

du 12 mars jusqu'au 5 avril

Plan du cours

Résolution des énantiomères:

Résolution par chromatographie chirale

Résolution par Dérivés chiraux

Dérivés chiraux: acide de Mosher

Résolution enzymatique

Dérivés chiraux: sels

Résolution par synthèse stéréosélective

Par la synthèse énantiospécifique; «Le pool chiral »

Par les auxiliaires chiraux

Par un réactif chiral

Par une catalyse chirale

Stéréospécificité en synthèse organique

Réactions stéréospécifiques

énantiospécifique

diastéréospécifique

Stéréosélectivité en synthèse organique :

diastéréosélective

énantiosélective

Réactions énantiospécifique

Hydroboration

époxydation électrophile

Iodolactonisation

Réactions énantiosélective

Addition nucléophile à C = O

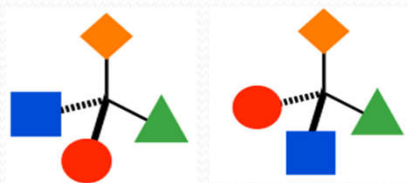
Résolution des énantiomères:

chromatographie chirale

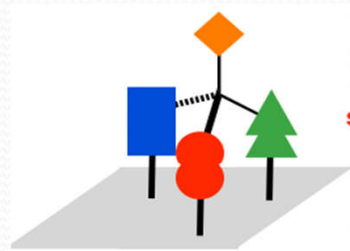
Résolution : séparation d'énantiomères d'un mélange racémique ou d'un mélange énantiomériquement enrichi.

Chromatographie chirale - Normalement HPLC ou GC

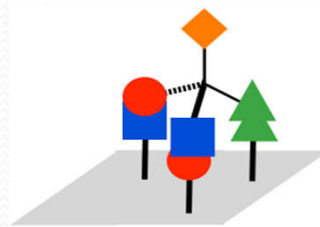
- ❑ Une solution racémique est passée sur une phase stationnaire chirale
- ❑ Le composé a une interaction diastéréotopique rapide et réversible avec la phase stationnaire
- ❑ Espérons que chaque complexe a une stabilité différente permettant la séparation.



mélange
racémique
en solution



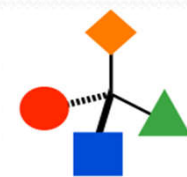
«Apparié»
énantiomère - plus
stable
(3 interactions)



«Mal apparié»
énantiomère - moins
stable (1 interaction)



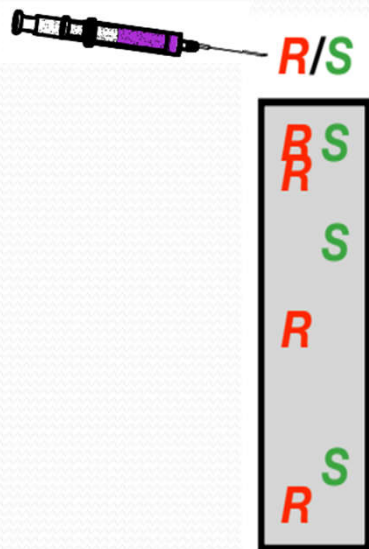
«Apparié»
l'énantiomère
se
déplace
lentement



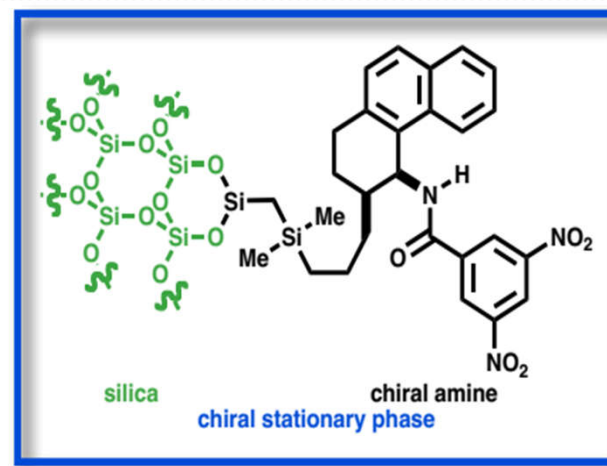
« Mal apparié »
énantiomère
facilement élué

phase stationnaire chirale

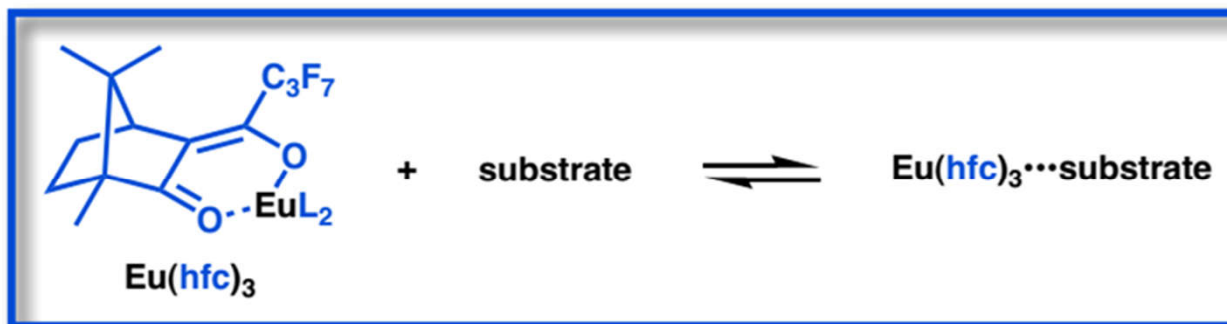
Injecter le mélange dans la colonne



colonne chirale préparée à partir d'un phase stationnaire chirale appropriée (beaucoup de types différents)



- Les mesures de ee par HPLC ou GC sont rapides et précises ($\pm 0,05\%$)
- La phase stationnaire chirale ne peut fonctionner que pour des types limités de composés
- Les colonnes sont chères (> 2000 euros)
- Besoin des deux énantiomères pour mettre en place une méthode précise Spectroscopie RMN: réactifs de décalage chiral



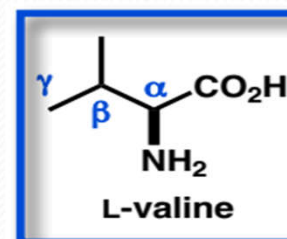
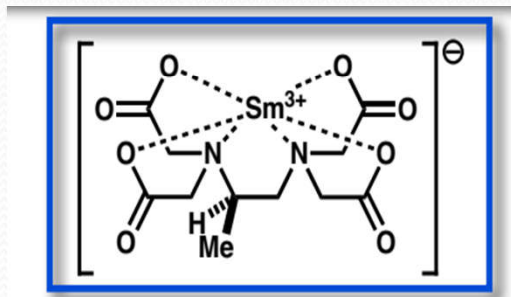
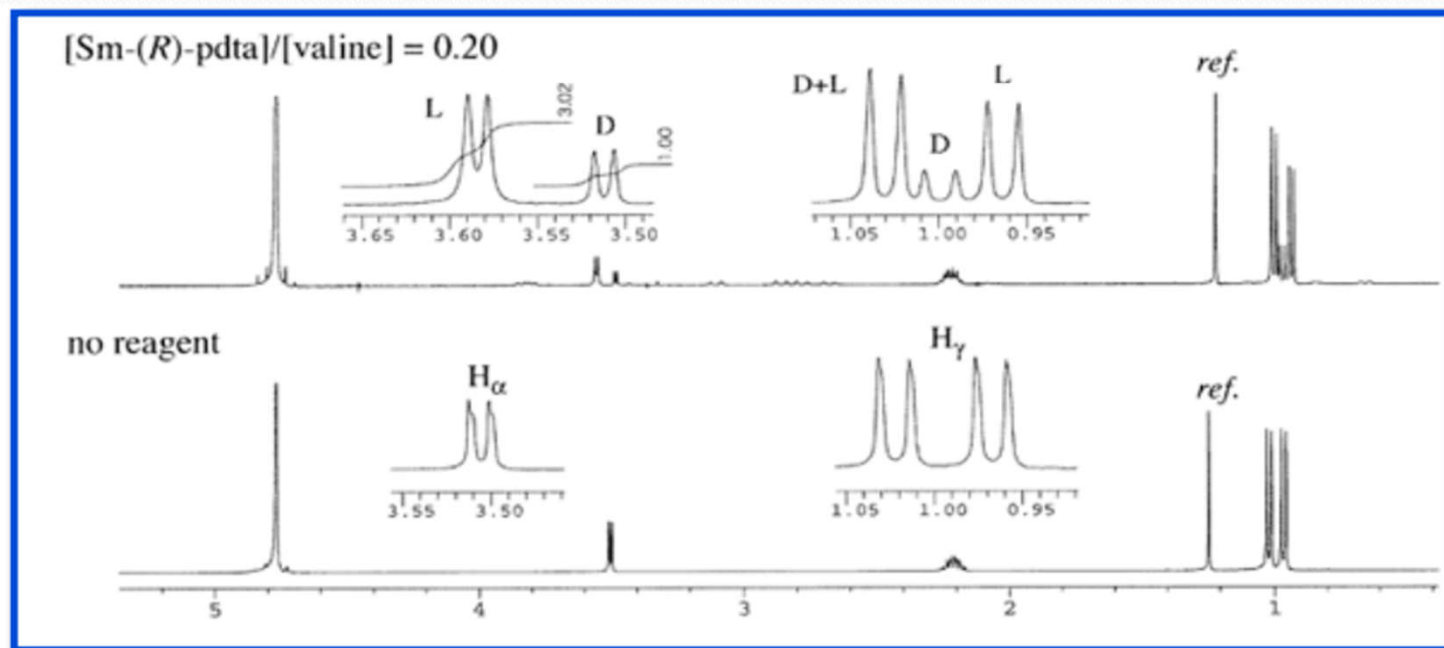
Problèmes –

Les complexes étant paramagnétiques, on observe un élargissement de la ligne (en particulier sur les machines à champ élevé)

Le composé doit contenir une paire isolée de base de Lewis (OH, NH₂, C = O, CO₂H, etc.)

