

## Chapitre 3 : relations d'isomérisation entre les molécules organiques

### 1. Introduction

Connaître la relation d'isomérisation entre des molécules, c'est connaître leur degré de parenté structurale, et donc leur parenté quant à leur réactivité.

➤ Une relation d'isomérisation quelle qu'elle soit implique que les composés concernés possèdent la même composition atomique, c'est-à-dire la même formule brute.

➤ Il y a deux grands types d'isomérisation entre les molécules

\* Isomérisation plane : composés ayant des formules développées différentes (= isomères de constitution)

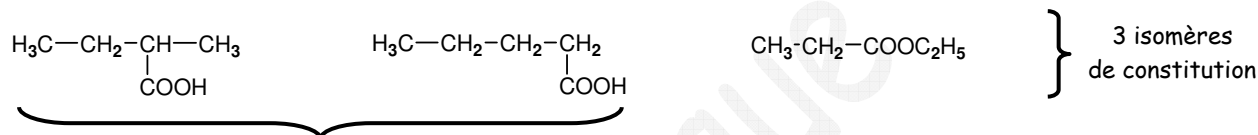
\* Isomérisation dans l'espace (= stéréoisomérisation) : composés ayant des formules développées identiques, mais des structures dans l'espace différentes (isomères de conformation cf chapitre 1, ou isomères de configuration, cf paragraphes suivants).

Une structure doit comporter des éléments particuliers, dits **stéréogènes**, pour qu'à une même formule développée correspondent plusieurs isomères de configuration. Nous verrons principalement au cours de ce chapitre trois de ces éléments: l'axe de chiralité, l'atome asymétrique, et la double liaison, stéréogène dans certains cas.

### 2. Isomérisation plane

Des isomères de constitution ont même formule brute, mais des formules développées différentes.

Exemple  $C_5H_{10}O_2$  peut correspondre à plusieurs formules développées, dont les trois composés suivants :



Isomères de constitution appartenant à la même famille chimique = isomères de position = régioisomères

### 3. Isomérisation de configuration liée à la chiralité

Isomérisation liée à la présence d'un élément structural stéréogène induisant la chiralité.

#### 3.1. La chiralité

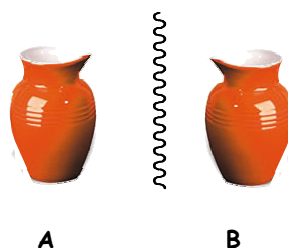
Chiralité : propriété d'être non superposable (= non identique) à son image dans un miroir. Le mot vient du grec cheiron (main). En effet, on peut considérer que l'image dans un miroir de notre main gauche est notre main droite (et vice versa). Or, il est impossible de superposer nos deux mains en tous points (c'est-à-dire de les « fondre » l'une avec l'autre).



Main droite / Main gauche

Cette propriété est une conséquence de la dissymétrie dans notre espace à trois dimensions.

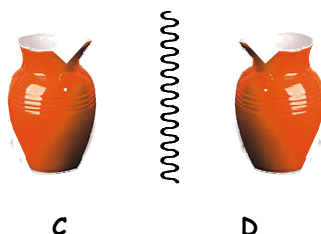
Exemple d'un pot à bec verseur **A**, dont l'image dans un miroir est un pot **B**. Le pot **B** est identique à **A**, car **B** par rotation peut être parfaitement superposé à **A** :



Cette superposabilité est due à la symétrie du pot, en particulier à l'existence d'un plan de symétrie, le plan vertical qui coupe le pot en deux parties symétriques (définition d'un plan de symétrie : plan par rapport auquel tout point de la structure possède un symétrique) :



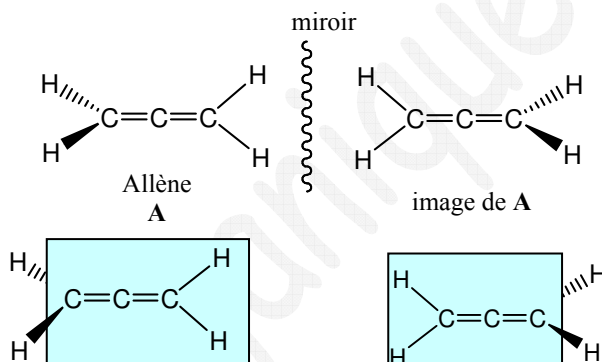
Si un élément de dissymétrie est introduit dans la structure du pot, par exemple si le pot est ébréché de la façon suivante, le plan de symétrie n'existe plus. Le pot **D**, image du pot **C** dans un miroir, n'est plus superposable à **C**, **D** et **C** ne sont pas identiques :



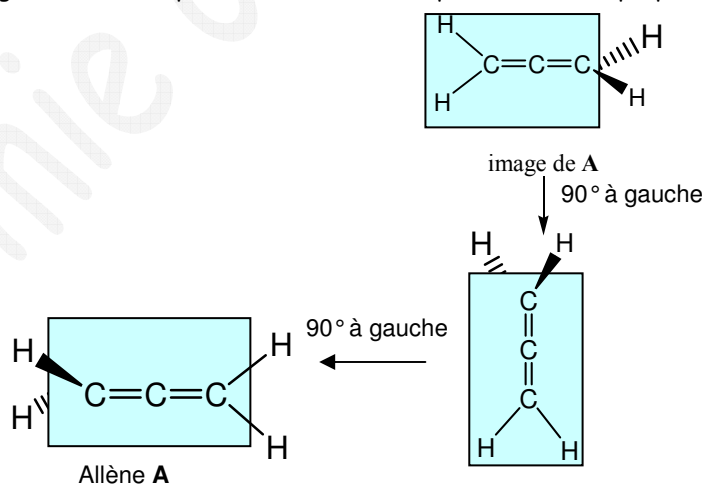
Certaines molécules présentent le phénomène de chiralité : on dit qu'elles sont chirales. Cette propriété leur est conférée par le fait qu'elles comportent dans leurs structures des éléments stéréogènes inducteurs de chiralité (tels que l'ébréchure du pot) : par exemple axe de chiralité ou centre de chiralité, éléments auxquels nous nous limiterons dans ce cours.

