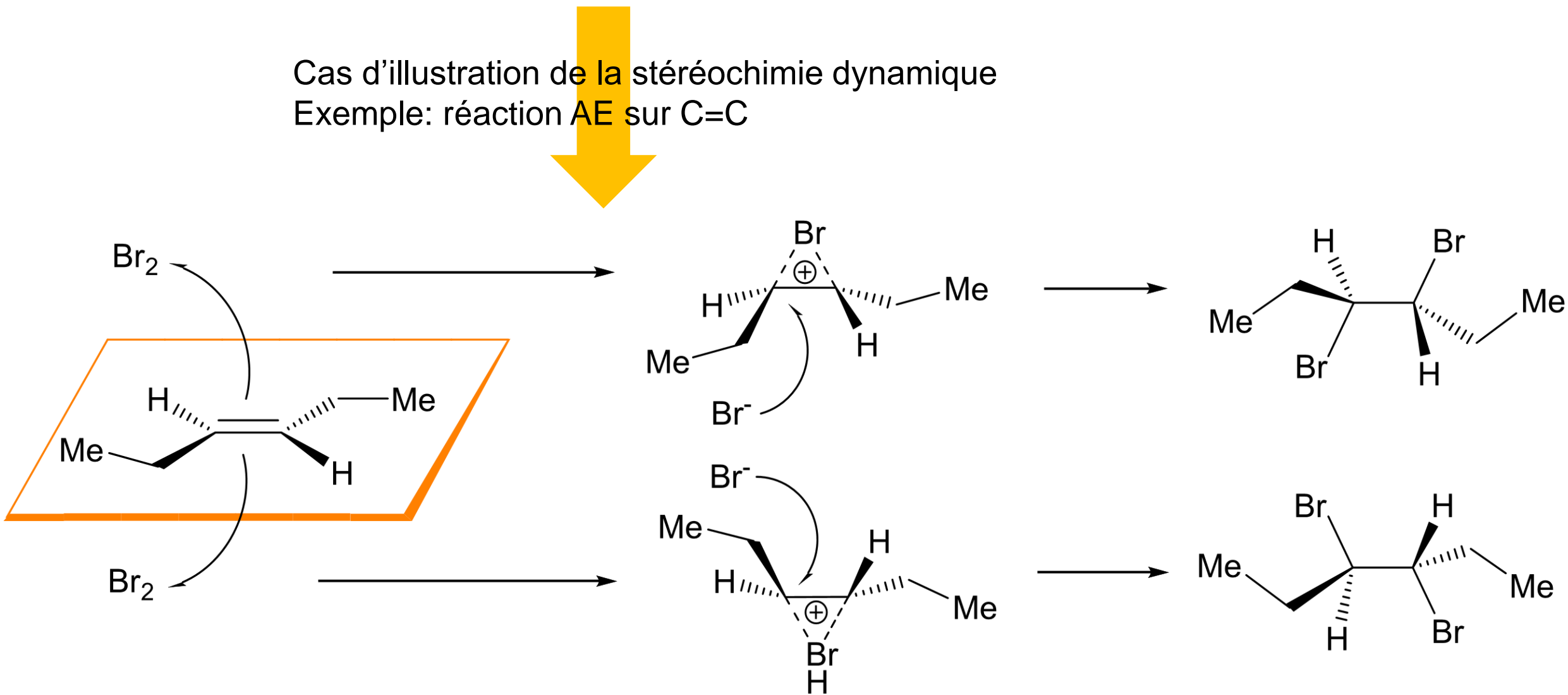
(β -D-glucose)

Forme cyclique

Cas de l'hybridation trigonale (sp^2)

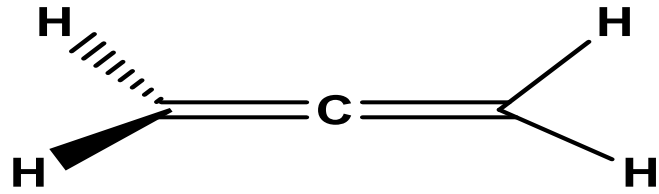
Représentation en perspective dans le plan perpendiculaire à la feuille

Cas d'illustration de la stéréochimie dynamique
Exemple: réaction AE sur C=C

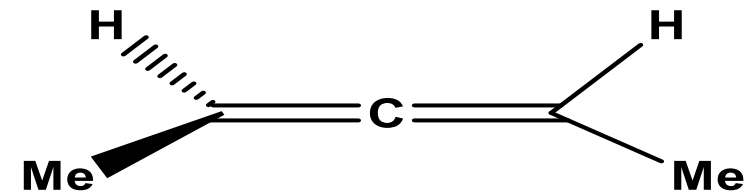


Cas des molécules biplanaires: allènesbiphényles-o,o'-disubstitués

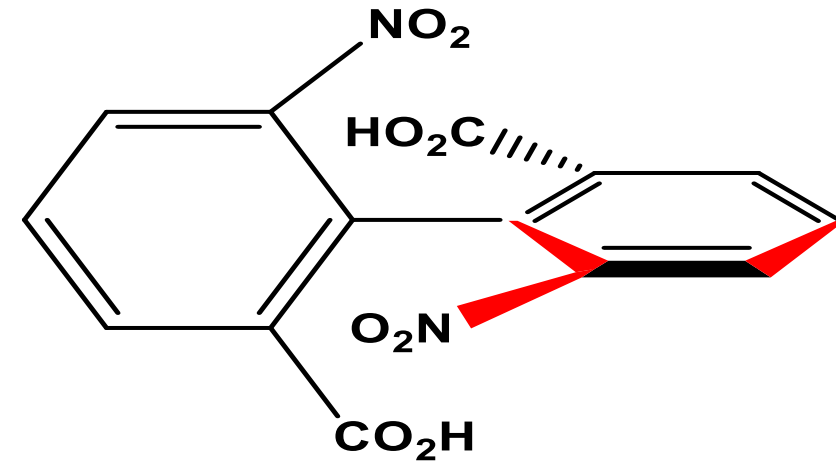
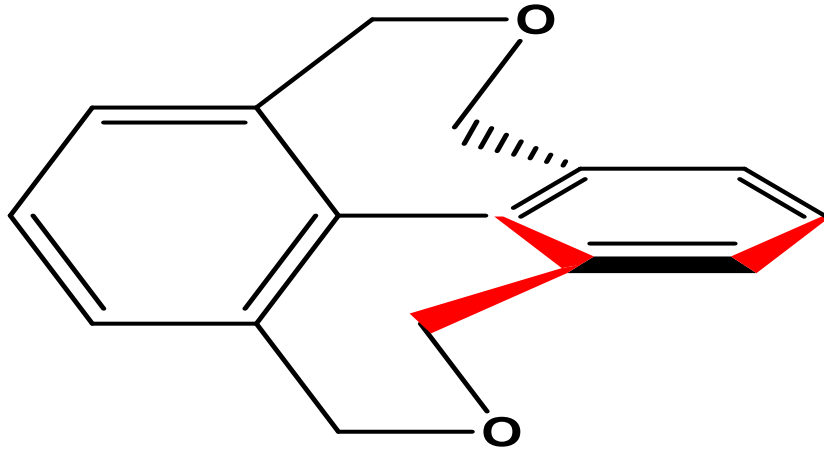
Elles sont représentées de manière similaire que les atomes hybridés sp^2



Allène



**Allène disubstitué
Penta-2,3-diène**

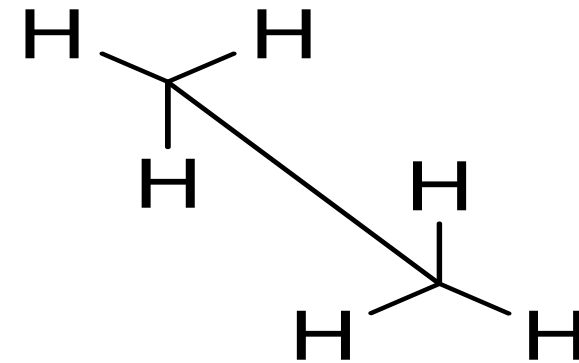
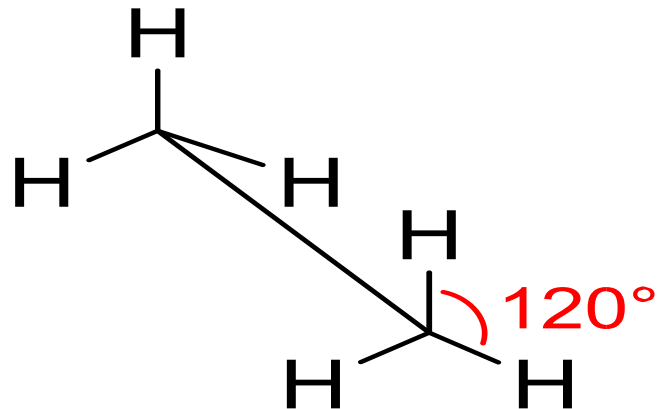


**Biphényles non plans au regard de la contraintes stériques
(rotation impossible autour de la liaison C-C)**

□ Selon la semi-perspective

- ✓ Concerne surtout les composés cycliques
- ✓ Assure une visualisation rapide de la répartition spatiale des substituants
- Cas des hydrocarbures saturés acycliques

Projection sur la feuille des C sp^3 et de leurs liaisons formant entre elles des angles de 120°



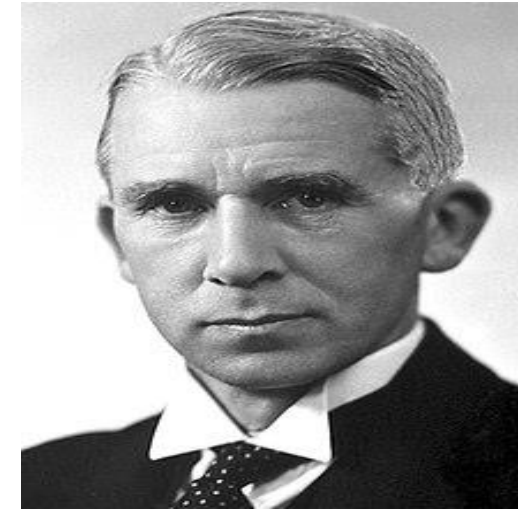
Deux conformères (ou rotamères) éclipsé et décalée de la molécule d'éthane

■ Cas des composés cycliques

- ✓ Leur représentation se fait sur un plan
- ✓ Les liaisons sont perpendiculaires au plan



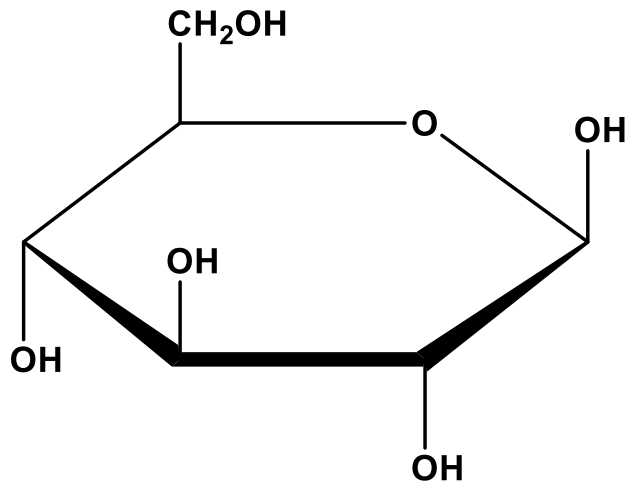
NB: Cette représentation ne respecte pas les angles de liaisons et présente une orientation axiale des substituants, mais commode pour les hydrates de carbones (glucides ou sucres)



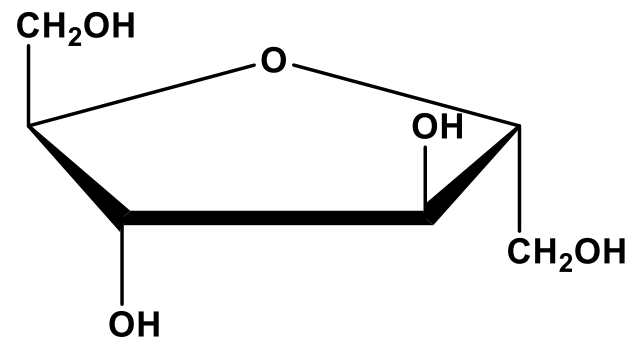
Walter Norman Haworth

(1883-1950)

chimiste britannique connu surtout pour son travail sur la vitamine C
Colauréat du prix Nobel de chimie en 1937

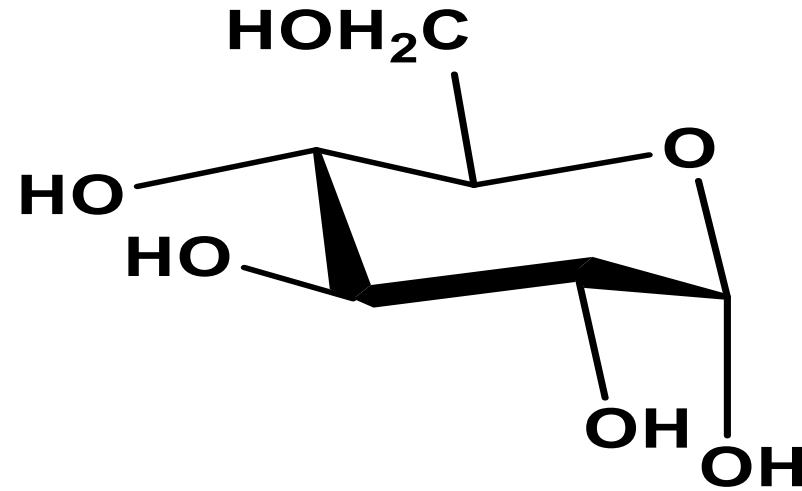


β -D-glucopyranose



β -D-fructofuranose

La formule plane de Haworth aisée pour l'écriture des structures moléculaires des sucres dans certains cas comme par exemple la description d'une réaction. Toutefois, elle est inappropriée pour décrire les structures moléculaires dans l'espace. La représentation conformationnelle de **REEVES** comble cette lacune.



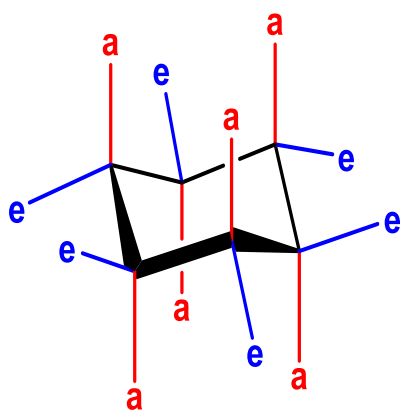
**β -D-glucopyranose
(Représentation de REEVES)**

La représentation conformationnelle (chaise plus stable énergétiquement) de **REEVES** s'utilise pour les cycles et polycycles.

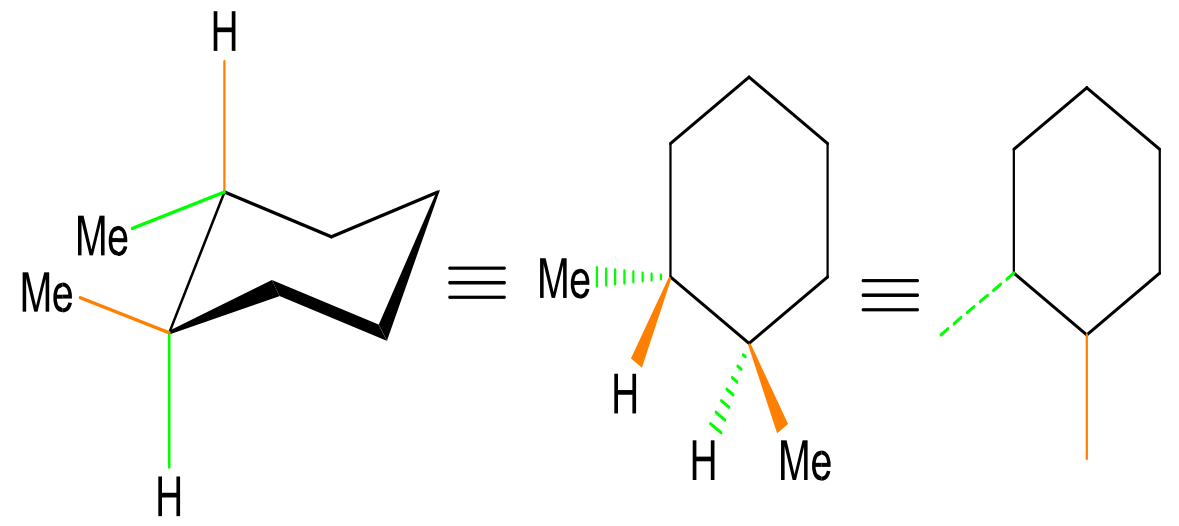
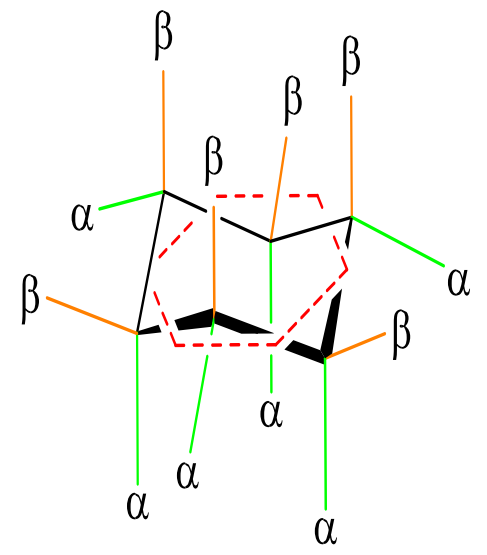
■ Cas des cycliques dérivés du cyclohexane

Exemple du cyclohexane

- ✓ Considérer le plan moyen du cycle en pointillés rouges
- ✓ Les substituants α sont situés en-dessous en pointillés verts
- ✓ Substituants β sont situés au-dessus en traits pleins orange



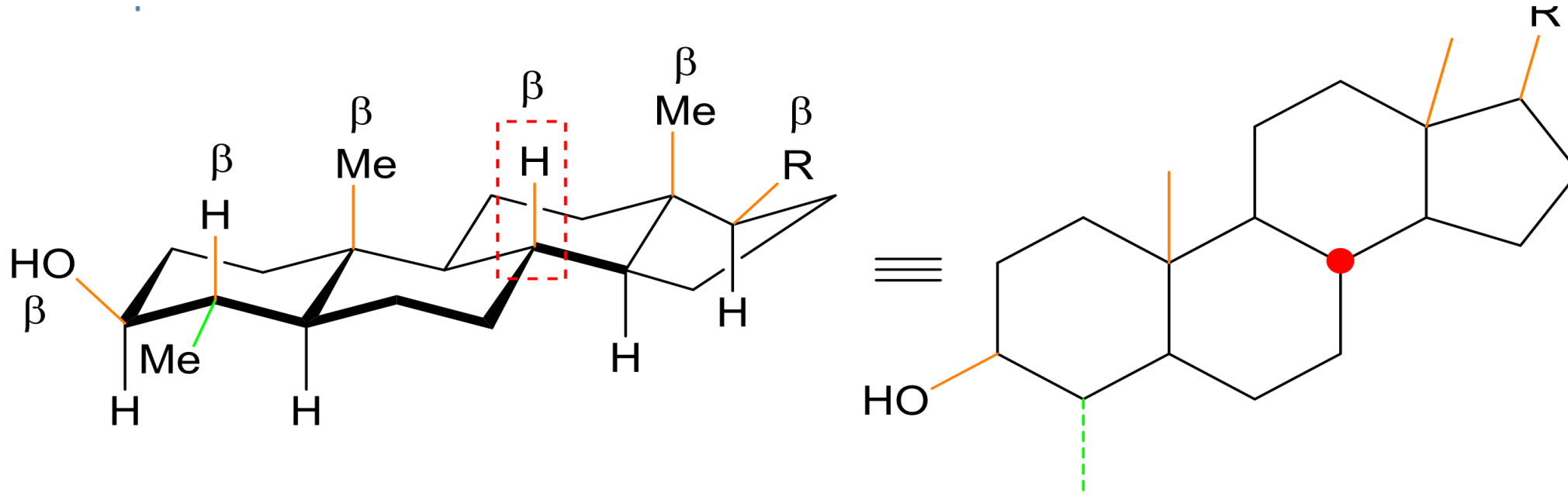
a=orientation axiale (liaison verticale)
e=orientation équatoriale



trans-1,2-diméthylcyclohexane

■ Cas des polycycles

- ✓ Squelette carboné représenté en traits pleins
- ✓ Les atomes H ne sont pas représentés
- ✓ Si H est en position β , il est représenté par un point (en rouge)



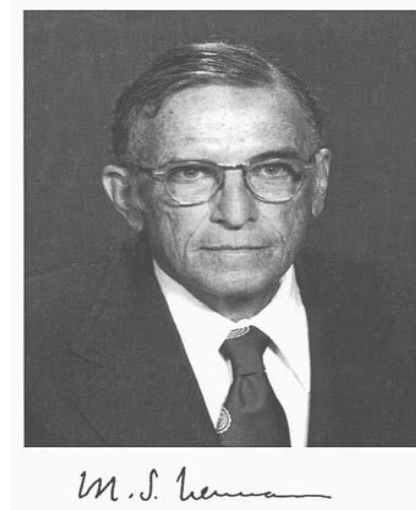
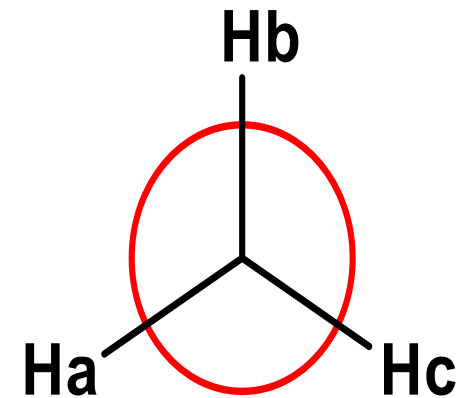
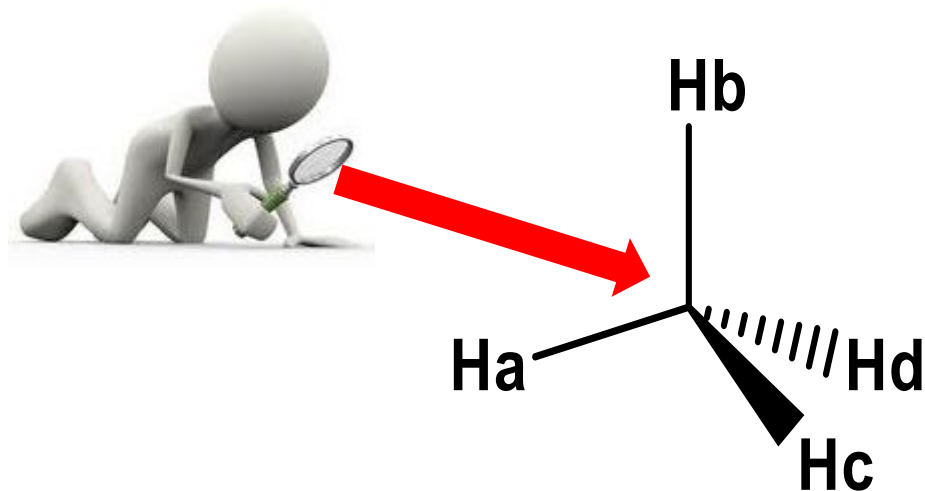
□ Selon NEWMAN

- ✓ Représentation d'une entité moléculaire sur un plan permettant d'étudier ses différentes conformations
- ✓ Projection représentative universellement utilisée, mettant en évidence les angles dièdres entre les atomes

Cas de l'hybridation tétragonale (sp^3)

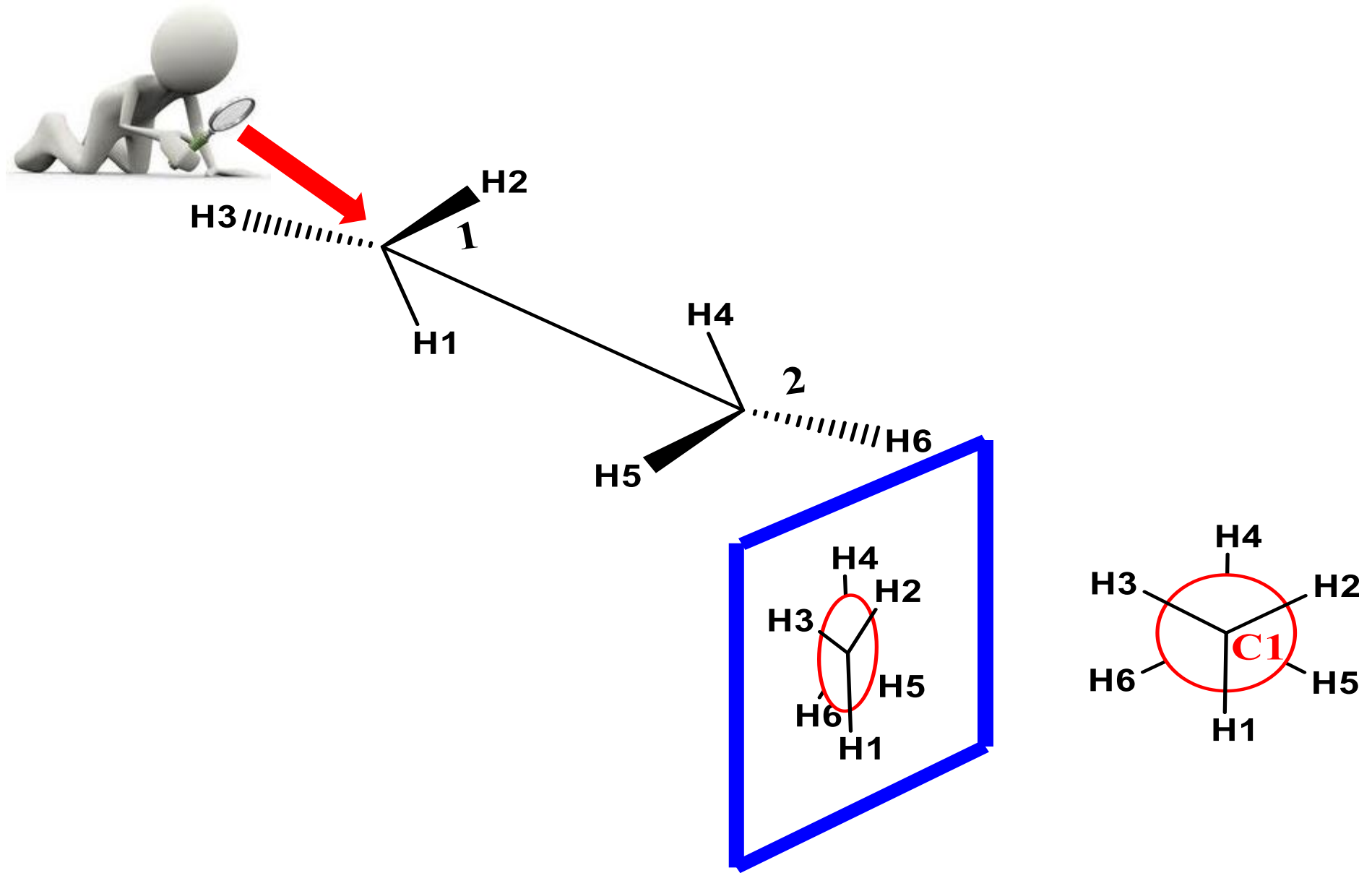
- Projection sur un plan dans la direction de l'une des liaisons entre atomes adjacents
- Le cercle en rouge représente l'atome de C devant l'observateur

Exemple du méthane (CH_4)



Melvin Spencer NEWMAN
(1908-1993)

Exemple de l'éthane (C_2H_6)

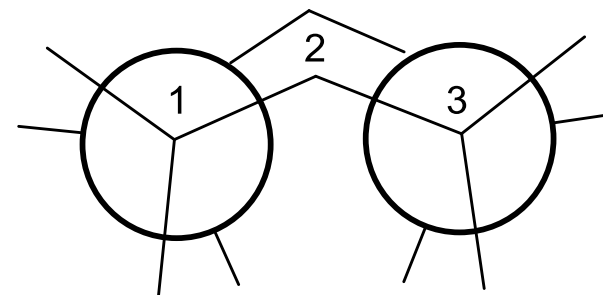
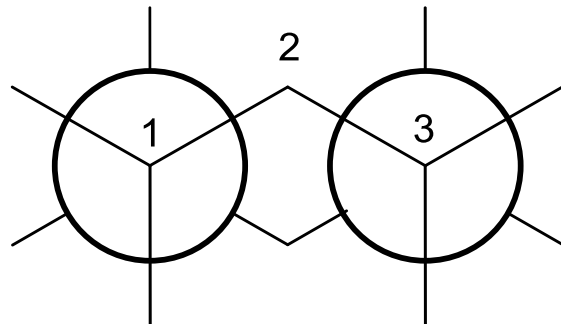
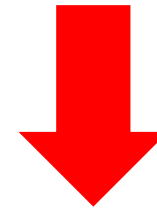
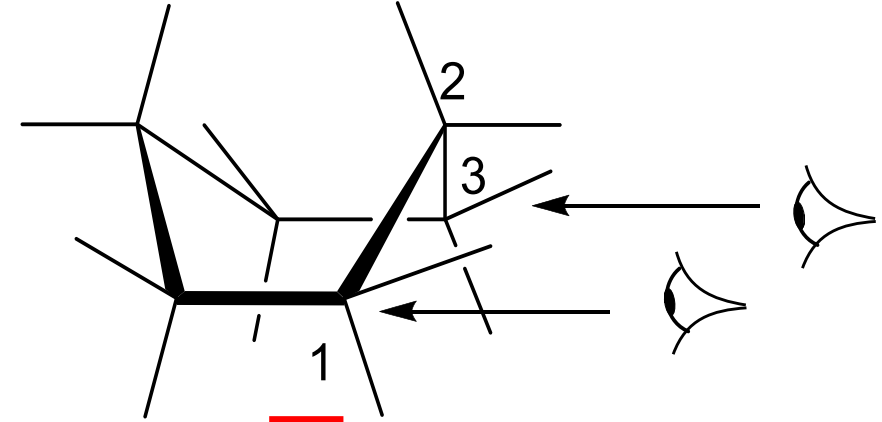
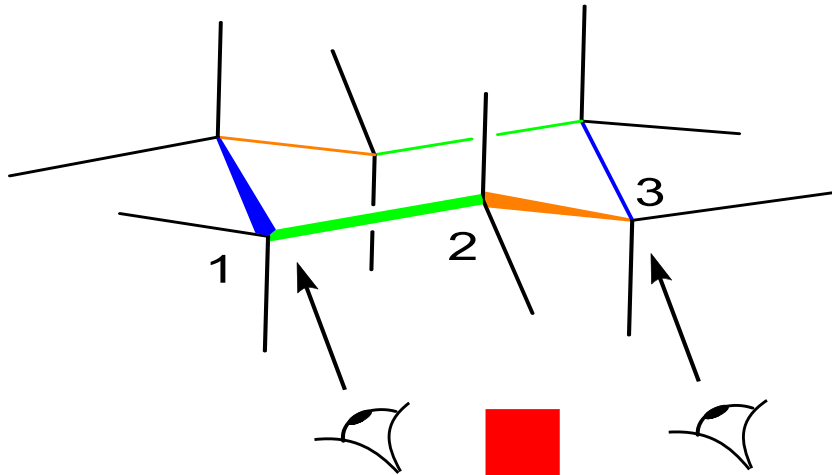


Exemple du cyclohexane

2 Conformères

chaise (plus stable)

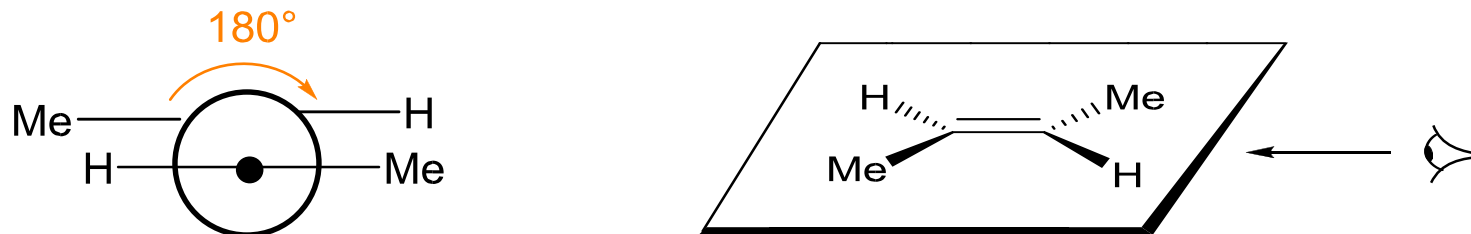
bateau (moins stable)



Cas de l'hybridation trigonale (sp^2)

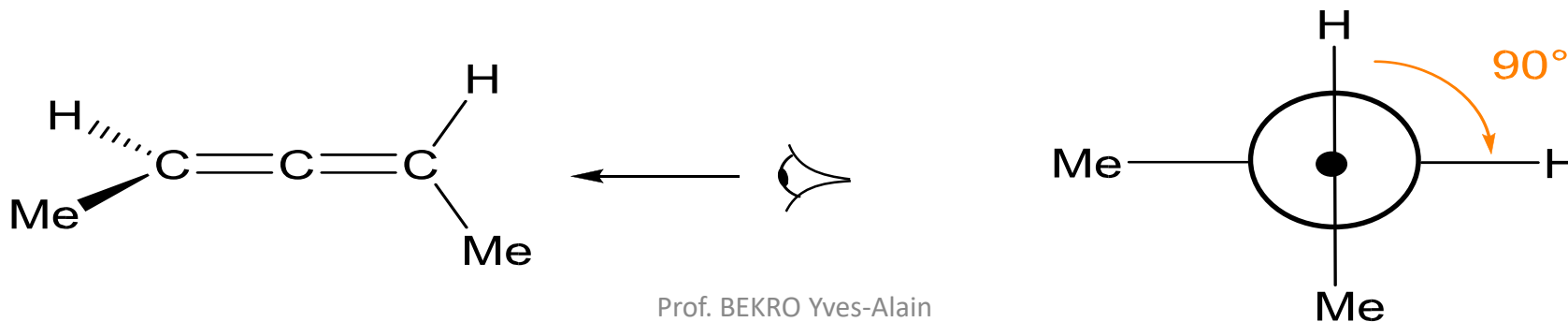
- ✓ Projection selon **C=C** possible et aisée.
- ✓ Système plan avec des projections de liaisons de chaque carbone C sp^2 formant entre elles un angle de **180°**.

