

Plan du cours

Généralité sur Synthèse asymétrique

Généralité sur chiralité

Propriétés organoleptiques

Propriétés thérapeutiques et toxicité

Quelques rappels et définitions

Centre stéréogène

Énantiosélectivité

les diastéréoisomères.

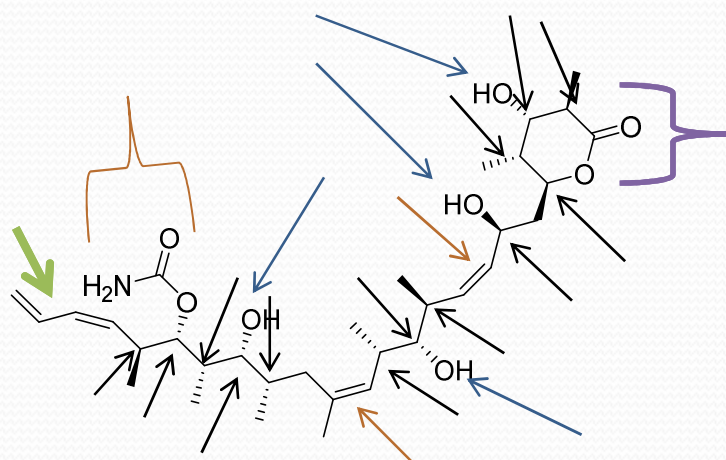
Enantiomériquement pur

Le (+) - Discodermolide a été isolé en 1990 par Gunasekera et coll.

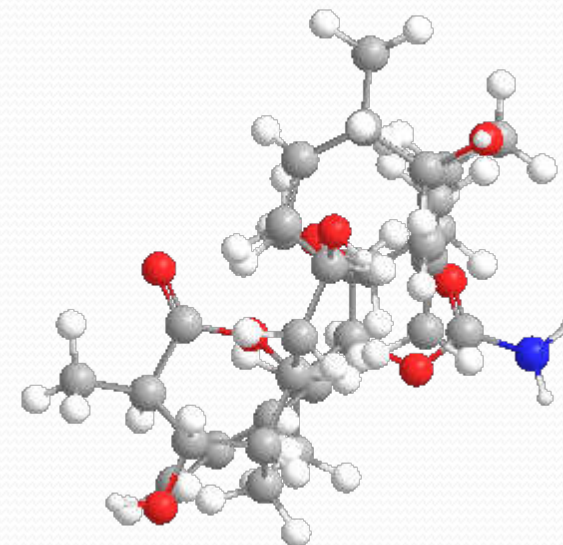
à partir d'une éponge vivant en eaux profondes dans la mer de caraïbes

7 mg de 430 g d'éponge

Très actifs contre le cancer $IC_{50} = 80nM$



discodermolide



13 Centres chiraux

2 alcène Cis

un diène conjugué

4 alcools

1 lactone

et carbamate

A cause de faible rendement d'extraction

Le défi du chimiste va donc consister à synthétiser le (+) - Discodermolide

Pour arriver à synthétiser cette molécule il faut savoir d'abord

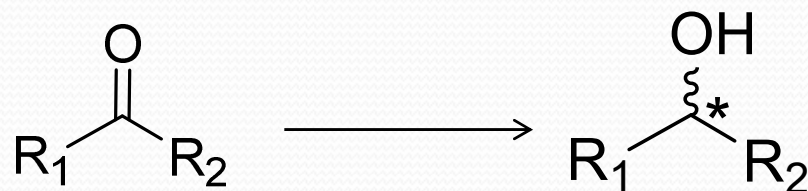
- La rétro synthèse
- La stratégie de la synthèse Organique
- La synthèse asymétrique

La synthèse asymétrique permet également d'accéder à un grand nombre d'analogues dont les propriétés peuvent se montrer meilleures que celles de la molécule originale.

Synthèse asymétrique

Préparation énantiosélective de molécules chirales à partir d'un précurseur achiral.

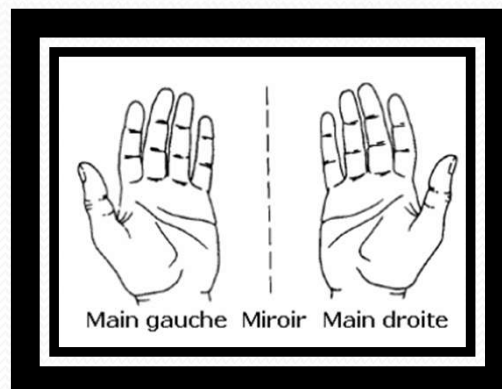
Exemple : Réduction du cétones



La transformation nécessite l'ajout d'un composé chiral qui est temporairement

- lié au substrat. $\overset{*}{\text{S}}\text{R}$
- à un catalyseur $\overset{*}{\text{Cat}}$
- A un réactif R^*

Chiralité : vient du grec « ceir » qui signifie la main.

