

Partie I- Notions de bases sur l'isomérisation

I. Principales représentations planes de structures tridimensionnelles

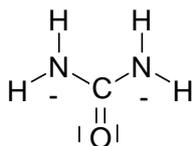
1. Généralités

Formule brute : donne les différents types d'atomes et leur nombre en indice (càd la stœchiométrie).

Exemple : L'urée, $\text{CH}_4\text{N}_2\text{O}$

Formule développée : précise l'enchaînement des liaisons entre tous les atomes, mais à plat.

Exemple : L'urée,



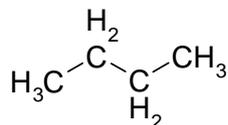
Remarque : les doublets électroniques libres sur les atomes concernés doivent être dessinés.

Formule semi-développée : donne l'enchaînement des groupements d'atomes. Cela permet souvent d'être plus clair et plus rapide.

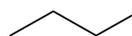
Exemple : $\text{H}_2\text{N}-\text{CO}-\text{NH}_2$

Formule topologique : On schématise au maximum le squelette carboné de la molécule : les liaisons CH et les atomes de carbone sont sous-entendus.

Exemple :



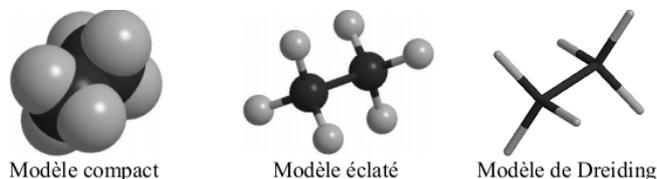
formule semi développée du butane



formule topologique

Mais toutes ces formules ne donnent pas l'arrangement des atomes dans l'espace, d'où la nécessité de représentations spatiales des molécules.

Une molécule a souvent une géométrie en trois dimensions. Nous pouvons représenter ces molécules grâce à des modèles moléculaires selon le schéma suivant :



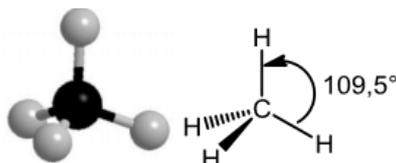
Certains modes de représentation permettent de rendre compte de la géométrie tridimensionnelle de la molécule tout en les représentant dans un plan.

2. Représentation de Cram

Donald James Cram (chimiste américain, 1919-2001) a introduit une méthode de représentation utile notamment pour figurer la géométrie tétraédrique dans un plan.

- Liaison entre deux atomes situés dans le plan de la figure.
- ▴ Liaison entre un atome situé dans le plan de la figure (pointe du triangle) et un atome situé en avant de ce plan
- ⋯ Liaison entre un atome situé dans le plan de la figure (pointe du triangle) et un atome situé en arrière de ce plan

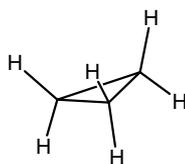
Exemple : la molécule du méthane.



3. Représentation en perspective cavalière

C'est une variante de la représentation de Cram, particulièrement utilisée pour les cycles.

Exemple : le cyclopropane



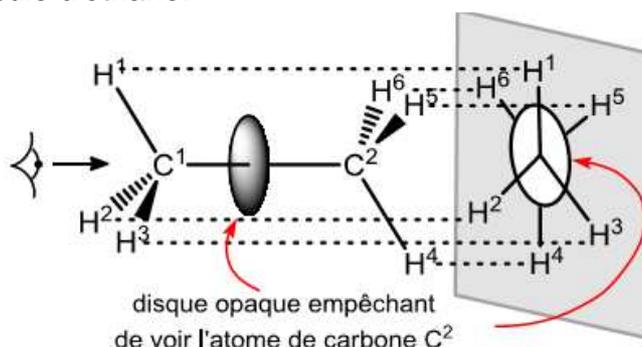
4. Représentation en projection de Newman

Melvin Spencer Newman (chimiste américain, 1908-1993) a proposé de projeter une molécule organique dans un plan, suivant l'axe d'une liaison entre deux atomes de carbone. La représentation ou projection de Newman est le résultat de cette projection.

Les deux atomes de carbone étant l'un derrière l'autre, celui qui est derrière est figuré sous la forme d'un disque.

Cette projection est particulièrement bien adaptée pour représenter la position relative des atomes portés par deux atomes de carbone consécutifs.

Exemple : la molécule d'éthane.

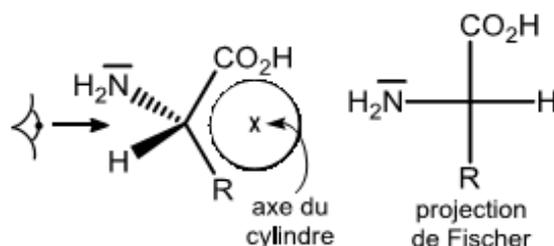


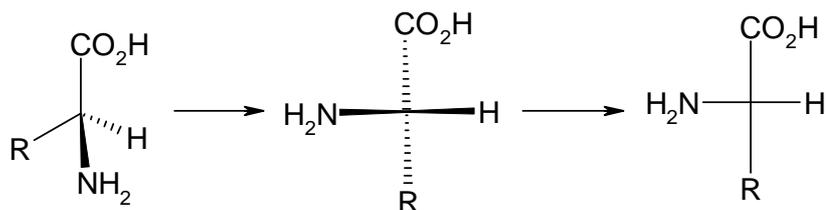
5. Représentation en projection de Fischer (Emile Fisher 1981)

C'est une représentation plane d'une molécule organique tridimensionnelle particulièrement utilisée en biochimie (notamment pour les sucres). Par convention, dans une représentation de Fischer :

- Les liaisons horizontales sont en avant du plan de la feuille et les liaisons verticales en arrière du plan de la feuille.
- La chaîne carbonée la plus longue se place en position verticale.
- Le carbone le plus oxydé est placé en haut.

Exemple : Projection de Fischer des acides aminés.

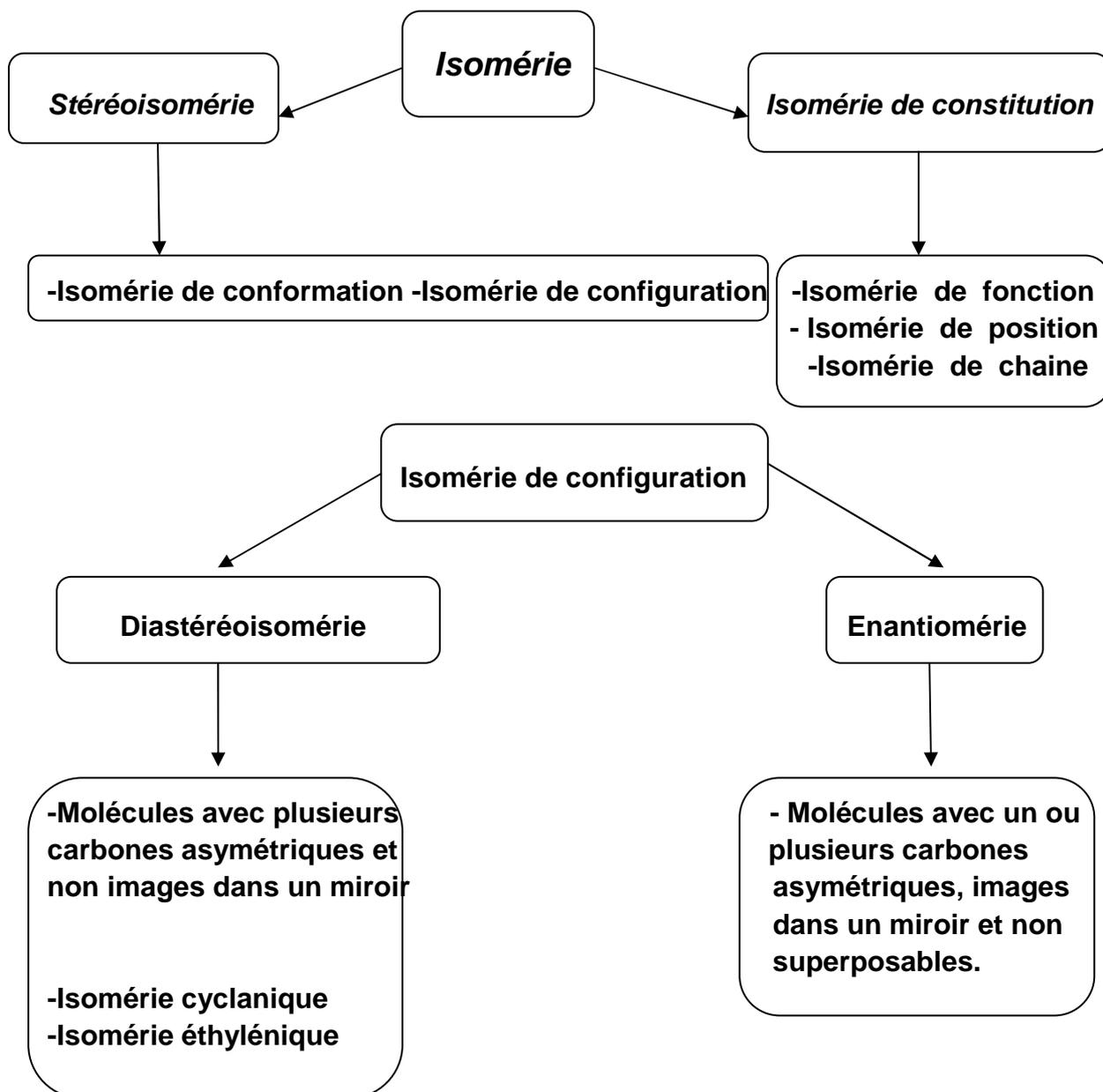




II. Isoméries et Stéréoisoméries

Les isomères sont des espèces chimiques de même formule brute qui diffèrent :

- par l'ordre ou la nature des liaisons (isomérie de constitution),
- par la disposition des atomes dans l'espace (stéréoisomérie).



A- Isomérisation plane (ou de constitution)

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

a) Isomérisation de fonction (ou fonctionnelle) : les isomères de fonction ont des groupements fonctionnels (fonctions chimiques) différents.

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

Exemple :

1- C₂H₆O

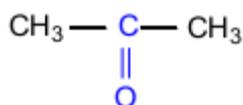
- Fonction alcool : Ethanol :

CH₃CH₂OH, Eb = 78°C, miscible à l'eau, présence d'un groupe éthyle 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).

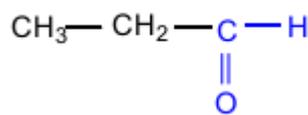
- Fonction éther oxyde : Oxyde de diméthyle :

CH₃OCH₃, Eb = - 25°C, non miscible à l'eau, 2 groupes méthyles en RMN (2 singulets), pas de OH, pas d'hydrogène acide.

2- C₃H₆O



Cétone

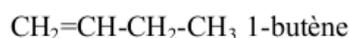


aldéhyde

b) Isomérisation de position : les isomères de position ont la même fonction, mais le groupement fonctionnel ou l'insaturation (une double liaison entre deux carbones) est porté par des carbones différents de la chaîne carbonée.

Exemple

Butènes C₄H₈ :



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

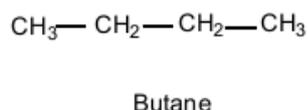
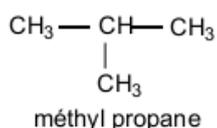
Exemple

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.

c) Isomérisie de squelette ou de chaîne : L'enchaînement des atomes sur le squelette carboné est différent.

Exemple : C_4H_{10}



B- Stéréoisomérisie (Stéréochimie)

Définitions : Stéréochimie : C'est l'étude de la disposition spatiale des différents atomes au sein d'une molécule. Elle se décompose en deux types de stéréochimie : de conformation et de configuration.

1. Stéréochimie de conformation (analyse conformationnelle)

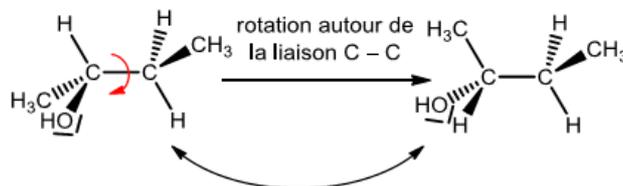
Définitions

Conformation : pour une molécule donnée il existe plusieurs conformations qui diffèrent les unes des autres par simple rotation autour des liaisons simples σ .

Stéréoisomères de conformation (conformères ou rotamères) : Deux conformères représentent la même molécule, dans des dispositions spatiales et des états d'énergie différents. Le passage d'une conformation à une autre se fait par simple rotation autour d'une liaison simple C-C, sans rupture de liaison. Ce passage ne nécessite que quelques KJ et se fait rapidement à température ambiante et le même composé existe successivement sous différentes conformations en équilibre entre elles.

D'une manière générale, les différents conformères d'une même molécule ne constituent pas des espèces chimiques différenciées. La barrière d'énergie à franchir pour passer d'une conformation à l'autre est faible, ce qui explique que

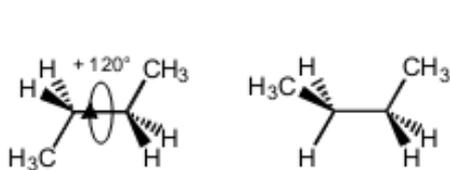
les molécules tournent librement autour de la liaison C-C. En effet, la faible barrière énergétique qui les sépare, ne permet pas leur isolement dans les conditions ordinaires (25°C, 1 atm).



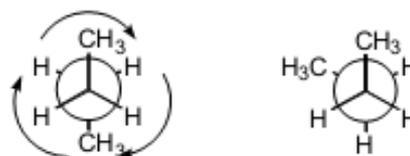
Stéréoisomères de conformation du butan-2-ol

La représentation spatiale la mieux adaptée pour l'analyse conformationnelle est la projection de Newman.

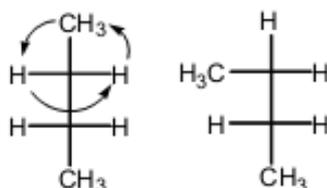
Deux stéréoisomères de conformation (conformères) ne diffèrent que par rotation(s) autour de liaison(s) σ . Exemple : le butane



En représentation de Cram, l'interconversion entre conformères s'effectue par rotation autour des liaisons σ



En représentation de Newman, l'interconversion entre conformères s'effectue par permutation circulaire sur 3 substituants



En représentation de Fischer, l'interconversion entre conformères s'effectue par permutation circulaire sur 3 substituants liés à un atome central

a) Conformation des composés organiques acycliques.

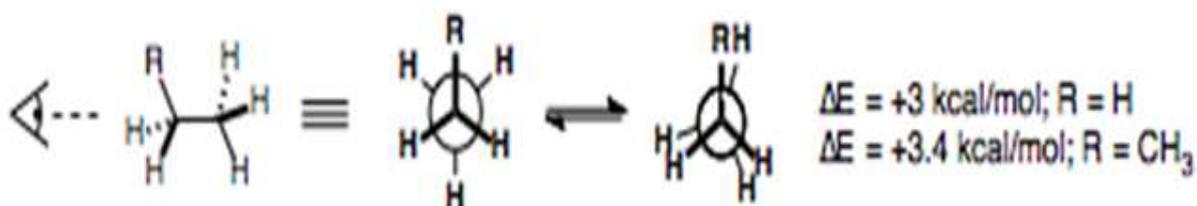
Développement du concept de conformation et application en chimie organique BARTON, prix Nobel de chimie en 1969.

Pour comprendre les résultats stéréochimiques de nombreuses réactions, il est nécessaire de comprendre les facteurs qui entrent en ligne de compte pour

déterminer la conformation à la plus basse énergie des molécules acycliques. Nous discuterons ici de la manière dont les effets stériques, électroniques et stéréoélectroniques influencent la conformation de molécules organiques acycliques.

A- Les alcanes

- L'éthane et le propane



R=H ou CH₃

**Conformation
décalée**

**Conformation
éclipsée**

$\theta = 0, 120, 240^\circ$: éclipsée, défavorable.

$\theta = 60, 180, 360^\circ$: décalée, favorable.

Interaction éclipsée	Energie (kcal/mol)
H-H	1.0
H-CH ₃	1.4

- Le butane

En utilisant les interactions éclipsantes extraites de l'éthane et du propane, nous pouvons estimer toutes les conformations de butane éclipsées sauf une.



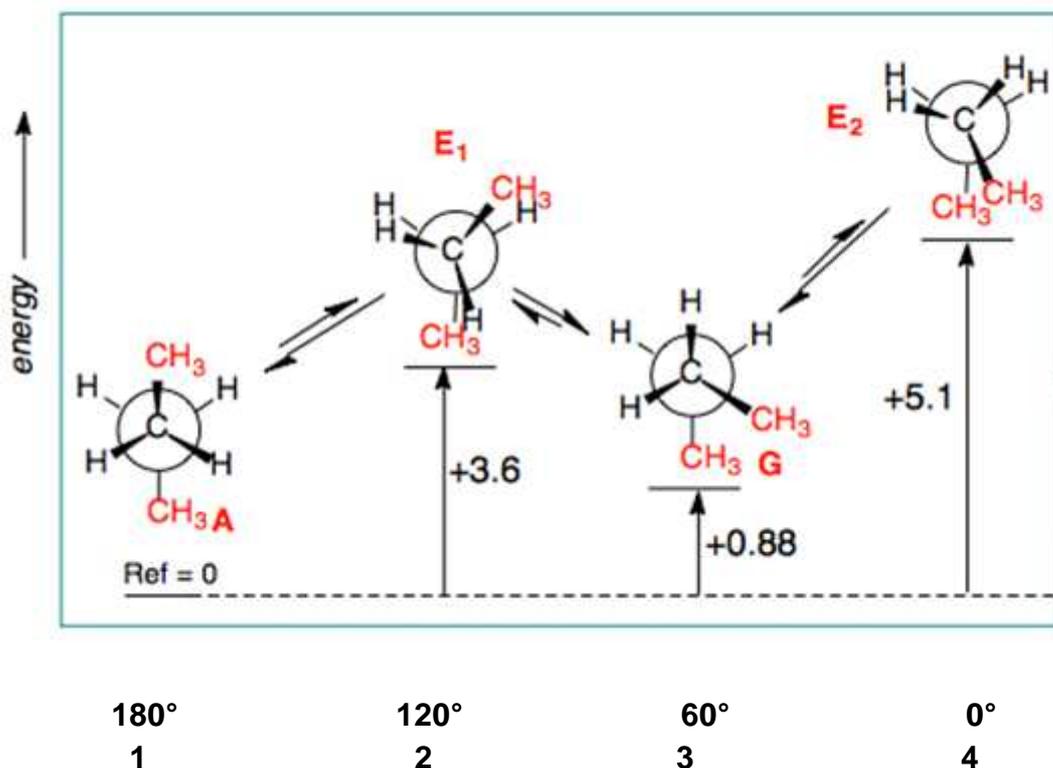
$$DE = 3.8 \text{ Kcal.mol}^{-1}$$

Interaction éclipsée	Energie (kcal/mol)
H-H	1.0
2 H-CH ₃	2.8

La liaison σ (C-C) est flexible, autorisant une libre rotation autour d'elle. Nous ne considérons que 4 valeurs (parmi une infinité) pour l'angle dièdre θ , ce qui correspond à 4 conformations : $\theta = 0^\circ$; 60° ; 120° ; 180° .

