



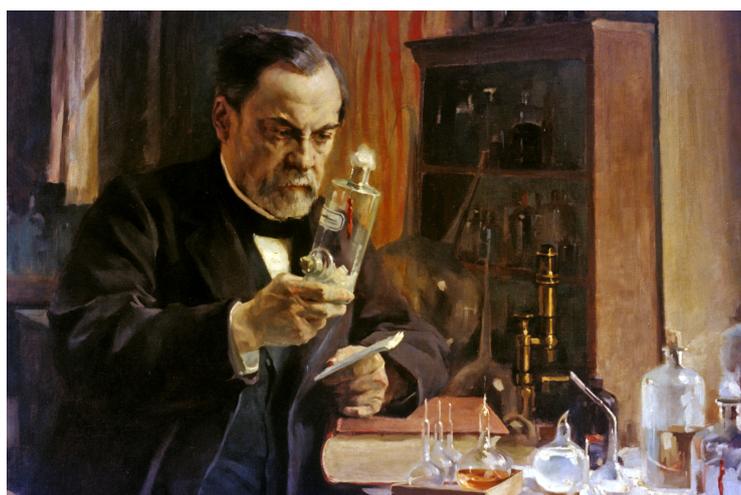
## Document de cours

# Révisions de PCSI : stéréochimie de configuration



## Table des matières

<b>1</b>	<b>Énantiomérie</b>	<b>2</b>
1.1	Configuration d'une molécule . . . . .	2
1.2	Chiralité . . . . .	3
1.3	Énantiomérie . . . . .	3
1.4	Atome de carbone asymétrique . . . . .	3
<b>2</b>	<b>Descripteurs stéréochimiques de Cahn, Ingold et Prelog</b>	<b>4</b>
2.1	Position du problème . . . . .	4
2.2	Descripteurs stéréochimiques <i>R</i> et <i>S</i> . . . . .	5
2.3	Règles séquentielles . . . . .	6
2.3.1	Règle de base . . . . .	6
2.3.2	Principe de l'exploration par rangs successifs . . . . .	6
2.3.3	Classement des triplets d'atomes . . . . .	6
2.3.4	Gestion des insaturations . . . . .	8
<b>3</b>	<b>Comparaison des propriétés physiques et chimiques de deux énantiomères</b>	<b>10</b>
3.1	Propriétés physiques usuelles . . . . .	10
3.2	Activité optique . . . . .	10
3.2.1	Pouvoir rotatoire . . . . .	10
3.2.2	Loi de BIOT . . . . .	11
3.2.3	Mélange racémique . . . . .	13
3.3	Propriétés chimiques comparées de deux énantiomères d'un couple . . . . .	13
<b>4</b>	<b>Diastéréométrie</b>	<b>15</b>
4.1	Définition . . . . .	15
4.2	Molécules possédant deux atomes de carbone asymétriques . . . . .	15
4.3	Deux atomes de carbone asymétriques : cas dégénéré . . . . .	16
4.4	Cas de <i>n</i> atomes de carbone asymétriques . . . . .	17
4.5	Diastéréométrie <i>cis-trans</i> engendrée par une double liaison C=C . . . . .	17
4.5.1	Présentation . . . . .	17
4.5.2	Descripteurs stéréochimiques <i>Z</i> et <i>E</i> . . . . .	17
4.6	Diastéréométrie <i>cis-trans</i> engendrée par les molécules cycliques . . . . .	18
4.7	Comparaison des propriétés physiques et chimiques de deux diastéréomères . . . . .	19
<b>5</b>	<b>Pour aller plus loin</b>	<b>20</b>
5.1	Énantiomérie et diastéréométrie en l'absence de carbone asymétrique ou de doubles liaisons . . . . .	20
5.2	Configuration ou conformation ? . . . . .	21
5.3	Obtenir des espèces chirales pures . . . . .	22
5.4	Cristallisation spontanée . . . . .	22
5.5	Première détermination d'une configuration absolue . . . . .	23



Louis PASTEUR (1822-1895) ([?])

**FIGURE 1** – Louis PASTEUR, avant de devenir célèbre par ses recherches en biologie et en médecine, installa sa notoriété scientifique dans le domaine de la chimie. Il découvrit la dissymétrie moléculaire à l'origine de la stéréochimie de configuration.

Les origines de la stéréochimie de configuration remontent à la découverte par le physicien français MALUS de la lumière polarisée plane en 1809. BIOT en 1812, suivant une observation antérieure de ARAGO en 1811, découvre qu'une lame de quartz, taillée perpendiculairement à l'axe de son cristal, fait tourner le plan de la lumière polarisée, mettant pour la première fois en évidence la notion de pouvoir rotatoire. C'est toutefois au génie de PASTEUR que l'on doit l'extension de cette découverte des cristaux aux molécules elles-mêmes, par l'analyse en 1848 des solutions du tartrate double de sodium et d'ammonium issus de tonneaux de vins. En 1860, réalisant l'analogie entre cristaux et molécules, PASTEUR associe la propriété physique de faire tourner le plan de polarisation de la lumière à la structure moléculaire : la possibilité de faire tourner le plan de polarisation de la lumière est associée à une dissymétrie, c'est-à-dire à une non identité du cristal ou d'une molécule avec son image dans un miroir. Nous abordons dans ce chapitre la notion de molécule non superposable à son image dans un miroir et développons les conséquences physiques et structurales.

## 1 Énantiométrie

### 1.1 Configuration d'une molécule

#### Définition – Configuration

On appelle configuration d'une molécule l'arrangement spatial des atomes qui distingue les stéréoisomères (isomères de même constitution), dont l'isométrie n'est pas due à des différences de conformation. Deux configurations différentes d'une même molécule sont liées par une relation de **stéréochimie de configuration**.

Autrement dit, pour que deux structures soient des stéréoisomères de configuration, il faut

- ▶ que l'enchaînement des atomes soit le même (même « connectivité » par des liaisons ; elles ont la même formule semi-développée plane) ;
- ▶ que l'on ne puisse pas passer de l'une à l'autre par des rotations autour des liaisons simples.

Par exemple, les trois structures M1, M2 et M3 (figure 2) sont des stéréoisomères car leurs représentations semi-développées planes sont identiques.

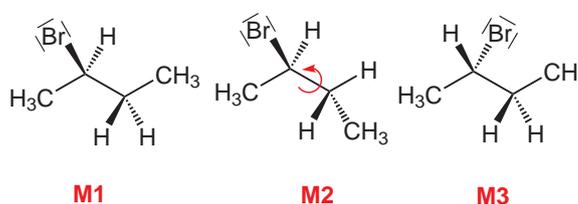


FIGURE 2 – Différents stéréoisomères ayant tous la même formule plane



La main droite et la main gauche sont images l'une de l'autre dans un miroir, et ne sont pas superposables

Les structures M1 et M2 sont des conformations différentes d'une même configuration de la molécule, puisqu'une rotation autour de la liaison simple C<sup>2</sup>-C<sup>3</sup> permet de superposer les deux structures. Par contre, les structures M1 et M3 ne sont jamais superposables, quelles que soient les rotations autour des liaisons simples. Elles ont donc des configurations différentes. Elles sont liées par une relation de stéréochimie de configuration.

## 1.2 Chiralité

### Définition – Espèce chimique chirale

Une entité **chirale** est une entité qui n'est pas superposable à son image dans un miroir (aussi appelée image spéculaire). Sinon elle est dite **achirale**. Par extension, l'espèce chimique constitué d'entités chirales est dite chirale.

La propriété d'un objet de ne pas être superposable à son image spéculaire existe à l'échelle macroscopique (une main droite, une chaussure gauche, etc. sont des objets chiraux<sup>1</sup>), mais aussi à l'échelle moléculaire : certaines molécules sont chirales comme la suite de ce cours le décrit.



### Sciences in english

**Chirality** – The geometric property of a rigid object (or spatial arrangement of points or atoms) of being non-superposable on its mirror image; such an object has no symmetry elements of the second kind (a mirror plane,  $\sigma = S_1$ , a centre of inversion,  $i = S_2$ , a rotation-reflection axis,  $S_{2n}$ ). If the object is superposable on its mirror image the object is described as being achiral. [?]

## 1.3 Énantiomérie

De part la définition de la chiralité, un objet et son image spéculaire qui lui est non superposable forment un couple. Les objets sont alors qualifiés d'énantiomorphes l'un de l'autre. Dans le cas où ces objets sont des molécules, le terme approprié est alors **énantiomères**.

### Définition – Énantiomères

Le qualificatif **énantiomères** est attribué à un couple d'entités qui sont images spéculaires l'une de l'autre et qui ne sont pas superposables.

Les deux espèces chimiques énantiomères d'un couple sont liées par une relation d'isomérisie appelée **énantiomérisie**.

### Propriété – Éléments de symétrie

Les molécules possédant un plan de symétrie ou un centre de symétrie sont achirales.



### Sciences in english

**Enantiomer** – One of a pair of molecular entities which are mirror images of each other and non-superposable. [?]

Une molécule qui possède un axe de rotation-réflexion est aussi achirale. Un axe de rotation-réflexion  $S_n$  est un axe pour lequel, à l'issue d'une rotation d'un angle de  $2\pi/n$  suivie d'une réflexion par un plan orthogonal à l'axe, laisse la molécule inchangée.

## 1.4 Atome de carbone asymétrique

En 1874, VAN'T HOFF identifie qu'un atome de carbone dont la géométrie s'inscrit dans un tétraèdre, liés à quatre atomes ou groupes différents d'atomes n'est pas superposable à son image spéculaire.

### Définition – Atome de carbone asymétrique

On appelle atome de carbone asymétrique un atome de carbone lié à quatre atomes ou groupes d'atomes différents.



### Sciences in english

**Asymmetric carbon atom** – The traditional name (van't Hoff) for a carbon atom that is attached to four different entities (atoms or groups), e.g. Cabcd. [?]

### Propriété

Une molécule possédant **un seul** atome de carbone asymétrique est chirale. Elle est un des deux énantiomères d'un couple.