□ Exemple du but-2-ène (C sp^2)



□ Exemple des diènes cumulés (hybridation C sp^2 -C sp -C sp^2): cas du penta-2,3-diène

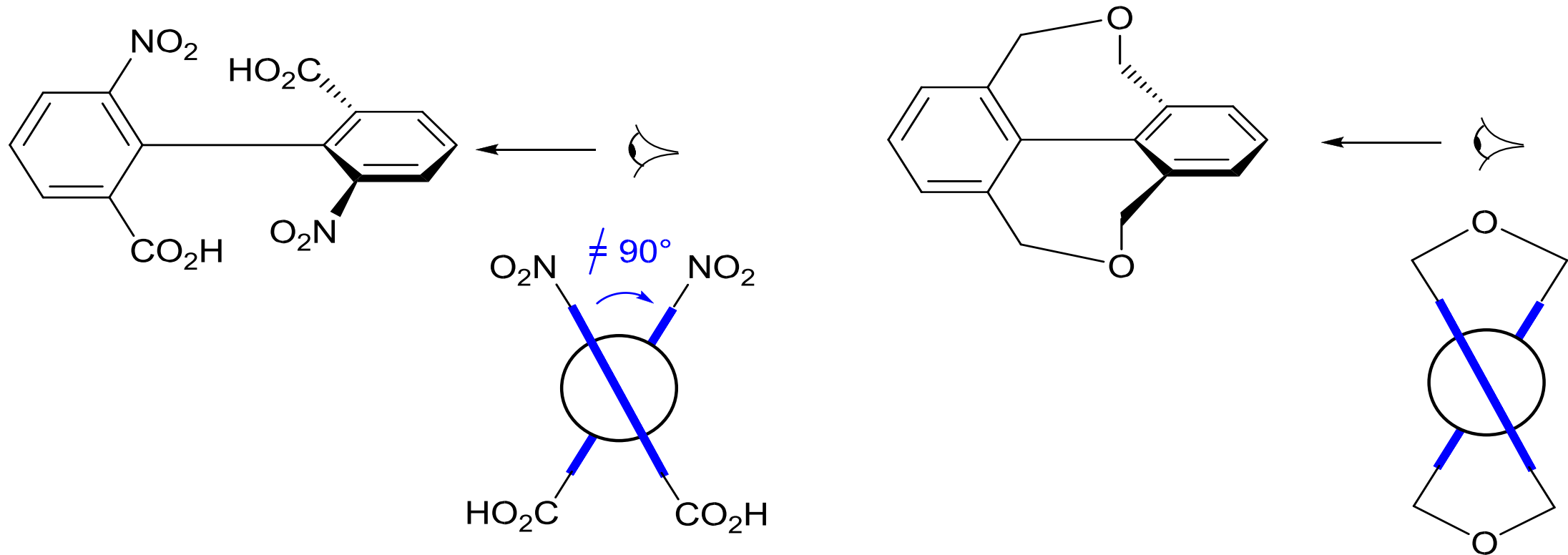
- ✓ 2 C terminaux sp^2 et 1 C central sp impliquant des substituants situés dans 2 plans perpendiculaires.
- ✓ C central sp n'est pas représenté



□ Cas des bicycliques Csp²-Csp²

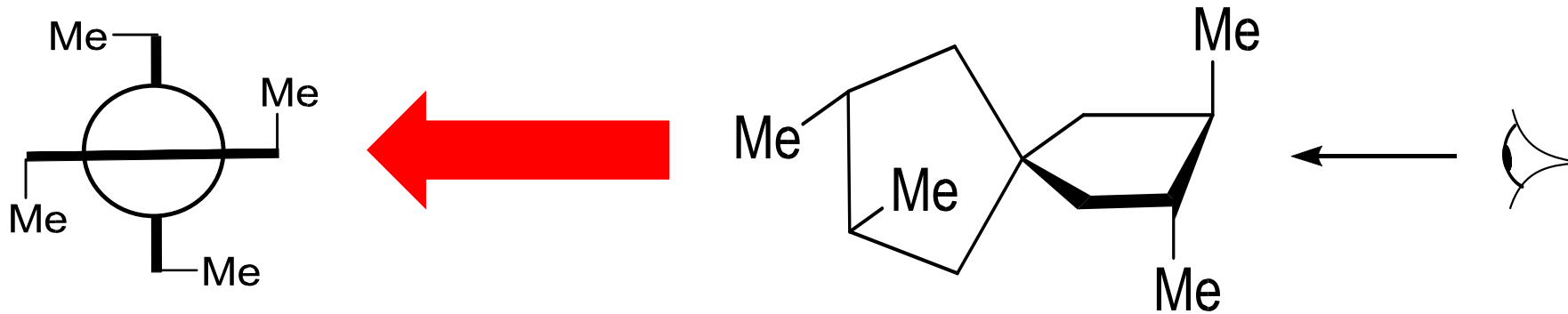
- ✓ Projection se fait avec des rectangles étirés représentant les 2 noyaux aromatiques plans (angle $\neq 90^\circ$) selon l'axe de la liaison Csp²-Csp² des cycles

Exemple des biphényles o,o'-disubstitués



Cas des spiranes

Molécules aliphatiques cycliques (cyclanes) formée de deux cycles perpendiculaires entre eux, et reliés par un atome Csp³ commun.

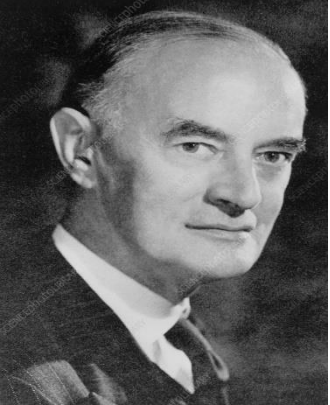


□ Selon FISCHER

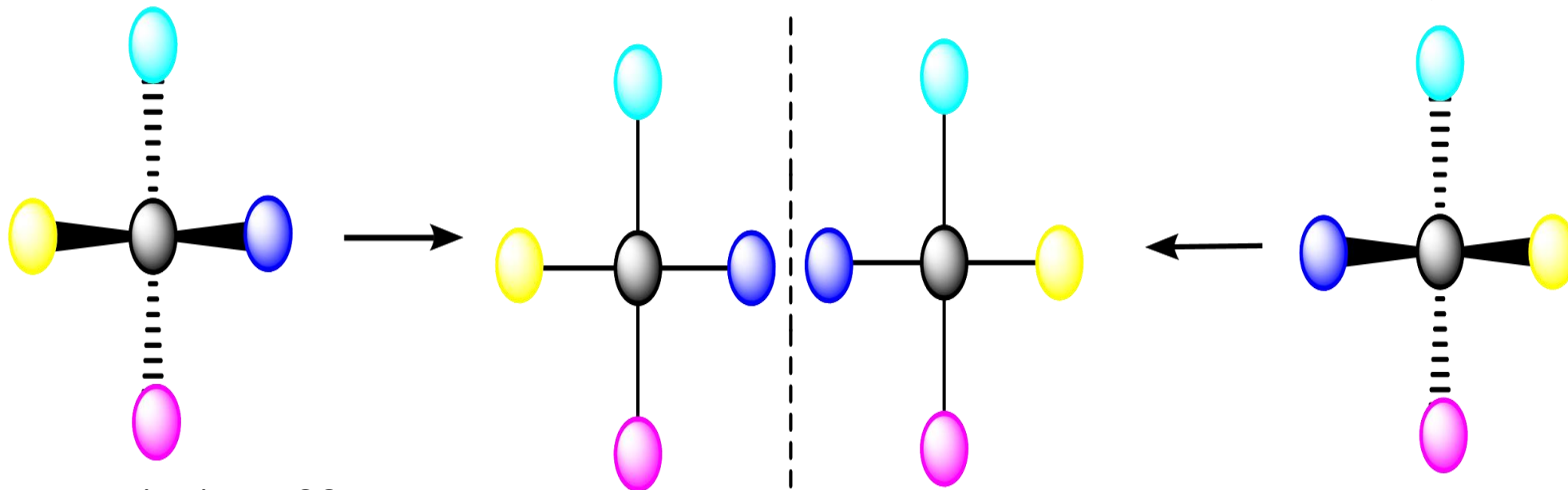
- ✓ Conformère éclipsé
- ✓ Projection en croix
- ✓ Les 4 liaisons formées par un C sp³ représentés par des traits pleins
- ✓ Projection verticale représentant une liaison en arrière du plan de la feuille
- ✓ Projection horizontale représentant une liaison en avant du plan de la feuille
- ✓ Projection verticale représentant la chaîne carbonée principale avec le C portant l'indice numérique le plus bas possible selon la nomenclature IUPAC, projeté en haut



Hermann Emil FISCHER
(1852-1919)



**Christopher Kelk
INGOLD**
(1893-1970)

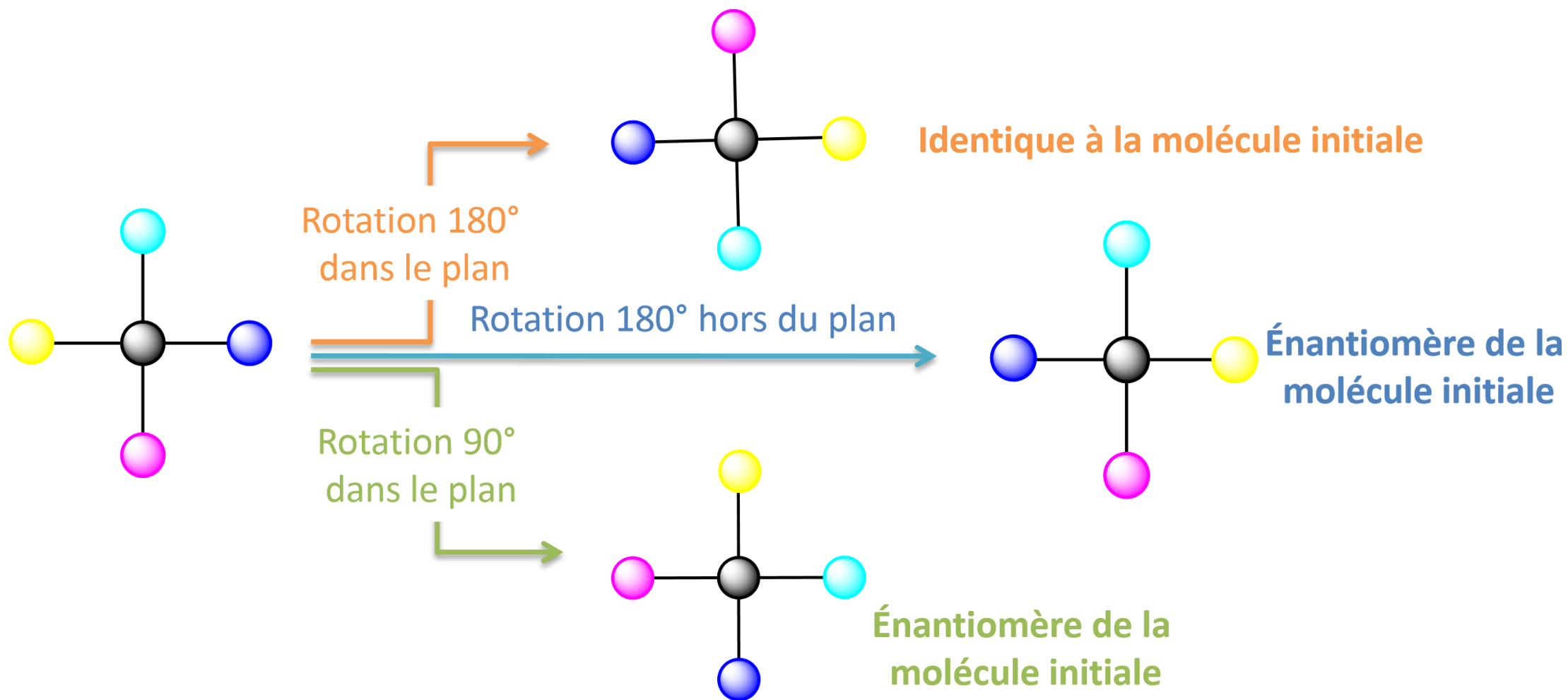


Projection INGOLD
(Traduction de la
projection de
FISCHER)

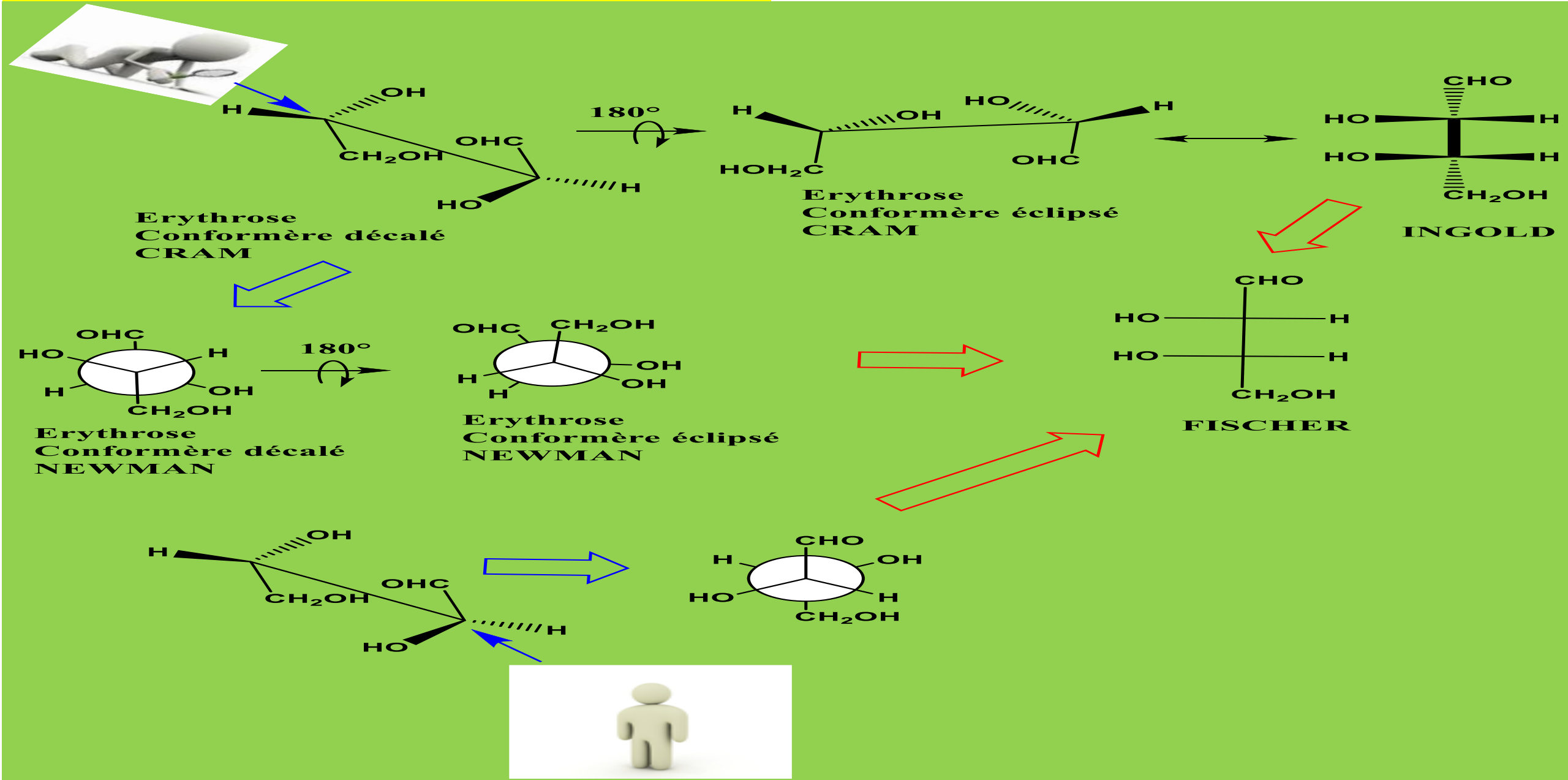
Projection de FISCHER)

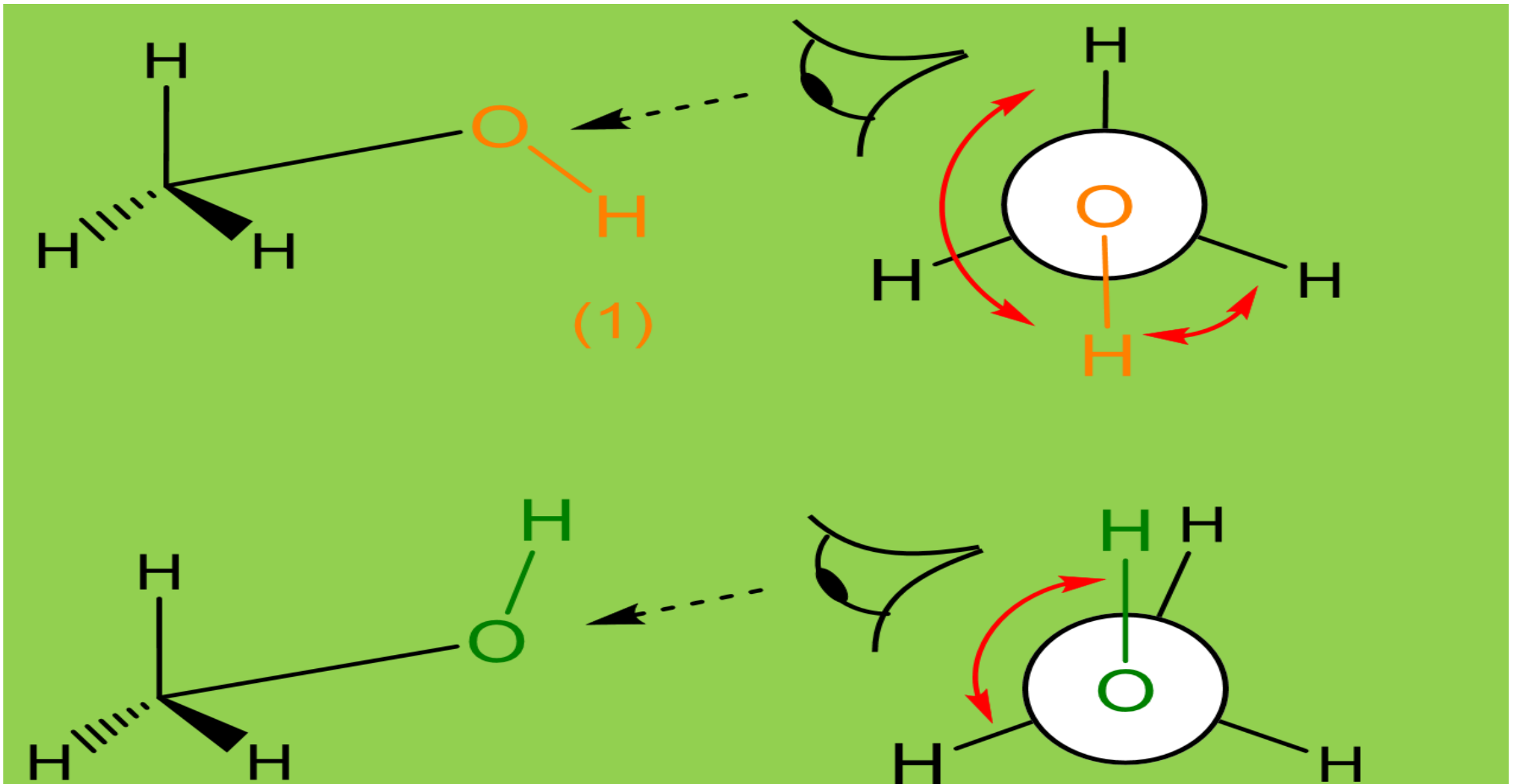


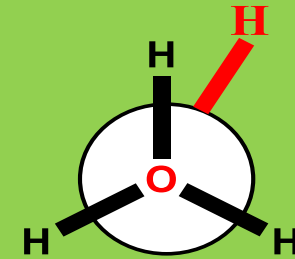
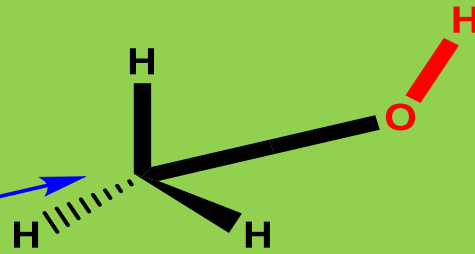
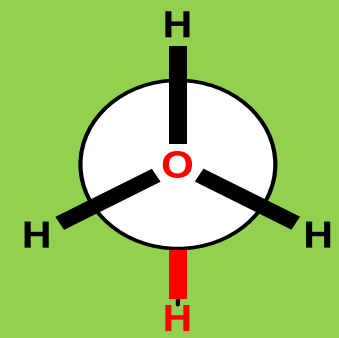
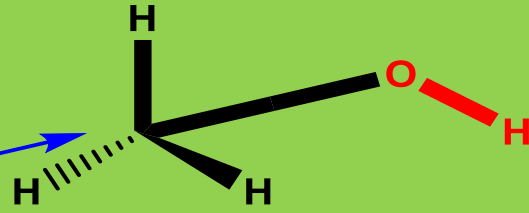
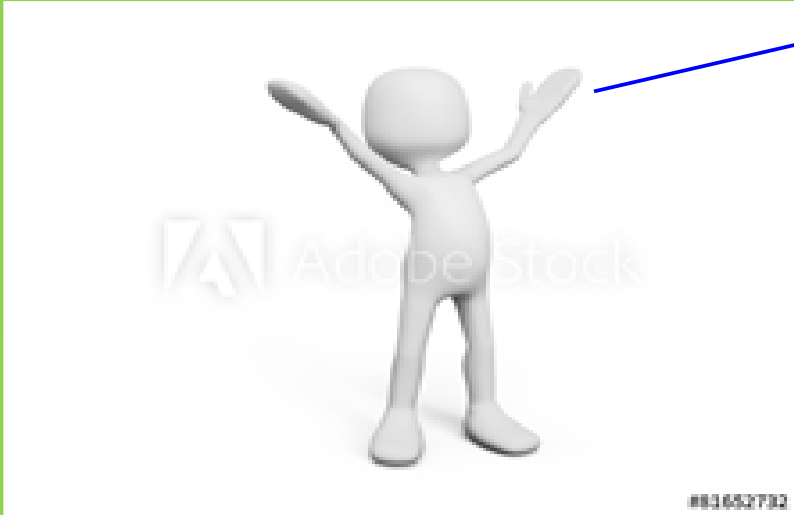
Conditions d'utilisation de la projection de FISCHER



➤ Interconnexions CRAM, NEWMAN, FISCHER





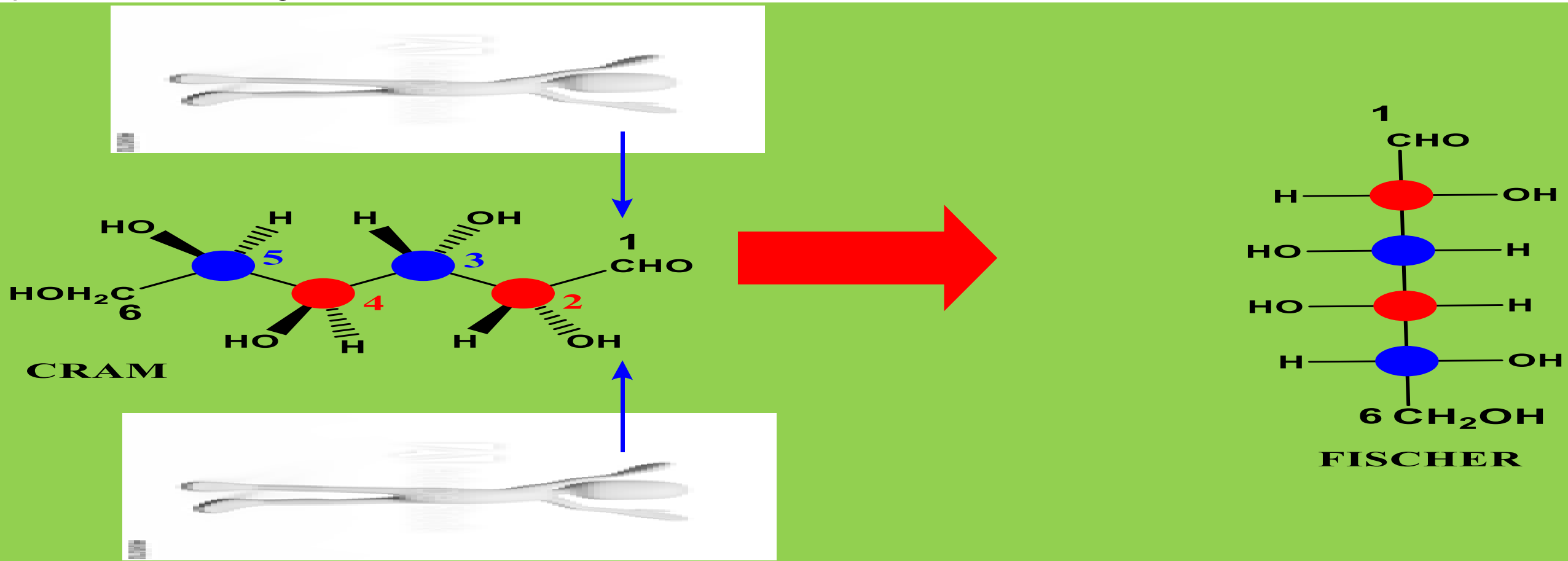




Passage de CRAM à FISCHER

Que faire?

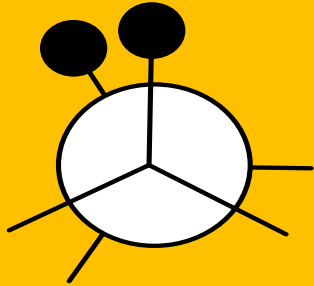
Se positionner en regardant toujours le carbone qui possède l'indice numérique le plus bas conformément à la nomenclature IUPAC, de telle sorte que les carbones portant les groupements aperçus soient plus proches de son regard



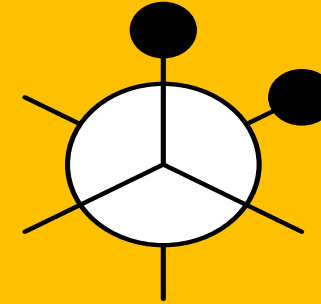
IV. Analyse conformationnelle

- ❑ Les molécules qui peuvent former divers stéréoisomères par simple(s) rotation(s) autour de leurs liaisons covalentes simples (ou σ) sont dites « molécules flexibles », et les différentes structures spatiales qui en résultent sont appelées conformations.
- ❑ Deux stéréoisomères de conformations différentes sont appelés **conformères** ou **rotamères**.
- ❑ L'étude de l'existence des conformations privilégiées d'une molécule et des relations physicochimiques et chimiques qui l'accompagnent est appelée « analyse conformationnelle ». La représentation de Newman des conformères permet de l'appréhender très facilement.

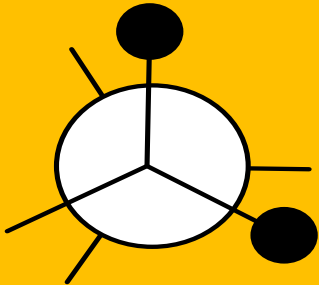
Nomenclature des différentes conformations dans le système Klyne-Prelog



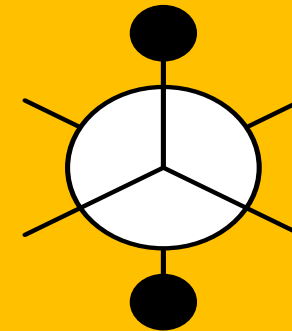
\pm **Syn-périplaniare (sp)**



\pm **Synclinal (sc)**



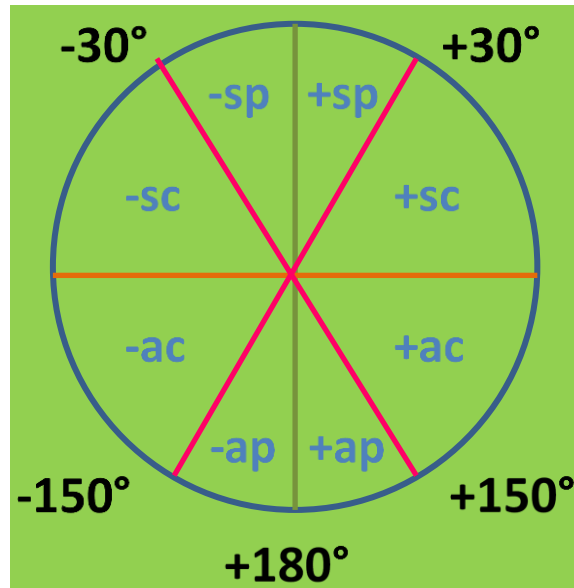
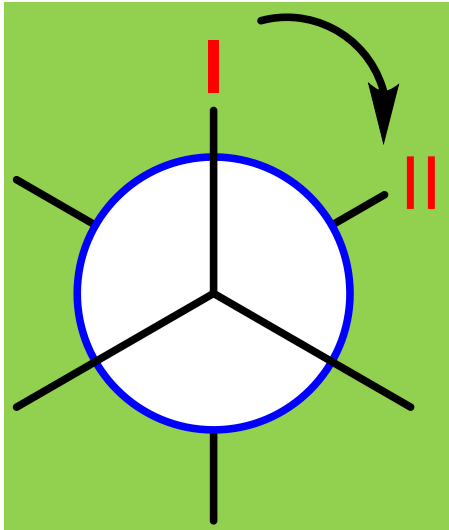
\pm **Anti-clinal (ac)**



\pm **Anti--périplaniare (ap)**

Pour nommer les différents conformères (structures découlant de la rotation autour de la liaison C-C, L'on fait usage de la nomenclature dite de **KLYNE-PRELOG** dont les exigences sont citées ci-après :

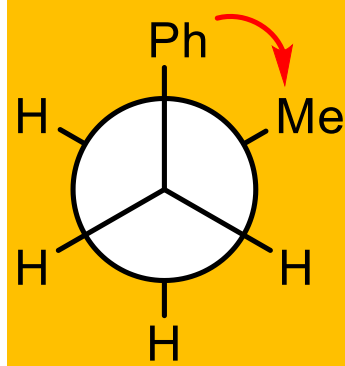
- ✓ Utilisation de l'angle dièdre formé par substituants prioritaires **I et II** (Cf. systématique de Cahn, Ingold, Prelog) portés par les 2 C adjacents
- ✓ **I** a la priorité sur **II**
- ✓ Par convention le groupe prioritaire **I** est placé sur le C avant et en haut
- ✓ La position de **II** est ensuite repérée grâce au **Cadran de KLYNE et PRELOG** en respectant l'angle de rotation le plus petit



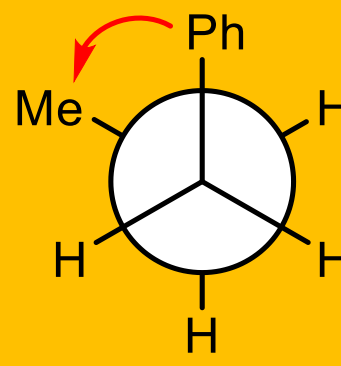
sp: syn-périplanaire
sc: syn-clinale ou gauche
ap: anti-périplanaire
ac: anti-clinale

Cadran de KLYNE ET PRELOG (cercle partagé en 8 parties)

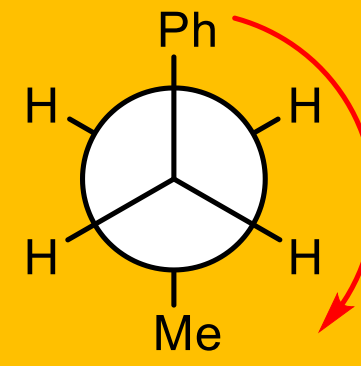
Quelques exemples



+sc



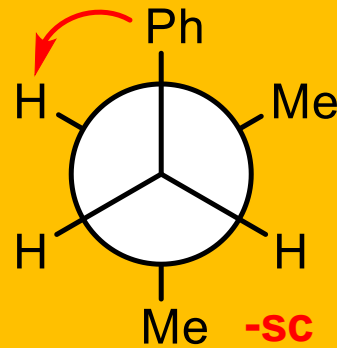
-sc



ap

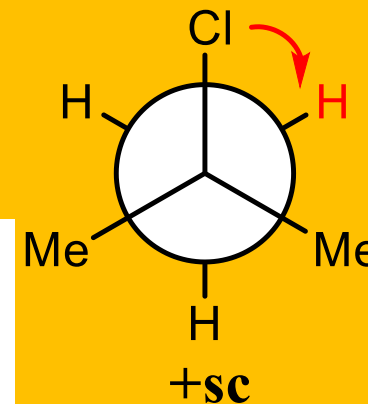
Règles complémentaires:

- ✓ Si sur l'un des C tous les substituants sont identiques, la conformation est nommée en recherchant le plus petit angle avec le groupe prioritaire de l'autre C.



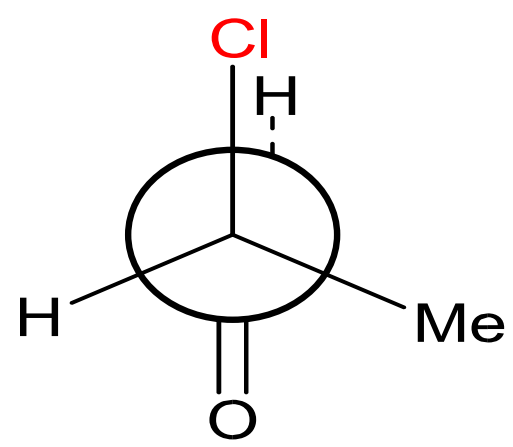
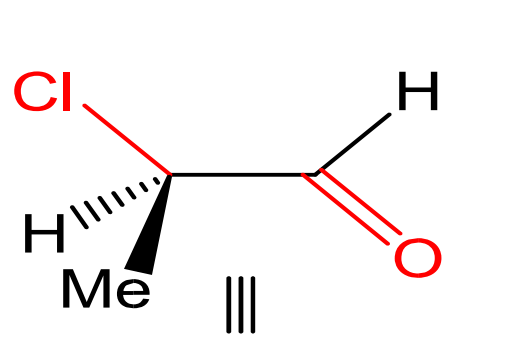
-sc

- ✓ Si il y a égalité, le signe (+) est prioritaire

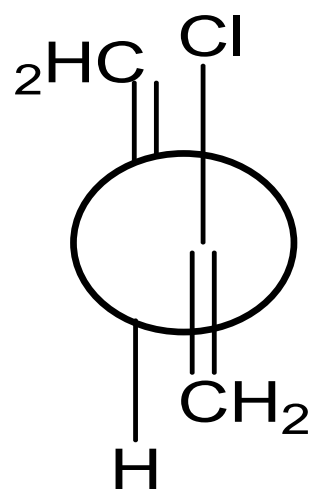
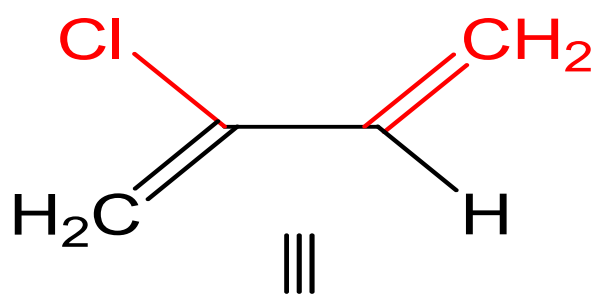


+sc

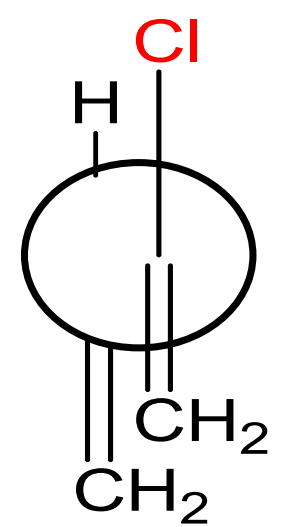
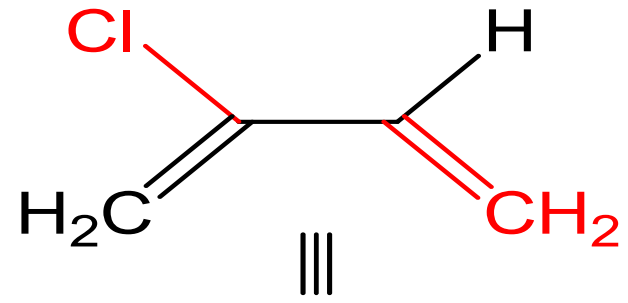
Cas de composés insaturés: la systématique KLYNE-PRELOG est applicable



ap

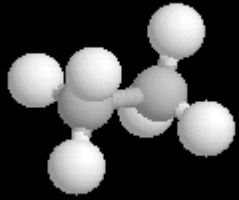


sp (s-trans)



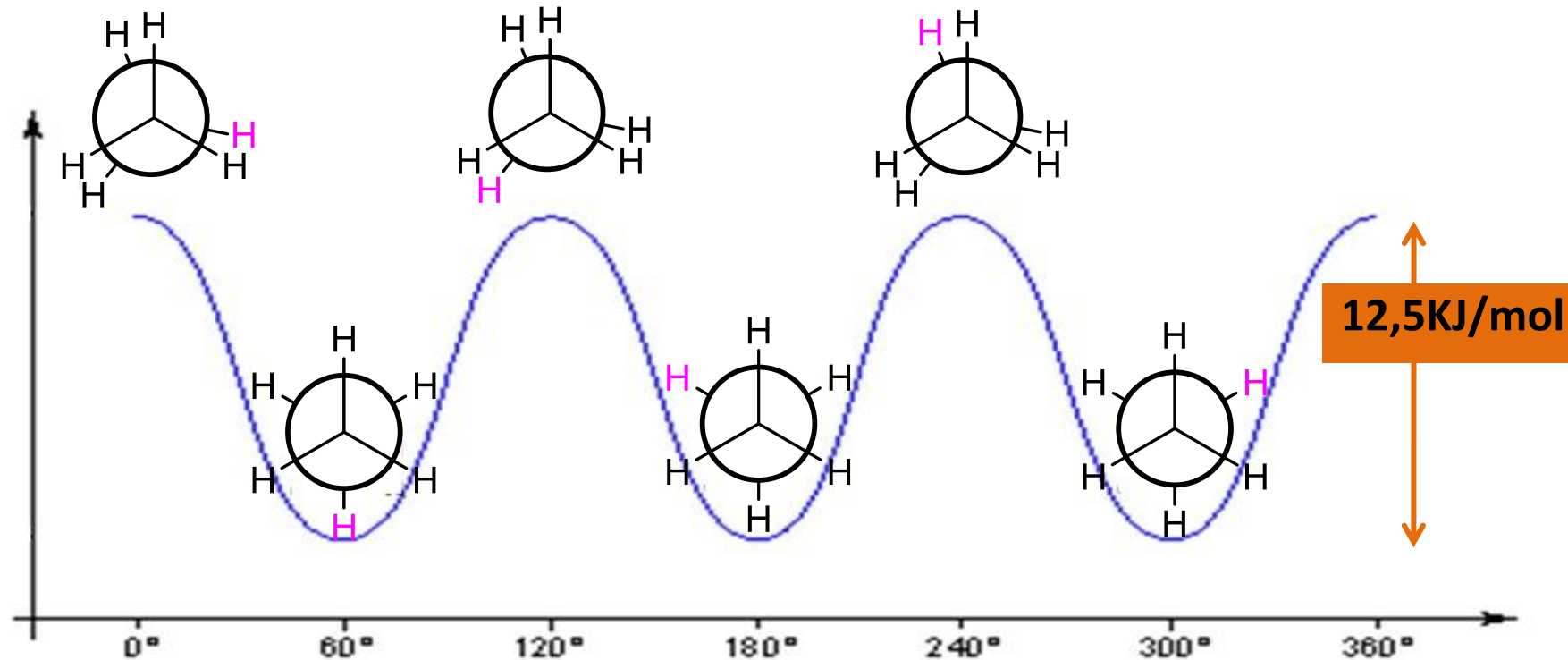
ap (s-cis)

Cas de composés saturés acycliques



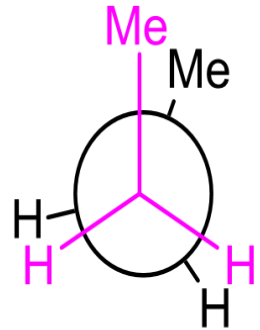
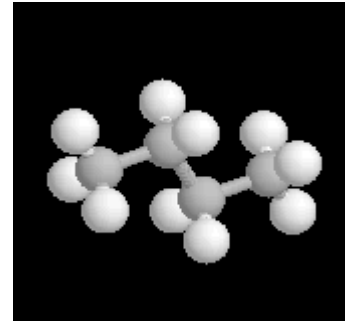
Exemple de l'éthane (C_2H_6)

Les conformères éclipsés sont instables à cause des contraintes stériques, et sont cependant des états transitoires pour atteindre les conformères décalés (plus stables) par rotation autour de la liaison C-C. Au cours de la rotation, les barrières de l'énergie potentielle sont franchies.



