



UNIVERSITÉ BADJI MOKHTAR . ANNABA
FACULTÉ DE MÉDECINE
DÉPARTEMENT DE PHARMACIE



Cours de chimie organique pharmaceutique

STEREOISOMERIE I

Présenté par

SOUDANI.W

Maitre de Conférences en chimie thérapeutique



Mars 2021

Isomérisme plane Et la stéréo- isomérisme

ISOMÉRIE PLANE

SOMERIE PLANE DE CONSTITUTION
ISOMERIE PLANE GEOMETRIQUE

STÉRÉOCHIMIE

- Représentation perspective
- Représentation projective : Cram
- Projection de Newman
- Projection de Fischer

STÉRIOISOMÉRIE

• Conformationnelle

Cas de l'éthane
Cas du butane
Cas de cyclohexane

• Configurationnelle

Configuration
Enantiomérisme
Diastéréoisomérisme

INTRODUCTION

- La stéréochimie étudie les propriétés qui dépendent de la **géométrie** des édifices moléculaires.
- À la *composition*, qui identifie et dénombre les différents atomes d'une molécule, et à la *constitution*, qui établit leur connectivité, différenciant ainsi les structures *isomères*, la stéréochimie ajoute la **conformation** et la **configuration**.
- Ces deux caractères permettent de parfaire la description en précisant la disposition des atomes dans l'**espace** et la façon dont celle-ci peut varier au cours du temps.

ISOMÉRIE PLANE

ISOMÉRIE PLANE

ISOMERIE PLANE DE CONSTITUTION

- ISOMERIE DE CHAINE**
- ISOMERIE DE FONCTION**
- ISOMERIE DE POSITION**
- TAUTOMERIE**

ISOMERIE PLANE GEOMETRIQUE

- DEFINITION**
- ISOMERES CIS/ TRANS**
- ISOMERES E/Z**

ISOMÉRIE PLANE

ISOMERIE PLANE DE CONSTITUTION

ISOMERIE PLANE DE CONSTITUTION

DEFINITION

RAPPEL

ISOMERIE DE CHAINE

ISOMERIE DE FONCTION

ISOMERIE DE POSITION

TAUTOMERIE

ISOMERES : Composés chimiques:

- A même formule brute
→ Mêmes atomes aux nombre égal.
- A formules développées planes différentes
→ Réarrangement différent.

RESULTAT: Répercutassions sur les propriétés physiques, chimiques et physiologiques .

ISOMERIE PLANE DE CONSTITUTION

DEFINITION

→ FORMULE BRUTE OU CONDENSEE:

- Indique en nombre les différents atomes constituant la molécule.
- Déterminée par l'analyse élémentaire et pondérale, et les techniques physicochimiques (P.M).

RAPPEL

ISOMERIE DE CHAINE

ISOMERIE DE FONCTION

ISOMERIE DE POSITION

TAUTOMERIE

→ FORMULE DEVELOPPEE:

- Indique la nature des liaisons interatomiques déterminant le squelette carboné, les fonctions, et, dans certains cas, la disposition relative dans l'espace des groupements.
- Déterminée par les techniques physicochimiques (IR, UV, RMN).

ISOMERIE PLANE DE CONSTITUTION

DEFINITION

MOLECULES ISOMERES DE CHAINE:

- Différentes dans l'agencement des atomes formant le squelette (Mode de liaison).

→ Analyse par RMN

- Mêmes fonctions à nombre égal.

→ IR sans intérêt.

- Propriétés chimiques proches.

- Très rattachée aux alcanes.

RAPPEL

ISOMERIE DE CHAINE

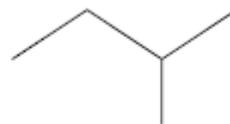
ISOMERIE DE POSITION

ISOMERIE DE FONCTION

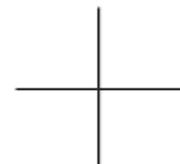
TAUTOMERIE



pentane (C₅H₁₂)



2-méthyl-butane



2,2-diméthyl-propane

ISOMERIE PLANE DE CONSTITUTION

DEFINITION

MOLECULES ISOMERES DE POSITION:

- Formules brutes identiques.
- Emplacement différent des fonctions.

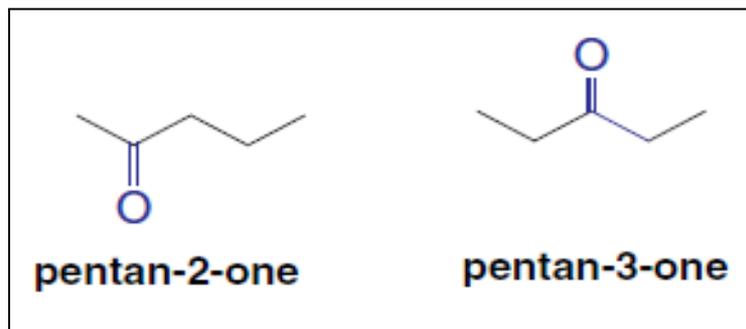
RAPPEL

ISOMERIE DE
CHAINE

ISOMERIE DE
POSITION

ISOMERIE DE
FONCTION

TAUTOMERIE



- Propriétés physico-chimiques assez proches.
 - Différences dues aux interactions entre les fonctions portées par la même molécule
- Identification par :
 - RMN (Environnement chimique différent)
 - Spectres IR à différences +/- prononcées.

ISOMERIE PLANE DE CONSTITUTION

DEFINITION

MOLECULES ISOMERES DE FONCTION:

- Ressemblance limitée à leur formule brute.
- Composés n'ayant pas la même fonction.
 - Complètement différents.
- Propriétés physico-chimiques très différentes.
 - Identification facile

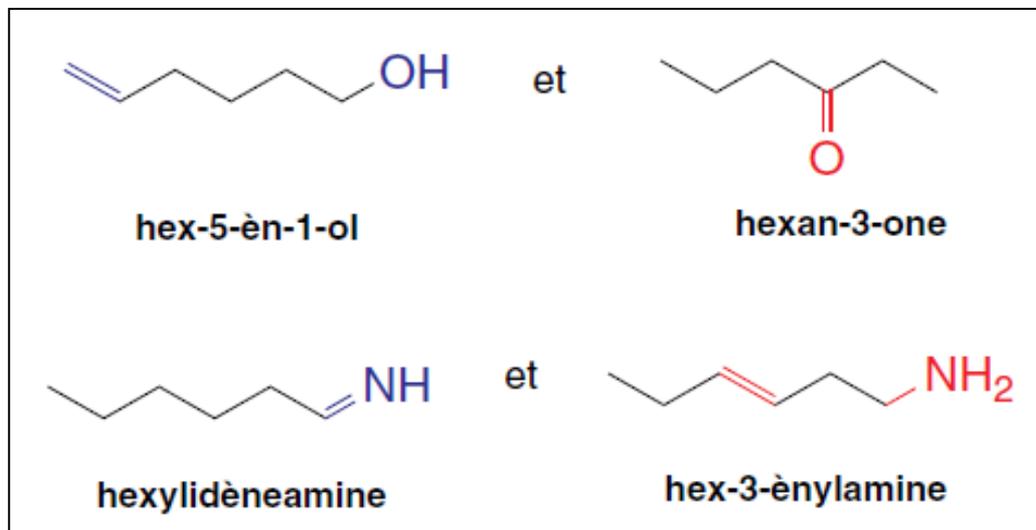
RAPPEL

ISOMERIE DE
CHAINE

ISOMERIE DE
POSITION

ISOMERIE DE
FONCTION

TAUTOMERIE



ISOMERIE PLANE DE CONSTITUTION

DEFINITION

RAPPEL

ISOMERIE DE CHAINE

ISOMERIE DE POSITION

ISOMERIE DE FONCTION

TAUTOMERIE

TAUTOMERIE:

- Forme d'isomérisation particulière dépendante des conditions physiques (T° , Pression) et chimiques (pH) du milieu entourant la molécule.

TAUTOMERES:

- 2 isomères de fonction s'inter-convertissant par déplacement d'un proton (prototropie).
- Equilibre entre les formes tautomères.