La précision est seulement $\pm 2\%$

Réactifs de décalage chiral II



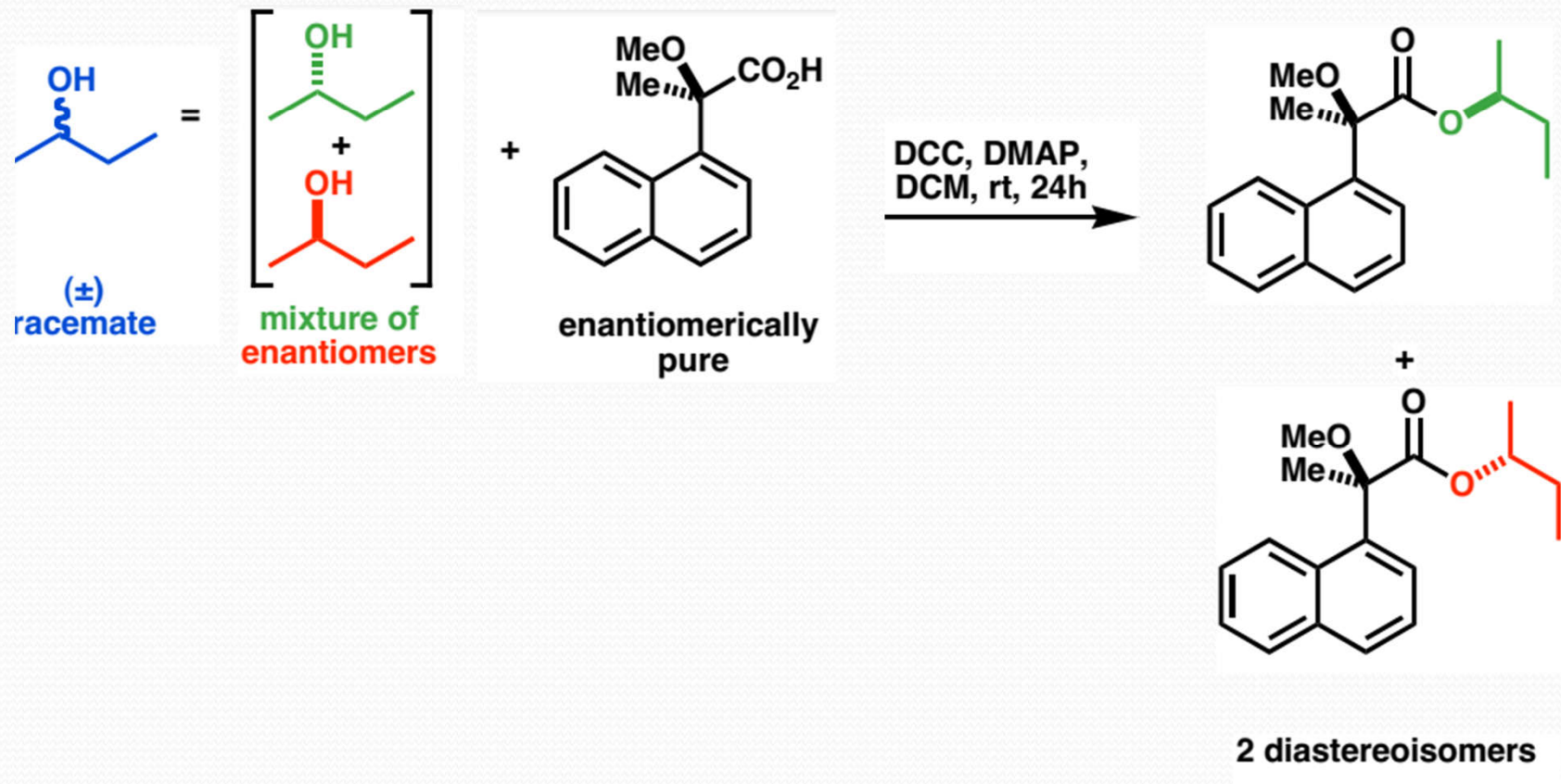
De nouveaux réactifs sont développés tout ce temps pour surmonter nombre de ces problèmes

Spectre RMN ^1H (400 MHz) de la valine (0,06 M, [D] / [L] = 1 / 2,85) dans du D_2O à pH 9,4

Dérivés chiraux

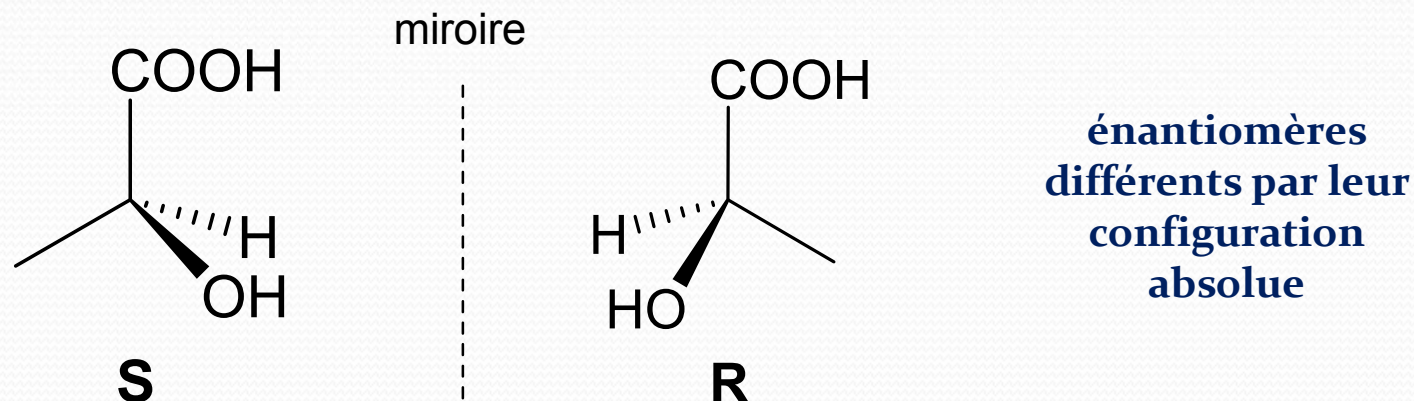
- Un mélange racémique d'énantiomères peut être converti en un mélange de diastéréoisomères en attachant de manière covalente une seconde unité énantiomériquement pure.**

- ❖ L'avantage de ceci par rapport aux méthodes précédentes est qu'il y a normalement une séparation de signal plus grande en RMN.
- ❖ Il n'y a pas de réversibilité.
- ❖ Les diastéréoisomères peuvent souvent être séparés par chromatographie normale, achirale.

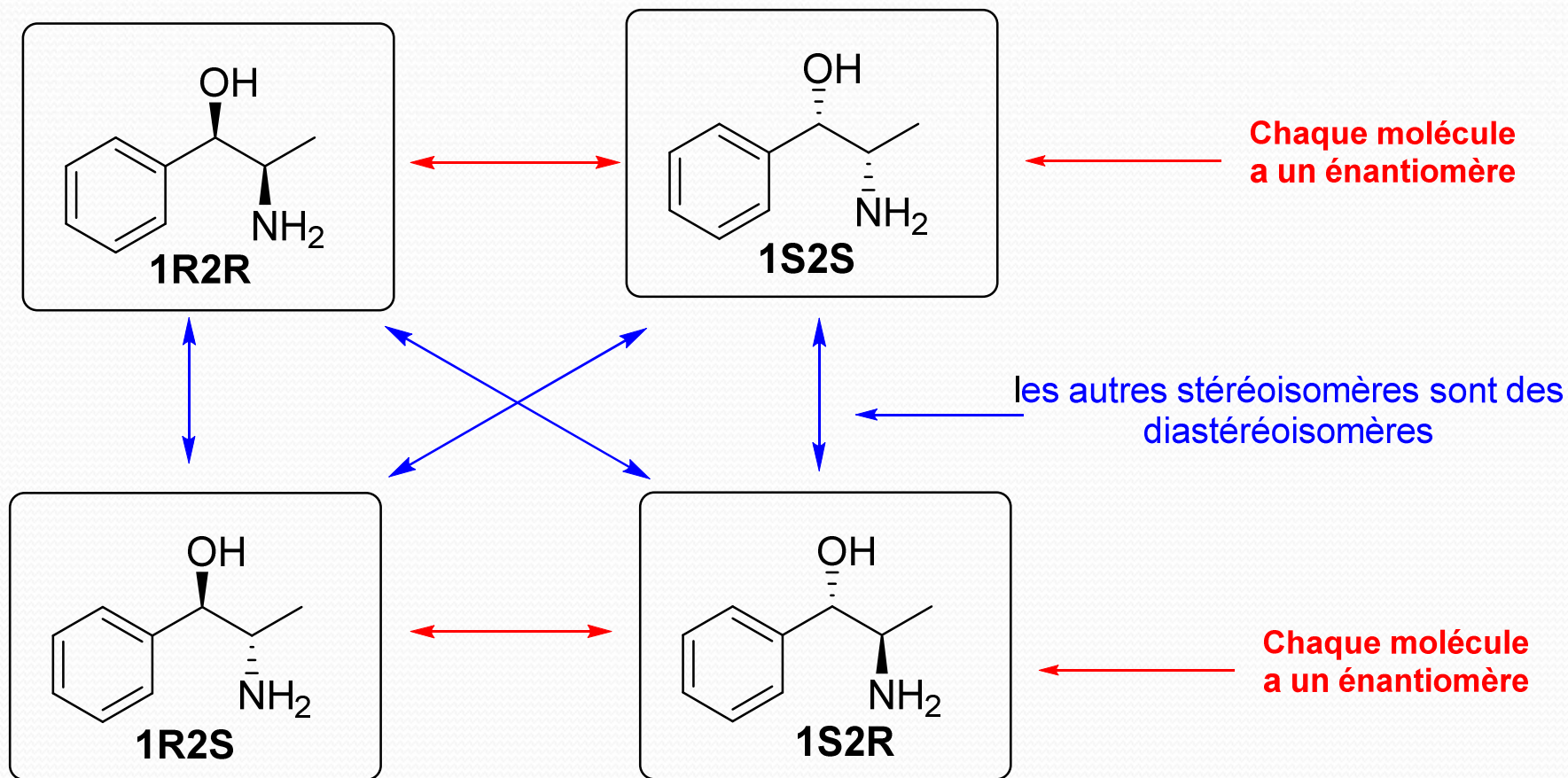


Pour comprendre pourquoi les diastéréoisomères sont utiles, nous devons procéder à une révision supplémentaire.

