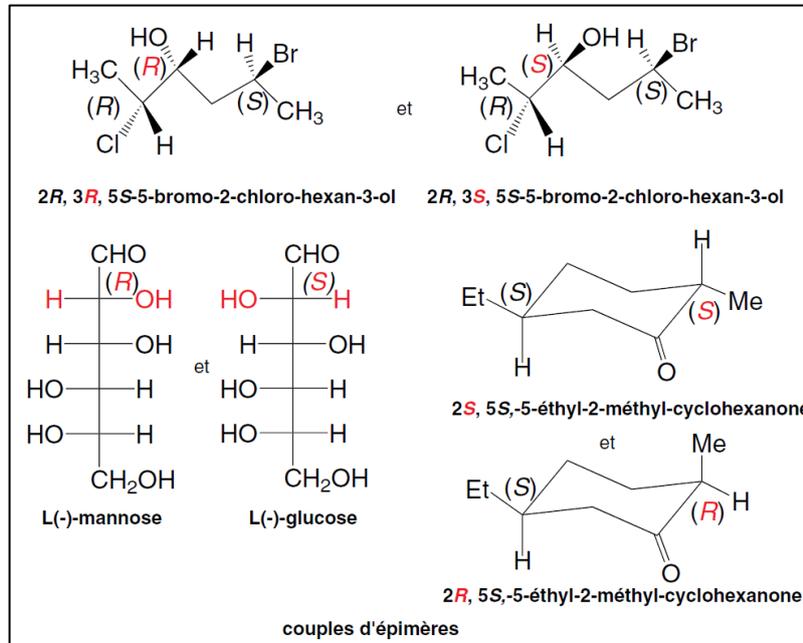


Principes de la synthèse asymétrique

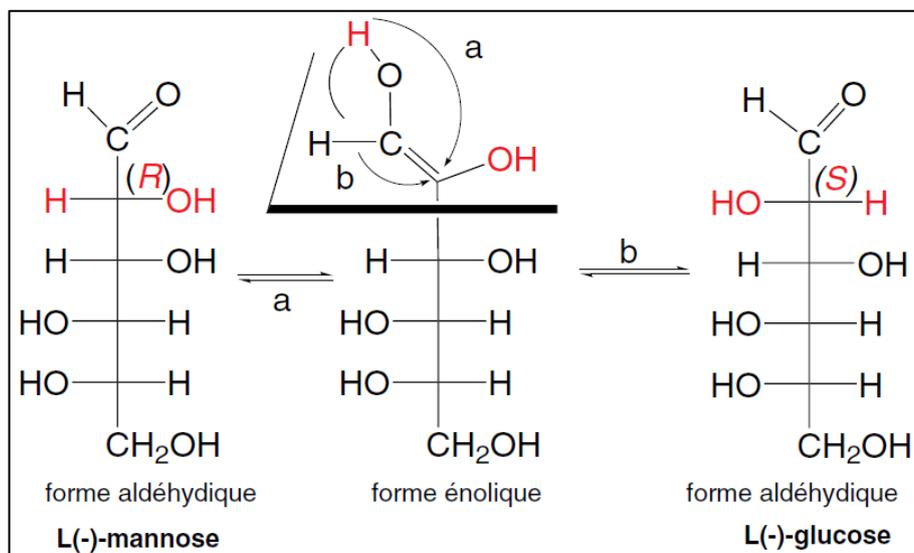
I. Couples des Épipères

Un couple de diastéréoisomères qui ne diffèrent entre eux que par la configuration d'un seul stéréocentre sont appelés épimères.