ISOMERIE PLANE DE CONSTITUTION

DEFINITION

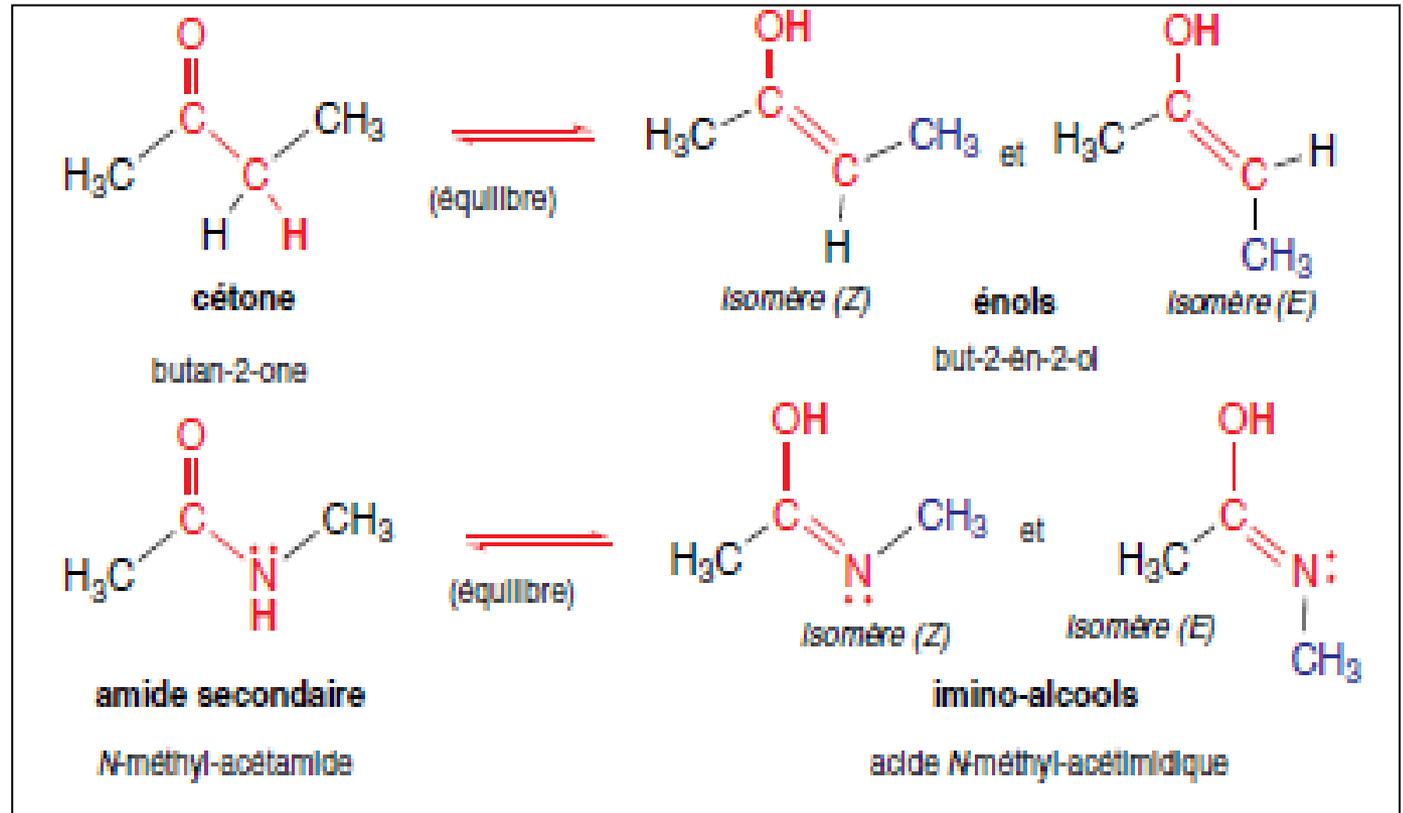
RAPPEL

ISOMERIE DE
CHAINE

ISOMERIE DE
POSITION

ISOMERIE DE
FONCTION

TAUTOMERIE



ISOMÉRIE PLANE

ISOMERIE PLANE GEOMETRIQUE

ISOMERIE PLANE GEOMETRIQUE

DEFINITION

ISOMERES CIS/ TRANS

ISOMERES E/Z

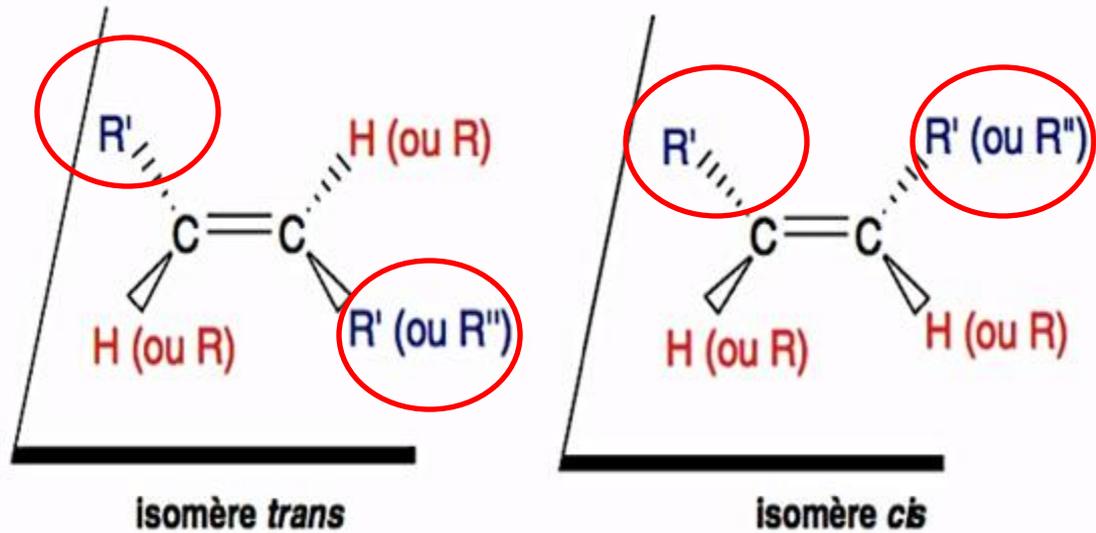
- Directement lié aux composés formés à partir de **doubles liaisons** (C hybridé sp_2) .
- Conséquence du **blocage de la rotation** autour de la liaison **$>C=C<$** (Alcènes).
- Aussi du carbone et de l'azote dans la fonction imine **$>C=N-$** et ses dérivées (oxime, hydrazone, semicarbazone, thiosemicarbazone).

ISOMERIE PLANE GEOMETRIQUE

DEFINITION

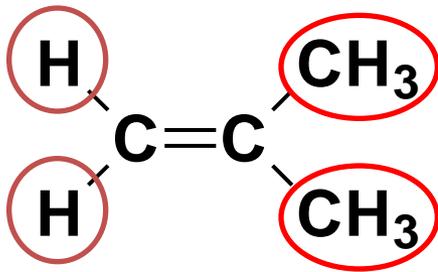
ISOMERES CIS/ TRANS

ISOMERES E/Z

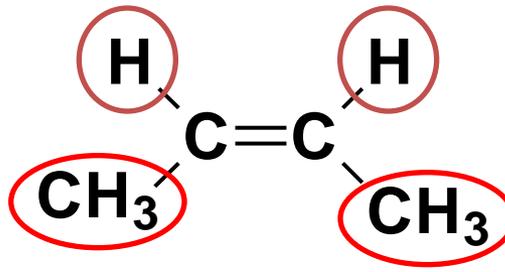


ISOMERES CIS/ TRANS

- L'isométrie Cis-Trans requiert que les **deux carbones** de la double liaison soient **substitués**.

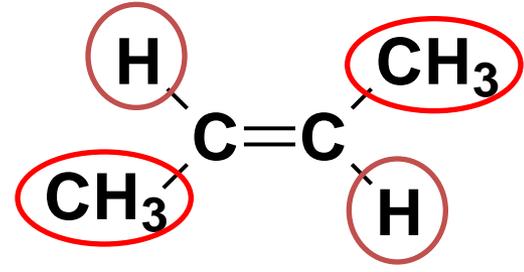


Isométrie cis-
trans
impossible



isomère cis

cis-but-2-ène



Isomère trans

Trans-but-2-ène

ISOMERES CIS/ TRANS

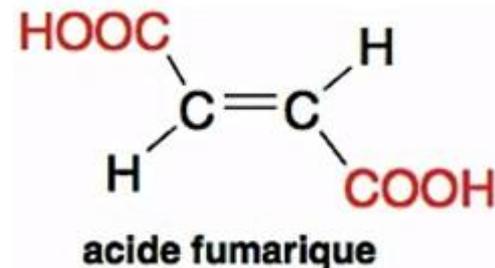
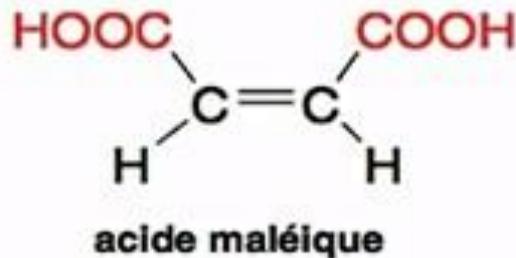
Propriétés des isomères éthyléniques cis et trans

- Propriétés physiques peu différentes.
 - Difficiles à séparer
 - Chromatographiques modernes le permettent.