### 3.2 L'axe de chiralité : le cas des allènes (enchaînement C=C=C)

\* Allène lui-même :  $\text{CH}_2=\text{C}=\text{CH}_2$  **A**



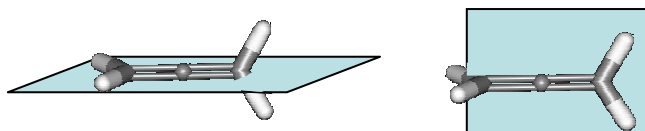
La molécule-image de **A** est le « double » de **A** dans un miroir (et inversement). En imprimant un mouvement de rotation à  $180^\circ$  à la molécule-image de **A** dans le plan de la feuille, il est possible de la superposer à **A** :



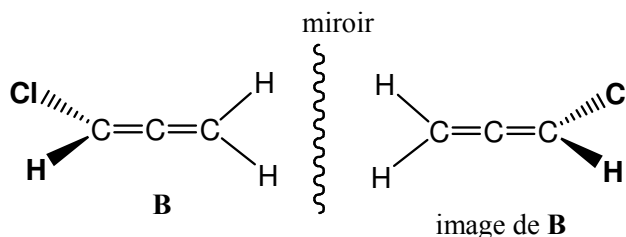
Finalement, **A** et image de **A** sont une seule et même molécule. L'allène **A** n'est donc pas chiral.

Lui-même et son double dans un miroir sont superposables grâce à une particularité structurale : la présence de plans de symétrie.

En effet, nous avons vu dans le chapitre 1 la géométrie d'un allène : les deux substituants d'un carbone  $\text{sp}^2$  sont dans un plan perpendiculaire au plan contenant les deux substituants de l'autre carbone  $\text{sp}^2$ . Dans le cas de l'allène lui-même,  $\text{CH}_2=\text{C}=\text{CH}_2$ , chacun de ces plans constitue un plan de symétrie de la molécule

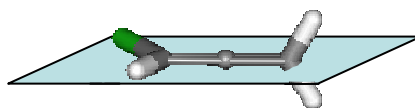


\* 1-chloroallène  $\text{ClCH}=\text{C}=\text{CH}_2$ , **B**



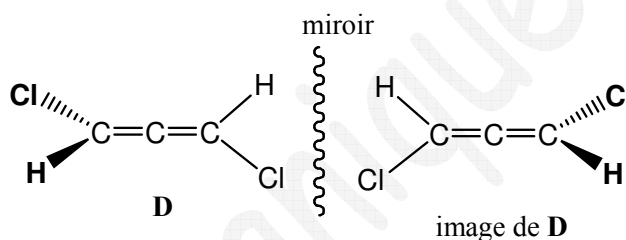
**B** et son double dans un miroir sont superposables : il suffit d'imprimer une rotation à  $180^\circ$  dans le plan de la feuille à la molécule-image de **B** pour la superposer avec **B**.

La molécule **B** a conservé un plan de symétrie : celui qui contient H et Cl, portés par le même carbone  $\text{sp}^2$  :



**B** est superposable à son image dans un miroir, cette molécule n'est donc pas chirale (on dit qu'elle est achirale).

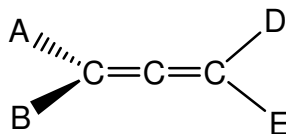
\* 1,3-dichloroallène  $\text{ClCH}=\text{C}=\text{CHCl}$ , **D**



Quelle que soit l'opération de rotation tentée, **D** et image de **D** sont non superposables. Il s'agit de **deux molécules différentes possédant la même formule développée** : ce sont donc des **isomères de configuration**. Elles sont images l'une de l'autre dans un miroir et non superposables : on appelle de tels composés des **énantiomères**. **D** et image de **D** sont des molécules chirales.

**D** (comme image de **D**) n'a plus aucun plan de symétrie. L'axe passant par  $\text{C}=\text{C}=\text{C}$  est appelé axe de chiralité.

L'axe de chiralité est retrouvé dans les allènes ne présentant pas de plan de symétrie. Les allènes ne présentant pas de plan de symétrie sont ceux pour lesquels chacun des carbones  $\text{sp}^2$  porte deux substituants différents :



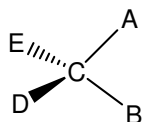
Si  $\text{A} \neq \text{B}$  et  $\text{D} \neq \text{E}$ , la molécule est chirale.

Du cas des allènes on peut retenir une règle applicable à toute molécule : la présence d'un plan de symétrie dans une structure est incompatible avec la chiralité.

### 3.3. Le centre de chiralité : l'atome asymétrique

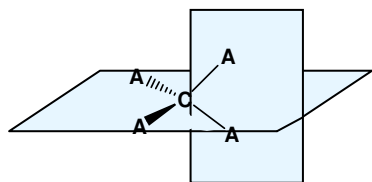
*Remarque* : phosphore, soufre, azote dans certaines conditions peuvent être asymétriques et centre de chiralité, et seront revus lors de l'étude des fonctions chimiques correspondantes. C'est cependant le carbone asymétrique qui est le centre de chiralité le plus souvent rencontré.

Un carbone asymétrique ( $\text{C}^*$ ) est un carbone relié à 4 atomes ou groupes d'atomes différents. C'est donc obligatoirement un carbone  $\text{sp}^3$ , inclus dans une chaîne ou dans un cycle.