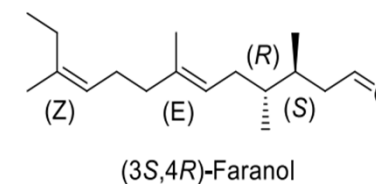
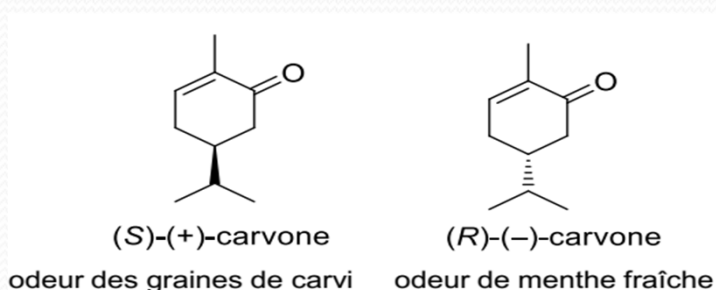


Un objet est chiral s'il n'est pas superposable à son image dans un miroir.



Propriétés organoleptiques :

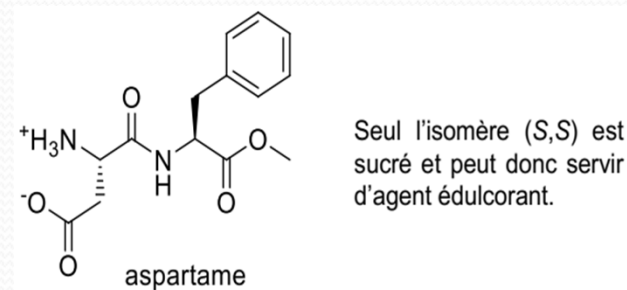
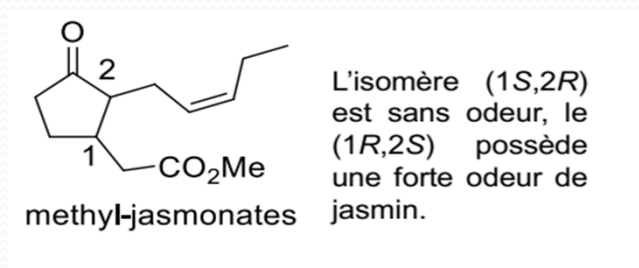
Les récepteurs d'odeur et de goût étant eux-mêmes chiraux, ils répondent différemment aux énantiomères d'une même molécule.



C'est le seul stéréoisomère capable d'attirer la fourmi pharaon (phéromone). Les autres stéréoisomères sont inactifs.

La chiralité a donc une influence sur la bioactivité.

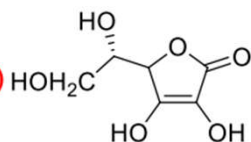
Ces propriétés sont exploitées par l'industrie du parfum et l'industrie agroalimentaire.



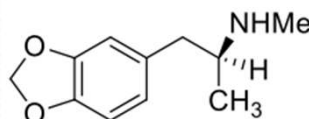
Propriétés thérapeutiques et toxicité :

Un tiers des médicaments actuels contient un principe actif chiral.

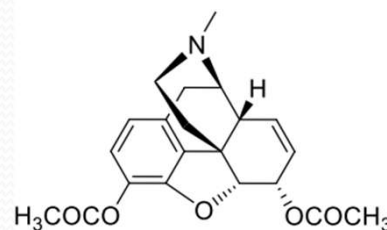
acide ascorbique (= Vitamine C)



Seul cet énantiomère permet de lutter contre le scorbut.

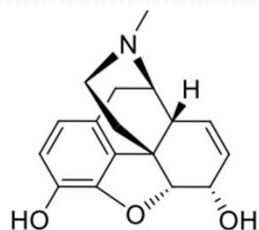


(+)-ecstasy

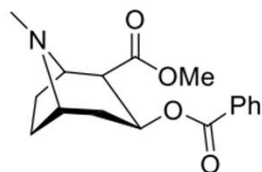


(-)-héroïne

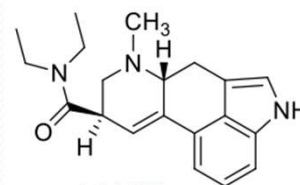
Or deux énantiomères peuvent avoir des propriétés thérapeutiques différentes.