Un premier exemple de molécule contenant un atome de carbone asymétrique<sup>2</sup> est le bromochlorofluorométhane  $\text{CHFCIBr}$ , représenté **figure 3**. L'atome de carbone de cette molécule est tétraédrique et est lié à quatre atomes différents (H, F, Cl et Br). De la même manière, le butan-2-ol possède un atome de carbone asymétrique, noté d'un astérisque, qui est lié aux atomes ou groupes d'atomes H, OH,  $\text{CH}_3$  et  $\text{C}_2\text{H}_5$ . Pour chacune de ces

1. Du grec *cheir*, la main.

2. L'usage du terme d'« atome de carbone chiral » est déconseillé car la chiralité est une propriété non pas locale, mais d'un objet dans son ensemble.

deux molécules, l'opération consistant à réaliser leur image dans un miroir les transforme en une autre molécule, qui ne leur est pas superposable.

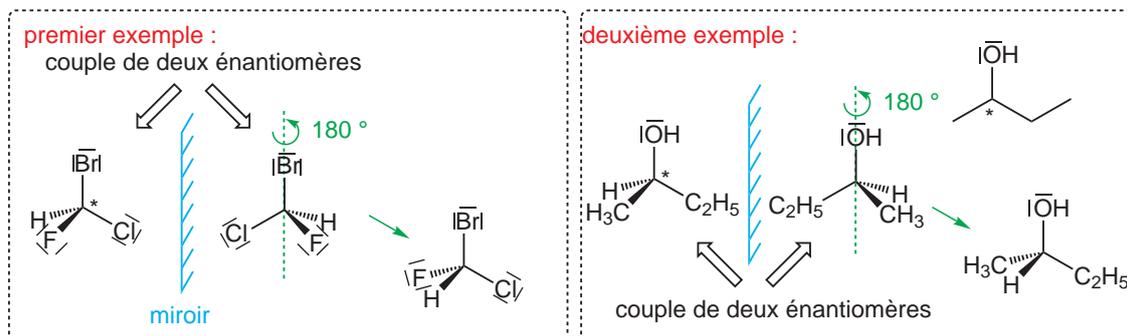


FIGURE 3 – Représentation de Cram d'un bromochlorofluorométhane et de son image spéculaire, ainsi que d'un butan-2-ol et de son image spéculaire

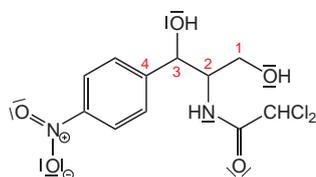


FIGURE 4 – Formule topologique plane du chloramphénicol

### Exercice

Au début des années 1950, la demande en chloramphénicol, un antibiotique à large spectre a considérablement augmenté. Désigner les atomes de carbone asymétriques de cette molécule, représentée en formule topologique plane sur la figure 4.

### Réponse

Les atomes de carbone  $C^2$  et  $C^3$  sont des atomes liés à quatre groupes d'atomes différents : ils sont asymétriques. Les atomes de carbone  $C^1$  ou celui du groupe  $CHCl_2$  sont liés à au moins deux groupes identiques ( $H, H$  ou  $Cl, Cl$ ), et les autres atomes de carbone ne sont liés qu'à trois atomes ou groupes d'atomes.

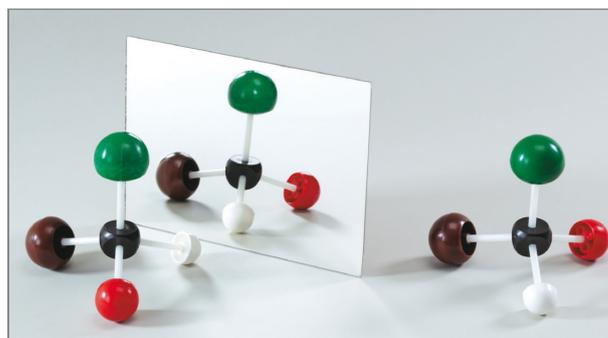


FIGURE 5 – Molécule possédant un atome de carbone asymétrique et son image dans un miroir

## 2 Descripteurs stéréochimiques de Cahn, Ingold et Prelog

### 2.1 Position du problème

Les exemples du paragraphe précédent introduisent une première difficulté dans l'analyse des molécules chirales : il n'existe pas un seul mais deux bromochlorofluorométhane. On peut se demander comment les distinguer d'un point de vue expérimental. Imaginons qu'un expérimentateur possède dans deux récipients différents les deux échantillons distincts. Existe-t-il une ou plusieurs méthode d'analyse physico-chimique permettant de préciser quel récipient contient quelle espèce chimique ? Et afin d'éviter toute erreur dans des communications scientifiques, il faut élaborer une nomenclature non équivoque de désignation des énantiomères. La réponse à la première interrogation, d'ordre expérimentale, n'est venue que tardivement et sera développée dans la suite de ce chapitre. La question de la nomenclature peut par contre être développée immédiatement puis-

qu'il s'agit là d'une **convention**. Les règles associées à cette nomenclature sont dues aux chimistes CAHN, INGOLD et PRELOG qui les élaborèrent en 1966.

## 2.2 Descripteurs stéréochimiques *R* et *S*

Cette nomenclature, aussi appelée **règle de Cahn, Ingold et Prelog**, nécessite de suivre plusieurs étapes. Dans un premier temps, l'atome de carbone asymétrique est identifié par ses quatre substituants différents, notés ici *A*, *B*, *D* et *E*. La molécule est donc *CABDE*.

Souvent abrégée en « règle CIP ».

### Première étape

Les quatre substituants sont classés suivant un ordre décroissant de priorité, en respectant la *règle séquentielle* qui sera décrite par la suite. Ici, nous supposons que cette règle séquentielle a permis d'établir l'ordre de priorité  $A > B > D > E$  (où le symbole  $>$  signifie « prioritaire devant »).

### Deuxième étape

La molécule est observée selon l'axe de la liaison *C – E* (liaison entre l'atome de carbone et le groupe le moins prioritaire) le groupe *E* étant placé derrière l'atome de carbone (figure 6).

### Troisième étape

Une fois le bon sens d'observation déterminé, le descripteur stéréochimique (ou stéréodescripteur) est attribué à l'atome de carbone de la manière suivante :

- ▶ si la séquence  $A \rightarrow B \rightarrow D$  tourne dans le sens des aiguilles d'une montre, alors l'atome asymétrique est dit de **descripteur stéréochimique *R***,
- ▶ si la séquence  $A \rightarrow B \rightarrow D$  tourne dans le sens inverse des aiguilles d'une montre, alors l'atome asymétrique est dit de **descripteur stéréochimique *S***.

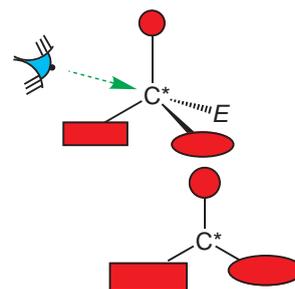


FIGURE 6 – Sens d'observation à respecter

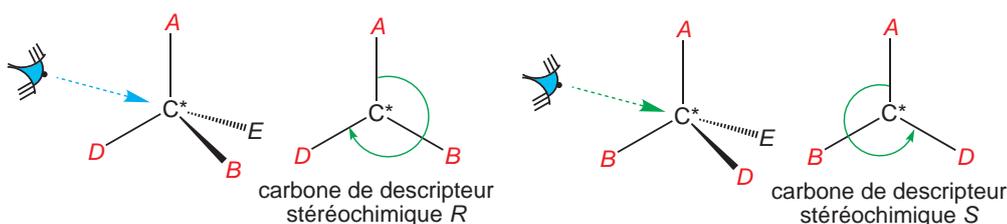


FIGURE 7 – Descripteur stéréochimique

La figure 7 illustre ces définitions.

### Quatrième étape

Le descripteur stéréochimique *R* ou *S* est une composante du nom de la molécule. Il est placé entre parenthèses, éventuellement précédé du numéro de l'atome de carbone asymétrique qu'il qualifie, et en préfixe au nom de la molécule. Ainsi par exemple, les (*R*)-bromochlorofluorométhane et (*S*)-bromochlorofluorométhane désignent deux molécules différentes. De la même manière, les (*2R, 3S*)-heptane-2,3-diol et (*2S, 3S*)-heptane-2,3-diol désignent deux molécules différentes.

## 2.3 Règles séquentielles

Notons qu'on rencontre très souvent la confusion entre les termes *configuration absolue* et *descripteur stéréochimique*. Le premier terme désigne la position des atomes dans l'espace de manière non équivoque, alors que le second désigne une convention de nomenclature. En dessinant une représentation dans l'espace d'une molécule, on précise sa configuration absolue. Son nom est quant à lui attribué par un descripteur stéréochimique.

Les règles séquentielles permettent de classer les quatre groupes d'atomes  $A$ ,  $B$ ,  $D$  et  $E$  liés à l'atome de carbone asymétrique souvent noté  $C^*$ .

### 2.3.1 Règle de base

#### Priorité entre deux atomes

Un atome est prioritaire devant un autre atome si son numéro atomique  $Z$  est le plus grand.

#### Remarque

Nous verrons plus loin qu'il faut aussi parfois classer un doublet libre. Alors, par convention, un doublet libre a la priorité d'un atome fictif de numéro atomique zéro.

#### Exemple

Pour les molécules de bromochlorofluorométhane, les quatre atomes substituants se classent selon l'ordre de priorité  $\text{Br} > \text{Cl} > \text{F} > \text{H}$  car leurs numéros atomiques sont respectivement  $Z = 35, 17, 9$  et  $1$ .

#### Exercice

Proposer une représentation de CRAM du ( $R$ )-bromochlorofluorométhane.

#### Réponse

Dans un premier temps, il est préférable de commencer par dessiner une géométrie tétraédrique autour de l'atome de carbone asymétrique (figure 8.a). Compte tenu de l'ordre de priorité  $\text{Br} > \text{Cl} > \text{F} > \text{H}$ , l'atome le moins prioritaire, ici l'atome d'hydrogène, est celui qui est placé en arrière de la feuille afin de pouvoir directement observer le reste de la molécule suivant l'axe conventionnellement choisi (figure 8.b). Enfin, les autres atomes sont placés de manière à ce que la séquence  $\text{Br} \rightarrow \text{Cl} \rightarrow \text{F}$  tourne dans le sens des aiguilles d'une montre (figure 8.c).