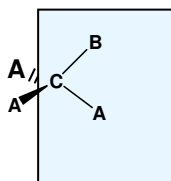


Carbone asymétrique si  $\text{A} \neq \text{B} \neq \text{D} \neq \text{E}$

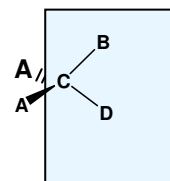
\* un carbone non asymétrique n'est pas centre de chiralité car alors il existe au moins un plan de symétrie:



2 plans de symétrie : achiral

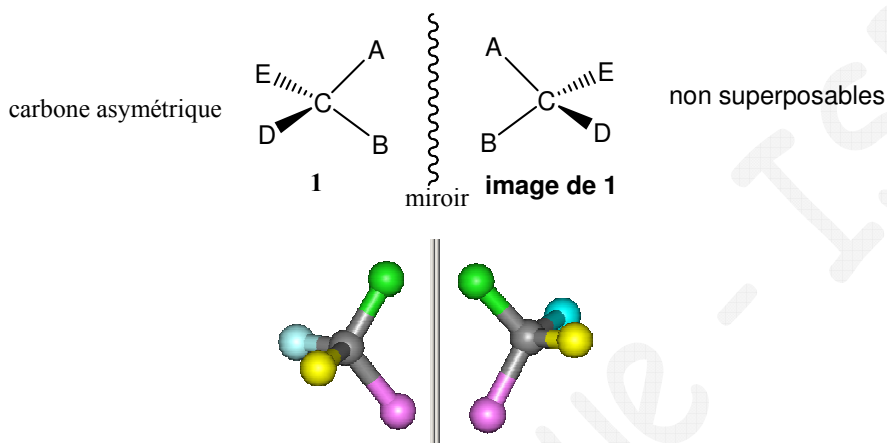


plan de symétrie : achiral



plan de symétrie : achiral

\*Un carbone asymétrique n'induit pas de plan de symétrie, c'est un centre de chiralité, son image dans un miroir ne lui est pas superposable :



1 et image de 1 sont non superposables, elles sont donc chirales.

Bien qu'ayant la même formule développée, ce sont des **molécules différentes** : pour passer de l'une à l'autre, il faudrait casser des liaisons et en former d'autres,

Ce sont donc des **isomères de configuration** = molécules différentes tout en ayant une formule développée identique

Ce sont des **énantiomères** = deux molécules chirales, images l'une de l'autre dans un miroir

Remarque : chaque molécule chirale possède un énantiomère et un seul (tout objet ne possède qu'une seule image dans un miroir). Un énantiomère est forcément chiral... Chiralité et énantiomérisation sont deux concepts qui vont de paire mais la chiralité est une propriété, et l'énantiomérisation est une relation d'isomérisation entre deux composés.

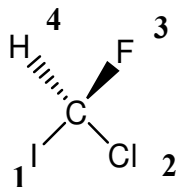
Pour nommer ces isomères et les différencier, on donne un nom à la configuration des C\* : R ou S (= on dira qu'une molécule est en configuration absolue S, l'autre en configuration absolue R).

### 3.4. Nomenclature : configurations absolues R et S - Règles de Cahn-Ingold-Prélog

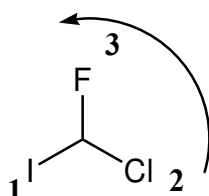
**Remarque** : dans le cas des autres atomes asymétriques centres de chiralité (P, S, N...) on applique la même nomenclature R/S que dans le cas des carbones asymétriques. Dans le cas des allènes chiraux, la nomenclature permettant d'identifier les énantiomères n'est pas au programme de cette année.

1ère phase : classer par ordre de priorité les 4 atomes, ou groupes d'atomes, liés au C\* ; l'atome de numéro atomique le plus grand étant prioritaire sur les autres (= priorité 1)

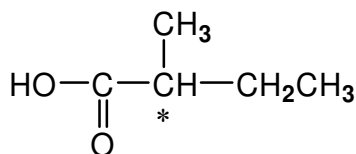
I > Br > Cl > S > F > O > N > C > H > doublet libre par convention



2ème phase : Regarder la molécule dans l'axe de la liaison C\*-substituant de priorité 4, C\* à l'avant et priorité 4 à l'arrière

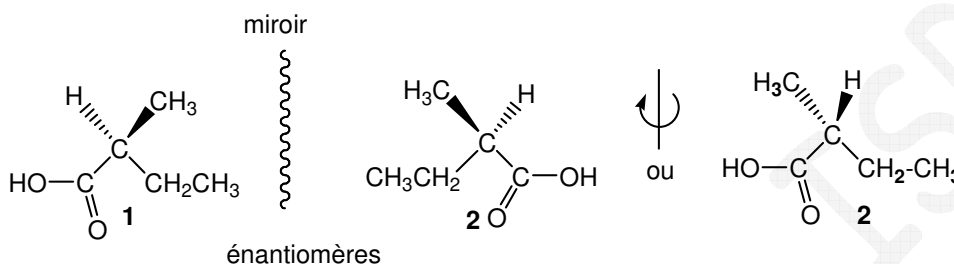


Regarder le sens de rotation obtenu quand on « chemine » de l'atome de priorité 1 à l'atome de priorité 2 puis à l'atome de priorité 3 : ici sens inverse des aiguilles d'une montre : ce qui définit une configuration absolue S (si sens des aiguilles d'une montre : R)

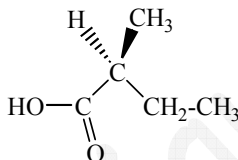


Acide 2-méthylbutanoïque

A la formule développée de l'acide 2-méthylbutanoïque (1 C\*) correspond 2 isomères de configuration qui seront énantiomères. L'un est S, l'autre R.