Pour étudier ces arrangements spatiaux, on va utiliser les représentations graphiques suivantes:

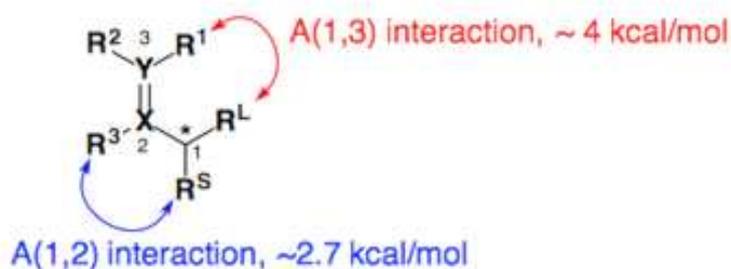
Energie de torsion du n-Butane



B- Les alcènes, notion de tension allylique

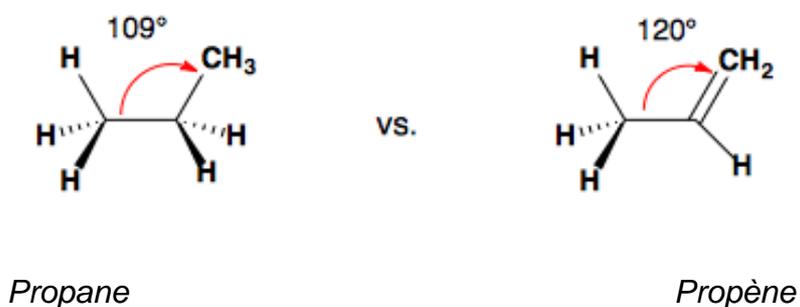
Tension allylique

Le stéréocentre allylique (marqué d'un *) et ses substituants jouent un rôle important dans la détermination du résultat stéréochimique des réactions avec la liaison π voisine. Les interactions allyliques-1,3 et allyliques-1,2 (définies ci-dessous) affectent considérablement la diastéréosélectivité des réactions.

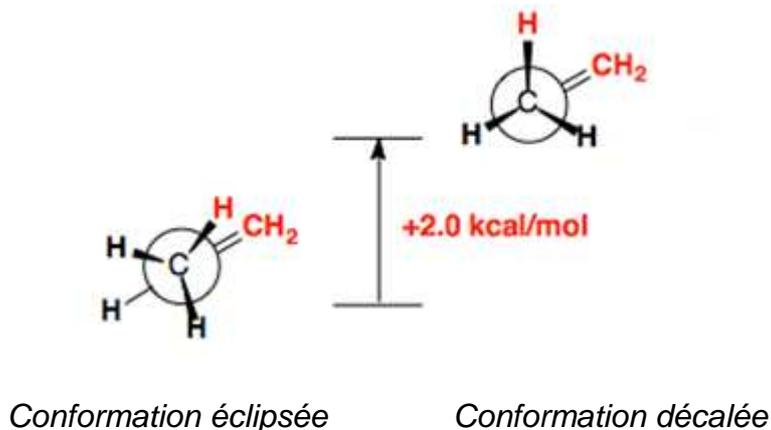


Propène et But-1-ène

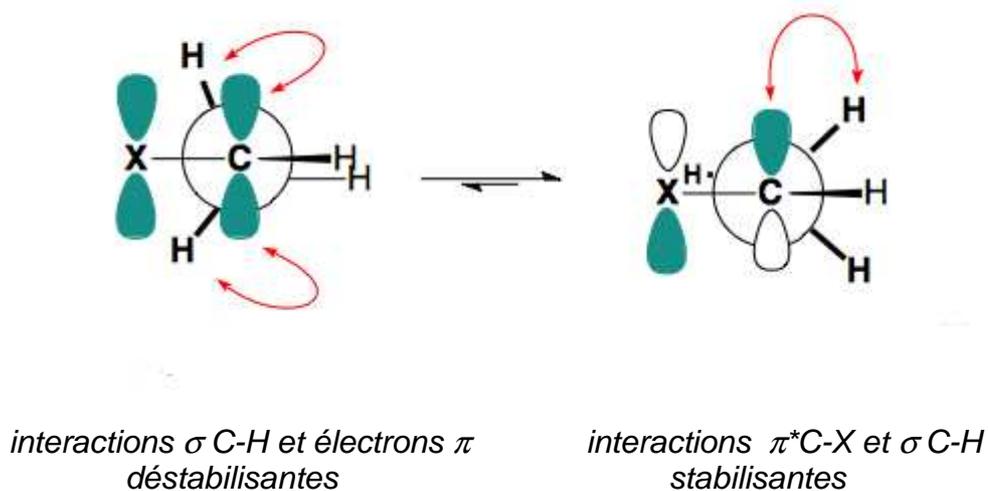
Pour comprendre les origines de la tension A (1,2) et A (1,3), nous devons examiner les conséquences de l'introduction de centres hybrides sp^2 dans nos structures. La première différence majeure est le changement de l'angle de liaison de 109° à 120° .



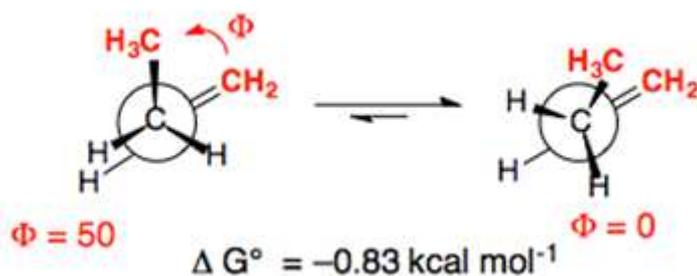
Le passage du propane au propène a des effets majeurs sur la conformation préférée de la molécule. Le propène préfère maintenant la conformation éclipsée.



Nous pouvons comprendre ce changement de préférence en observant les nouvelles interactions orbitales qui résultent des orbitales p formant la pi-liaison. Les nouvelles interactions stabilisantes et déstabilisantes expliquent respectivement la stabilisation de la conformation éclipsée et la déstabilisation de la conformation décalée.



Ces effets deviennent plus prononcés lorsque nous passons au 1-butène. La conformation méthyl-méthyl éclipsée est maintenant plus basse en énergie que la conformation décalée.



Conformation éclipsée

Conformation décalée

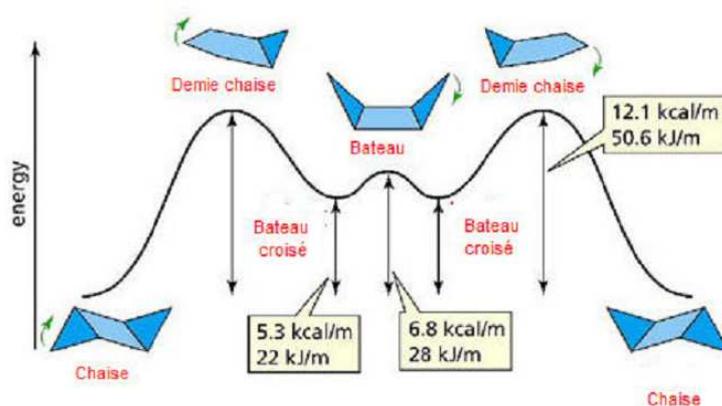
L'analyse du profil d'énergie de torsion montre que la conformation d'énergie la plus faible pour le 1-butène se produit lorsque l'un des atomes d'hydrogène se trouve dans le plan de l'alcène. Nous nous référons souvent au dessin de ces conformations d'énergie minimale par "la conformation dans le plan H" ("H-in plane conformation").

Cas du cyclohexane :

Le cyclohexane n'est pas un cycle plan. Parmi les nombreuses conformations qui existent, deux conformations remarquables sont obtenues pour le cyclohexane, il s'agit des formes appelées "chaise" et "bateau" :



Les quatre conformations principales du cyclohexane



La conformation chaise est de loin la plus stable et représente à elle seule 99% environ de la population des conformères. A température ordinaire il s'établit un

équilibre conformationnel entre deux formes chaises limites par inversion rapide du cycle. L'interconversion se fait par passage à la forme bateau.



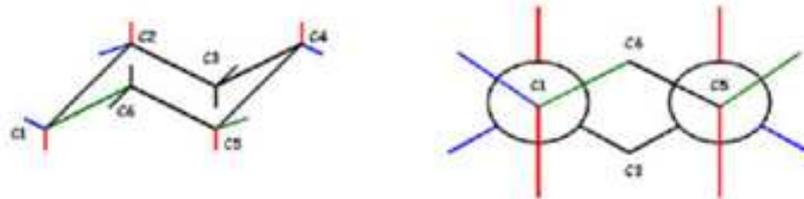
Dans la forme chaise, les douze liaisons C-H se divisent en deux groupes :

- les liaisons axiales, perpendiculaires au plan moyen du cycle (verticales sur le dessin).
- les liaisons équatoriales, situées approximativement dans le plan moyen du cycle.

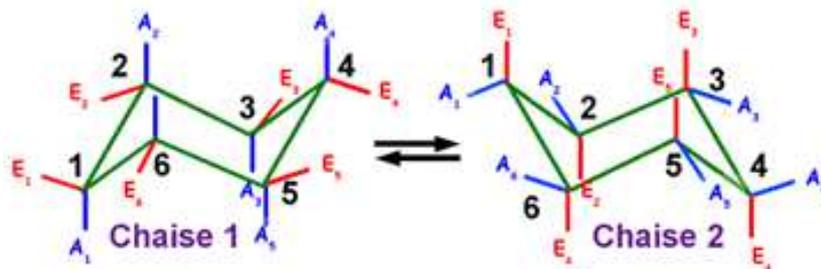


Conformation chaise : les H voisins sont tous décalés les uns par rapport aux autres (99% à température ambiante)

En projection de Newman, on voit facilement que toutes les liaisons sont en position décalée, dans le conformère chaise.



Dans la conformation chaise, en raison de la symétrie, 6 positions sont axiales (A) et 6 positions sont équatoriales (E). Par interconversion du cycle, les positions axiales deviennent équatoriales et inversement.

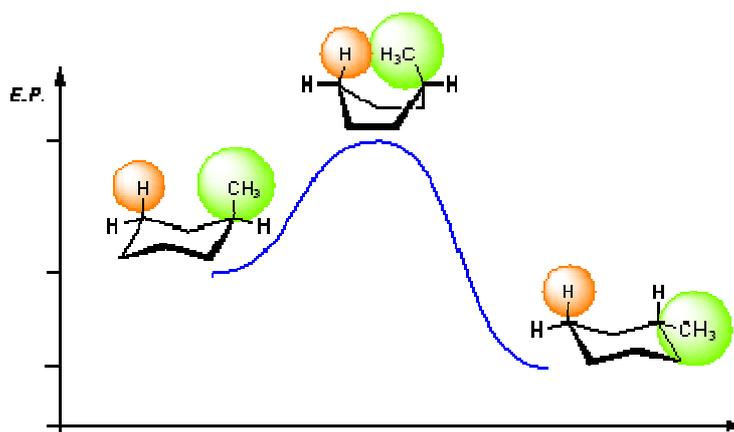


Pour le cyclohexane lui même, cette inversion se produit environ 500 000 fois par seconde, à la température ordinaire.

Cyclohexanes substitués

Lorsque le cyclohexane est substitué, le substituant porté par un des atomes de carbone peut occuper soit une position axiale, soit une position équatoriale. La conformation qui sera privilégiée sera celle pour laquelle il y aura, moins de gêne stérique (substituant plus dégagé du reste de la molécule).

Un substituant préfère-t-il donc être en position axiale ou en position équatoriale ? La réponse est simple, les substituants préfèrent être en position équatoriale. Car en position axiale, ils génèrent des interactions avec les hydrogènes en position 3 et 3'. On appelle ces interactions des *interactions 1,3 diaxiales*, c'est-à-dire des interactions entre deux groupes en positions axiales : les groupes en positions 1 et 3 ainsi que 1 et 3'.



Le diagramme ci-dessous représente cela d'un point de vue énergétique. Sur le premier conformère on a alors une interaction 1,3-diaxiale, ce qui conduit à un conformère peu stable. Il faut donc passer au conformère chaise inverse dans lequel le groupe méthyle est en équatoriale, il en résulte donc un niveau d'énergie plus bas pour le conformère chaise inverse. Cependant, lors du passage au conformère chaise inverse, il est nécessaire de passer par la forme bateau, qui elle est élevée en énergie.

Règle générale : on constate que les substituants volumineux se placent préférentiellement en position équatoriale (interactions faibles). Lorsque le cyclohexane est substitué, la forme chaise pour laquelle le substituant se trouve en position équatoriale est la plus stable.

Aspect énergétique: A température ambiante, l'agitation thermique permet d'obtenir toutes les conformations. Les conformations chaises sont de loin les plus stables et les plus abondantes (99 % des molécules). En effet, pour les conformations chaise, toutes les liaisons sont décalées, ce qui est favorable

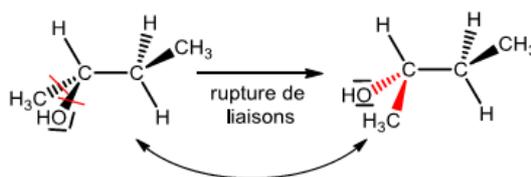
énergiquement. Le cas est différent pour les autres conformations, telles que des conformations bateau et des conformations croisées.

2. Stéréochimie de configuration

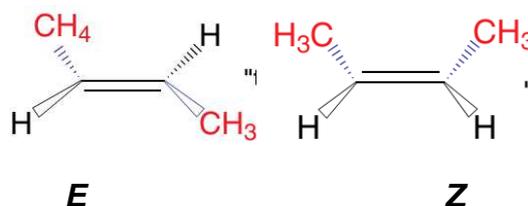
Définitions

- **Configuration** : la configuration d'une molécule est la disposition spatiale de ses différents atomes
- **Stéréoisomères de configuration** : deux stéréoisomères de configuration diffèrent par la disposition de leurs atomes dans l'espace sans tenir compte des possibilités de rotation autour des simples liaisons.

Exemple :



Stéréoisomères de configuration du butan-2-ol

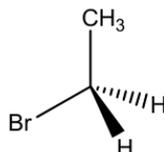


Stéréoisomères de configuration du but-2-ène

L'atome de carbone peut donc, lorsqu'il est hybridé sp^3 , se lier à 4 voisins. Lorsque ses quatre voisins sont différents on parle de carbone asymétrique ou chiral noté C^* .

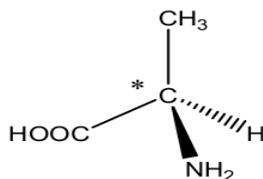
- Carbone non asymétrique, ses quatre substituants ne sont pas différents :

Exemple : le bromoéthane.



- Carbone asymétrique (ou chiral), ses quatre substituants sont différents :

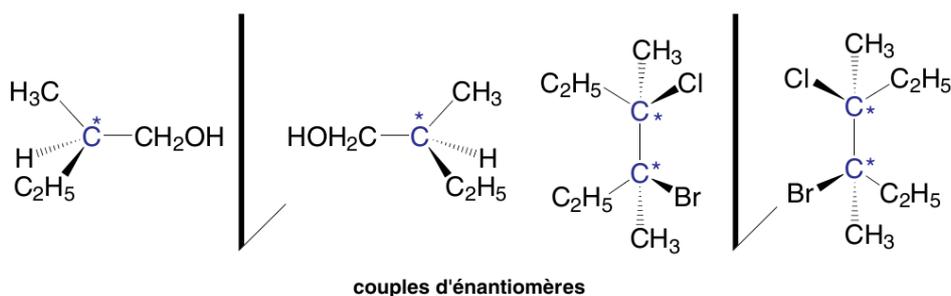
Exemple : l'alanine (acide 2-aminopropanoïque).



1- Énantiomères (couple d'-)

Deux molécules représentent un couple d'énantiomères dans la mesure où elles ont la même constitution moléculaire (stéréoisomères), qu'elles sont chirales et symétriques l'une de l'autre par rapport à un plan ou images l'une de l'autre dans un miroir.

Exemple :



Les énantiomères sont aussi appelés isomères optiques, inverses optiques ou antipodes optiques. Ils sont les images spéculaires l'un de l'autre.

Les énantiomères ont strictement les mêmes propriétés chimiques et physiques.

2- Activité optique

Une molécule contenant un carbone asymétrique, peut présenter une activité optique c'est-à-dire faire tourner la lumière polarisée. Pour observer cette déviation de la lumière polarisée, on utilise un polarimètre qui donne une mesure de l'angle de déviation de la lumière polarisée. Ensuite, on calcule $[\alpha]_D$ (c'est-à-dire le pouvoir rotatoire) par rapport à la concentration en substrat dans la cellule. La valeur $[\alpha]_D$ est caractéristique d'une molécule en fonction de la concentration, du solvant et de la température.