Deux centres chiraux



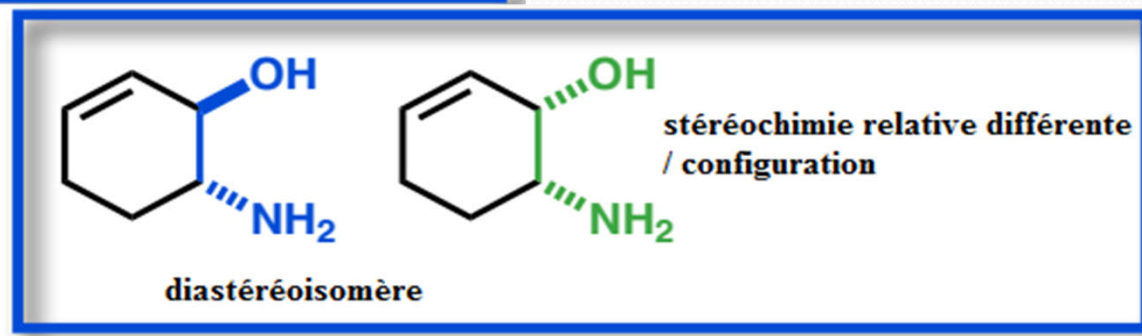
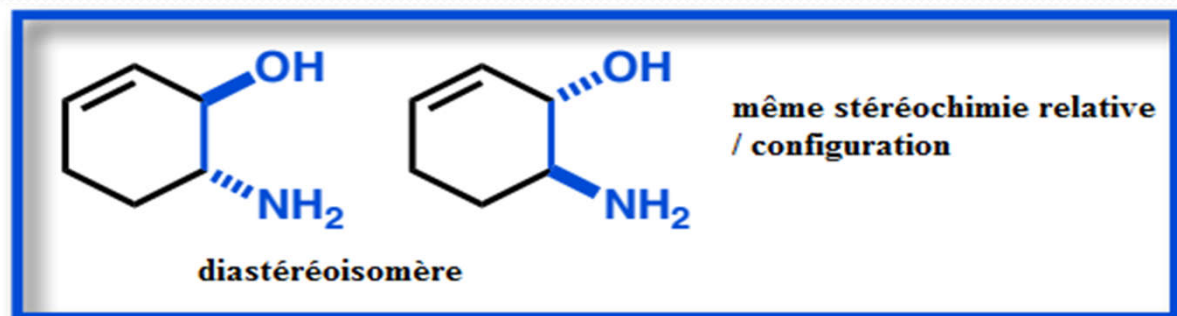
- ❑ Une molécule avec un centre stéréogénique existe sous la forme de deux stéréoisomères ou énantiomères
- ❑ Les deux énantiomères différents par leur configuration absolue
- ❑ Une molécule à deux centres stéréogénique peut exister sous la forme de quatre stéréoisomères



Une molécule peut avoir un énantiomère mais un nombre quelconque de Diastéréoisomères.

Diastéréoisomères

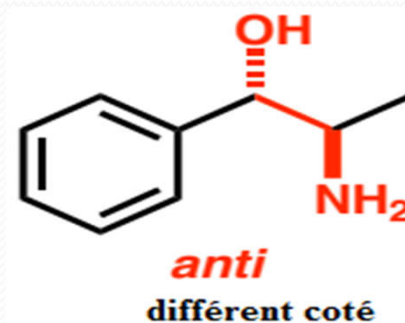
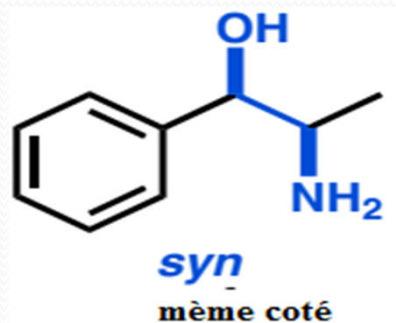
- Les diastéréoisomères peuvent avoir la même stéréochimie relative
- Les stéréoisomères ci-dessous ne diffèrent que par leur stéréochimie absolue
Ou ils peuvent avoir différentes stéréochimie relative



Stéréochimie relative :

définit la configuration par rapport à tout autre élément stéréogénique de la molécule mais ne différencie PAS les énantiomères.

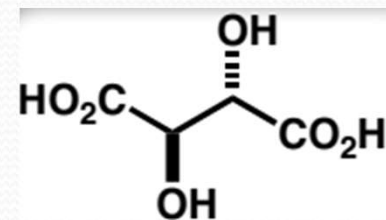
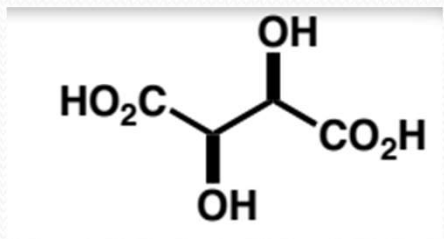
Dans les systèmes simples, les deux stéréochimies relatives différentes sont définies comme suit :



Composés méso

L'acide tartrique a deux centres stéréogéniques. Mais a-t-il 4 diastéréoisomères?

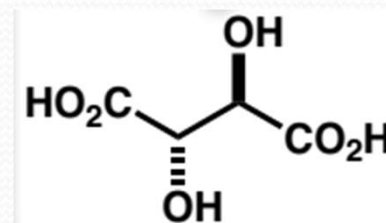
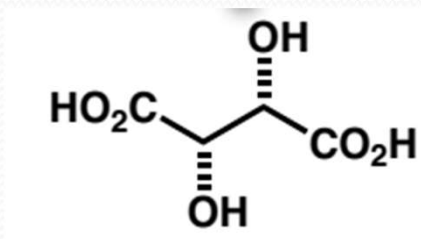
- 2 diastéréoisomères de stéréochimie relative différente
- 2 images en miroir avec différentes stéréochimies relatives
- 1 est un énantiomère
- L'autre est identique / même composé
- La rotation simple montre que les deux images miroir sont superposables



enantiomers

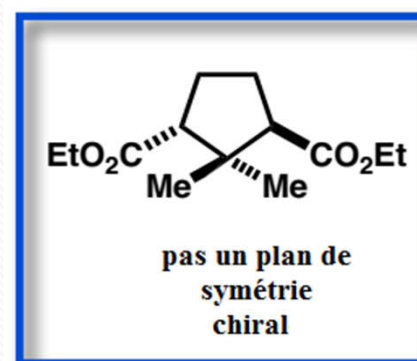
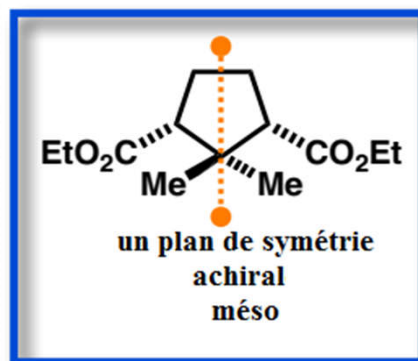
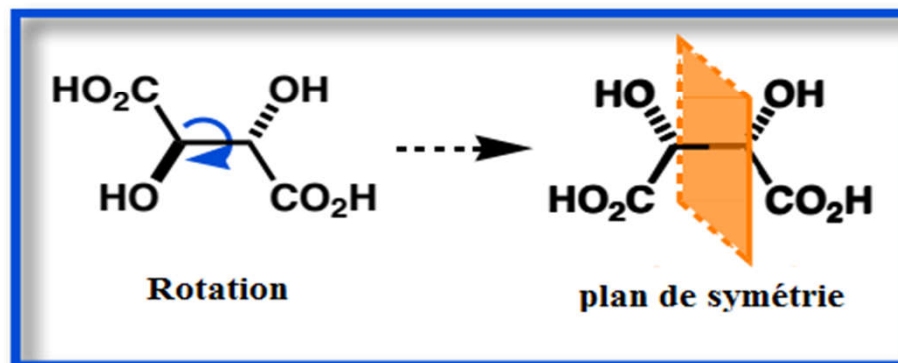
diastereoisomers

identical



Composés méso :

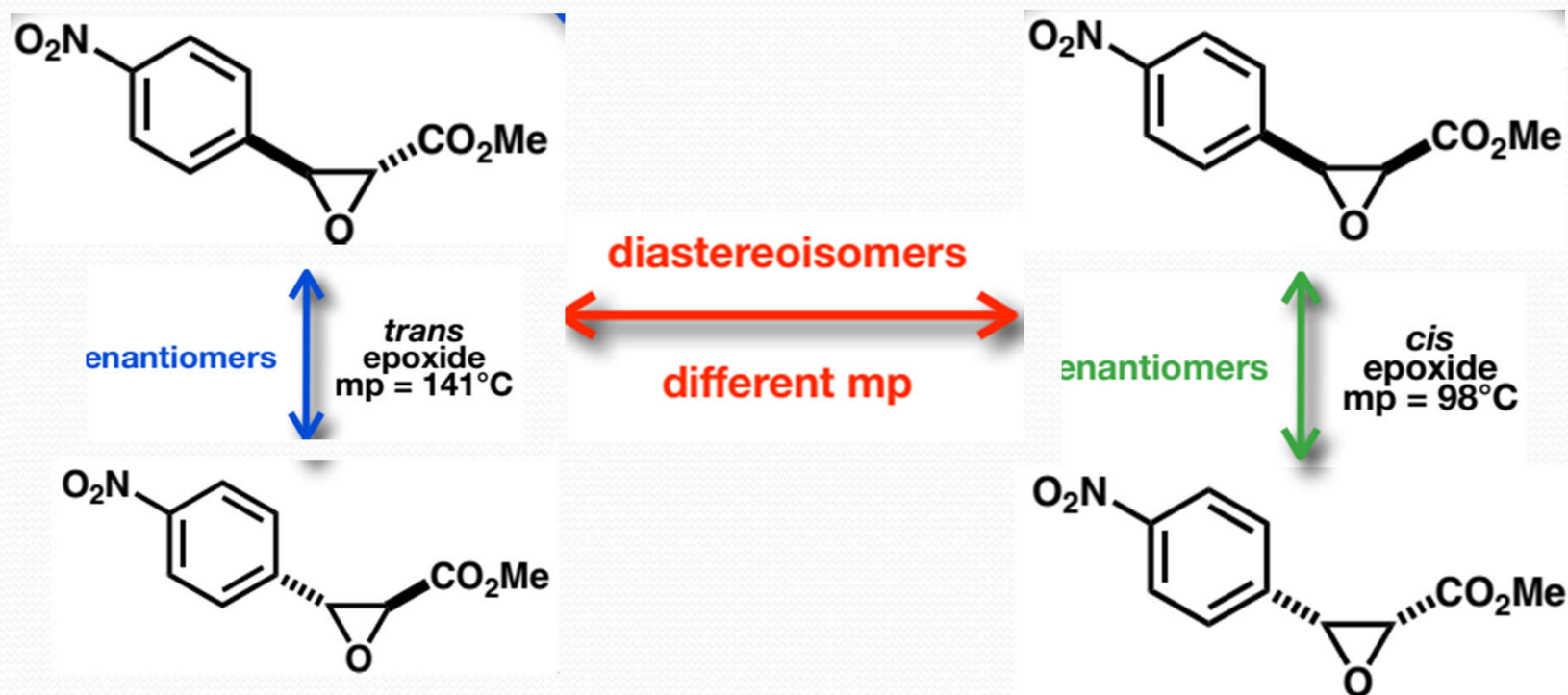
- ❖ **un achiral d'un ensemble de diastéréoisomères qui comprend également au moins un chiral.**
- ❖ **une molécule qui contient au moins un centre stéréogénique mais a un plan de symétrie et est donc achirale.**
- ❖ **Les composés méso ont un plan de symétrie avec la configuration (R) d'un côté et le (S) de l'autre.**