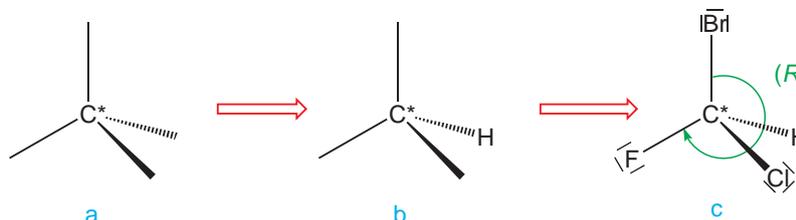


FIGURE 8 – Construction progressive du ( $R$ )-bromochlorofluorométhane

### 2.3.2 Principe de l'exploration par rangs successifs

Lorsque deux atomes attachés directement à un centre chiral sont identiques, on applique le principe d'exploration vers l'extérieur : si l'atome attaché directement au centre chiral ne permet pas de tirer de conclusion, on procède alors vers l'atome suivant, et si nécessaire vers le troisième et ainsi de suite. Ce principe est détaillé dans les paragraphes suivants.

### 2.3.3 Classement des triplets d'atomes

#### Définition – Rang d'un atome

On appelle rang (ou ordre)  $n$  d'un atome par rapport à un centre asymétrique le nombre de liaisons (simples ou multiples) qui les sépare.

#### Exemple

Dans le butan-2-ol  $\text{CH}_3\text{-CH}(\text{OH})\text{-CH}_2\text{-CH}_3$ , l'atome de carbone  $C^2$  est le centre asymétrique, les atomes de carbone  $C^1$  et  $C^3$  sont de rang 1 et l'atome de carbone  $C^4$  est de rang 2.

### Méthode – Classement des triplets

Si deux atomes identiques  $A$  et  $A'$  de rang 1 sont liés au centre asymétrique, leur classement s'effectue de la manière suivante : envisageons d'abord le cas où chacun est aussi lié à trois atomes ( $B^1, B^2, B^3$ ) et ( $B'^1, B'^2, B'^3$ ) de rang 2. Ces atomes sont classés entre eux par leur numéro atomique (on suppose ici  $B^1 \geq B^2 \geq B^3$  et  $B'^1 \geq B'^2 \geq B'^3$ ). Il faut alors comparer les trois atomes de rang 2 afin de déterminer l'ordre de priorité de l'atome de rang 1 (figure 9).

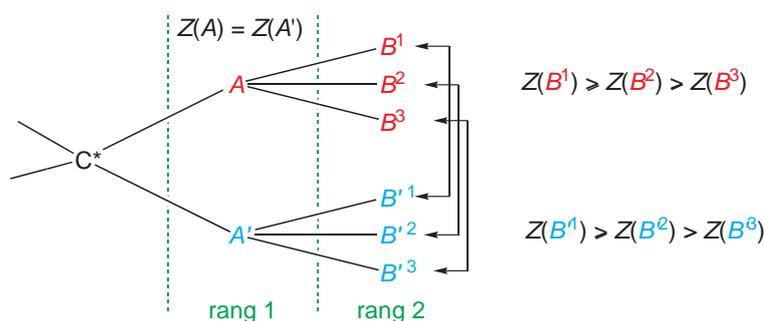
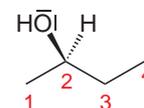


FIGURE 9 – Croissance en « arbre » d'une molécule dont on cherche l'ordre de priorité des atomes

- Si  $B^1 > B'^1$ , alors le triplet ( $B^1, B^2, B^3$ ) est prioritaire devant le triplet ( $B'^1, B'^2, B'^3$ ) et par voie de conséquence, l'atome  $A$  est prioritaire devant l'atome  $A'$ ; si  $B^1$  et  $B'^1$  sont identiques, il faut comparer  $B^2$  et  $B'^2$  comme suit;
- si  $B^2 > B'^2$ , alors le triplet ( $B^1, B^2, B^3$ ) est prioritaire devant le triplet ( $B'^1, B'^2, B'^3$ ) et par voie de conséquence, l'atome  $A$  est prioritaire devant l'atome  $A'$ ; si  $B^2$  et  $B'^2$  sont identiques, il faut comparer  $B^3$  et  $B'^3$  comme suit;
- si  $B^3 > B'^3$ , alors le triplet ( $B^1, B^2, B^3$ ) est prioritaire devant le triplet ( $B'^1, B'^2, B'^3$ ) et par voie de conséquence, l'atome  $A$  est prioritaire devant l'atome  $A'$ ; si  $B^3$  et  $B'^3$  sont identiques, les deux triplets sont identiques et il faut alors analyser le rang 3.

La méthode consistant à dessiner la molécule en plaçant tous les atomes de même rang sur une même verticale permet une détermination rapide et sûre des ordres de priorité.



### Exercice

Déterminer le descripteur stéréochimique de l'alcool présenté figure 10.

FIGURE 10 – Un butan-2-ol

### Réponse

Le rang 1 est complètement exploité, et permet d'attribuer les priorités 1 à l'oxygène et 4 à l'hydrogène. Il y a par contre indétermination au rang 1 des atomes de carbone  $C^1$  et  $C^3$ . Il faut donc développer les triplets de rang 2 de ces deux atomes. Le triplet ( $C, H, H$ ) est prioritaire devant le triplet ( $H, H, H$ ) car  $Z(C) > Z(H)$ , permettant d'attribuer ainsi la priorité 2 à l'atome de carbone  $C^3$  et la priorité 3 à l'atome de carbone  $C^1$ . L'application de la règle de priorité de CAHN, INGOLD et PRELOG permet alors de déterminer que l'alcool dessiné est le (*R*)-butan-2-ol.

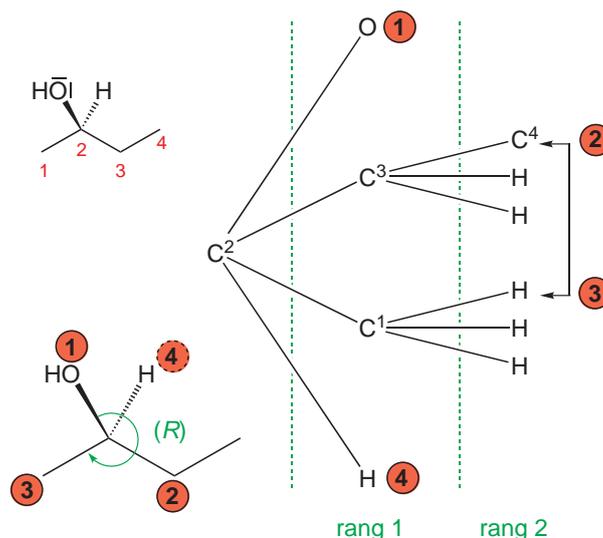


FIGURE 11 – Détermination du descripteur stéréochimique du carbone asymétrique d'un alcool

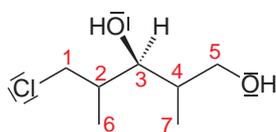


FIGURE 12 – Un alcool

**Exercice** Déterminer le descripteur stéréochimique de l'atome de carbone 3 de l'alcool présenté figure 12.

**Réponse** L'application de la règle de priorité de CAHN, INGOLD et PRELOG permet alors de déterminer que l'alcool dessiné est de descripteur stéréochimique (*S*).

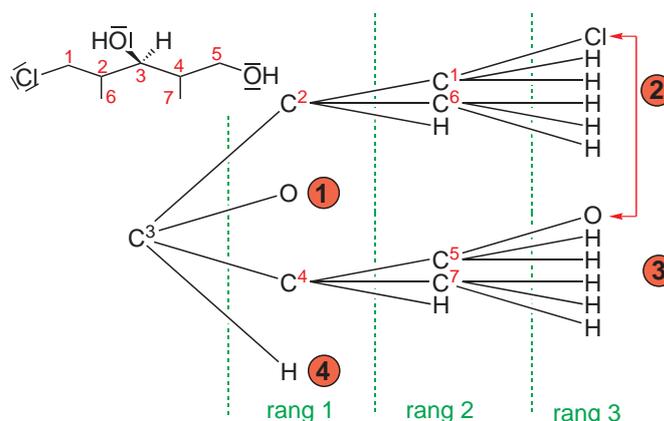


FIGURE 13 – Détermination du descripteur stéréochimique d'un carbone asymétrique

Tous les atomes d'un rang  $n$  donné doivent être complètement explorés avant de procéder à l'analyse de l'ordre  $n+1$ . Toutefois, lorsque la présence d'une voie d'exploration sur une autre a été établie pour un rang donné et ne permet pas de conclure, il faut continuer au rang suivant. Par exemple, pour la molécule proposée figure 14, le rang 1 permet d'attribuer le groupe le plus et le moins prioritaire. Les rangs 2 et 3 ne permettent pas de lever l'indétermination sur la priorité des atomes de carbone  $C^1$  et  $C^6$ . Il ne faut cependant pas développer la totalité du rang 4 : au rang 3, les triplets (Br,C,H) ont priorité devant les triplets (F,C,H). Il ne faut donc développer le rang 4 que pour les atomes de carbone des triplets (Br,C,H) du rang 3, ce qui permet de lever l'indétermination.

### 2.3.4 Gestion des insaturations

Les règles de CAHN, INGOLD et PRELOG ne s'adressent qu'à des atomes liés à quatre autres atomes (comparaison de triplets d'atomes). Afin de toujours pouvoir comparer des triplets d'atomes, il est nécessaire d'utiliser d'autres conventions.

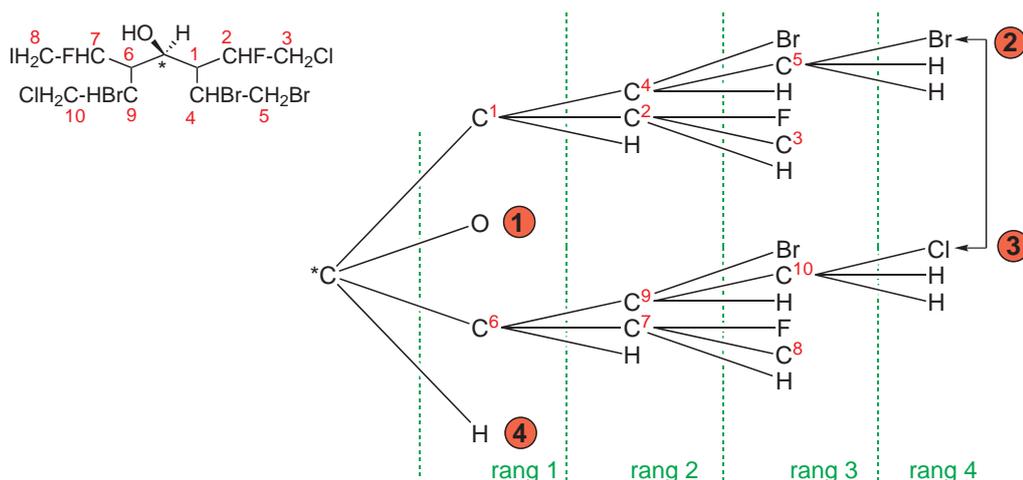


FIGURE 14 – Détermination du descripteur stéréochimique d'un carbone asymétrique d'une molécule

### • Doublets libres

On ne peut comparer que des triplets d'atomes entre eux. Ainsi, pour assurer la « tétravalence » de tous les atomes (en particulier oxygène et azote), les doublets libres sont considérés comme des atomes « fantômes » dont la priorité est celle d'un atome imaginaire de numéro atomique zéro.