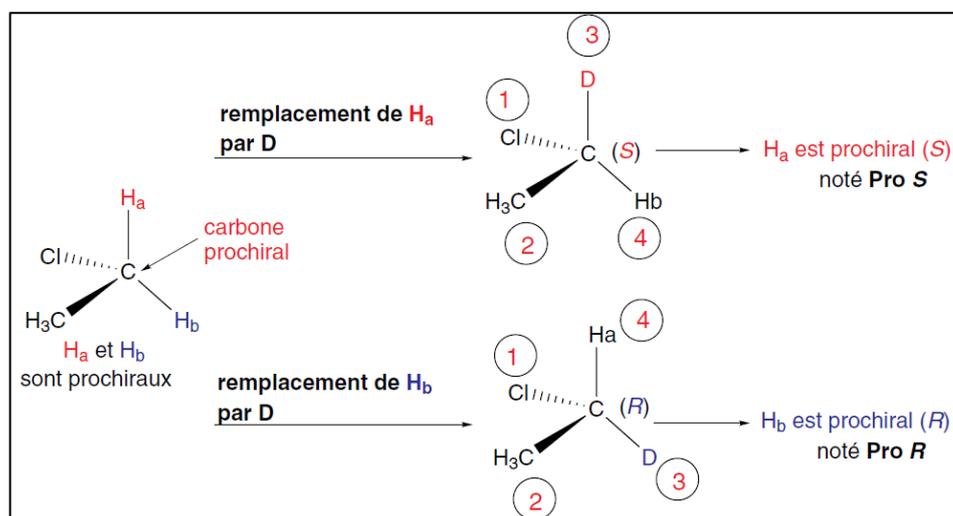
II. Épipérisation

C'est une réaction qui permet l'inversion de configuration d'un seul stéréocentre parmi ceux présents dans un composé chiral. Ce sont des réactions régiosélectives (la réaction est orientée sur un carbone particulier) et stéréospécifique.



III. La Prochiralité

Si un carbone porte deux substituants différents et deux hydrogènes, il est dit prochiral. Le remplacement d'un de ces deux hydrogènes par un isotope comme le deutérium conduit à un carbone chiral *R* ou *S*. En fonction du résultat obtenu, l'hydrogène ainsi remplacé est dit prochiral *R* (Pro *R*) ou *S* (Pro *S*).



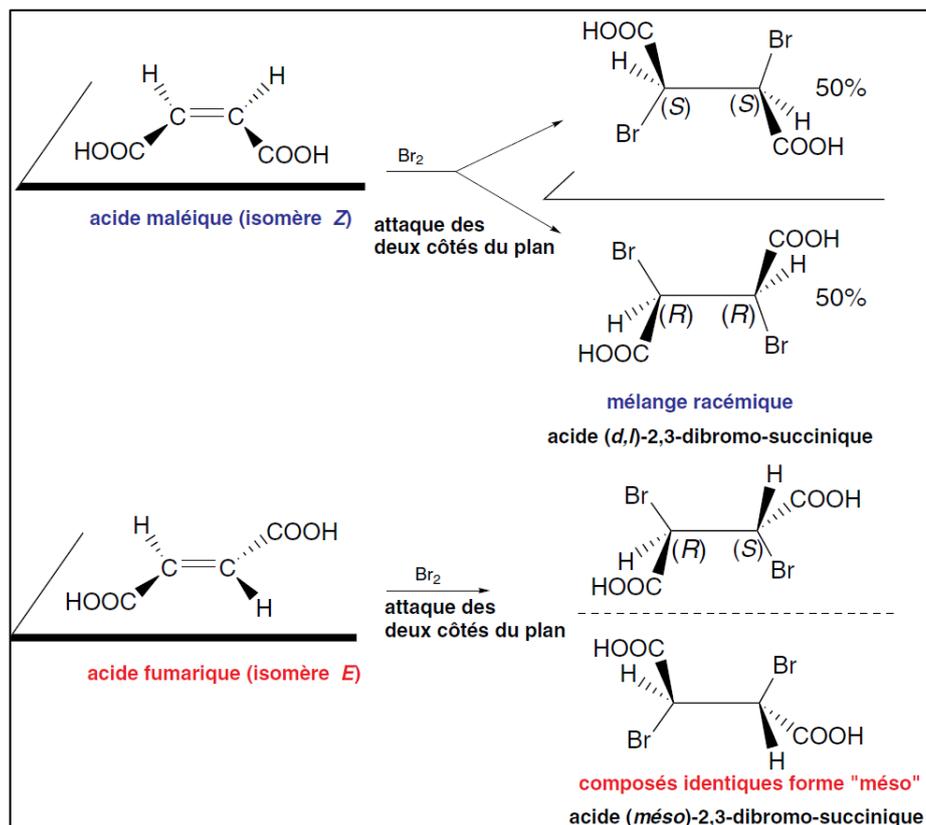
Cette notion a beaucoup d'importance pour les réactions enzymatiques car les enzymes sont capables de distinguer les hydrogènes prochiraux *R* et *S* d'un carbone et d'intervenir sur l'un ou l'autre de manière spécifique. On peut généraliser cette définition à des composés ayant sur un carbone deux groupes identiques *Z* à la place des hydrogènes et deux groupes différents *X*, *Y*.