MAIS

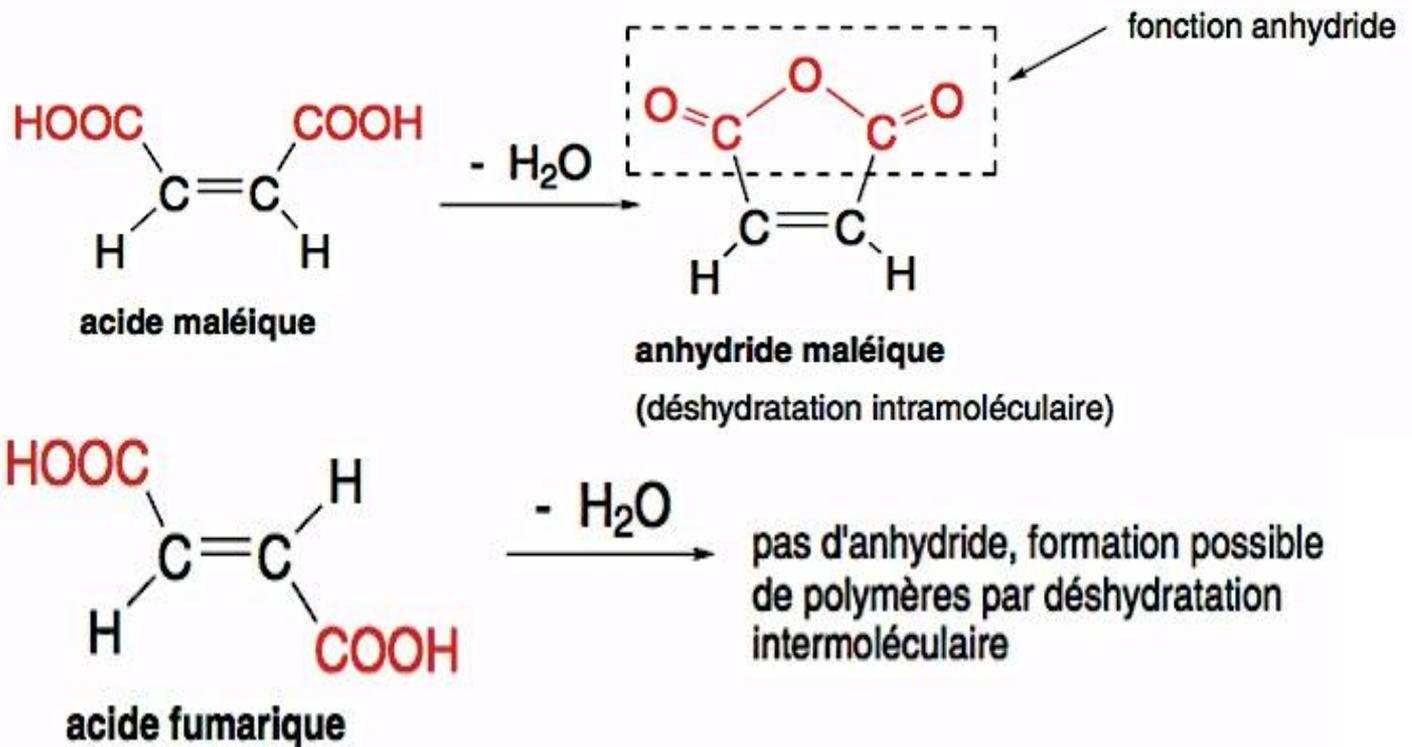
les propriétés chimiques diffèrent considérablement lorsque deux fonctions portées chacune par un carbone éthylénique d'une double liaison sont susceptibles d'interaction entre elles.

Ex:



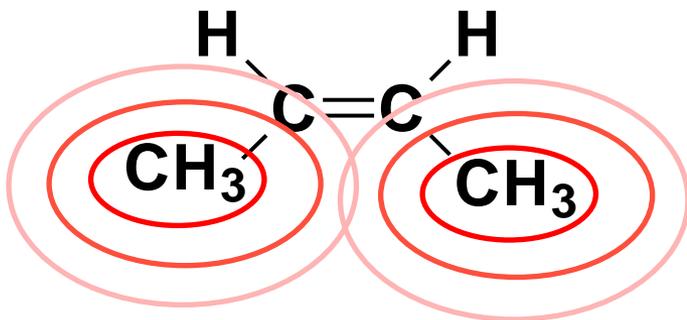
ISOMERES CIS/ TRANS

Propriétés des isomères éthyléniques cis et trans



ISOMERES CIS/ TRANS

Propriétés des isomères éthyléniques cis et trans



isomère cis

gêne stérique



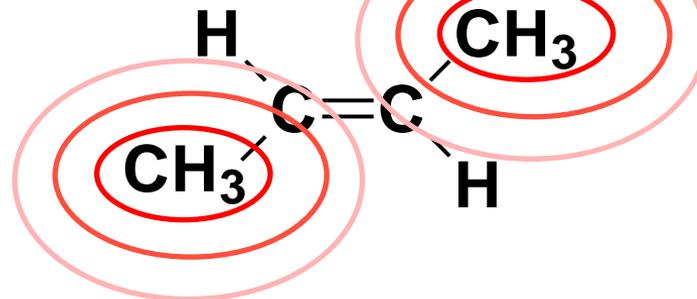
Interaction



l'énergie interne de la molécule



Moins stables



Isomère trans

gêne stérique



Absence d'interaction

l'énergie interne de la molécule



Plus stables

ISOMERIE PLANE GEOMETRIQUE

DEFINITION

ISOMERES
CIS/ TRANS

ISOMERES
E/Z

ISOMERES
Syn/ Anti

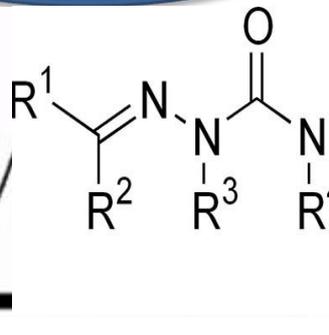
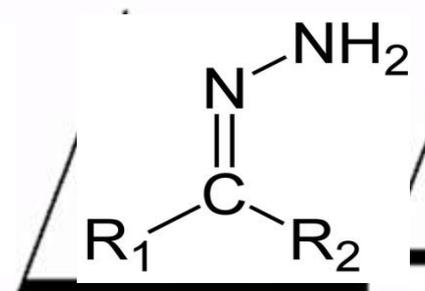
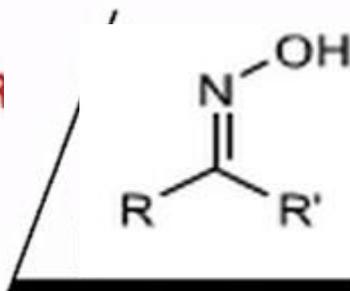
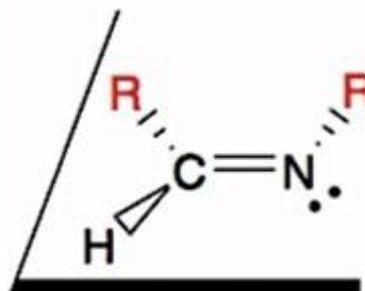
Double liaison $>C=N-$
imines, les oximes, les hydrazones, les semicarbazones et
thiosemicarbazones
Le doublet libre de l'azote joue le rôle d'un 4e substituant

Imine

oxime

hydrazone

semicarbazone



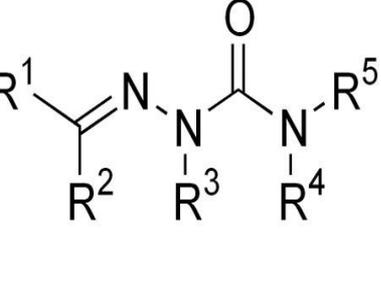
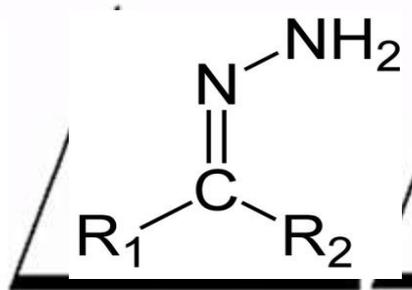
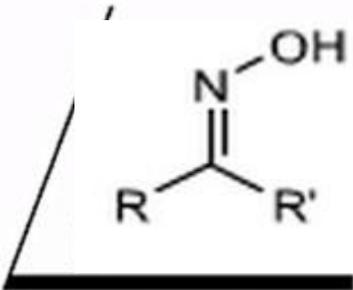
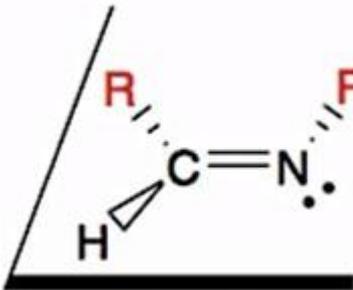
ISOMERES Syn/ Anti

Imine

oxime

hydrazone

semicarbazone



Du même coté



Syn



Cis

Cas contraire



Anti



Trans

ISOMERIE PLANE GEOMETRIQUE

DEFINITION

Alcènes *tri-substitués* ou *tétra-substitués*

ISOMERES CIS/ TRANS



Nomenclature *E* et *Z* à la place de *cis* et *trans*

ISOMERES E/Z

- Déterminer les priorités de chaque groupe (CIP) portés par la double liaison.
- Classer les premiers atomes des substituants par ordre décroissant de leur numéro atomique.
- Plus grand est le numéro atomique, plus grande est la priorité.

ISOMERES E/Z

E = de part et d'autre de la double liaison

(de l'allemand « entgegen », opposé).

