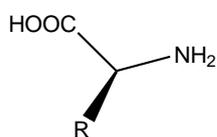


## Chapitre N° :02 (suite)

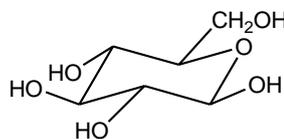
### Méthodes d'obtention des molécules organiques optiquement actives

#### 2- Chiral pool :

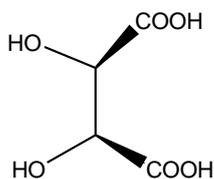
Pour toutes les synthèses asymétriques, un élément de chiralité est nécessaire. L'ensemble des molécules chirales facilement accessibles sont appelé Chiral Pool. L'origine de la majorité de chiral pool vient de la nature. Les classes les plus importantes sont : les acides, les acides hydroxyles, les sucres, les terpènes, les alcaloïdes et les enzymes.



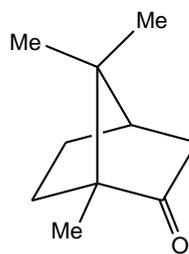
Acide aminé



Sucre



Acide tartrique

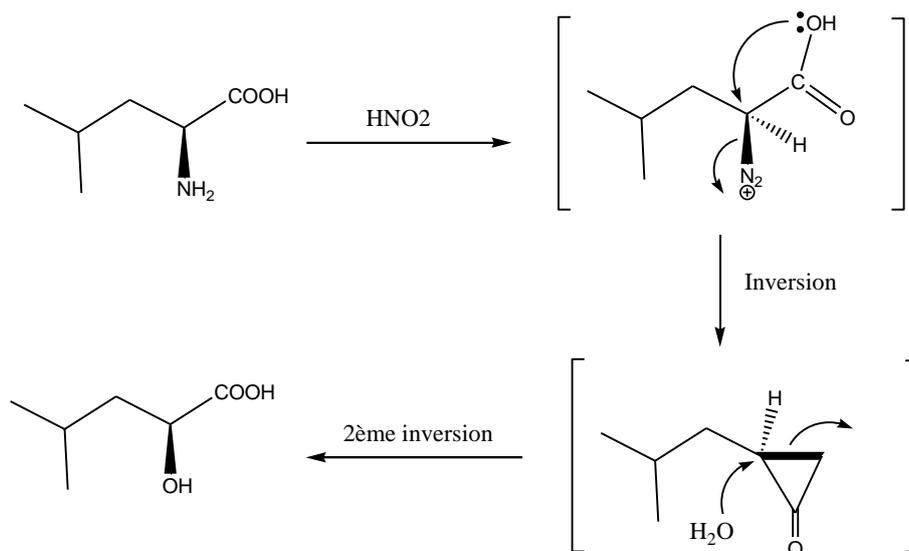


Comphre

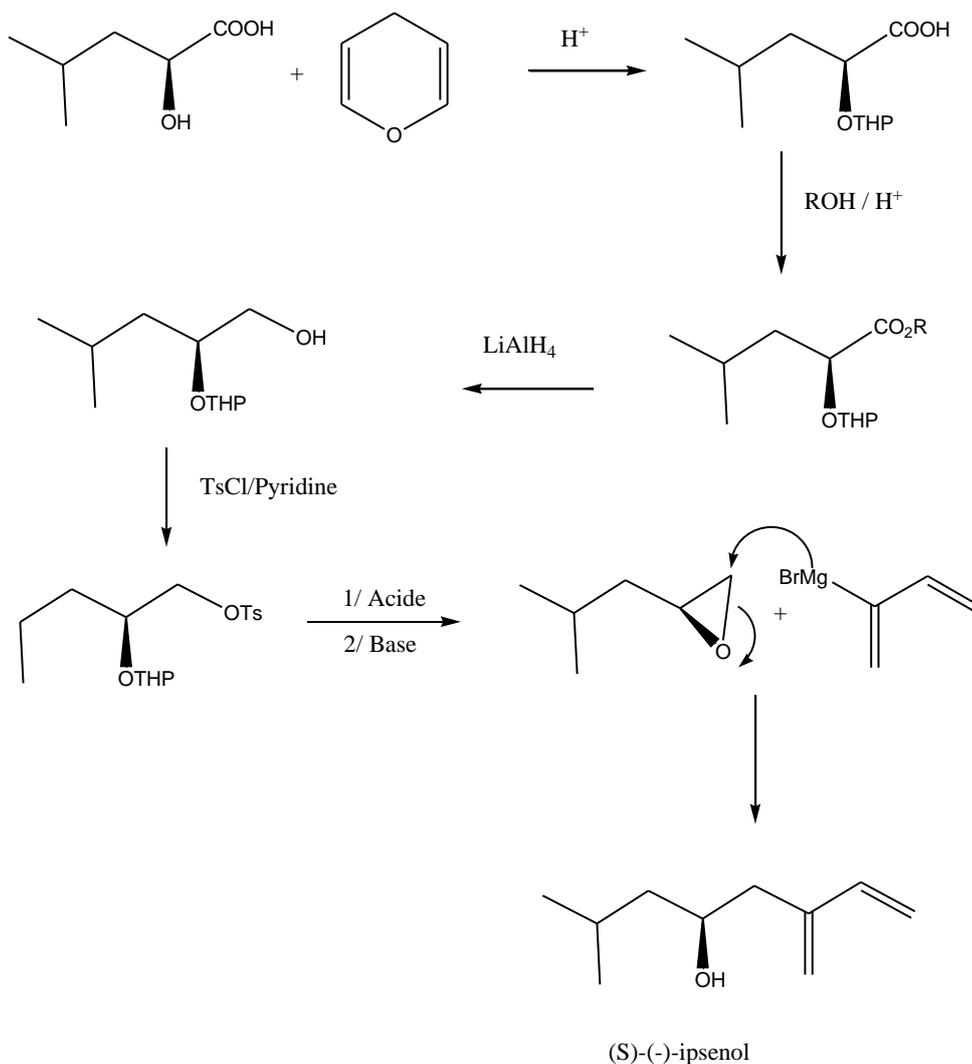
#### Synthèse de (S)-(-)-ipénol à partir de (S)-(+)-leucine

Cette réaction basée sur le remplacement d'un groupe amino par un groupe OH avec conservation de configuration