### • Liaisons multiples

Par convention, chaque atome d'une liaison double est considéré comme étant lié à un atome « réplique » identique à l'atome qui lui est déjà lié. Cet atome « réplique » est noté entre parenthèses et est considéré comme lié à autant d'atomes fantômes nécessaire pour lui assurer une tétravalence. De la même manière, chaque atome d'une liaison triple est considéré comme étant lié à deux atomes « répliques » identiques à l'atome qui lui est déjà lié. Des exemples d'équivalences sont proposés figure 15.

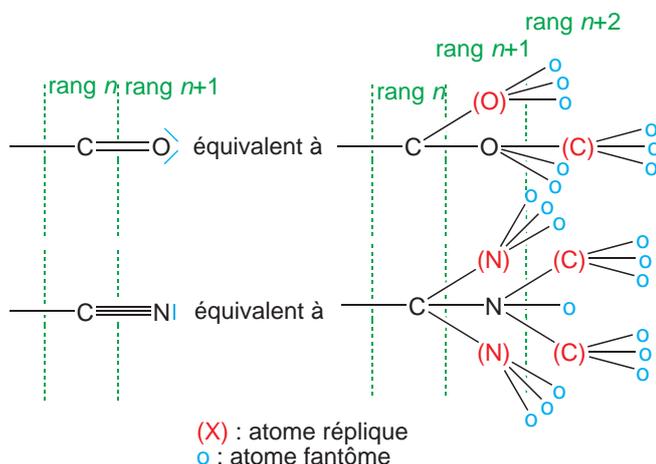
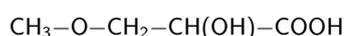


FIGURE 15 – Équivalence des groupes possédant des liaisons multiples

Autrement dit, si l'atome étudié est engagé dans une liaison double avec un atome d'oxygène, on considère pour les règles CIP que cet atome étudié est lié à deux atomes d'oxygène.

### Exercice

Dessiner et nommer les deux énantiomères de l'acide 2-hydroxy-3-méthoxypropanoïque (acide  $\beta$ -méthoxylactique) de formule semi-développée



**Réponse**

L'atome de carbone porteur du groupe hydroxyle  $-\text{OH}$  est le seul atome de carbone asymétrique de la molécule. L'ordre de priorité des quatre groupes substituant cet atome est proposé figure 16, permettant ainsi d'attribuer les descripteurs stéréochimiques  $R$  et  $S$  aux deux énantiomères.

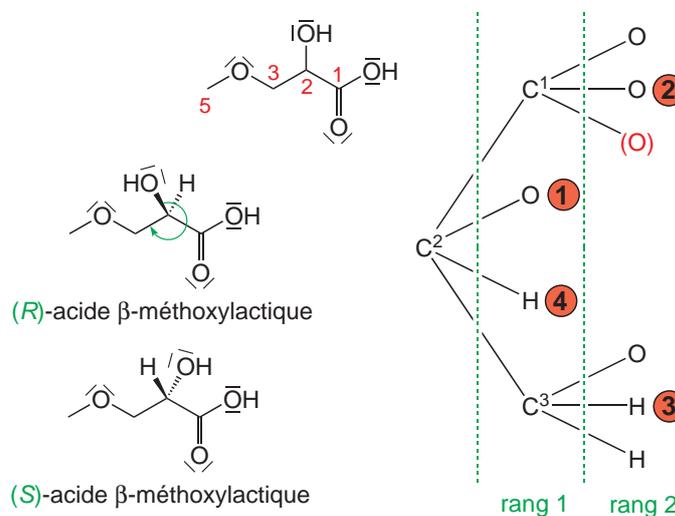


FIGURE 16 – Les deux énantiomères de l'acide 2-hydroxy-3-méthoxypropanoïque (acide  $\beta$ -méthoxylactique)

- **Cycles**

Ces règles supplémentaires permettent de gérer la plupart des cas rencontrés. Cependant, des cas plus particuliers (présence d'isotopes, groupes énantiomorphes, ...) peuvent apparaître, et les règles correspondantes seront alors présentées au cas par cas si nécessaire.

Dans le cas des cycles, chaque branche de la structure cyclique est coupée au point de branchement (l'endroit où elle revient sur elle-même) et on ajoute à cet atome un atome réplique complémentaire à l'extrémité de la chaîne qui résulte de cette déconnexion. Ainsi on a équivalence pour la règle séquentielle des structures présentées figure 17.

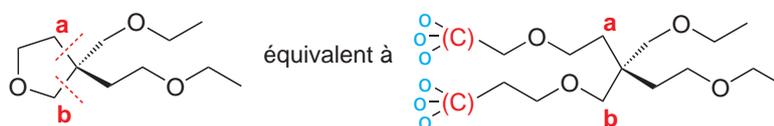


FIGURE 17 – Équivalence des groupes dans le cas des structures cycliques

## 3 Comparaison des propriétés physiques et chimiques de deux énantiomères

### 3.1 Propriétés physiques usuelles

La totalité des propriétés physiques usuelles de deux corps purs des énantiomères d'un couple (température de changement de phase, masse volumique, solubilité, etc.) sont identiques, ne serait-ce que parce que les distances interatomiques sont les mêmes dans les deux énantiomères. Plus généralement, les grandeurs physiques scalaires des énantiomères sont identiques, alors que celles qui dépendent de grandeurs vectorielles (comme par exemple la lumière polarisée), sont différentes.

### 3.2 Activité optique

#### 3.2.1 Pouvoir rotatoire

Dans le cadre de l'électromagnétisme, la lumière est modélisée notamment par un vecteur champ électrique  $\vec{E}$ .

Comme cela a été présenté au début de ce chapitre, BIOT découvrit en 1812 que des échantillons de matière pouvaient dévier le plan de polarisation d'une lumière polarisée

rectilignement. Ces échantillons sont qualifiés d'**optiquement actifs**. Une lumière polarisée rectilignement est telle que son vecteur champ électrique  $\vec{E}_i$ , est de la forme (dans un trièdre  $(\vec{u}_x, \vec{u}_y, \vec{u}_z)$ ) :

$$\vec{E}_i(z, t) = E_0 \cos(\omega t - kz) \vec{u}_x$$

où  $\omega$  et  $k$  sont des constantes,  $\vec{u}_z$  est la direction de propagation de la lumière et le plan  $(\vec{u}_x, \vec{u}_y)$  est le plan de polarisation de la lumière.

Lorsque cette onde lumineuse traverse un échantillon optiquement actif, le plan de polarisation subit une rotation d'un angle  $\alpha_{\text{exp}}$  autour du vecteur  $\vec{u}_z$ , appelé **angle de déviation** (figure 18).

Cette expression n'est pas à retenir.

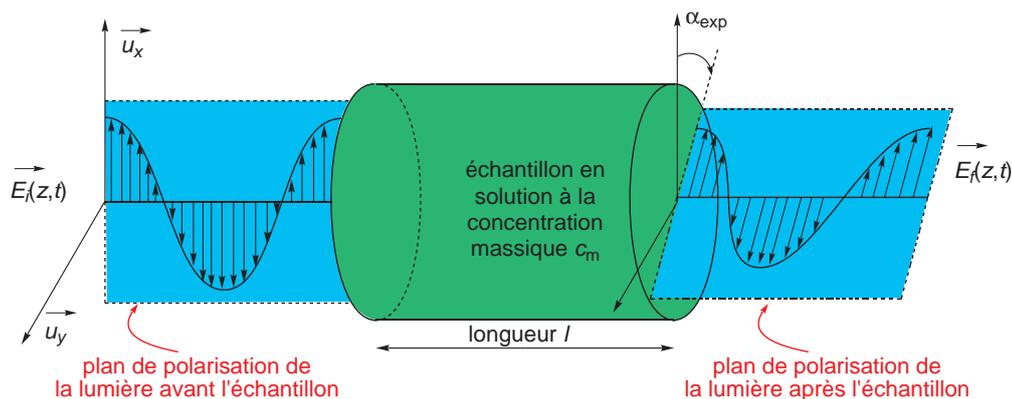


FIGURE 18 – Schéma de principe de la mesure du pouvoir rotatoire d'un échantillon

### 3.2.2 Loi de Biot

#### Loi de Biot, 1835

BIOT a découvert que pour un échantillon en solution à la concentration en masse  $c_m$ , l'angle de déviation  $\alpha_{\text{exp}}$  est proportionnel à la longueur  $\ell$  de la cuve et à  $c_m$  :

$$\alpha_{\text{exp}} = [\alpha]_{\lambda}^{\theta} \times \ell \times c_m$$

Le terme de proportionnalité  $[\alpha]_{\lambda}^{\theta}$  s'appelle le **pouvoir rotatoire spécifique** de l'espèce en solution. Il permet de caractériser une espèce chirale.

Historiquement la concentration massique a été utilisée car la masse molaire des espèces étudiées n'était pas toujours connue.

Le pouvoir rotatoire spécifique dépend :

- de l'espèce en solution,
- de la température  $\theta$ ,
- de la longueur d'onde  $\lambda$  de la lumière incidente (souvent la raie D du sodium, soit 589 nm),
- du solvant.

