

# ISOMERIES

Le nombre relativement petit (une dizaine) d'atomes différents (C,H,N,O,S, halogènes, P...) qui composent le plus fréquemment les molécules organiques et la possibilité pour certains d'entre eux de se lier aussi bien à des atomes de même nature que de nature différente, font que pour une même composition globale de la molécule, différentes formules développées peuvent être écrites. Dans ce cas on dit qu'il s'agit de structures isomères.

## Définition

- Formule brute : donne la nature et le nombre des atomes présents dans une molécule sans donner d'indication sur leur organisation. Ex :  $C_2H_6O$
- Formule développée : donne la façon dont les atomes ou groupes d'atomes sont liés entre eux au sein d'une molécule. Ex : éthanol =  $CH_3-CH_2-OH$  ;  
oxyde de diméthyle =  $CH_3-O-CH_3$

Deux molécules isomères ont **même formule brute** mais ont des formules développées différentes.

**Propriété**: Deux isomères ne seront **jamais superposables** quelle que soit leur conformation.

⇒ **Il ne faut pas confondre "isomérisation" et "conformation"** :

- Les conformères correspondent à des structures que prend **une même molécule** sans qu'il y ait rupture de liaison.
- Les isomères correspondent à **deux molécules différentes** de même formule brute.

Selon les analogies de structure existant entre deux molécules isomères, on distingue différents types d'isomérisation :

Isomérisation fonctionnelle, de position, de squelette, géométrique, optique, ces deux dernières étant regroupées sous le terme de stéréoisomérisation ou isomérisation stérique.

Compte tenu des parentés de structure possible, une réaction chimique donne souvent naissance à un mélange de produits de réaction isomères les uns des autres; le problème est donc de les identifier puis de les séparer. Des molécules isomères seront plus ou moins difficiles à séparer selon le type d'isomérisation qu'elles présentent.

## I - Isomérie fonctionnelle

Des molécules présentant cette isomérie diffèrent l'une de l'autre par leur fonction chimique.

Par exemple isomérie alcène-cycle saturé; alcool- étheroxyde; alcool insaturé-carbonyle etc...

L'identification et la séparation de ces isomères est facile car ils possèdent des propriétés physiques, spectroscopiques et chimiques très différentes.

Exemple :

- Ethanol :  $E_b = 78^\circ\text{C}$ , miscible à l'eau, présence d'un groupe éthyl facilement identifiable en RMN (1 triplet + 1 quadruplet), d'un OH en Infra Rouge, présence d'un hydrogène faiblement acide sur l'OH ( $pK = 17$ ).
- Oxyde de diméthyle :  $E_b = -25^\circ\text{C}$ , non miscible à l'eau, 2 groupes méthyls en RMN (2 singulets), pas de OH, pas d'hydrogène acide.

## II - Isoméries de position et de squelette

Deux molécules qui présentent ces types d'isoméries, ont même fonction mais diffèrent l'une de l'autre par la position d'un substituant alkyle (isomérie de squelette) ou la position de la fonction (isomérie de position).

Exemples : butènes  $\text{C}_4\text{H}_8$  :  $\text{CH}_3\text{-CH=CH-CH}_3$  2-butène  
 $\text{CH}_2\text{=CH-CH}_2\text{-CH}_3$  1-butène  
 $(\text{CH}_3)_2\text{C=CH}_2$  2-méthyl propène ou isobutène  
 alcools  $\text{C}_3\text{H}_8\text{O}$  :  $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{OH}$  1-propanol  
 $\text{CH}_3\text{-CH(OH)-CH}_3$  2- propanol

Là encore les caractéristiques physiques, spectroscopiques et chimiques sont suffisamment différentes pour permettre une identification et une séparation relativement facile des différents isomères.

Exemples : t.butanol (ou 2-méthyl-2-propanol) :  $F = 25^\circ\text{C}$ , 3 méthyls identiques en RMN (1 seul singulet + signal de l'OH), acide plus faible que les alcools primaires ( $pK = 18,5$ ).  
 2-butanol :  $F = -115^\circ\text{C}$ , 4 signaux différents en RMN (+ le signal de l'OH)  
 2-méthyl-1-butanol (ou isobutanol) :  $F = -90^\circ\text{C}$ , 3 signaux différents en RMN (+ le signal de l'OH).