Détermination de la configuration absolue de 1 :

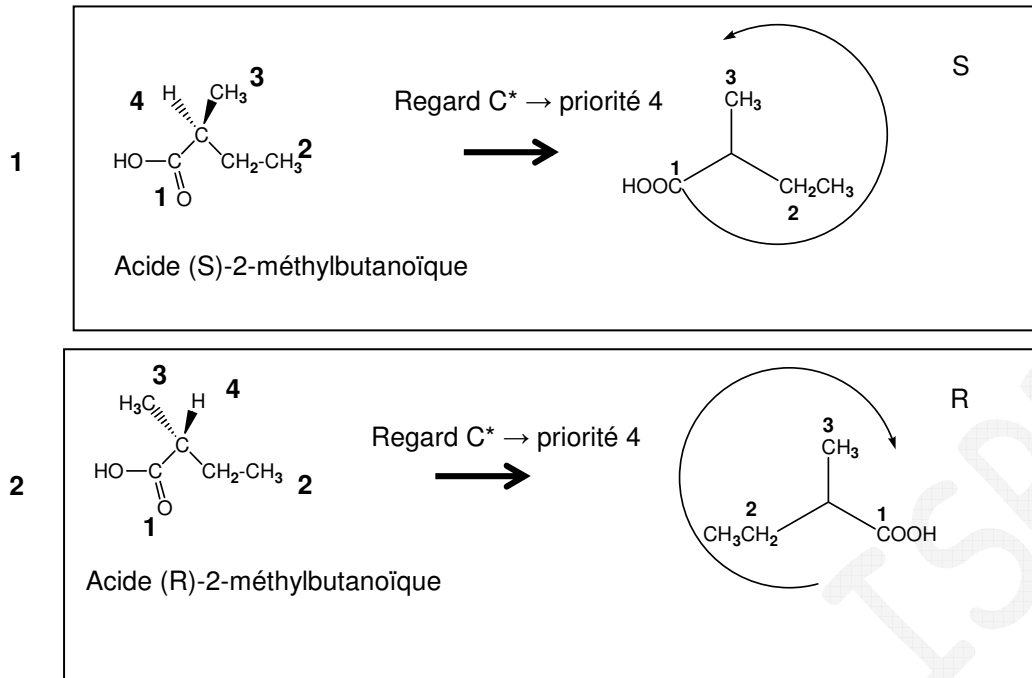


Pour déterminer la configuration absolue de l'isomère 1, il faut attribuer les ordres de priorité aux groupements liés au C\*. Ici, H, Me, Et, et COOH,

	H	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	
1 <sup>er</sup> niveau (atome lié au C*)	H	C	C	C
2 <sup>ème</sup> niveau	- Priorité 4	( <b>H,H,H</b> ) atome sélectionné : H CH <sub>3</sub> : Priorité 3	( <b>C,H,H</b> ) atome sélectionné : C CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> : Priorité 2	( <b>O,O,O</b> ) atome sélectionné : O COOH : Priorité 1

Pour cela, on considère d'abord les atomes directement liés au C\* : 1er niveau. Entre trois C et un H, les C sont prioritaires (n° atomique supérieur) sur H. On peut donc affecter à H la priorité 4 (dernier). Ensuite, pour différencier les trois C, il faut aller au 2ème niveau : atomes directement liés à l'atome du 1er niveau, toujours en s'éloignant du C\* (on ne revient jamais sur ses pas) : pour CH<sub>3</sub>, ce sont (H,H,H), pour Et, (H,H,C), et pour COOH, (O,O,O), car un atome doublement lié est doublé (un atome triplement lié est triplé).

Il faut ensuite repérer dans chacun de ces groupes de 3 atomes entre parenthèses, lequel est prioritaire, Pour (H,H,H), un des H au choix. Pour (H,H,C), c'est le carbone, car son n° atomique est supérieur à celui des H, Pour le groupe (O,O,O), on choisit un des O au choix. Il faut ensuite comparer entre eux chacun de ces atomes « choisis » à l'intérieur des parenthèses : ici H, C et O, O a le n° atomique le plus élevé, il est prioritaire sur les deux autres et donne la priorité 1 à sa file (COOH). Ensuite le C a un n° atomique supérieur à celui de H et donne la priorité 2 à sa file (Et), CH<sub>3</sub> ayant la priorité restante 3.



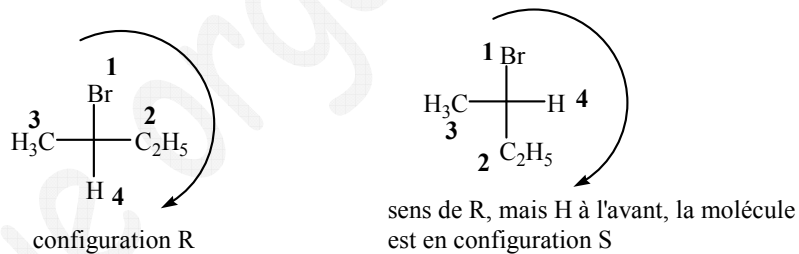
Pour l'isomère 1 : la lecture du sens 1 puis 2 puis 3 peut se faire directement sur la structure en CRAM : la liaison C-H est placée à l'arrière comme le veut la convention.

Pour la molécule 2, le sens 1-2-3 vu sur CRAM est à inverser, car la liaison C-H est à l'avant (si l'on était placé correctement selon la convention, c'est à dire en quelque sorte derrière le plan de la feuille de façon à voir C-H à l'arrière, on verrait tourner dans le sens inverse).