Dans une moindre mesure, le pouvoir rotatoire spécifique dépend aussi de la concentration massique de l'espèce en solution, mais cet aspect sera négligé par la suite. L'unité du pouvoir rotatoire spécifique en système international est :  $\text{rad} \cdot \text{m}^2 \cdot \text{kg}^{-1}$ . Cependant, les angles sont usuellement mesurés en degré, la longueur de la cuve en décimètre (souvent 1 dm de long), et les concentrations massiques en grammes par litre, équivalent à grammes par décimètre cube. L'unité usuelle est par conséquent :  $^{\circ} \cdot \text{L} \cdot \text{g}^{-1} \cdot \text{dm}^{-1}$ .

#### Mélange d'espèces en solution

En l'absence d'interactions entre molécules, si la solution contient  $k$  espèces ayant une activité optique, alors

$$\alpha_{\text{exp}} = \ell \times \sum_{i=1}^k [\alpha]_{\lambda}^{\theta,i} \times c_{m,i}$$

où  $[\alpha]_{\lambda}^{\theta,i}$  est le pouvoir rotatoire spécifique de l'espèce numéro  $i$  et  $c_{m,i}$  est la concentration massique de l'espèce numéro  $i$ .

L'angle de déviation et en conséquence le pouvoir rotatoire spécifique sont des grandeurs algébriques. L'observateur doit observer en sortie du rayon lumineux ;

- le pouvoir rotatoire spécifique est positif (symbole (+)), si le plan de polarisation tourne dans le sens des aiguilles d'une montre. La substance est alors dite **dextrogyre** ;
- le pouvoir rotatoire spécifique est négatif (symbole (-)), si le plan de polarisation tourne dans le sens contraire des aiguilles d'une montre. La substance est alors dite **levogyre**.

### Propriétés fondamentales

- Pour une espèce achirale,  $[\alpha]_{\lambda}^{\theta} = 0$  ;
- les pouvoirs rotatoires spécifiques des deux énantiomères d'un couple sont opposés.

L'information du signe du pouvoir rotatoire spécifique est souvent donnée comme préfixe du nom de la molécule. Par exemple, le (*R*)-(+)–limonène, extrait d'agrumes, est l'espèce de descripteur stéréochimique (*R*), et dont le signe du pouvoir rotatoire spécifique est positif. Le nom de la molécule mêle ainsi une propriété physique (+) et une convention de nomenclature (*R*). L'énantiomère de la molécule est de descripteur stéréochimique (*S*) et de pouvoir rotatoire spécifique négatif. Notons cependant le point important suivant :

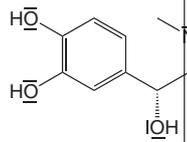
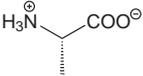
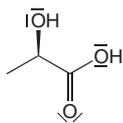
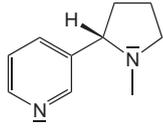
### Propriété

Il n'y a pas de corrélation systématique entre le descripteur stéréochimique et le signe du pouvoir rotatoire spécifique.

Pour une autre espèce, l'énantiomère de descripteur stéréochimique (*R*) peut avoir un pouvoir rotatoire spécifique négatif. Citons par exemple la (*R*)–(–)–carvone.

structure				
nom	( <i>R</i> )-(–)-carvone	( <i>S</i> )-(+)–carvone	( <i>R</i> )-(+)–limonène	( <i>S</i> )-(–)-limonène
$[\alpha]_D^{20} / \text{°}\cdot\text{mL}\cdot\text{g}^{-1}\cdot\text{dm}^{-1}$	–61	+61	+123	–123

D'autres exemples de pouvoir rotatoires spécifiques sont proposés dans le tableau suivant.

structure				
nom	( <i>R</i> )-(-)- épinéphrine (adrénaline)	( <i>S</i> )-(+)- alanine	( <i>R</i> )-(+)-acide lactique	( <i>S</i> )-(-)-nicotine
$[\alpha]_D^{20} /$ $^{\circ} \cdot \text{mL} \cdot \text{g}^{-1} \cdot \text{dm}^{-1}$	$[\alpha]^{25} = -51$	+14,5	+13,5	-166

### 3.2.3 Mélange racémique

Lors de synthèses organiques, il est rare de synthétiser un seul des énantiomères d'un couple. Dans de nombreux cas, la synthèse conduit à la formation de mélanges des deux énantiomères. Certaines compositions courantes sont désignées par un vocabulaire spécifique.

#### Définition – Mélange racémique

Un mélange racémique un mélange équimolaire des deux énantiomères d'un même couple.

#### Propriété

Un mélange racémique ne possède pas d'activité optique, c'est-à-dire  $\alpha_{\text{exp}} = 0$ .

En effet, le pouvoir rotatoire d'une solution de mélange racémique d'espèces énantiomères  $M$  et  $M^*$  est :

$$\alpha_{\text{exp}} = \ell \left( [\alpha]_{\lambda}^{\theta, M} c_{\text{m}}^M + [\alpha]_{\lambda}^{\theta, M^*} c_{\text{m}}^{M^*} \right)$$

De par la définition du mélange racémique,  $c_{\text{m}}^M = c_{\text{m}}^{M^*}$  et pour les énantiomères,  $[\alpha]_{\lambda}^{\theta, M} = -[\alpha]_{\lambda}^{\theta, M^*}$ . Par conséquent,  $\alpha_{\text{exp}} = 0$ .

### 3.3 Propriétés chimiques comparées de deux énantiomères d'un couple

L'analyse des réactions chimiques de deux molécules énantiomères d'un couple dépend de la nature du réactif qui interagit avec elles. Pour illustrer ce propos, considérons un couple d'énantiomères  $M$  et  $M^*$ , de formule plane  $cabde$ , réagissant avec une espèce  $P$  achirale, de type  $CBDDE$ . Imaginons que la réaction ne peut avoir lieu que si on place en vis-à-vis des groupes analogues (ici  $b$  avec  $B$ ,  $d$  avec  $D$  et  $e$  avec  $E$ ). On constate que la molécule  $P$  peut prendre deux positions possibles respectant l'interaction favorable (figure 19). Par conséquent, les molécules  $M$  et  $M^*$  réagissent en tout point de manière identique avec  $P$ .



Le raisonnement fait à l'échelle des molécules est le même à l'échelle macroscopique : un pied gauche (chiral) entre dans une chaussure gauche (chirale), mais pas dans une chaussure droite.

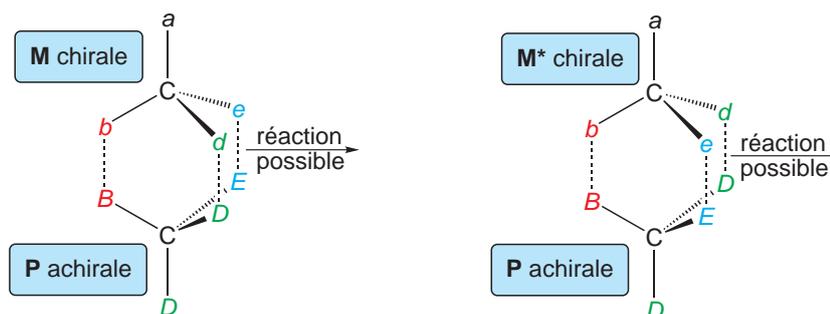


FIGURE 19 – Interactions identiques des deux énantiomères  $M$  et  $M^*$  chiraux avec une molécule  $P$  achirale

Par contre, les interactions des deux énantiomères  $M$  et  $M^*$  avec une molécule chirale  $N$  de type  $CABDE$  sont différentes : si la molécule  $N$  interagit avec  $M$  (les groupes étant en vis-à-vis) cette situation n'est pas possible pour  $M^*$  (figure 20).

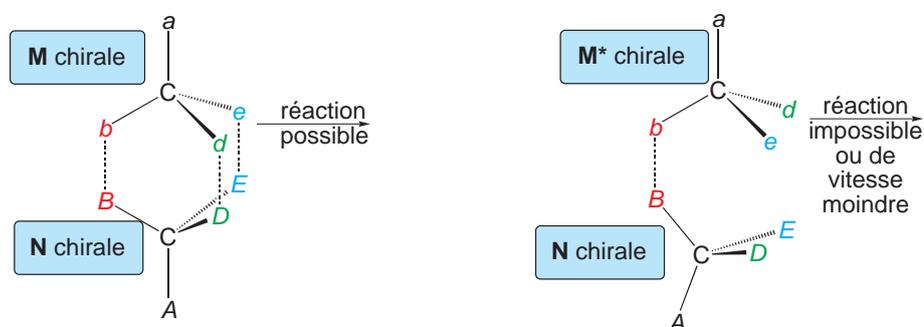


FIGURE 20 – Interactions différentes des deux énantiomères  $M$  et  $M^*$  chiraux avec une molécule  $N$  chirale

### Propriété – Réactivité

Nous retiendrons donc qu'en l'absence de toute autre espèce chirale dans le milieu, les deux énantiomères d'une molécule chirale réagissent identiquement en tout point avec une molécule achirale. Par contre, les deux énantiomères d'une molécule chirale peuvent réagir différemment avec une molécule chirale.

Le contrôle de la configuration des molécules est donc un facteur essentiel dans le déroulement des réactions chimiques.

Parmi les exemples déjà présentés de molécules, citons que la ( $R$ )-(-)-carvone a une odeur de menthe verte, alors que son énantiomère a l'odeur de la graine de carvi. Ce résultat prouve que le mécanisme biologique de l'odorat fait intervenir à un moment au moins une molécule chirale. De la même manière le ( $R$ )-(+)-limonène a une odeur d'écorce d'orange, alors que son énantiomère a une odeur plus proche de celle du citron. La presque totalité des acides  $\alpha$ -aminés (constituants de base des protéines) tel que la ( $S$ )-(+)-alanine, sont de descripteur stéréochimique ( $S$ ). Enfin, la ( $S$ )-(-)-nicotine est la nicotine naturelle, plus toxique que son énantiomère.

## 4 Diastéréométrie

### 4.1 Définition

#### Définition – Diastéréomères

On appelle diastéréomères deux stéréoisomères de configuration qui ne sont pas images spéculaires l'un de l'autre. Ils sont liés par une relation de **diastéréométrie**.

On rencontre aussi beaucoup les mots diastérisomères et diastérisométrie.

Conséquence : deux stéréoisomères de configuration sont soit des énantiomères, soit des diastéréomères. Ainsi, à partir de deux espèces ayant la même formule brute, l'organigramme présenté [figure 21](#) résume l'ensemble de possibilités de relation entre ces espèces.

Les isomères de constitution n'ont pas la même connectivité des atomes entre eux.