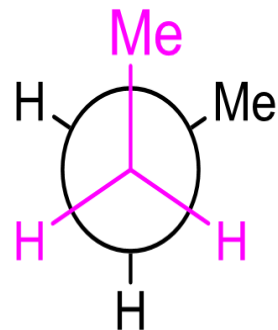
Synoptique des variations d'énergie potentielle en fonction de l'angle de rotation de la liaison C-C

Exemple de l'éthane (C_4H_{10})



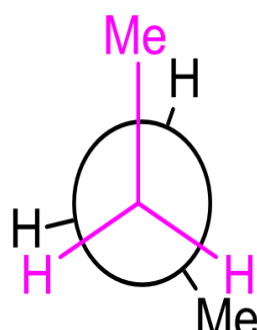
Éclipsée (1)

+sp



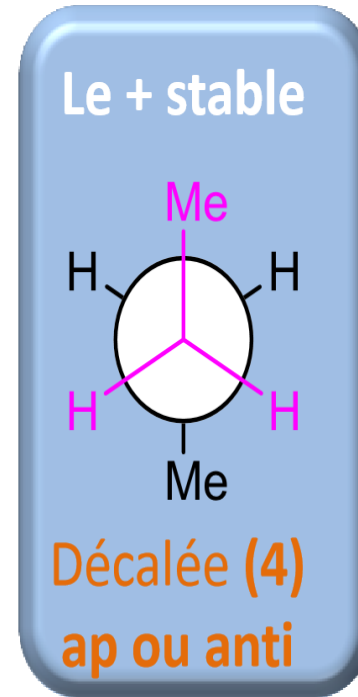
Décalée (2)

+sc ou gauche



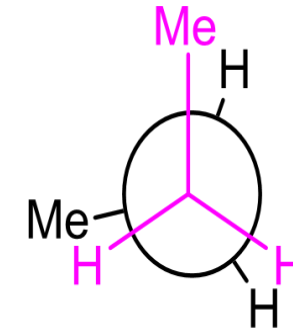
Eclipsée (3)

+ac



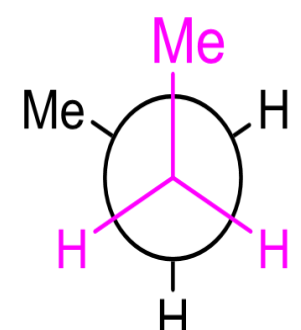
Décalée (4)

ap ou anti



Eclipsée (5)

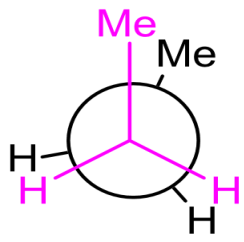
-ac



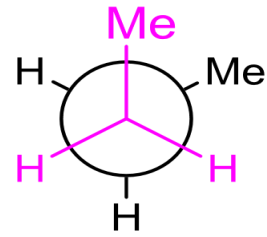
Décalée (6)

-sc ou gauche

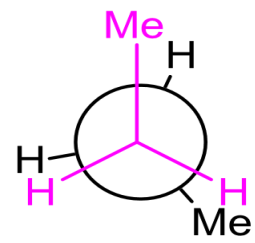




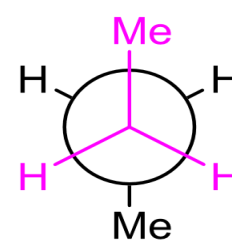
(1)



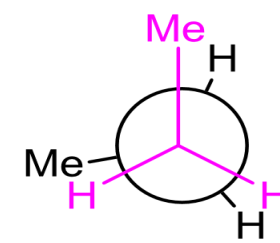
(2)



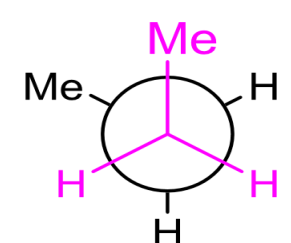
(3)



(4)



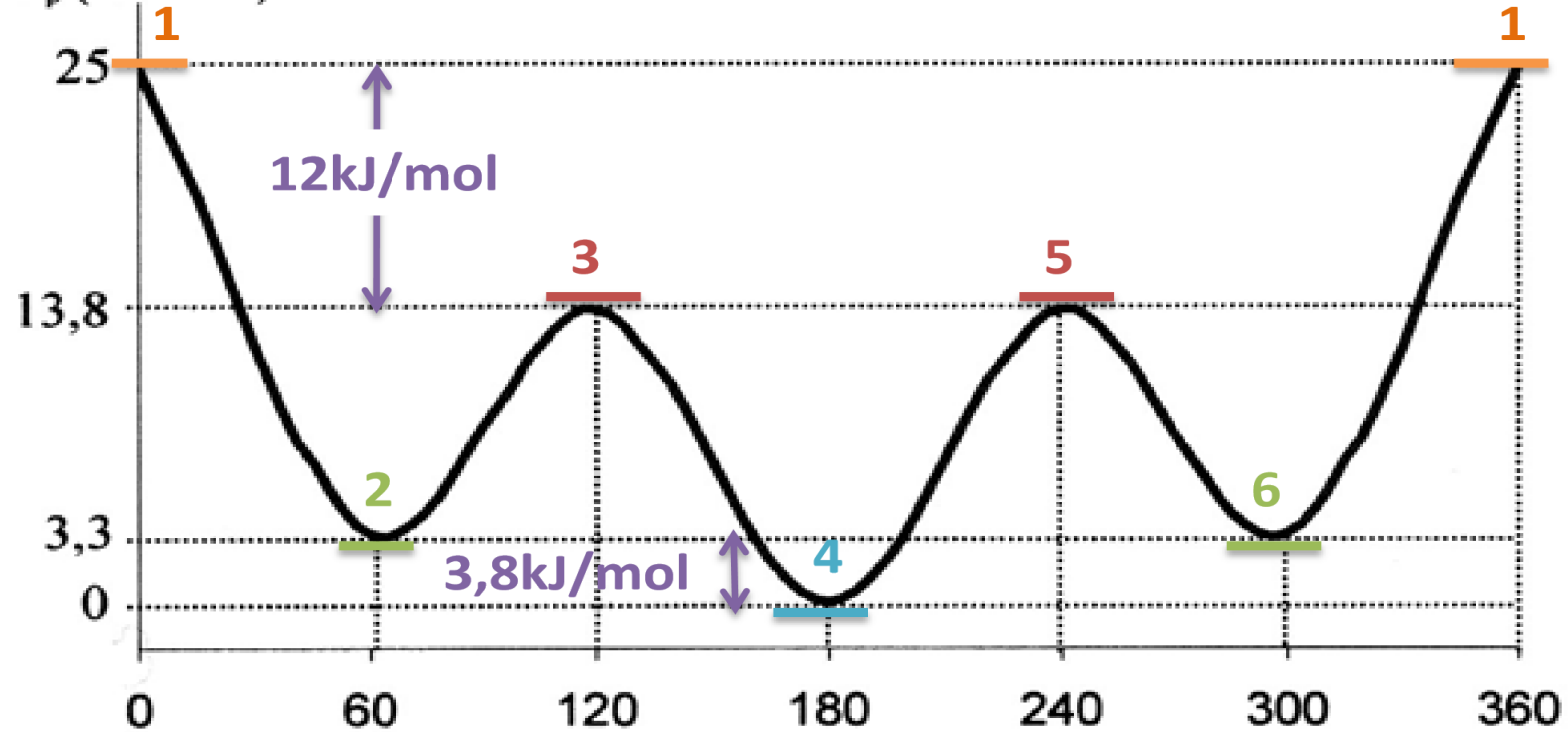
(5)



(6)

énergie potentielle

E_p (kJ.mol⁻¹)

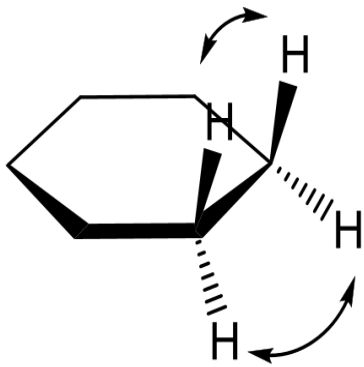


Allure de la courbe d'énergie du butane

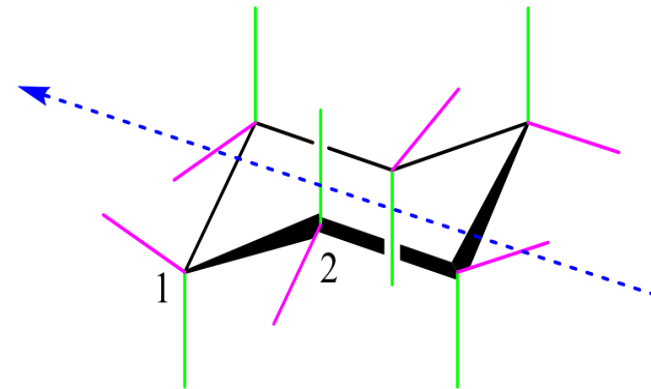
Exemple du cyclohexane

Sa structure se déforme et adopte une conformation privilégiée dite « **chaîse** » dans laquelle sont observées:

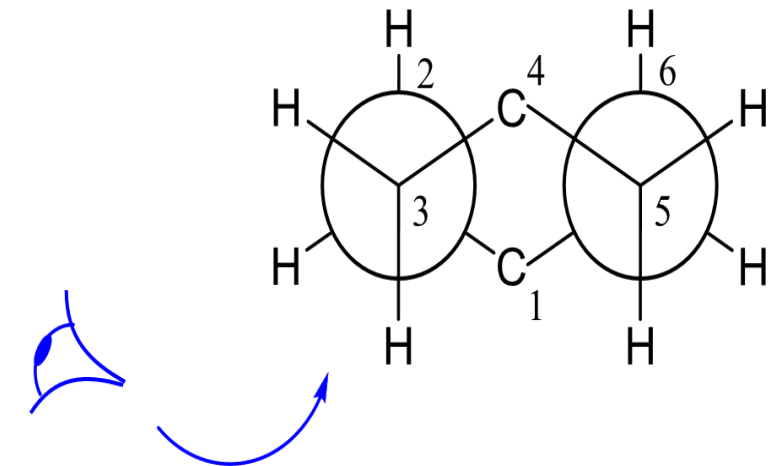
- diminution des contraintes angulaires et des interactions entre nuages d'électrons paires de liaisons parallèles 2 à 2
- liaisons CH réparties en 2 groupes selon leur orientation par rapport au cycle moyen:
 - ✓ les liaisons **axiales** perpendiculaires au plan moyen du cycle et orientées alternativement vers **le bas ou le haut**
 - ✓ les liaisons **équatoriales** proches du plan moyen du cycle dirigées vers l'extérieur et également **alternées de part et d'autre** du plan moyen

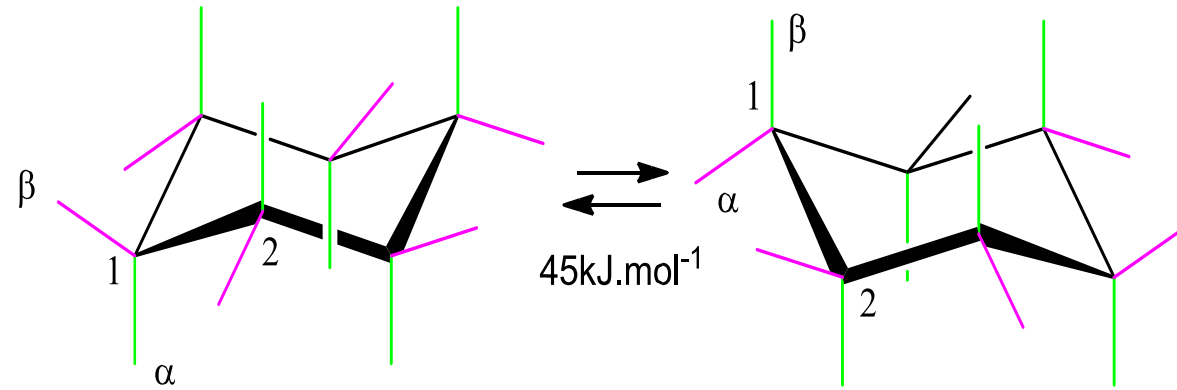
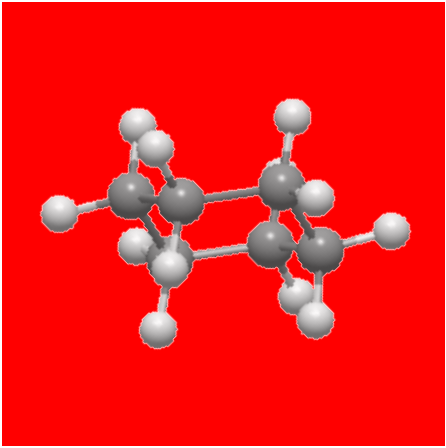


Structure plane: interactions

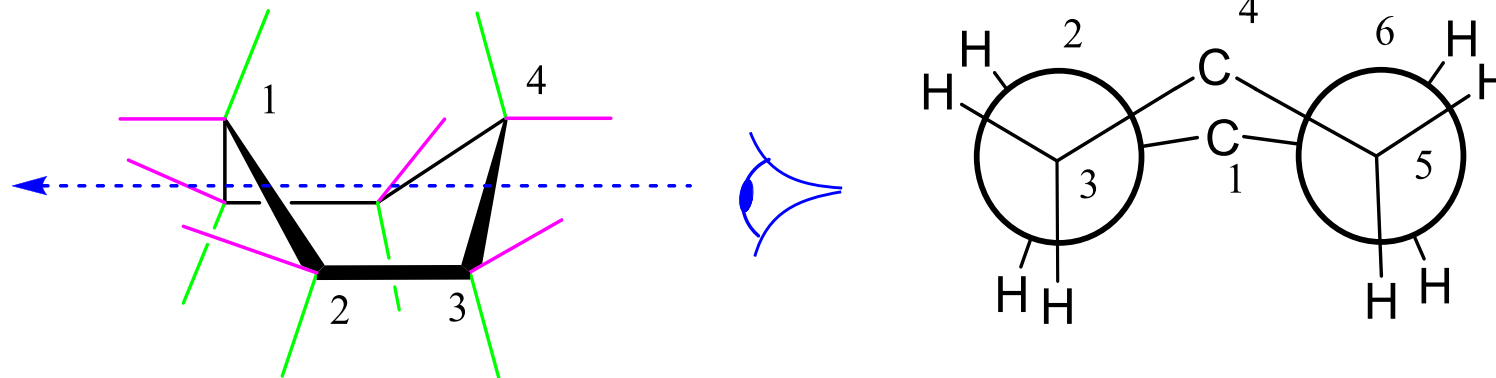
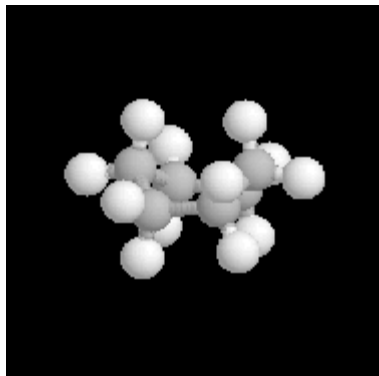


Forme chaise





Processus accompagné de l'intervention de conformations instables intermédiaires :
 Enveloppe, bateau (moins stable mais importante dans certaines conformations) et croisée

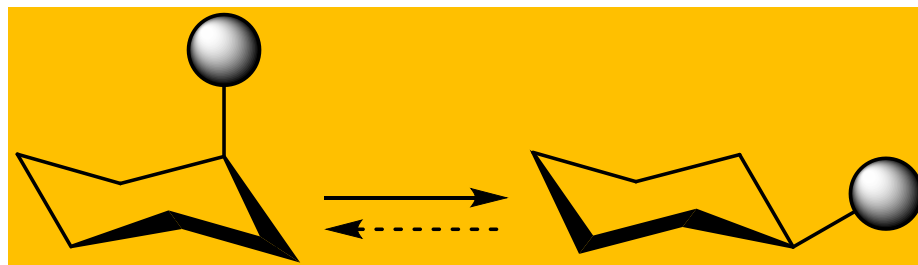


Contrainte diaxiale 1,4

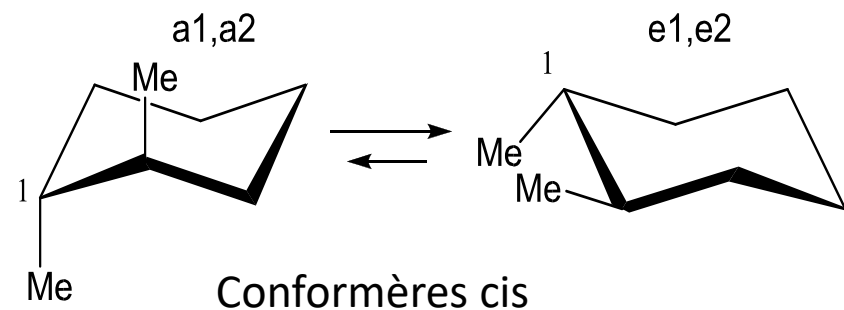
Conformations des cyclohexanes substitués et nomenclature

Le noyau cyclohexanique ne présente pas une rigidité absolue. Il peut changer sa conformation. Les liaisons dans le noyau prennent les positions axiales et équatoriales. Ce changement est appelé «conversion». La RMN permet qualitativement d'étudier cet phénomène.

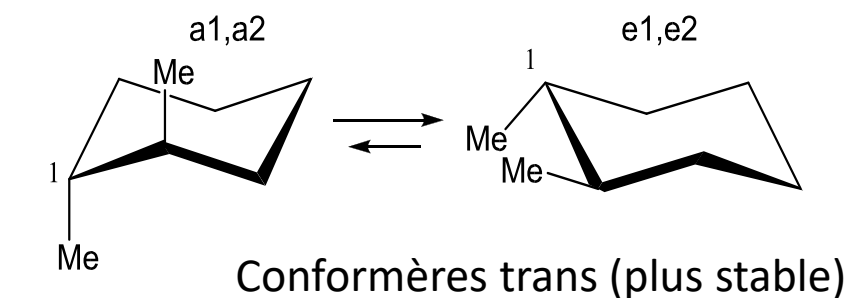
Conformation stable
(moins riche en énergie)
Orientation équatoriale



Conformation instable
(riche en énergie)
Orientation axiale

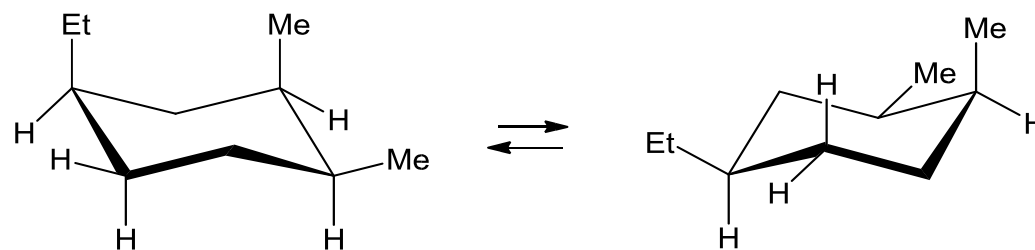


Conformères cis



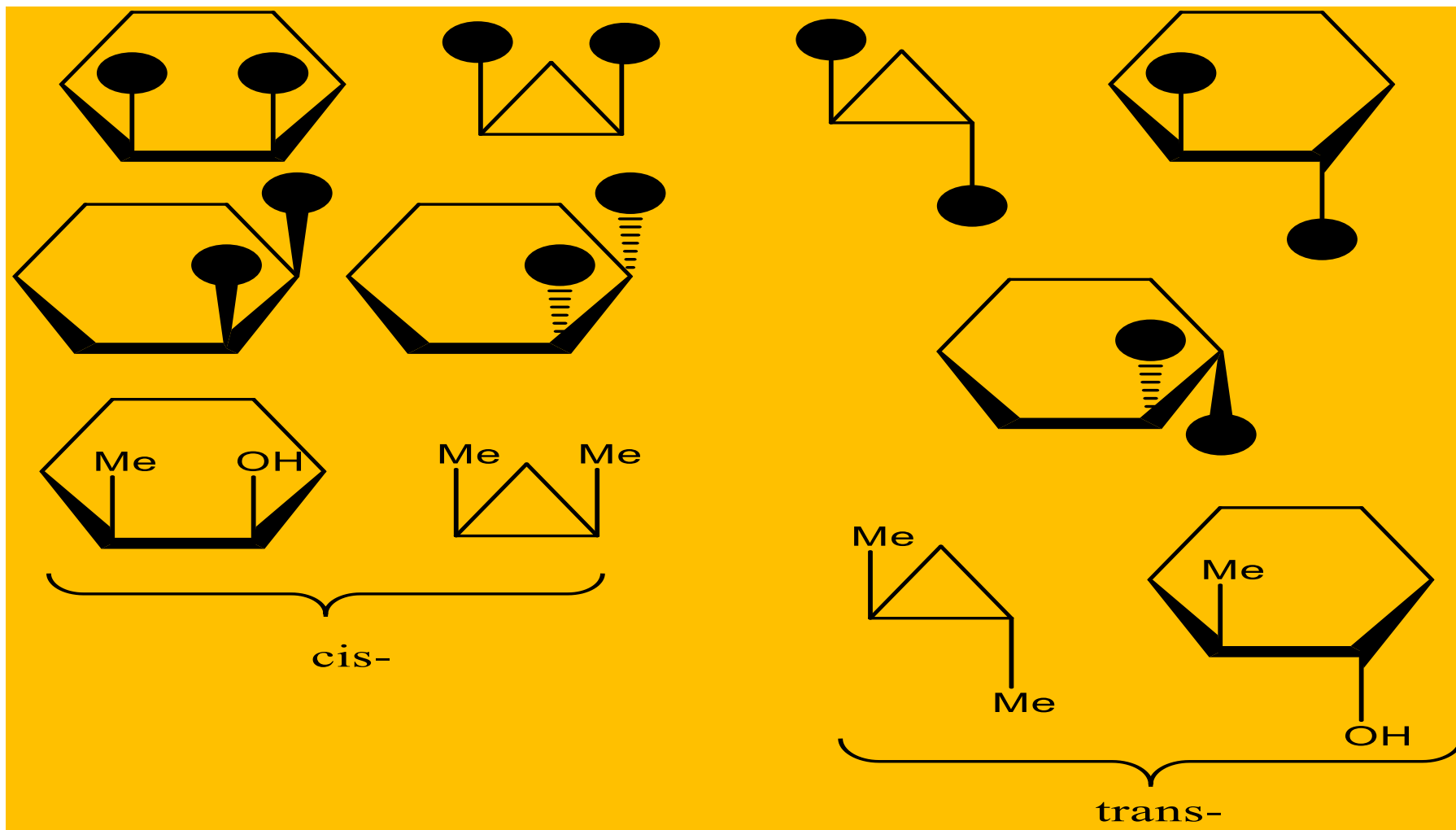
Conformères trans (plus stable)

Règle de Barton pour les composés monosubstitués, la conformation privilégiée d'un cyclohexane polysubstitué sera celle où **le maximum de substituants, ou les substituants les plus encombrés, seront en position équatoriale**





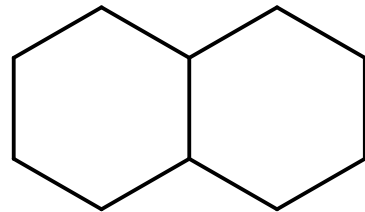
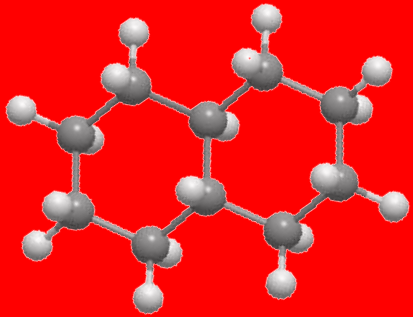
La rotation libre autour des liaisons C-C du cycle est absente dans les composés cycliques. Toutefois ces composés peuvent présenter 2 stéréoisomères de cis et trans par rupture des liaisons cycliques, et différent par leurs propriétés chimique et physique



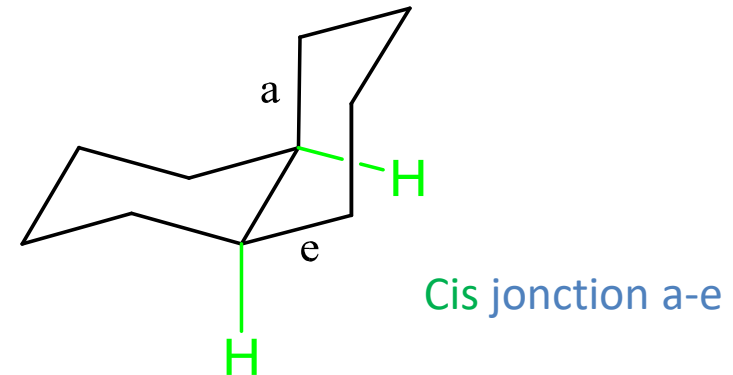
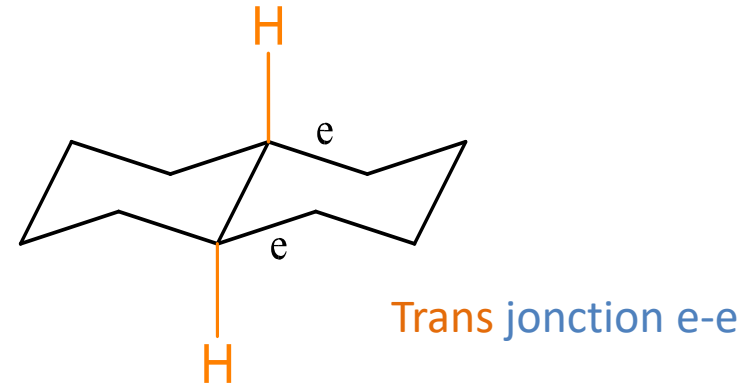
Cas de composés bicycliques

Exemple de la décaline

L'interconversion entre 2 conformations de type chaise n'est plus possible dans le cas des dérivés bicycliques en raison du blocage des conformations cyclaniques



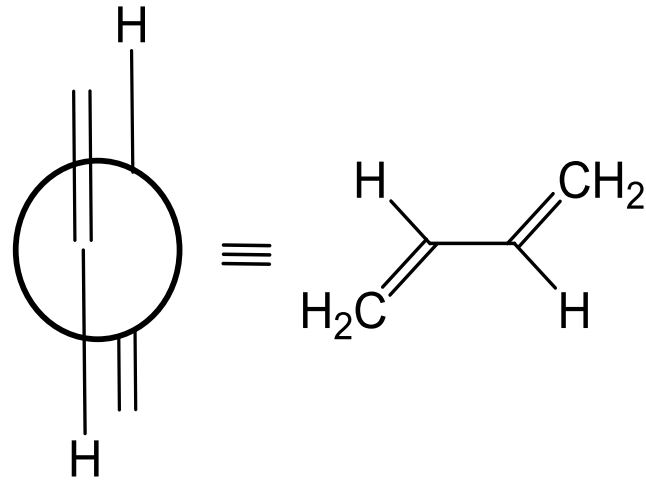
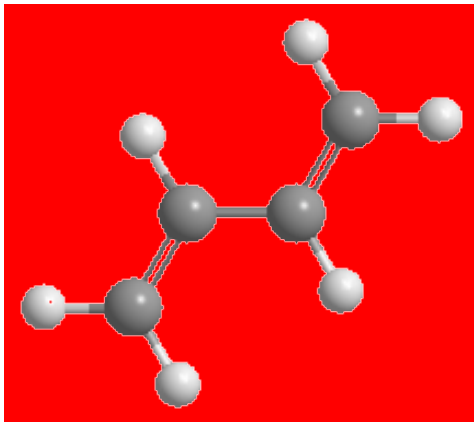
Isomères de configuration
Propriétés physiques différentes



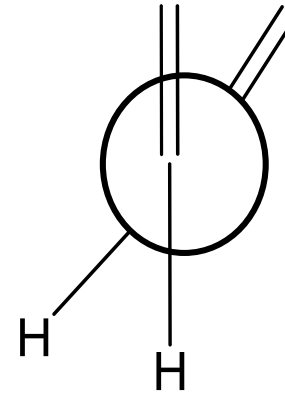
Cas de composés insaturés conjugués

Exemple de buta-1,3-diène

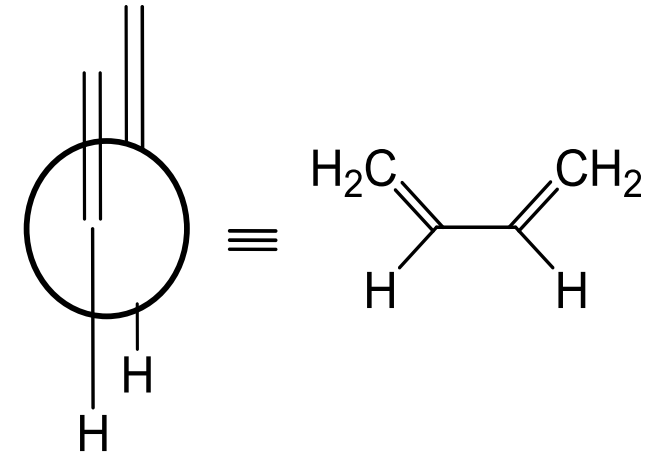
Rotation possible au tour de la liaison C-C



ap ou s - trans



gauche sc



sp ou s - cis

V. Analyse configurationnelle

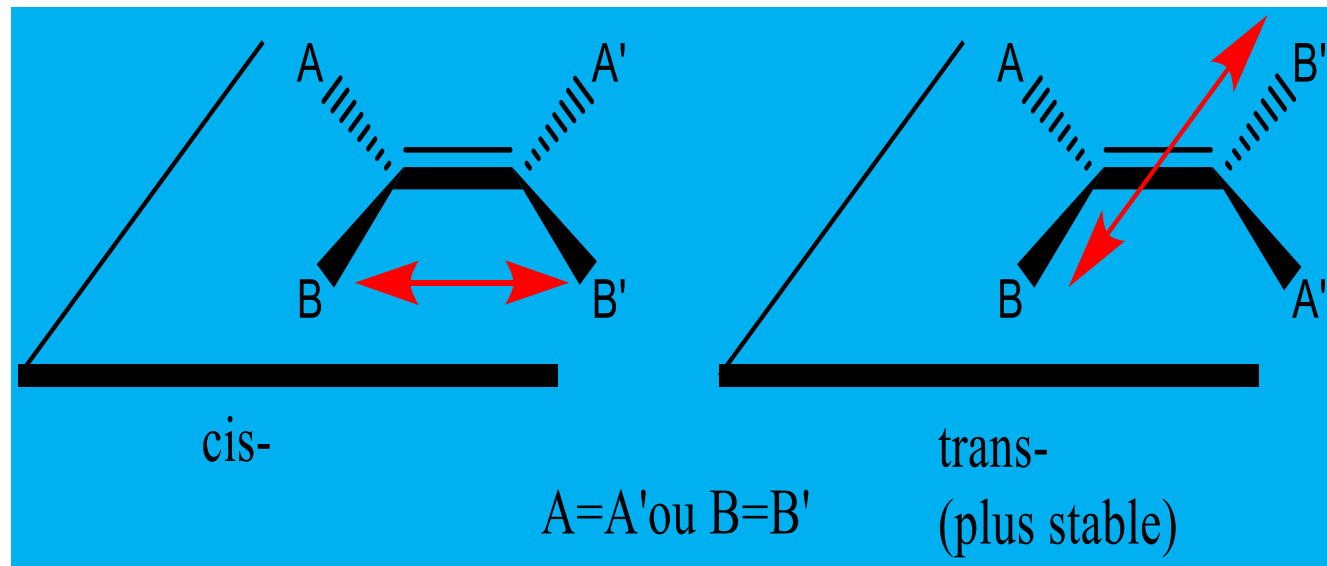
□ Isomérisation géométrique plane

Ce type d'isomérisation est directement lié aux composés formés à partir de doubles liaisons. Il est la conséquence du blocage de la rotation autour de la liaison π des carbones éthyléniques $>C=C<$, mais aussi du carbone et de l'azote dans la fonction imine $>C=N-$ et ses dérivés (oxime, hydrazone, semicarbazone, thiosemicarbazone)

✓ Stéréodescription ancienne cis/trans

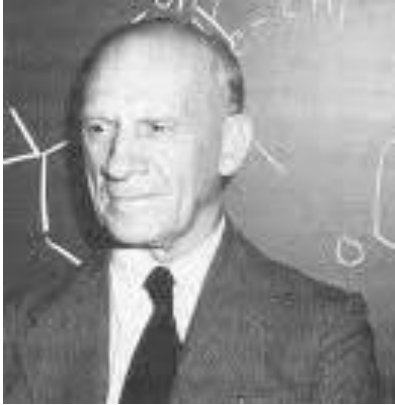
Elle prend en compte 2 groupes identiques disposés sur chaque carbone sp^2

Condition indispensable d'application
Pour chaque carbone de la $C=C$, $A \neq B$
et $A' \neq B'$

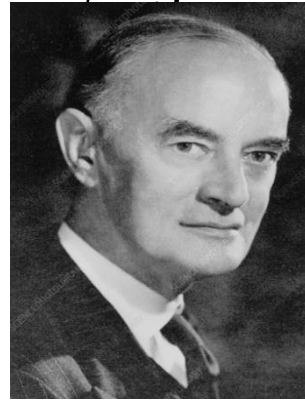


✓ Stéréodescription E/Z plus actuelle

Pour définir à quel type d'isomère E ou Z, un composé éthylénique appartient, il faut utiliser les règles de Cahn, Ingold et Prelog (CIP, 1966):



Robert S. CAHN
(1898-1981)



Christopher K. INGOLD
(1893-1970)



Vladimir PRELOG
(1906-1998)

A chaque substituant lié au centre stéréogène, on attribue un ordre de priorité.