Une substance dite :

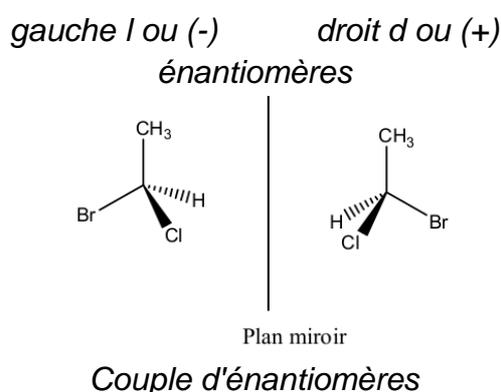
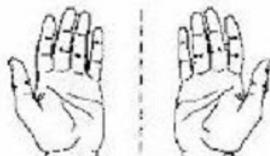
- *lévogyre* fait tourner la lumière polarisée à gauche (l) ou (-).
- *dextrogyre* fait tourner le plan de polarisation à droite, (d) ou (+).

$[\alpha]_D$ est aussi appelé pouvoir rotatoire spécifique.

Toutes les molécules chirales ont une action sur la lumière polarisée, lorsqu'elles ne sont pas sous forme d'un mélange racémique.

Remarques :

- La chiralité (du grec ; main) est la propriété que possède un objet qui n'est pas superposable à son image dans un miroir.



- Si une molécule chirale a une valeur $[\alpha]_D = + 2,1$ alors son énantiomère a la valeur $[\alpha]_D = -2,1$. Le mélange des deux est dit racémique et a quant à lui une valeur $[\alpha]_D$ nulle.
- On montre qu'une molécule contenant un atome asymétrique et un seul est nécessairement chirale. Pour cette raison, un atome asymétrique est parfois qualifié de stéréocentre, puisqu'il est très souvent à l'origine de l'existence de stéréoisomères de configuration.

3. Chiralité et éléments de symétrie

a- Élément de symétrie : est un point, un axe ou un plan par rapport auquel on peut effectuer une ou plusieurs opérations de symétrie.

b - Opération de symétrie : est le mouvement d'un objet par rapport à un élément de symétrie qui a pour résultat un nouvel objet indiscernable de l'original et donc superposable à lui (contraire de la définition des énantiomères)

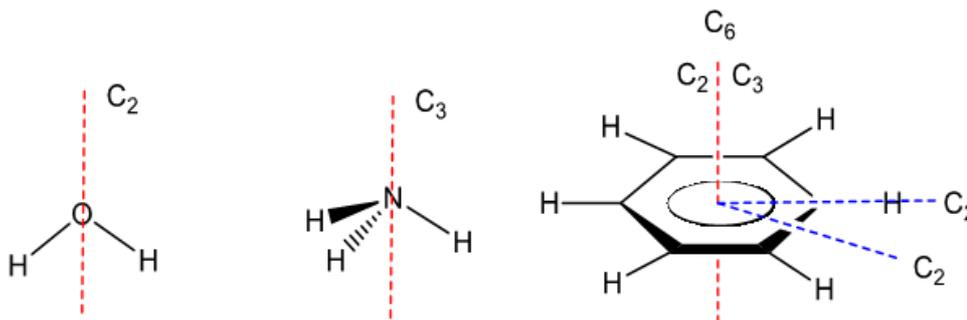
c - Éléments de symétrie des molécules

Ils sont de quatre types.

- **Axe de symétrie ou de rotation** C_n (ou axe propre de rotation)

Il définit une opération de rotation de $2\pi/n$ autour de cet axe. La molécule H_2O présente un axe C_2 , NH_3 un axe C_3 , C_6H_6 un axe C_6

Exemples de molécules possédant un ou plusieurs axes de symétrie C_n



L'axe principal est en rouge.

Les molécules linéaires possèdent un axe qui les fait coïncider avec elles-mêmes quel que soit l'angle de rotation. Cet axe est noté C_∞ .

L'axe d'ordre le plus élevé d'une molécule est l'axe principale. Pour le benzène qui possède des axes C_6 , C_3 et C_2 , c'est l'axe C_6 . Par convention cet axe est représenté verticalement.

Remarquons qu'à un seul axe peuvent être associées plusieurs opérations distinctes. Ainsi, la présence d'un axe C_3 implique-t-elle outre l'opération C_3 (rotation de $2\pi/3$) :

- l'opération, $C_3.C_3$ notée C_3^2 (rotation de $4\pi/3$), qui est un déplacement différent de C_3 .
- l'opération inverse de C_3 notée C_3^{-1} (rotation de $-2\pi/3$), identique à C_3^2 .
- l'opération C_3^3 identique à E.

Finalement, trois opérations distinctes sont associées à la présence de cet axe de symétrie.

- **Centre de symétrie** i

Cela signifie que, si on lui fait faire un demi-tour autour de ce point elle se superpose exactement à elle-même. Exemple ; les molécules CO_2 , C_2H_4 ,

- **Plan de symétrie** $C_{s,i}$

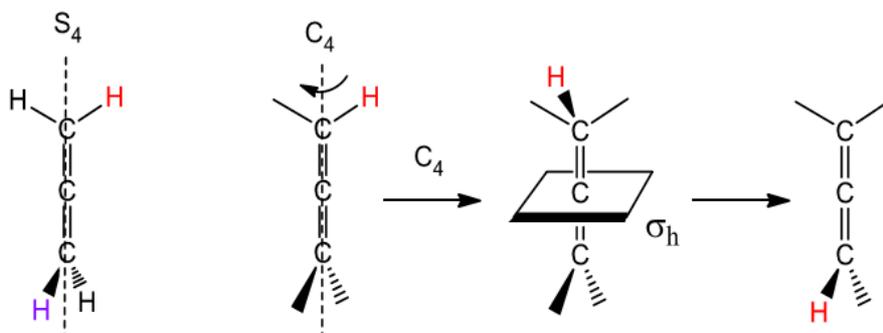
Il définit une opération de symétrie plane ou réflexion.

On note σ_h un plan de symétrie « horizontal », *perpendiculaire* à l'axe principal, σ_v ou σ_d un plan de symétrie « vertical », *contenant* l'axe principal. Pour reprendre les exemples de la Fig. 1, on constate que H_2O (voir aussi Fig. 3) présente deux plans σ_v , NH_3 en présente trois. Le benzène possède un σ_h (plan moléculaire) et six plans verticaux, qui sont néanmoins de deux catégories différentes : trois d'entre eux passant par deux carbones et conservent l'appellation σ_v , et trois autres passant par le milieu de deux liaisons CC seront appelés σ_d .

- **Axe de symétrie impropre ou axe de symétrie alterné Noté S_n**

Noté S_n , il définit une opération de rotation C_n suivie d'une réflexion par rapport à un plan σ_h . L'allène (Fig. 2) présente un axe S_4 . L'hydrogène en rouge se transforme en l'hydrogène en violet par la suite des opérations (d'ailleurs commutatives, cf. 2.1) : i) rotation de $2\pi/4$ autour de S_4 (opération C_4) ; ii) symétrie par rapport au plan σ_h . Ici encore la présence d'un axe S_n implique plusieurs opérations. On vérifie aisément que S_n^2 correspond à une rotation C_n^2 . D'autre part, $S_n^n = E$ si n est pair : il y a eu une rotation de $C_n^n = E$ et un nombre pair de symétries planes, donc retour dans le plan initial. Si n est impair, il y a eu rotation de $C_n^n = E$ et un nombre impair de symétries planes, d'où $S_n^n = \sigma_h$.

Pour le benzène, l'axe C_6 est aussi un axe S_3 et S_6 . L'opération S_2 est identique à l'inversion i .



Exemple : les éléments de symétrie de la molécule H₂O et opérations de symétrie correspondantes

La figure 3 montre les éléments de symétrie de H₂O : un axe d'ordre 2 et deux plans

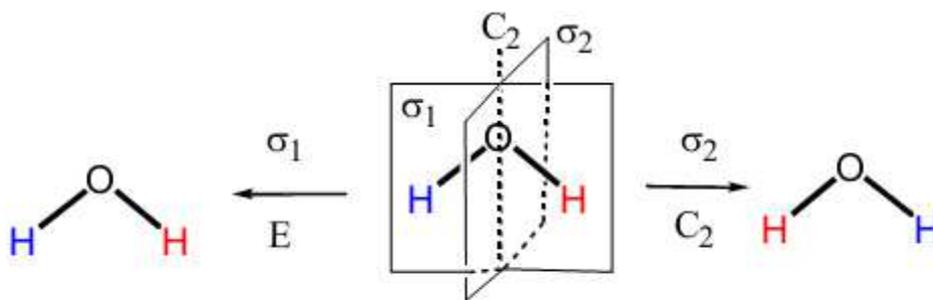


Fig. 3. Eléments et opérations de symétrie de H₂O.

Les opérations correspondantes font coïncider la molécule avec elle-même, soit en laissant chaque atome inchangé (σ_1 et E) soit en permutant les deux hydrogènes.

La chiralité est incompatible avec la présence :

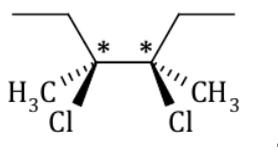
- d'un plan de symétrie,
- d'un centre de symétrie,
- d'un axe alternant C_n .

Par contre, elle est compatible avec un axe de symétrie C_n .

Attention! Dès qu'il y a plusieurs atomes asymétriques, la molécule n'est pas forcément chirale.

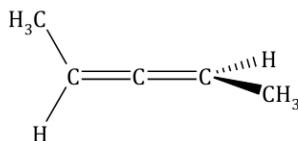
Exemple :

Le 3,4- dichloro -3,4- diméthylhexane possède deux atomes asymétriques mais est achiral :



- une molécule peut être chirale sans posséder d'atome asymétrique.

Exemple : un allène



Les atomes asymétriques jouent néanmoins un rôle essentiel dans l'existence de stéréo- isomères. Il existe une nomenclature permettant de désigner sans ambiguïté la configuration absolue d'un atome asymétrique, la nomenclature R/S.

4- Configuration absolue

Dans une molécule chirale, la disposition spatiale des 4 substituants du C* est appelée configuration absolue. Indépendamment de l'activité optique, pour chaque carbone asymétrique, on attribue une lettre **R** ou **S** qui donne la configuration du carbone.

- **R** vient de *Rectus* qui signifie dans le sens des aiguilles d'une montre.
- **S** vient de *Sinister* qui signifie dans le sens inverse des aiguilles d'une montre.

Remarque : R et S n'ont aucun rapport avec (d) et (l). La détermination de ces derniers se fait expérimentalement (polarimétrie).

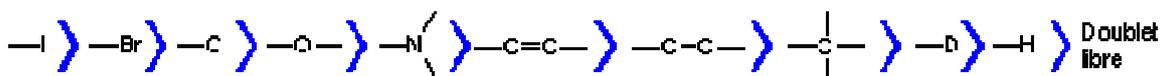
Pour établir la configuration absolue d'un carbone asymétrique, il faut utiliser les règles séquentielles de Cahn-Ingold-Prelog (CIP).

A. Composé avec un seul C asymétrique

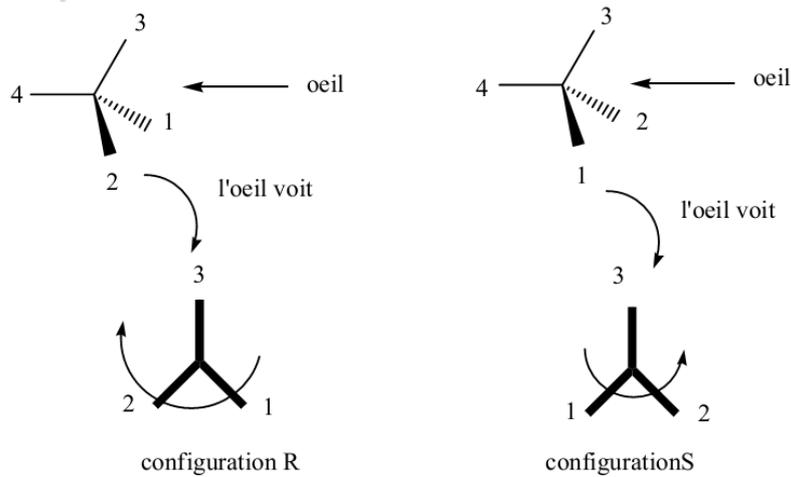
Pour distinguer les deux énantiomères d'un composé chirale, on détermine la configuration absolue du C* de chaque énantiomère. Cette détermination se fait selon la procédure suivante :

- 1- On classe les 4 substituants du C* par ordre de priorité décroissant selon les règles de CIP (1>2>3>4).

Exemple de classement de quelques groupes (du plus prioritaire au moins prioritaire) :

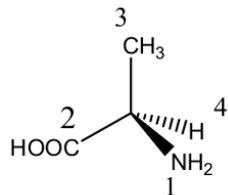


- 2- On regarde le C* selon l'axe opposé au substituant classé 4^{ième}.
- 3- Si pour passer du substituant 1^{ier} au substituant 2^{ième} puis au 3^{ième}, on tourne dans le sens des aiguilles d'une montre, on a la configuration R (Rectus: droite). Si on tourne dans le sens inverse c'est S (Sinister : gauche).

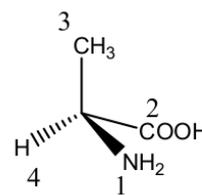


Exemples :

1- Acide-2-aminopropanoïque

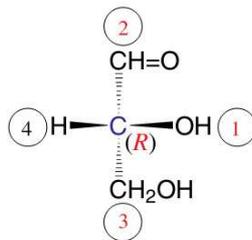


acide(R)-2-aminopropanoïque



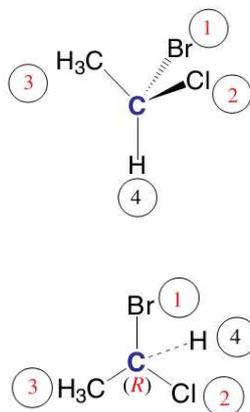
acide(S)-2-aminopropanoïque

2- (D)-glycéraldéhyde



Dans cette représentation du (D)-glycéraldéhyde, le sens de rotation 1, 2, 3 est l'inverse des aiguilles d'une montre, mais attention au fait que le substituant 4 est en avant de la représentation c'est-à-dire devant le triangle 1,2,3 donc en sens inverse de la règle de Cahn, Ingold, et Prelog. Ce n'est donc pas un carbone asymétrique S mais au contraire un carbone asymétrique R.

3- Si le triangle 1,2,3 est regardé par le côté opposé à l'atome d'hydrogène afin de se mettre dans les conditions de la règle de Cahn,Ingold, et Prelog, on voit:



et le carbone asymétrique est de configuration absolue R.

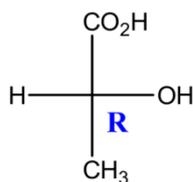
Remarque :

On peut déterminer la configuration absolue sur la projection de Fischer :

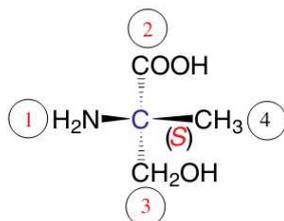
- Si le substituant 4 est placé sur la verticale on lit directement la séquence 1→2→3 (vers la droite c'est R, vers la gauche c'est S).
- Si le substituant 4 est sur l'horizontal on regarde le sens 1→2→3 puis on inverse ce sens pour trouver soit R soit S.

Exemple :

1-



2- Même problème que ci-dessus pour un acide aminé, la (D)-sérine, dont le carbone asymétrique est S.



Précautions :

A partir de la projection de Fischer :

- Une rotation dans le plan de 180° ne change pas la configuration absolue de C^* .
- Une rotation de 90° dans le plan inverse la configuration absolue de C^* .
- Une rotation de 180° hors du plan change aussi la configuration absolue du C^* .

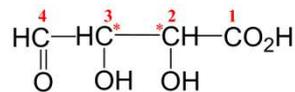
En général : un nombre pair de permutations de substituant conserve la configuration de C^* , et un nombre impair inverse la configuration.

B. Molécules avec plusieurs carbones asymétriques

De telles molécules sont fréquentes dans la nature : sucres, protéines Si la molécule contient n carbones asymétriques le nombre maximal de stéréoisomères possibles est 2^n . Dans ce cours seul le cas avec $n=2$ sera traité.

a. Les substituants des deux carbones asymétriques sont différents deux à deux:

Exemple :



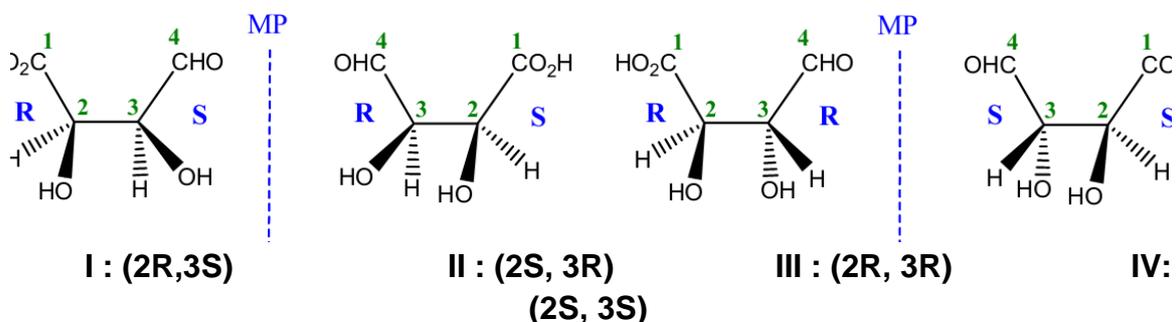
Deux carbones asymétriques $C2^*$ et $C3^*$ 4 stéréoisomères .

Classement des 4 substituants de chaque C^* (CIP)

$C2^*$: $\text{OH} > \text{CO}_2\text{H} > \text{C}_3 > \text{H}$

$C3^*$: $\text{OH} > \text{CO}_2\text{H} > \text{C}_2 > \text{H}$

Les 4 stéréoisomères possibles sont : (2R,3S), (2S, 3R), (2R, 3R), (2S, 3S).



(I, II) et (III, IV) sont des couples d'énantiomères.

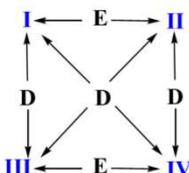
Les stéréoisomères de chacun des couples suivants : (I, III); (I, IV); (II, III) et (II, IV) diffèrent l'un de l'autre par la configuration absolue d'un seul C*, ils forment des couples de **diastéréoisomères**.