Énantiomères vs diastéréoisomères

Deux énantiomères ont des propriétés physiques identiques dans un environnement achiral

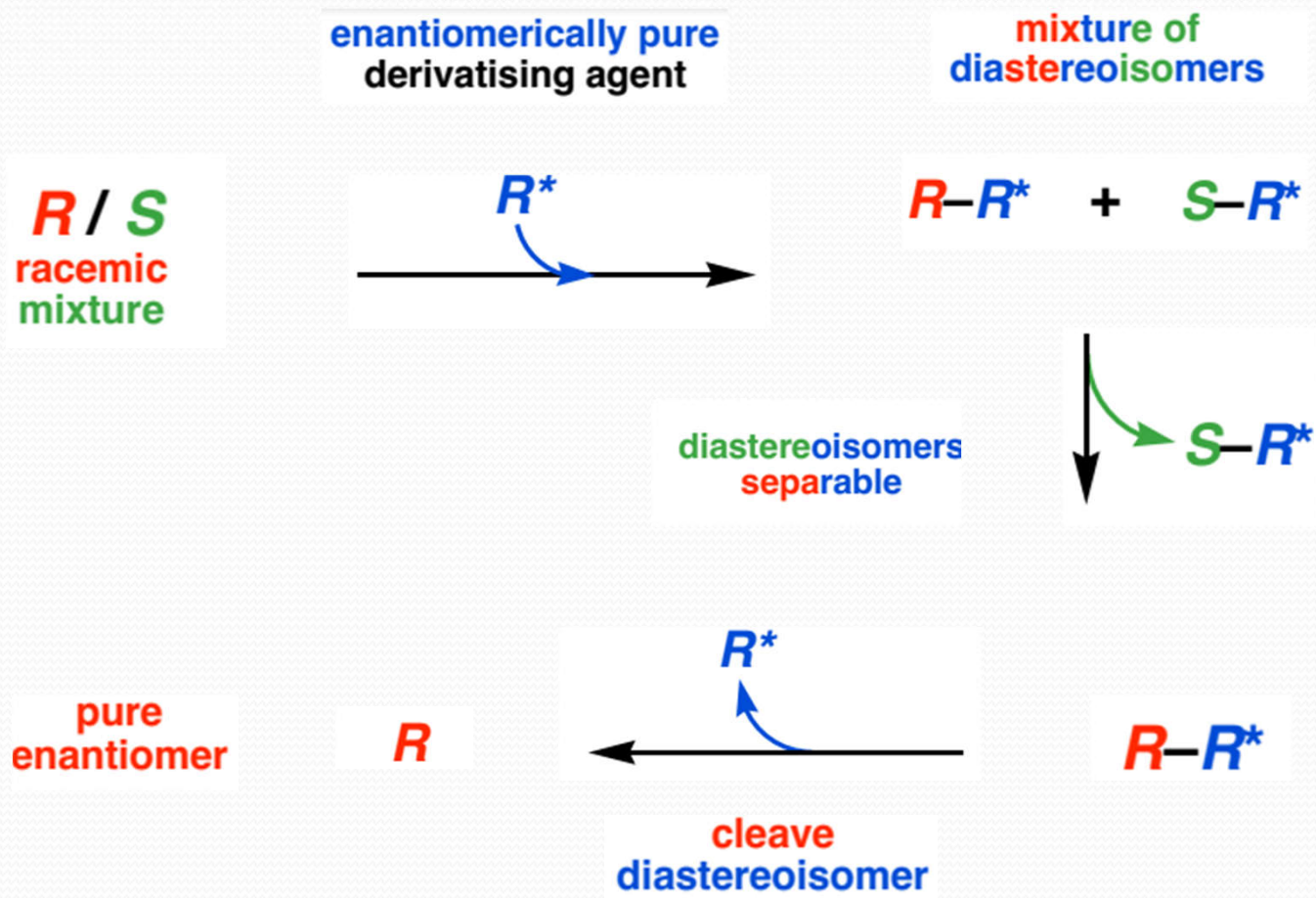
Deux diastéréoisomères ont des propriétés physiques différentes



Différentes propriétés physiques, telles que la cristallinité ou la polarité, permettent de séparer les diastéréoisomères



Cette différence permet aux agents de dérivation chiraux de résoudre les énantiomères.

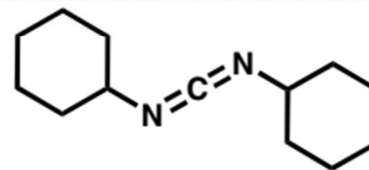


N'oubliez pas qu'un bon agent de dérivation chiral devrait:

- ❖ **Être énantiomériquement pur (ou c'est inutile)**
- ❖ **La réaction de couplage des deux énantiomères doit atteindre 100% (si vous mesurez ee)**
- ❖ **Conditions de couplage ne devrait pas racemise centre stéréogénique**
- ❖ **Les énantiomères doivent contenir un point de fixation**

Dérivés chiraux: acide de Mosher

DCC - dicyclohexylcarbodiimide



L'agent de dérivatisation le plus utilisé pour les alcools et les amines est l'acide α -méthoxy- α -trifluorométhylphénylacétique (MTPA) ou l'acide de Mosher.

Différence dans les signaux de RMN entre les diastéréoisomères (ci-dessus):

RMN ¹H $\Delta\delta = 0,08$ (Me)

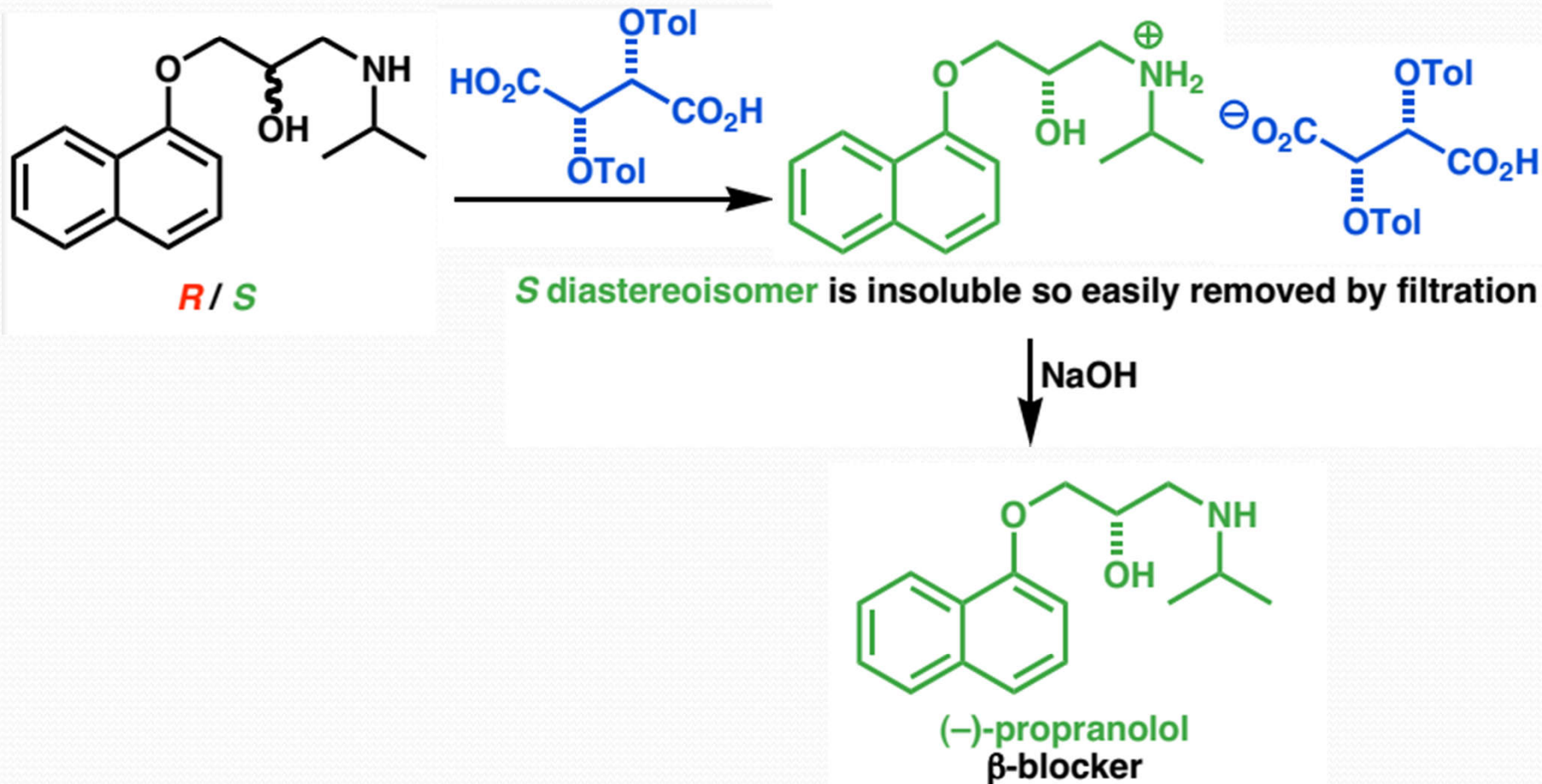
RMN ¹⁹F $\Delta\delta = 0,17$ (CF₃)

Différence typique des déplacements chimiques dans le spectre ^1H rmn

0,15 ppm

- ^{19}F RMN donne un signal pour chaque diastéréoisomère.
- Pas d' α -hydrogène si la configuration stable.
- Les diastéréoisomères peuvent souvent être séparés
- Dans de nombreux cas, l'utilisation des deux énantiomères de MTPA peut être utilisée pour déterminer la configuration absolue d'un stéréocentre.