Z = du même côté de la double liaison

(de l'allemand, « zusammen », ensemble)

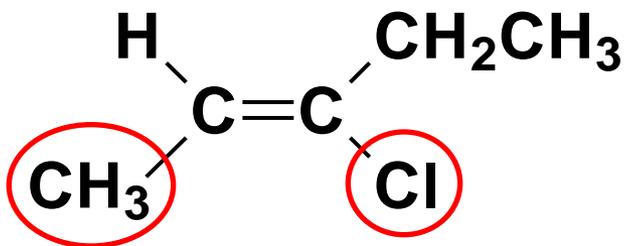


Double liaison E

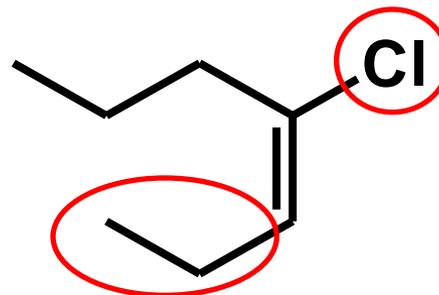
Double liaison Z

ISOMERES E/Z

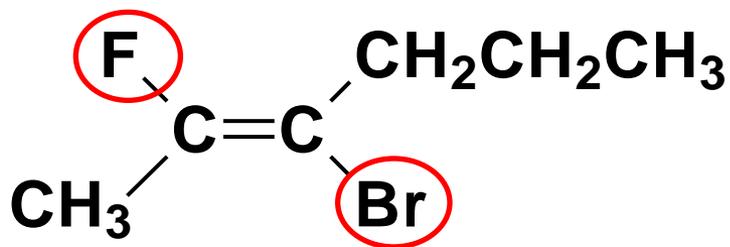
Nommer ces alcènes



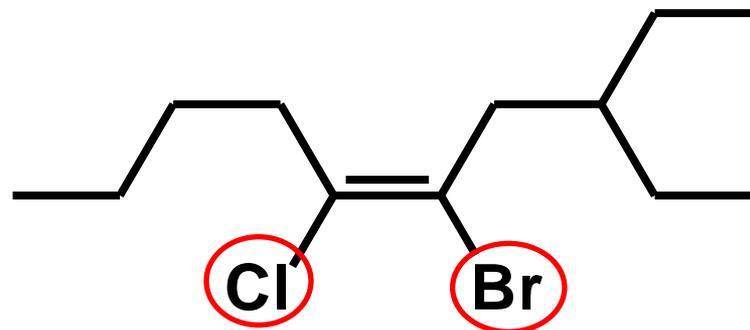
(Z)-3-chloropent-2-ène



(E)-4-chlorohept-3-ène



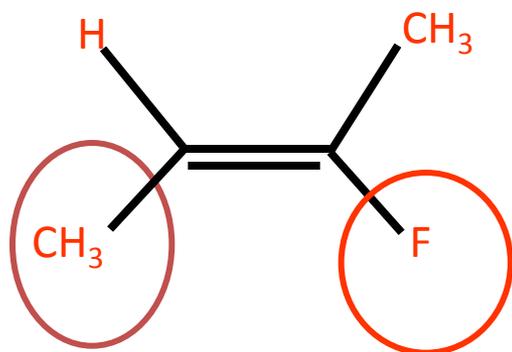
(E)-3-bromo-2-
fluorohex-2-ène



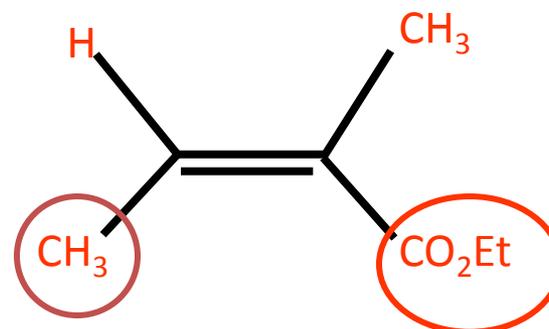
(Z)-5-bromo-6-chloro-3-éthyldéc-5-ène

ISOMERES
E/Z

Nommer ces alcènes



(Z)-2-fluorobut-2-ène



(Z)-2-méthylbut-2-énoate d'éthyle

STÉRÉOCHIMIE

STÉRÉOCHIMIE

• **Représentation perspective**

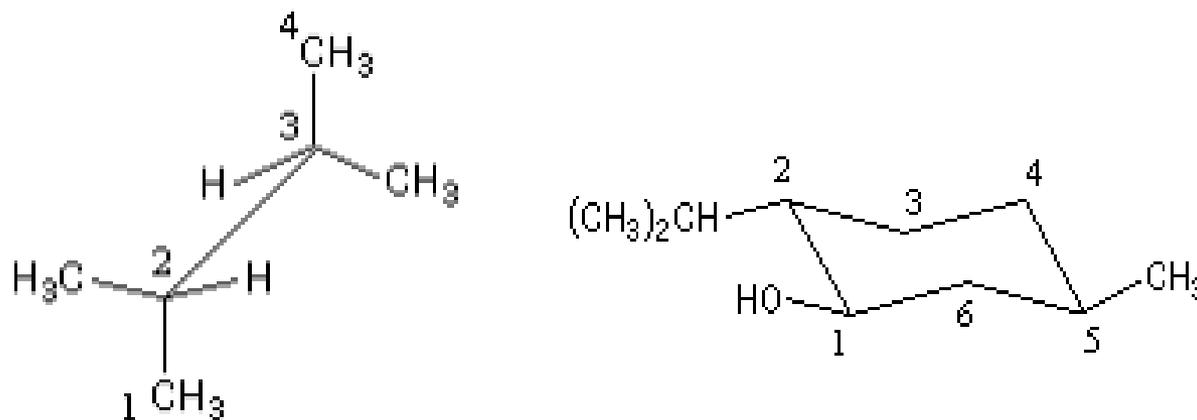
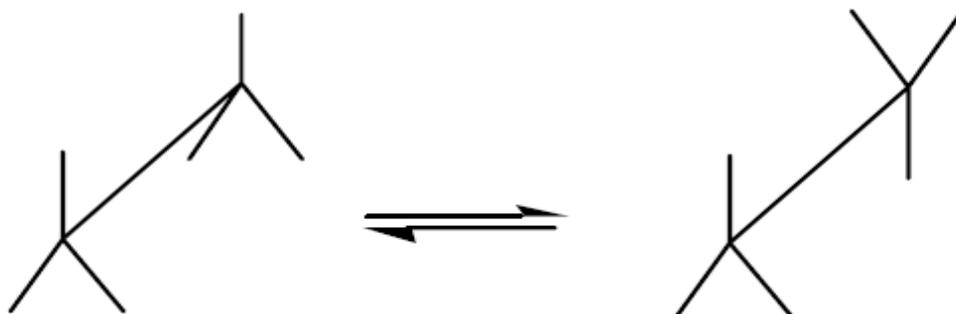
• **Représentation projective : Cram**

• **Projection de Newman**

• **Projection de Fischer**

•Représentation perspective

- Représentation dans le plan des molécules
- Très utilisée pour représenter les cycles



• Représentation projective : Cram

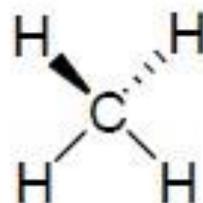
Procédé du coin volant

• CH₄: Méthane : CRAM

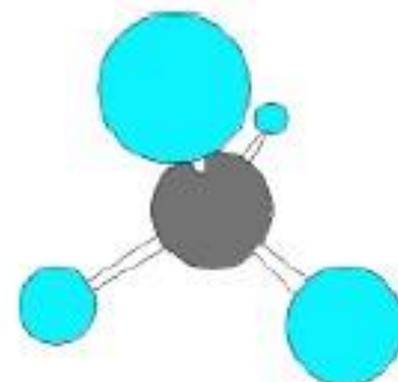
└ : Liaison à l'avant

⋯ : Liaison à l'arrière

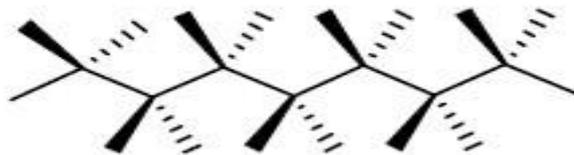
| : Liaison dans le plan



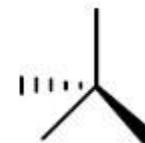
≡



• Pour une longue chaîne carbonée: PERSPECTIVE CAVALIERE



Attention !



•Projection de Newman

INTERET:

Elle est utilisée pour montrer la disposition relative des liaisons formées par deux atomes adjacents.

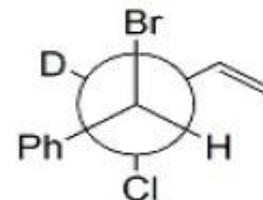
PROCEDURE:

Pour représenter les molécules, il faut d'abord

Dessiner la molécule en projection cavalière.

Regarder dans le plan de deux atomes de carbone (un devant et l'autre en arrière).

Placer les substituants en fonction de la stéréochimie de la molécule de départ.