Remarques :

- Deux diastéréoisomères, ne sont pas images l'un de l'autre dans un miroir (définition inverse des énantiomères).
- Ils ont des propriétés physiques et chimiques différentes (contrairement aux énantiomères qui ne sont différenciés que par leurs pouvoirs rotatoires).

Exemple : le (2R,3R)-3-aminobutan-2-ol est liquide, son diastéréoisomère (2R,3S) est un solide cristallisé.

- Leur mélange équimolaire est optiquement actif.
- Leur séparation se fait par les méthodes classiques (distillation...).



E : Enantiomères.

D : Diastéréoisomères.

On peut remarquer que dans le couple d'énantiomères, tous les carbones asymétriques portant les mêmes substituants ont des configurations absolues inversées, ce qui n'est pas vrai pour l'ensemble des carbones asymétriques du couple de diastéréoisomères.

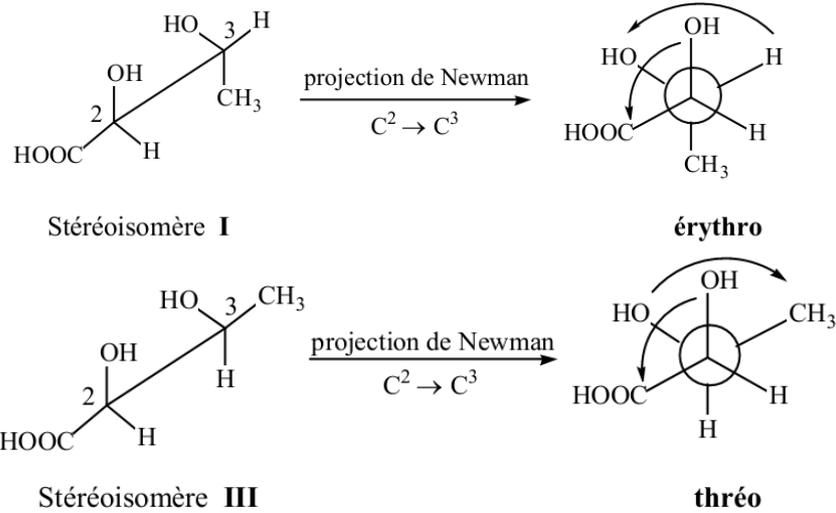
Nomenclature thréo – érythro

Pour désigner les diastéréoisomères, une nomenclature particulière qui, bien ne faisant pas partie de la nomenclature internationale, est universellement utilisée par les chimistes.

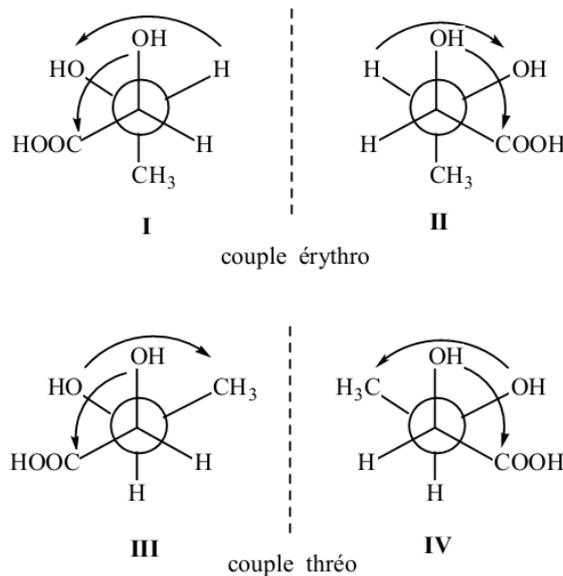
En projection de Newman, on regarde la molécule dans l'axe C → C, puis on projette dans le plan de la feuille. On classe sur chaque C* les substituants par ordre décroissant selon les règles de Cahn - Ingold - Prelog.

- Si les sens de rotation sont identiques sur chaque C*, le composé est dit érythro,
- S'ils sont de sens opposé le composé est dit thréo.

Exemple :

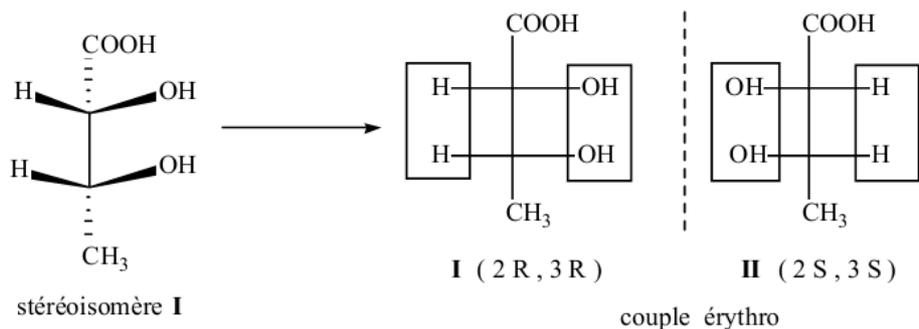


Les composés érythro et thréo sont 2 diastéréoisomères, chacun dédoublable en 2 énantiomères. L'énantiomère du thréo est thréo, et l'énantiomère de l'érythro est érythro.



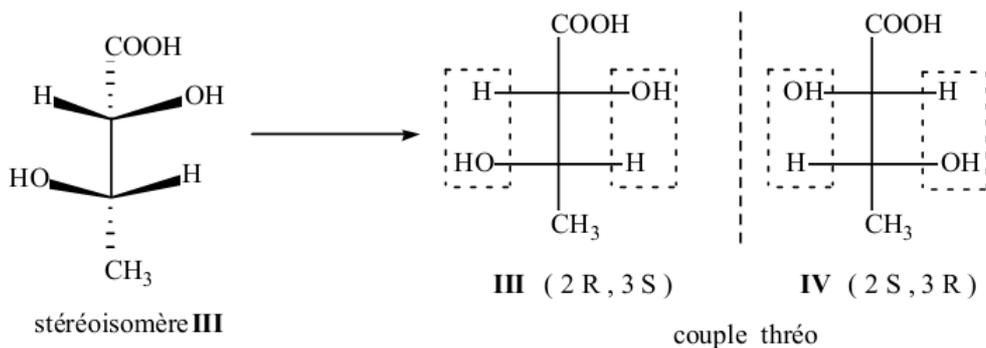
En projection de Fisher, quand les substituants identiques se trouvent du même côté de la chaîne carbonée, les composés sont dits érythro,

Exemple :



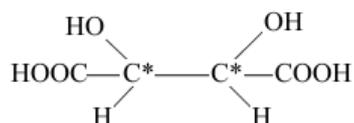
Si par contre ces substituants se trouvent de part et d'autre de la chaîne carbonée, ils sont dits thréo

Exemple :

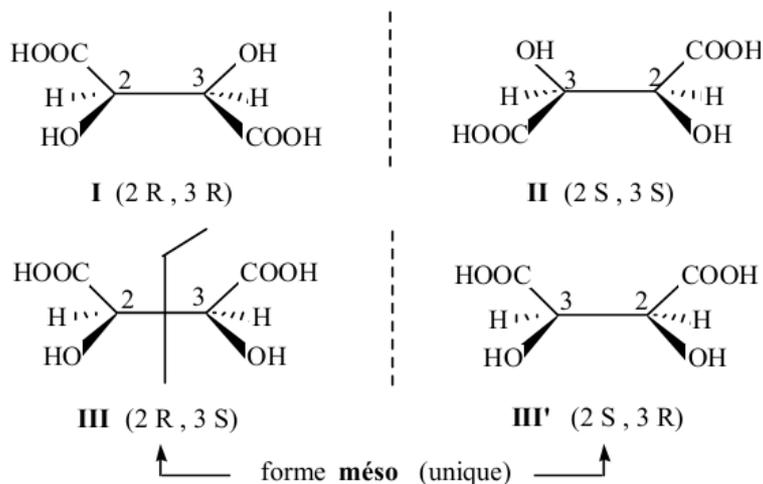


b. Les substituants des deux carbones asymétriques sont identiques deux à deux:

Exemple : l'acide 2,3-dihydroxybutanedioïque dit l'acide tartrique.



Les 4 stéréoisomères de configuration de ce composé sont :

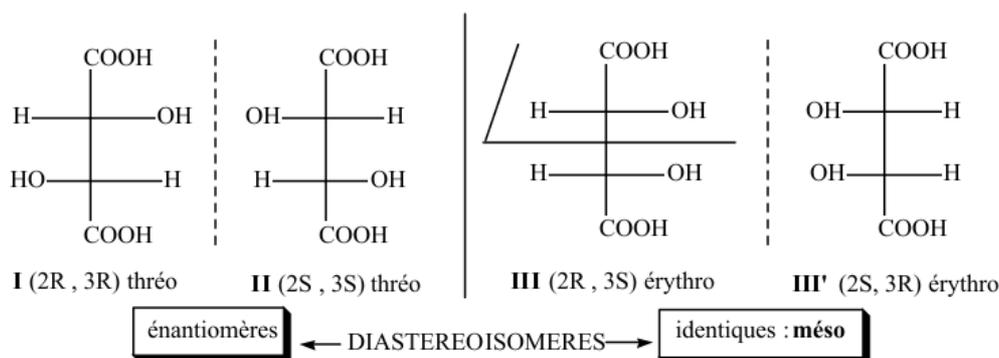


Les isomères I et II (R,R et S,S) forment un couple d'énantiomères, tandis que les isomères III et III' (R,S et S,R) sont identiques et représentent la même molécule appelée forme méso.

Nomenclature méso

C'est un stéréoisomère qui possède au moins deux centres chiraux et, un plan ou un centre de symétrie moléculaire pour l'une de ses conformations. Il est achiral et par conséquent dépourvu de toute activité optique bien qu'il contienne 2 carbones asymétriques.

Exemple : en projection de Fisher



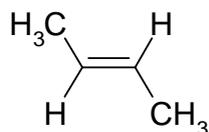
4. Stéréoisomérisme géométrique Z/E ou CIS/TRANS

a. Diastéréoisomérisme due à la présence d'une double liaison

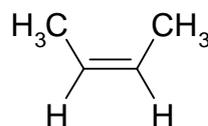
La présence d'une double liaison empêche la rotation des deux carbones l'un par rapport à l'autre. Si chaque carbone porte 2 atomes ou groupes d'atomes différents, il peut exister deux configurations distinctes appelées diastéréoisomères géométriques.

Lorsque les 2 atomes ou groupe d'atomes prioritaires sont du même côté du plan de la double liaison on a une configuration "Z", s'ils sont de part et d'autre on a une configuration "E".

Exemple : but-2-ène



(E)-but-2-ène



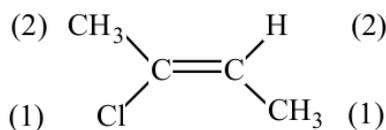
(Z)-but-2-ène

Pour distinguer 2 stéréoisomères Z ou E, on établit d'abord un classement sur chacun des carbones doublement liés, entre les 2 atomes ou groupes d'atomes qu'il porte en utilisant la règle séquentielle. Cette règle permet la détermination de l'ordre de priorité des atomes ou groupes d'atomes).

Exemple : (Z)-2-chlorobut-2-ène.

1- On classe les atomes directement liés au carbone portant la double liaison par ordre décroissant des numéros atomiques :

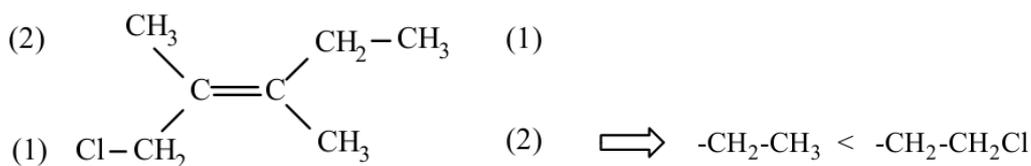
—Cl (Z=17) > —OH (Z=8) > —NH₂ (Z=7) > —CH₃ (Z=6) > —H (Z=1) > : (doublet libre)



(Z)-2-chlorobut-2-ène

2- En cas d'égalité pour l'atome directement lié, on applique la même règle avec les atomes adjacents (atomes de deuxième rang), s'il y a encore ambiguïté on passe aux atomes de troisième rang etc...

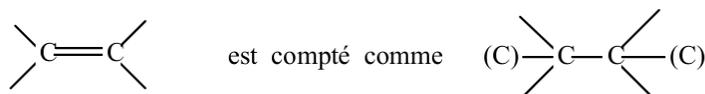
Exemple :



(E)-1-chloro-2,3-diméthylpent-2-ène

3- Une liaison multiple équivaut à plusieurs liaisons simples avec le même atome.

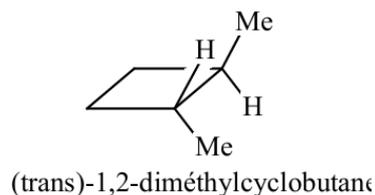
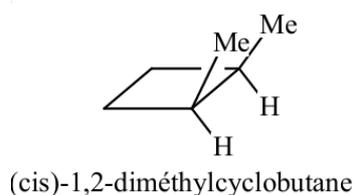
Exemple :



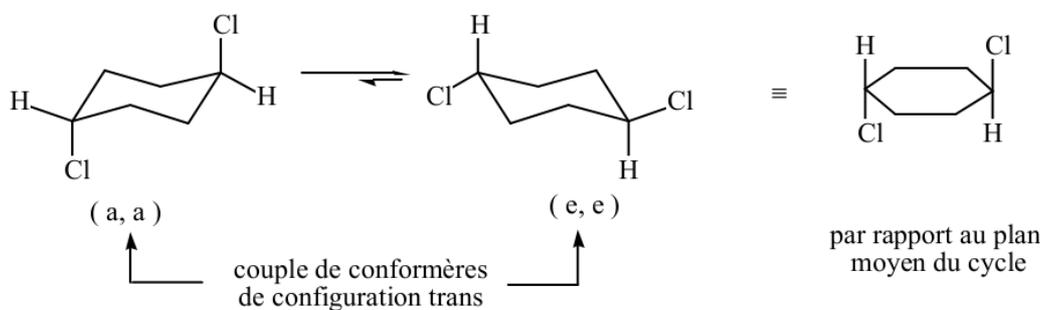
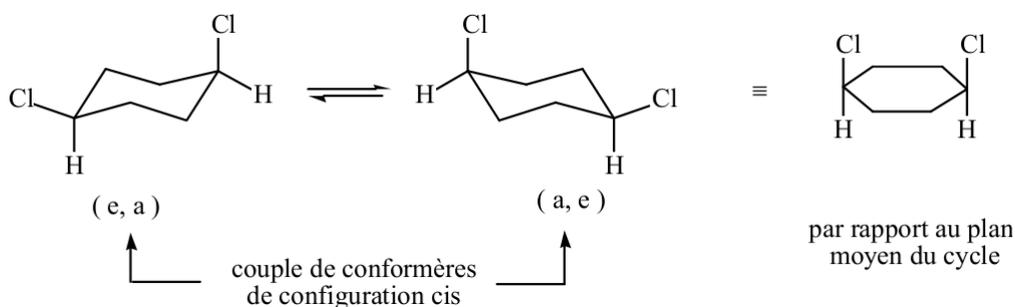
b. Diastéréoisomérisie due à la présence d'un cycle

Dans le cas des composés cycliques, si 2 substituants se trouvent du même côté du plan défini par le cycle on les appelle " Cis ", s' ils se trouvent de part et d'autre, on les appelle " Trans ".

Exemple :



Pour le cyclohexane :

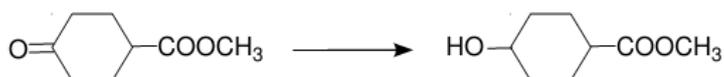


D'une manière générale, un cyclohexane comportant un substituant en position équatoriale, présente une conformation plus stable par rapport à celle où le substituant occupe une position axiale et ceci pour des raisons de gêne stérique.

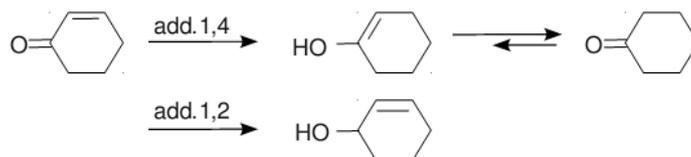
Partie II : Méthodes d'obtention des molécules organiques optiquement pures

A- Quelques rappels et définitions

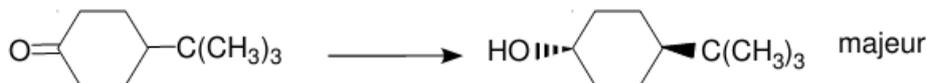
1. **Chimiosélectivité**: réaction qui se fait sélectivement avec un groupe fonctionnel en présence d'un autre groupe fonctionnel



2. **Régiosélectivité**: le réactif s'additionne seulement selon une des deux régions (direction) possible



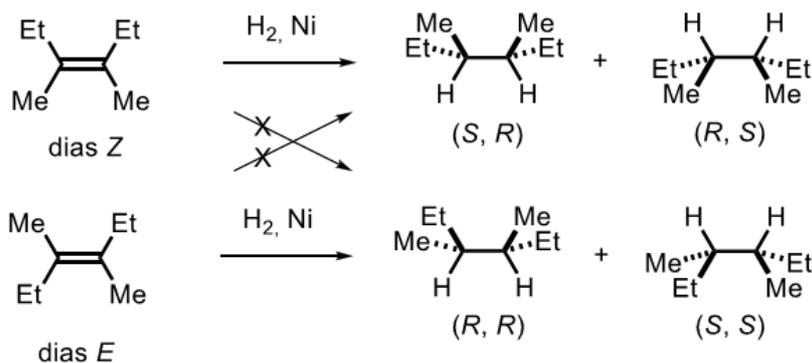
3. **Réaction stéréosélective**: mène à un des stéréoisomères possibles



4. **Réaction stéréospécifique**: un stéréoisomère donne un seul produit, l'autre stéréoisomère donne l'autre produit.