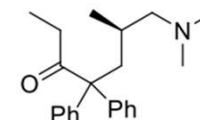
(-)-morphine



(-)-cocaïne



(+)-LSD



(-)-méthadone

Seul l'énantiomère représenté de ces produits de synthèse est actif.

Quelques rappels et définitions

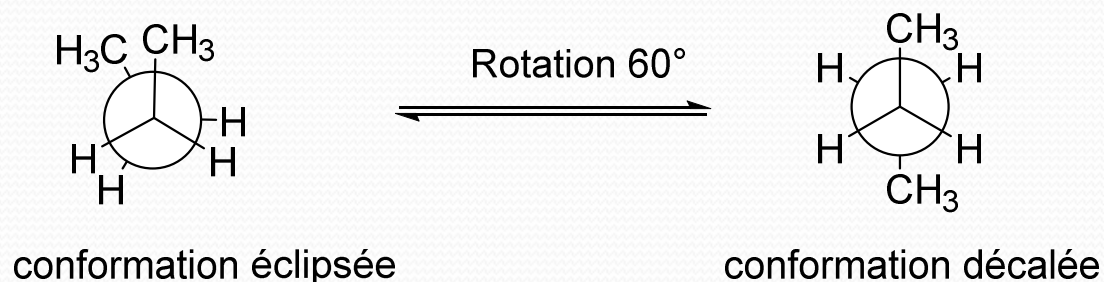
Constitution: connectivité entre atomes

A-B

Configuration: même connectivité, mais disposition dans l'espace différente

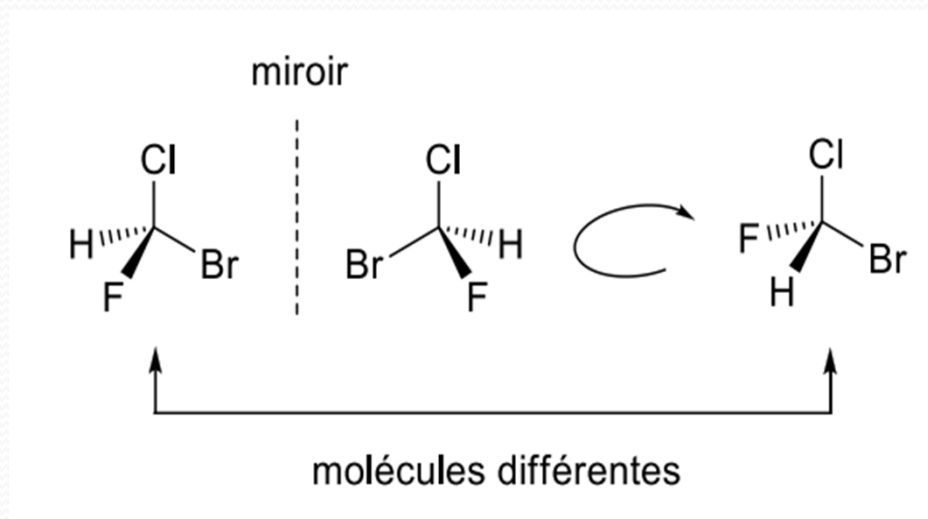
- R et S concernent les carbones asymétriques
- Z et E les doubles liaisons
- Cis et trans pour les cycles

Conformation: disposition dans l'espace en équilibre rapide à la température de l'observation



Centre stéréogène :

Tout atome entouré de 4 groupements différents. Il en résulte une molécule chirale.



NB : on ne dit plus « carbone asymétrique » on dit centre stéréogène

Stéréoisomères: différentes configurations correspondant à la même connectivité

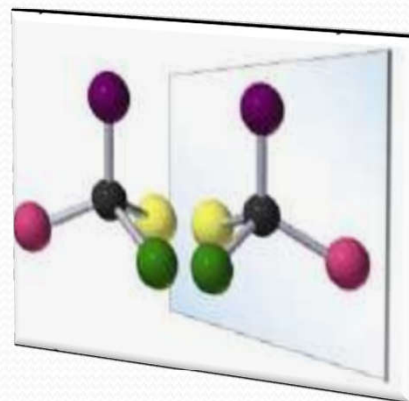
On distingue deux types de stéréoisomères de configuration :