Pour les composés aromatiques la position ortho, méta, para des substituants dans les composés disubstitués conduit à des propriétés physiques différentes:

- o-dichlorobenzène : moment dipolaire = 2,3D,  $E_b = 183^\circ\text{C}$ ,  $F = -17,5^\circ\text{C}$ , 2H différents.

- m-dichlorobenzène : moment dipolaire = 1,5D,  $E_b = 172^\circ\text{C}$ ,  $F = -25^\circ\text{C}$ , 3H différents.
- p-dichlorobenzène : moment dipolaire = 0 D,  $E_b = 173^\circ\text{C}$ ,  $F = 53^\circ\text{C}$ , 1 seul type d'H.

Les ressemblances entre isomères de position ou de squelette sont toutefois plus grandes qu'entre isomères fonctionnels.

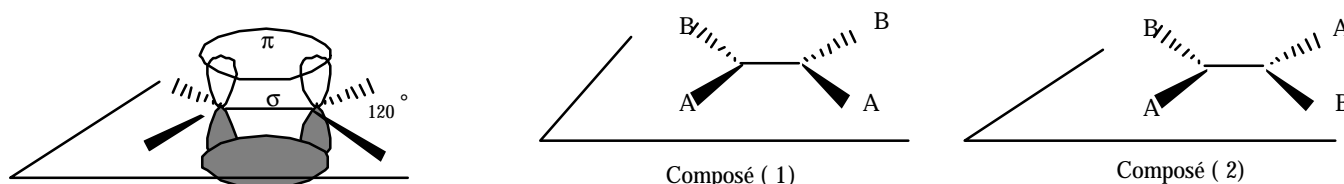
### III - Isoméries stériques

Ces isoméries correspondent à des composés qui ont même constitution moléculaire (même fonction, même position et même squelette) mais qui diffèrent les uns des autres par la façon dont certains groupes se situent dans l'espace les uns par rapport aux autres. Deux types d'isoméries stériques peuvent être différenciées : l'isométrie géométrique et l'isométrie optique

#### A) Isométrie géométrique

##### 1) Cas des alcènes

Ce type d'isométrie concerne les doubles liaisons carbone-carbone éthyléniques. Deux atomes de carbone doublement liés ne présentent pas de libre rotation du fait du recouvrement latéral des orbitales p et constituent un tronçon plan et rigide. Si maintenant les deux atomes de carbone portent chacun deux substituants différents, on peut distinguer deux structures différentes non superposables.

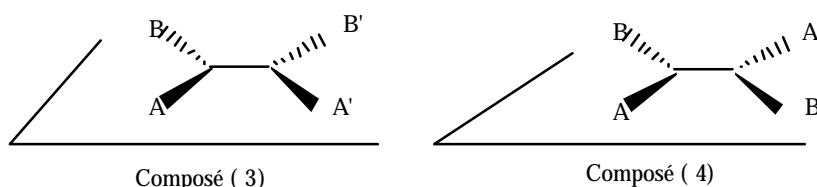


Les composés (1) et (2) ne sont jamais superposables si A  $\neq$  B puisque si par glissement ou par retournement on superpose les deux substituants identiques portés par un carbone, ceux de l'autre carbone  $sp^2$  ne correspondent pas.

Pour identifier ces deux composés il faut donc s'accorder sur un nom qui décrit la position relative des deux substituants A et B. Les termes "cis" et "trans" utilisés en chimie jusqu'aux années 70 et encore utilisés en biochimie ne permettent pas d'identifier clairement les deux isomères si les substituants sont de même nature (ex: 2 halogènes différents ou 2 groupes alkyle), c'est pourquoi une nouvelle identification plus rigoureuse est maintenant retenue et répond aux règles de nomenclature internationale pour la chimie.