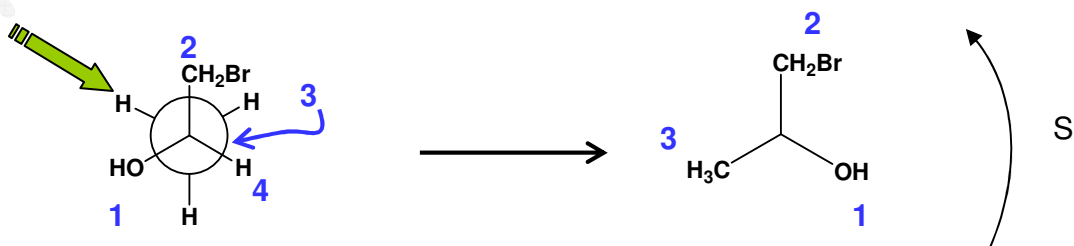
**Définition d'un mélange racémique** : c'est un mélange équimolaire d'énantiomères (50% d'un énantiomère, 50% de l'autre). En langage courant, quand on parle d'un composé qui comporte un C\* sans spécifier sa configuration absolue, on parle en général du racémique.

Exemple : Acide 2-méthylbutanoïque sans autre précision : racémique (50% R + 50% S)

Une détermination de configuration absolue peut se faire sur n'importe laquelle des représentations tridimensionnelles vues dans le chapitre 1. En ce qui concerne Fischer, il ne faut pas oublier la convention : tout ce qui est sur la verticale est à l'arrière, tout ce qui est sur l'horizontale est à l'avant.

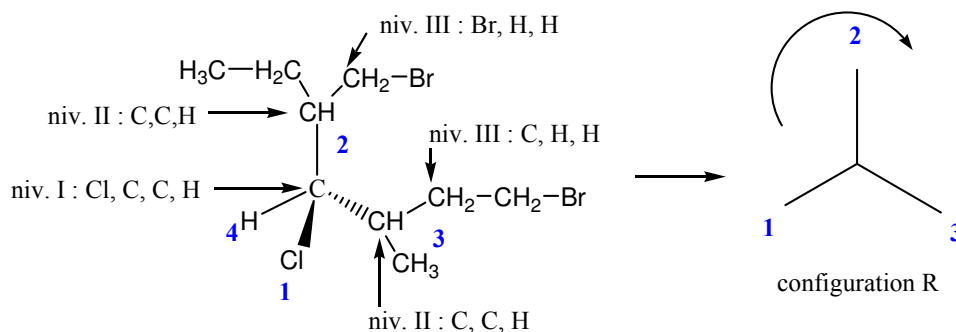


Sur la structure de gauche ci-dessus: le sens 1-2-3 (on fait abstraction de 4) est dans le sens des aiguilles d'une montre : R. la liaison C-H est à l'arrière, le sens est lu directement. Pour la structure de droite, le sens lu directement est toujours celui de R (aiguilles d'une montre), mais la liaison C-H est à l'avant, il faut donc inverser, la configuration réelle est S (si l'on était placé correctement, c.a.d. derrière le plan de la feuille de façon à voir C-H à l'arrière, on verrait tourner dans le sens inverse).



La lecture d'une configuration absolue sur une représentation de Newman est un peu plus délicate, mais possible si l'on a une bonne vision dans l'espace. Il faut toujours appliquer la même convention : regarder dans l'axe C\* → atome de priorité 4, et regarder le sens de rotation de priorité 1 à priorité 2 puis priorité 3.

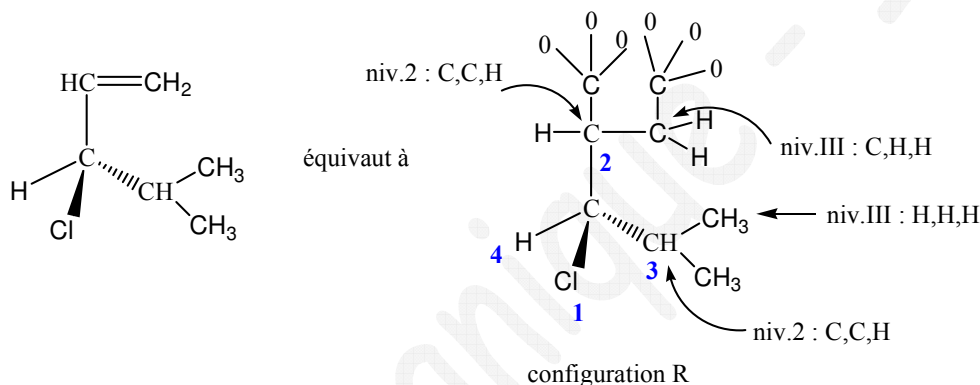
\* En cas de plusieurs « chemins » possibles lors de la détermination des priorités (lors de ramifications), on choisit celui qui est le plus favorable :



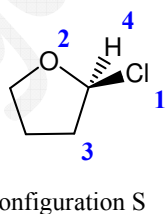
Pour cette molécule, le niveau II ne suffit pas (C,C,H dans les deux cas). On passe donc au niveau supérieur, ici niveau III. On choisit -CH<sub>2</sub>Br et non pas CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub> parce que c'est le cas le plus favorable (Br,H,H au lieu de C,H,H) ; de la même façon, pour l'autre carbone, on choisit -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-Br (C,H,H) plus favorable que CH<sub>3</sub> (H,H,H). Le sens de rotation 1,2,3 est lu en regardant dans l'axe C\*-priorité 4 (de profil).