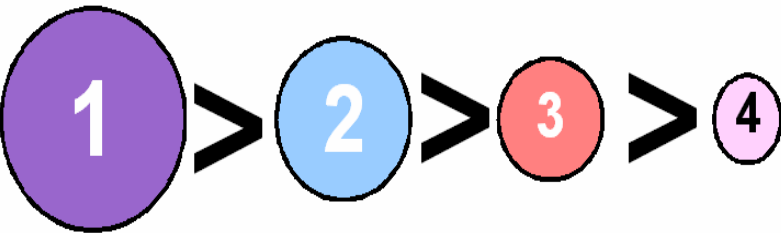


Lorsque les deux substituants classés premiers sont du même côté de la double liaison, l'isomère est dit Z (de l'allemand, « zusammen », ensemble), et dans le cas contraire, l'isomère est dit E (de l'allemand « entgegen », opposé)

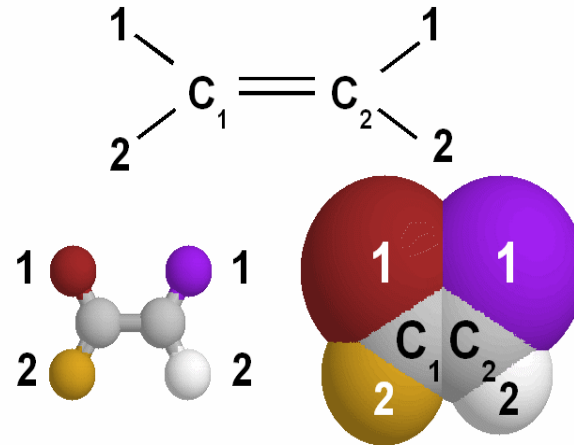
Explication : pour visualiser aisément les priorités nous adopterons les conventions suivantes selon CIP

- Les substituants prioritaires seront représentés par des sphères de rayon important et porteront un numéro d'ordre petit.
- Les substituants les moins prioritaires seront représentés par des sphères de faible rayon et porteront un numéro d'ordre important.

Visualisation conventionnelle des priorités

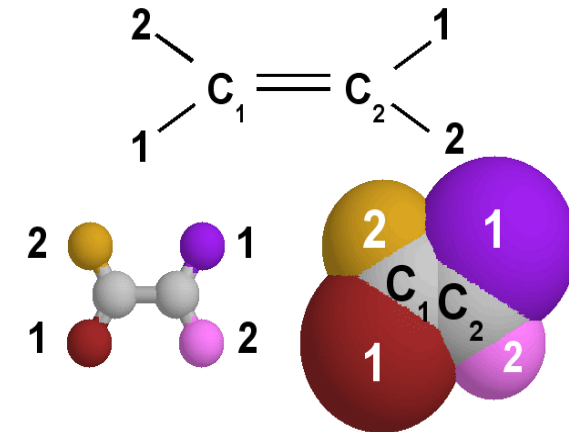


> signifie "prioritaire par rapport à..."



Isomère Z :
Les deux substituants prioritaires sont du même côté de la double liaison C = C.

Condition indispensable d'application
Pour chaque carbone de la C=C, 1 ≠ 2

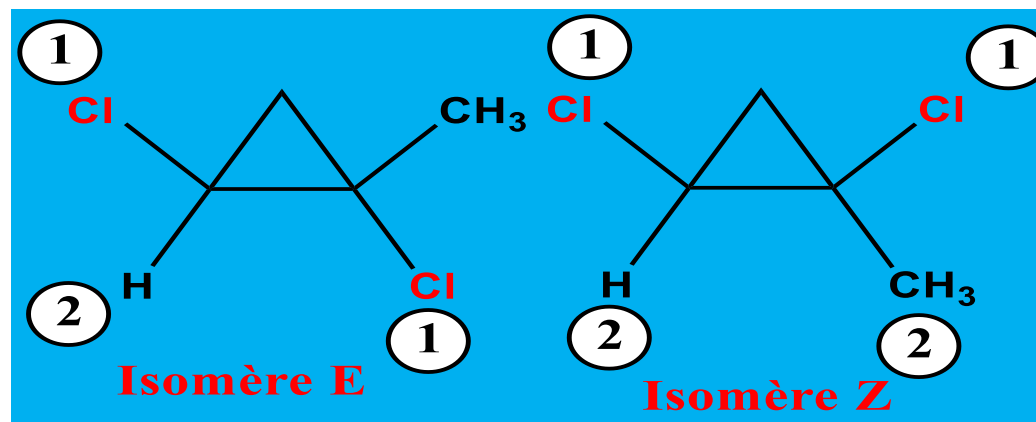


Isomère E :
Les deux substituants prioritaires sont du côté opposé de la double liaison C = C.

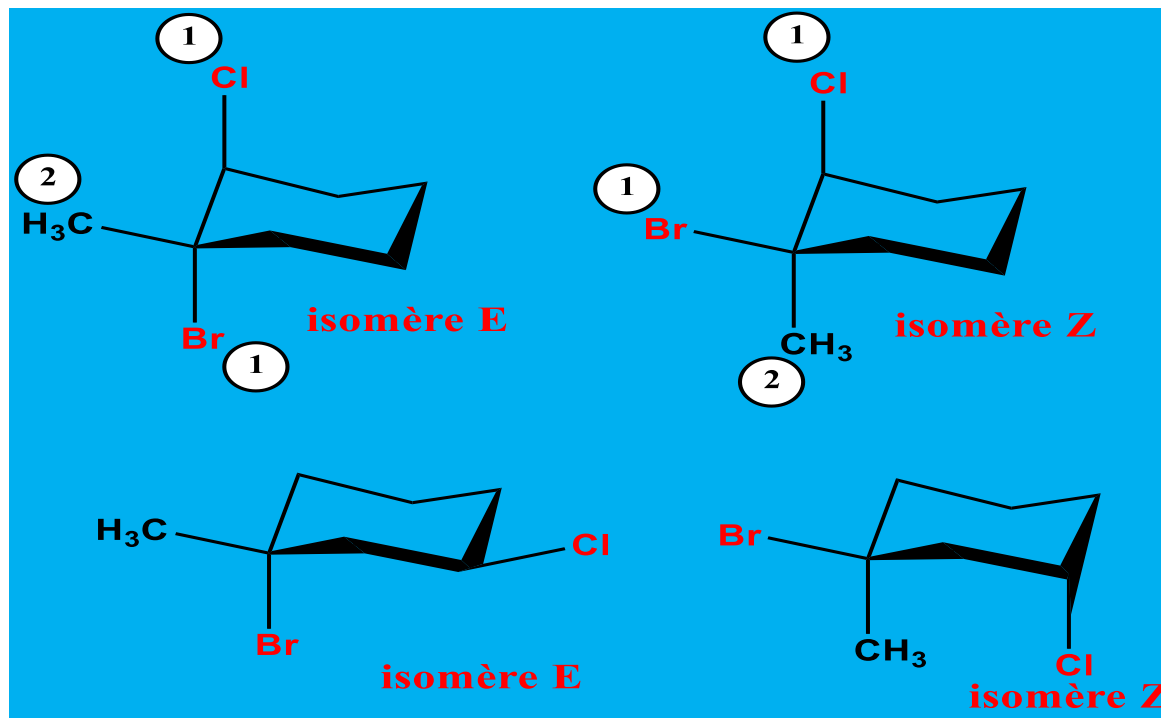


Nomenclature E et Z dans les cycles

1,2-dichloro-1-méthylcyclopropane

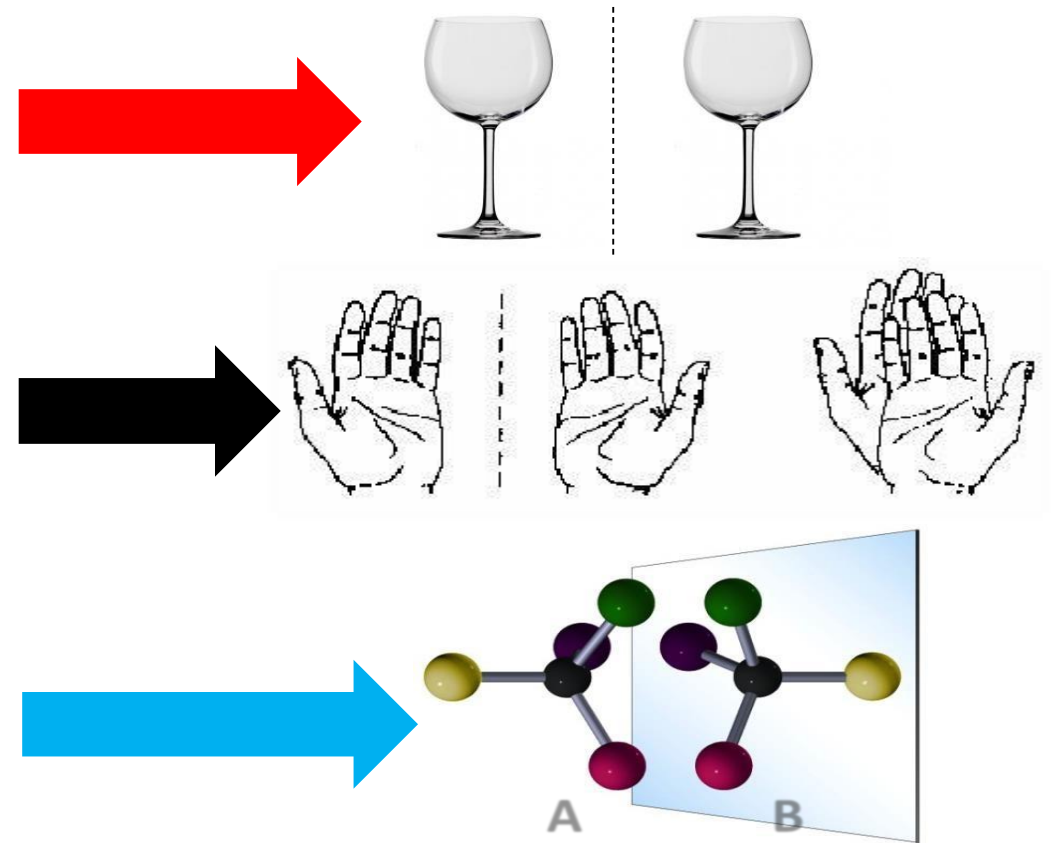


1-bromo-3-chloro-1-méthylcyclohexane



□ Stéréoisomérisme optique: CHIRALITE

- ✓ Un objet superposable à son image spéculaire **est achiral** (ne provoque pas une rotation de du plan de la lumière polarisée)
- ✓ Un objet non superposable à son image dans un miroir (ou image spéculaire) est **chiral**, car provoque une rotation de du plan de la lumière polarisée à droite (il est **destrogyre**) ou à gauche (il est **levogyre**).
- ✓ A et B images sont des images spéculaires non superposables. Ce sont des **énantiomères** (énantiomorphes, ou antipodes ou inverses optiques).



Le mélange équimolaire de 2 énantiomères est appelé **racémique (ou racémate)**

- ✓ Les stéréoisomères qui ne sont pas énantiomères sont des **diastéréosomères**.
- ✓ Les énantiomères présentent des propriétés chimique et physique identiques, hormis leur activité biologique
- ✓ Les diastéréomères ont des propriétés chimique et physiques différente.
- ✓ 3 principales relations stéréochimiques unissent les molécules:

❖ **l'identité**

❖ **l'énantiométrie**

❖ **la diastéréométrie**

NOTIONS D'OPERATIONS DE SYMETRIE (OS)

- Les OS sont liées à l'existence d'éléments de symétrie dans la molécule
- Les OS consistent à amener la molécule dans une situation identique à l'origine
- Les OS sont au nombre de 5:
 - l'identité E
 - la rotation d'ordre n par rapport à un axe C_n
 - la réflexion miroir ou plan de symétrie σ
 - l'inversion point ou centre de symétrie i
 - La rotation-réflexion d'ordre n ou axe impropre S_n

GROUPES PONCTUELS DE SYMETRIE

Ces parties feront l'objet d'une recherche personnelle, présentée sous forme d'exposés par les apprenants






Que retenir ?

La chiralité peut exister avec ou sans centre chiral (stéréocentre ou centre stéréogène ou centre asymétrique)

L'absence de centre d'inversion et de plan de symétrie est la condition géométrique nécessaire et suffisante pour qu'il y ait chiralité

Dans la Nature, l'activité biologique est directement liée à la chiralité des molécules

ÉLÉMENTS DE CHIRALITE

- ❑ Atome asymétrique  (centres chiral, stéréogène ou stéréocentre)
- ❑ Axe de chiralité  chiralité axiale
- ❑ Plan de chiralité  chiralité planaire

Ces éléments sont dits **chirotopes** et sont aussi appelés **éléments stéréogènes**. On parlera donc de :

- ❑ centres stéréogènes
- ❑ axes ou de plans stéréogènes

CHIRALITE A CENTRES STEREOGENES

Tout atome dont la valence est égale ou supérieure à 3, ayant des substituants tous différents entre eux, peut exprimer une chiralité (en fonction de la nature de l'atome) et peut donc représenter, à l'intérieur d'une molécule, un centre chiral. S'il en existe un seul dans la molécule, celle-ci est alors dite chirale. S'il en existe plusieurs, la molécule peut être **chirale** ou **achirale**, selon le cas.

- Un élément de structure est **stéréogène** lorsqu'une permutation de ligands ou un changement de conformation, entraîne l'existence de stéréoisomères.
- L'élément stéréogène connu est le **centre asymétrique** tétraédrique lié à 4 substituants différents.

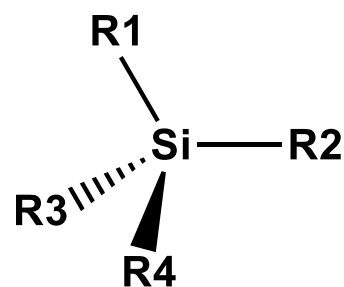
❑ Carbone asymétrique (C*)

- ✓ Hybridation sp^3 lié à 4 substituants sont différents.
- ✓ Elément stéréogène **binaire** → une paire d'énantiomère
- ✓ Si $C^* \geq 2$ dans une molécule → présence de **diastéréomères**

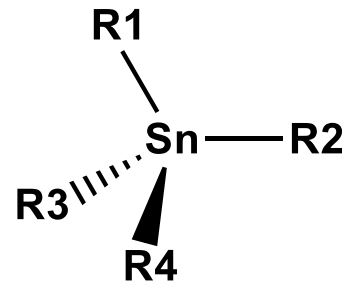
Centres asymétriques hétéroatomiques

❑ Atomes du groupe 14

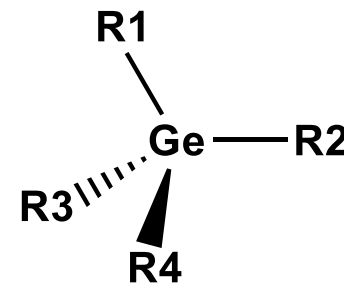
Avec le carbone, le silicium (Si), le germanium (Ge), l'étain (Sn), atomes tétravalents, la création d'un centre chiral est possible.



Dérivés de silane



Dérivés de stannane



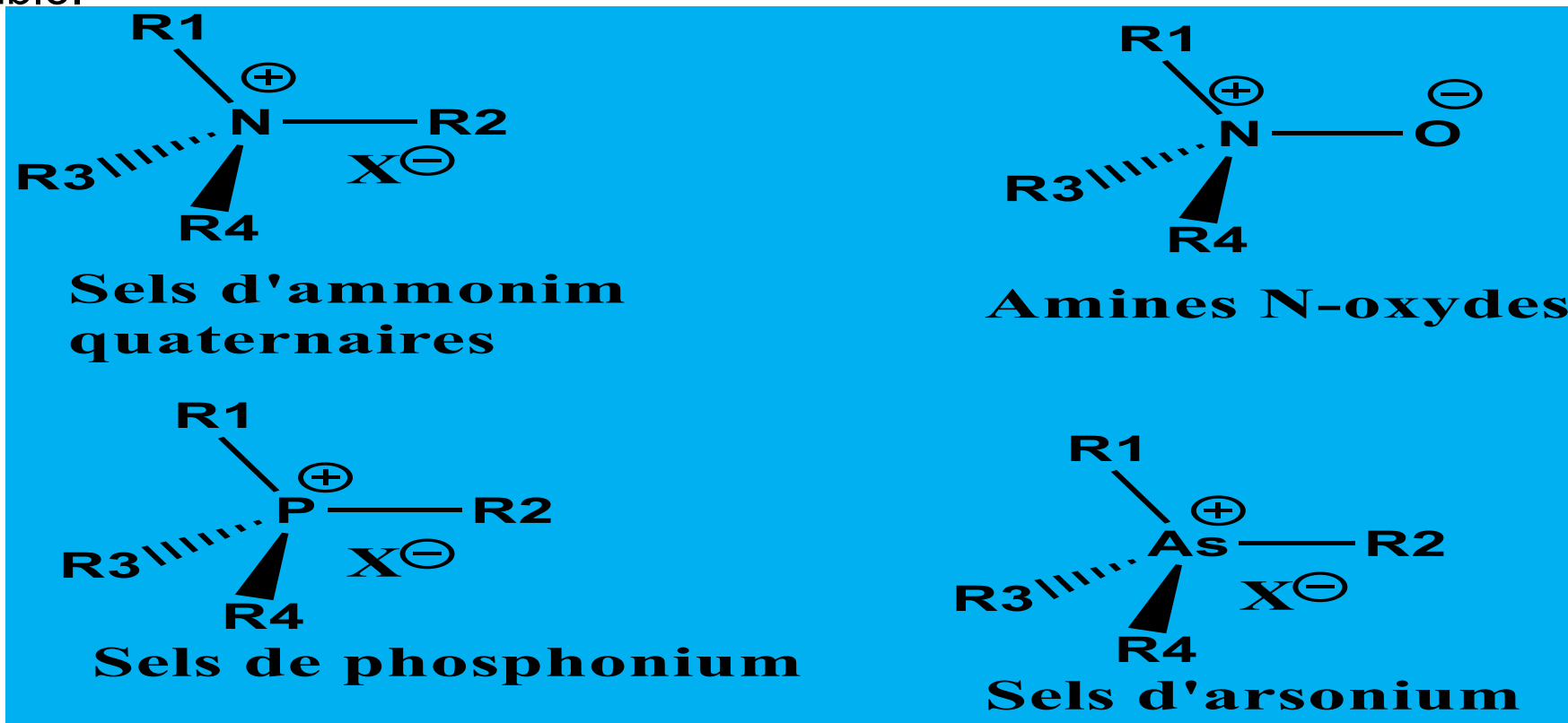
Dérivés de germane



Centres asymétriques hétéroatomiques (T4)

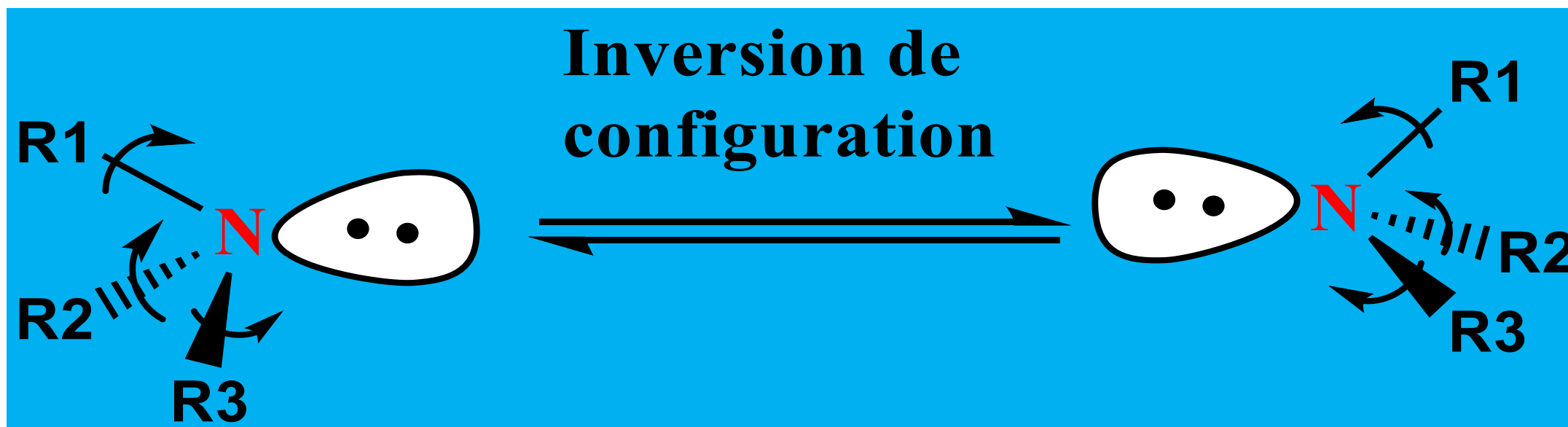
☐ Atomes du groupe 15

L'azote, trivalent, sous forme de sel quaternaire (dans la mesure où les quatre groupes substituants sont différents) ou de N-oxyde, le phosphore (P) et l'arsenic (As), respectivement, sous formes de sels de phosphonium et de sels d'arsonium, la création d'un centre chiral est possible.



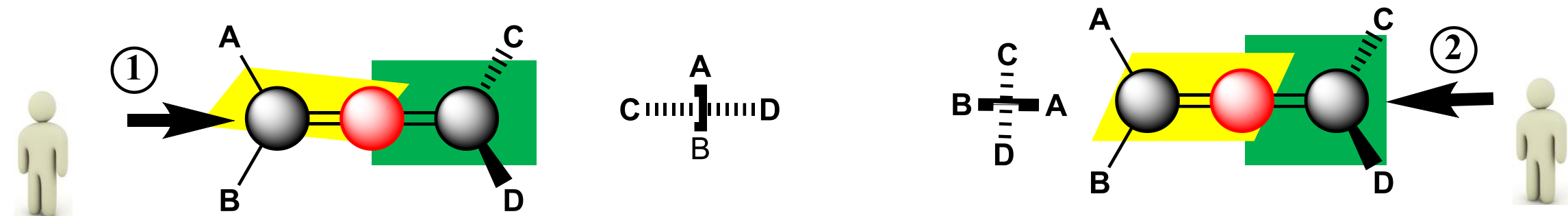


Pour les dérivés d'atomes trivalents comme l'azote, le phosphore ou l'arsenic, qui ont chacun un doublet libre, il existe un phénomène particulier qui limite la chiralité de leurs dérivés substitués par trois 3 différents. Il s'agit de **l'inversion de configuration**
Ils ne sont pas dédoublables.



□ Chiralité axiale

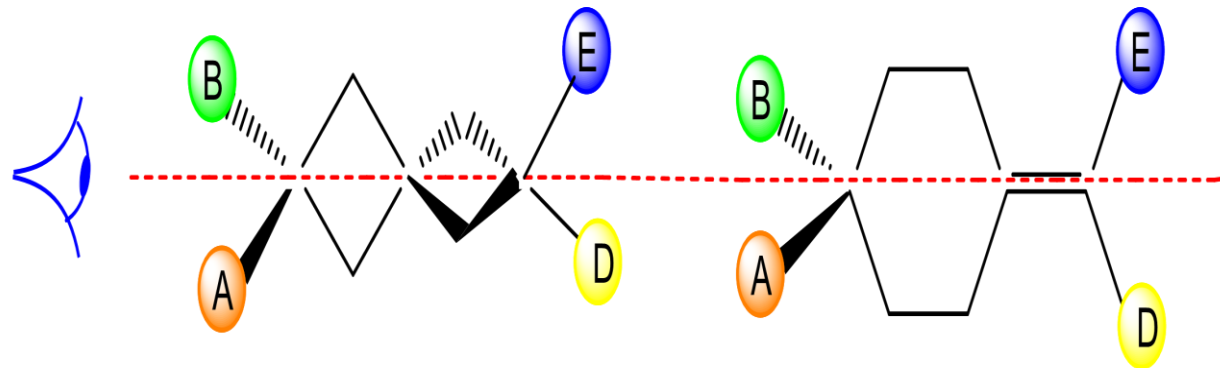
Cas des allènes



- ✓ Les orbitales p des 2 C=C ne sont pas dans le même plan, mais dans des plans perpendiculaires.
- ✓ Les structures constituées des 2 doubles liaisons C=C=C cumulées présentant une chiralité axiale si **A≠B et C≠D et le nombre de doubles liaisons est pair**
- ✓ Interconversion des images spéculaires possible nécessite la rupture d'1 liaison π
- ✓ si l'on regarde dans le sens **1** ou dans le sens **2**, On remarque bien que les deux doubles liaisons sont dans des plans perpendiculaires. Donc pour les allènes, comme pour les centres chiraux, il existe des configurations absolues

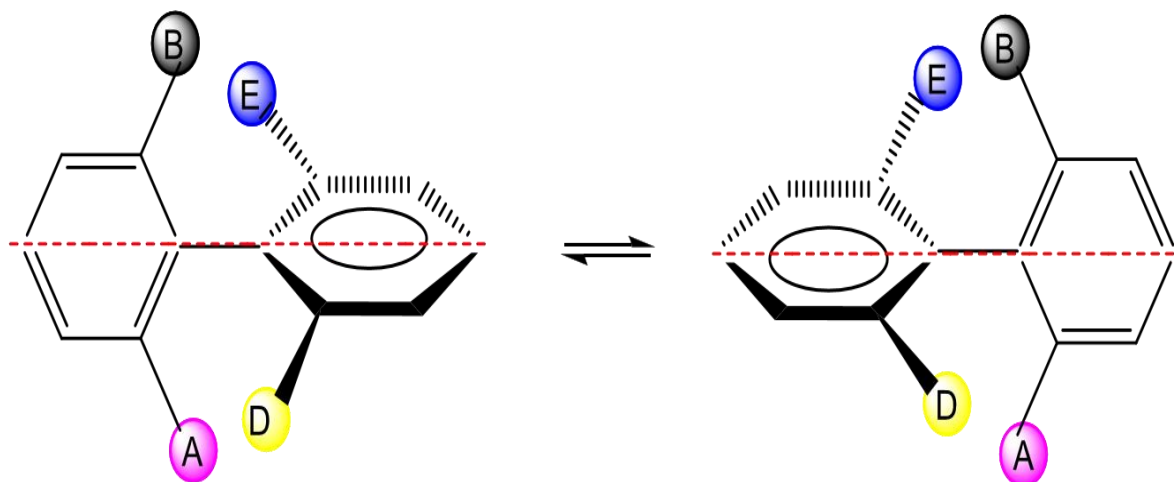
Cas des spiranes et alkydènecyclanes

- ✓ Existence d'une chiralité axiale similaire à celles des allènes cumulés à nombre de doubles liaisons paires



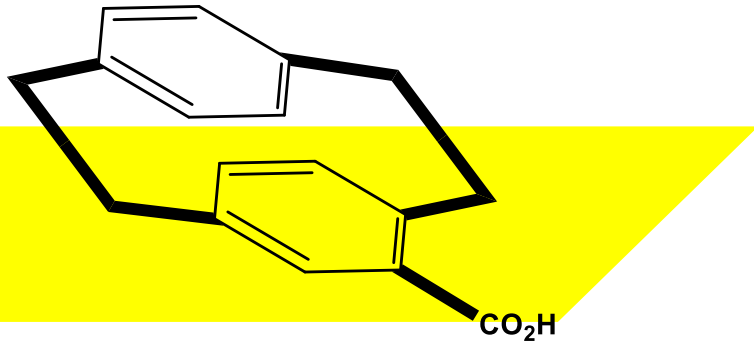
Cas des biphényles et composés apparentés

- ✓ Chiralité axiale induite par un **blocage conformationnel** ralentissant suffisamment l'interconversion des conformères pour que ceux-ci soient **isolables** sous formes d'énantiomères appelés **atropisomères** (atropoisomères). Ils sont énantiomères ou diastéréomères.

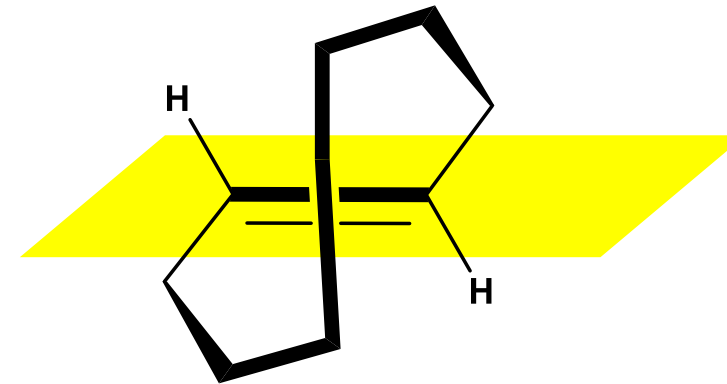


□ Chiralité planaire

La chiralité planaire peut se définir comme étant une prostéréoisomérisie (voir chapitre VIII). Les classes principales de molécules présentant une chiralité planaire sont les alcènes cycliques *E*, les annulènes pontés, les cyclophanes, et les métallocènes. La chiralité planaire provient de l'arrangement de groupement hors d'un plan appelé plan chiral



Acide [2,2]paracyclophanecarboxylique
Le plan chiral contient la fonction CO_2H

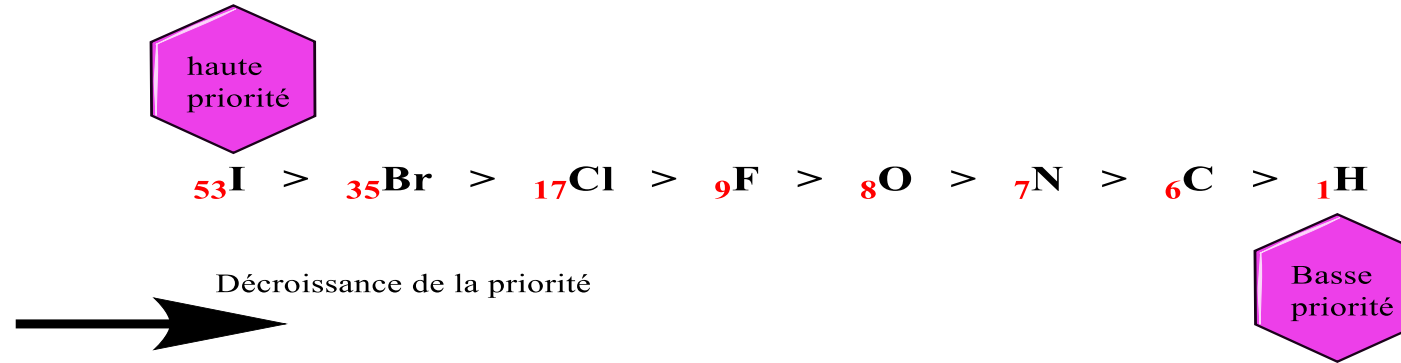


trans-cyclooctène
Le plan chiral contient la $\text{C}=\text{C}$

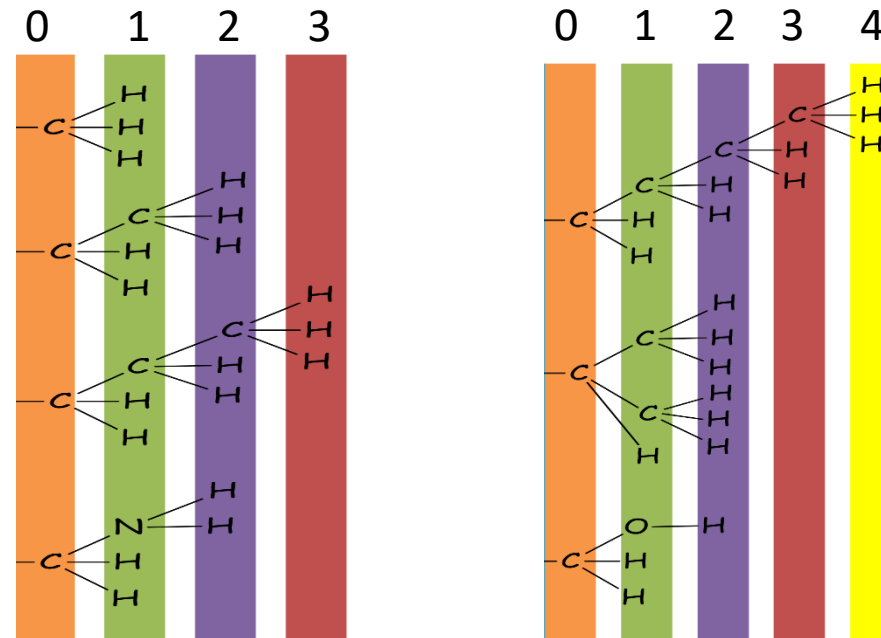
Exemple de molécules à chiralité planaire

VI. SYSTEMATIQUE DE CAHN-INGOLD-PRELOG

Règle 1 : les atomes directement liés à l'atome central de rang 1 sont classés par ordre décroissant de **numéro atomique Z**.



Règle 2 : Lorsque 2 atomes de rang 1 sont identiques, la comparaison est effectuée en progressant successivement vers les atomes de rang 2, directement liés à ces atomes, ainsi de suite jusqu'à ce que une priorité puisse être établie.