Cette identification repose sur les règles de Cahn, Prelog et Ingold, trois chimistes allemands, qui classent les substituants suivant un ordre de priorité.

Ainsi, si dans le composé 3 ci-dessous, A est prioritaire devant B et A' prioritaire devant B', on retrouve les deux substituants prioritaires du même côté de la liaison C=C, alors que dans le composé 4 ces deux substituants sont de part et d'autre de la liaison C=C. Dans le premier cas on dira que l'on a affaire à l'isomère "Z" (de l'allemand "Zusammen" qui signifie "ensemble") et dans l'autre à l'isomère "E" (de l'allemand "Entgegen" qui signifie "à l'opposé").



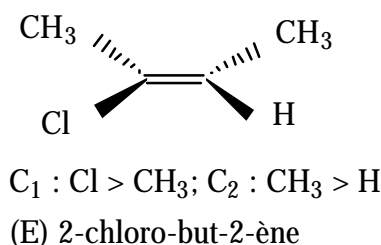
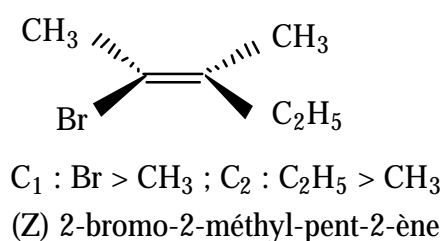
Les règles de Cahn, Prelog et Ingold (CPI) définissent le mode de classement des substituants.

- **Règle 1** : Plus le numéro atomique de l'atome relié au carbone sp<sup>2</sup> est élevé, plus le substituant est prioritaire. Ex : I > Br > Cl > F ; -OR > -CR<sub>3</sub>
- **Règle 2** : Si deux atomes ayant même numéro atomique interviennent sur le même centre d'isomérisation, on regarde les autres atomes auquel ils sont liés et la règle 1 s'applique :  
Ex : -OCH<sub>3</sub> > -OH ; -CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub> > -CH<sub>3</sub> ; -NHR > NH<sub>2</sub>
- **Règle 3** : Si un carbone porte un atome doublement (ou triplement) lié, ce dernier intervient pour deux (ou trois) fois. Ex : -COOH ≡ -C(O)<sub>2</sub>-H > -CHO > CH<sub>2</sub>OH                      -C≡N > -C-NH<sub>2</sub>

Ces règles sont à appliquer dans l'ordre ; il ne faut appliquer la règle 2 que si la règle 1 ne permet pas un choix unique; de même pour la règle 3. Cette façon d'opérer permet de différencier sans ambiguïté et de façon unique les isomères stériques. Il est à noter qu'il n'y a pas forcément concordance entre l'ancienne dénomination (cis,trans) et la nouvelle (Z,E).

La molécule s'écrit en plaçant les lettres Z ou E entre parenthèses avant son nom .

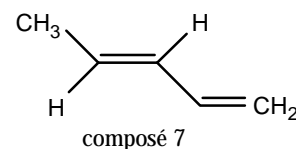
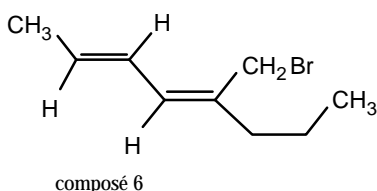
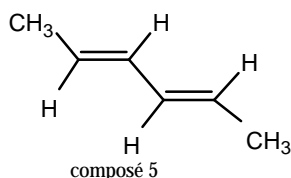
Exemples :



## 2) Cas des polyènes

Chaque double liaison est caractérisée par son isomérisation. On aura ainsi par exemple le

(E)(E) hexa-2,4-diène (composé 5) ou le (Z)(E) 1-bromo-2-propyl-hexa-2,4-diène (composé 6) mais le composé 7 ne présentant qu'une seule possibilité d'isomérisation géométrique sur la double liaison C3-C4 sera appelé le (E) penta-1,3-diène.