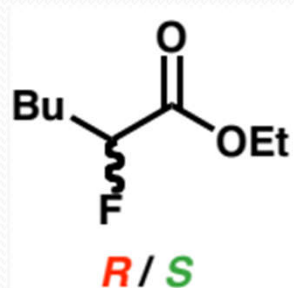
Dérivés chiraux: sels



pas besoin d'attacher de façon covalente un groupe de dérivation chiral peut
utiliser des sels ioniques diastéréoisomères

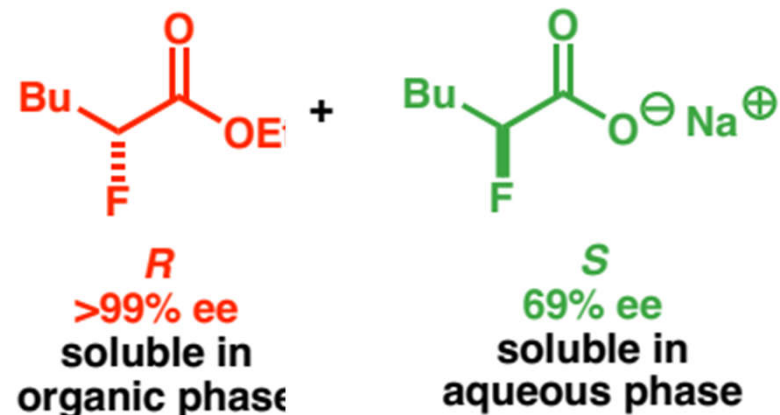
Avantage - normalement plus facile à récupérer et à réutiliser le réactif

Résolution enzymatique



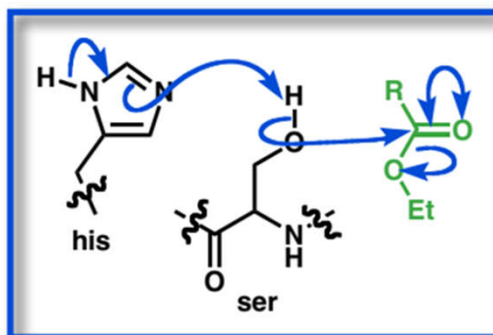
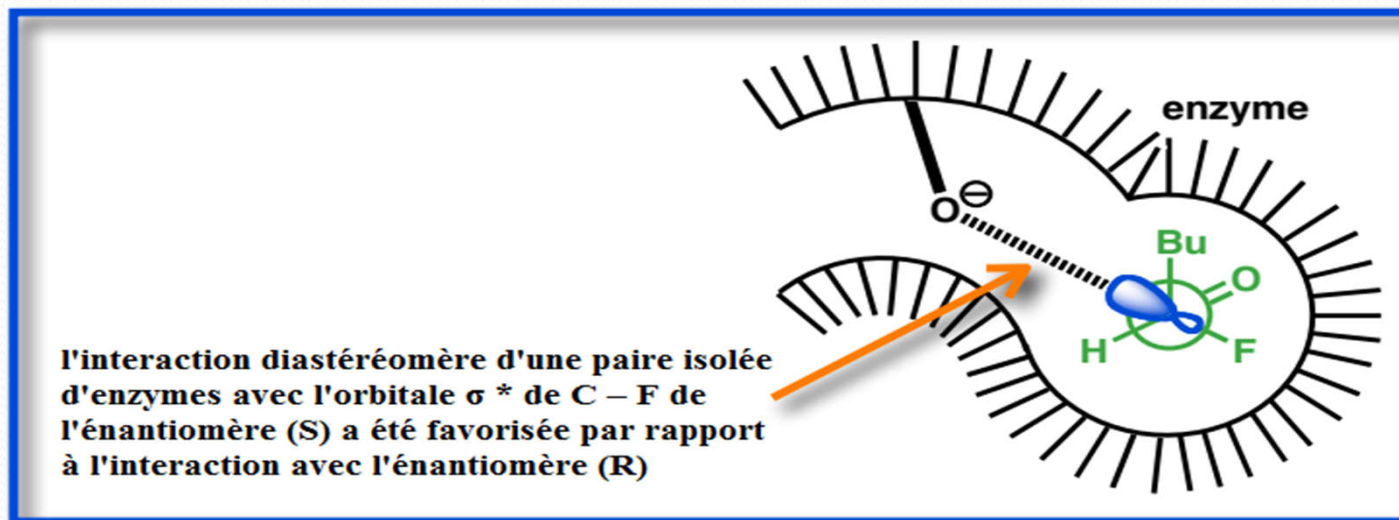
lipase PS from *Pseudomonas cepacia*, 0.05M phosphate buffer, pH 7, 0.1M NaOH, 5°C

60% conversion



Les enzymes sont très utiles pour la résolution de certains composés

- ❖ **ils affichent souvent une très grande sélectivité**
- ❖ **Il peut y avoir des limites dues à la solubilité.**
- ❖ **Normalement, un seul énantiomère existe et peut être trop spécifique au substrat.**
- ❖ **Ci-dessous la justification de la sélectivité observée ci-dessus**

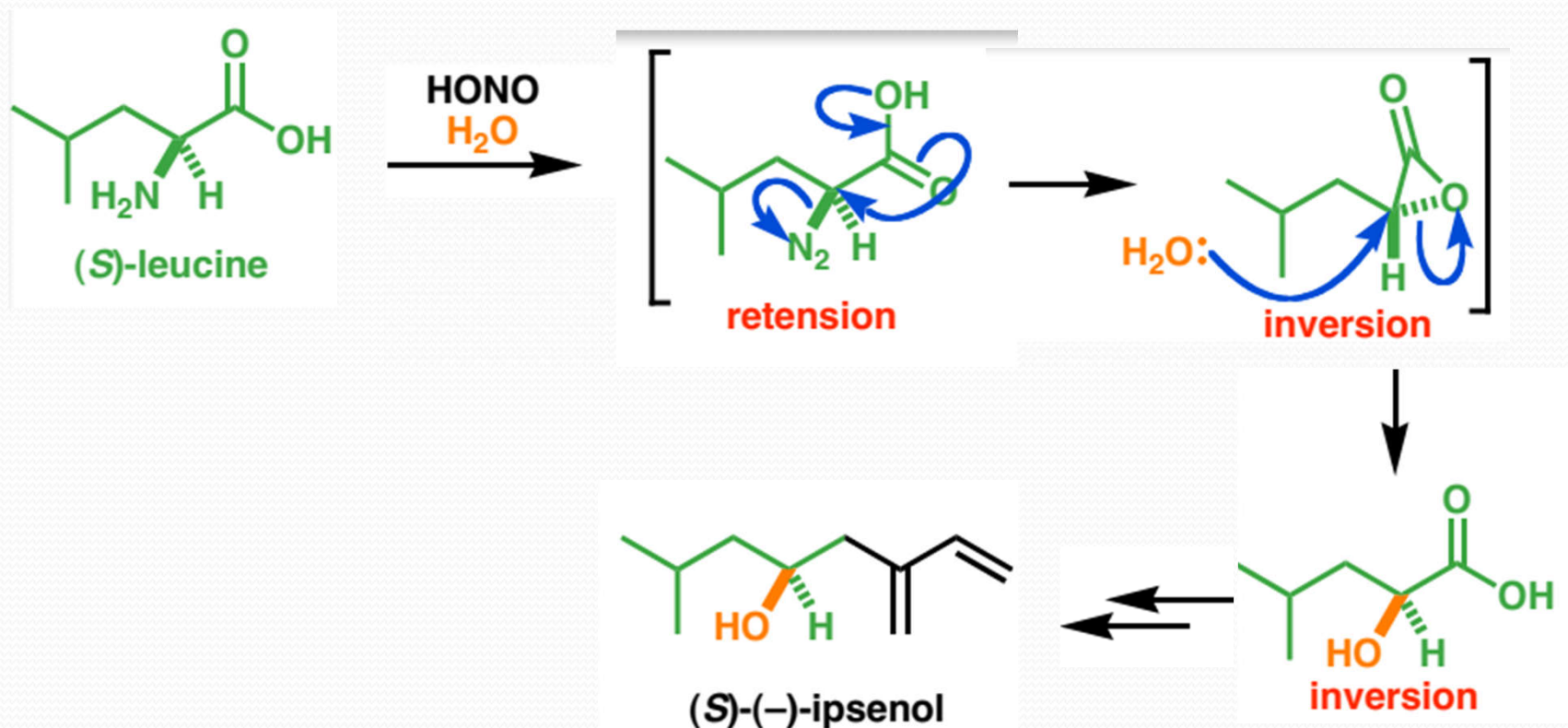


Résolution par synthèse stéréosélective

Ce cours portera principalement sur la synthèse diastéréosélective ou énantiosélective ou la synthèse de molécules chirales.

- **Les composés chiraux peuvent être préparés de différentes manières:**

Synthèse énantiospécifique; «Le pool chiral»



Utiliser un produit de départ énantiomériquement pur et des réactions stéréospécifiques