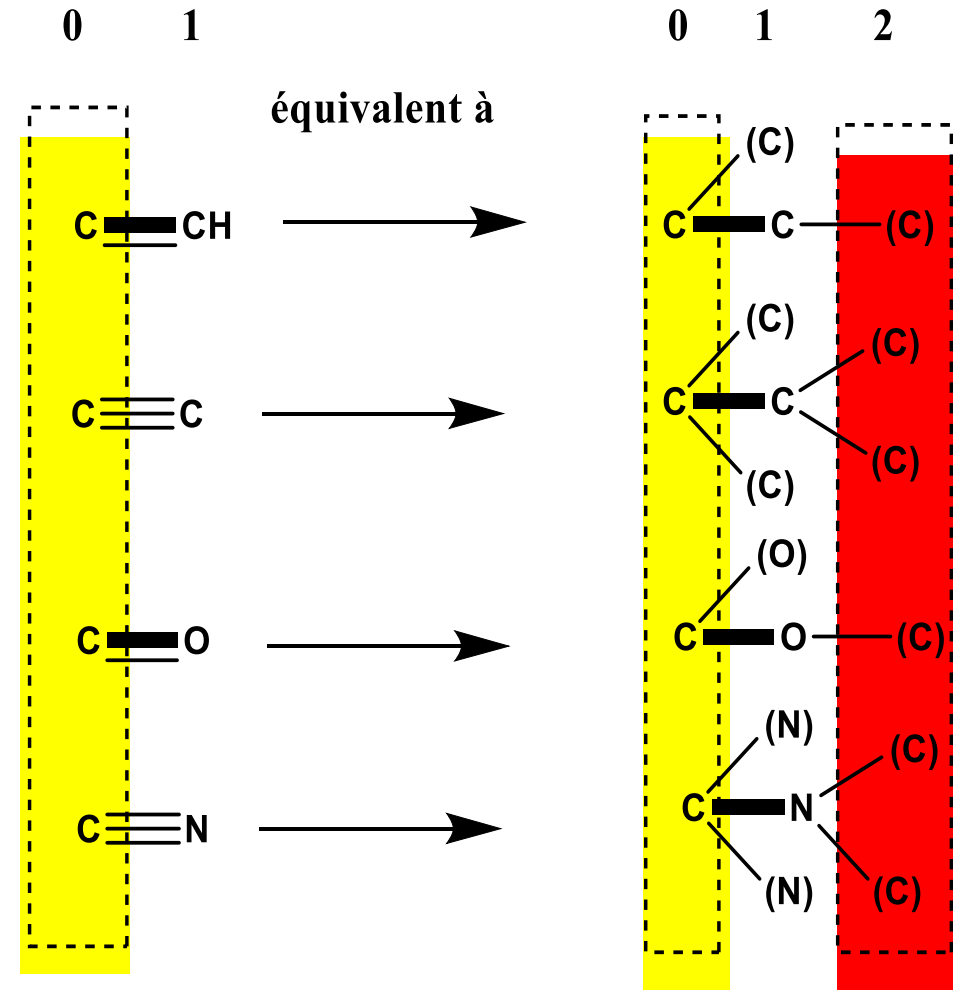
Règle 3 : Excepté H, tout atome est considéré comme ayant substituants. Les doublets libres d'électrons sont comptés comme des substituants avec un nombre atomique nul.

Règle 4 : Les liaisons multiples sont considérées comme autant de liaisons simples. Elles sont développées et aboutissent à des atomes, appelés "répliques fantômes" notés entre parenthèses.

Un atome a priorité sur sa réplique fantôme.

Règle 5 : Dans le cas des isotopes, l'isotope qui a le nombre de masse le plus élevé est prioritaire

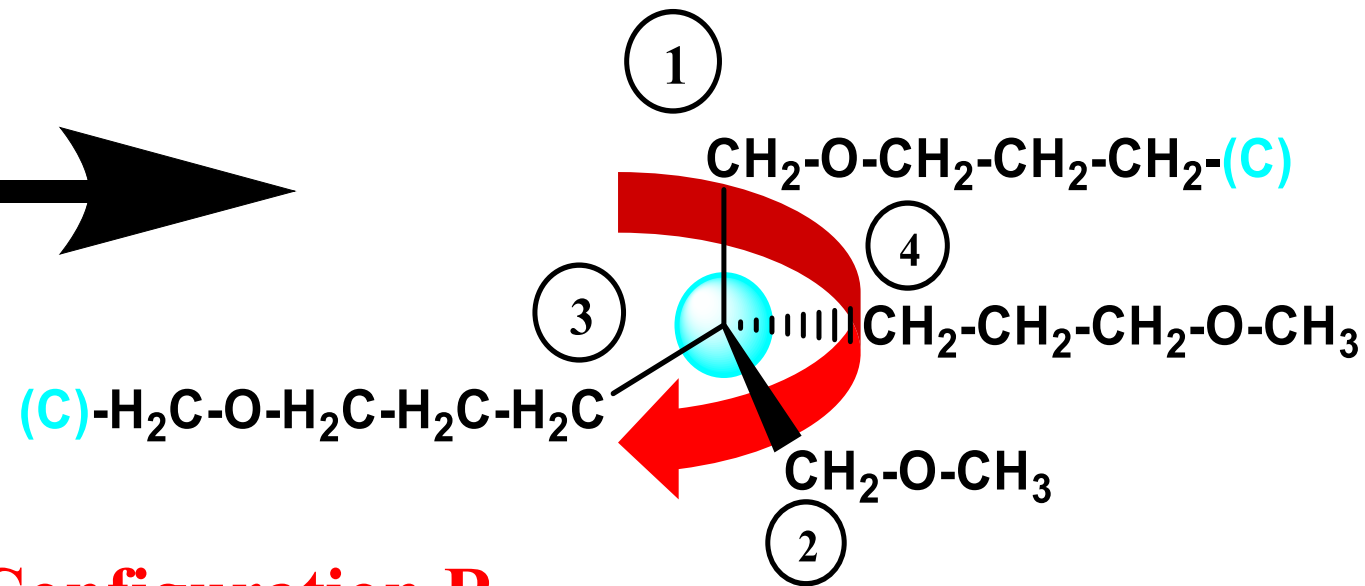
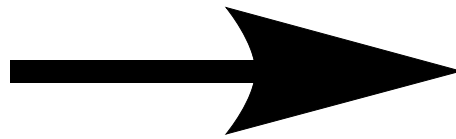
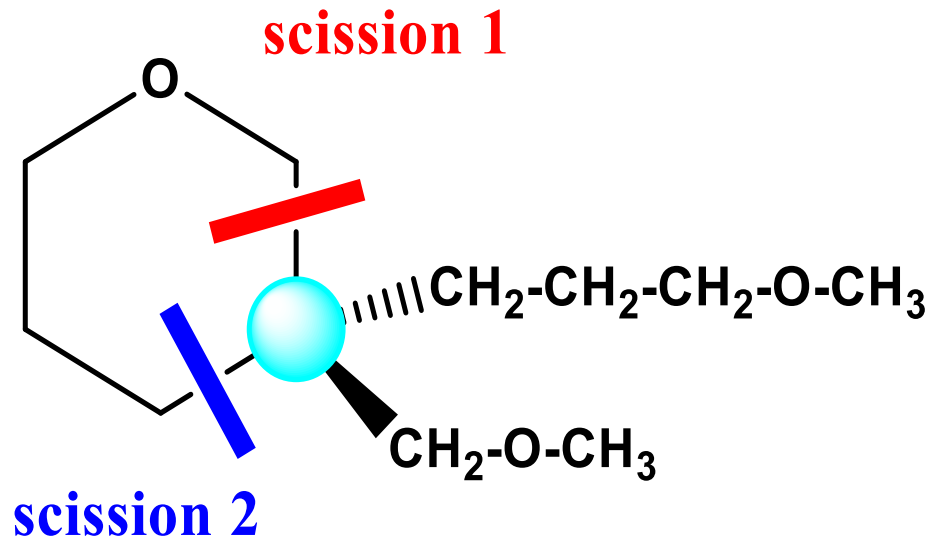
- ✓ $T > D > H$
- ✓ $^{13}\text{C} > ^{12}\text{C}$
- ✓ $^{18}\text{O} > ^{16}\text{O}$
- ✓ $\text{CD}_3 > \text{CD}_2\text{H} > \text{CDH}_2 > \text{CH}_3$



Règle 6:

Concernant les cycles, 2 cas de figures peuvent se présenter

1er cas

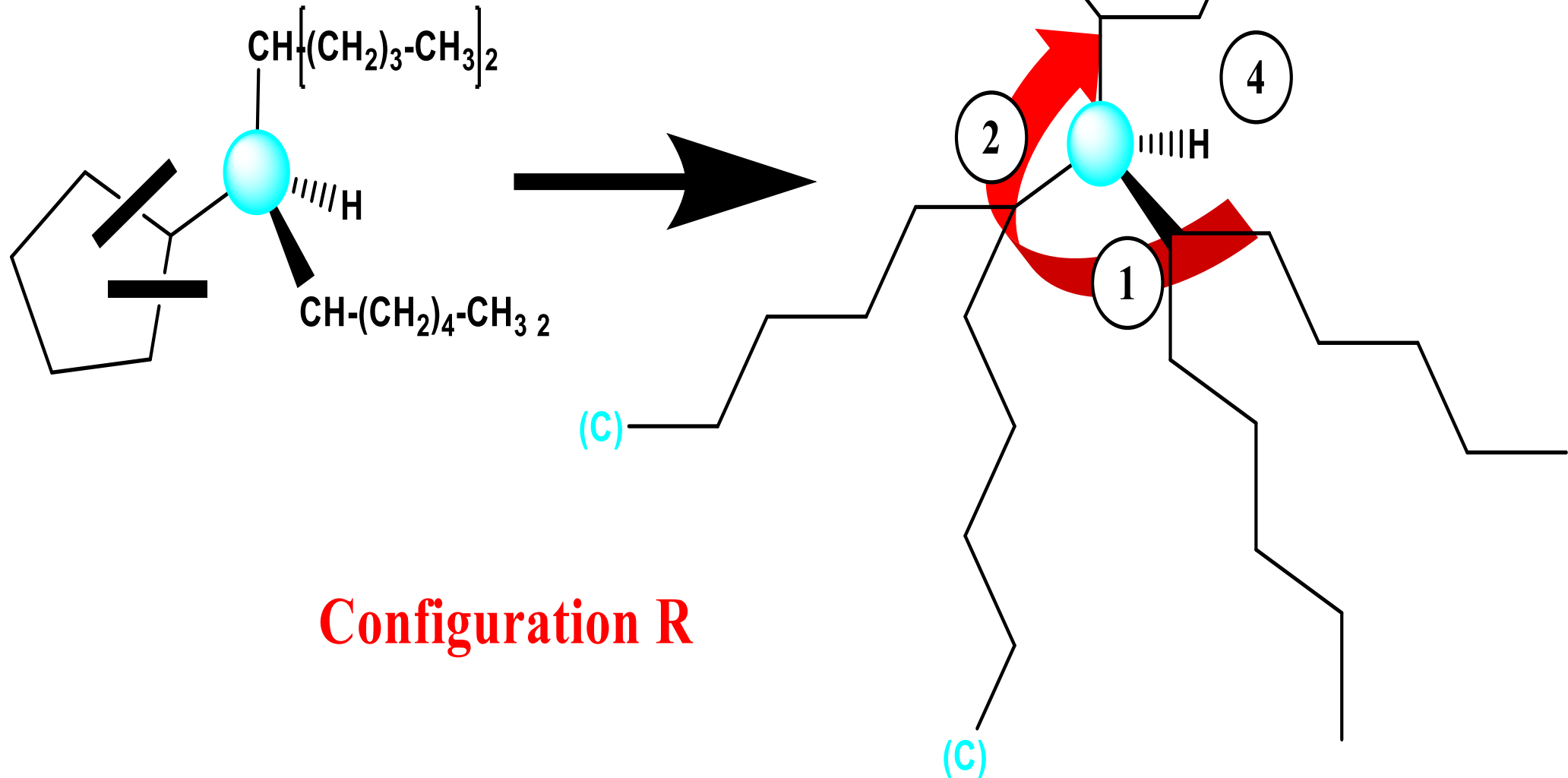


Configuration R



Le dernier C^* est considéré comme virtuel

2 ème cas



Configuration R

Règle 7 :

Concernant les substituants porteurs d'atomes chiraux:

✓ (R) a priorité sur (S)

✓ (R,R) a priorité sur (S,S)

✓ (R,R) et (S,S) ont priorité sur (R,S) et (S,R)

✓ (S,S) a priorité sur (R,S) car "like" l'emporte sur "unlike"

Règle 8 : Concernant les diastéréomères géométriques

✓ (Z) A priorité sur (E)

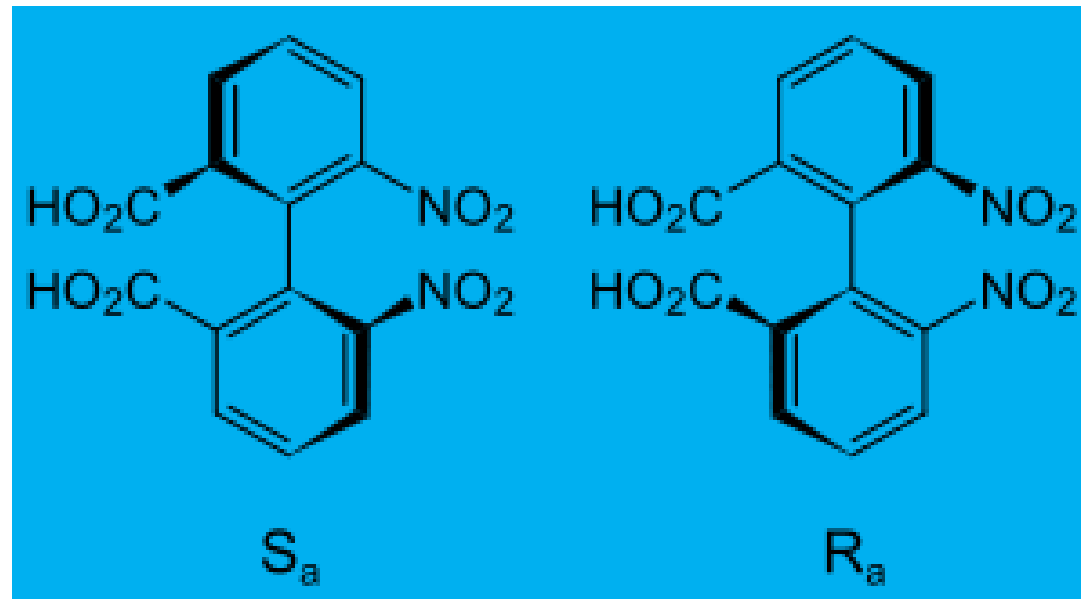


L'isomérisie cis-trans n'est pas concernée par la systématique CIP

VII. ATROPISOMERIE (ATROPOISOMERIE)

L'atropisométrie peut se définir comme une isométrie conformationnelle dans laquelle les conformères (invertomères) peuvent être isolés, et ce, due à la notion de barrière conformationnelle.

Un **atropoisomère** ou **atropisomère** est un cas spécial d'énantiomère axial dû au blocage de la rotation autour d'une liaison simple (rotamérie). C'est une sous-famille de rotamères dans laquelle la barrière énergétique due à l'encombrement stérique est tellement élevée qu'elle permet d'isoler les rotamères

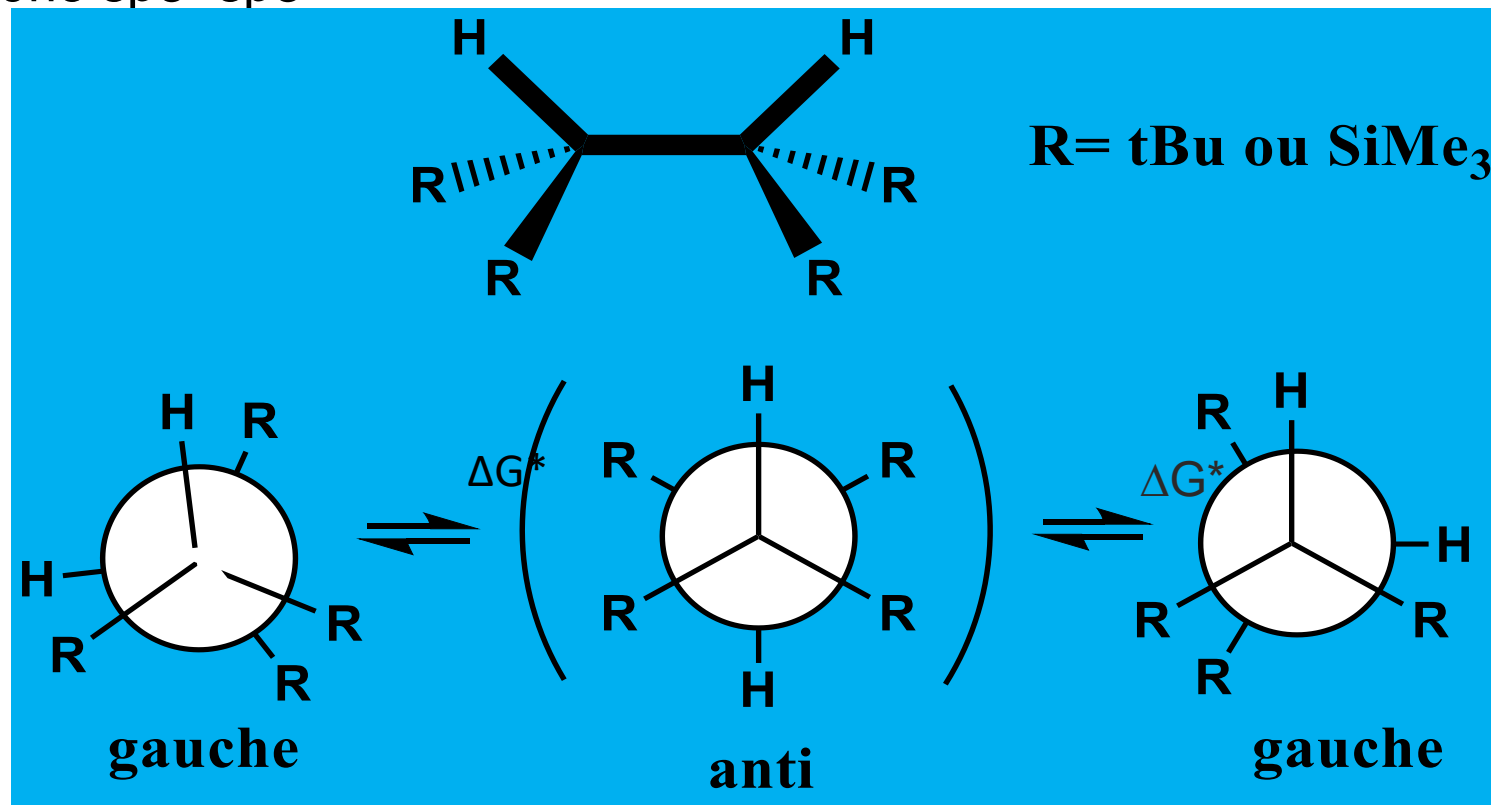


Atropoisomères de l'acide 6,6'-dinitro-2,2'-diphénique

TYPE D'ATROPISOMERIE

Atropisométrie sp³-sp³

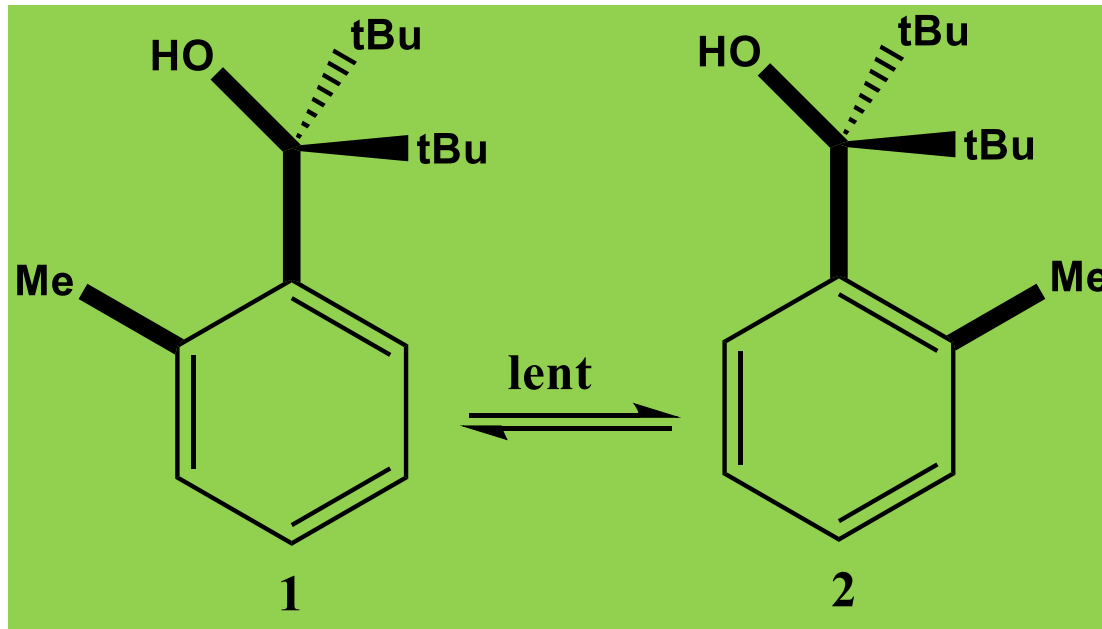
Les cas du 1,1,2,2-tétra-*t*-butyl-éthane et du 1,1,2,2-tétratriméthylsilyléthane sont des exemples d'atropisométrie sp³-sp³



Conformations du 1,1,2,2-tétra-*t*-butyl-éthane et du 1,1,2,2-tétratriméthylsilyléthane

Atropisomérisme sp³-sp²

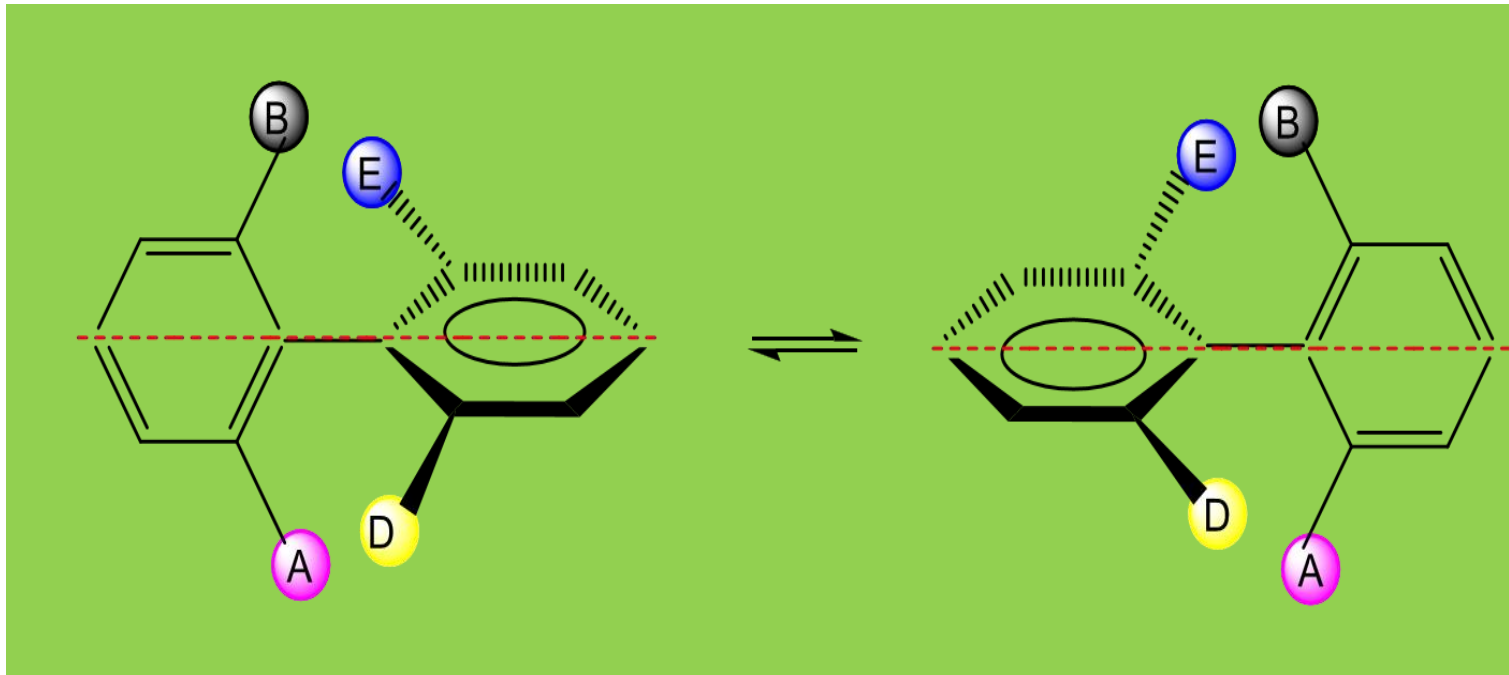
Les barrières de rotation autour de liaisons sp³-sp² sont généralement très basses et ce type d'atropisomérisme ne se rencontre que dans des systèmes très encombrés. C'est le cas des *o*-tolyl-di-*t*-butylcarbinols.



Atropisomères des *o*-tolyl-di-*t*-butylcarbinols

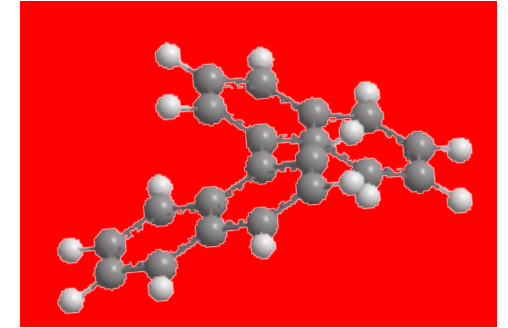
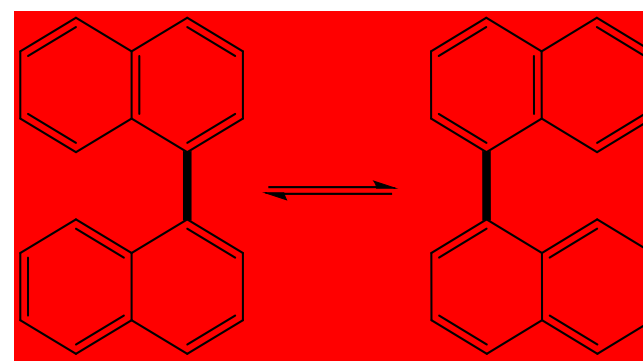
Atropisomérisme sp²-sp²

Seulement les dérivés de type biphényle qui présentent cette atropisomérisme.
Elle n'apparaît que pour les biphényles portant des substituants en position *ortho* à cause de la congestion stérique, et surtout dans les biphényles tétra-*ortho*-substitués

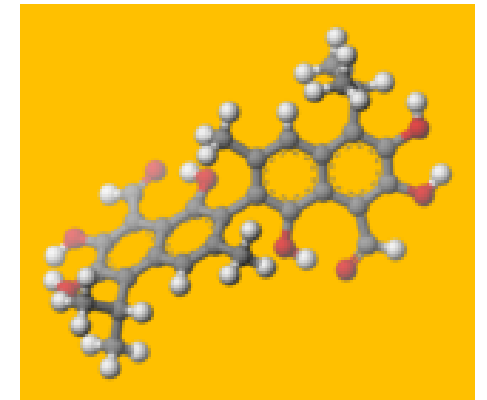
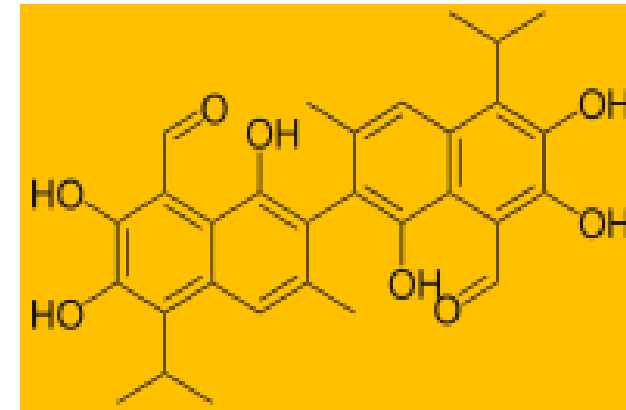


Atropisomères du biphényle

Les biphényles di-*ortho*-substitués ne sont séparables que quand les substituants sont très encombrants. C'est le cas du 1,1'-binaphtyle racémique



Le gossypol (binaphtyle naturel) est un polyphénol contenu en abondance dans les glandes microscopiques des graines de certains cotonniers du genre *Gossypium*. Le gossypol (étymologie : *Gossypium* + phénol) est un pigment toxique jaune. Il assure une fonction défensive contre les insectes et les animaux herbivores. L'énantiomère (-) est un contraceptif masculin



VIII. NOMENCLATURE DES STEREOISOMERES

Deux types de nomenclatures seront abordés : la nomenclature dite relative ou analogique et celle dite absolue ou systématique CIP

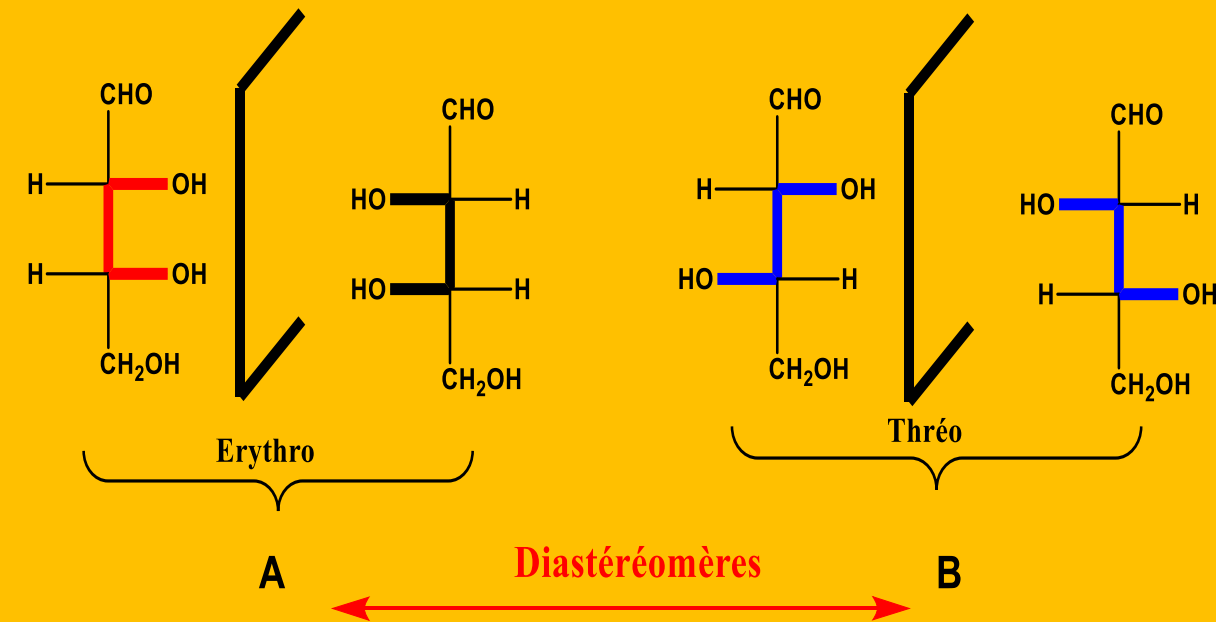
□ Nomenclature relative

Elle permet de distinguer les diastéréomères

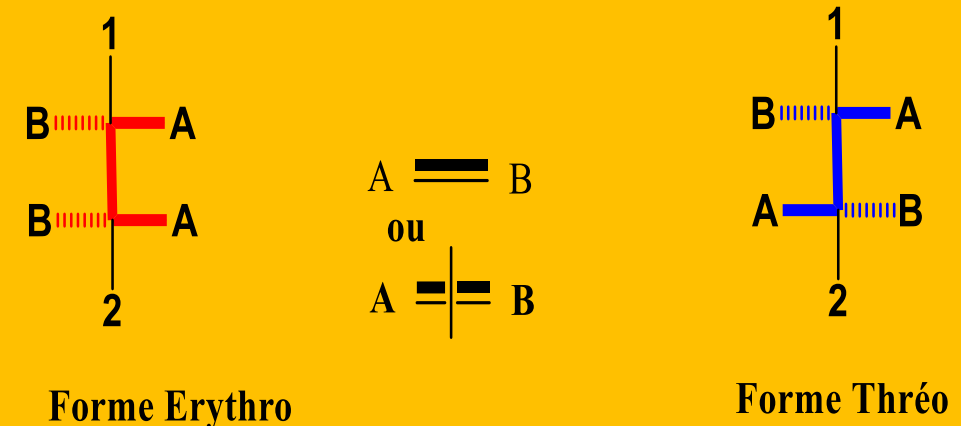
❖ Stéréodescription Erythro-Thréo

- ✓ Dérive de la chimie des hydrates de carbonés (glucides)
- ✓ Ne distingue pas les énantiomères

Représentation de FISCHER DE L'aldotérose

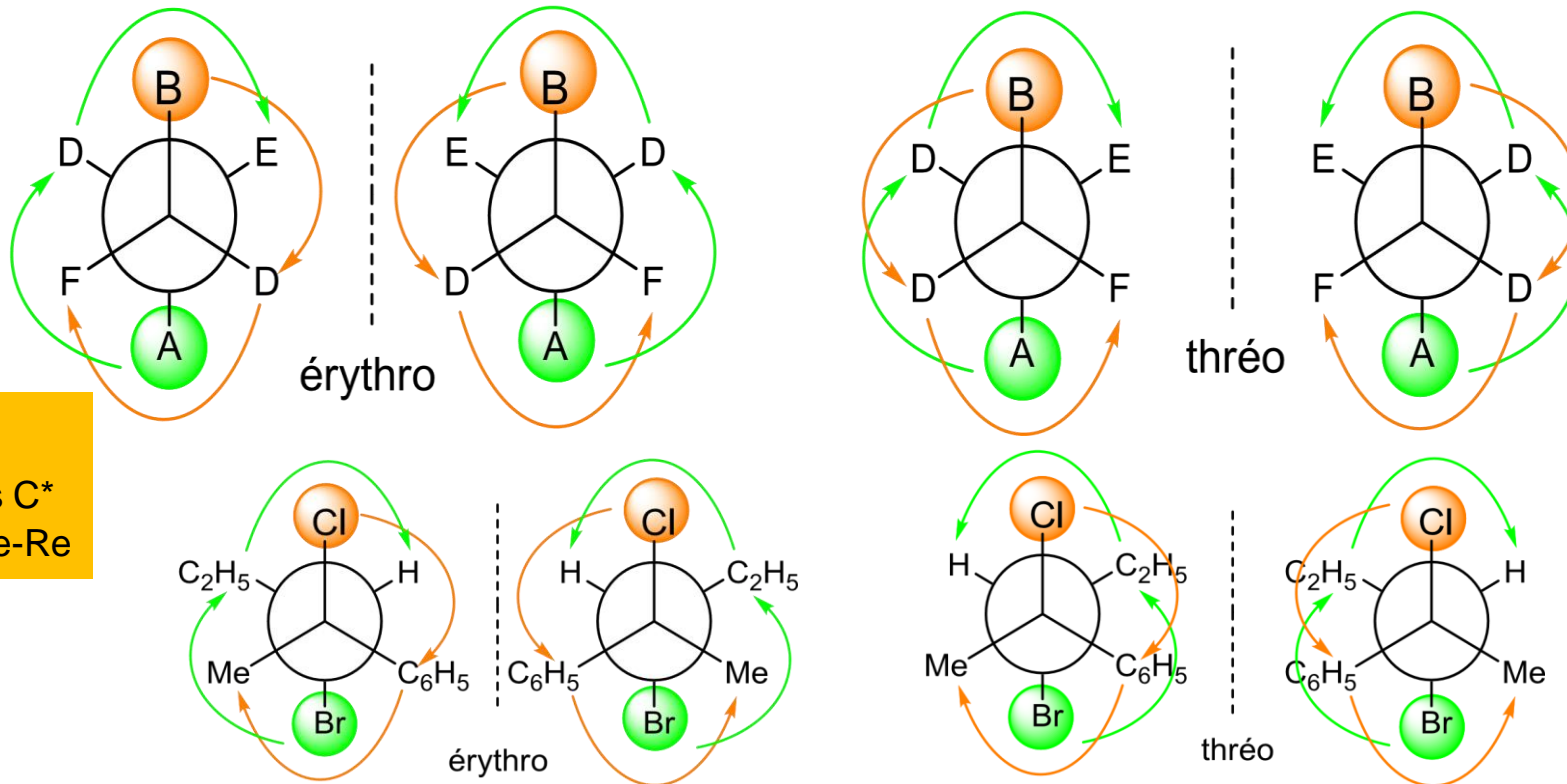


Explication selon FISCHER



❖ Séréodescription selon NOYORI

- ✓ Projection de Newman
- ✓ Classement des substituants sur chacun des 2 C* en utilisant les règles CIP avec $A > D > E$ et $B > D > F$
- ✓ Pour le couple érythro les sens de rencontre de ADE et BDF sont identiques
- ✓ Pour le couple thréo le sens de chacune des 2 séquences est inverse