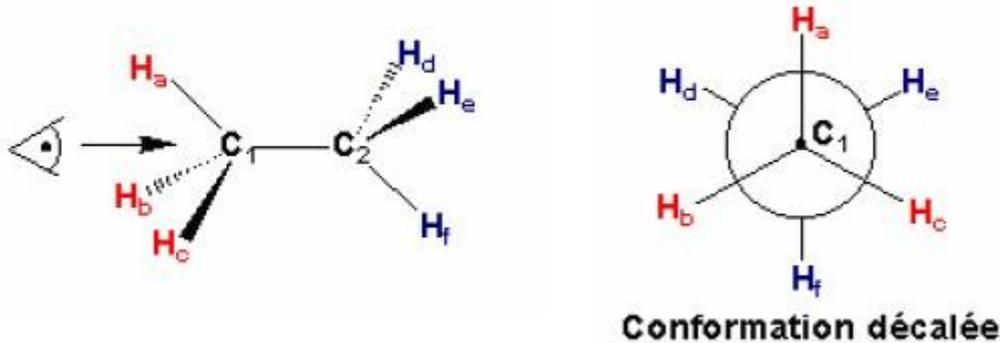


Représentation de Newman

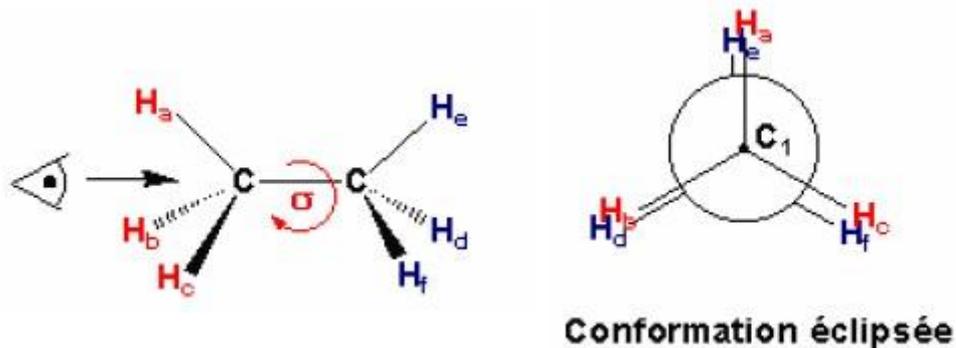
•Projection de Newman

Les substituants peuvent être en position :

Décalée => c'est la position la **plus stable**.

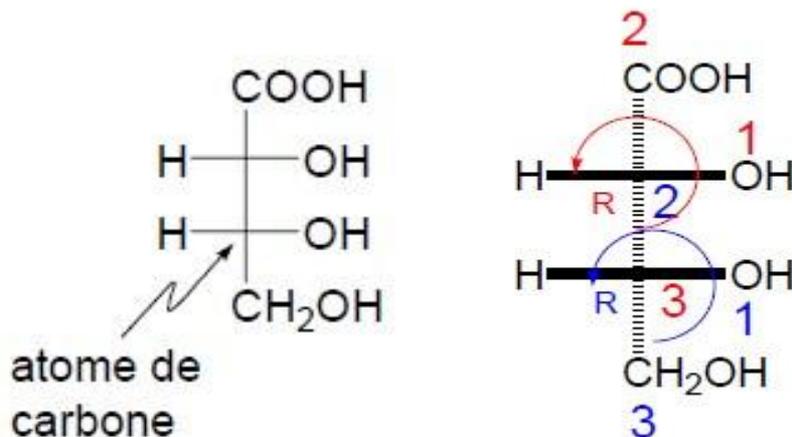


Eclipsée => **Peu stable** à cause de l'encombrement stérique



•Projection de Fischer

- Molécule plusieurs centres asymétriques. ex: glucides (sucres).
- Pour les représenter => **la méthodologie de Fisher.**
 - ✓ la fonction la plus oxydée est placée en haut, la moins oxydée est placée en bas.
 - ✓ Les autres substituants (en général H et OH) sont placés sur le côté.
 - ✓ la chaîne verticale est en arrière du plan et les chaînes horizontales sont en avant, ce qui donne :



STÉRÉOISOMÉRIE

STÉRÉOISOMÉRIE

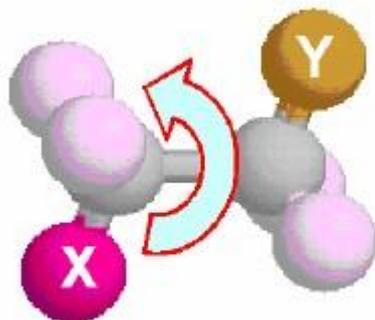
•Conformationnelle

Cas de l'éthane
Cas du butane
Cas de cyclohexane

•Configurationnelle

Configuration
Enantiométrie
Diastéréoisomerie

Stéréo-isomères conformationnelles

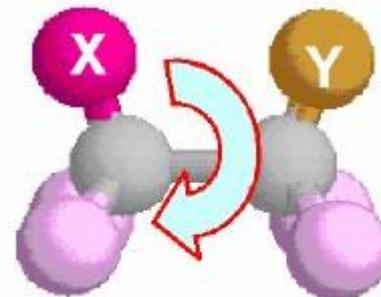


Conformation A

Rotation (sans rupture)



- Quelques KJ
- Rapide
- Température ambiante



Conformation B

Différence:

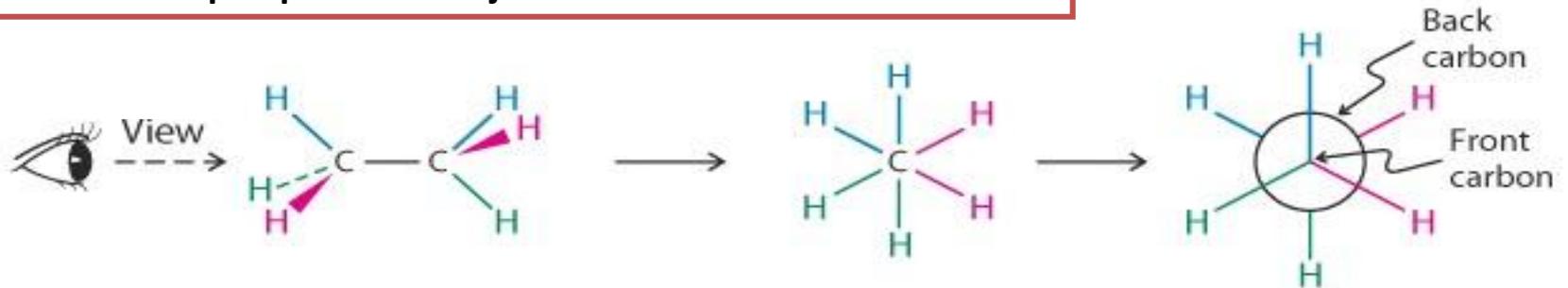
Disposition spatiale + Etat d'énergie

Un même composé:

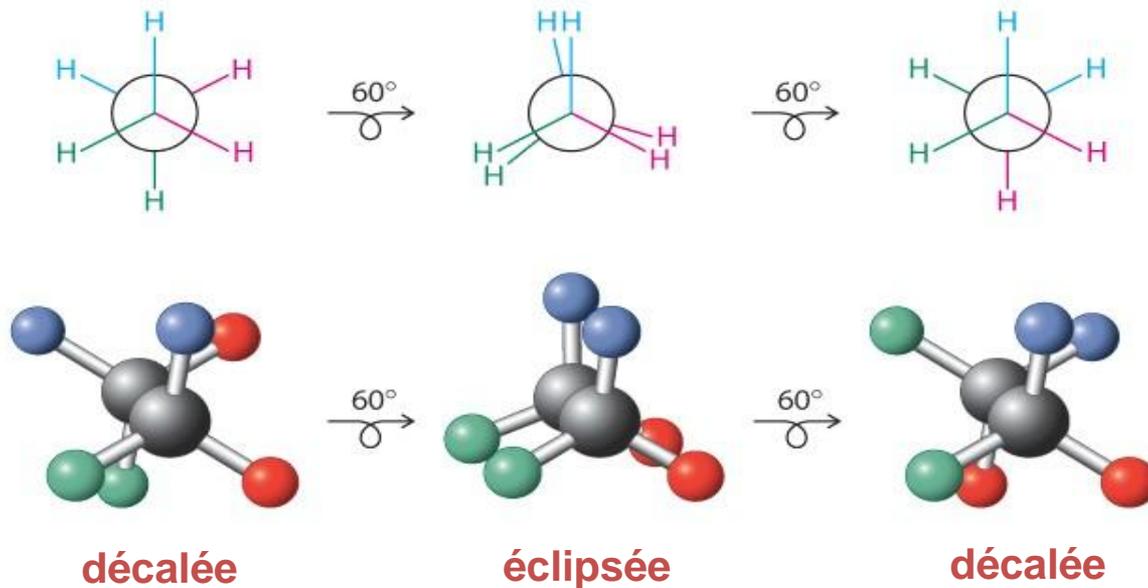
- Existe successivement sous différentes conformations
- En équilibre entre elles,
- Faible barrière énergétique, ne permet pas de les séparer dans les conditions ordinaires (25°C, 1 atm).