\* le cas des liaisons multiples

Un atome doublement lié est doublé, un atome triplement lié est triplé, en rajoutant autant d'éléments fictifs que nécessaires en fonction de la valence de l'élément considéré, de numéro atomique zéro par convention. Exemple :

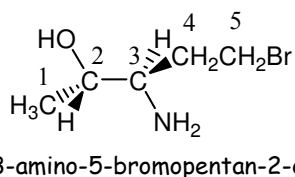


\* Exemple d'un C\* inclus dans un cycle :

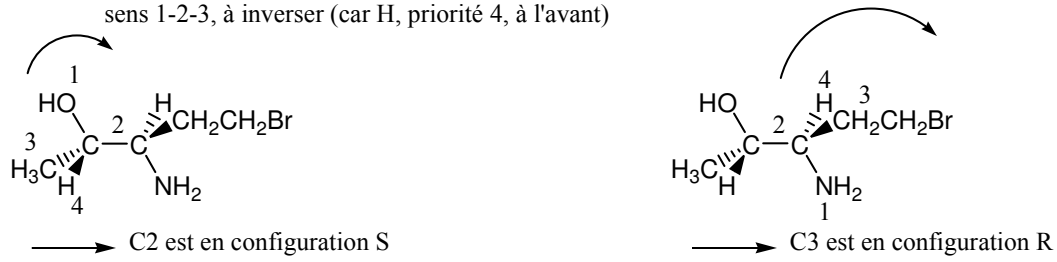


### 3.5. Cas des composés avec plusieurs carbones asymétriques

\* A chaque carbone asymétrique est attribuée une configuration absolue R ou S :



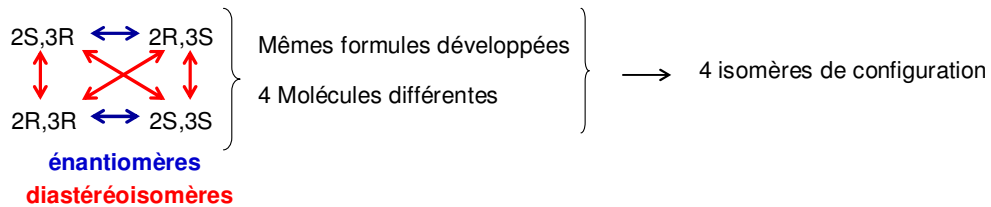
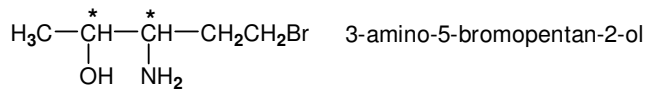
	C*2	C*3
1 <sup>er</sup> niveau	O, C1, H, C3	H, C4, N, C2
2 <sup>ème</sup> niveau	(H,H,H) pour C1 (H,C,N) pour C3 → C3 prioritaire sur C1	(H,H,C) pour C4 (O,C,H) pour C2 → C2 prioritaire sur C4



Ce composé est le (2S,3R)-3-amino-5-bromopentan-2-ol (en nomenclature, on donne la configuration absolue de chaque C\* entre parenthèses avant le nom, assortie de l'indice de position du carbone concerné).

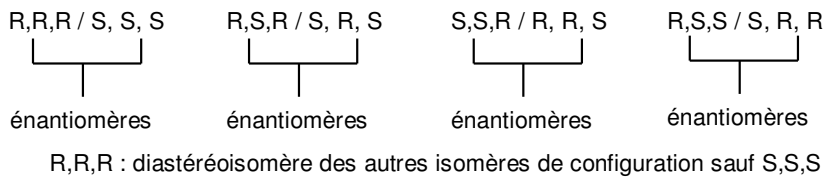
Deux énantiomères sont images l'un de l'autre dans un miroir : l'énantiomère d'un composé à plusieurs carbones asymétriques est le composé dont tous les carbones asymétriques ont une configuration inverse. L'énantiomère du (2S,3R)-3-amino-5-bromopentan-2-ol est donc le (2R,3S)-3-amino-5-bromopentan-2-ol.

Chaque C\* ayant la possibilité théorique d'être R ou S, à une formule développée avec 2 C\* correspond 4 isomères de configuration : RR et SS, qui sont énantiomères, RS et SR qui sont aussi énantiomères. RR et RS sont isomères de configuration sans pour autant être énantiomères = ils sont **diastéréoisomères** (de même RR et SR, SS et SR, SS et RS).

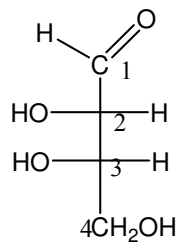


➤ Pour n C\* → 2<sup>n</sup> isomères de configuration dont 2<sup>n</sup>/2 couples d'énantiomères

3 C\* : 8 isomères de configuration



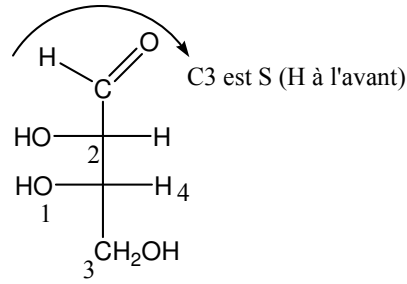
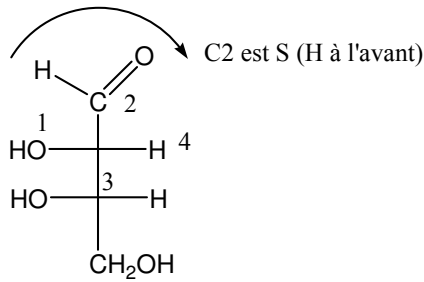
**Exemple de détermination de configuration absolue sur un composé à 2 C\* représenté selon Fischer**