Erythro
Rotation des C*
Re-Re ou Re-Re

Thréo
Rotation des C*
Re-Si ou Si-Re

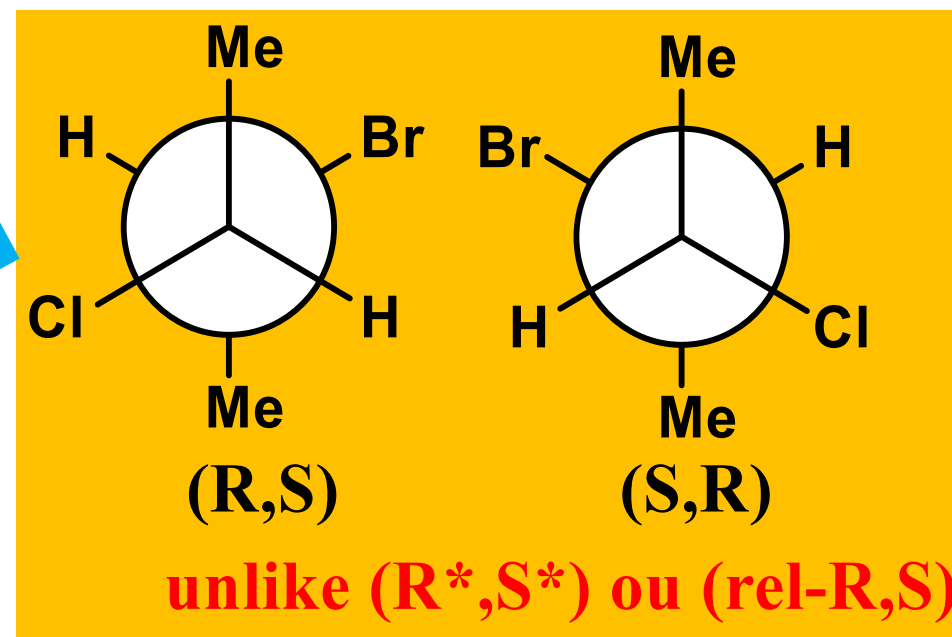
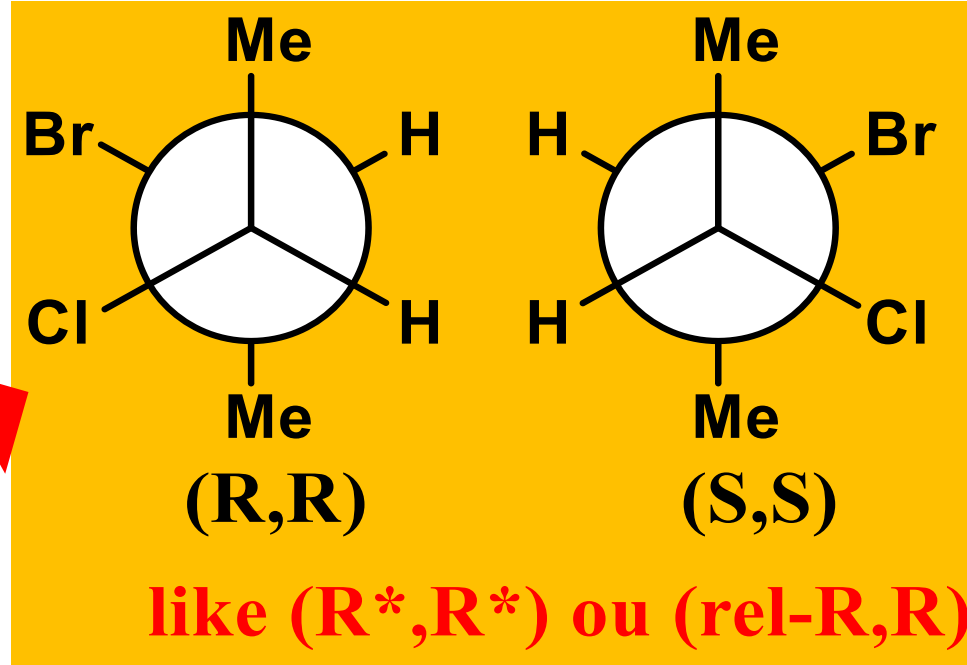
❖ Stéréodescription like / unlike

Recommandée pour contourner les limites de la nomenclature érythro/thréo dans le cas de la coprésence de 2 éléments de chiralité

Si les configurations des 2 éléments sont toutes deux R ou toutes deux S

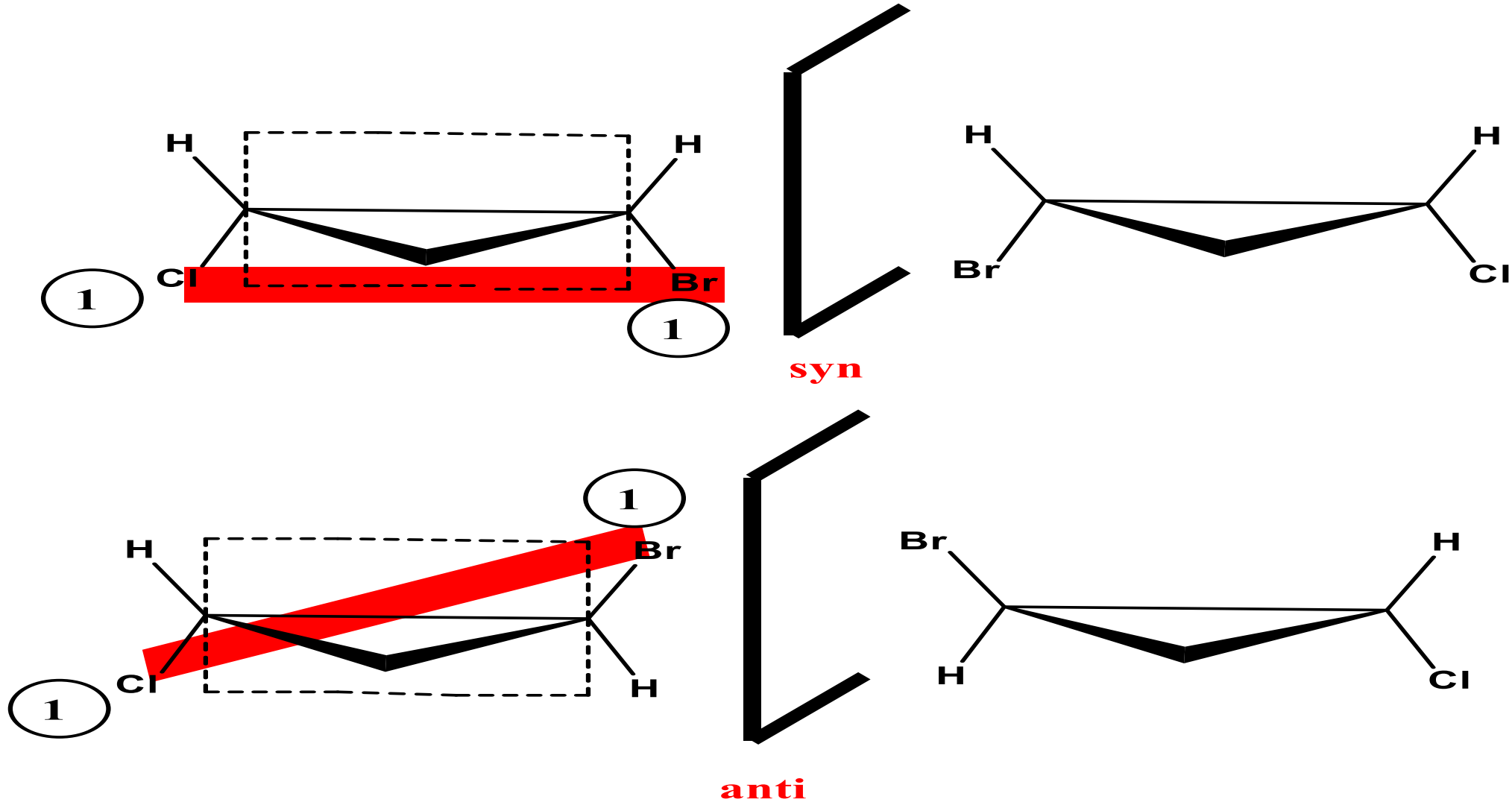
➡ diastéréoisomère «like (l)»: ou (R^*,R^*)

Si l'une est R et l'autre S
➡ diastéréoisomère «unlike (u)»: (R^*,S^*)



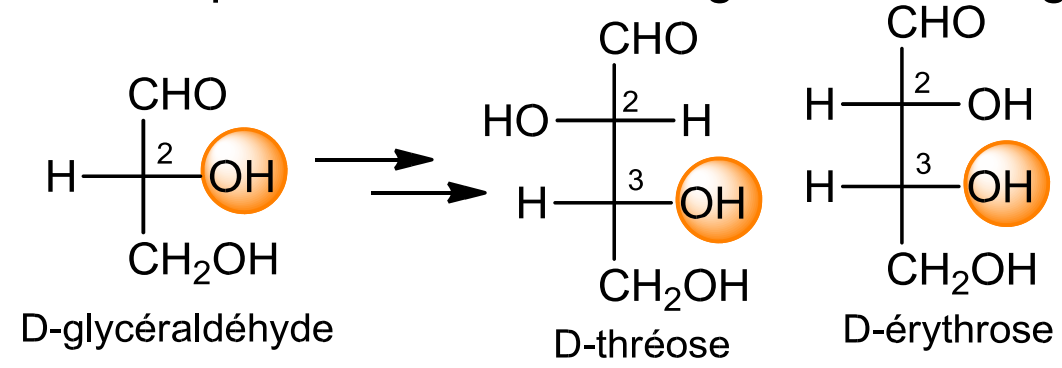
❖ Stéréodescription syn / anti

Utilisation de la systématique CIP

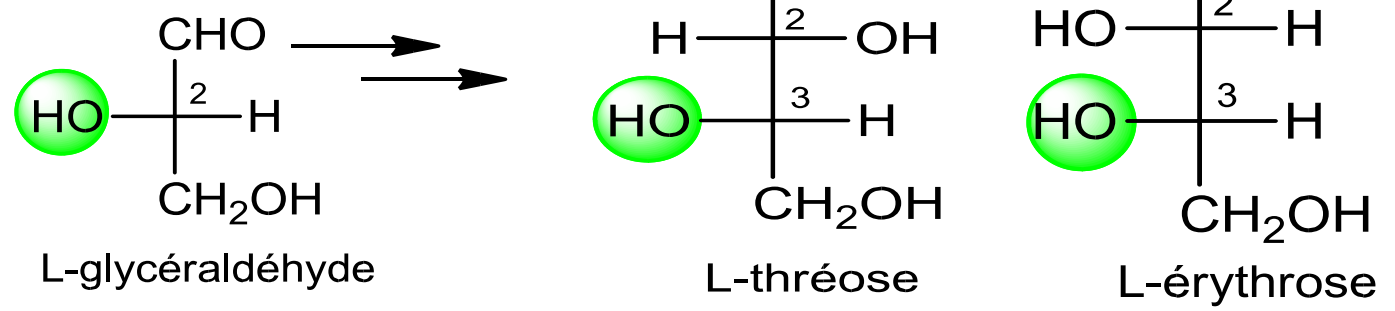


❖ Stéréodescription D, L

Utilisée pour décrire les configurations des glucides et des α-amino-acides.



OH à droite de l'axe vertical

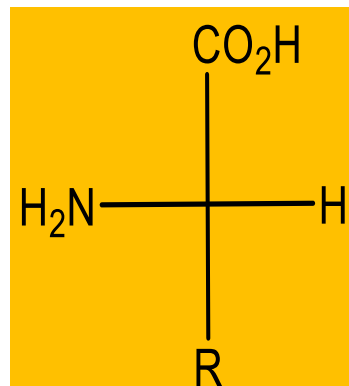
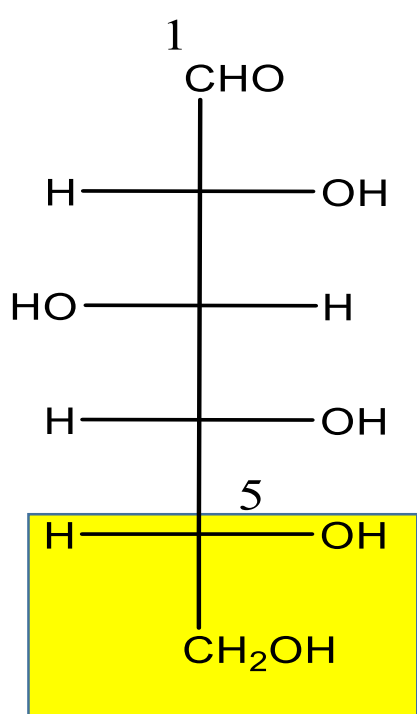


Par extension, les glucides homologues dont la configuration du C* de numéro le plus élevé est semblable à celle du D-glycéraldéhyde appartiennent à la série D

OH à droite de l'axe vertical



Série L

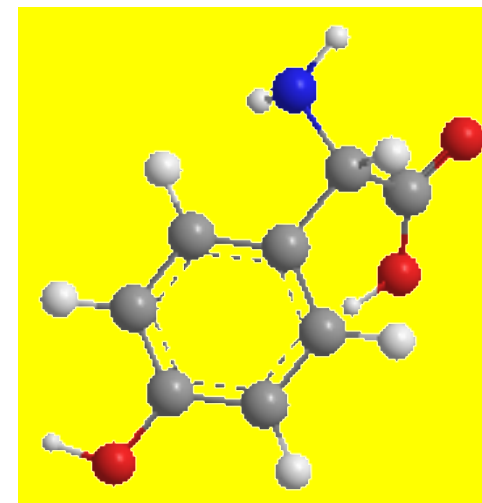
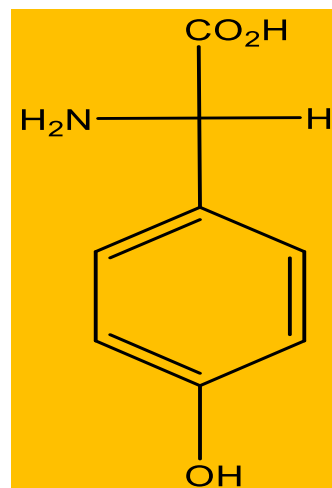


Ressemblance de la configuration de cet α -amino-acide à celle du L-glycéraldéhyde

← Configuration du C-5 identique à celle de C-2 du D-glycéraldéhyde



Exemple: Tyrosine (Tyr)
Enantiomère de la série L de l'acide α -amino-acide protéinogène naturel.



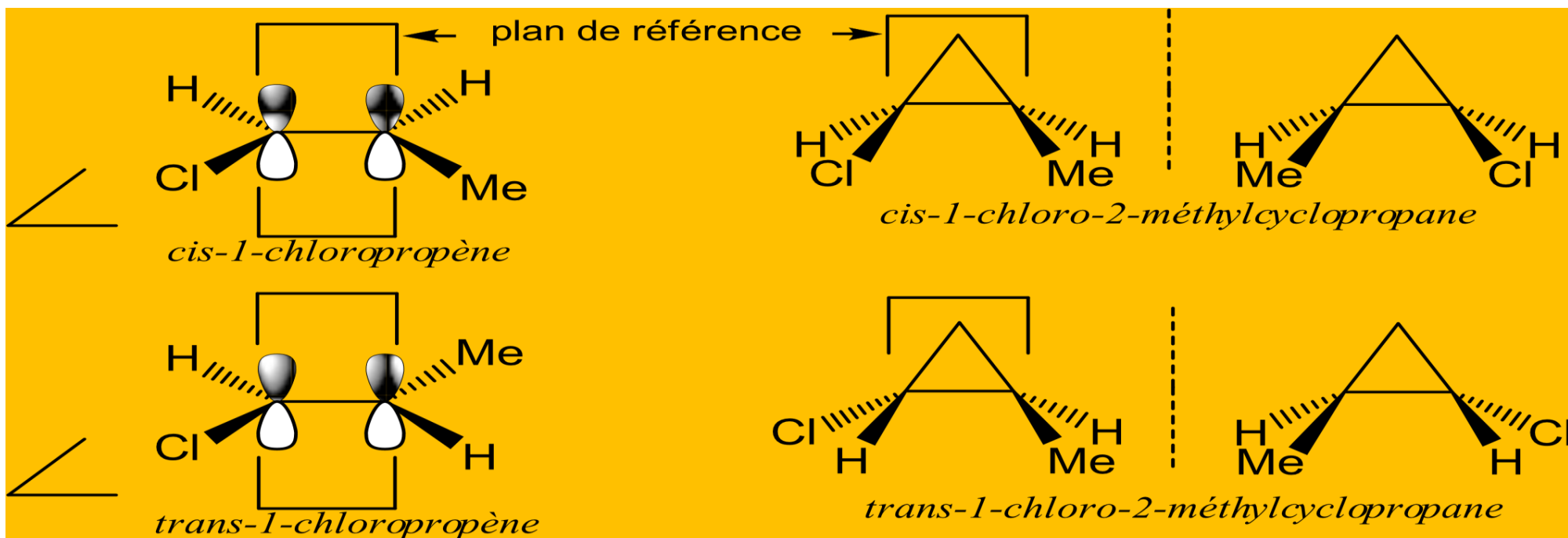
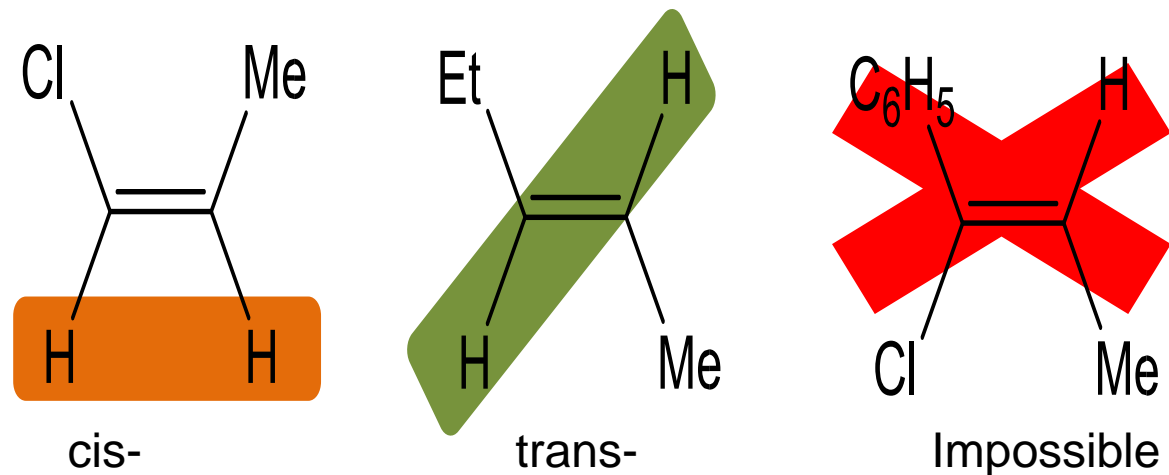
NB: les glucides et les acides α -amino-acides naturels sont respectivement de la série D et L

❖ Stéréodescription cis/trans

Lorsque les 2 C=C sont porteurs d'un même substituant :

✓ si ces 2 substituants se situent dans le même plan : cis

✓ s'ils sont situés de part et d'autre du plan de C=C : trans



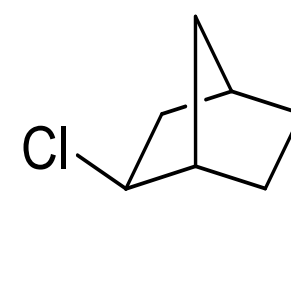
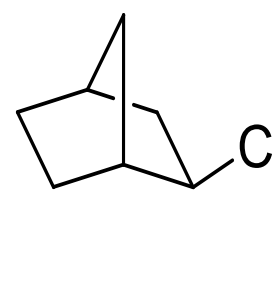
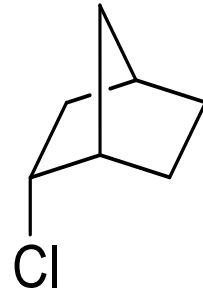
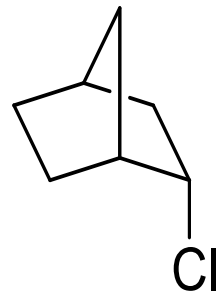
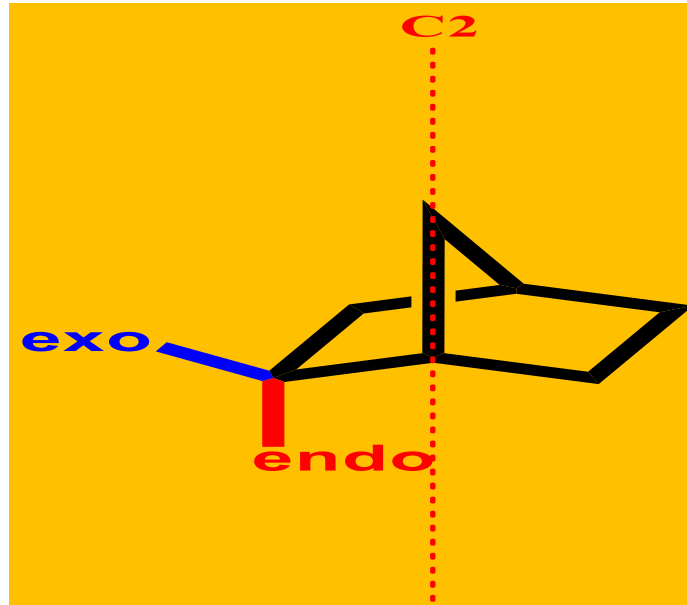
❖ Stéréodescription Endo/Exo

Décrit les diastéréomères polycycliques pontés.

Précise l'orientation axiale et équatoriale des substituants à un axe C2 de référence

☐ substituant parallèle à C2 ➔ **endo**

☐ cas contraire ➔ **exo**



2-endo-chlorobicyclo[2.2.1]heptane

2-exo-chlorobicyclo[2.2.1]heptane

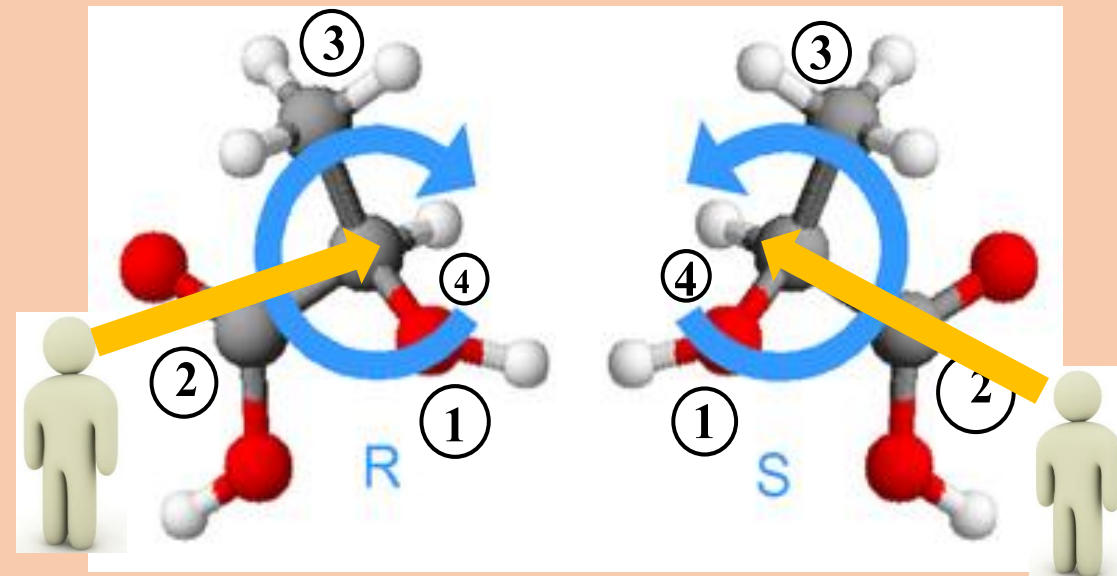
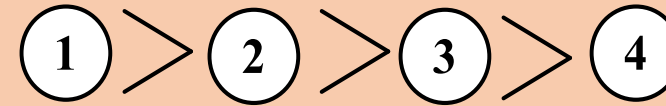
□ Nomenclature relative

- ✓ Désigne sans ambiguïté tous les stéréo-isomères optiques (énantiomères, diastéréomères)
- ✓ Prend en compte la systématique CIP
- ✓ Concerne les stéréodescriptions R/S et E/Z

❖ Stéréodescription R/S

- Regarder la liaison C*-substituant (le moins prioritaire toujours projeté en arrière du plan de la feuille)
- Regarder le sens de rotation décroissant des substituants autour du centre chiral (ici le C*)
- **R(ectus)** ou **Dextorse** → tourner à droite (sens du déplacement des aiguilles d'une montre)
- **S(inister)** ou **Sinistrorse** → tourner à gauche (sens contraire du déplacement des aiguilles d'une montre)

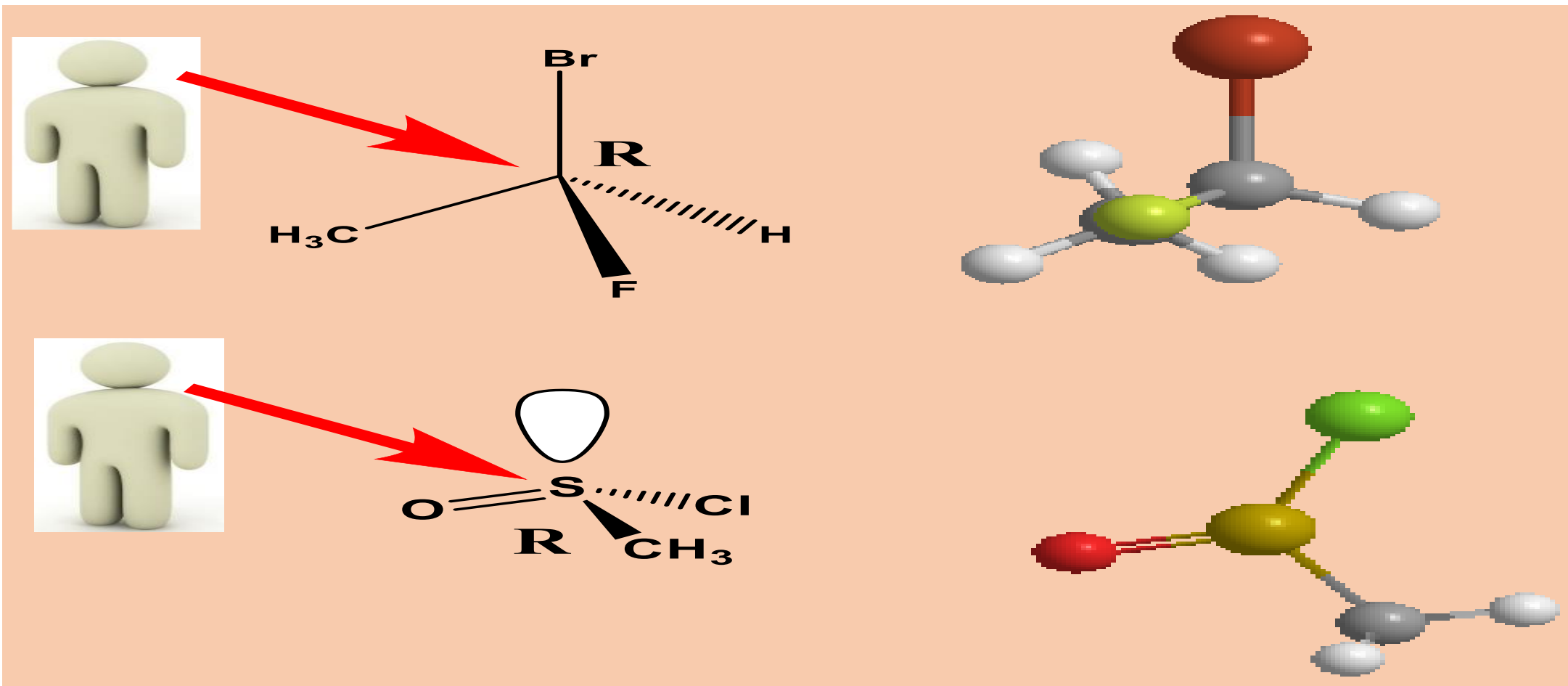
Soit l'ordre de priorité décroissante selon CIP suivant:





On rappelle que la systématique (nomenclature) CIP s'applique également aux éléments tétraédriques (N, S, P par exemple) outre le carbone, ayant 3 substituants différents et une paire électronique dirigée vers le sommet du tétraèdre considérée comme **le substituant de plus faible priorité**.

Quelques exemples



R a priorité sur S

C-3 est dit pseudoasymétrique car substitué par 2 C* de configuration absolue opposée.
Cette molécule est achirale (présence d'un plan de symétrie)

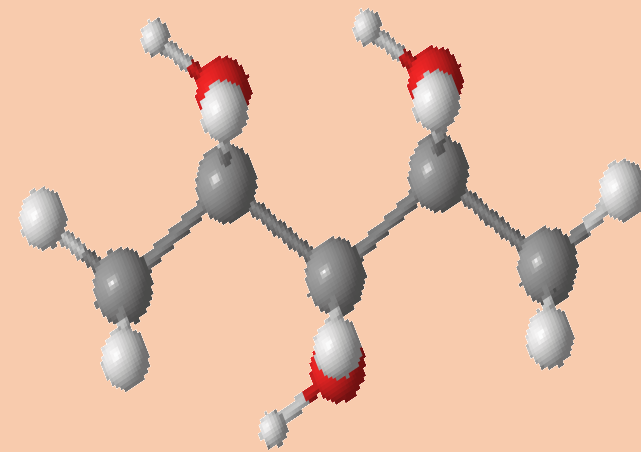
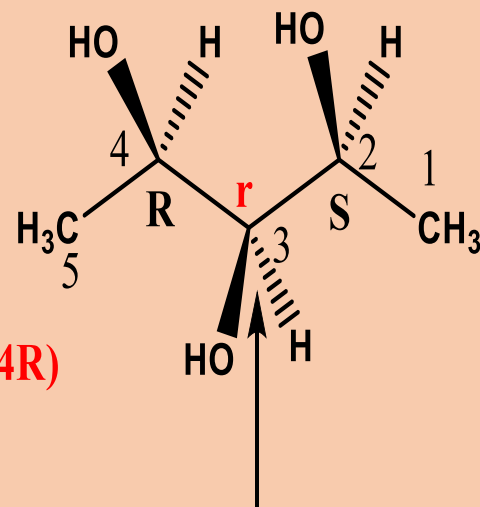


Dans un tel cas la configuration absolue est désignée par une lettre minuscule

R → r

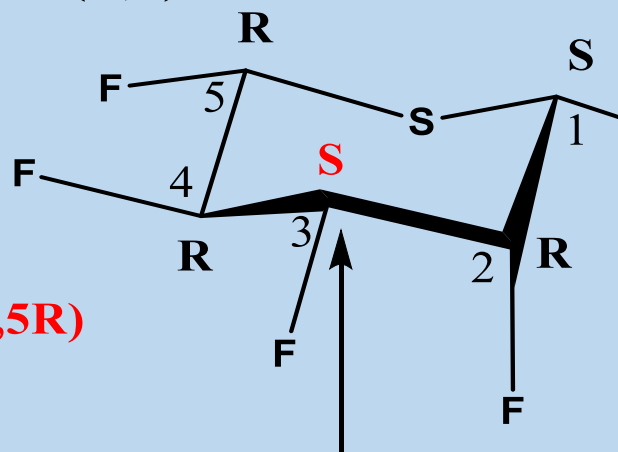
S → s

(2S,3r,4R)



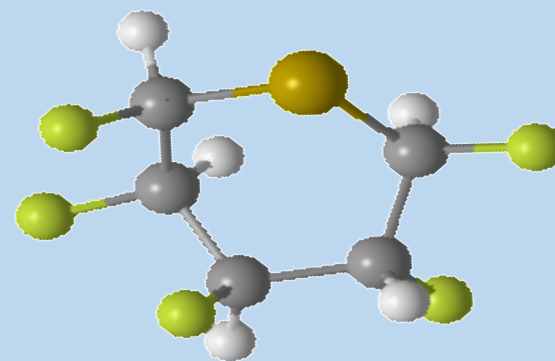
pseudoasymétrique

(R,R) a priorité sur (R,S)



(1S,2R,3S,4R,5R)

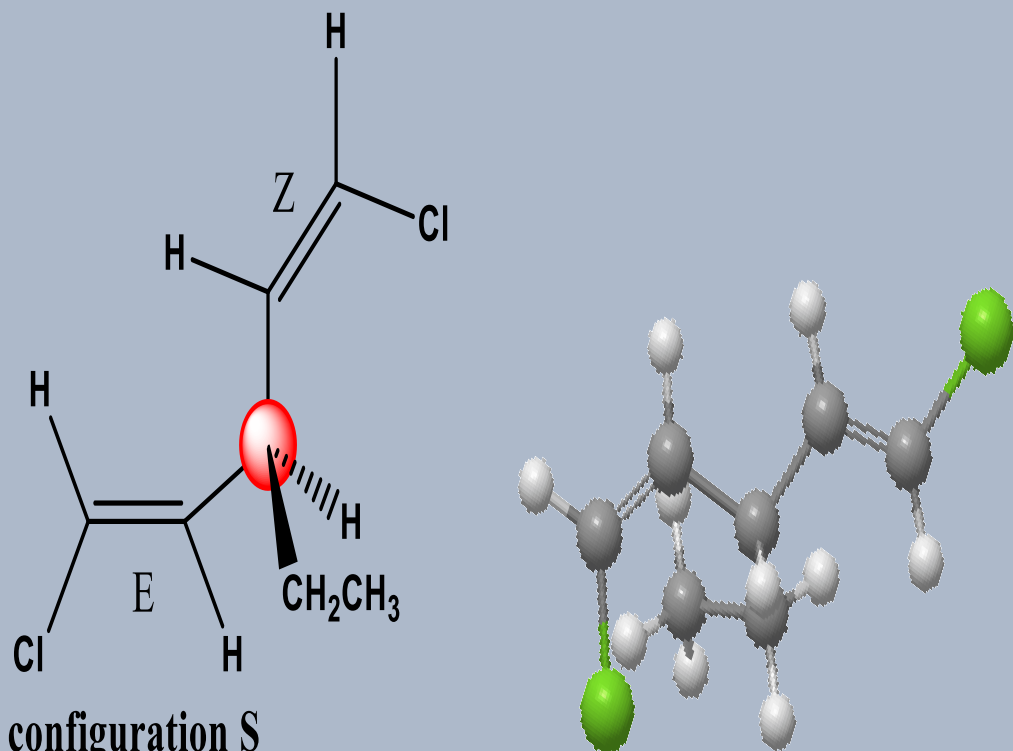
asymétrique



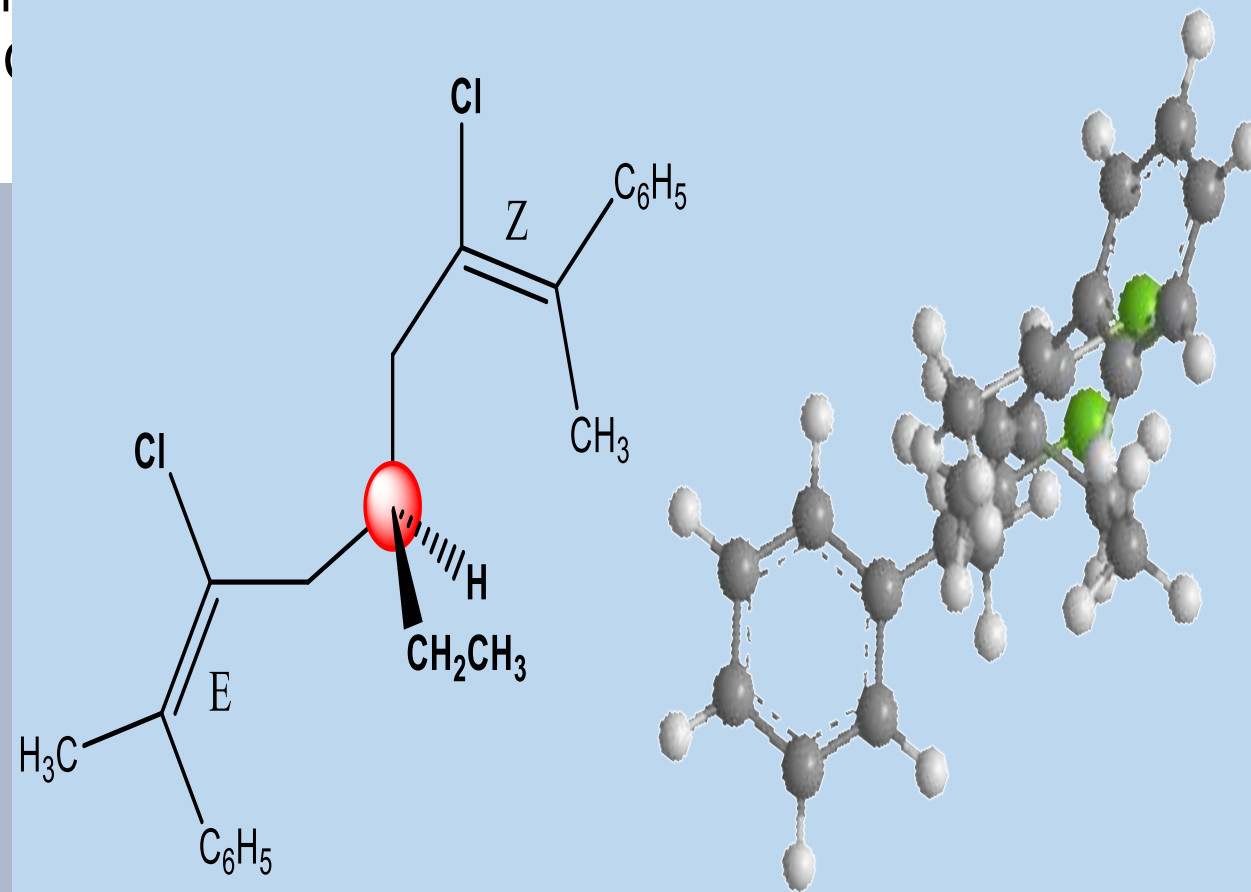
Règle classique selon CIP: Z a priorité sur E