Cas de l'éthane:

Représentation perspective - Projection de Newmann



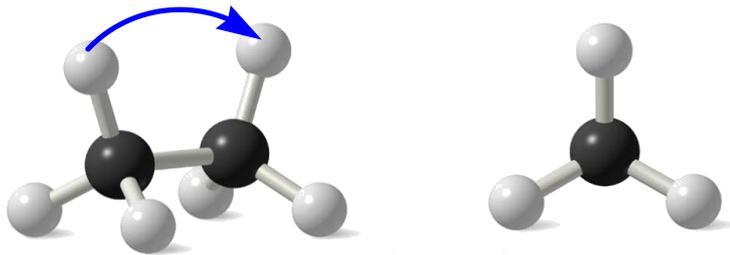
rotation autour de la liaison C-C



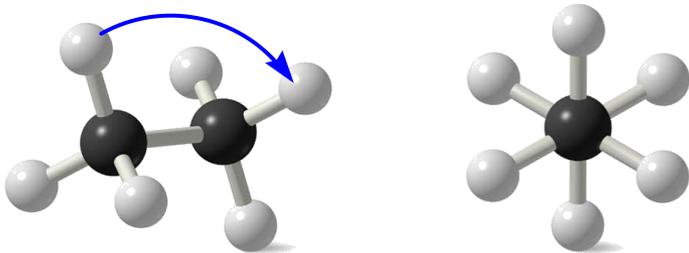
Cas de l'éthane

Rotation autour de l'axe C-C → **Distorsion** des angles et des longueurs de liaison → **Affaiblissement** de la liaison C-C → **Energie potentielle** ↑

interaction

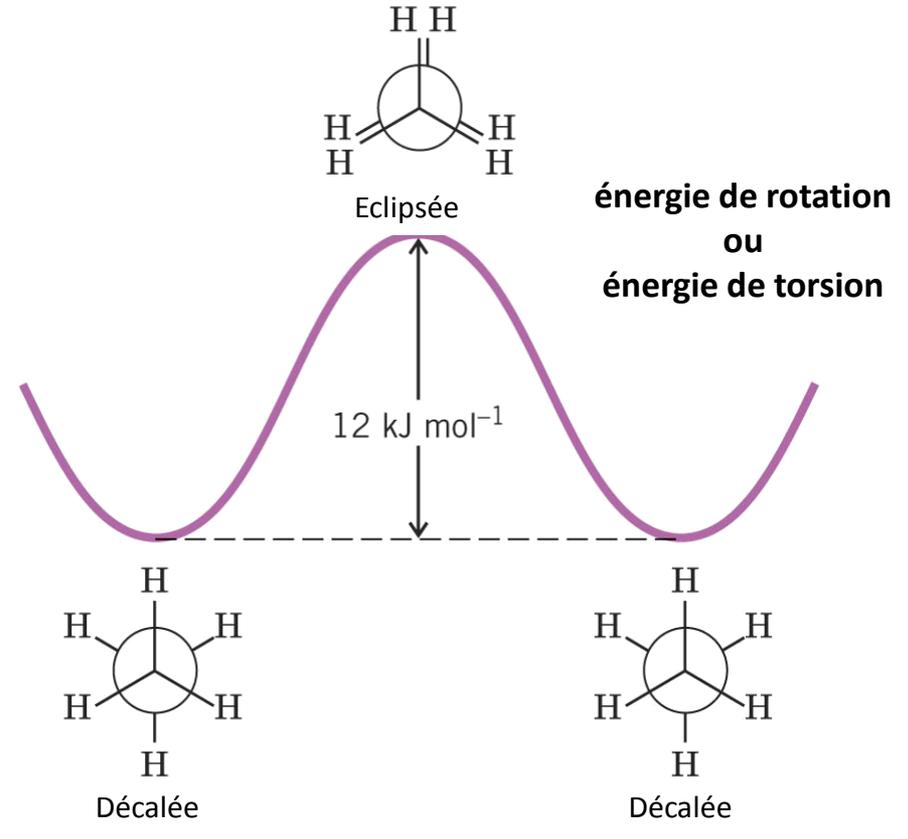


interaction



Conformation la plus stable

Potential energy

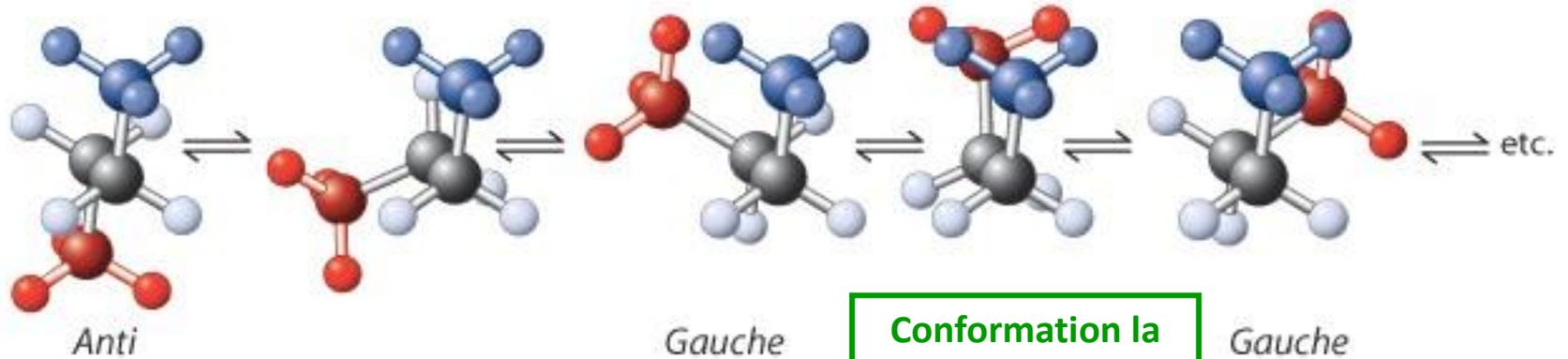
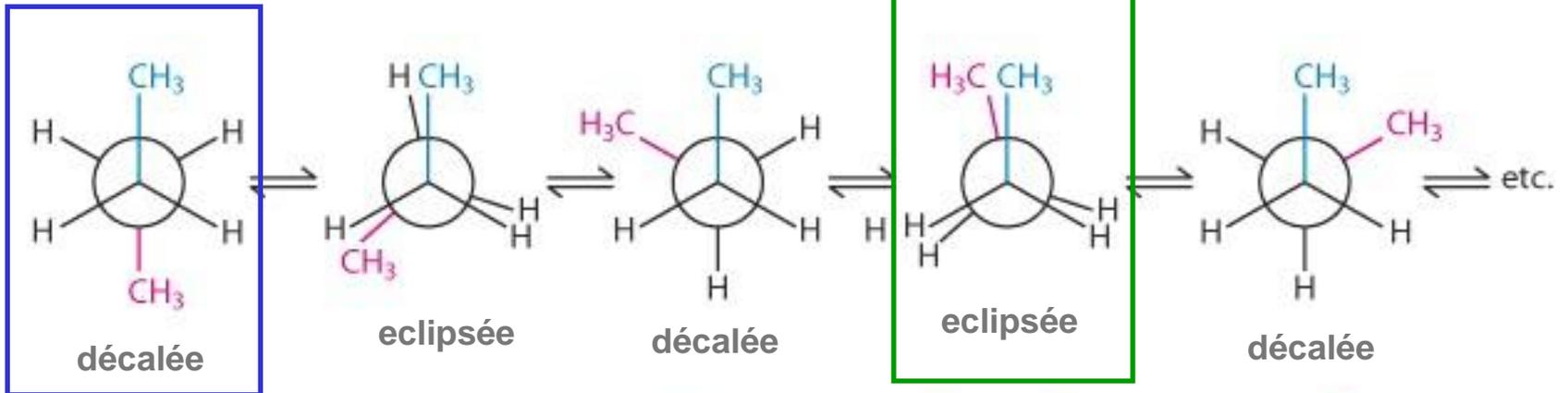


Rotation

Barrière de rotation : 12 kJ/mol
(2,9 kcal/mol)