IV. La réaction Stéréospécifique

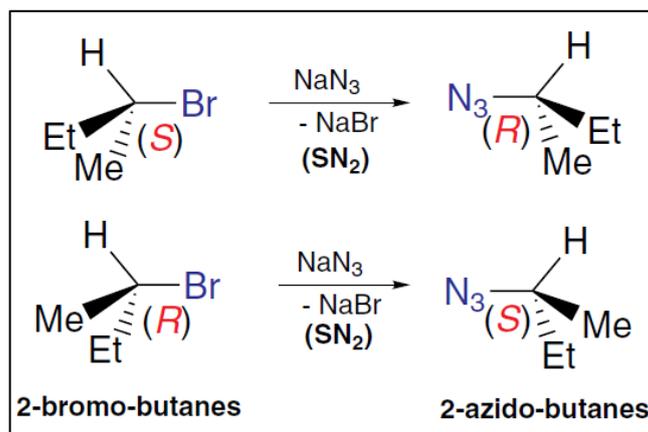
Pour qu'une réaction soit qualifiée de stéréospécifique, il faut :

- * que le produit de départ soit un stéréoisomère bien défini et,
- * que le produit final soit spécifique, sur le plan stéréochimique, du composé de départ. Ce sera soit un stéréoisomère unique ou très majoritaire parmi les composés finaux, soit un mélange racémique défini parmi ceux, a priori, possibles.

Un des exemples les plus classiques concerne l'addition de brome sur les composés éthyléniques, et en particulier, sur les acides maléiques (isomère *Z*) et fumarique (isomère *E*). La réaction conduit à un mélange racémique d'acide (*d, l*)-2,3-dibromosuccinique avec l'acide maléique, tandis qu'un composé méso, l'acide (*méso*)-2,3-dibromosuccinique résulte de cette addition sur l'acide fumarique.



Le mécanisme de la réaction de substitution nucléophile bimoléculaire $\text{S}_{\text{N}}2$ conduit à une inversion de configuration relative du composé de départ. L'action de l'azidure de sodium sur le (S) -2-bromo-butane conduit au (R) -2-azido-butane, et inversement, le (R) -2-bromo-butane est transformée par cette même réaction en (S) -2-azido-butane. Ces réactions sont donc stéréospécifiques. Chaque stéréoisomère du produit de départ conduit à un composé qui est, pour chacun d'eux, un stéréoisomère spécifique.