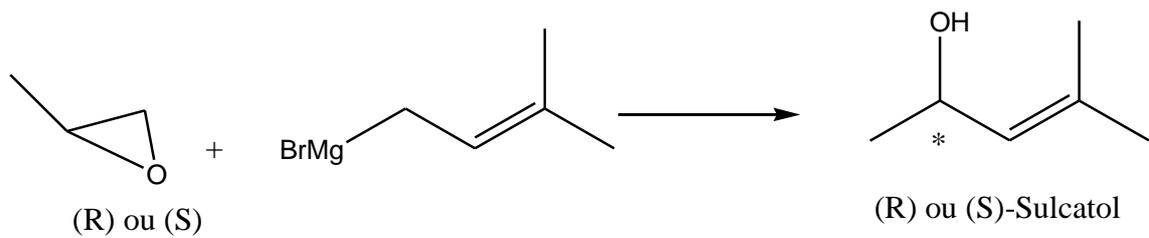
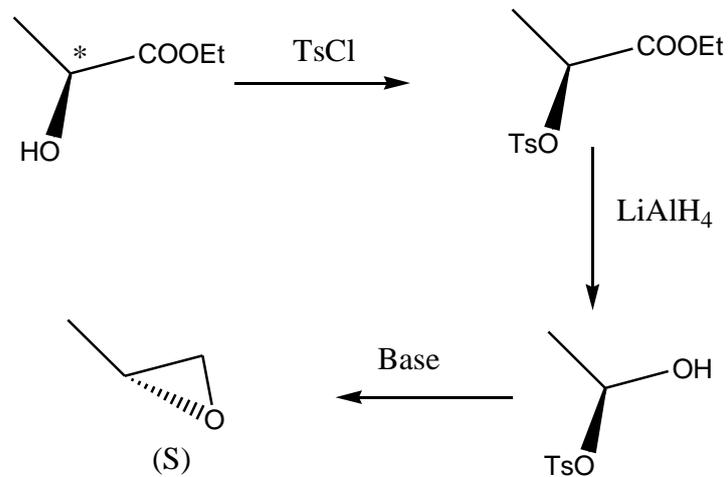
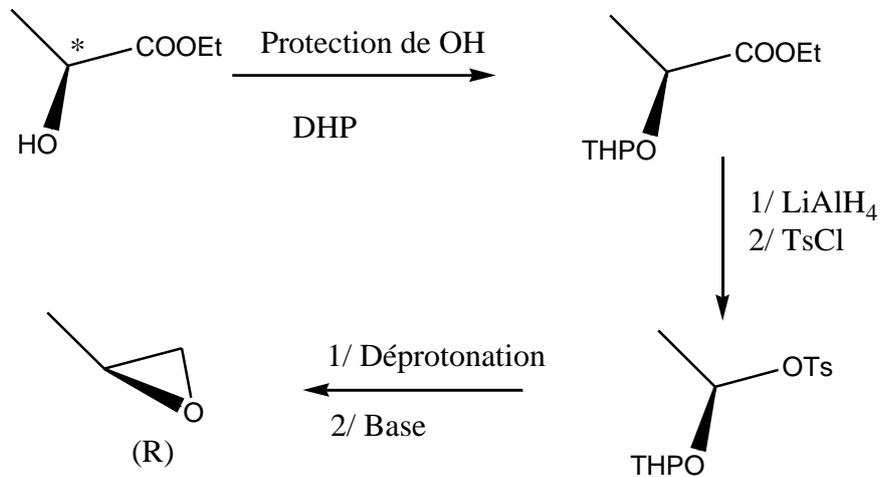
La diazotation suivi par hydrolyse d'un acide aminé donne les acides hydroxyles.



La fonction alcool peut être protégée en donnant le dérivé de THP.



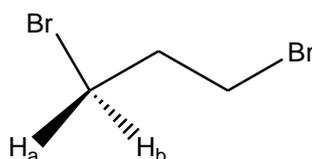
Synthèse de (R) ou (S)-sulcatol à partir de (S)-lactate d'éthyle



### 3- Induction asymétrique

#### 3-1 Concept de Prochiralité

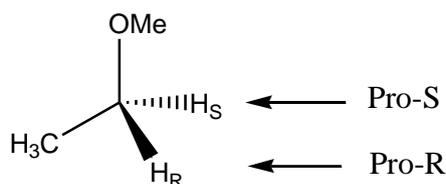
Soit la molécule suivante :



La substitution de l'un des deux hydrogènes par un groupement R donne deux produits différents (énantiomères), donc les hydrogènes  $H_a$  et  $H_b$  ne sont pas équivalents. L'atome C1 est dite prochirale, c'est-à-dire par une réaction chimique donne un centre de chiralité.

On peut distinguer deux types d'atome prochiral : Pro-S et Pro-R.

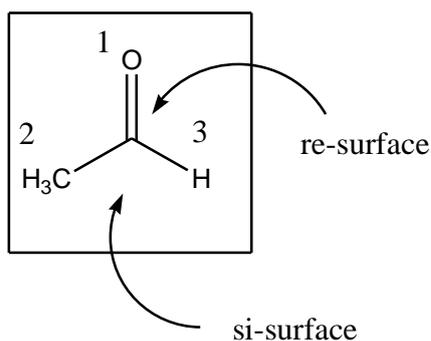
#### Exemple



Il existe autres types de centres de prochiralité concerne les atomes de carbone hybridés  $SP^2$ , qui se trouvent dans les composés carbonyles ou éthyléniques. Par une réaction d'attaque nucléophile sur le carbone fonctionnel donne un centre asymétrique. On peut distinguer deux types de face pour ce type de système : - face re (rectus), si l'ordre de priorité des groupements ou atomes dans le sens de rotation des aiguilles d'une montre.

