

LC9: Utilisation du pool chiral

EI: Auxiliaire chiral

Niveau: L3

- Pré-requis:
- Biochimie (sucres, acide aminé, terpènes, représentation de Fischer) (L2)
 - Chimie organique: protection, Wittig, oxydo-réduction, Diels-Alder (L1/L2)
 - Dédoublement de racémique (L2)
 - Chimie verte (L2)
 - Chiralité, stéréodescripteurs, sélectivité (L1)
 - Colonne à chromatographie (CPV, HPLC) (L2/L3)
 - Synth totale (L2)

Intra-peda:

Leçon en L3 car nécessite beaucoup de pré-requis et une bonne connaissance/maîtrise sur des réactions de X orga avec leur sélectivité

Cours suivant un cours de rappel de bioX ou ils reverront le bioX de bases et les représentations (ex Fischer).

Ex illustrées avec ≠ réactions de X orga et comparaisons de avantages/inconvénients de dg Kaching (lien avec cours X verte).

Et choix péda → on se focalise sur sucres et AA → terpènes en TP
Intérêt pool chiral = molécule énantiomériq⁺ pure → notion de chiralité et tout ce qu'il y a autour doit être maîtrisée.

Dernière partie sur colonne chirale → élèves doivent donc déjà connaître principe colonnes class.

Cours d'après = un cat. enzyg.

Obj: Comprendre l'intérêt du pool chiral en X orga et connaître les différentes utilités.

Difficultés: Nouveau pour élèves de faire X orga ac ce type de molécules et beaucoup de choses à prendre en compte → on décidera bien quelle

TX on utilise, la pb lié à ces TX...

TP: oxydat menthol en menthone / dédouble^r de racemq

Exemple : Comme pour le sucre, 2 énantiomères ont les m[^]mes
lg mais des propriétés qui peuvent être très différentes dans des
env[^]rs chiraux comme chez les être vivants qui peuvent avoir ces deux
→ scandale ^{60's} thalidomide - anti_(R) nausées, l'autre = tératogène
→ important de synth[^] uniq[^] ~~mix~~ énantiomériq[^] pure.

→ Fond chiral = bonne base

Fond chiral : ensemble des IT chiraux d'origine naturelle.
→ Kéopène, sucre, AA.

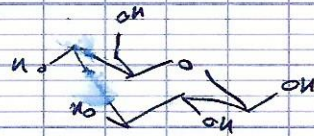
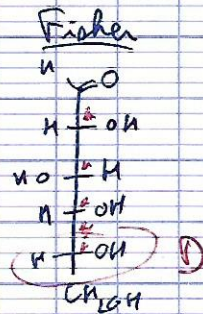
→ Soit on peut utiliser directement molécule fond chiral
lors de la synth[^] de la molécule d'intérêt soit pour séparer
des énantiomères lors d'une synth[^] asym.

I) Pour la synthèse d'un seul énantiomère
A) Le fond chiral comme réactif

• Spirastrellolide B: macrocycle synth par une éponge de coraïbes.
↳ ppt naturel avec activité d'inhibition forte de la phosphatase
↳ prometteur pour chimiothérapie contre cancer.

→ Partie md spirastrellolide → présentation rétrosynthèse.
→ un des réactifs de départ = D-glucose

→ D-glucose:



↳ Glucose produit industriellement par hydrolyse enzymatique de l'amidon (de maïs, riz, blé...).

diapo → étude première partie synth. partie md spirastrellolide B

→ Avantage: Chiralité introduite dès le début (peut induire d'autres centres stéréogènes); oses → beaucoup de centre stéréogènes (peut-être avantage et inconvénient); oses → beaucoup de fonctions → avantage car réactivité déjà présente sur molécule mais aussi inconvénient.

Inconvénient: → bcp de ppt (et ac réact. similaires) → protège nécessaire → pas compatible ac ppt d'économie d'at. et d'étap X verte.
→ on verra en TP en ac terpène (menthone).

Tn: Si pas possible de prendre réactif chiral au départ, on peut ajouter temporairement de la chiralité puis en inclure une autre.

Ex: D-A avec 2 réactifs (cyclopentadiène + acrylate de benzyle) → achiraux
→ réaction → racémiques

B) Le fond chiral comme auxiliaire chiral

(= copule)
 Auxiliaire chiral = composé énantiomériquement pur^{dérivé (not. acide aminé)} que l'on fixe^{temporairement} sur un réactif pour induire une chiralité.

→ Stratégie de l'auxiliaire chiral → fixation de l'auxiliaire chiral

1) Réaction diastéréosélective

3) Élimination de l'auxiliaire chiral → pdt sous forme d'un seul énantiomère.

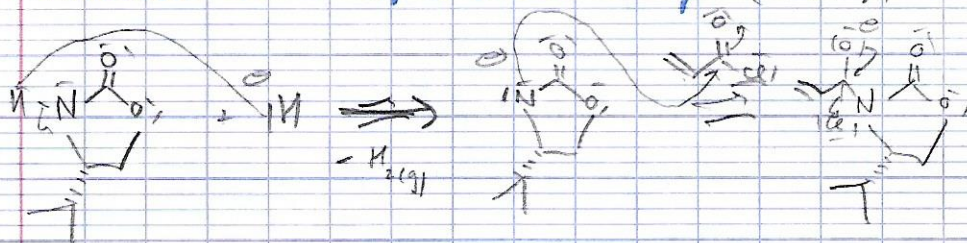
↳ Meilleurs auxiliaires chiraux peuvent être recyclés (→ pas de perte).

Ex: Copule chirale d'Evans → oxazolidinone (= cycle à 5 ac 1 at. d'N; 1 d'O et subst. par un oxo)

diago → ↳ synth à partir de la (S)-valine

↳ (S)-valine = chirale → oxazolidinone chirale et enant. pur
 ↳ enant. pur

→ Fixation de la copule sur le réactif (Plece?)



- Réaction de Diels-Alder → approche des réactifs cf chapitre 3d
- * Élimination de la copale (méca?) → recyclée ici.
→ on obtient bien 1 unique énantiomère.
- Avantage: Réaction sélective avec petits de départ non chiraux.
Inconvénient: Économie d'étape et d'atome (si non recyclé)

Tu: On a vu comment synth directement 1 seul énantiomère mais parfois pas possible → il faut alors le séparer et fond chiral peut aussi être utilisé pour ça.

II) Pour séparer 2 énantiomères

A) Le fond chiral comme agent de dédoublement

⇒ dédoublement de racémique par formation de 2 sels doubles diastéréoisomères
→ solubilités différentes dans le propan-2-ol
→ sel avec acide (+)- α -phénylglycémique \ominus soluble que l'autre sel.

Avantage: Pas cher, facile à mettre en œuvre (→ TP)

Inconvénient: rdt max = 50%, économie étapes et étapes.

B) Les cyclodextrines pour des colonnes chirales

Vous connaissez déjà les colonnes à chromatographie → CPG et HPLC

Pour si phase stationnaire juste silice → ϕ chiral → 2 énantiomères ont même interaction. → idem que de rivant, si enant⁺ chiral → interaction \neq
→ ajout molécules chirales:

ex: cyclodextrines → molécules cycliques \approx oligomères de glucose.

→ 2 molécules chirales forment, avec leur hôte, des complexes diastéréoisomères
→ constante d'équilibre interaction de 2 enant. \neq → séparation.

Avantage: rapide et très bon rdt

Inconvénient: cher et nécessite beaucoup de matériel.

Ccl:

Ouv: catalyse enzymatique.