Nouvelle reformulation (1982) de la règle
la C=C prioritaire est celle dont le substituant
prioritaire est situé du même côté de la C=C
que celui du C*



Ancienne configuration S
Nouvelle configuration Sn



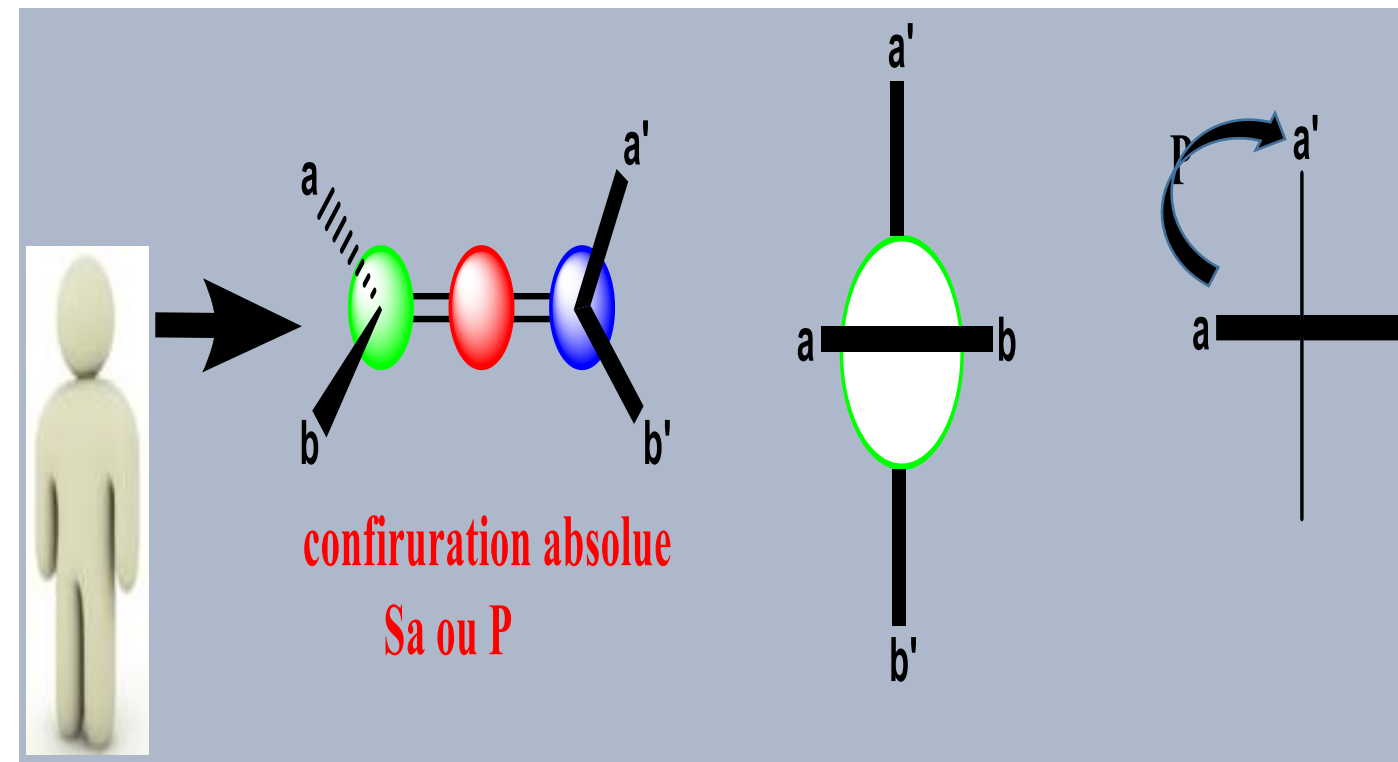
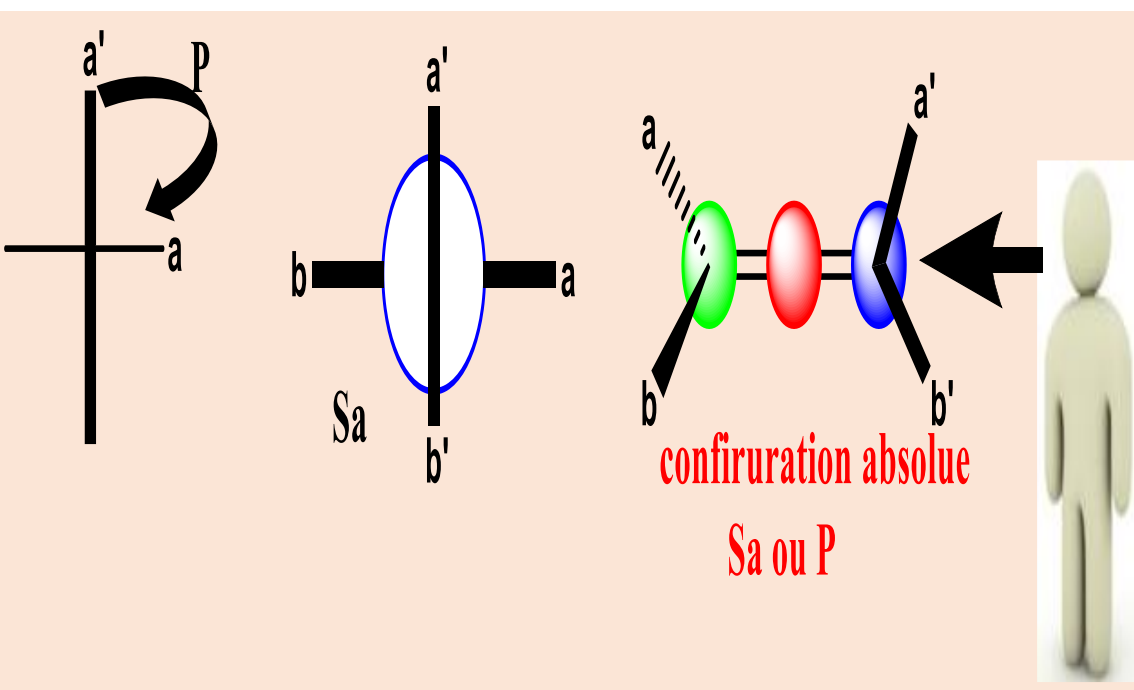
Ancienne configuration S
Nouvelle configuration Rn

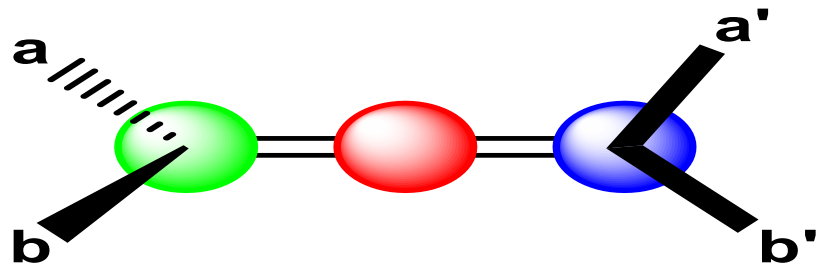
❖ Séréodescription Ra/Sa ou M/P: cas de la chiralité axiale



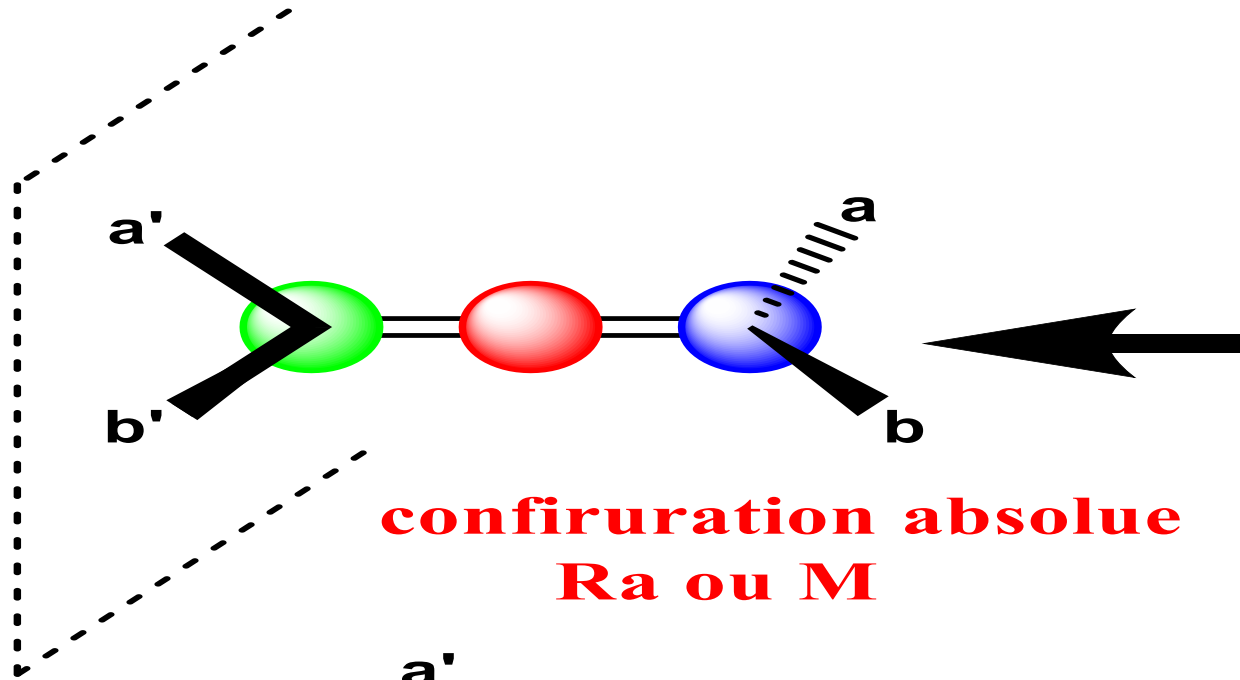
le proche précède l'éloigné.

- ✓ Respect des règles de CIP
- ✓ Les substituants que l'observateur voit sont classés $a > b$ selon CIP
- ✓ Les substituants que l'observateur ne voit pas sont classés $a' > b'$ selon CIP
- ✓ Si la séquence a, b et a' tourne dans le sens du déplacement des aiguilles d'une montre la configuration est dite " **Ra** "
- ✓ Si la séquence tourne dans le sens inverse la configuration est dite " **Sa** "
- ✓ "a" indique la nature axiale de la chiralité.
- ✓ $a = a'$ et/ou $b = b'$

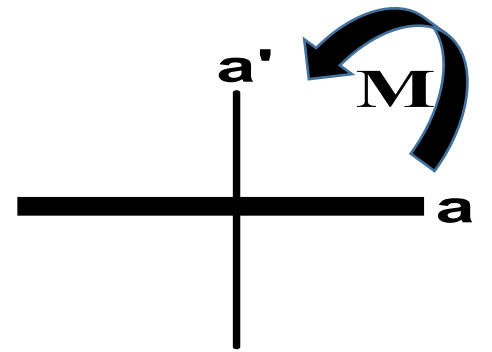
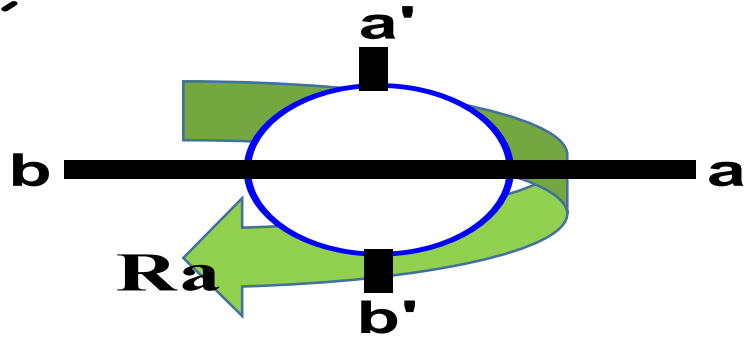




**confiruration absolue
Sa ou P**



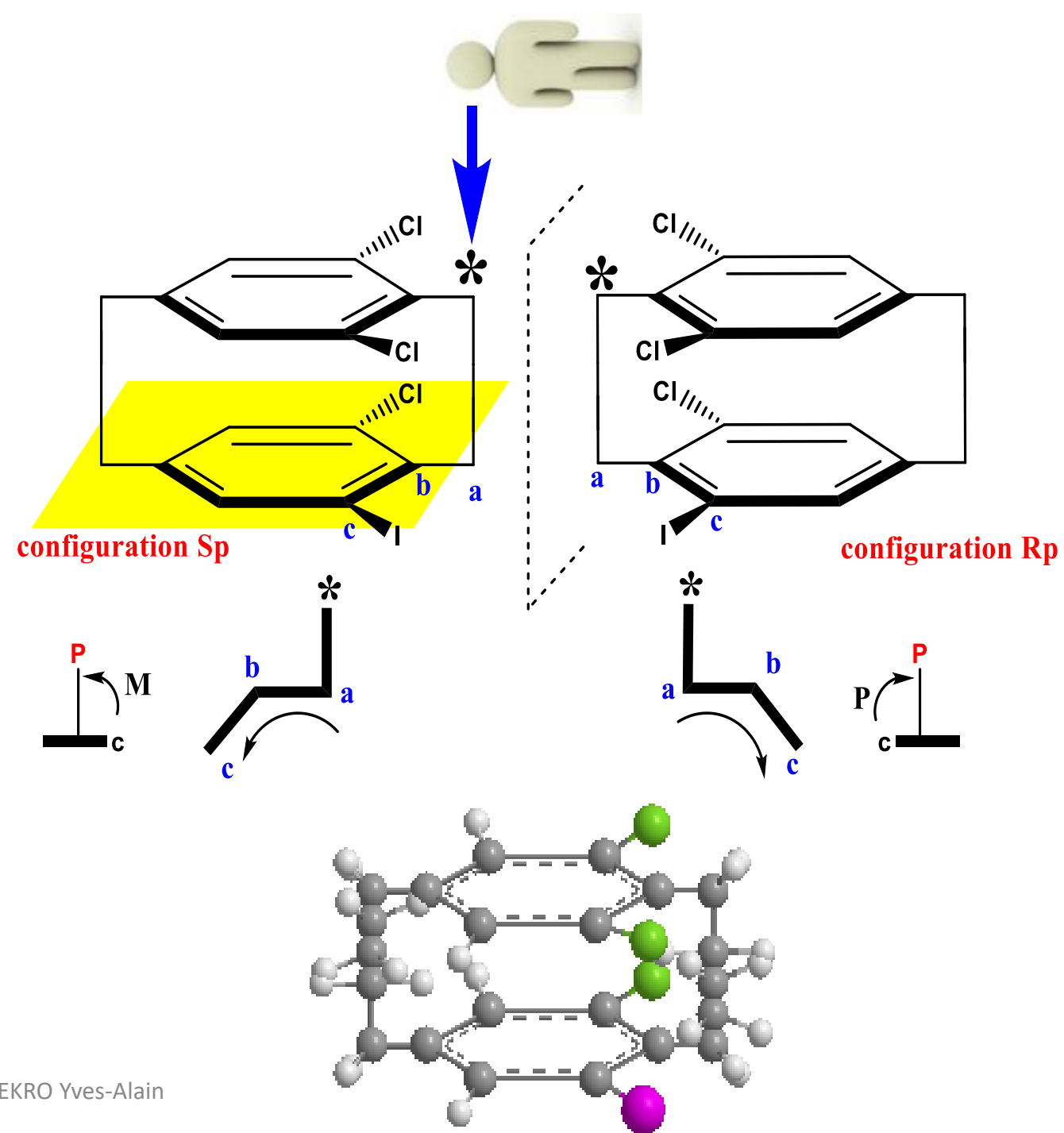
**confiruration absolue
Ra ou M**



❖ Stéréodescription Rp/Sp ou M/P: cas de la chiralité planaire

Exemple du [2,2]-paracyclophane substitué

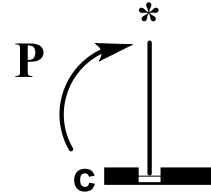
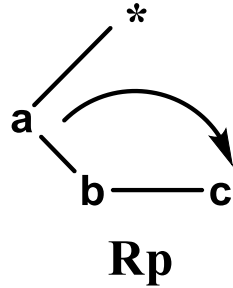
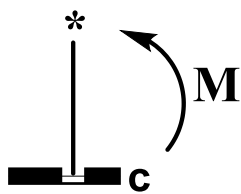
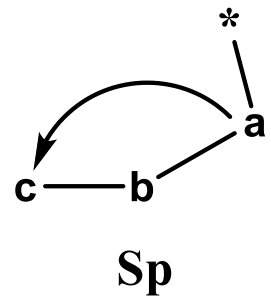
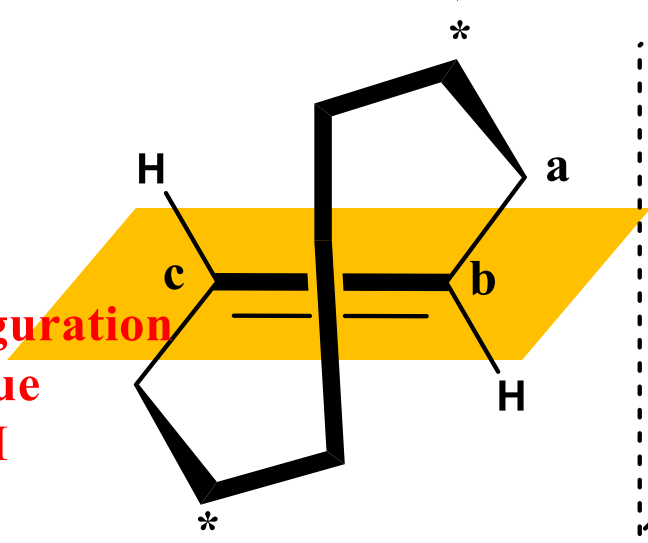
- ✓ Appliquer la systématique CIP
- ✓ Identifier le plan de chiralité qui est le noyau benzénique le plus substitué. En cas d'égalité c'est le noyau qui contient le substituant de plus haute priorité
- ✓ Rechercher l'atome hors du plan qui en est le plus proche, (en cas d'ambiguïté, on choisit celui qui est le plus proche du substituant prioritaire, cet atome sera le point d'observation (*).
- ✓ on note "a" l'atome directement lié au point d'observation, puis "b" et "c" les atomes qui suivent.
- ✓ Si la séquence a-b-c évolue dans le sens des aiguilles d'une montre la configuration absolue est Rp; et Sp dans le sens contraire,
- ✓ "p" indique la nature planaire de la chiralité



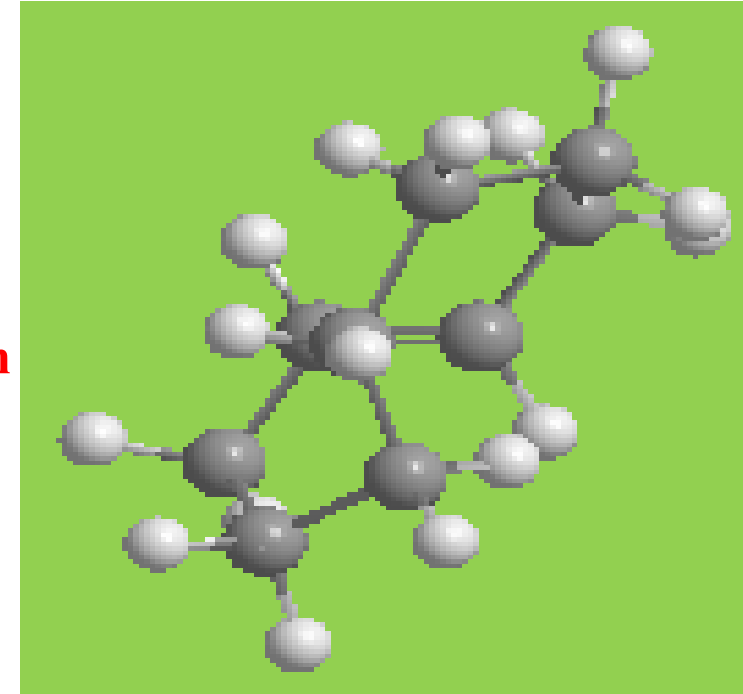
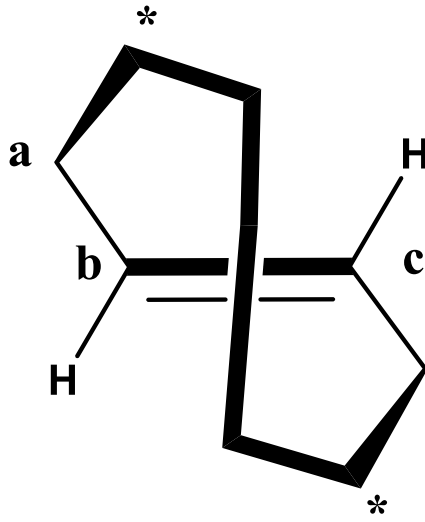
Exemple du E-cyclooctène



**configuration
absolue
Sp=M**

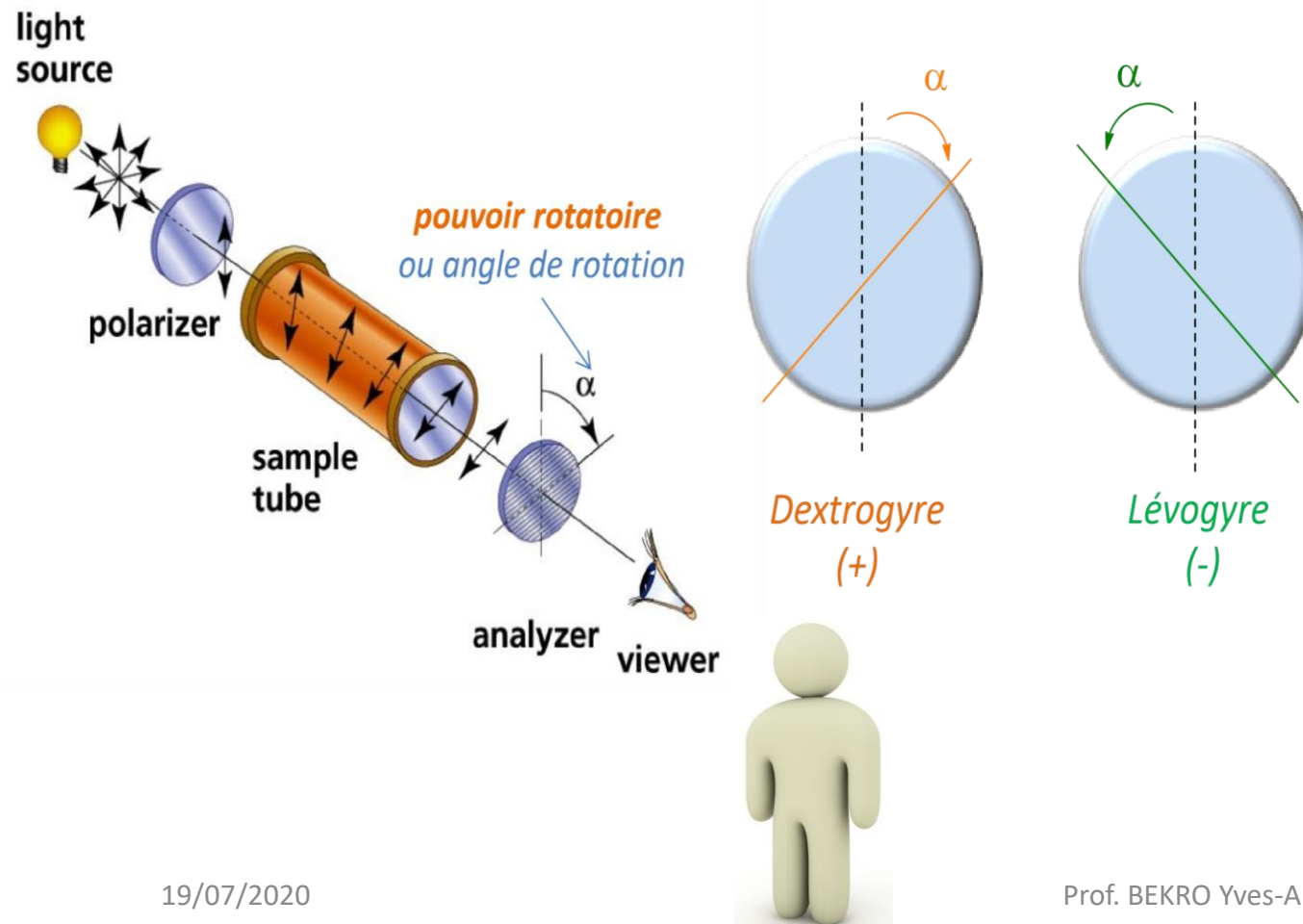


**configuration
absolue
Rp=P**



Pouvoir rotatoire (PR)

- ✓ Ce paramètre physique indique l'activité optique (AO) d'une entité moléculaire. Il permet de distinguer 2 énantiomères.
- ✓ PR = angle de déviation du plan de polarisation d'une lumière polarisée rectilignement
- ✓ AO = phénomène physique découlant de l'interaction de la lumière polarisée avec une entité moléculaire chirale



Par convention, si le plan de la lumière polarisée pivote :

- ❖ à droite, α est positif → substance **dextrogyre notée (+) ou (d)**
- ❖ à gauche, α est négatif → substance **lévoogyre notée (-) ou (l)**

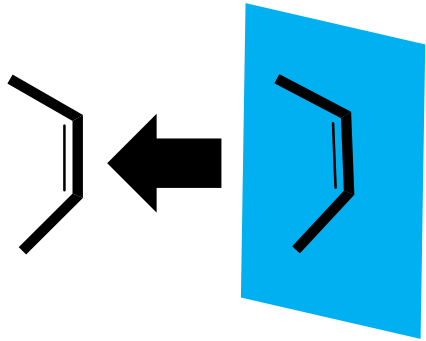
NB : le racémique est noté (\pm) ou (d,l)

IX. PROSTÉREOISOMÉRIE

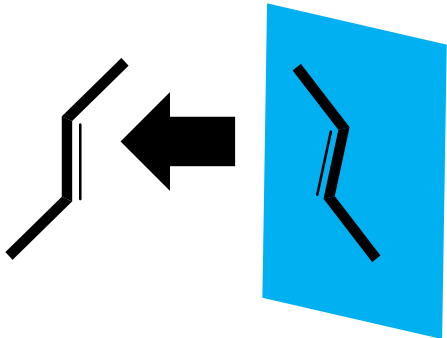
❖ Prostéréoisomérisie faciale

La chiralité en 2D est importante en chimie dans un plan.

Cas du (Z)- et (E)-but-2-ène



(Z)-but-2-ène et son image spéculaire sont parfaitement superposables par glissement dans le plan, Il est donc achiral



(E)-but-2-ène et son image spéculaire ne sont pas superposables par glissement dans le plan, il est donc chiral dans le plan

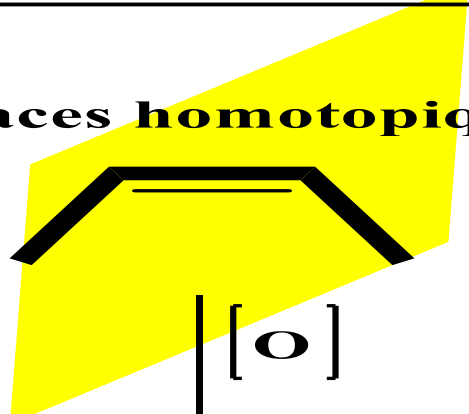


D'un point de vue chimique, la prostéréoisomérisie faciale implique que les deux faces du (E)-but-2-ène ne sont pas équivalentes, alors que celles du (Z)-but-2-ène sont parfaitement identiques vis-à-vis d'un réactif

Faces homotopique & énantiotopique

Cas de l'époxydation des diastéréomères du but-2-ène

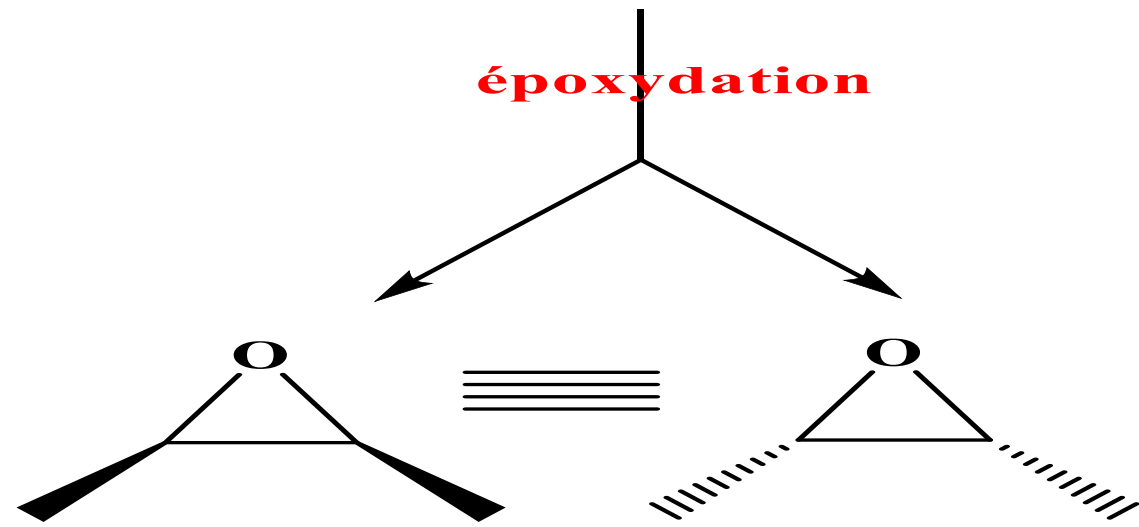
Faces homotopiques



[O]

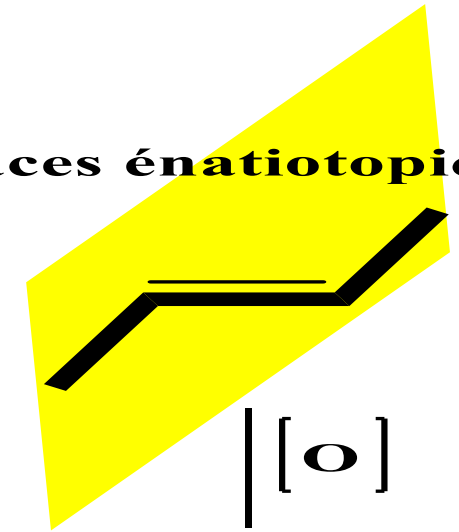
Attaque sur les
2 faces

époxydation



Epoxydes identiques
méso

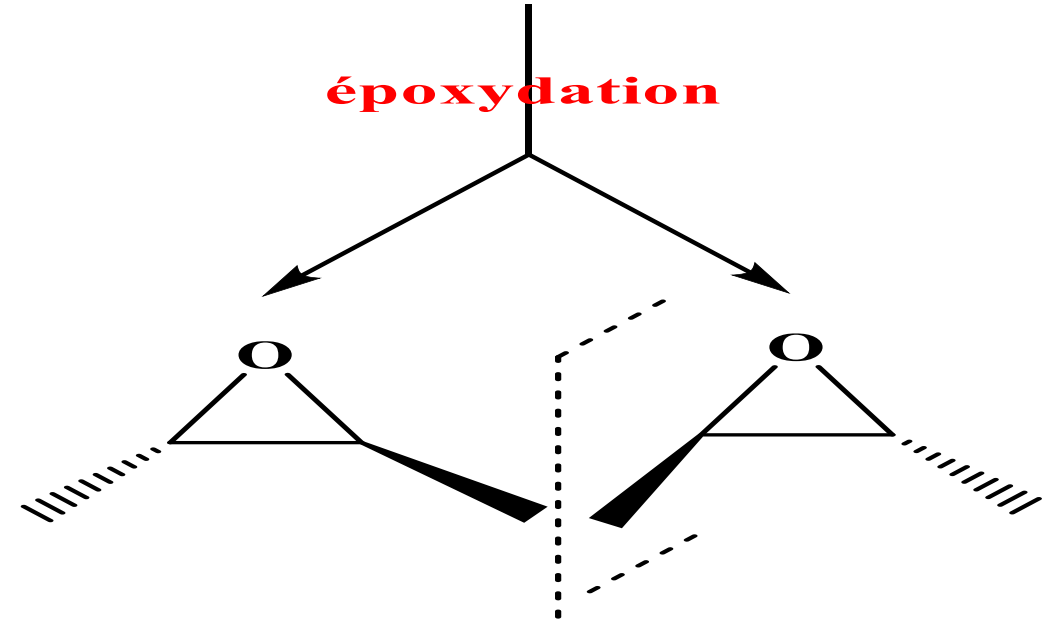
Faces énantiotopiques



[O]