4.1 Réactions diastéréospécifiques :

Exemple : hydrogénation catalytique

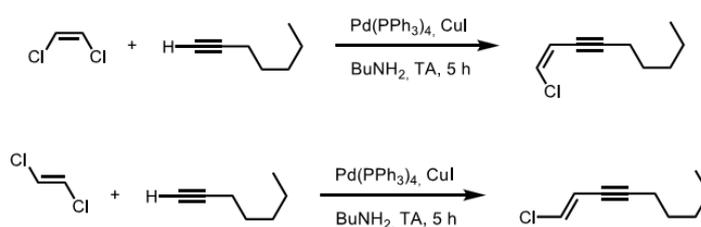


L'hydrogénation syn est une réaction diastéréospécifique, non pas parce qu'elle ne conduit qu'à un seul composé (racémique ici), mais parce que les réactifs, diastéréoisomères l'un de l'autre (Z et E), conduisent à un résultat différent.

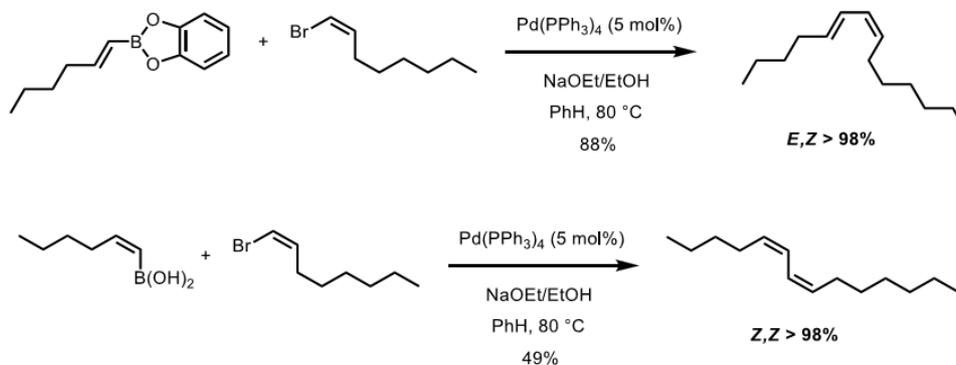
On se place par rapport au réactif, pas par rapport au produit !

Autres exemples :

- Addition de Br₂ sur un alcène
- Couplage de Sanogashira (Voir annexe I)

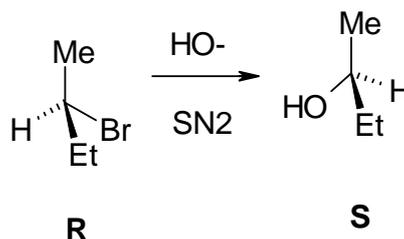


- Couplage de Suzuki (Voir annexe I)



4.2. Réactions énantiospécifiques :

Exemple : La SN₂ avec inversion de configuration est une réaction énantiospécifique

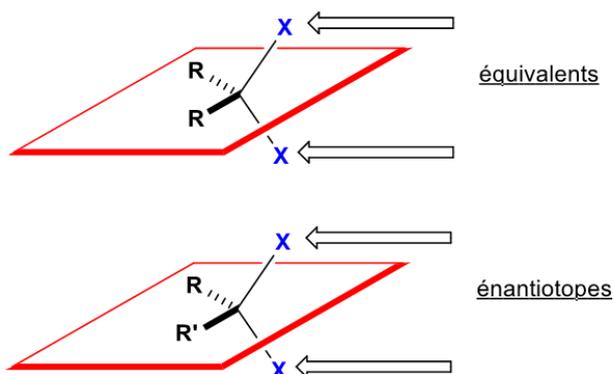


A retenir !

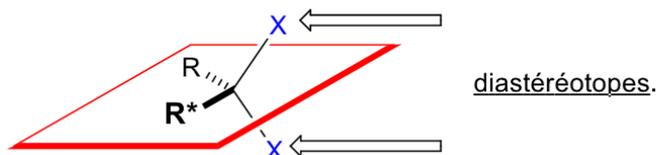
Un mécanisme de réaction est spécifique si le résultat dépend du réactif, parce que la nature du produit en découlera.

En opposition, une réaction est sélective s'il ya prépondérance d'un produit entre plusieurs rendus possibles par un même mécanisme (qui sera donc non-spécifique).

Enantiotope : Deux groupements sont énantiotopes si la substitution de l'un d'eux par un autre groupement donne une molécule chirale

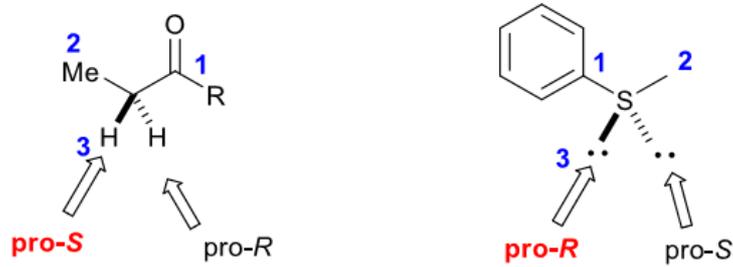


Diastéréotope : Deux groupements sont diastéréotopes si leur substitution respective par un autre groupement donne deux diastéréomères

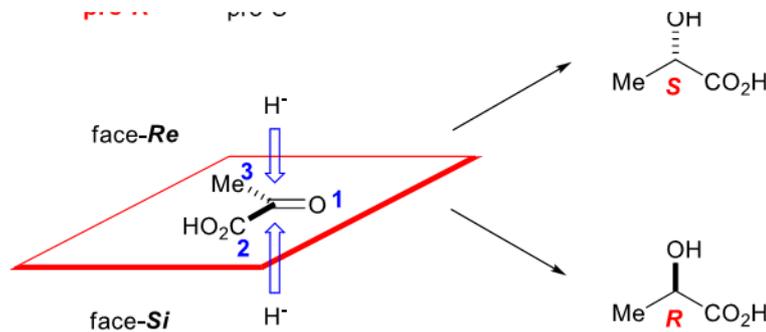


Prochiralité : Des groupements ou des faces énantiotopes sont qualifiés de prochiraux.

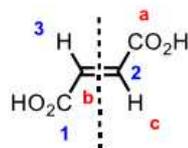
- Deux groupements identiques (énantiotopes ou diastéréotopes) attachés à un atome hybridé sp^3 sont distingués par les désignations *pro-R* et *pro-S*. Si le groupement *pro-R* est, par substitution, promu à une priorité plus élevée selon les règles de Cahn-Ingold-Prelog, un nouveau centre chiral résultera avec chiralité *R*, et vice versa.



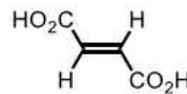
- Les faces **prochirales** d'un atome trigonal planaire (hybride sp^2) peuvent donner un centre chiral par réaction d'addition sur l'une ou l'autre des faces. Un alcène peut ainsi générer deux centres chiraux par addition. Chaque face de l'atome est désignée *Re* ou *Si*, selon que les trois atomes ou groupements attachés, vu depuis cette face, sont disposés en ordre de priorité Cahn-Ingold-Prelog décroissant dans le sens de la montre (*Re*) ou dans le sens contraire (*Si*), mais la désignation de la chiralité résultante (*R* ou *S*) dépendra de la priorité accordée au groupement ajouté.



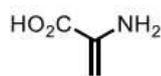
Pour les alcènes, deux descripteurs sont nécessaires
(sauf si un C de la double liaison porte deux substituants identiques)



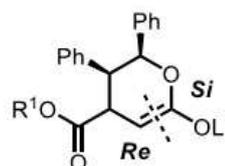
On voit les faces **Si, Si**



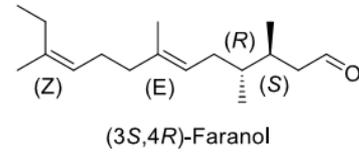
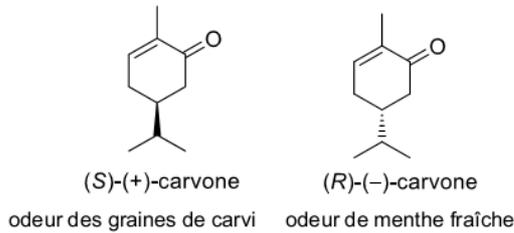
On voit les faces **Re, Re**



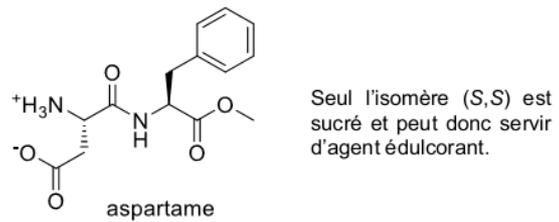
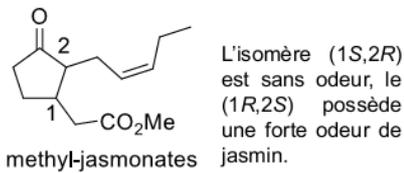
On voit la face **Si**



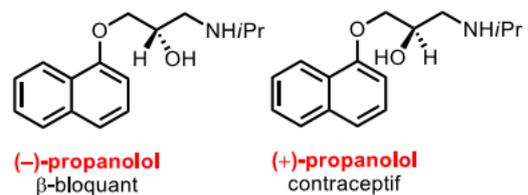
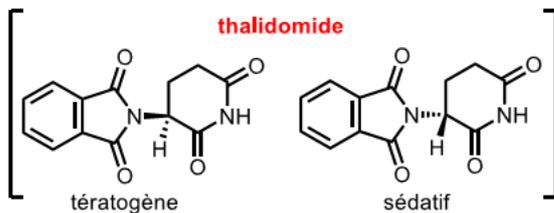
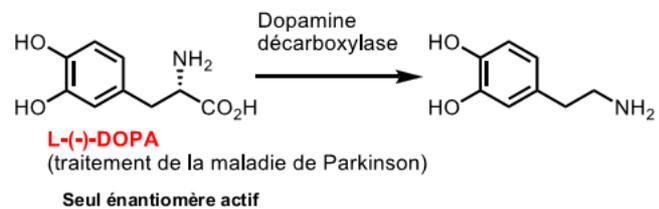
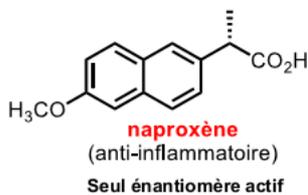
Propriétés organoleptiques : Les récepteurs d'odeur et de goût étant eux-mêmes chiraux, ils répondent différemment aux énantiomères d'une même molécule. La chiralité a donc une influence sur la bioactivité. Ces propriétés sont exploitées par l'industrie du parfum et l'industrie agroalimentaire. (Voir annexe II)



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

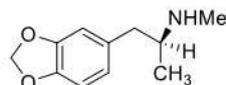


Propriétés thérapeutiques et toxicité : Un tiers des médicaments actuels contient un principe actif chiral. Or deux énantiomères peuvent avoir des propriétés thérapeutiques différentes. (Voir annexe II)

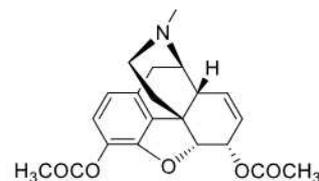




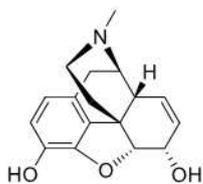
Seul cet énantiomère permet de lutter contre le scorbut.



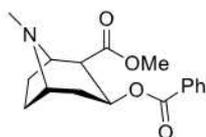
(+)-ecstasy



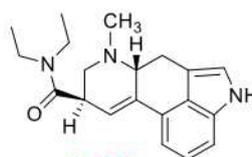
(-)-héroïne



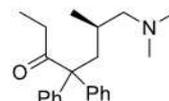
(-)-morphine



(-)-cocaïne



(+)-LSD



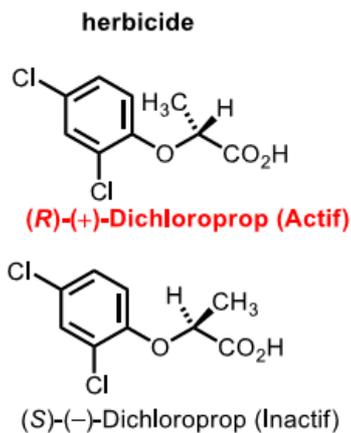
(-)-méthadone

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

Seul l'énantiomère naturel des composés ci-dessus est actif.

Médicaments les plus vendus dans le monde

NAME	GLOBAL SALES 2003 (BILLION \$)	ACTIVE INGREDIENT	FORM OF ACTIVE INGREDIENTS	THERAPEUTIC EFFECT
LIPITOR	10.3	ATROVASTATIN	Single Enantiomer	Lipid-Lowering agent
ZOCOR	6.1	SIMVASTATIN	Single Enantiomer	Lipid-Lowering agent
ZYPREXA	4.8	OLANZAPINE	Achiral	Psychotropic agent
NORVASC	4.5	AMLODIPINE	Racemate	Calcium channel blocker
PROCRIT	4.0	EPOETIN A	Protein	Stimulant of blood cells production
PREVACID	4.0	LANSOPRAZOLE	Racemate	Inhibitor of gastric acid secretion
NEXIUM	3.8	ESOMEPRAZOLE	Single Enantiomer	Inhibitor of gastric acid secretion
PLAVIX	3.7	CLOPIDOGREL	Single Enantiomer	Inhibitor of platelet aggregation
ADVAIR	3.7	SALMETEROL	Racemate	β_2 -Adrenergic bronchodilator
		FLUTICASONE	Single Enantiomer	Anti-inflammatory agent
ZOLOFT	3.4	SERTALINE	Single Enantiomer	Inhibitor of serotonin re-uptake



D'où la nécessité de produire des composés chimiques sous forme d'un seul énantiomère pour :

- ✓ Eviter des effets secondaires, voire antagonistes à celui désiré
- ✓ Améliorer l'efficacité du produit
- ✓ Limiter la pollution etc...

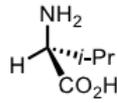
B-Modes de production des molécules organiques optiquement actives

I. Pool chiral

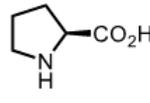
On appelle fond chiral (en anglais : *chiral pool*) l'ensemble des molécules chirales d'origine naturelle. Peu coûteuses, renouvelables : d'origine animale ou végétale. Telles que : (Voir annexe III)

- aminoacides ;
- aminoalcools ;
- hydroxyacides ;
- terpènes ;
- sucres ;
- les alcaloïdes sont des composés azotés hétérocycliques basiques.

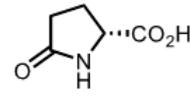
Aminoacides, aminoalcools :



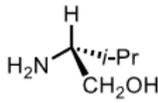
(S)-valine



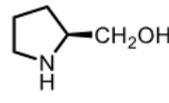
(S)-proline



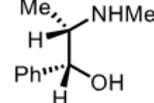
acide (R)-pyroglutamique



(S)-valinol

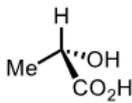


(S)-prolinol

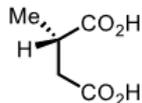


(1R,2S)-éphédrine

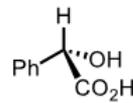
Hydroxyacides :



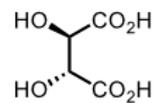
acide : (S)-lactique



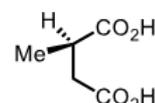
(S)-malique



(S)-mandélique



(R,R)-tartrique



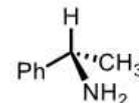
(R)-hydroxybutyrique

Alcaloïdes – amines :

strychnine, quinine
brucine, cinchonine...

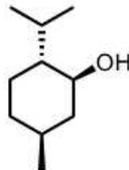


(-)-Sparteine



(S)-α-méthylbenzylamine

Terpènes :



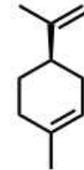
(-)-menthol



camphre



acide 10-camphosulfonique

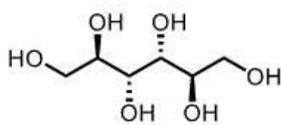


limonène

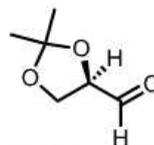


α-pinène

Carbohydrates (hydrates de carbone, sucres) :



(+)-mannitol



acétonide du glycéraldéhyde

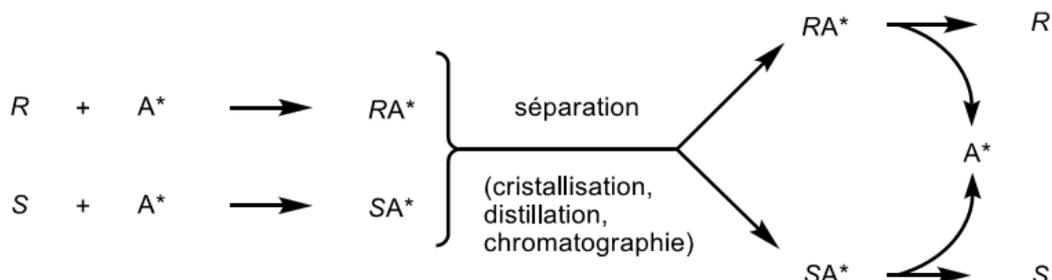
II. Dédoublément d'un racémique

Def. La séparation d'un mélange contenant des quantités égales de deux énantiomères (racémique) en ses composants énantiomères est appelée dédoublément.