• **Bon**

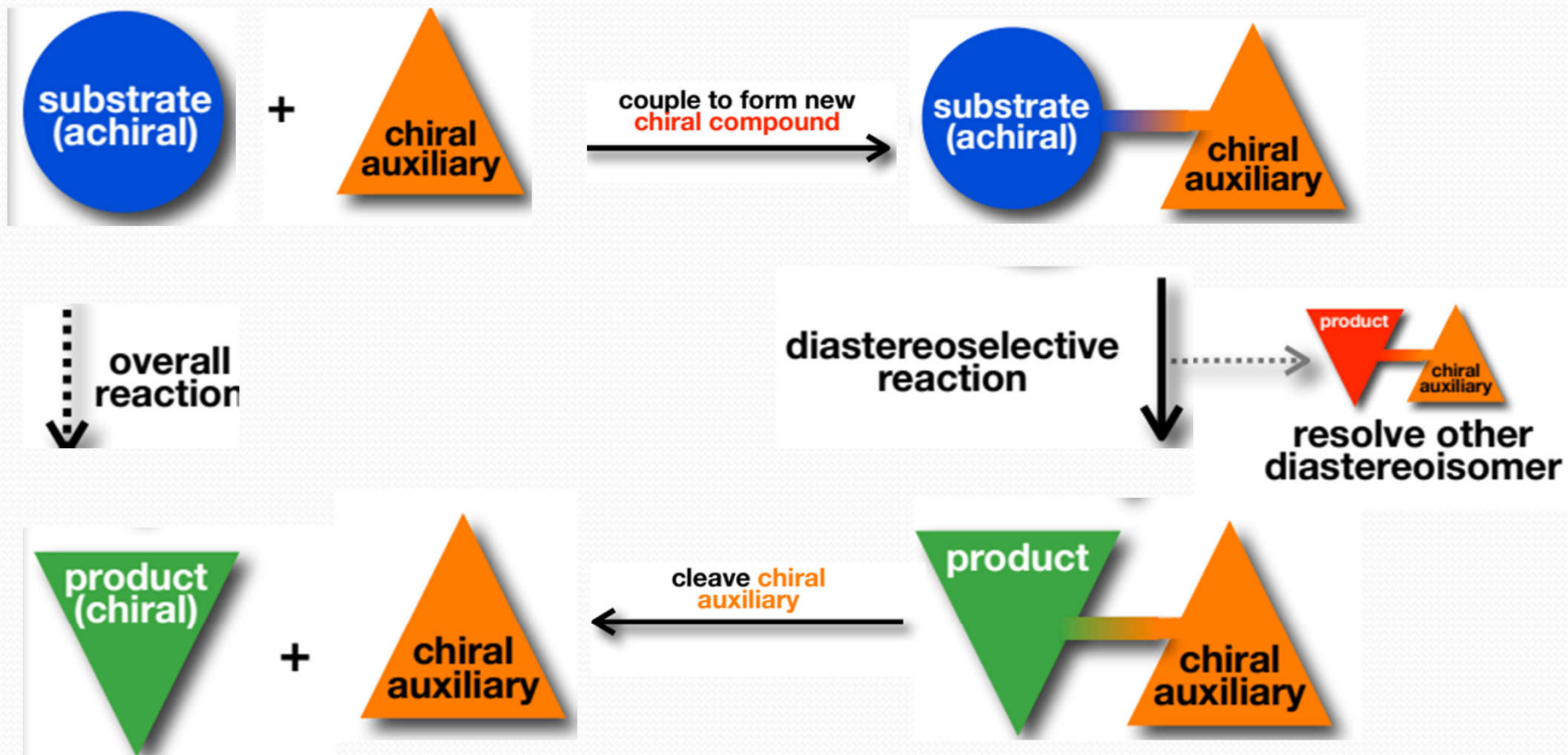
s'il existe une source de chiralité bon marché et facilement disponible

• **Problèmes –**

aboutit souvent à des synthèses longues et tortueuses réactifs

approprié pas toujours disponible

Auxiliaires chiraux



Auxiliaire chiral - permet la synthèse énantiosélective par réaction diastéréosélective

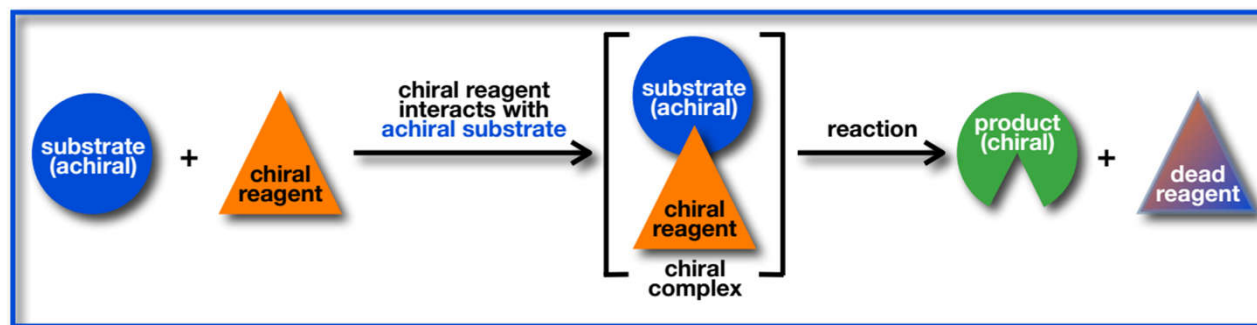
- ❑ **Ajouter l'unité chirale au substrat pour contrôler la réaction stéréosélective.**
- ❑ **Peut servir d'agent de résolution intégré (si la réaction n'est pas diastéréosélective)**

Problèmes - besoin d'un point d'attache

Ajoute des étapes supplémentaire

Les conditions de clivage ne doivent pas endommager le produit!

Réactif chiral



Réactif chiral - la stéréochimie réside initialement sur le réactif

• **Avantages** - Aucune étape de couplage / clivage requise

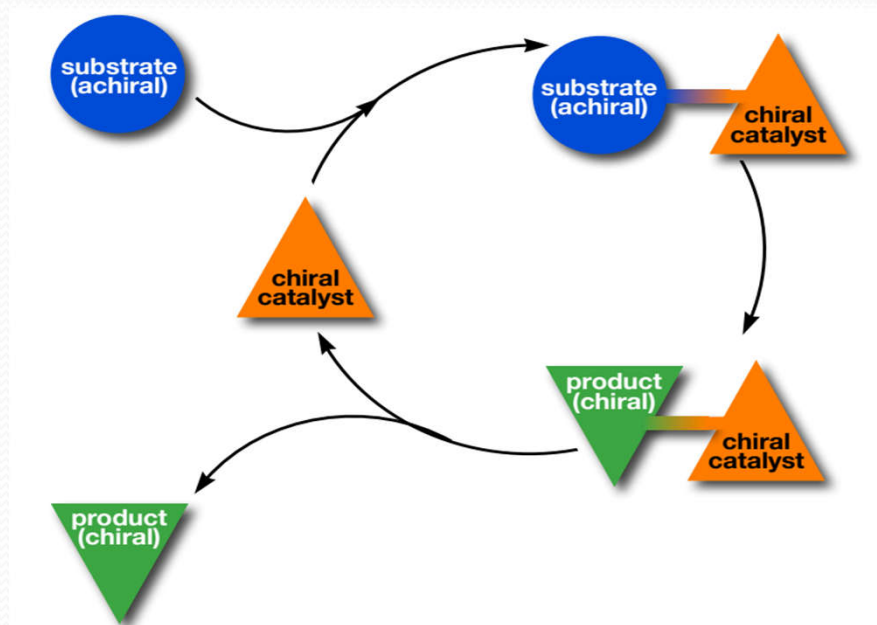
annule souvent le contrôle du substrat

Peut être beaucoup plus doux que les auxiliaires chiraux

Inconvénients -

- Besoin d'une quantité stoechiométrique (pas d'atome économique)
- Souvent coûteux
- Problèmes de préparation

Catalyse chirale



Catalyse chirale - idéalement un réactif qui accélère une réaction (sans être détruit) dans un environnement chiral, permettant ainsi à une molécule chirale de générer des millions de nouvelles molécules chirales ...

- ❖ Les complexes chiraux paramagnétiques de lanthanides peuvent se lier de manière réversible à certaines molécules chirales via le centre métallique
- ❖ Traitement plus rapide que l'échelle de temps RMN et observez normalement un décalage dans le champ inférieur (ppm plus élevé)
- ❖ Deux complexes diastéréoisomères se forment lors de la coordination; ceux-ci peuvent avoir des signaux de RMN différents

Stéréospécificité en synthèse organique

Réactions stéréospécifiques -

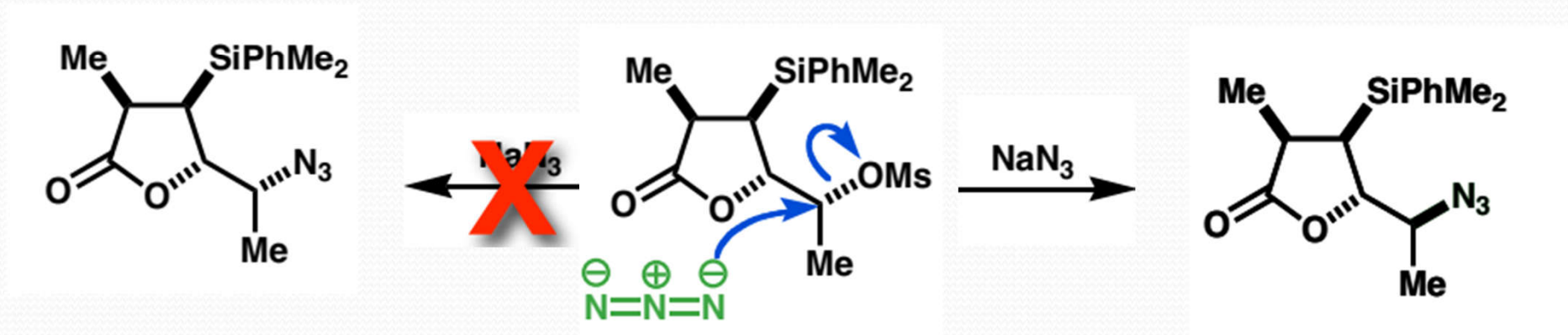
une réaction où le mécanisme signifie que la stéréochimie du composé de départ détermine la stéréochimie du produit; il n'y a pas de choix.

Parfois, le terme peut être utilisé avec des réactifs chiraux ou des catalyseurs si la configuration du produit dépend uniquement de la configuration du catalyseur ou du réactif.

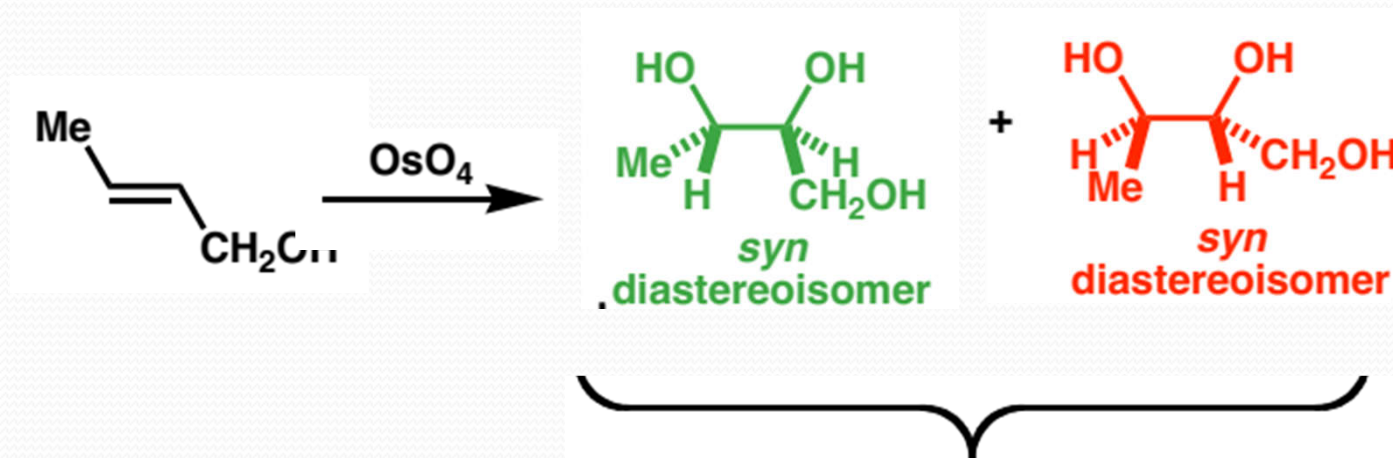
Si la réaction commence avec un composé chiral, la réaction sera énantiospécifique