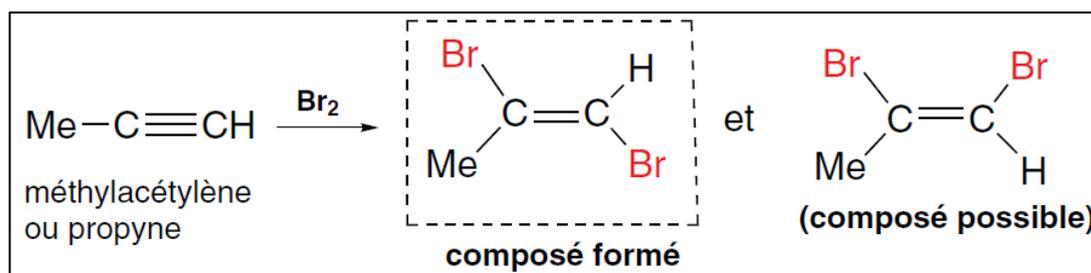


V. La réaction Stéréosélective

Une réaction est stéréosélective si on observe une sélectivité sur la nature stéréochimique des composés formés. Le composé de départ n'est pas nécessairement un stéréoisomère, par contre les produits formés sont des stéréoisomères dont la nature est spécifique de cette réaction.

Une réaction qui ne fournit qu'un seul stéréoisomère ou l'un de ceux possibles, majoritairement, est stéréosélective. Si une réaction ne fournit qu'une partie des stéréoisomères théoriquement possibles, uniquement ou majoritairement, elle est stéréosélective.

Toute réaction stéréospécifique est stéréosélective mais l'inverse n'est pas obligatoire. Par exemple, l'addition de brome au méthylacétylène est stéréosélective car elle conduit de manière préférentielle au *trans*-1,2-dibromopropène et non au *cis*-1,2-dibromopropène (composé dont la formation est a priori possible théoriquement). Elle n'est pas stéréospécifique puisque ce résultat ne dépend pas de la nature d'un stéréoisomère de départ.