❑ les énantiomères,

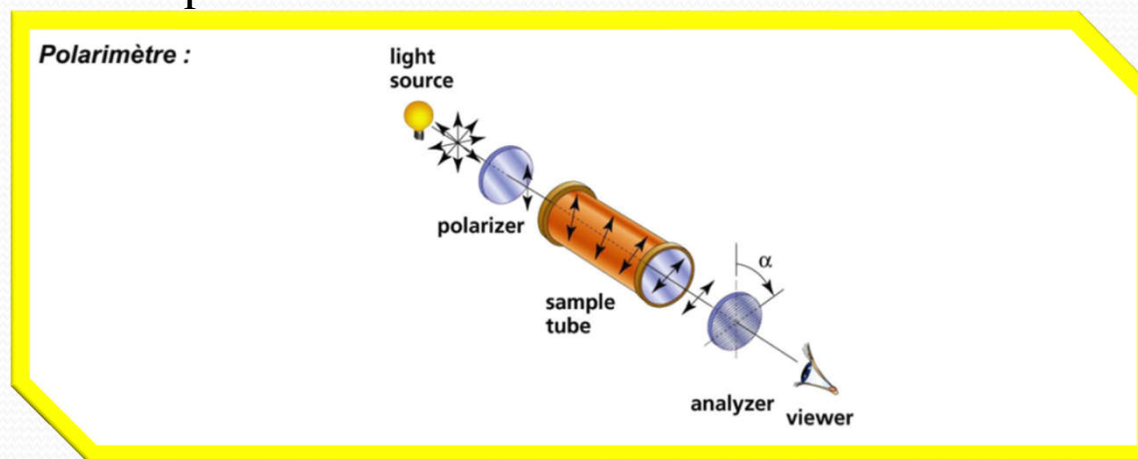
❑ les diastéréoisomères.

Énantiomères :

Molécules isomères, images l'une de l'autre dans un miroir, mais non superposables.



Les énantiomères ont un pouvoir rotatoire :



$$\text{Loi de Biot : } \alpha = \alpha_D^{T^\circ\text{C}} \cdot l \cdot C$$

$\alpha_D^{T^\circ\text{C}}$: pouvoir rotatoire spécifique ($^\circ \cdot \text{dm}^{-1} \cdot \text{g}^{-1} \cdot \text{cm}^3$)

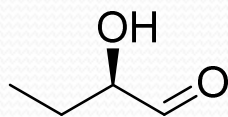
l = épaisseur de substance active traversée (dm)

C = concentration de la substance active dissoute ($\text{g} \cdot \text{cm}^{-3}$)

$T = 20^\circ\text{C}$ en général .

- **Si $\alpha > 0$, la substance est dite dextrogyre (+)**
- **Si $\alpha < 0$, la substance est dite lévogyre (-)**

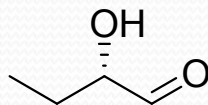
un des énantiomères sera qualifié de levogyre s'il fait tourner un rayonnement polarisé vers la gauche (latin laevus, la gauche).



(*R*)-glyséraldéhyde

(+)

L'autre énantiomère sera donc nécessairement dextrogyre et fera tourner la lumière polarisée vers la droite (latin dexter, la droite).

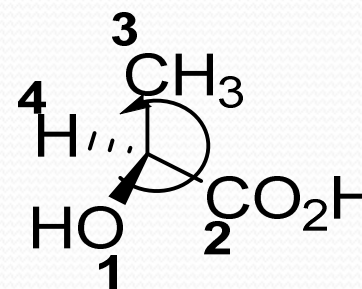


(*S*)-glyséraldéhyde

(-)

On distingue des énantiomères :

- Par leur configuration absolue R/S (latin Rectus/Sinister), suivant les règles de Cahn-Ingold-Prelog



configuration (**S**)

- Par leur activité optique (+) et (-)

$$\alpha_D^{20} = 3,3 \text{ } ^\circ \cdot \text{dm}^{-1} \cdot \text{g}^{-1} \cdot \text{cm}^3$$

(acide (+)-lactique)

- Par leur configuration D et L

L-acide lactique

Enantiomériquement pur

Toutes les molécules de l'échantillon sont le même énantiomère.

Excès énantiométrique

$$ee = \frac{\text{mol(R)} - \text{mol(S)}}{\text{mol(R)} + \text{mol(S)}}$$

Ration énantiométrique

$$ee = \frac{er - 1}{er + 1}$$

Rapport entre ee et er

$$er = \frac{\text{mol(R)}}{\text{mol(S)}}$$

Melange racémique

50% (R) + 50% (S) ee = 0, er = 1/1

- ❖ *Une réaction est sélective s'il y a prépondérance d'un produit entre plusieurs*
- ❖ *Un mécanisme de réaction est spécifique si le résultat dépend du réactif*

Énantiosélectivité

Préférence pour un énantiomère d'un produit plutôt qu'un autre.