- **Si la réaction ne forme qu'un seul diastéréoisomère (contrôle de la stéréochimie relative et non de la stéréochimie absolue), elle est diastéréospécifique.**
- **Un exemple typique est la substitution par une réaction de S_N2**
- **La réaction doit se poursuivre avec inversion**

énantiospécifique



diastéréospécifique



Stéréosélectivité en synthèse organique :

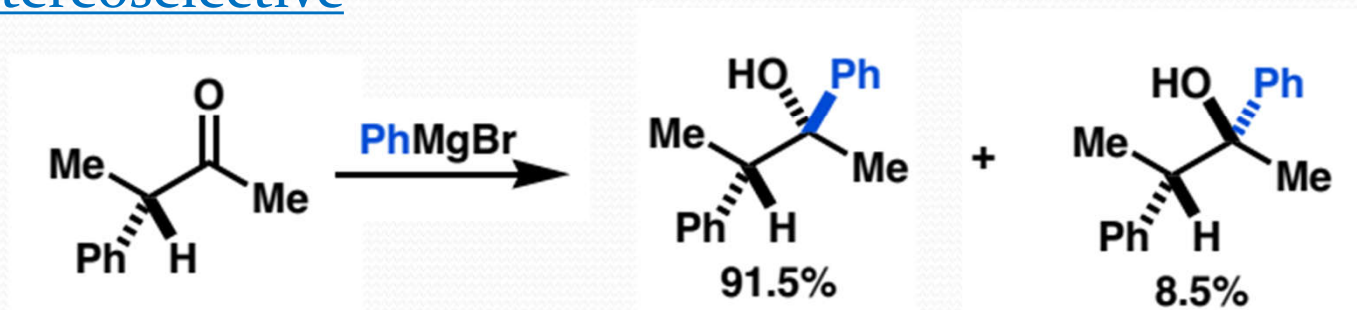
une réaction dans laquelle un **stéréoisomère** d'un produit est formé préférentiellement par rapport à un autre.

Le mécanisme n'empêche pas la formation de deux **stéréoisomères** ou plus, mais l'un prédomine.

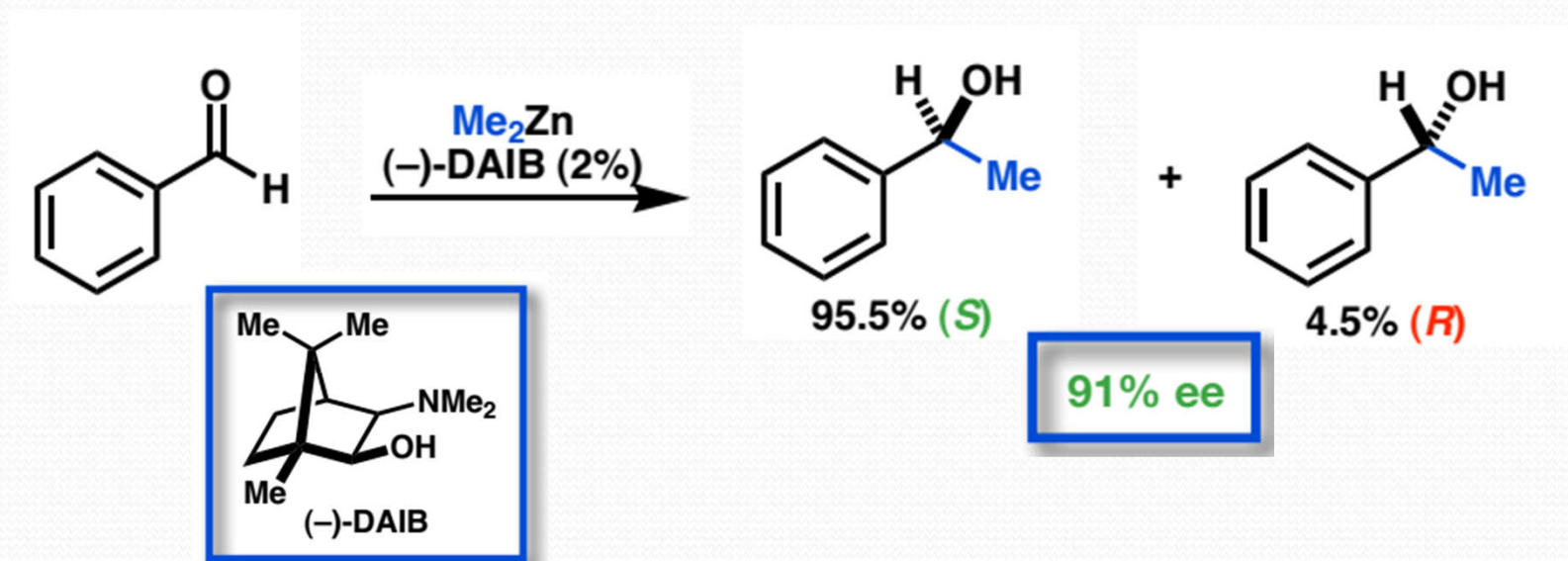
Si un centre stéréogène est introduit dans une molécule de telle sorte que des **diastéréoisomères** soient produits en quantités inégales, la réaction est **diastéréosélective**.

- Si une réaction chimique produit les deux énantiomères d'un produit chiral en quantités inégales, il s'agit d'une réaction **énantiosélective**.

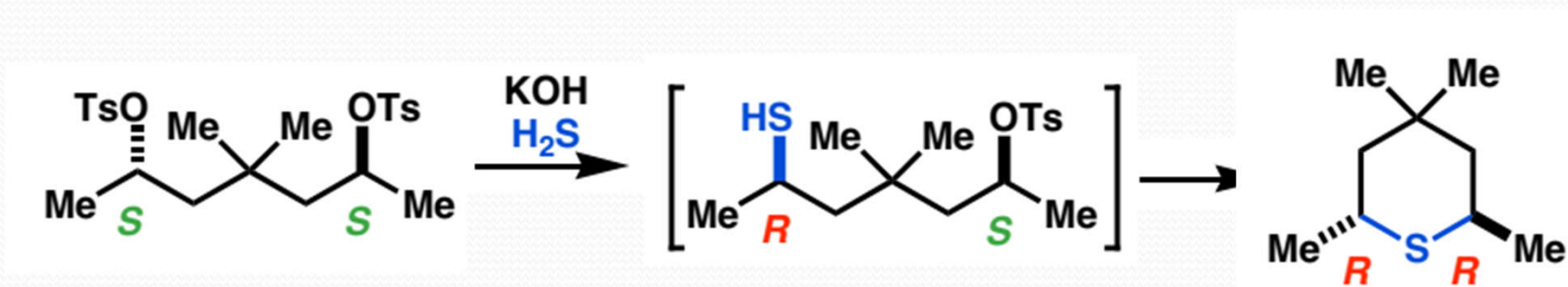
diastéréosélective



énantiosélective

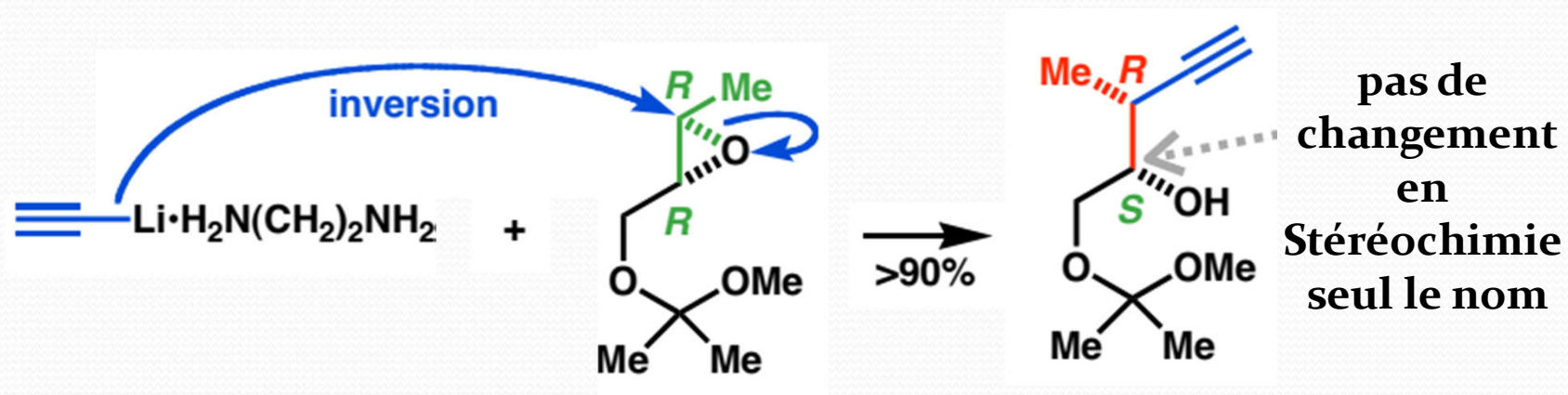


Réactions énantiospécifiques



La réaction S_N2 se produit avec inversion complète - conserve les informations stéréochimiques

- Très utile si nous avons déjà incorporé la stéréochimie



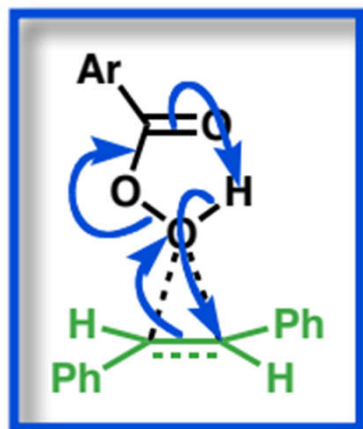
Les époxydes sont d'excellents applicants pour les réactions énantiospécifiques

La nomenclature (R, S) est indépendante du processus chimique en cours

(stéréochimie chez Me (R) encore inversée (R))

Un certain nombre de réactions très utiles des alcènes sont diastéréospécifique

époxydation électrophile



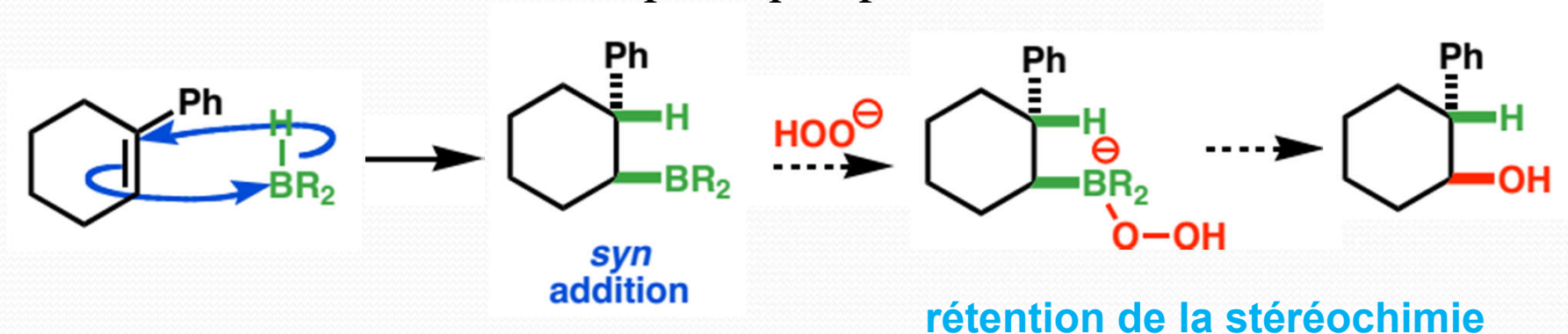
Remarque: contrôler uniquement les stéréochimies relatives, PAS la stéréochimie absolue.