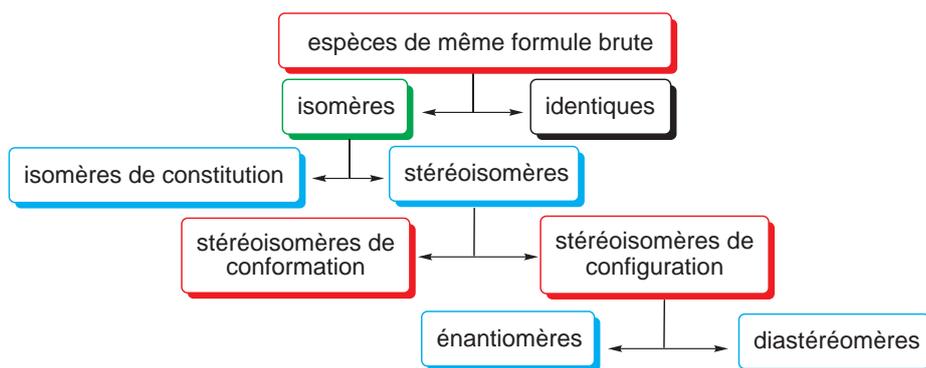


FIGURE 21 – Organigramme de détermination de la relation entre deux molécules de même formule brute

### 4.2 Molécules possédant deux atomes de carbone asymétriques

Les molécules possédant deux atomes de carbone asymétriques constituent une première grande classe d'espèces pour lesquelles il existe des couples de diastéréomères. Les règles de nomenclature des carbones asymétriques de ces molécules sont identiques à celles étudiées précédemment. Dans le cas général, chaque atome de carbone asymétrique peut présenter deux configurations, et par conséquent il existe au maximum  $2 \times 2 = 4$  stéréoisomères de configuration. La [figure 22](#) présente l'ensemble de ces stéréoisomères (deux couples d'énantiomères) dans le cas du 2,3,4-trihydroxybutanal, hydrate de carbone à quatre atomes de carbone.

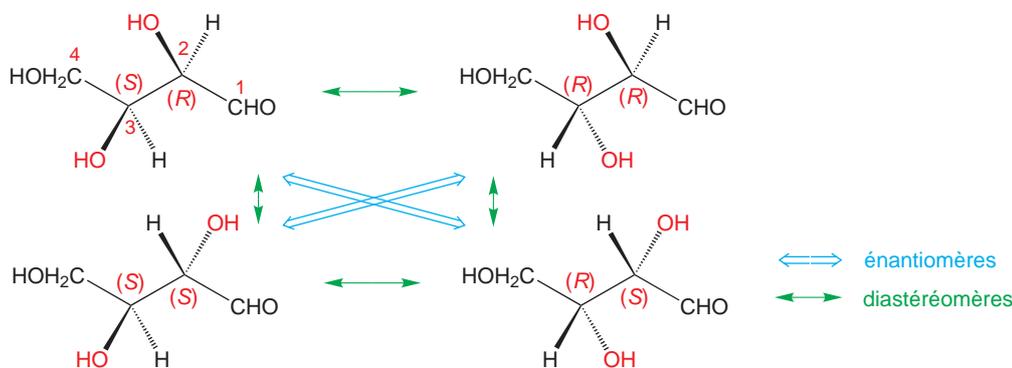


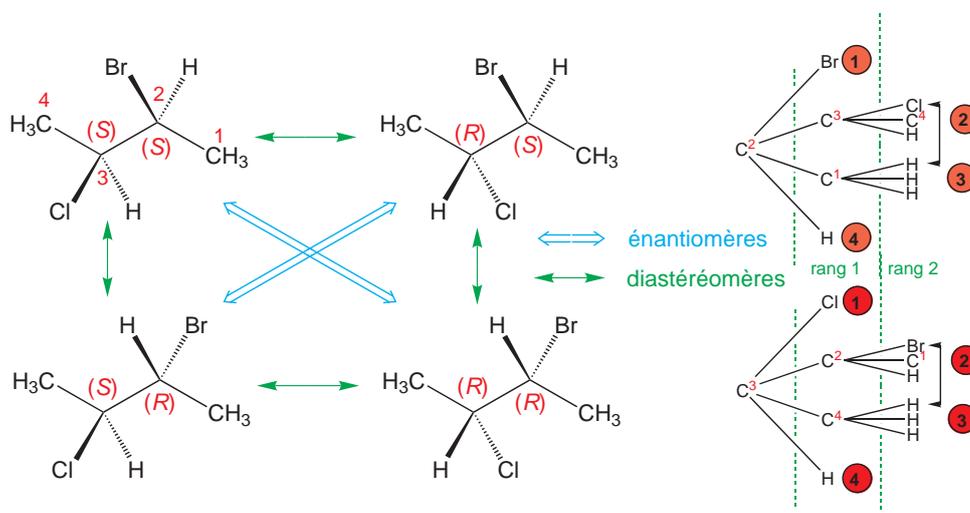
FIGURE 22 – Ensemble des stéréoisomères de configuration d'une molécule possédant deux atomes de carbone asymétriques

#### Exercice

- Représenter l'ensemble des stéréoisomères de configuration du 2-bromo-3-chlorobutane.
- Donner les relations de stéréochimie qui lient les stéréoisomères.

- Préciser le descripteur stéréochimique de chacun des atomes de carbone asymétrique (donnée :  $Z(\text{Br}) > Z(\text{Cl})$ ).

## Réponse



## 4.3 Deux atomes de carbone asymétriques : cas dégénéré

Dans le cas d'une molécule de type  $XYZC-CXYZ$  qui se rencontre fréquemment dans la nature, un des stéréoisomères de configuration possède un centre de symétrie et est donc achiral : il ne fait pas partie d'un couple d'énantiomères. (Notons que la recherche d'un élément de symétrie est dépendante de la conformation de la molécule. Sur la [figure 23](#), l'élément de symétrie est un centre de symétrie mais peut très bien être un plan de symétrie si on considère cette fois le stéréoisomère de conformation pour lequel les deux groupes carboxy sont en position éclipsée.) C'est le cas par exemple de l'acide 2,3-dihydroxybutanedioïque dont les trois stéréoisomères de configuration sont représentés [figure 23](#).

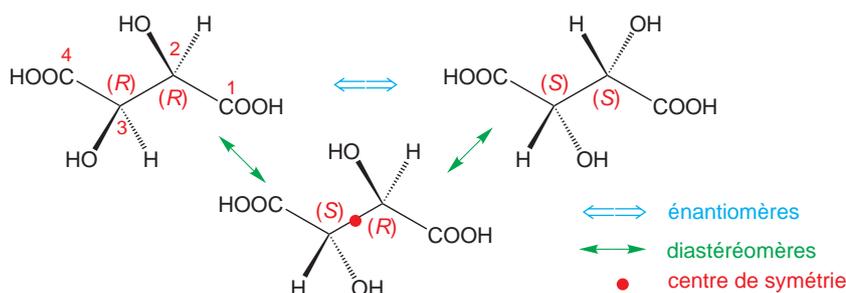


FIGURE 23 – Ensemble des stéréoisomères de configuration de l'acide 2,3-dihydroxybutanedioïque

L'acide  $(R,R)$ -2,3-dihydroxybutanedioïque et l'acide  $(S,S)$ -2,3-dihydroxybutanedioïque forment un couple d'énantiomères. Leur unique diastéréomère (l'acide  $(R,S)$ -2,3-dihydroxybutanedioïque) admet le centre de la liaison  $C^2 - C^3$  comme centre de symétrie. C'est un composé achiral. Il porte aussi le nom d'acide *mésotartarique*. Notons que l'existence d'un composé *méso* a comme conséquence de ne pas avoir à distinguer la numérotation des carbones pour les descripteurs stéréochimiques.

Définition – Espèce *méso*

Une espèce *méso* est une espèce achirale faisant partie d'un ensemble de diastéréomères qui contient des molécules chirales.

### Propriété – Cas classique

Dans le cas d'une molécule de type  $XYZC-CXYZ$ , l'espèce *méso* est l'espèce de descripteurs stéréochimiques (*RS*) et les espèces de descripteurs (*RR*) et (*SS*) sont énantiomères l'une de l'autre.

## 4.4 Cas de $n$ atomes de carbone asymétriques

Par extension, une molécule de  $n$  atomes de carbone asymétriques existe sous forme de  $2^n$  stéréoisomères de configuration au plus, ce nombre étant réduit si certains stéréoisomères peuvent présenter des éléments de symétrie. À titre indicatif une molécule telle que l'hémoglobine contient 566 atomes de carbone asymétriques. Elle possède donc  $2^{566} - 1 \approx 10^{170}$  stéréoisomères de configuration. Ce nombre peut être comparé par exemple au nombre d'atomes de la Voie Lactée, qui est d'environ  $10^{70}$ ...

## 4.5 Diastéréométrie *cis-trans* engendrée par une double liaison $C=C$

### 4.5.1 Présentation

La rotation autour de la double liaison  $C=C$  de la molécule de but-2-ène  $CH_3CH=CHCH_3$  nécessite une énergie d'activation (barrière de rotation) de  $260 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ , bien supérieure aux quelques kilojoules par mole nécessaires à la rotation autour d'une liaison simple. Pour une molécule de type  $ABC=CA'B'$  pour laquelle  $A \neq B$  et  $A' \neq B'$ , les différentes positions des groupes portés par les atomes de carbone porteurs de la double liaison entraîne donc une possibilité de diastéréométrie, comme par exemple le stilbène (figure ??) qui existe sous forme de deux diastéréomères.

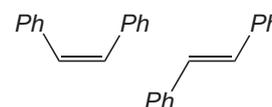


FIGURE 24 – Les deux diastéréomères du stilbène

### 4.5.2 Descripteurs stéréochimiques *Z* et *E*

Le stilbène existant sous deux formes, il faut pouvoir les nommer différemment, ce qui nécessite à nouveau de donner un descripteur stéréochimique à l'élément stéréogénique, ici la double liaison.

#### Définition – Positions *cis* et *trans*

Deux groupes  $A$  et  $A'$  portés par chacun des atomes de carbone d'une double liaison sont dits en position *cis* l'un par rapport à l'autre s'ils sont du même côté de l'axe de la double liaison. Sinon, ils sont dits *trans*.