Attaque sur les
2 faces

époxydation

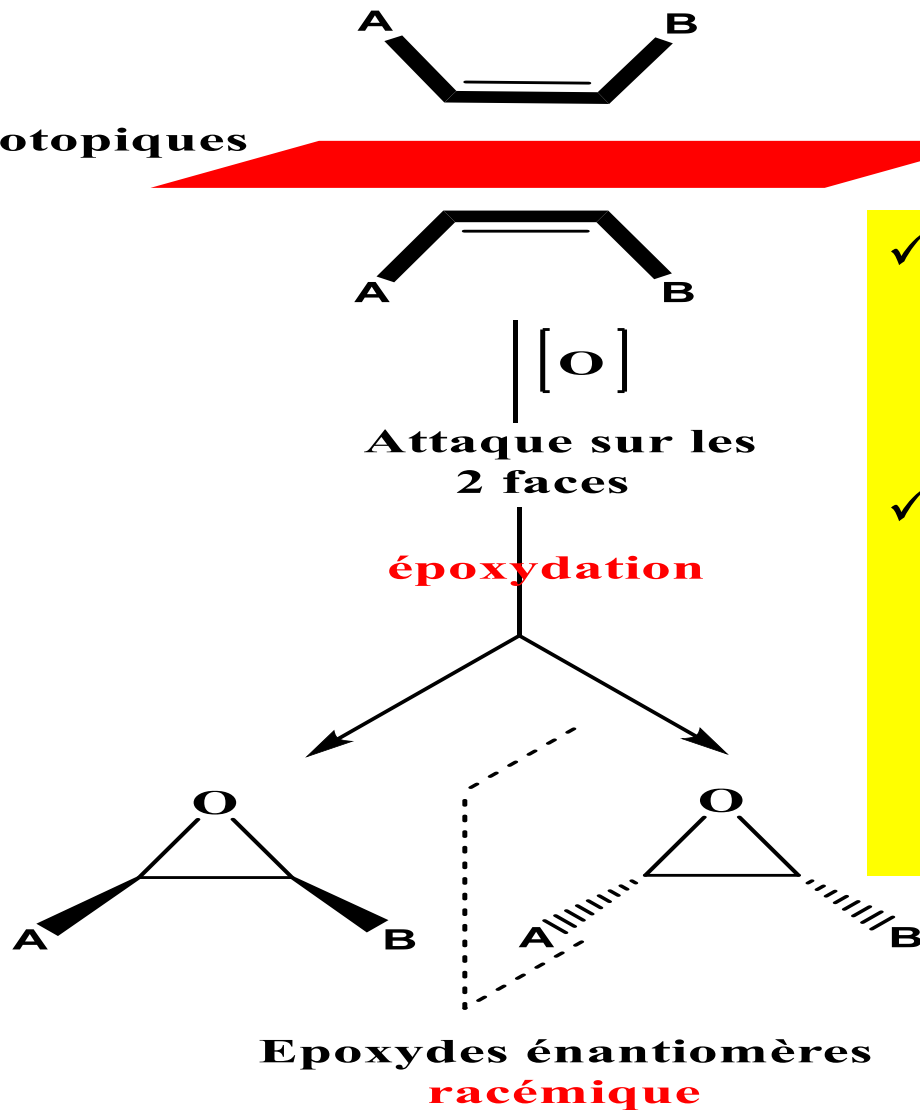


Epoxydes énantiomères
racémique

Cas de l'époxydation d'une oléfine à 2 faces énantiotopiques (non équivalentes)



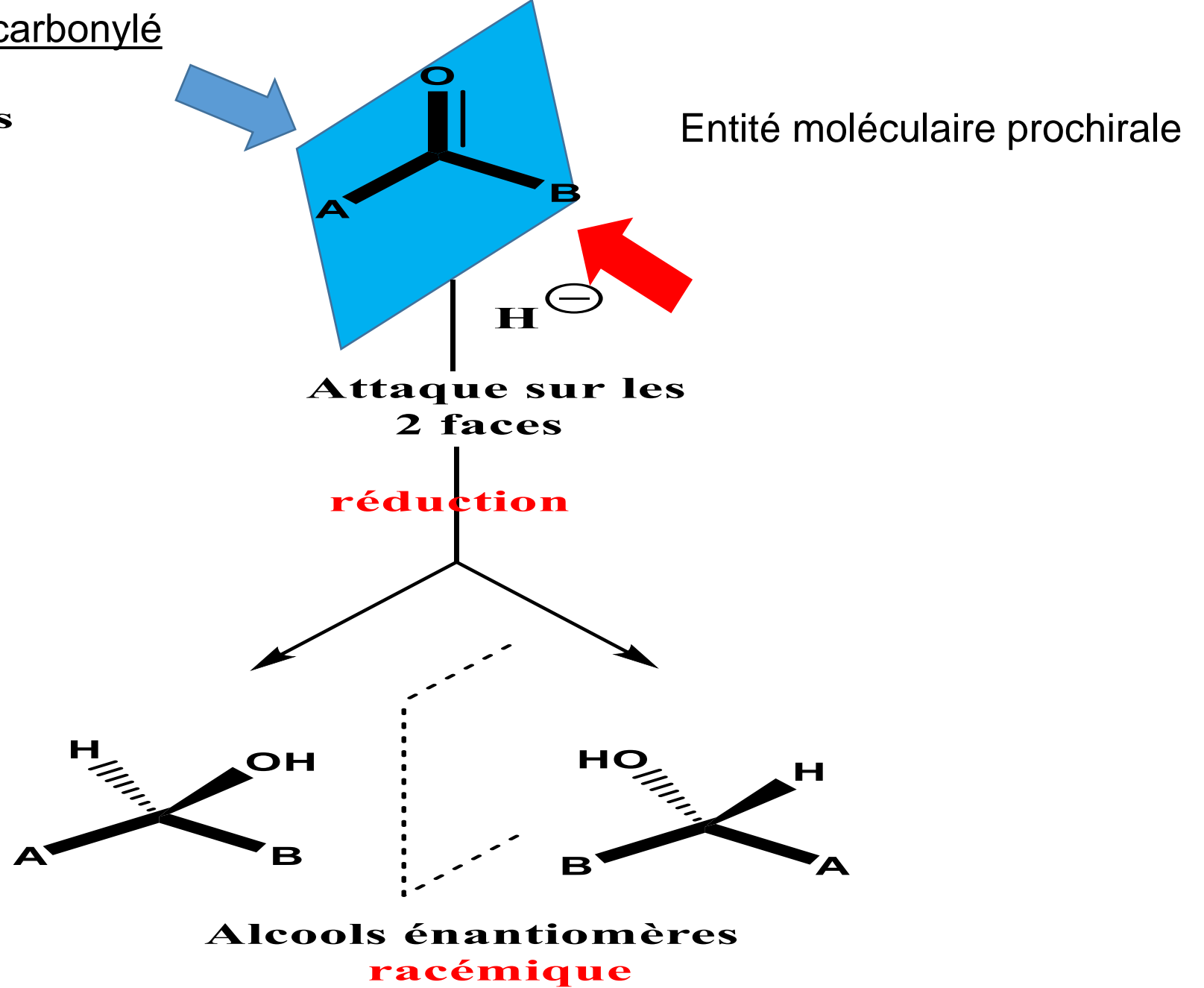
Faces énantiotopiques



- ✓ Deux faces sont **homotopiques** si l'attaque d'un réactif achiral sur l'une ou l'autre face conduit à des produits identiques.
- ✓ deux faces sont **énantiotopiques** si l'attaque d'un réactif achiral sur une face conduit au produit énantiomère du produit obtenu par l'attaque sur l'autre face. On dit alors que ces molécules sont **prochirales**.

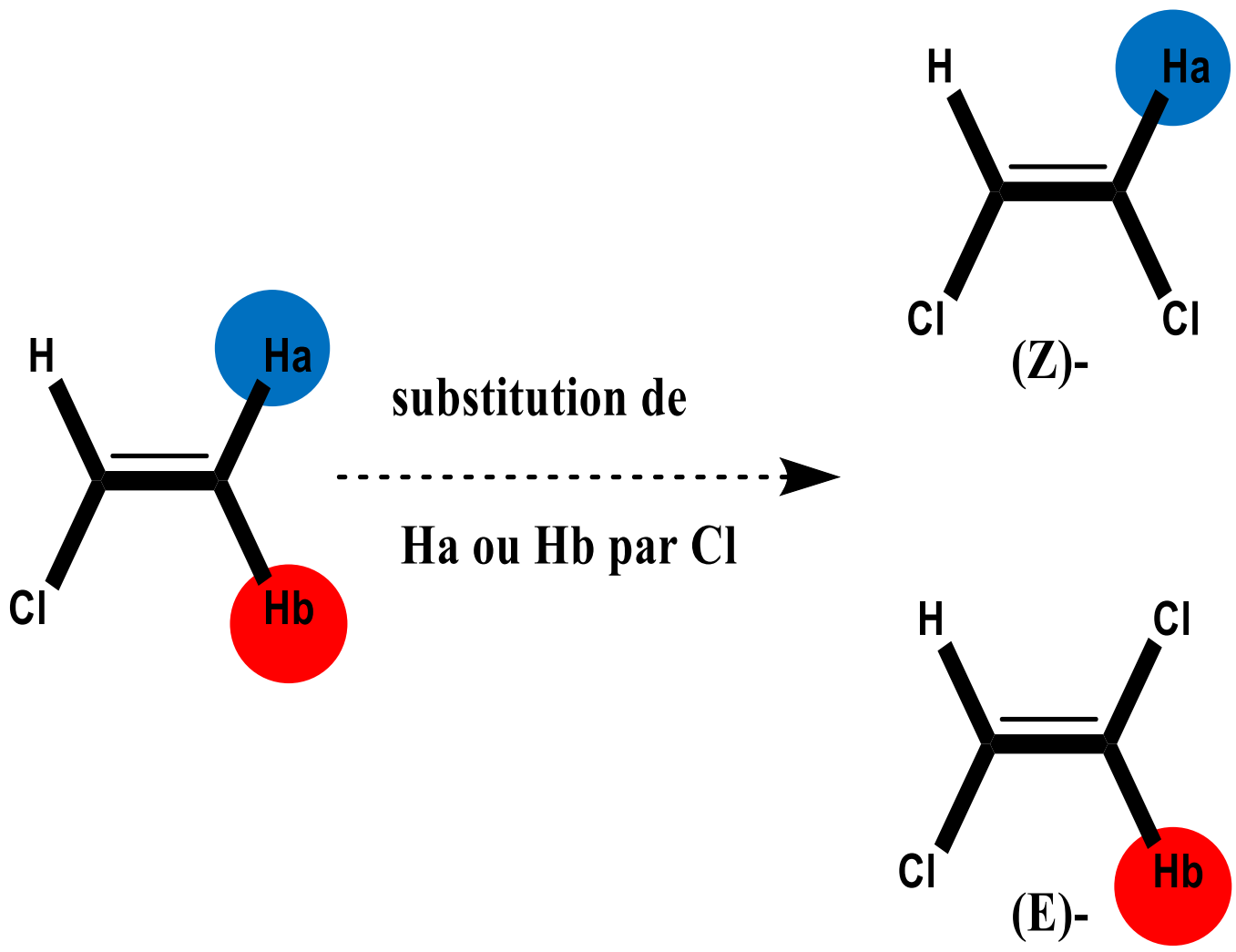
Cas d'une réduction d'un dérivé carbonyle

Faces énantiotopiques



❖ Prostéréogénie (ou prostéréotopie)

Cas d'une oléfine



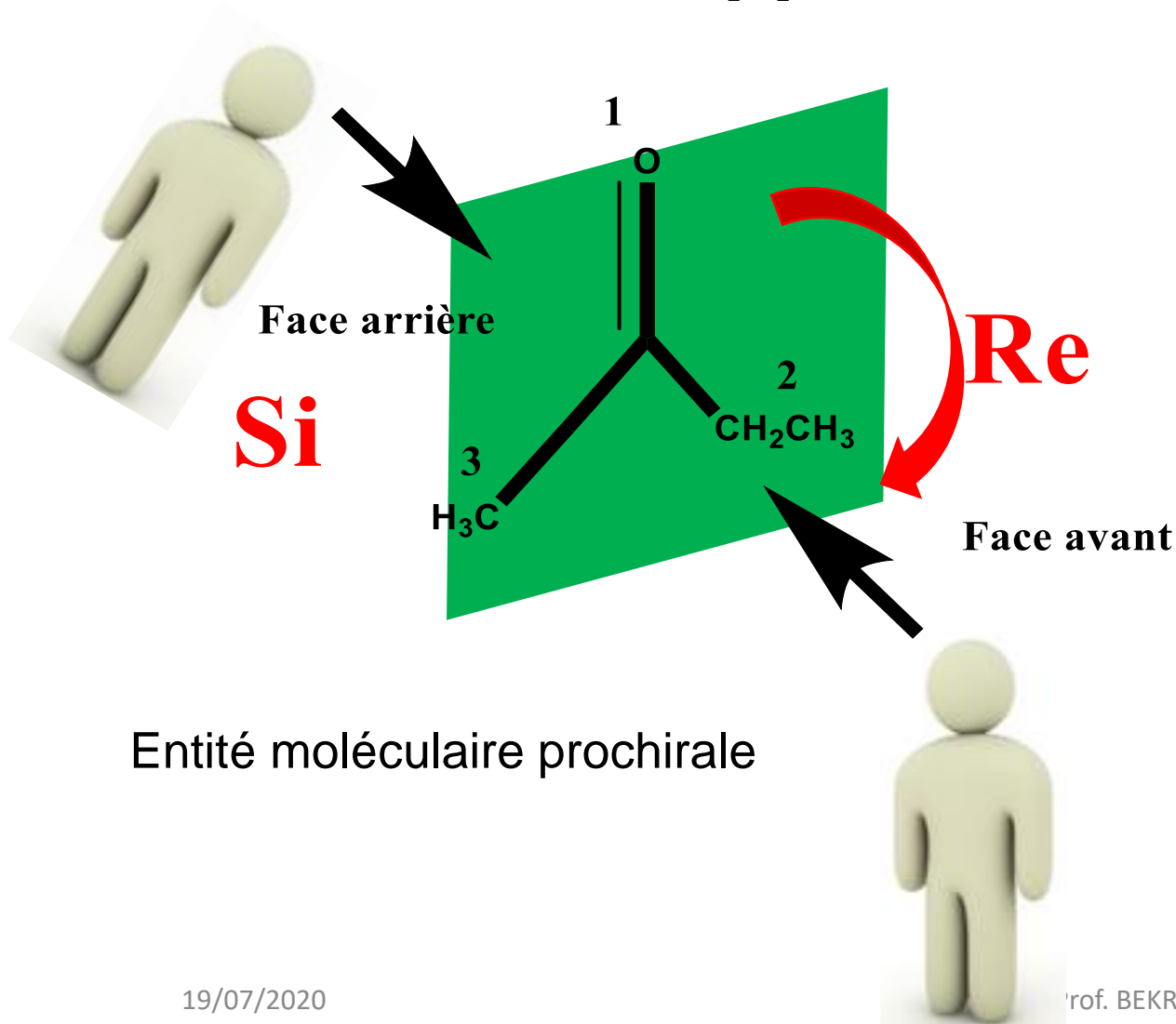
- ✓ Les 2 hydrogènes Ha et Hb sont dits **prostéréogènes** (ou **prostéréotopiques**) car leur substitution alternée par Cl donne naissance à 2 diastéréomères Z et E
- ✓ Les 2 hydrogènes Ha et Hb sont aussi dits **diastéréotopes**

Nomenclature CIP

Cas de la prostéréoisomérisie faciale



Faces énantiotopiques



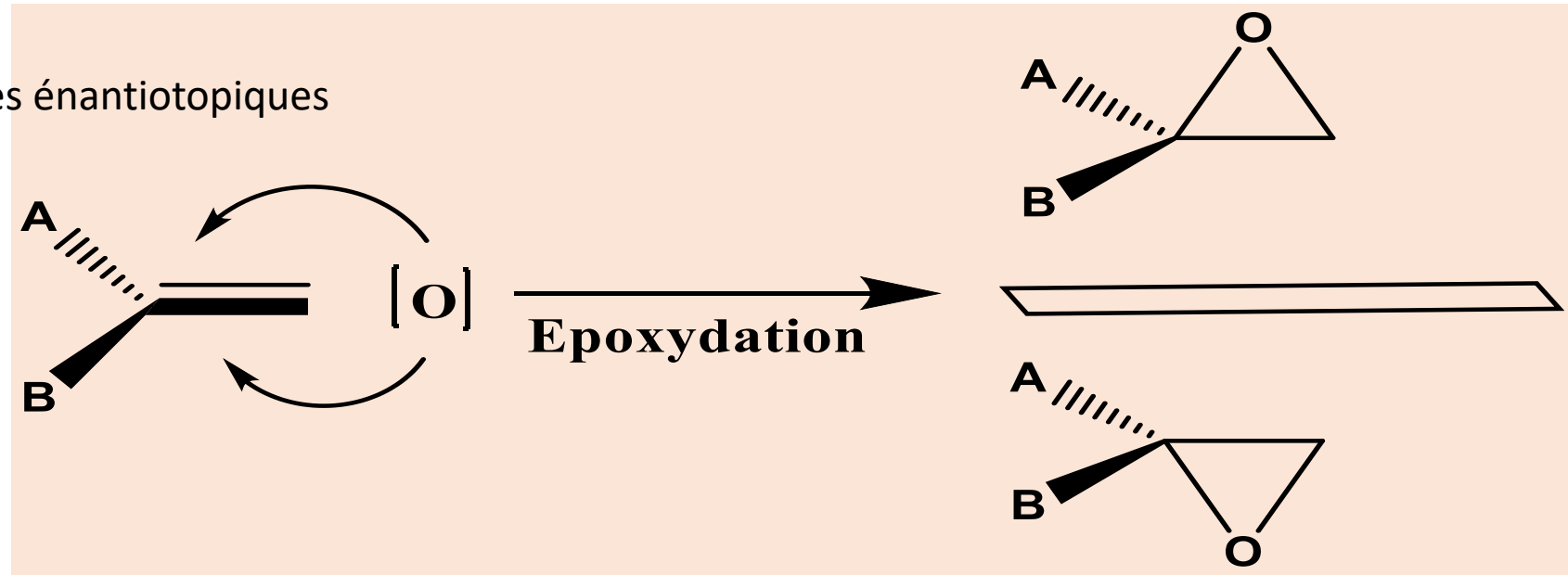
Les faces énantiotopiques d'une structure prochirale peuvent être nommées par la systématique CIP.

- ✓ Classer les substituants par ordre de priorité décroissante
- ✓ Attribuer le sens de rotation en observant la face à nommer:
 - Face **Re** suivant le sens des aiguilles d'une montre
 - Face **Si** suivant le sens inverse

Quelle conséquence en synthèses conventionnelle et synthèse asymétrique?

- ✓ En chimie de synthèse classique (conventionnelle), un réactif achiral ne reconnaît pas une face énantiotopique \rightarrow formation d'un racémique \rightarrow réaction non stéréosélective
- ✓ En synthèse asymétrique (énantiosélective), un réactif chiral reconnaît les faces énantiotopiques, donc pas de formation de racémique \rightarrow réaction stéréosélective (énantiosélective)

2 faces énantiotopiques



(a) synthèse conventionnelle



racémique (50:50)

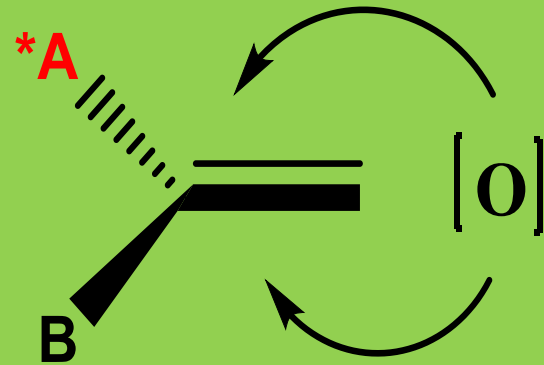
(b) synthèse asymétrique



~~50:50~~

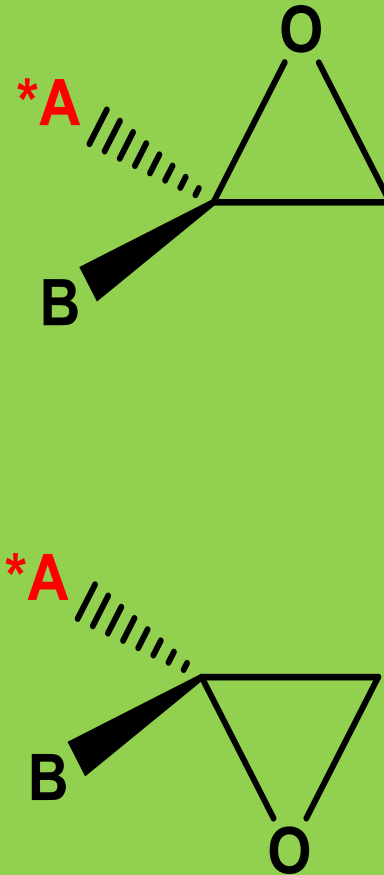
Faces diastéréotopiques: diastéréosélectivité

A* = auxiliaire chiral



2 faces diastéréotopiques

Epoxydation



Diastéréomères

\neq 50:50



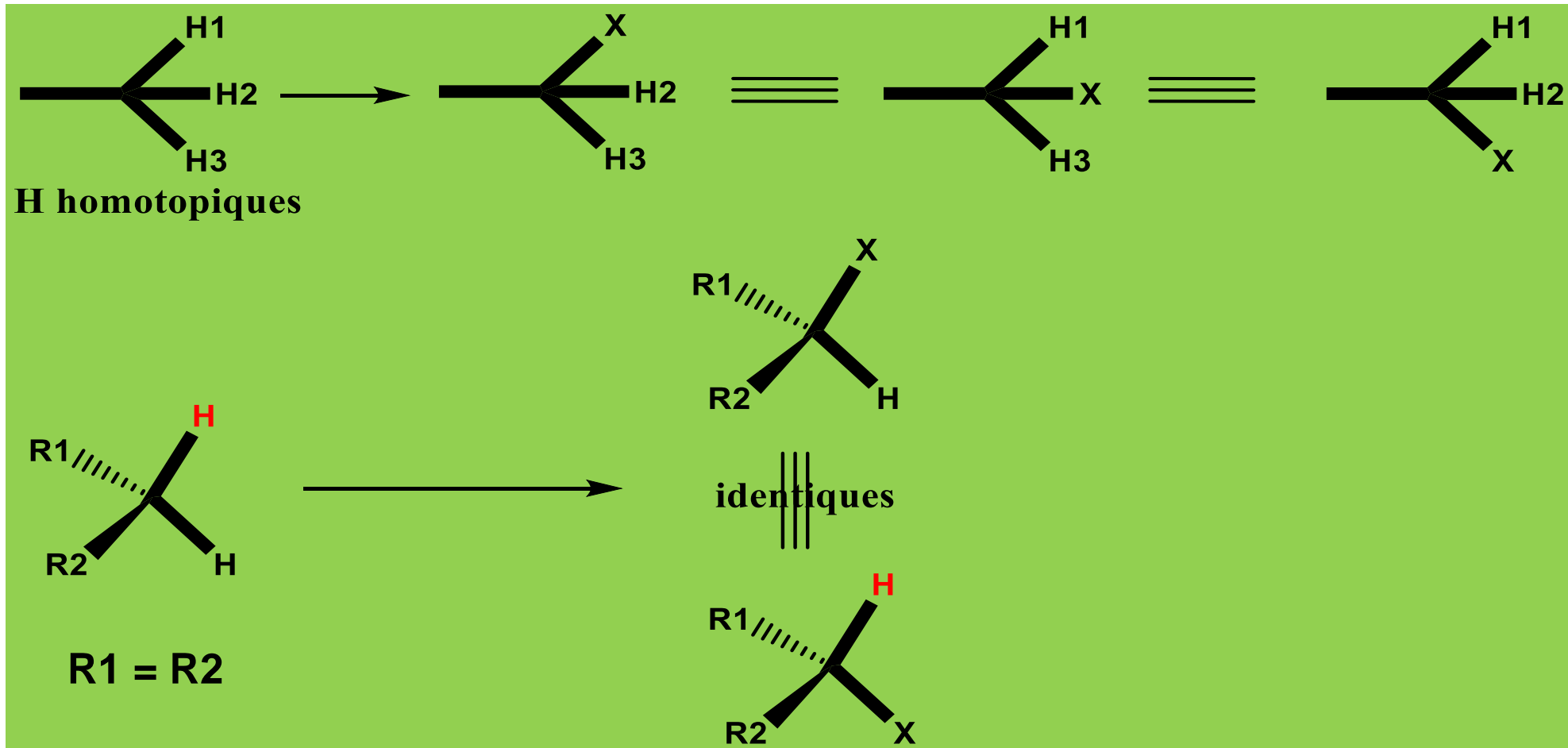
Réaction diastéréosélective

Prostéréoisomérisie de groupe

Elle concerne les faces d'une molécule plane, mais aussi les groupements identiques portés par une molécule tridimensionnelle.

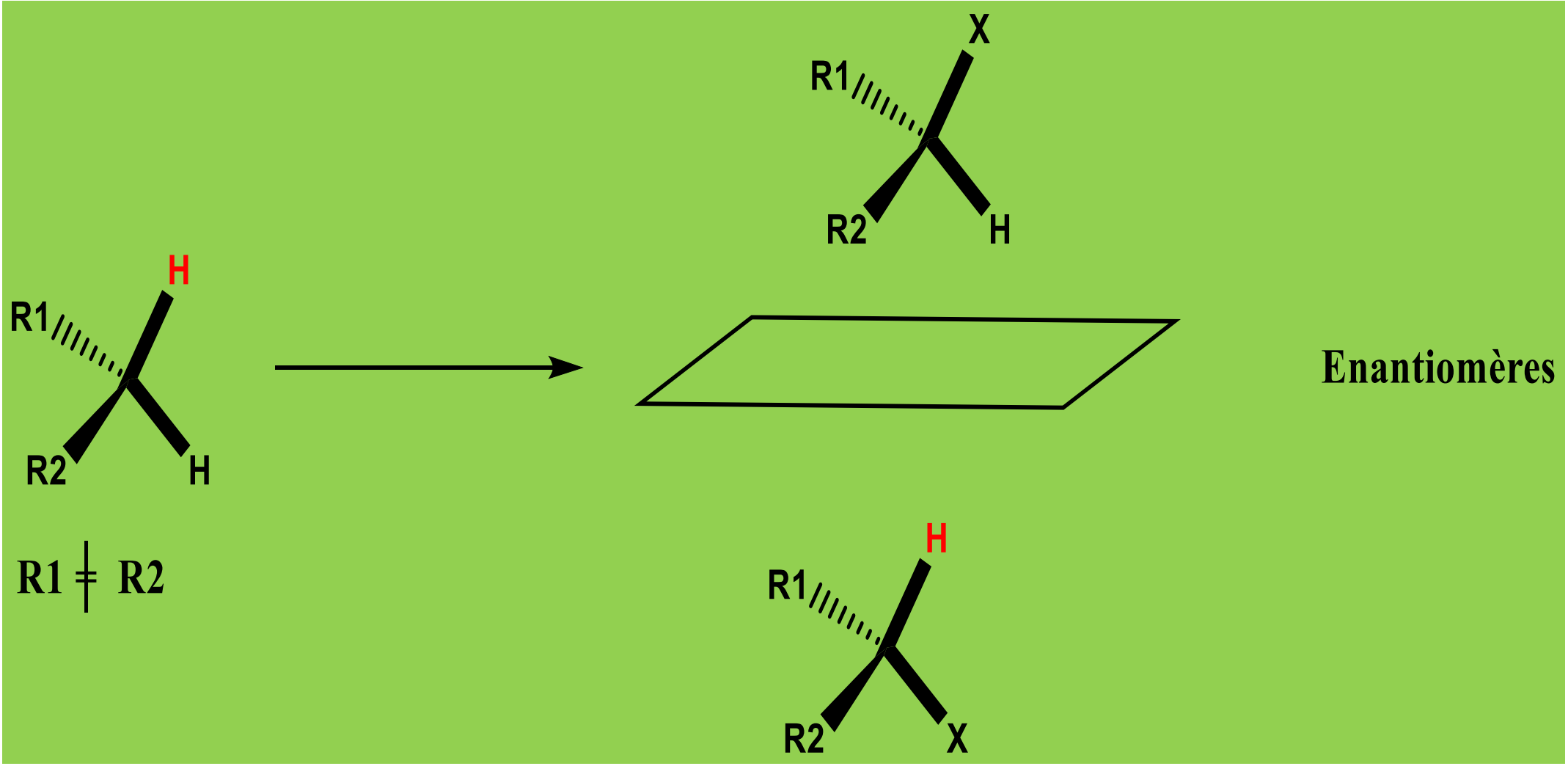
☐ Groupes homotopiques

✓ Critère de symétrie: 2 groupes sont homotopiques s'il existe une possibilité de les interchanger par une opération de symétrie C_n (opération de première espèce) ou de les substituer



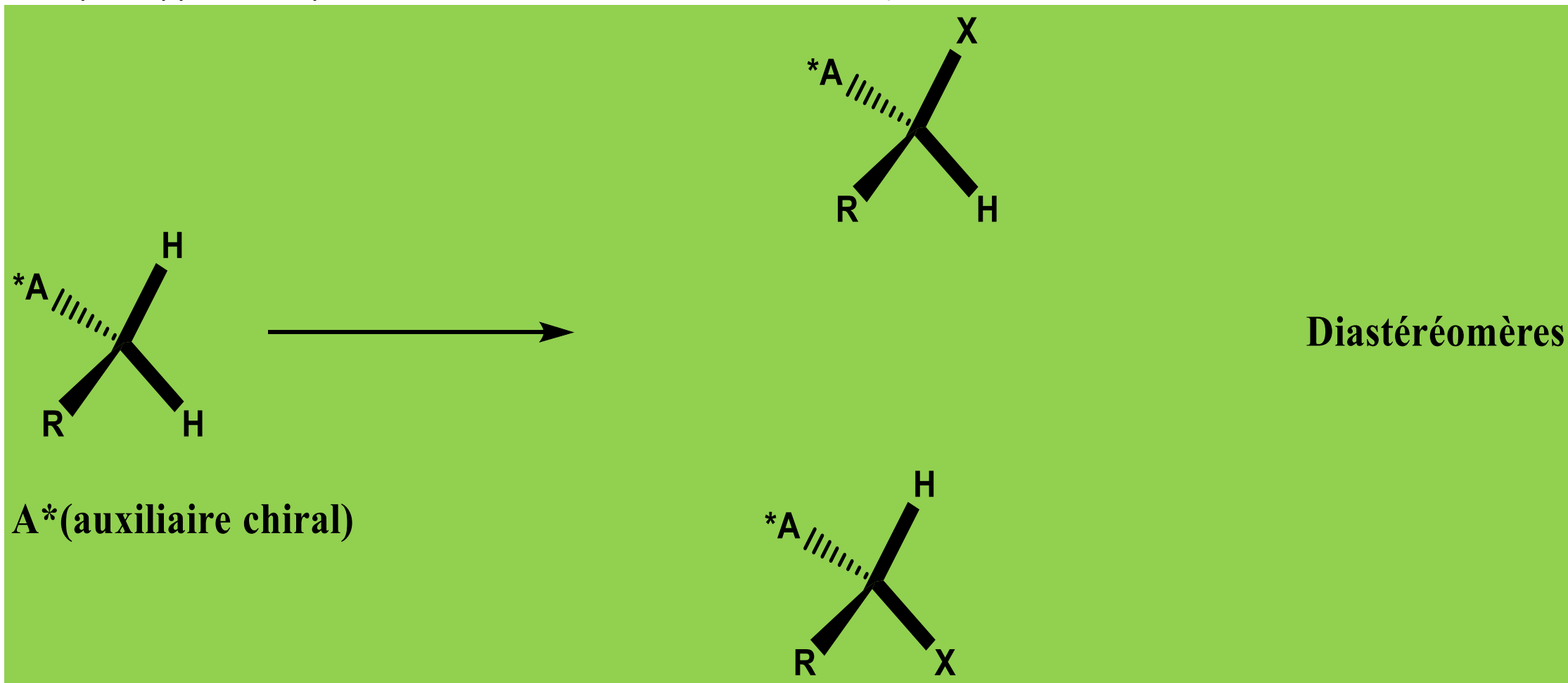
□ Groupes énantiotopiques

✓ Critère de symétrie: 2 groupes sont énantiotopiques s'il y a possibilité de les interchanger par une opération de symétrie de seconde espèce : symétrie par rapport à un plan σ S1, inversion i S2 ou rotation réflexion Sn.



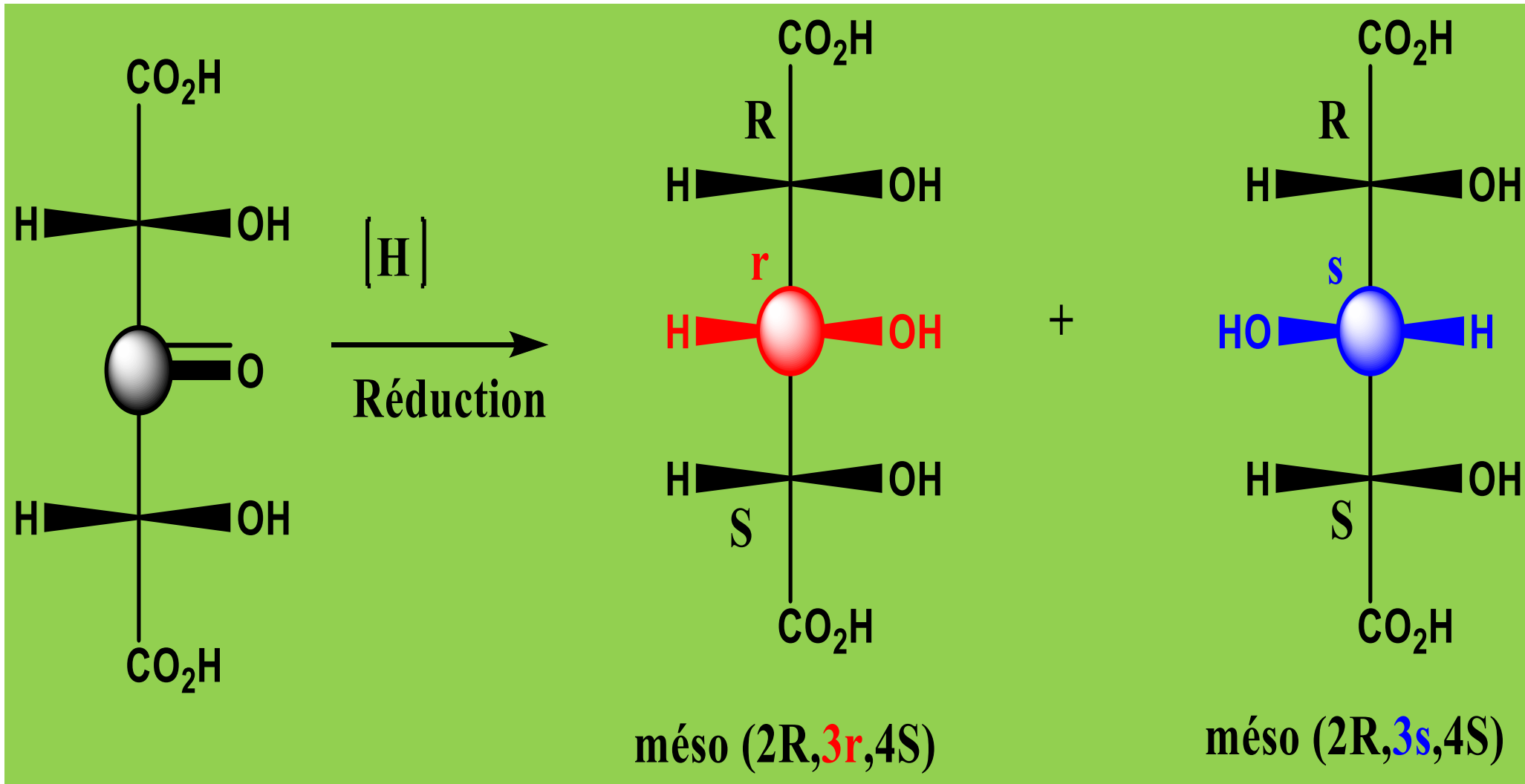
□ Groupes diastéréotopiques

- ✓ Les groupes sont dits diastéréotopiques quand la substitution de l'un ou l'autre des deux groupes donne 2 composés diastéréoisomères.
- ✓ Critère de symétrie: 2 groupes sont diastéréotopiques s'il n'y a pas de possibilité de les interchanger ni par une opération de symétrie de première espèce (rotation par rapport à un axe C_n), ni par une opération de symétrie de seconde espèce (symétrie par rapport à un plan σ , inversion i ou rotation-réflexion S_n).



X. Propseudoasymétrie

- Exemple de l'acide trihydroxyglutarique méso dont l'hydrogénation du C=O ne conduit pas à 2 énantiomères mais à 2 diastéréomères méso différents.



Nomenclature (re/si) de 2 faces d'un **centre pseudo chiral** ayant 2 groupements énantiomorphes (semblables mais différents c'est-à-dire ne pouvant pas se superposer)

