

## Utilisation du fond chiral en stratégie de synthèse

Manon LECONTE - ENS de Lyon

Dernière mise à jour : 6 juillet 2020

*Merci à Bénédicte Grebille et Nicolas De Rycke pour leur précieuse aide.*

**Mots-clés** : fond chiral, stéréosélectivité, copule chirale, oxazolidinone d'Evans, agent de dédoublement, chromatographie chirale, cyclodextrine.

**Niveau** : L3

**Pré-requis** :

- Chimie verte (économie d'atomes, principes) [licence]
- Interactions de faible énergie (interaction hydrophobe) [licence]
- Réactions élémentaires en chimie organique (addition, élimination, substitution) [L1]
- Stéréochimie statique (stéréodescripteurs, chiralité) [L1]
- Amidification [L2]
- Aldolisation (approche des réactifs à partir d'un énolate de bore) [L2-L3]
- Les oses (nomenclature, forme cyclique) [L3]
- Chromatographie en phase vapeur (principe, phase stationnaire) [L3]
- Rétrosynthèse [L3]
- Protection de fonctions [L3]
- Stéréosélectivité [L3]

**Bibliographie** :

- synarchive.com [Niveau : \*\* ]
- Clayden, *Chimie organique* [Niveau : \* ]
- Barbe, *La chimie expérimentale - 2. Chimie organique et minérale* [Niveau : \* ]

### Plan proposé

<b>I - Synthèse stéréosélective à partir du fond chiral</b>	<b>1</b>
A/ Un sucre comme précurseur . . . . .	1
B/ Un dérivé d'acide aminé comme copule chirale . . . . .	2
<b>II - Utilisation du fond chiral pour séparer des énantiomères</b>	<b>3</b>
A/ Un acide aminé comme agent de dédoublement . . . . .	3
B/ Les cyclodextrines comme greffons de colonnes chirales . . . . .	4

## Introduction pédagogique

Le cours s'inscrit dans une séquence sur la stratégie de synthèse totale. Les élèves viennent de voir l'intérêt de réaliser des synthèses stéréosélectives. On montre ainsi des manières de synthétiser une molécule stéréosélectivement, en utilisant les molécules du fond chiral.

### Difficultés :

- visualisation de l'approche des réactifs lorsque l'on utilise une copule chirale → on utilise une animation 3D ;
- compréhension de la stratégie de dédoublement par précipitation sélective.

**Exemples de TD** : déterminer la stéréochimie d'un produit par ajout d'une copule chirale.

**Exemples de TP** : oxydation du menthol en menthone, dédoublement de racémiques.

## Introduction

Il est fondamental en synthèse totale de mettre au point des synthèses organiques stéréosélectives. Pour cela, il faut induire de la chiralité dans le milieu réactionnel, ou trouver des méthodes de purification de molécules chirales.

On pourra remarquer que la chimie du vivant est chirale et les molécules du vivant généralement énantiopures.

**I Définition – Fond chiral** : ensemble des molécules chirales d'origine naturelle.

On distingue ainsi trois types de molécules chirales dans le vivant, briques permettant notamment de construire des biomacromolécules diverses :

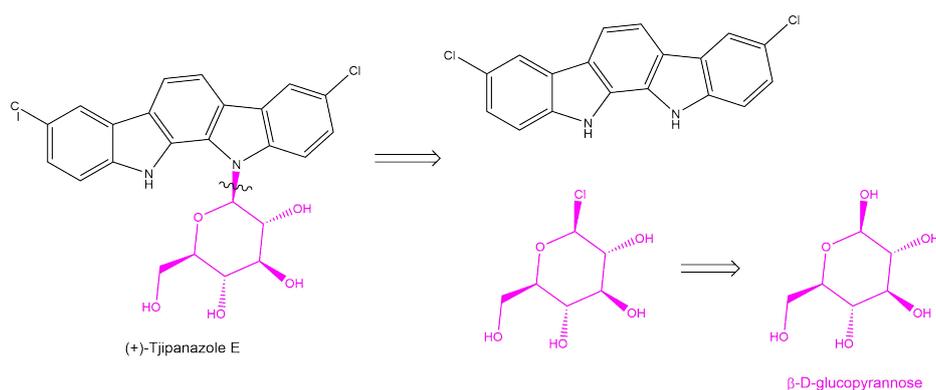
- les acides aminés, tous de type (L) ;
- les sucres, tous de type (D) ;
- les terpènes.