- face si (sinister) si l'ordre de priorité dans le sens inverse.

#### Exemple

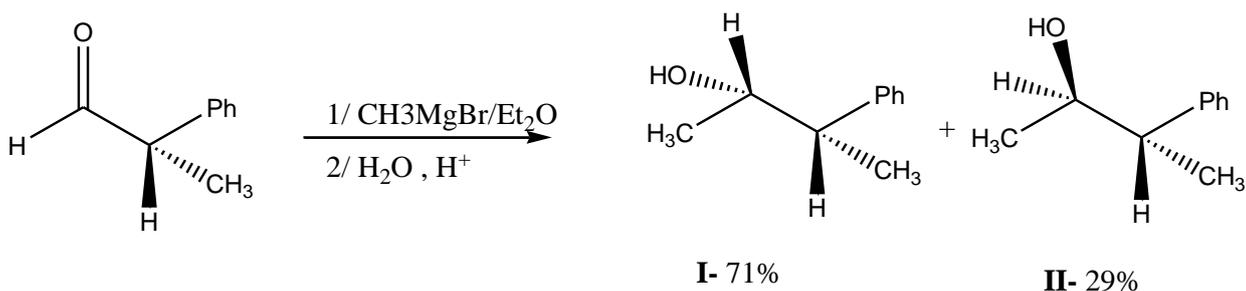


### 3-2 Induction asymétrique

Induction asymétrique c'est la formation prédominante de l'un des énantiomères ou diastéréoisomères possibles au cours d'une réaction sous l'influence d'un facteur chiral.

- *Règle de Cram (modèle de Cram)*

Supposant un exemple de l'addition d'un réactif organométallique sur un substrat carbonyle.



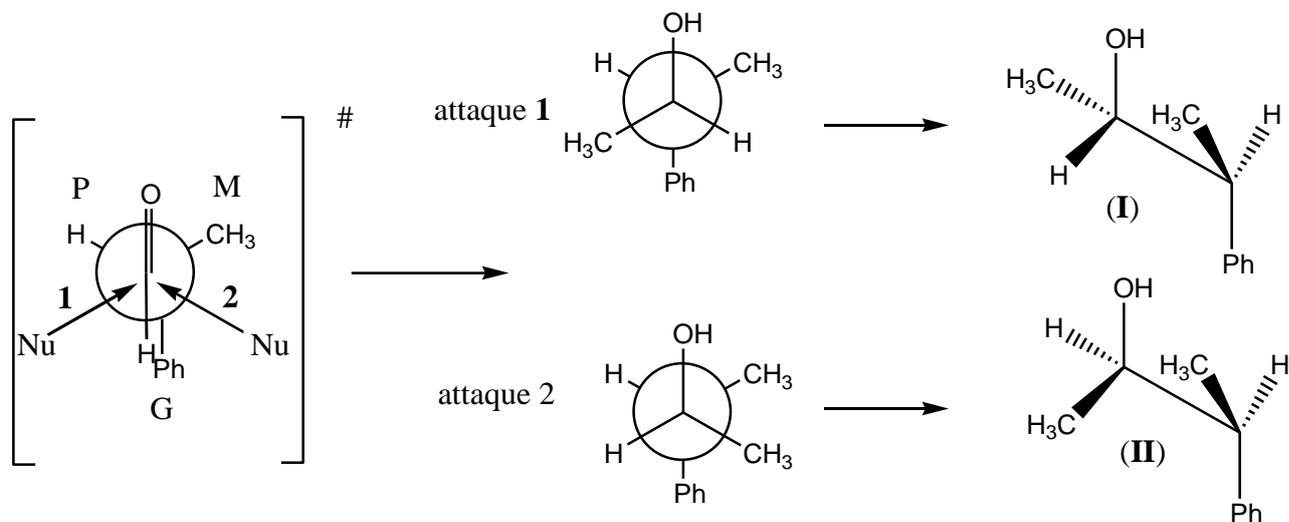
L'attaque de nucléophile  $\text{CH}_3^-$  sur les deux faces du plan de carbonyle conduit à deux composés (I) et (II) en proportions différentes, donc il s'agit d'une réaction diastéréosélective.