Rotation libre autour des liaisons
simples à T°Amb

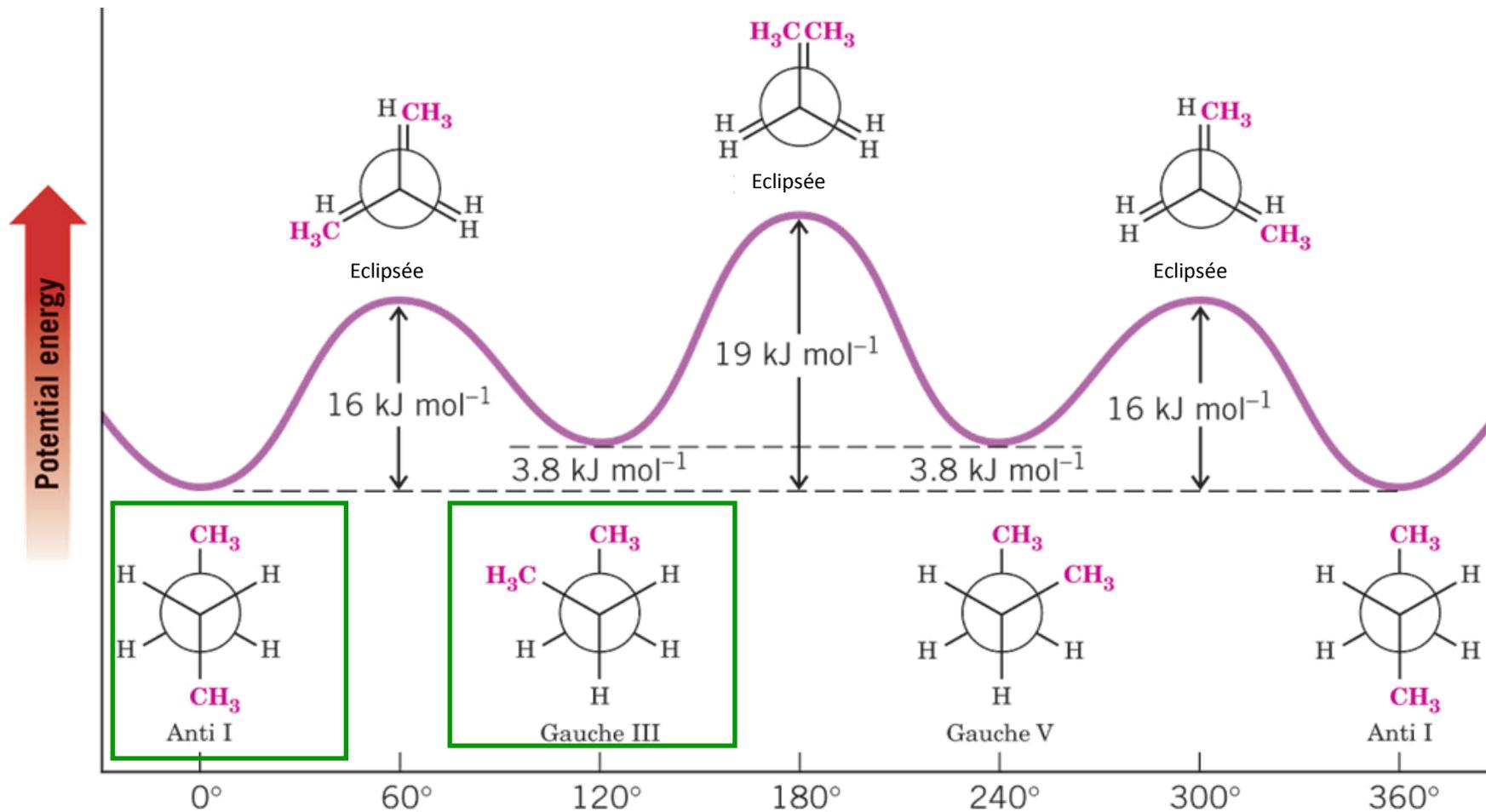
Cas du butane



Conformation la plus stable

Conformation la moins stable

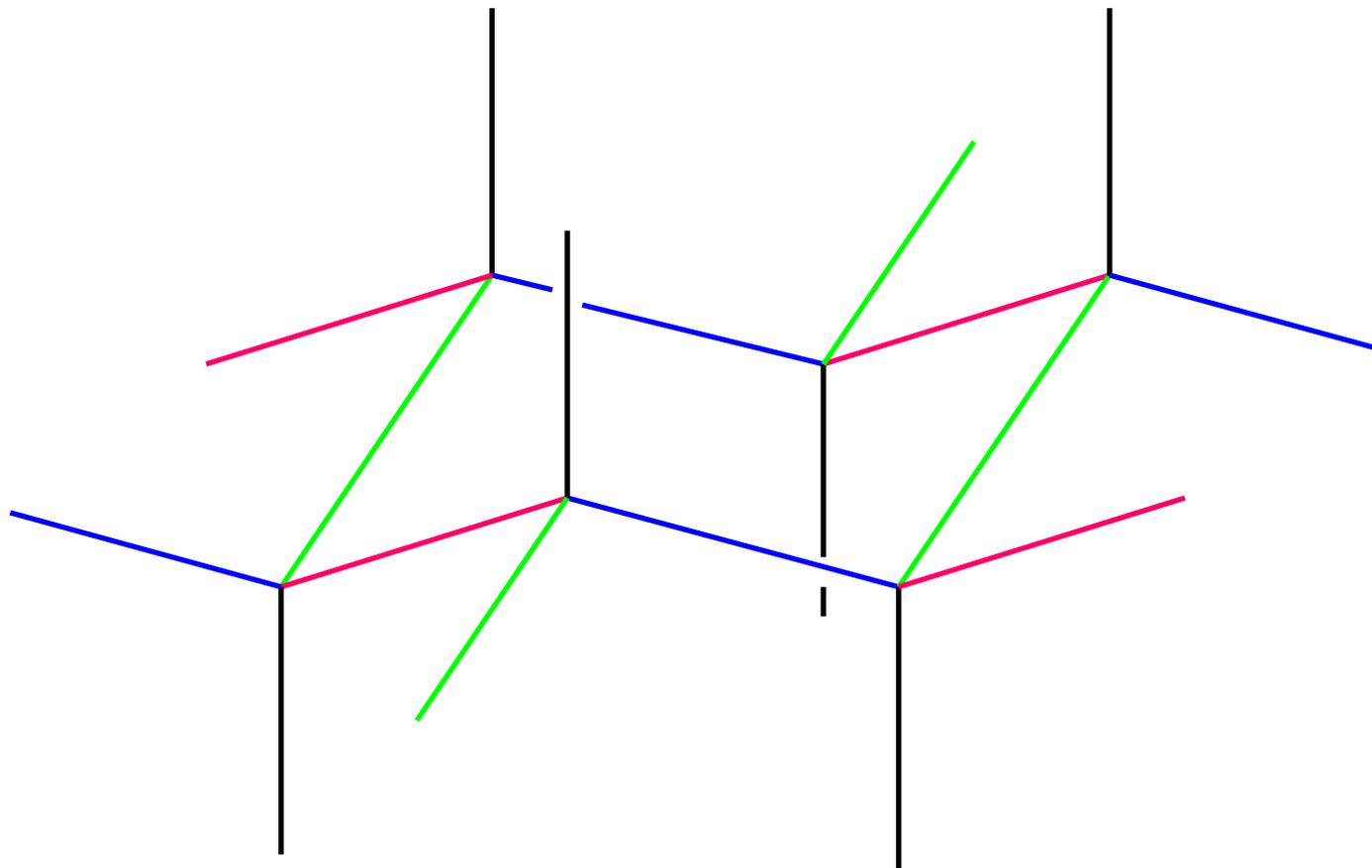
Cas du butane



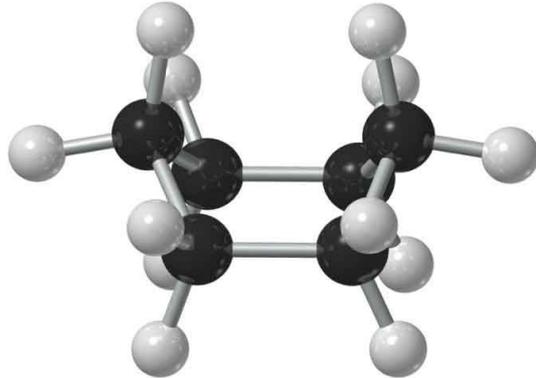
A 25°C, en solution :
 anti 72% gauche 28%