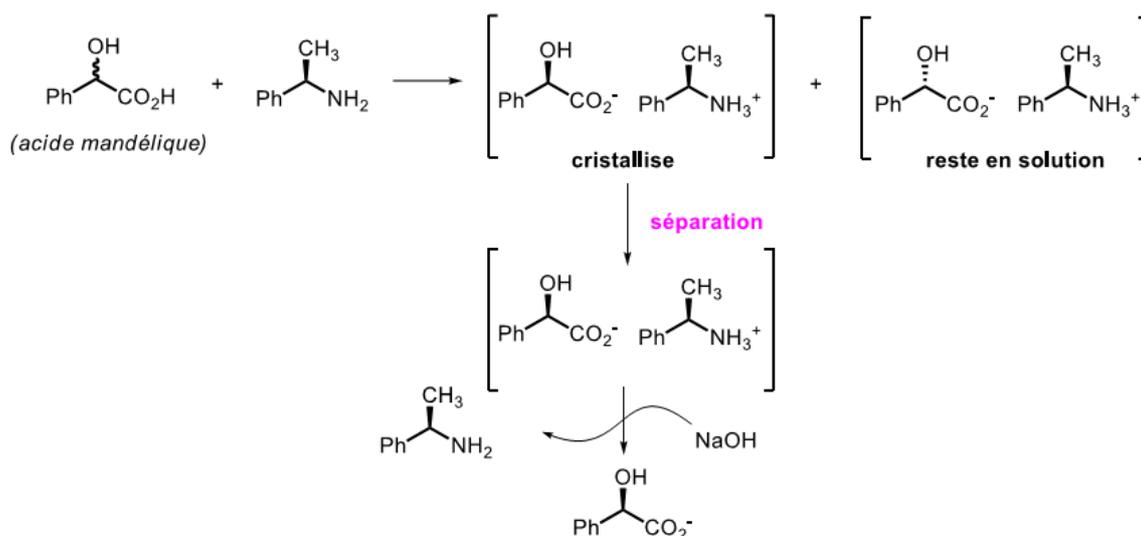
1. Par formation puis séparation de diastéréoisomères

Sels diastéréomères (à liaison ionique)

Schéma général :

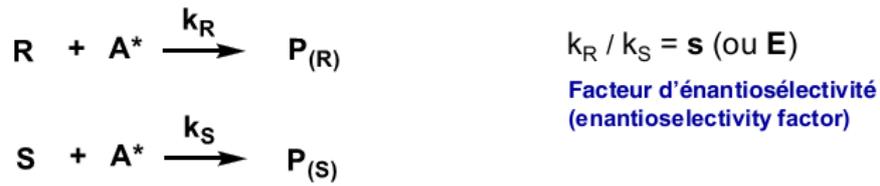


Exemple :



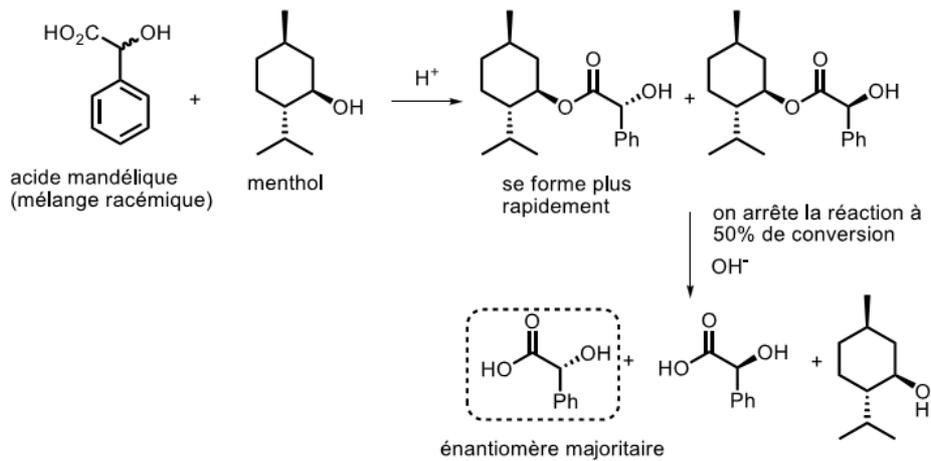
2. Par dédoublement cinétique

Le dédoublement cinétique est basé sur le fait que les constituants d'un mélange racémique réagissent avec des vitesses différentes avec un réactif chiral ou au cours d'une réaction énantiosélective catalysée par un catalyseur chiral. Il s'agit donc d'une réaction sous contrôle cinétique. La différence de vitesse des deux réactions provient du fait que les états de transition formés entre le substrat et le catalyseur sont diastéréo-isomères.



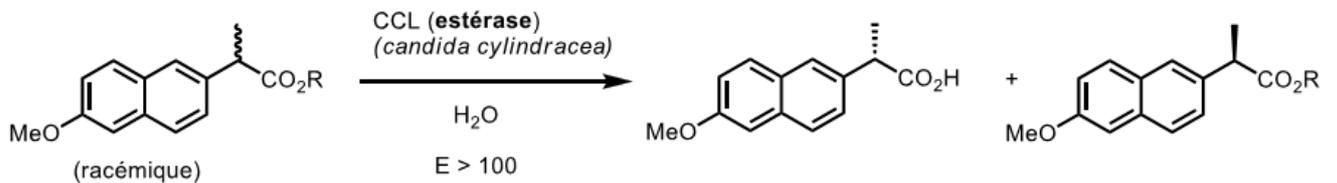
Exemple :

1- Les énantiomères d'un composé ne réagissent pas à la même vitesse avec un réactif chiral énantio pur .



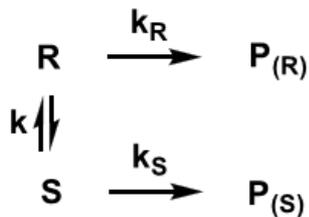
2- Les énantiomères d'un composé ne réagissent pas à la même vitesse avec un réactif achiral en présence d'un catalyseur chiral :

Catalyse par les enzymes :



Pb : Rdt max = 50 %
Séparation indispensable

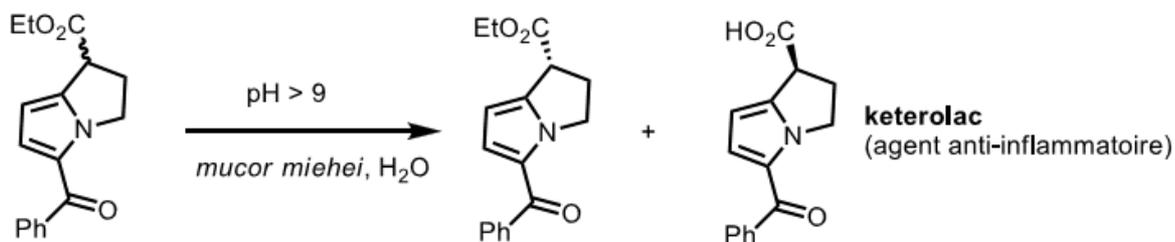
3. Par dédoublement cinétique dynamique



Si il se produit une racémisation lors du dédoublement cinétique, 100% du mélange racémique peut être convertit totalement en un des deux énantiomère. C'est le dédoublement cinétique dynamique.

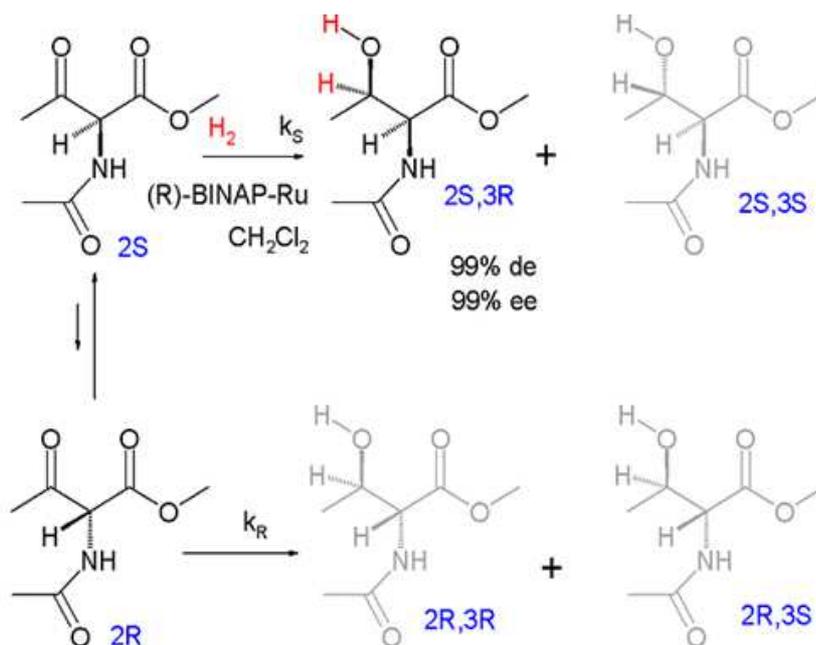
La vitesse d'interconversion de R et S est plus grande que la plus élevée de leur vitesse de réaction si $k_R > k_S$, $k \gg k_R$.

Exemple 1:



- *mucor miehei* : l'ester (S) est hydrolysé (90% rendement)
- *Streptomyces griseus* protease : l'ester (R) est hydrolysé

Exemple 2: (voir **Annexe IV**)



III. Synthèse asymétrique

(sans recours à des dédoublements de produits ou d'intermédiaires racémiques)

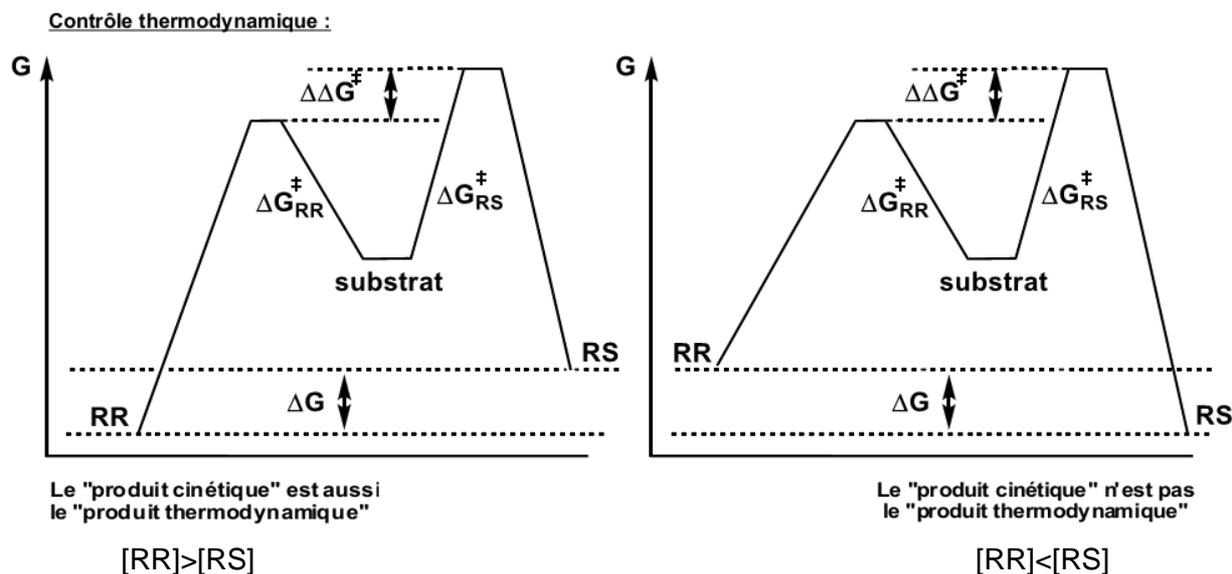
Induction asymétrique :

Def : Le terme **d'induction asymétrique** se réfère à la formation prédominante de l'un des énantiomères ou diastéréoisomères possibles au cours d'une réaction sous l'influence d'un facteur chiral.

Aspect énergétique (voir Annexe V)

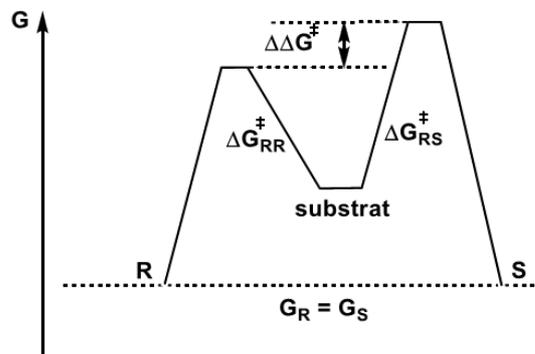
Il faut distinguer le cas d'une synthèse diastéréosélective de celui d'une synthèse énantiosélective.

- Dans une synthèse diastéréosélective, les produits n'ont pas la même enthalpie libre de référence. On distingue deux cas selon que le produit cinétique (le plus vite formé) est, ou non, différent du produit thermodynamique (le plus stable). Cela est illustré ci-dessous sur l'exemple de la préparation de deux couples de molécules *RR* et *RS* possédant deux centres chiraux à partir d'un même substrat.



- dans une synthèse énantiosélective, les produits ont la même enthalpie libre. Pour qu'un excès énantiomérique soit observé il faut opérer sous contrôle cinétique avec des états de transition diastéréoisomères dont les enthalpies libres sont différentes. Dans l'exemple ci-dessous, la formation à partir du même substrat de l'énantiomère *R* est plus rapide que celle de l'énantiomère *S*.

- Contrôle cinétique



Ce dernier cas se rencontre dans le dédoublement cinétique d'un mélange racémique.

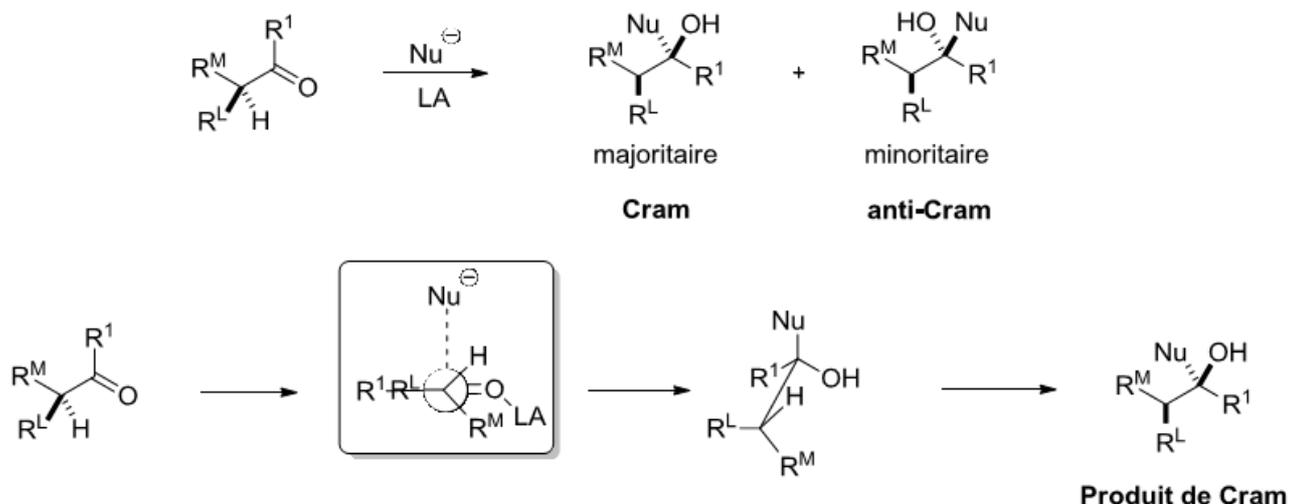
Modèles d'induction asymétrique :

Modèles qui permettent de prédire le stéréoisomère majoritaire résultant de l'addition nucléophile sur un aldéhyde ou une cétone qui possède un centre stéréogène adjacent. Il y a donc possibilité de formation de deux diastéréoisomères.

Rappel : Si la molécule est chirale, les faces sont dites diastérotopes
Si la molécule est achirale, les faces sont dites énantiotopes

Modèle de Cram (1952)

Résultats d'un grand nombre d'expériences:



Le modèle de Cram: Placer R^{L} éclipsé avec le groupe R^1 du carbonyle, le nucléophile attaque du côté du plus petit substituant. Le modèle de Cram permet de prédire le produit correct, mais plusieurs aspects sont "frustrants": La conformation considérée est défavorable du point de vue stérique (interaction $\text{R}^1\text{-R}^{\text{L}}$ dans l'état de transition) et la conformation obtenue après la réaction est partiellement éclipsée.

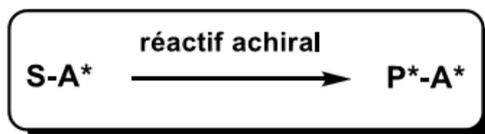
Modèle de Felkin-Ahn (1980)



Modèle de Felkin-Ahn: Ahn a perfectionné le modèle de Felkin en ajoutant les découvertes de Bürgi-Dunitz. Le groupe R^{L} est toujours placé \perp à $\text{C}=\text{O}$ et le nucléophile attaque la face opposée. L'angle est maintenant de 105° et le groupe le plus petit est placé dans la trajectoire du nucléophile. Cette interaction stérique est maintenant privilégiée pour expliquer la sélectivité, et elle reste valable dans le cas des aldéhydes. On s'attend à ce que des nucléophiles plus volumineux conduisent à de meilleures sélectivités, ce qui est en effet souvent le cas. Le modèle de Felkin-Ahn est considéré encore aujourd'hui comme l'un des plus robustes.

A. Substrats chiraux : réactions diastéréosélectives

L'auxiliaire chiral est déjà présent dans le substrat :

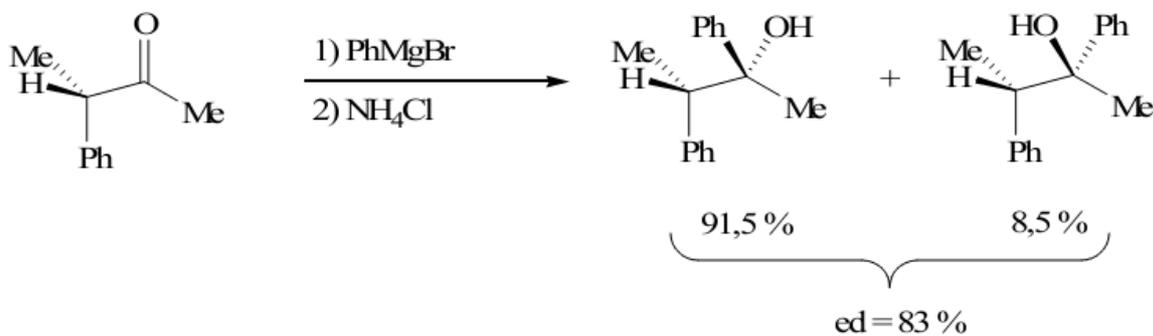


1. Alkylation

Celle-ci s'effectue à l'aide de réactifs tels que RLi, RMgBr, R₂Mg ou R₂Zn, en présence de ligands chiraux et/ou sur **des molécules chirales**.