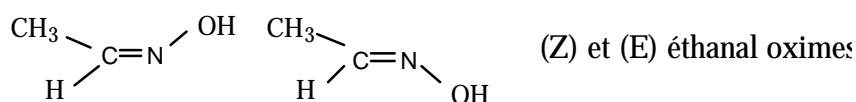


## 3) Cas des cyclènes

A l'exception des très grands cycles (supérieurs à 10 atomes) toutes les doubles liaisons incluses dans une structure cyclique sont de type Z; il n'est donc pas nécessaire de le préciser dans la nomenclature puisqu'il ne peut y avoir d'ambiguïté.

## 4) Cas de l'azote $sp^2$

L'azote  $sp^2$  se rencontre dans les imines ( $C=NR_2$ ), dans les oximes ( $=N-OH$ ), dans les azoïques ( $-N=N-$ ). Ces azotes présentent une structure plane et une absence de libre rotation comme les alcènes. Le doublet libre de l'azote occupe la position correspondant à un substituant d'un alcène et est toujours considéré comme le substituant de l'azote de moindre priorité. Par application des règles de CPI, on peut donc identifier un isomère Z et un E (on disait avant "syn" et "anti", termes aujourd'hui abandonnés).

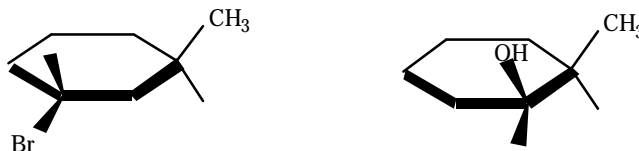


Les deux formes s'inter changent à température ambiante suivant une réaction d'équilibre et l'isomérisation des azotes  $sp^2$  n'offre qu'un intérêt secondaire.

## B - Isomérisation cyclanique

Les cycles sont des structures rigides à semi rigides qui ne présentent pas de possibilité de libre rotation comme les structures ouvertes. Selon la position des substituants par rapport au plan moyen du cycle on peut différencier plusieurs isomères. Par analogie à l'isomérisation géométrique, puisque leur existence est liée comme pour les alcènes à une absence de libre rotation, ces isomères sont encore identifiés "cis" et "trans" selon que les substituants prioritaires définis par les règles de CPI sont situés du même côté (cis) ou de part et d'autre (trans) du plan moyen du cycle.

A noter que pour des raisons de commodité de dessin on représente souvent le cyclohexane plan; il faut se rappeler pourtant que cette molécule a une structure spatiale pouvant prendre plusieurs conformations (voir cours précédent à ce sujet).



On a ici le trans-3-méthyl-bromocyclohexane et le cis-2-méthylcyclohexanol.

On pourra remarquer que puisque les positions axiales et équatoriales n'ont pas le même encombrement, la nature des substituants, leur position sur le cycle et l'isomère stérique que l'on considère, certaines conformations pourront être privilégiées. Ainsi, pour les cyclohexanes disubstitués, la nature des liaisons **dans la conformation chaise** sera :

Position des 2 substituants	1,2 ou 1,4	1,3
composé cis	a,e	a,a
ou par retournement	e,a	<b>e,e</b>
composé trans	a,a	a,e
ou par retournement	<b>e,e</b>	e,a

Par leur ressemblance, les isomères géométriques et cyclaniques sont beaucoup plus difficiles à identifier et surtout à séparer les uns des autres. La RMN offre le meilleur moyen d'analyse et d'identification mais leurs propriétés physiques et chimiques sont souvent très proches et des techniques de séparations fines (chromatographie en phase gazeuse, chromatographie liquide haute pression) doivent souvent être mises en œuvre pour séparer les différents isomères géométriques ou cyclaniques d'un mélange.