En 1952 le chimiste américain a proposé un modèle empirique des états de transition permettant de prévoir dans certain nombre de cas lequel des deux diastéréoisomères est le plus abondant. Les groupements liés à l'atome de carbone asymétrique sont classés selon leur taille en :

G(grand) > M (moyen) > P (petit)

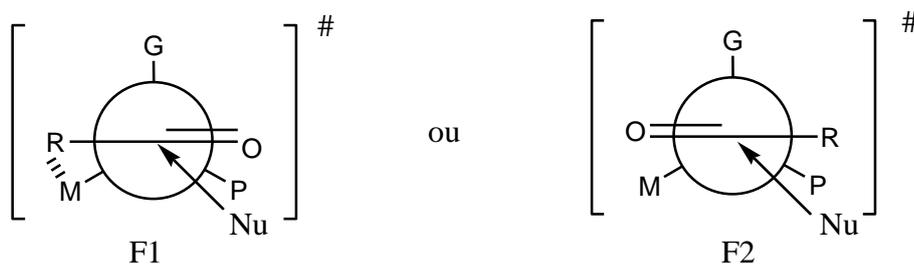
Le groupement G est placé plus loin possible de carbonyle.

La règle de Cram s'appuie sur des considérations stériques.



- **Modèle Felken**

Felken a proposé en 1986 une justification de règle du Cram à partir des considérations d'analyse conformationnelle. Dans ce modèle le carbonyle est placé perpendiculairement à G, tandis que le groupement R du carbonyle est placé le plus loin de M.



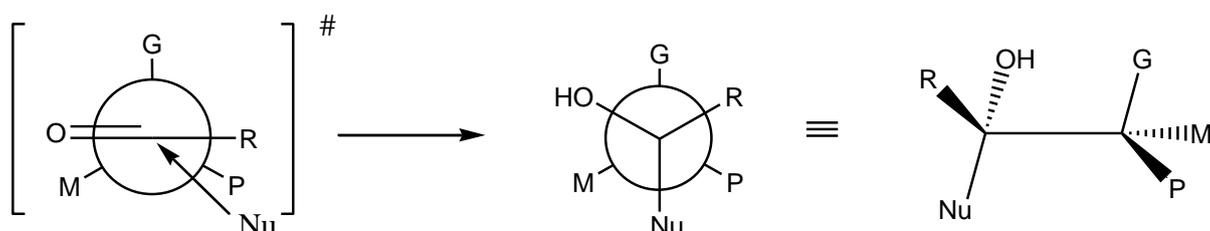
Ces deux états de transition donnent un produit de deux diastéréoisomères. L'état de transition F2 est favorisé à cause des interactions faibles entre P et R. Ce modèle pose un problème dans le cas des aldéhydes.

- **Modèle de Felkin-Anh**

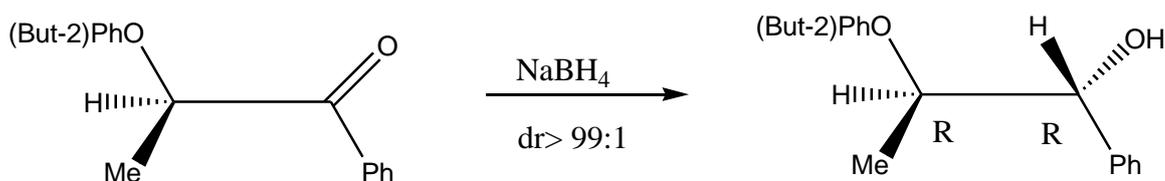
Le modèle de Felkin-Anh propose une approche plus fine pour le modèle Felkin. Dans ce modèle le nucléophile intervient.