Addition nucléophile sur un composé carbonylé possédant un carbone stéréogénique en α de C=O

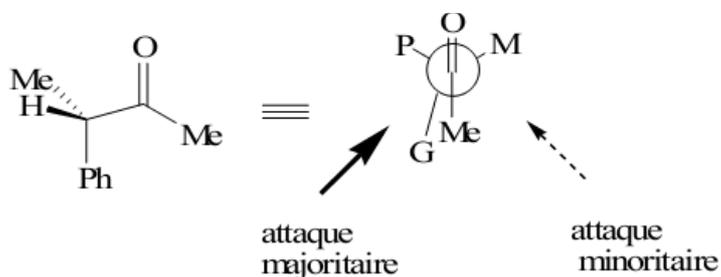
Exemple :



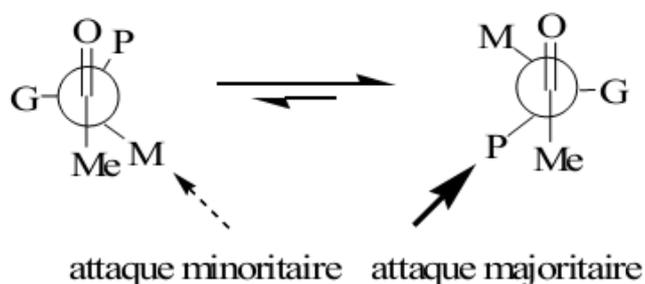
Modèle d'induction asymétrique :

Sélection d'une face diastéréotopique du substrat chiral par le réactif achiral :

Modèle de Cram :

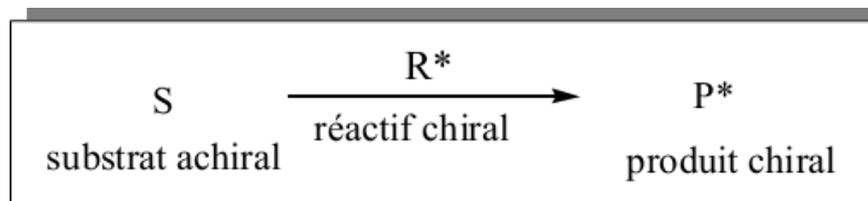


Modèle de Felkin-Ahn :



B. Réactifs chiraux : réactions énantiosélectives

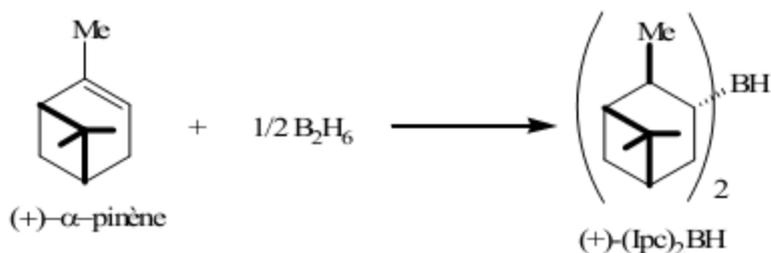
L'auxiliaire chiral est volontairement introduit dans le substrat (voir Annexe VI) :



1. Hydroboration d'alcènes

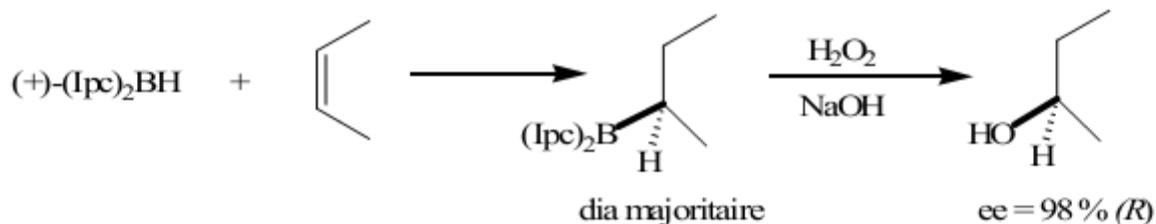
Utilisation du diisopinocamphéylborane (Ipc)₂BH (Brown)

Le réactif :

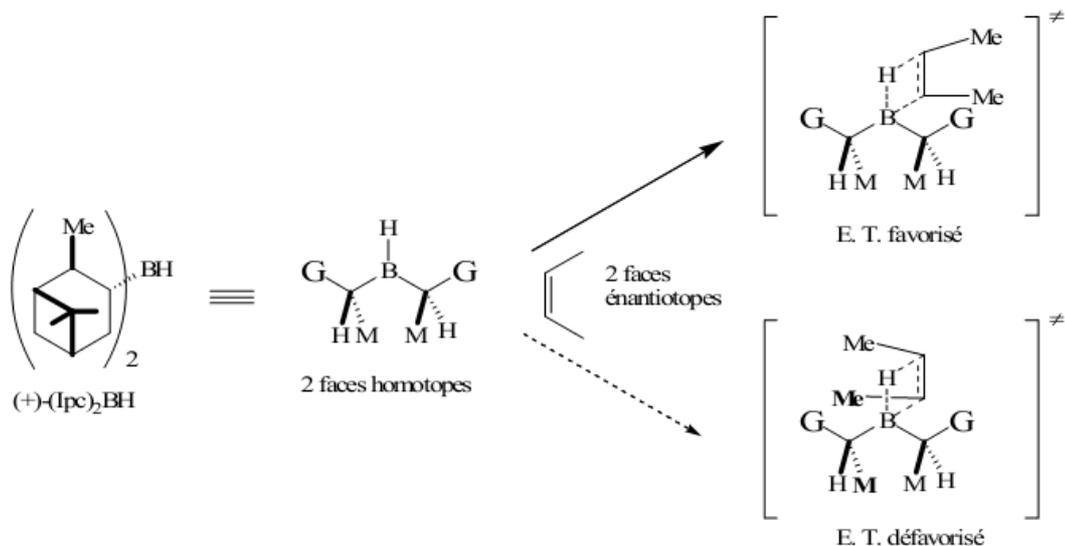


Idem avec le (-)- α -pinène qui donne le (-)-(Ipc)₂BH

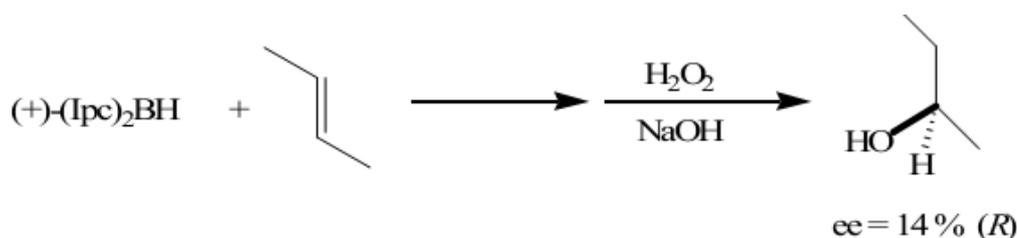
Exemple:



Modèle d'induction asymétrique :



Grande influence de la structure de l'alcène : réaction dépendante du substrat :



2. Réduction asymétrique des composés carbonylés

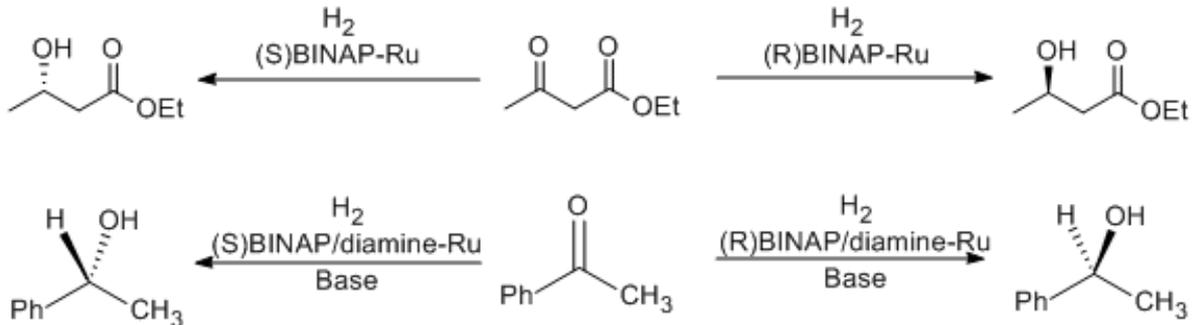
Exemple 1

Dans cette réaction on utilise le catalyseur chiral à base de ruthenium introduit par Ryoji Noyori, qui a partagé le prix Nobel de chimie avec William S. Knowles en 2001 pour leurs études sur l'hydrogénation asymétrique.

BINAP-Ru : utilisé pour l'hydrogénation asymétrique des cétones fonctionnalisées

BINAP/diamine-Ru : catalyseur utilisé pour l'hydrogénation asymétrique des cétones simples.

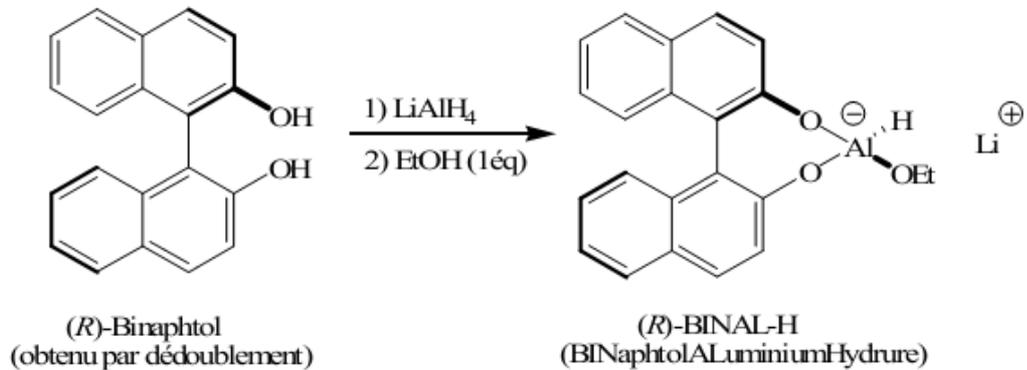
Ces hydrogénations ont été utilisées pour la production de médicaments: le levofloxin, le carbapenem etc...



Exemple 2

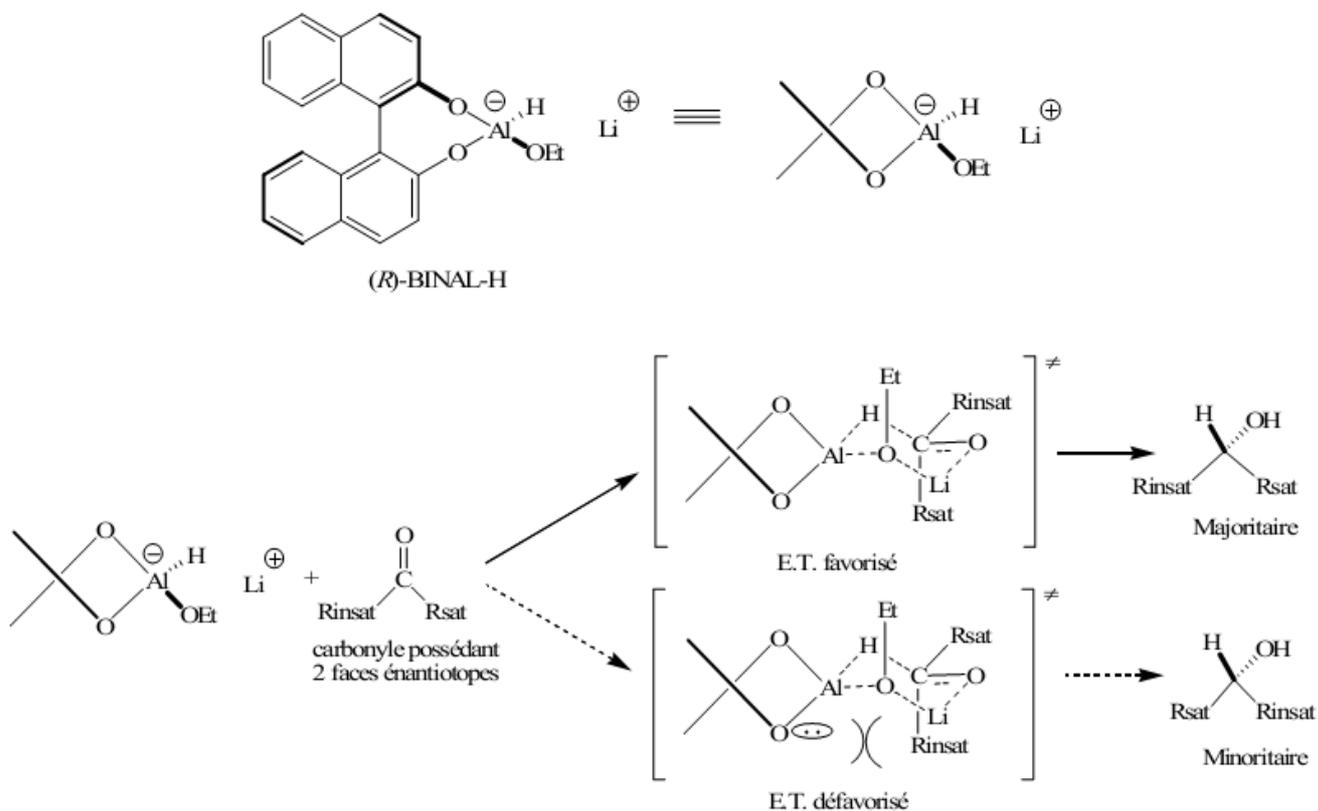
α BINAL-H (Noyori)

Le réactif :



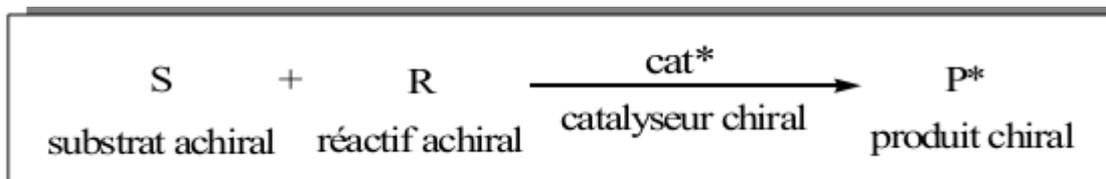
R^1	R^2	ee (%)
Ph	D	86
Ph	Me	94
Ph	<i>i</i> Pr	70
$n\text{C}_6\text{H}_{13}$	Me	24

Modèle d'induction asymétrique :



C. Catalyseurs chiraux : réactions énantiosélectives

L'auxiliaire chiral est dans le réactif (voir Annexe VII) :



1. Hydrogénation des alcènes

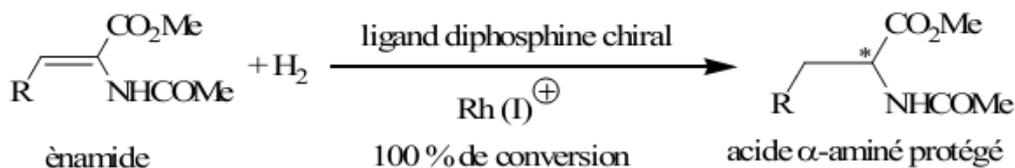
1966 : Osborn et Wilkinson : possibilité de catalyser une réaction d'hydrogénation en solution à l'aide du complexe $\text{Rh}(\text{PPh}_3)_3\text{Cl}$

1968 : Knowles (Prix Nobel 2001) remplace PPh_3 achiral par la phosphine chirale $\text{PPh}(\text{CH}_3)_2\text{nPr}$: obtention d'excès énantiomériques non nuls

Exemple :

catalyseur : Ligands diphosphines chiraux.

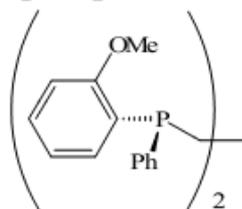
Réaction :



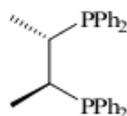
Ligand chiral	ee (%) pour R = Ph	ee (%) pour R = H
(<i>R,R</i>)-DIPAMP	96 (<i>S</i>)	94 (<i>S</i>)
(<i>S,S</i>)-CHIRAPHOS	99 (<i>R</i>)	91 (<i>R</i>)
(<i>S,S</i>)-NORPHOS	95 (<i>S</i>)	90 (<i>R</i>)
(<i>R,R</i>)-DIOP	85 (<i>R</i>)	73 (<i>R</i>)
(<i>S,S</i>)-BPPM	91 (<i>R</i>)	98,5 (<i>R</i>)
(<i>S</i>)-BINAP	100 (<i>R</i>)	98 (<i>R</i>)
(<i>S,S</i>)-Et-DuPHOS	99 (<i>S</i>)	99,4 (<i>S</i>)

Voir annexe VIII

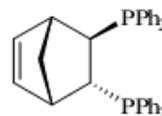
Ligands diphosphines chiraux :



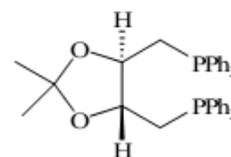
(*R,R*)-DIPAMP
(Knowles -
Prix Nobel 2001)



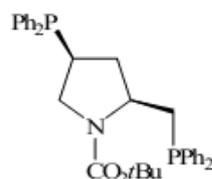
(*S,S*)-CHIRAPHOS



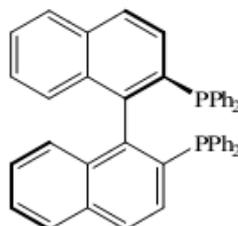
(*R,R*)-NORPHOS



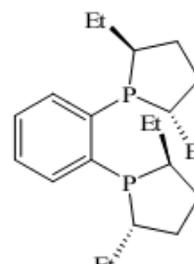
(*R,R*)-DIOP
(Kagan)