## B - Isomérie optique

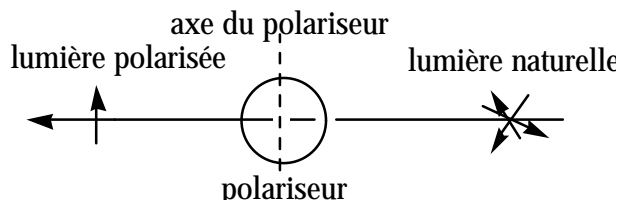
Deux molécules isomères optiques l'une de l'autre ne se différencient que par leur action sur la lumière polarisée et leur activité biologique ou biochimique. Toutes leurs autres propriétés sont identiques ou si proches les unes des autres que leur identification et leur séparation sont extrêmement délicates et font appel à des techniques très sophistiquées. Les propriétés chimiques notamment sont strictement identiques pour deux isomères optiques.

L'action de ces molécules sur la lumière polarisée a été découvert par Louis Pasteur à la fin du XIX<sup>ème</sup> siècle.

### 1) La lumière polarisée.

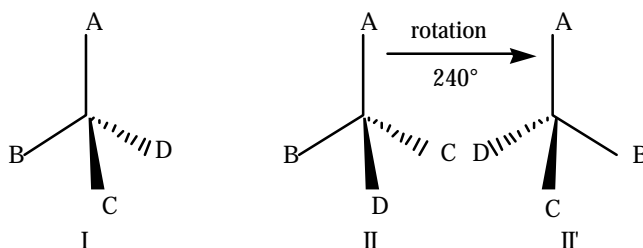
La lumière est un phénomène vibratoire dont les vibrations s'effectuent perpendiculairement à la direction de propagation. Pour la lumière naturelle il y a donc une infinité de plans de vibration.

La polarisation de la lumière consiste à ce que la vibration ne se produise plus que dans une seule direction. On a alors ce qu'on appelle de la **lumière plane ou polarisée ou cohérente**. Ceci est réalisée en faisant traverser un cristal de calcite taillé suivant un des axes du cristal par de la lumière naturelle. Toutes les vibrations qui ne sont pas parallèles à l'axe du cristal sont arrêtées et seule traverse la vibration orientée suivant l'axe. A la sortie du cristal la lumière est polarisée. Un tel cristal constitue un polariseur que l'on appelle aussi prisme de Nicol.



### 2) Carbone asymétrique

Le carbone  $sp^3$  est tétraédrique; Si ses 4 substituants sont différents on peut identifier 2 structures différentes non superposables. C'est Pasteur qui a découvert et séparé pour la première fois les 2 isomères de l'acide lactique  $CH_3 - C^*H(OH) - COOH$  dont le carbone 2 porte 4 substituants différents : méthyl, hydrogène, OH et COOH.



On remarque aisément que (I) et (II) ne sont pas superposables et que par rotation autour de l'axe de la liaison Carbone-A du composé (II), de  $240^\circ$  vers la gauche, on obtient la représentation (II') symétrique de (I) par rapport à un plan. (I) est l'image de (II') dans un miroir; ce sont deux **énantiomères**. Le carbone portant les 4 substituants différents est un **carbone asymétrique** et est noté \* sur les figures. **Un carbone asymétrique n'admet pas de plan de symétrie**. La condition nécessaire et suffisante pour qu'un carbone soit asymétrique est qu'il porte 4 substituants différents. Il est **donc obligatoirement hybridé sp<sup>3</sup>**. On dit d'une molécule qui admet un symétrique non superposable, qu'elle est **chirale**.