**Objectifs** – Présenter les utilisations du fond chiral pour des synthèses stéréosélectives et pour la séparation d'énantiomères.

## I - Synthèse stéréosélective à partir du fond chiral

### A/ Un sucre comme précurseur

Considérons le (+)-Tjipanazole E. On reconnaît dans sa structure un tétrahydropyran, dont le précurseur est bien un sucre :



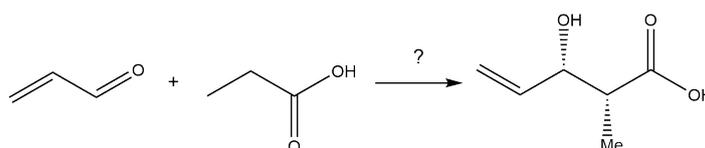
Si l'on considère la synthèse totale de la molécule, on voit que le sucre est introduit en fin de synthèse (étape 5/6), sous une forme protégée (voir sur synarchive.com).

On peut ainsi parfaitement contrôler la stéréochimie du produit final : il suffit de prendre l'hexose dont les carbones possèdent les mêmes configurations absolues que la molécule-cible. On obtient ainsi une molécule possédant un grand nombre de centres stéréogènes dont la stéréochimie est très bien contrôlée. Cela est d'autant plus intéressant que le glucose est un précurseur commercial très peu coûteux et abondant.

Cependant, on voit que le glucose est une molécule polyfonctionnelle. Il faut donc utiliser la protection de fonction pour ne transformer que l'alcool anomérique en chlore. Cela implique des étapes de traitement supplémentaires et donc une perte de rendement et surtout une mauvaise économie d'atomes.

## B/ Un dérivé d'acide aminé comme copule chirale

On cherche à réaliser une synthèse stéréosélective à partir de réactifs achiraux.



Pour ce faire, il faut induire de la chiralité dans le milieu réactionnel, en utilisant par exemple une **copule chirale** (un groupement chiral qui peut facilement être ajouté et retiré à une molécule).

Il existe une grande variété de copules chirales, parmi lesquelles les **oxazolidinones d'Evans**. Il s'agit de dérivés d'acides aminés transformés par une suite de réactions (voir Clayden (p. 1 108).

On peut alors greffer l'acide carboxylique sur la copule par une réaction d'amidification. Pour cela, on peut préalablement transformer l'acide carboxylique en chlorure d'acyle. Puis, l'acroléine subit une addition nucléophile en milieu basique. Du fait de la chiralité de la copule, l'addition est énantiosélective.

### | Animation – Approche des réactifs.

La copule est finalement retirée en milieu basique oxydant (voir la suite de réactions sur synarchive.com).

L'utilisation de copules chirales est ainsi très intéressante pour induire de la chiralité et ainsi obtenir une synthèse stéréosélective. Cependant, la copule chirale est perdue en fin de synthèse. Si certaines peuvent être recyclées en fin de synthèse, elles finissent généralement dans les déchets, ce qui induit une mauvaise économie d'atomes.

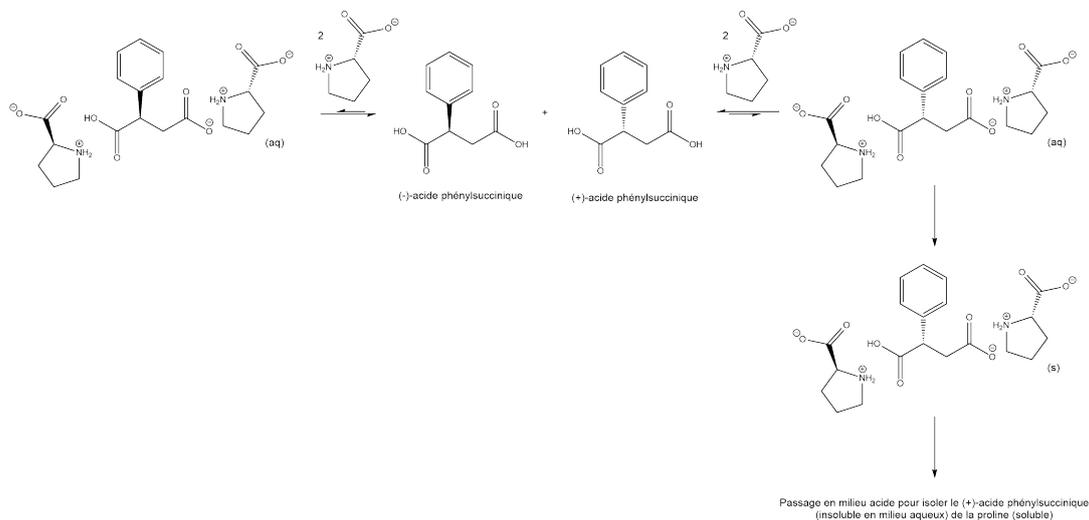
## II - Utilisation du fond chiral pour séparer des énantiomères

| Pour aller plus loin... Voir le cours "Dédoublément de racémiques".