2,3,4-trihydroxybutanal

	C*-2	C*3
<b>1<sup>er</sup> niveau</b>	O, C1, C3, H	O, C2, C4, H
<b>2<sup>ème</sup> niveau</b>	(O, O, H) pour C1 → (O, O, H) (O, C4, H) pour C3 → (O, C4, H) C1 est prioritaire sur C3	(O, C1, H) pour C2 → (O, C1, H) (O, H, H) pour C4 → (O, H, H) C2 est prioritaire sur C4

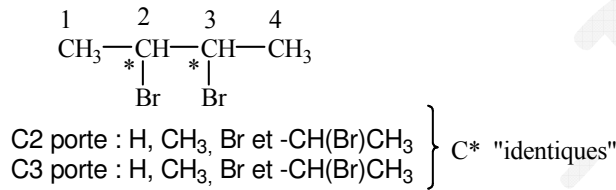




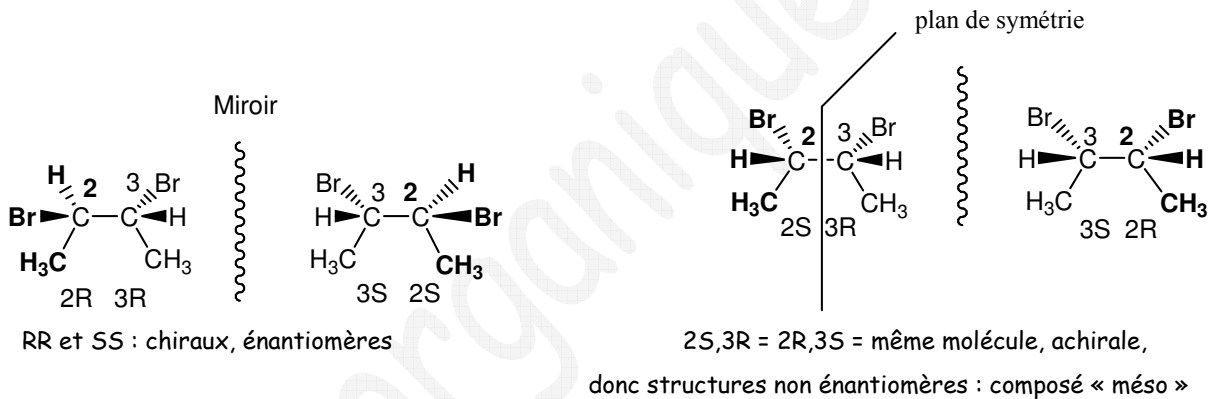
Ce composé est le (2S,3S)-2,3,4-trihydroxybutanal. Son énantiomère est le (2R, 3R)-2,3,4-trihydroxybutanal. Ses diastéréoisomères sont le (2R, 3S)- et le (2S, 3R)-2,3,4-trihydroxybutanal.

**\* Cas particulier des composés avec des carbones asymétriques « identiques »**

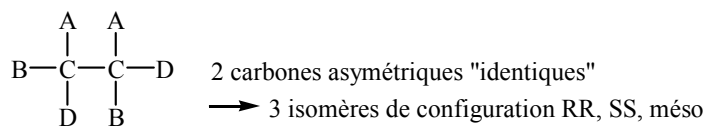
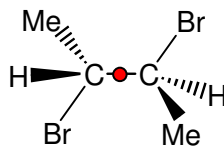
À n C\* correspond très généralement 2<sup>n</sup> isomères de configuration, sauf dans le cas des composés possédant des C\* identiques. On appelle C\* identiques des carbones asymétriques qui portent le même groupe de 4 substituants. Exemple :



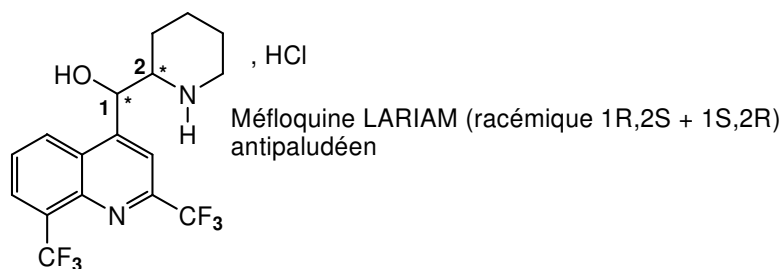
Si l'on représente en CRAM les 4 isomères de configuration que l'on est en droit d'attendre si on suit la règle des 2<sup>n</sup> :



Un des isomères de configuration ne possède pas d'énantiomère, il n'est pas chiral (il est superposable à son image dans un miroir) : de façon générique on l'appelle composé « méso » (on parle de la configuration méso également) en référence au 1<sup>er</sup> composé de ce type découvert, l'acide mésotartrique. Le plan de symétrie incompatible avec la chiralité est visible dans la conformation éclipsée représentée ci-dessus. Dans la conformation décalée représentée ci-dessous, on peut détecter un centre de symétrie, autre élément de symétrie également incompatible avec la chiralité (centre de symétrie = point par rapport auquel tout point de la figure possède un symétrique :



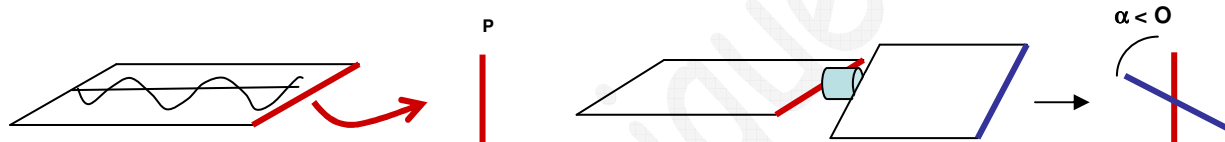
## 3.6. Propriétés comparées des énantiomères et des diastéréoisomères



	1R,2S	1S,2R	1R,2R	1S,2S
Point de fusion °C	276	276	151	151
Pouvoir rotatoire spécifique $\alpha_D^{20}$ dans méthanol	+33	-33	+54	-54

Ce composé est un principe actif d'un médicament antipaludéen, Sa formule développée fait apparaître deux carbones asymétriques, elle correspond donc à 4 isomères de configuration, Le produit appelé méfloquine est en fait un mélange racémique des isomères 1R,2S et 1S,2R. Dans le tableau figurent certaines des propriétés physicochimiques des 4 isomères de configuration possibles, dont le pouvoir rotatoire.