### 3) Action sur la lumière polarisée

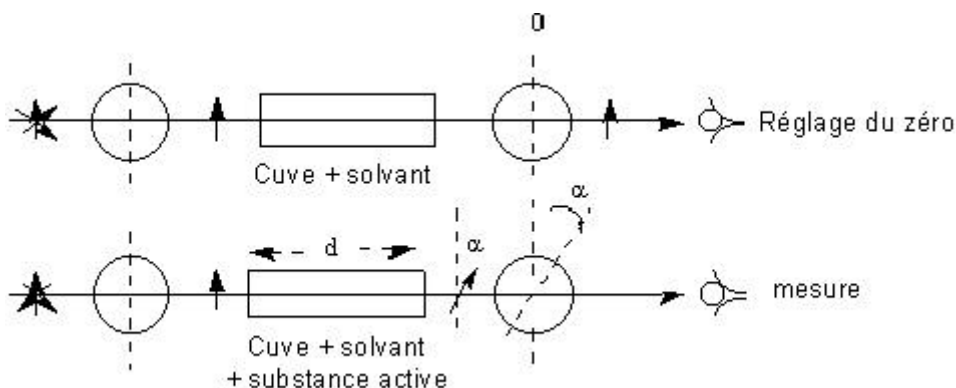
Une molécule possédant un centre d'asymétrie, par exemple un carbone ( mais d'autres atomes peuvent introduire de tels centres comme le soufre, le phosphore, le silicium...) fait tourner l'angle de vibration de la lumière polarisée d'un angle  $\alpha$ , soit vers la droite, soit vers la gauche. On dit que la molécule est optiquement active.

Pour mesurer cet angle on interpose sur le trajet d'un faisceau de lumière polarisée une cuve à faces transparentes contenant une solution de substance optiquement active dans un solvant optiquement neutre (ou inactif) et on observe la lumière transmise à travers un second polariseur appelé analyseur. Si le réglage du zéro de l'appareil avait été fait avec la cuve contenant le solvant seul, il faudra faire tourner l'axe de l'analyseur d'un angle  $\alpha$  pour observer la lumière transmise après introduction de la substance optiquement active.

La valeur de cet angle dépend de 1) l'espèce optiquement active

2) la longueur de solution traversée, d.

3) la concentration en substance active, c.



La loi de Biot permet de mesurer l'action spécifique de la substance étudiée :

$$\alpha = [\alpha_0] \cdot d \cdot c$$

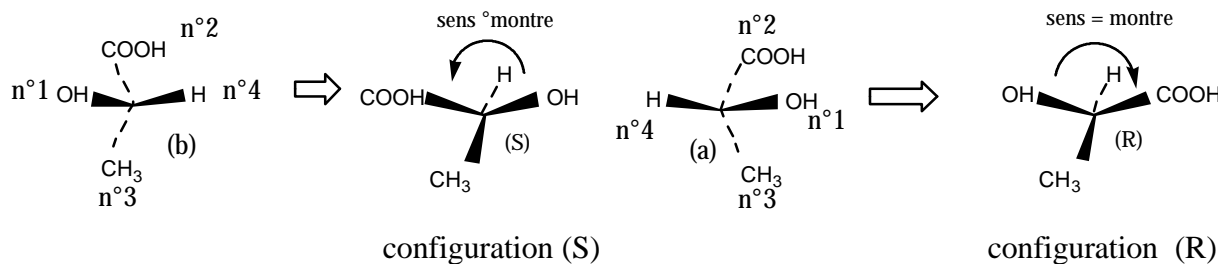




#### 4) Configuration absolue du carbone asymétrique

Des différents types de classification qui ont été utilisés, seule la configuration absolue permet d'identifier clairement une structure avec le nom; c'est la seule qui est utilisée en chimie. Les autres méthodes, encore utilisées par les biochimistes et biologistes sont des classifications relatives par rapport à des molécules de référence. Ces méthodes ne seront pas exposées ici.

La détermination de la configuration absolue du carbone asymétrique fait appel aux règles de CPI vues plus haut. Les 4 substituants sont classés par ordre de priorité et la molécule sous sa représentation spatiale est placée de telle façon que le substituant classé dernier soit positionné vers l'arrière. Les trois autres sont donc dirigés vers l'observateur. Suivant que l'on passe du n°1 au n°2 puis 3 en tournant dans le sens des aiguilles d'une montre ou dans le sens inverse, on a la configuration (R), (du latin "rectus" ) ou (S) (du latin "sinister"). Cette méthode permet une identification sans aucune ambiguïté.



Comme il n'y a pas de relation entre la configuration absolue et le pouvoir rotatoire, le nom complet précisera en plus, le signe de la déviation déterminé expérimentalement: ex : acide (S)(+) lactique, ac.2(R),3(R)(+) tartrique.