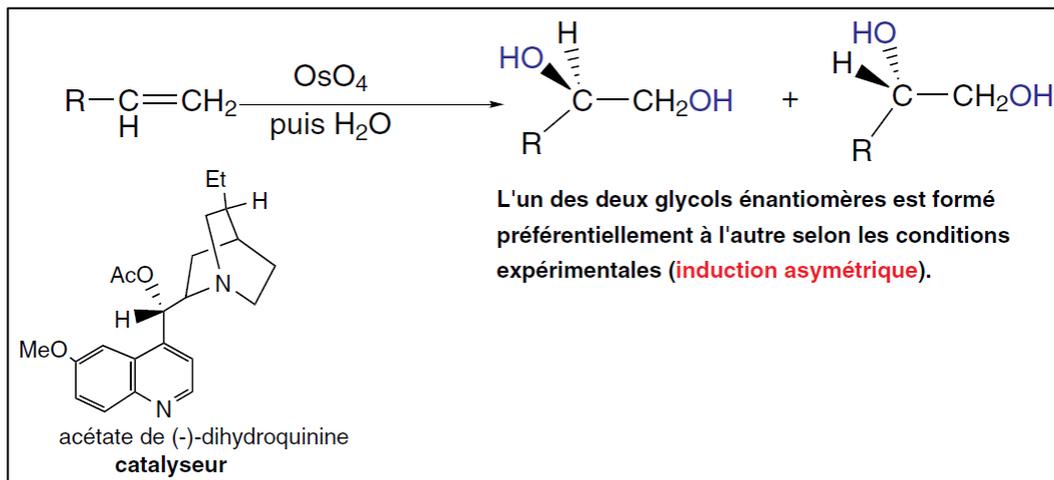


V. La réaction Énantiosélective

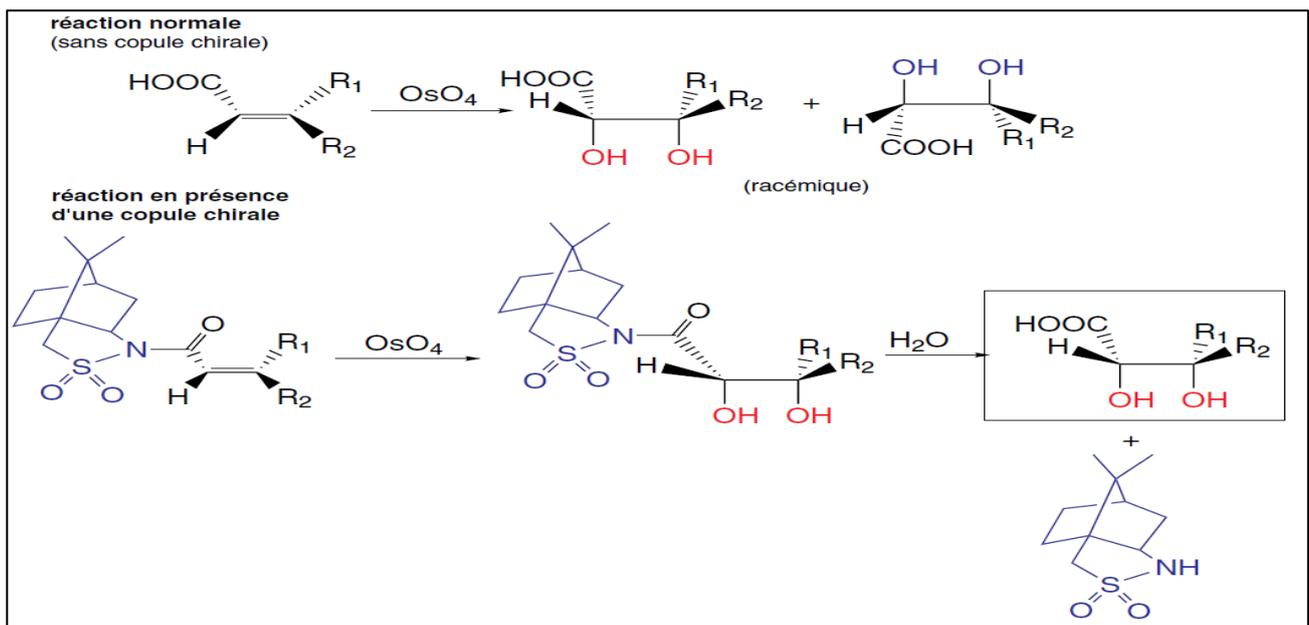
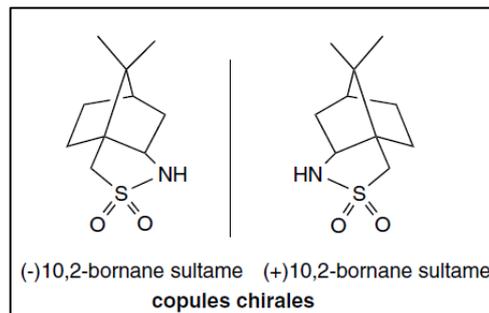
Lorsqu'un composé achiral est transformé par une réaction en seulement un des deux énantiomères attendus, la réaction est énantiosélective et est le résultat d'une induction asymétrique. On peut définir l'induction asymétrique comme un moyen de contrôle de la stéréosélectivité d'une réaction. Elle résulte, dans la plupart des cas, de la présence dans le milieu réactionnel d'un catalyseur optiquement actif qui, par la gêne stérique qu'il crée par son interaction avec l'un des réactifs, empêche ou diminue la formation de l'un des énantiomères normalement possibles.

Par exemple, les alcènes monosubstitués sont dihydroxylés par action du tétr oxyde d'osmium en composés glycoliques racémiques (addition *cis*). En présence de catalyseur basique, chiral, comme l'acétate de dihydroquinine qui est un ligand du tétr oxyde d'osmium, la réaction est orientée vers la formation d'un seul énantiomère, selon les conditions de la réaction.

Un ligand est un composé organique capable de se fixer sur un composé métallique par divers types de liaisons (coordination, ioniques) à ce métal.