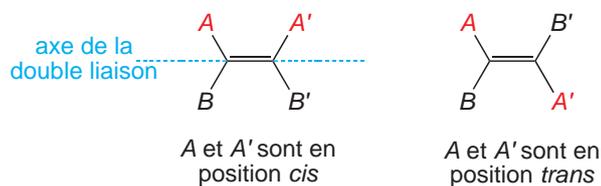


FIGURE 25 – Position *cis* et *trans* de deux groupes portés par chacun des atomes de carbone d'une double liaison

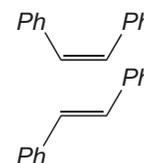
La dénomination *cis-trans* désigne la position relative d'un groupe par rapport à un autre. Le descripteur stéréochimique de la double liaison s'appuie sur cette notion.

#### Définition – Stéréodescripteurs *Z* et *E*

Pour la double liaison d'une molécule de type  $ABC=CA'B'$  :

- les groupes  $A$  et  $B$  sont classés entre eux d'une part,
- les groupes  $A'$  et  $B'$  sont classés entre eux d'autre part,

(*Z*)-1,2-diphényléthène



(*E*)-1,2-diphényléthène

FIGURE 26 – Descripteurs stéréochimiques (*Z*) et (*E*)

par les règles séquentielles exposées lors de la présentation des descripteurs stéréochimiques  $R$  et  $S$  (il y a donc deux classements différents à faire).

Si les deux groupes prioritaires sont en position relative *cis*, alors la double liaison est de descripteur stéréochimique ( $Z$ ) ; sinon elle est de descripteur stéréochimique ( $E$ ).

Ainsi, le groupe phényle étant prioritaire devant le groupe hydrogène, les stilbènes présentés [figure 24](#) ont pour nom systématique le ( $Z$ )-1,2-diphényléthène et le ( $E$ )-1,2-diphényléthène ([figure 26](#)).

Pour une molécule possédant plusieurs doubles liaisons, le descripteur stéréochimique  $Z$  ou  $E$ <sup>3</sup> est précédé de la position de la double liaison qu'il décrit.

#### 4.6 Diastéréométrie *cis-trans* engendrée par les molécules cycliques

La projection plane du cycle à six chaînons met en évidence que les milieux de chaque liaison C–C sont dans un même plan, appelé **plan moyen du cycle**. Il apparaît alors que les différents substituants pointent de part et d'autre de ce plan moyen et que cela est sans rapport avec le caractère axial ou équatorial des substituants. Ainsi, sur la [figure 27](#), les substituants axiaux  $A^n$  pointent au-dessus du plan moyen du cycle, si  $n$  est impair et les substituants équatoriaux  $E^n$  pointent au-dessus du plan moyen du cycle, si  $n$  est pair.

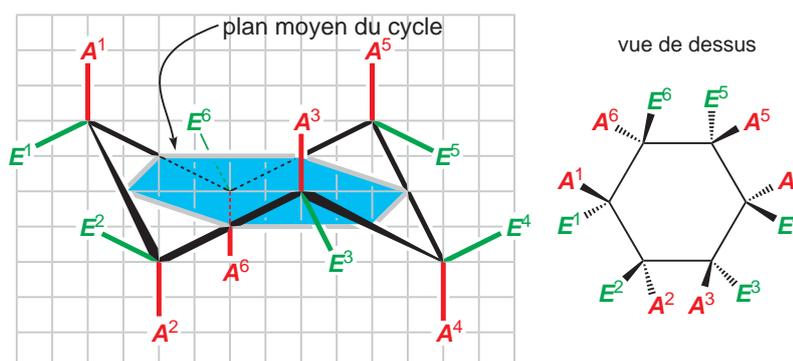


FIGURE 27 – Plan moyen du cycle

##### Définition – Positions *cis* et *trans*

Par définition, deux substituants sont en position relative :

- *cis* s'ils pointent tous les deux du même côté du plan moyen du cycle ;
- *trans* s'ils pointent de part et d'autre de ce plan moyen.

Par exemple, les substituants  $A^1$  et  $A^2$  sont en position relative *trans*, de même que  $E^1$  et  $E^2$ . Par contre, les substituants  $A^1$  et  $A^3$  sont en position relative *cis*, de même que  $E^1$  et  $E^3$ . Il est important de noter que l'équilibre conformationnel entre les deux formes chaises ne modifie pas la nature *cis-trans* de la position relative des substituants : si deux substituants sont en position *cis*, ils le sont dans toutes les conformations chaises en équilibre.

Une représentation possible consiste alors à représenter le cycle dans le plan de la feuille (c'est-à-dire d'en faire la projection sur le plan moyen du cycle), puis de représenter par les symboles usuels de CRAM la position des substituants du cycle. L'exemple du 2-méthylcyclohexanol ([figure 28](#)) illustre que la présence de deux atomes de carbone asymétriques et l'absence d'un autre élément de symétrie permet d'obtenir deux couples d'énantiomères : le couple d'énantiomères *cis* (les (1*S*, 2*R*)-2-méthylcyclohexanol a) (1*R*, 2*S*)-2-méthylcyclohexanol d)) et le couple d'énantiomères *trans* (les (1*S*, 2*S*)-2-méthylcyclohexanol b) (1*R*, 2*R*)-2-méthylcyclohexanol c)).

3. De l'allemand *zusammen*, ensemble et *entgegen*, opposé

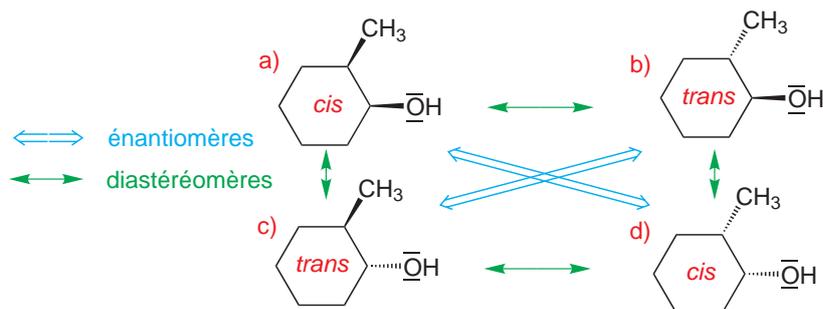


FIGURE 28 – Ensemble des stéréoisomères de configuration du 2-méthylcyclohexanol

Le cas du 4-méthylcyclohexanol (figure 29) est notablement différent : la molécule ne possède aucun atome de carbone asymétrique. La seule source de stéréoisomérisation de configuration est la position relative des substituants par rapport au plan moyen du cycle. La molécule est achirale car le plan orthogonal au plan moyen du cycle et passant par les deux atomes de carbone porteurs des substituants est un plan de symétrie pour la molécule.

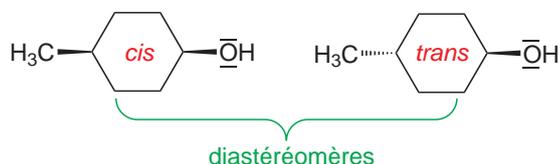


FIGURE 29 – Ensemble des stéréoisomères de configuration du 4-méthylcyclohexanol

La molécule se rencontre donc sous forme de deux diastéréomères. Bien que les descripteurs stéréochimiques *Z* et *E* pourraient être utilisés pour désigner les molécules, l'usage courant ne les utilise pas, préférant parler d'espèce *cis* (resp. *trans*) pour l'espèce possédant des groupes en position relative *cis* (resp. *trans*).

#### 4.7 Comparaison des propriétés physiques et chimiques de deux diastéréomères

À la différence des énantiomères, les distances interatomiques au sein de deux diastéréomères ne sont pas identiques deux à deux. Par conséquent, il n'y a aucune raison que des diastéréomères aient les mêmes propriétés physiques ou chimiques. À titre d'exemple, la molécule de formule semi-développée plane

$Ph-CH(OH)-CH(CH_3)-NHCH_3$  existe sous forme de quatre stéréoisomères de configuration dont les noms et quelques propriétés physiques sont proposés dans le tableau suivant.

structure				
nom	(1 <i>R</i> , 2 <i>S</i> )-(–)- éphédrine	(1 <i>S</i> , 2 <i>R</i> )-(+)– éphédrine	(1 <i>R</i> , 2 <i>R</i> )-(–)- pseudo- éphédrine	(1 <i>S</i> , 2 <i>S</i> )-(+)– pseudo- éphédrine
$\theta_{fus} / ^\circ C$	40	40	118	118
$[\alpha]_D^{20} / ^\circ \cdot mL \cdot g^{-1} \cdot dm^{-1}$	–41	+41	–52	+52

Les propriétés chimiques de deux diastéréomères n'ont aussi aucune raison d'être identiques. Par exemple, les acides maléique et fumarique (figure 30) ne réagissent pas de la même manière lors d'un chauffage : l'acide maléique se déshydrate pour former l'anhydride

maléique, tandis que l'acide fumarique ne peut pas réagir dans les mêmes conditions compte tenu de l'éloignement des groupes hydroxy  $-OH$ .

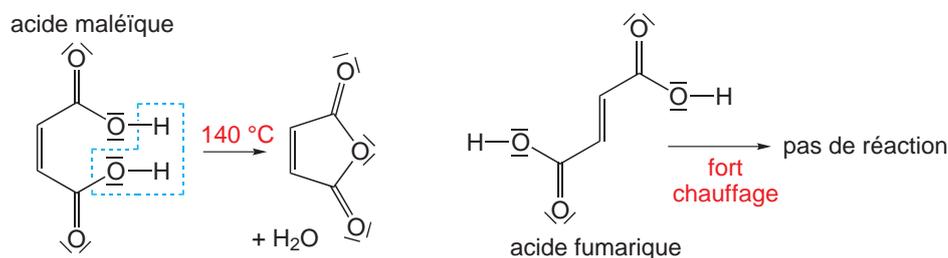


FIGURE 30 – Différence de réactivité des deux diastéréoisomères acide maléique et acide fumarique

## 5 Pour aller plus loin

Ce paragraphe est à la limite du programme.

### 5.1 Énantiomérie et diastéréométrie en l'absence de carbone asymétrique ou de doubles liaisons

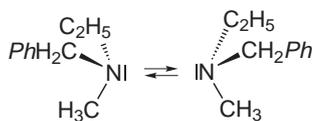


FIGURE 31 – Interconversion rapide des deux énantiomères d'une amine chirale

La définition de la chiralité est associée à la non superposition de la molécule à son image spéculaire. La présence d'un seul atome de carbone asymétrique est une condition suffisante de chiralité, mais pas nécessaire. Bien d'autres structures présentent la propriété de chiralité.