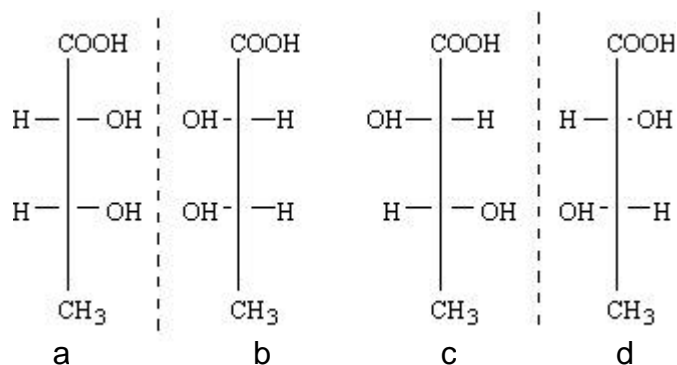
#### 5) Cas des molécules à plusieurs carbones asymétriques

De telles molécules sont fréquentes dans la nature et notamment dans les composés naturels: sucres, protéines etc... Leur représentation serait des plus complexes sans l'aide de la projection de Fisher. Il est possible de passer des représentations de Newmann (spatiales) aux projections de Fisher.

Le nombre d'isomères optiques possibles croît de façon exponentielle avec le nombre de C\* :

pour 2C\*, on a 4 isomères possibles, les (R)(R),(R)(S),(S)(R),(S)(S); pour 3C\*, 8 isomères; 16 pour 4C\* et 2<sup>n</sup> pour n C\*. Ici, seul le cas des molécules à 2 carbones asymétriques sera traité mais le principe est extensible aux molécules à n carbones asymétriques.

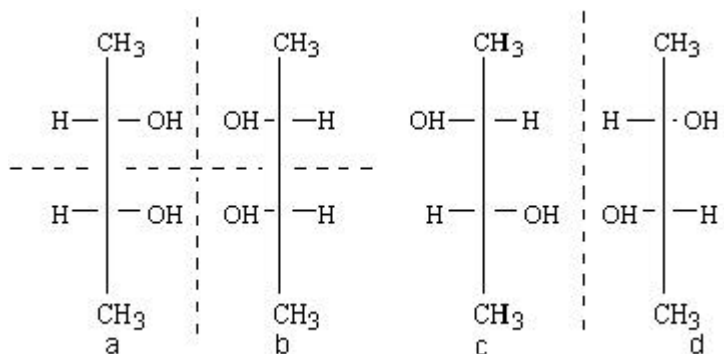
Exemple 1 : cas de l'acide 2,3-dihydroxybutanoïque  $\text{CH}_3\text{-C}^*\text{HOH-C}^*\text{HOH-COOH}$



Les isomères a et b d'une part, c et d d'autre part sont images l'un de l'autre dans un miroir; ils constituent des couples d'**énantiomères**.

Les couples a et c, a et d, b et c, b et d diffèrent l'un de l'autre par la configuration absolue d'un seul carbone asymétrique; ils forment des couples de **diastéréoisomères**.

Exemple 2 : butane-2,3-diol  $\text{CH}_3\text{-CHOH-CHOH-CH}_3$



On remarque ici que les structures a et b sont identiques; on peut passer de l'une à l'autre par rotation de  $180^\circ$  dans le plan. La molécule admet un plan de symétrie et est donc optiquement inactive bien que possédant  $2\text{C}^*$ . En fait ici, si le carbone 2 est (S), le 3 est (R) et vice versa; ces deux carbones ont donc des pouvoirs rotatoires spécifiques égaux mais de signe contraire et leur effets s'annulent mutuellement. Il s'agit en quelque sorte d'un "racémique interne". Un tel composé est dit "**méso**". Les isomères c et d par contre n'ont pas de plan de symétrie et sont donc optiquement actifs.