L'époxydation avec les peracides se produit par un processus concerté

- Résultats en matière de conservation de la géométrie des alcènes

Hydroboration

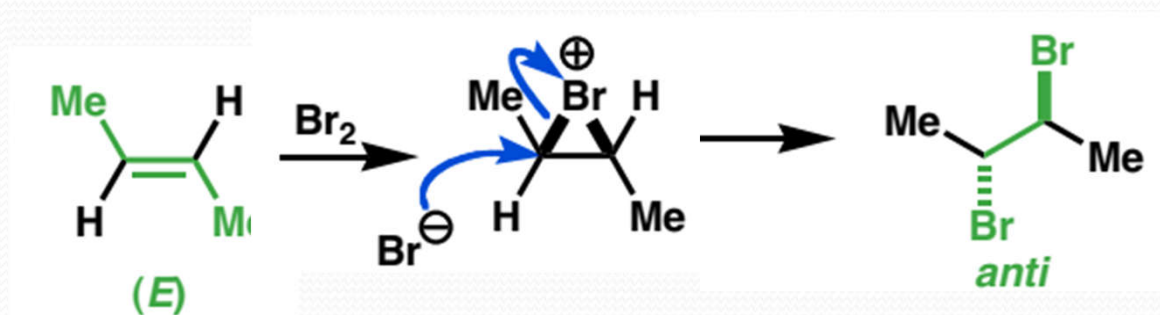
- se produit à nouveau via une réaction concertée (liens établis et rompus en même temps)
- Observez l'addition syn de l'hydrogène et du bore
- Autres transformations stéréospécifiques possibles



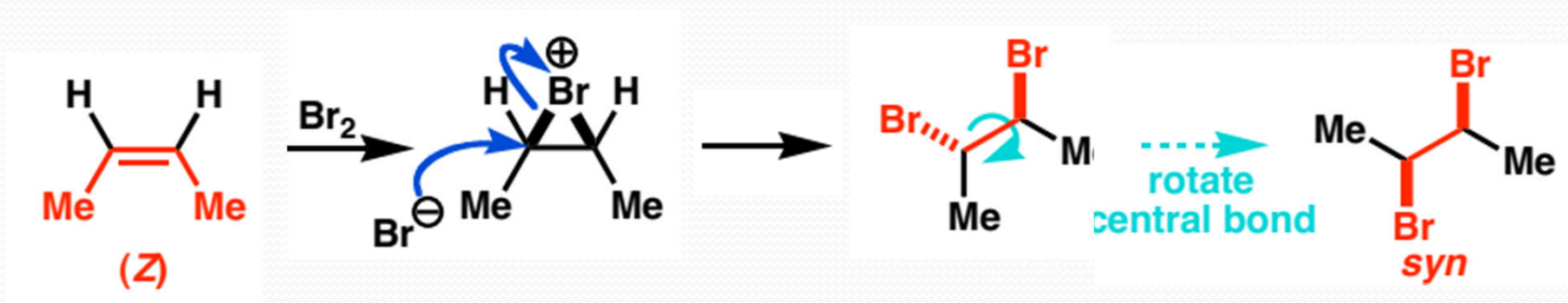
Remarque: contrôler uniquement les stéréochimies relatives, PAS la stéréochimie absolue.

La bromination

- La bromation des alcènes se poursuit par l'anti-addition de Br₂ sur la double liaison.



Ceci est le résultat de la formation d'un cation de bromonium suivi
d'une attaque de S_N2

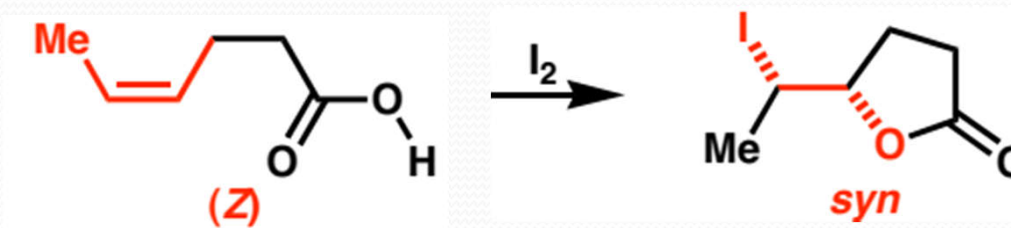
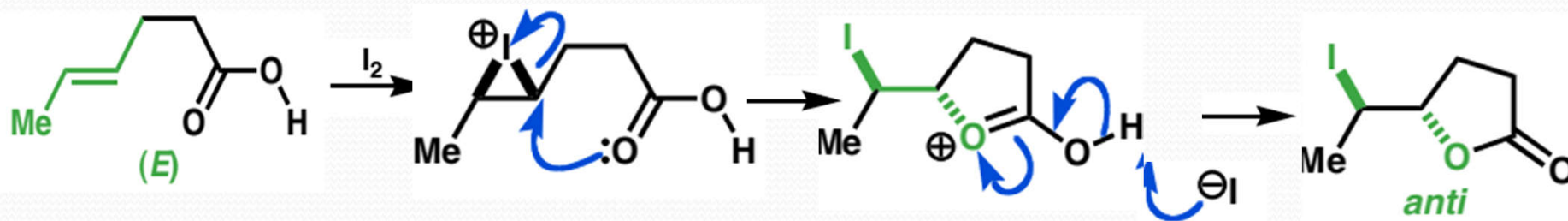


La géométrie du composé de départ contrôle la stéréochimie du produit.

Iodolactonisation

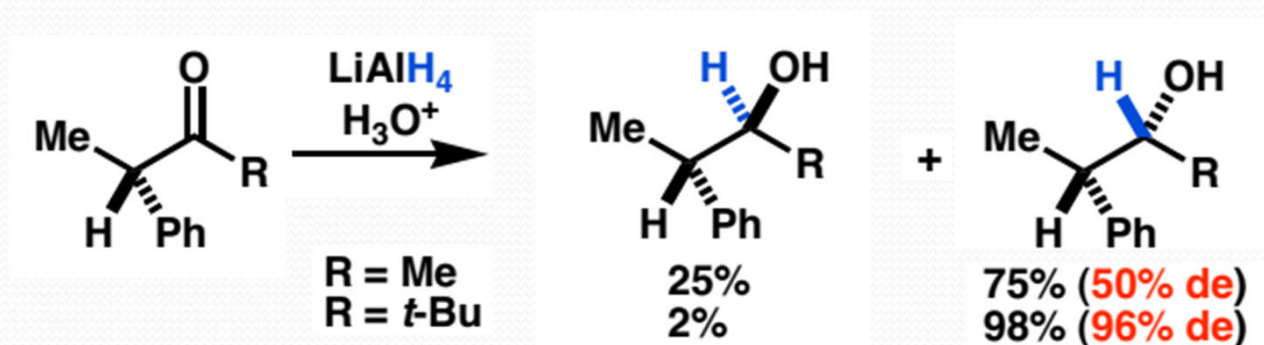
Produit de manière analogue via une espèce d'iodonium

- La géométrie de l'alcène contrôle la stéréochimie relative



Addition nucléophile à C = O

- La réaction d'un nucléophile avec un substrat chiral donne deux diastéréoisomères possibles
- La réaction est stéréosélective si un diastéréoisomère prédomine

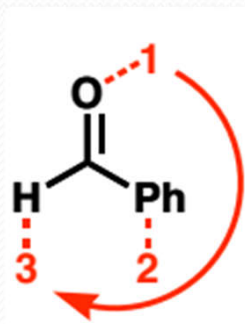


$$\% \text{ de} = \text{diastereisomeric excess} = \frac{[\text{major}] - [\text{minor}]}{[\text{major}] + [\text{minor}]} = \% \text{major} - \% \text{minor}$$

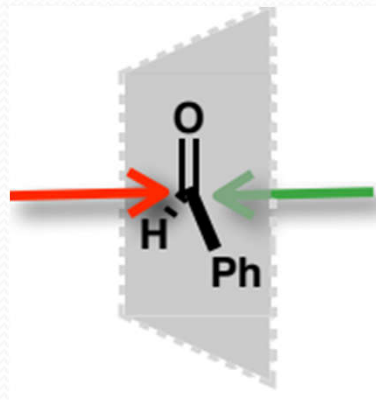
Nomenclature Prochirale

Les atomes de carbone trigonaux qui ne sont pas des centres stéréogènes mais qui peuvent être transformés en eux sont des gènes prochiraux.

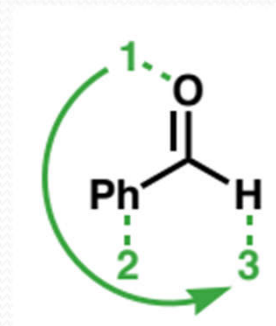
- **Chaque face peut se voir attribuer une étiquette basée sur les règles CIP**
- **Si la molécule est chirale (comme ci-dessus), les faces sont dites diastéréotopiques**
- **Si la molécule est achirale (voir ci-dessous), les faces sont énantiotopiques.**



vue de
ce coté



vue de
ce coté



le sens des
aiguilles
d'une montre
Re face

dans le sens
anti-horaire
Se face