Le nucléophile est réagit avec le carbonyle dans le demi-espace contenant P en respectant l'angle de Dunitz-Bürgi voisin de  $105^\circ$ .

L'état de transition ci-dessous est favorisé car la trajectoire du nucléophile est celle qui passe près du groupe P.

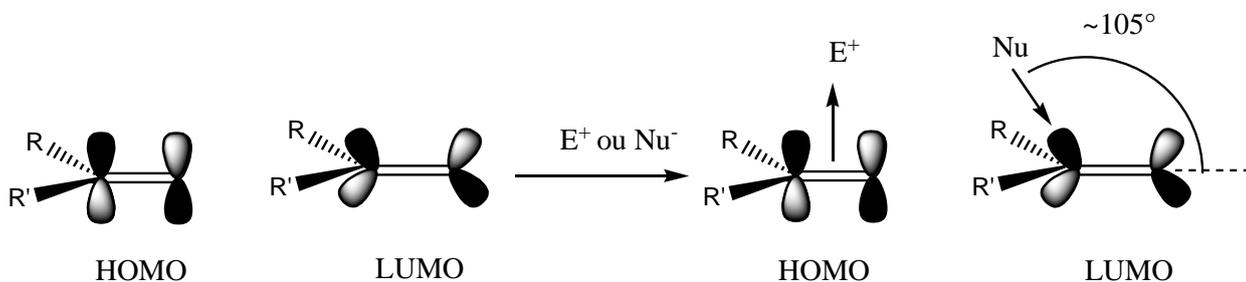


### Exemple



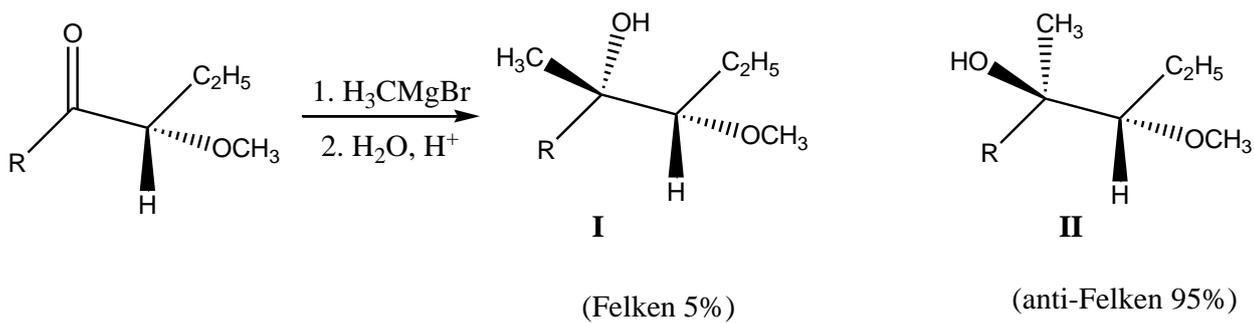
Le modèle de Felkin-Anh ne se base pas uniquement sur des considérations stériques. Il fait intervenir de recouvrement des orbitales frontières LUMO (acronyme de lowest unoccupied molecular orbital) du substrat et HOMO (acronyme de highest occupied molecular orbital) du nucléophile.

La réaction implique le recouvrement entre le plus haut orbitale occupée du nucléophile et plus basse orbitale vacante du carbonyle.



- **Contrôle par chélation**

La réaction suivante fournit avec une grande stéréosélectivité le stéréoisomère II (composé anti Felkin).



**Exemple**