Cas du cyclohexane

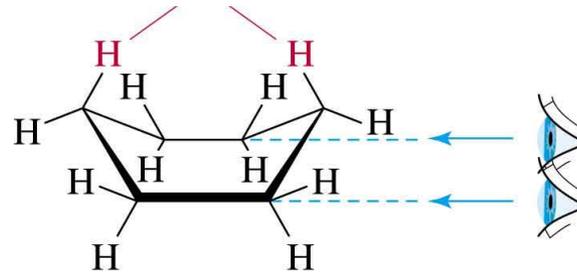
Comment dessiner un cyclohexane



Cas du cyclohexane



Interaction entre les deux
hydrogènes

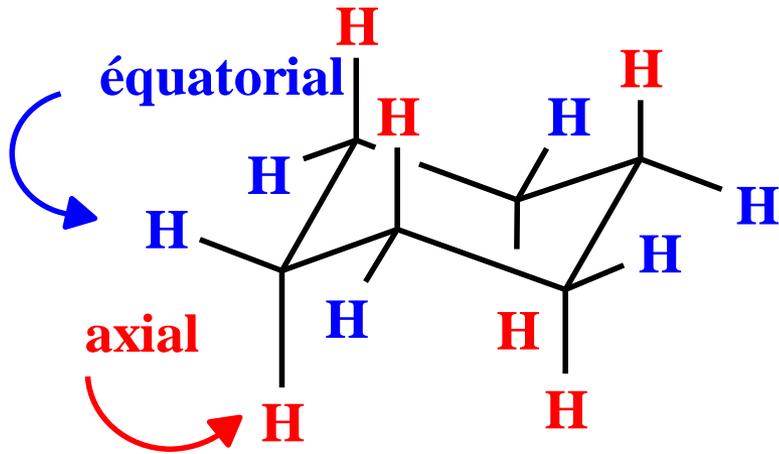


Conformation bateau

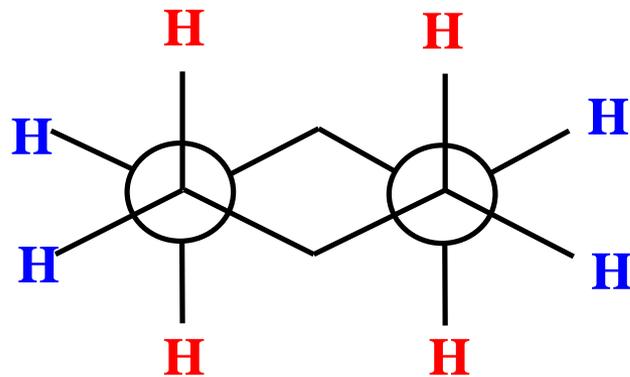
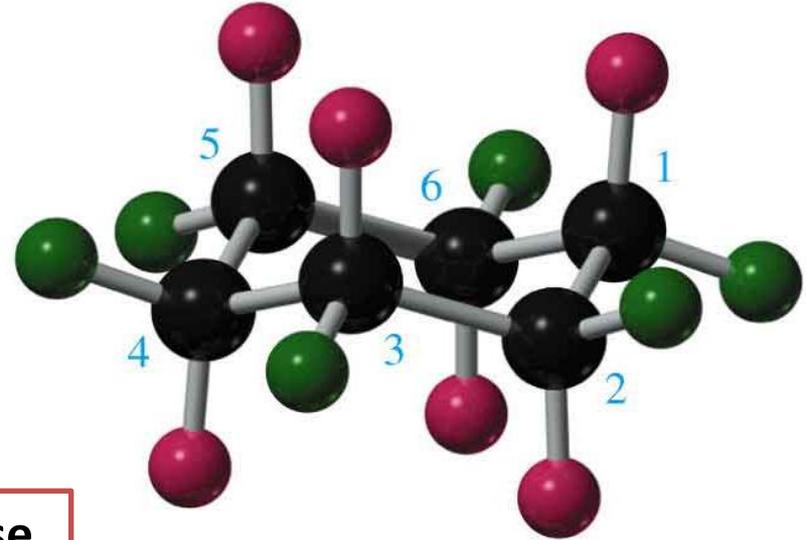
**Tous les atomes
d'hydrogène sont éclipsés**

**Les atomes d'hydrogène sont
légèrement décalés
(conformation plus stable)**

Cas du cyclohexane



Conformation chaise



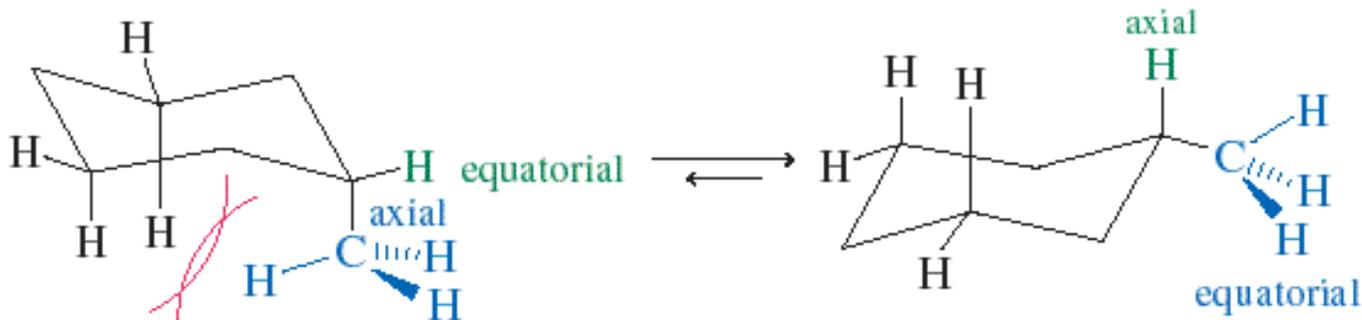
Projection de Newman

Conformation chaise

Tous les hydrogènes sont en position décalée
Conformation est la plus stable.

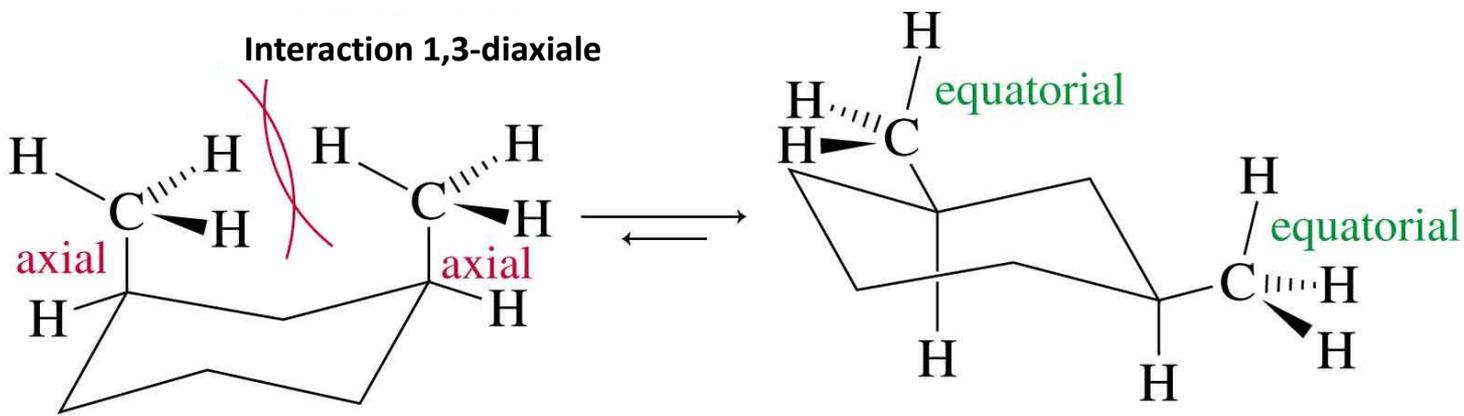
Cas du cyclohexane

Lorsque le **cyclohexane** est **substitué**, la forme **chaise** pour laquelle le **substituant** se trouve en position **équatoriale** est la **plus stable**.



Interaction 1,3-diaxiale

Plus stable de 7,1 kJ/mol (1,7 kcal/mol)



Conformation très défavorisée

Conformation la plus stable

Cas du cyclohexane

Lorsque le **cyclohexane** est **polysubstitué**, les **substituants les plus volumineux** se placent de préférence en position **équatoriale**. Pour ces substituants, la **variation d'énergie** $\Delta G^\circ = G_{ax} - G_{eq}$ (kcal / mol) entre la position **axiale** et la position **équatoriale** est **importante**:

<u>Groupe</u>	<u>ΔG°(kcal/mol)</u>	<u>Groupe</u>	<u>ΔG°(kcal/mol)</u>
Methyle	- 1.7	-Cl	- 0.4
Ethyle	- 1.8	-Br	- 0.5
Isopropyle	- 2.1	-OH	- 0.9
<i>tert</i> -Butyle	- 5	-OAc	- 0.7
Phenyle	- 3.1	-NH ₂	- 1,4
		-COOH	- 1,4

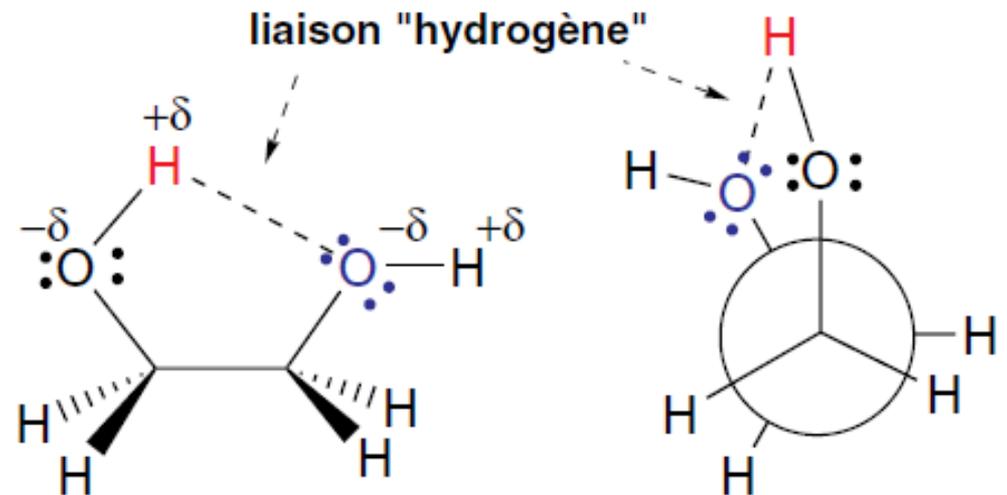
les facteurs influençant la conformation des molécules

Les effets inducteurs , mésomères

Caractères acides et basiques

Gênes stériques liées aux atomes volumineux comme le chlore, le brome, les groupes alkyles ramifiés comme (groupe t-butyle)

Liaisons hydrogènes ,



Références bibliographiques

- V.Schore, P.Depovere. Traité de Chimie organique. Département De Boeck Université. 3^{ème} Edition De Boeck, Paris, Bruxelles,(1999).
- Paul Arnaud, B. Jamart, J. Bodiguel, N. Brosse. Chimie organique, Cours avec 350 questions et exercices corrigés . 18^{ème} Edition Dunod, Paris, (2009).
- John McMurry, Eric Simanek. Chimie organique : les grands principes, Cours et exercices corrigés. 2^{ème} Edition Dunod, Paris, (2009).
- H. Galons. Chimie organique: l'essentiel du cours, exercices corrigés. Pharmacie, Médecine: 1^{ère} et 2^{ème} années. Edition Masson, Paris,(2000).