Les molécules de géométrie pyramidale sont chirales, comme par exemple les amines (figure 31), mais leur interconversion est rapide, et ne permet donc pas d'isoler à température ambiante les deux énantiomères (sauf dans quelques cas particuliers).

De par leur structure non plane les molécules d'allène (figure 32) peuvent être chirales (rotation autour des liaisons  $C=C$  impossible). La chiralité peut aussi être induite par un « encombrement moléculaire », comme dans le cas des molécules en forme d'hélice (figure 33) telles que les hélicènes.

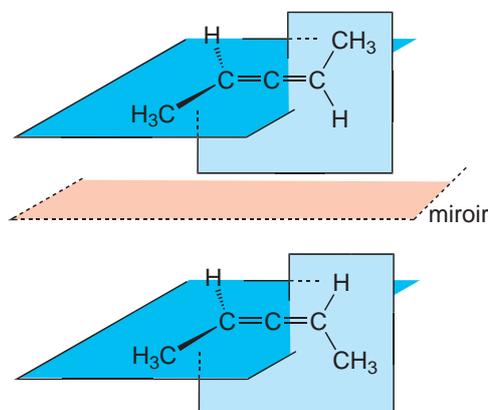


FIGURE 32 – Chiralité induite par une rotation bloquée autour d'une liaison

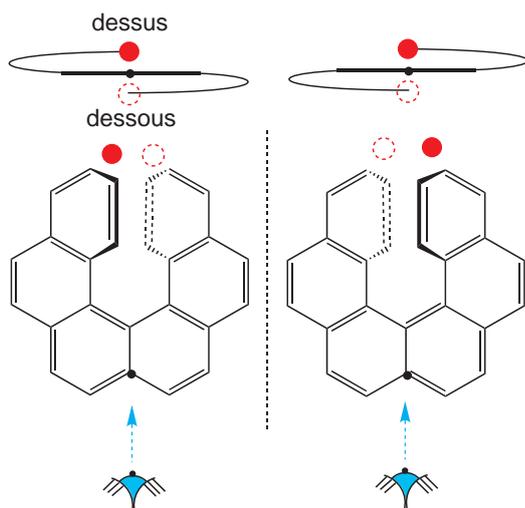


FIGURE 33 – Chiralité de l'héxahélicène

Enfin, la stéréochimie n'est pas un domaine limité à la chimie organique. De par leur géométrie, les complexes des métaux de transition peuvent exister sous forme de plusieurs diastéréomères ou énantiomères. Par exemple (figure 34), le complexe de géométrie bipyramidale à base triangulaire  $[\text{PtCl}_2\text{F}_3]$  existe sous forme de trois diastéréomères, et les complexes de géométrie octaédrique peuvent exister sous forme de couples d'énantiomères.

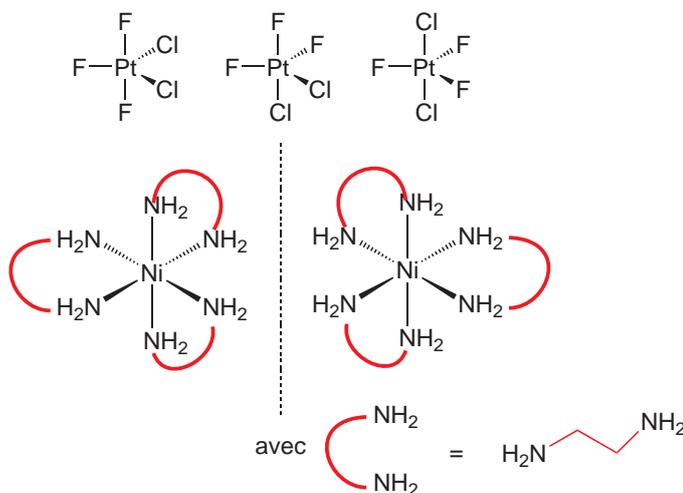


FIGURE 34 – Stéréoisomérisation des complexes des métaux de transition

## 5.2 Configuration ou conformation ?

Nous avons établi que la stéréochimie engendrée par une double liaison entre dans le cadre de la stéréochimie de configuration, sans ambiguïté. En effet, la barrière d'énergie à franchir est de l'ordre de  $260 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ , bien plus élevée que les quelques  $11 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$  à franchir dans le cas de la rotation autour de la liaison C–C de l'éthane : les deux stéréoisomères *Z* et *E* du butène sont isolables à température ambiante, alors que les deux stéréoisomères *décalé* et *éclipsés* de l'éthane ne le sont pas. La distinction entre les deux types de stéréoisomérisation n'est cependant pas sans équivoque, comme le montre l'exemple des espèces de type biphenyle, tel que celui de la figure 35, dédoublé pour la première fois en 1922.

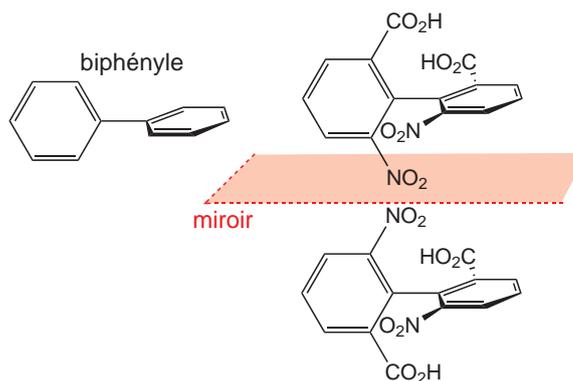


FIGURE 35 – atropisomérisation des biphényles

Les deux stéréoisomères ne diffèrent que par une rotation autour d'une liaison simple. Cependant, cette rotation est lente (de barrière énergétique élevée), permettant d'isoler les deux stéréoisomères à température ambiante. Doivent-ils être alors qualifiés de stéréoisomères de conformation (superposables par une rotation autour d'une liaison simple) ou de configuration (isolables à température ambiante) ? La frontière entre les deux types de stéréoisomérisation n'est donc pas univoque. Ce type d'isomérisation est alors nommé **atropisomérisation** (*a* privatif et *tropos*, tourner). Une frontière parfois utilisée par commodité est alors de définir que des espèces sont des atropisomères si elles peuvent être isolées et avoir une durée de demi-vie d'au moins 1000 s (soit 16,7 min). Cette définition ne précisant pas la température, elle laisse une part d'arbitraire à la valeur de la barrière de rotation ( $93 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$  à 300 K et  $62 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$  à 200 K).

### 5.3 Obtenir des espèces chirales pures

#### Activation optique

On appelle **activation optique** la production d'échantillons non racémiques de composés chiraux à partir de précurseur achiraux ou racémiques, par quelque méthode que ce soit.

L'obtention d'un seul des deux énantiomères d'une espèce chirale peut se faire suivant plusieurs méthodes :

- ▶ par extraction de produits naturels, qui existent souvent dans une seule configuration,
- ▶ par séparation grâce à une méthode physique, comme par exemple la cristallisation (*vide infra*),
- ▶ par synthèse stéréosélective.

Le terme de *résolution*, parfois employé à la place de *dédoublément*, est un anglicisme à éviter.

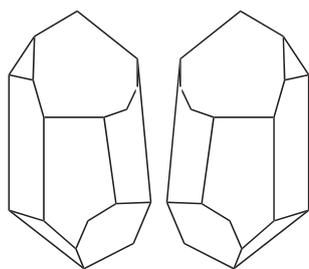


FIGURE 36 – Cristaux énantiomorphes

#### Dédoublément

Le **dédoublément** désigne la séparation d'un mélange racémique en ses deux constituants énantiomères.

### 5.4 Cristallisation spontanée

Il existe des molécules chirales qui cristallisent de manière spontanée en séparant les deux énantiomères d'un couple. Les deux énantiomères de l'espèce se déposent en quantités égales sous forme de cristaux énantiomorphes (figure 36).

Lorsque les cristaux sont bien formés, le processus de séparation, appelé ici tri, peut être rapide. C'est ainsi que pour la première fois en 1848, PASTEUR réussit le dédoublément du tartrate double de sodium et d'ammonium des acides (+) et (-) tartriques. Notons toutefois que la situation est exceptionnelle ; on estime aujourd'hui qu'environ 5 % des couples d'énantiomères peuvent être séparés par cette méthode.

## 5.5 Première détermination d'une configuration absolue

Avant 1951, aucune technique expérimentale ne permettait de dire si une molécule chirale **A**, dont on peut mesurer expérimentalement le pouvoir rotatoire dans une solution, est de descripteur stéréochimique (*R*) ou (*S*) (autrement dit, on ne disposait pas de « microscope » permettant de « photographier » la molécule dans l'espace). Par analogie, les chimistes étaient dans la position d'un enfant qui ne sait pas distinguer sa gauche de sa droite : supposons qu'on donne un soulier droit et un soulier gauche à un enfant. Il ne sera pas en mesure de dire lequel est le droit et lequel est le gauche. Il sera par contre capable de dire lequel s'adapte à quel pied. De plus, si on lui présente une panoplie de souliers, il peut, avec des expériences, les diviser en deux groupes : les souliers droits et les souliers gauches. En d'autres termes, l'enfant sera capable de déterminer les configurations des souliers correspondants à ses pieds et en relation les uns avec les autres, c'est-à-dire leur **configurations relatives**, sans savoir quel est le soulier gauche ou le soulier droit, c'est-à-dire leurs configurations absolues.

En 1951, BIJVOET a appliqué le principe de la diffraction anormale des rayons X pour déterminer la configuration absolue du tartrate double de sodium et de rubidium  $\text{NaO}_2\text{C}-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}(\text{OH})-\text{CO}_2\text{Rb}$ . Il a été trouvé que l'anion du (+)-tartrate était de configuration (*R, R*). La configuration relative de l'acide tartrique ayant servi à préparer le sel était connue et pouvait être reliée à celle d'autres espèces chimiques, notamment des sucres (on parle alors de *configuration relative* par rapport à l'acide tartrique de la filiation). Le procédé de filiation stéréochimique (réalisé grâce à des réactions de stéréochimie bien établie) a permis d'établir la configuration absolue de toutes les espèces possédant un atome de carbone asymétrique.