### A/ Un acide aminé comme agent de dédoublement

On peut envisager faire réagir un mélange d'énantiomères avec un **agent de dédoublement**, une molécule chirale énantiopure qui réagit différemment (cinétiquement et thermodynamiquement) avec les énantiomères. On forme alors deux diastéréoisomères ayant des propriétés physicochimiques différentes et pouvant donc être aisément séparés.

Considérons un mélange racémique de l'acide phénylsuccinique. Il peut y avoir des réactions acido-basiques entre les groupements carboxyles et la L-proline, bien que non favorisées thermodynamiquement, car le produit formé est un sel qui précipite et rompt l'équilibre. On choisit le solvant de sorte à ce que l'un des diastéréoisomères formés soit beaucoup moins soluble que l'autre. On peut ici considérer que l'énantiomère (-) ne réagit pas avec la L-proline.



On peut ainsi séparer les composés par simple filtration. Il faut ensuite régénérer l'énantiomère (+). Pour cela, on protone les groupements carboxylates en milieu aqueux très acides. Il précipite alors, contrairement à la proline qui est soluble dans l'eau. Une autre filtration permet d'isoler l'énantiomère.

Ce protocole permet alors d'obtenir les deux énantiomères avec des excès énantiomériques proches de 100%.

Toutefois, cette méthode implique des étapes de traitements en plus (pour retransformer le sel en l'énantiomère initial), ce qui se traduit par une perte de rendement. De plus, l'agent de dédoublement n'est généralement pas recyclé, ce qui représente une mauvaise économie d'atomes.

## B/ Les cyclodextrines comme greffons de colonnes chirales

On peut également séparer des énantiomères sur colonne de chromatographie chirale. Pour cela, on greffe sur la phase stationnaire des molécules chirales. La différence de temps de rétention s'explique par la différence d'affinité entre les deux énantiomères et le greffon chiral.

Il existe une multitude de greffons pour les colonnes, notamment les cyclodextrines (CD), un macrocycle dont l'unité monomérique est le glucose (voir la structure du greffon dans le Rouessac (p. 89)). Elles permettent de séparer des énantiomères possédant des noyaux aromatiques ou cyclohexyles. La reconnaissance chirale se fait par un complexe d'inclusion entre la CD, dont la cavité est hydrophobe et chirale, et les énantiomères.

Ce type de greffon est en grande voie de développement car les CD peuvent être substituées de sorte à maximiser encore l'affinité avec l'un des énantiomères par rapport à l'autre.

On peut utiliser ce greffon en CPV ou en phase liquide. Dans ce dernier cas, il faut procéder en phase inverse avec un solvant polaire. En effet, un solvant apolaire empoisonnerait la cavité des CD car présent en bien plus grandes quantités que l'analyte.

Cette méthode a l'avantage de ne pas créer de diastéréoisomères intermédiaires en sortie de colonne qu'il faut traiter pour obtenir de nouveau les énantiomères. Néanmoins, elle présente des inconvénients. Les cyclodextrines ne peuvent être utilisées pour tous les substrats. Dans ce cas, il existe d'autres types de colonnes greffées, par exemple avec des dipeptides également issus du fond chiral. Il s'agit de plus de la méthode de dédoublement la plus coûteuse car les colonnes chirales sont chères à produire. Enfin, la phase stationnaire peut se dégreffer au cours du temps. Les colonnes ont donc une durée de vie, ce qui n'est pas le cas des autres méthodes et ce qui induit encore de nouveaux coûts.

## Conclusion

Le fond chiral est très utilisé en synthèse organique comme source peu coûteuse et abondante de molécules chirales. On peut ainsi les utiliser en tant que précurseur ou en tant que copule pour obtenir des réactions stéréosélectives, mais également comme agent de dédoublement ou comme greffon pour séparer des énantiomères.

Le fond chiral est également utilisé comme ligands chiraux de catalyseurs homogènes.