Le pouvoir rotatoire est caractéristique d'une substance chirale (un composé achiral a un pouvoir rotatoire = 0). Il est déterminé expérimentalement grâce à un polarimètre.



Le polarimètre est un appareil qui utilise la lumière dite polarisée (lumière qui n'évolue que dans un plan, appelé le plan de polarisation).

Les composés chiraux (symbolisés par le cylindre bleu sur le schéma) placés sur le trajet de cette lumière, souvent à l'état dissous dans un solvant, ont la propriété de faire dévier son plan de polarisation (= activité optique) d'un angle alpha : soit à gauche, et par convention on affecte alors un signe négatif à alpha et le composé est dit lévogyre, ou l, ou (-), soit à droite, on affecte alors un signe positif à alpha et le composé est alors dit dextrogyre, ou d ou (+).

Seuls les composés chiraux possèdent une activité optique ( $\alpha = 0$  pour un composé achiral).

Les pouvoirs rotatoires de deux énantiomères sont de valeurs égales en valeurs absolues, mais de signe contraire : si un des énantiomères est  $+\alpha$ , alors l'autre est  $-\alpha$ . Cas d'un mélange racémique : celui-ci est par définition composé à 50 % de molécules déviant le plan de polarisation de  $+\alpha$  et à 50% de molécules déviant le plan de polarisation de  $-\alpha$  : globalement un racémique ne provoque pas de déviation du plan de polarisation.

Exemple méfloquine :

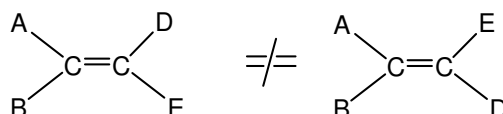
Pouvoir rotatoire spécifique : fonction de  $\alpha$ , et des conditions expérimentales (solvant, ...)

Des énantiomères ont des propriétés physicochimiques identiques (point de fusion, solubilités etc) à l'exception du signe de leur pouvoir rotatoire qui permet de les différencier.

Des diastéréoisomères ont des propriétés physicochimiques différentes, et il n'y a aucune relation entre leurs pouvoirs rotatoires.

#### 4. Isomérisation de configuration due à une double liaison

\* Contrairement à la liaison sigma, la liaison pi n'autorise pas la rotation de la liaison : ce qui conduit à l'existence de 2 isomères de configuration si les deux substituants sur les  $C_{sp^2}$  sont différents. L'un sera dit « Z » et l'autre « E ».

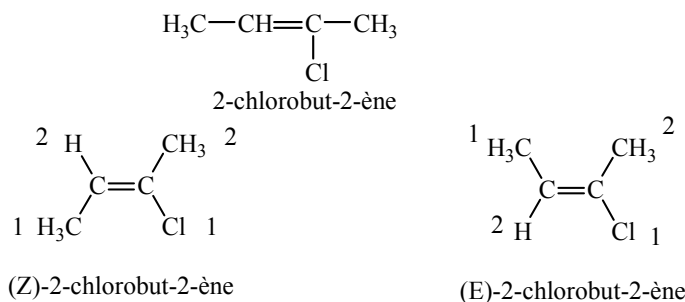


Une double liaison est un élément stéréogène si (et seulement si)  $A \neq B$  et  $D \neq E$ .

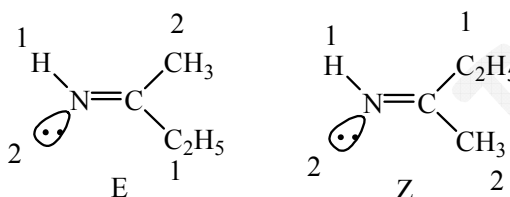
\* Pour nommer les deux isomères, on attribue à chaque substituant de chaque carbone  $sp^2$  la priorité 1 ou 2 (on considère chaque carbone  $sp^2$  séparément). On utilise pour cela les règles de Cahn-Ingold et Prélog décrites à propos de la configuration absolue des  $C^*$  (règles basées sur le numéro atomique). Si les priorités 1 sont toutes les deux du même côté

de la double liaison, l'isomère est en configuration Z, s'ils sont de part et d'autre de la double liaison, l'isomère est en configuration « E ».

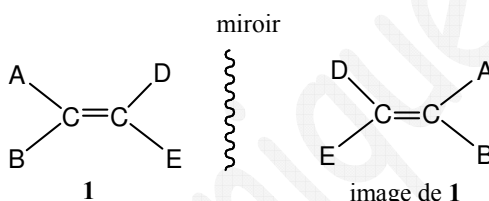
Exemple



Les descripteurs « E » et « Z » sont également utilisés pour nommer des isomères de configuration de composés à double liaison C=N :



\* Des isomères E et Z ne sont pas des énantiomères :



On peut superposer image de 1 avec 1 en lui imprimant une rotation à 180° hors du plan de la feuille vers l'avant ou l'arrière, ce qui est dû à la géométrie plane de l'état sp<sup>2</sup> : la double liaison est un élément stéréogène non inducteur de chiralité. Les isomères Z et E sont donc des isomères de configuration qui ne sont pas énantiomères : ce sont des diastéréoisomères.

### Arborescence des relations d'isomérisie