(*S,S*)-BPPM

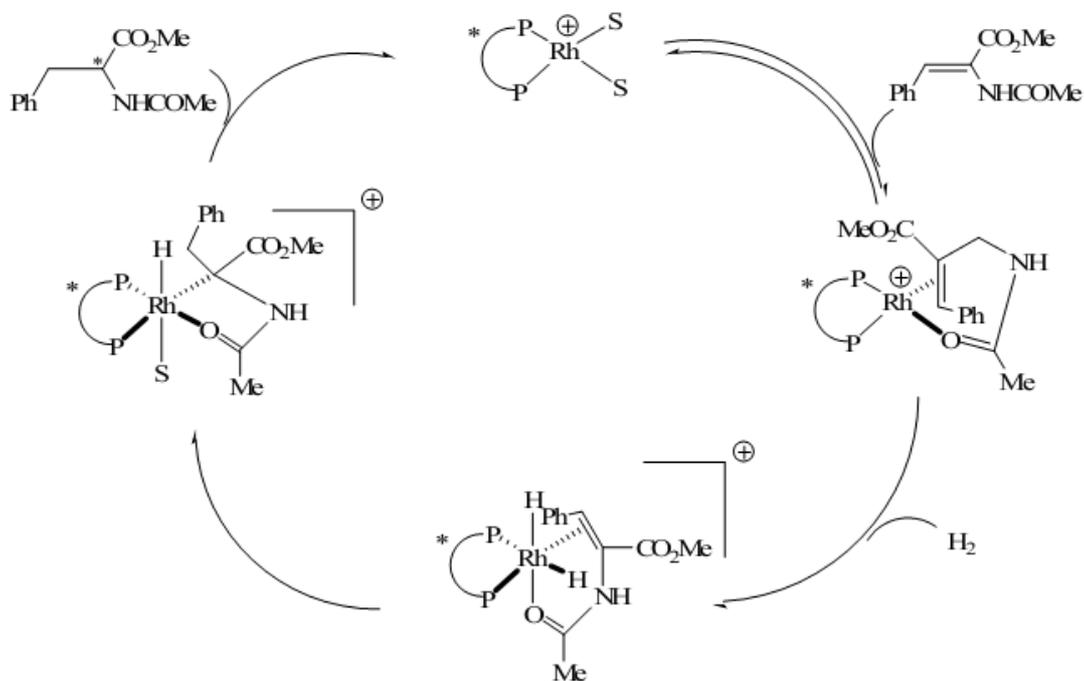


(*R*)-BINAP
(Noyori-1980 - Prix Nobel 2001)



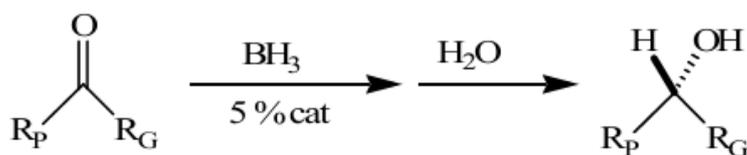
Et-DuPHOS

Le cycle catalytique :

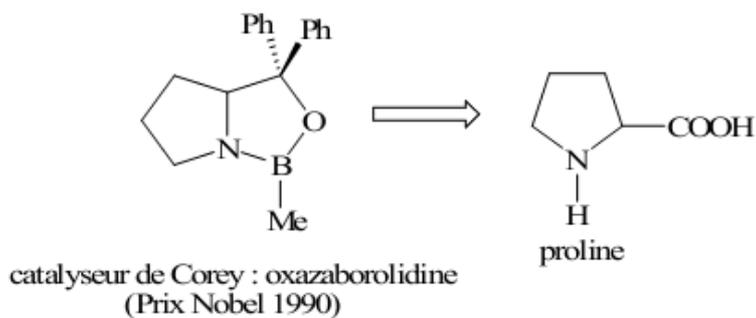


2. Réduction des cétones par les boranes

Exemple :

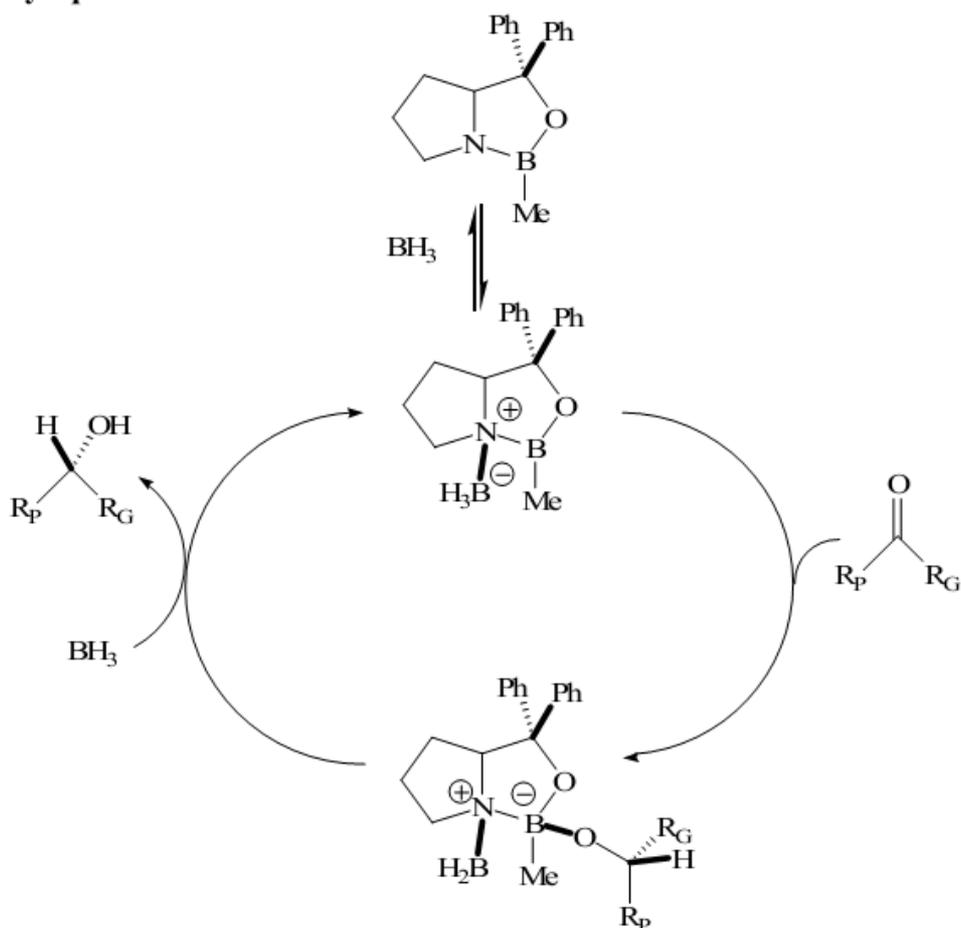


Le catalyseur :

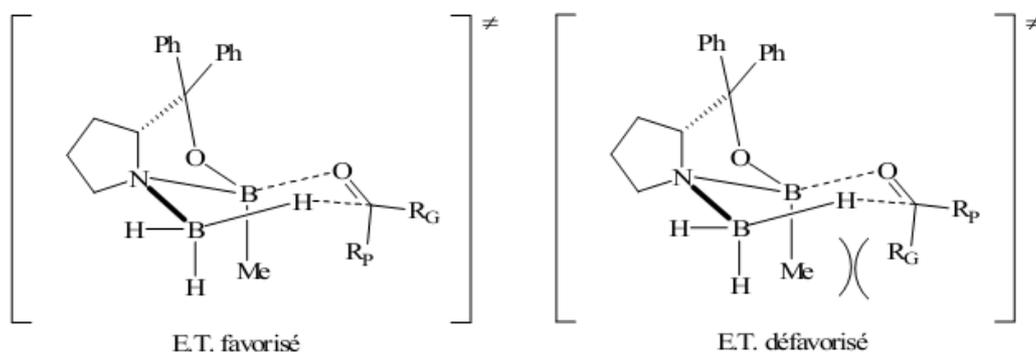


R_P	R_G	<i>ee</i> (%)
Me	Ph	96,5
CH ₂ Cl	Ph	95,3
Me	<i>t</i> Bu	97,3

Cycle catalytique :

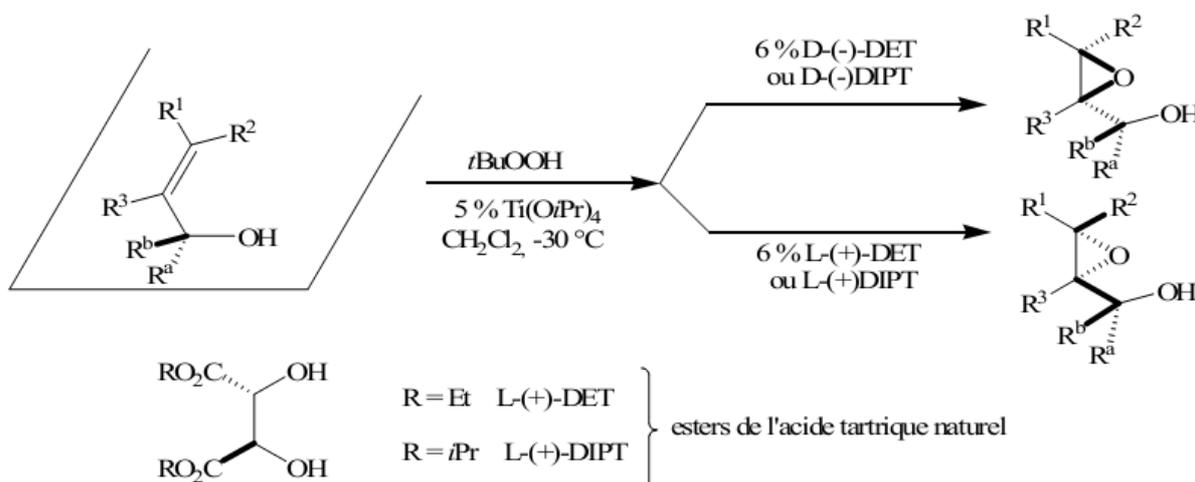


Modèle d'induction asymétrique :



3. Oxydation : Epoxydation de Sharpless (Prix Nobel 2001)

Exemple :

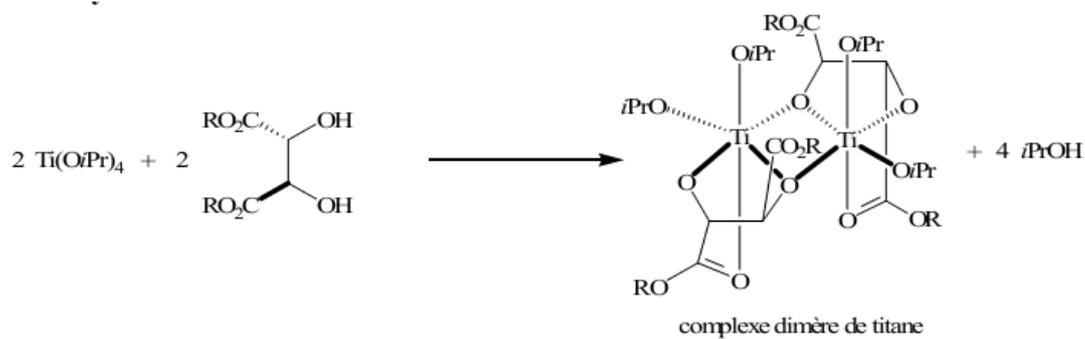


Réaction de Sharpless

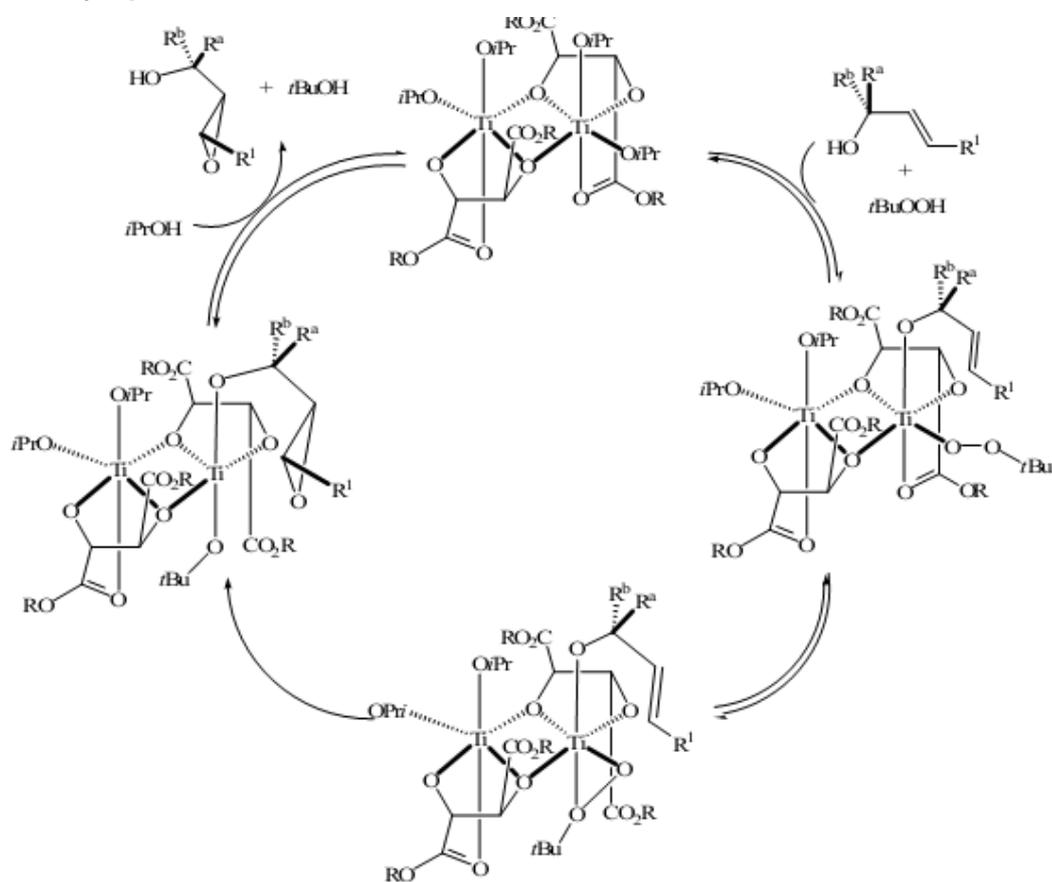
($R_a = R_b = \text{H}$)

R^1	R^2	R^3	ee (%)
H	H	H	90
H	H	Me	>95
Me	H	H	96
Ph	H	H	>98
<i>i</i> Pr	H	H	94
H	<i>i</i> Pr	H	66

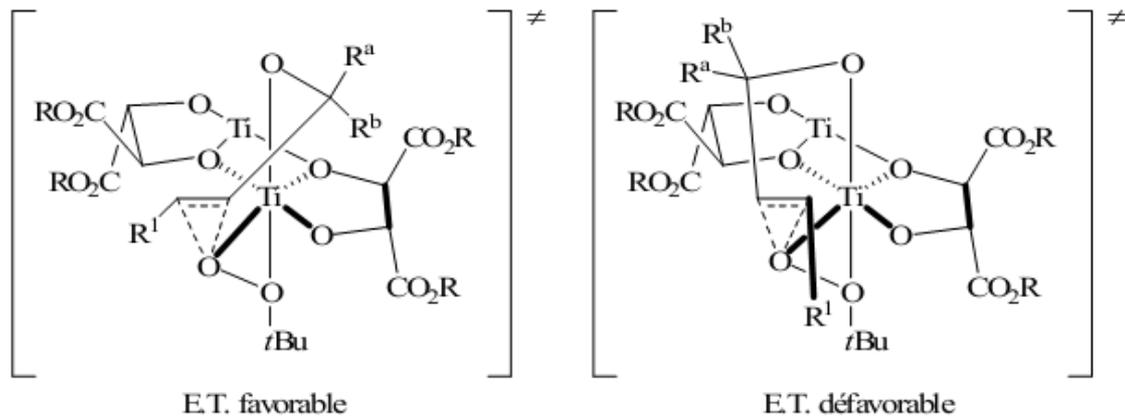
Le catalyseur : (voir annexe XI)



Cycle catalytique :



Modèle d'induction asymétrique :

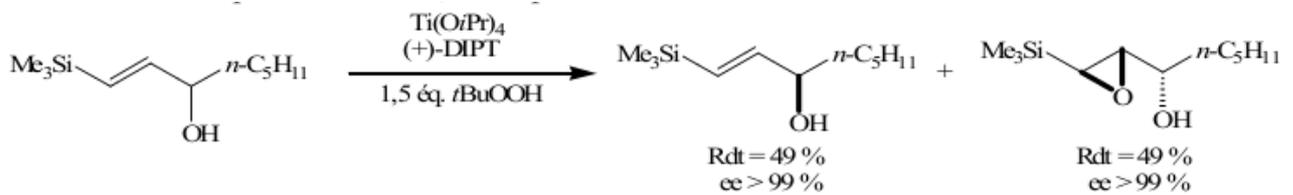


Limitation :

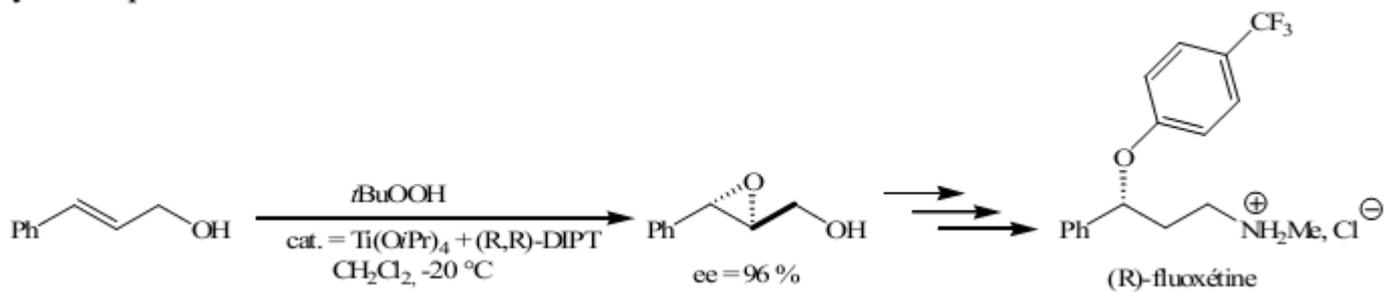
- seulement pour les alcools allyliques
- ee(E) > ee(Z)

Application :

- Dédouplements cinétiques si $R_a \neq R_b$, exemple :



Synthèse asymétrique de la fluoxétine



Références bibliographiques

1. G.-Q. Lin, Y.-M. Li, A. S. C. Chan. Principles and Applications of Asymmetric Synthesis, Wiley, **2001**.
2. R. E. Gawley, J. Aubé, Principles of Asymmetric Synthesis Pergamon, **1996**
3. J. Seyden-Penne, Synthèse et catalyse asymétriques, CNRS éditions, **1993**
4. G. Procter, Asymmetric Synthesis, Oxford Science pub.**1996**.
5. Gandon, V. Stratégies et outils en synthèse organique avancée. Molécules optiquement actives. Cours **2017**.
6. Noyori et al. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 9134.
7. Rouhi, A. M. Chem.Eng. News. **2004**, 41.
8. Rouhi, A. M. Chem.Eng. News. **2004**, 47.