De cet exemple il ressort donc que **l'origine d'une activité optique est l'absence de plan de symétrie dans la molécule et non la présence de carbones asymétriques.**

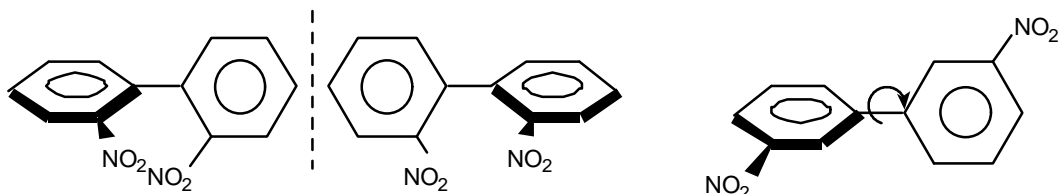
On peut fournir d'autres exemples illustrant ce fait, notamment avec des composés cycliques (voir activité optique des différents cyclopentanedisols par ex.)

### 6) Activité optique sans carbone asymétrique

L'activité optique, conséquence de la présence de 4 substituants différents sur un carbone  $sp^3$  s'explique par la libre rotation de la liaison  $\sigma$ . Si pour des raisons stériques notamment cette libre rotation est empêchée, deux structures peuvent se trouver dans des configurations telles qu'il soit impossible de passer de l'une à l'autre. C'est le cas de certains diphényles o,o'-disubstitués. Pour les allènes, et aussi les spiranes l'existence d'isomères optiques s'explique par la géométrie des liaisons.

#### a) Diphényles

La présence de 2 substituants volumineux (par ex. des groupes  $NO_2$ ) en o et o' de diphényle bloque la rotation autour de la liaison  $\sigma$  cycle-cycle. Les 2 cycles aromatiques vont se mettre dans des plans perpendiculaires de façon à minimiser les interactions entre les 2 groupes nitro. On a alors 2 structures non superposables images l'une de l'autre dans un miroir. Evidemment si les nitro sont en m,m' l'encombrement stérique disparaît, la libre rotation redevient possible et il n'y a plus d'activité optique.

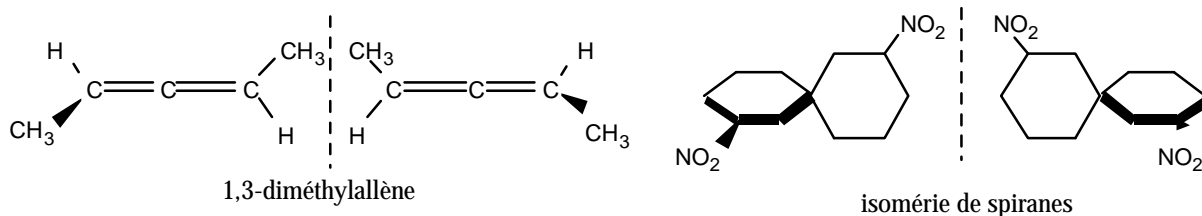


libre rotation possible, pas d'activité

#### b) Allènes et spiranes

Double liaison  $C=C$  et cycle ont les mêmes effets sur la libre rotation et ces 2 cas sont très proches l'un de l'autre.

Dans un allène les substituants des 2 carbones  $sp^2$  sont situés dans des plans perpendiculaires. Si ces substituants sont différents 2 à 2 on peut obtenir des inverses optiques ; pour les spiranes, on remarquera que les 2 cycles accolés par un carbone commun sont dans des plans perpendiculaires:



**En conclusion**, on retiendra les points suivants :

- Une substance possède **une activité optique si elle ne présente pas de plan de symétrie**. C'est le cas des carbones  $sp^3$  porteurs de 4 groupes différents, et de certaines molécules particulières : diphényles o,o'-disubstitués, allènes, spiranes, méthylène-cyclanes dissymétriques.
- Deux isomères optiques ont toutes leurs propriétés chimiques et physiques identiques. Ils diffèrent par leur action sur la lumière polarisée et par leurs propriétés biologiques.
- Deux inverses optiques ont des pouvoirs rotatoires spécifiques égaux en valeur absolue mais de signe contraire.
- Un mélange équimolaire de 2 inverses optiques est un mélange racémique, optiquement inactif.