Certaines inductions asymétriques sont intramoléculaires. Un groupe chiral appelé « copule chirale » est lié au réactant ce qui apporte une gêne stérique durant la réaction et favorise la formation d'un ou plusieurs centres chiraux de configuration(s) donnée(s). La copule chirale est ensuite extraite du diastéréoisomère par une nouvelle réaction qui n'altère pas le ou les nouveau(x) centre(s) chiral(aux) ce qui permet d'obtenir finalement le produit souhaité de configuration définie. Un exemple est donné avec la copule chirale appelée 10,2-bornane sultame.

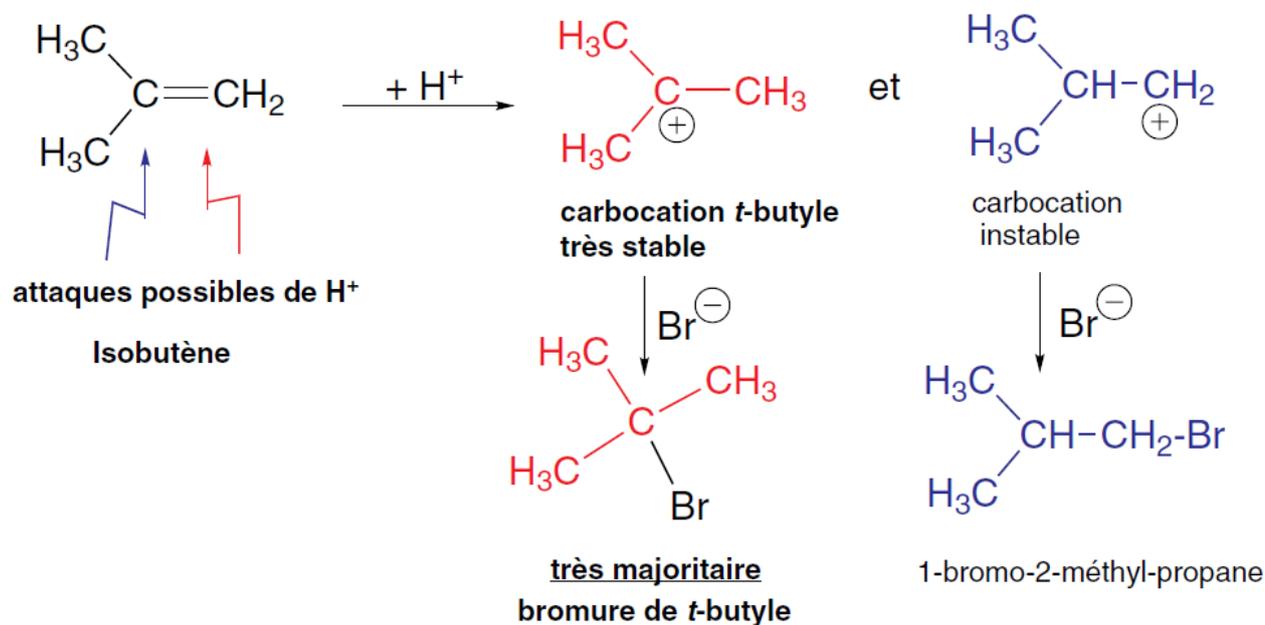


VI. La réaction Diastéréosélective

Lorsqu'un composé achiral conduit par une réaction à la formation de plusieurs centres chiraux, donc à divers diastéréoisomères possibles et que seuls, certains d'entre eux sont réellement obtenus, la réaction est diastéréosélective. (ex: tétrahydroxylation des diènes dans les conditions indiquées ci-dessus avec le tétroxyde d'osmium).

VII. La Régiosélectivité

Lorsque l'action d'un réactif peut a priori s'orienter sur plusieurs sites distincts d'une molécule, en fournissant plusieurs isomères structuraux différents, la réaction est dite régiosélective si elle s'effectue préférentiellement sur l'un de ces sites en produisant majoritairement un seul de ces isomères structuraux.



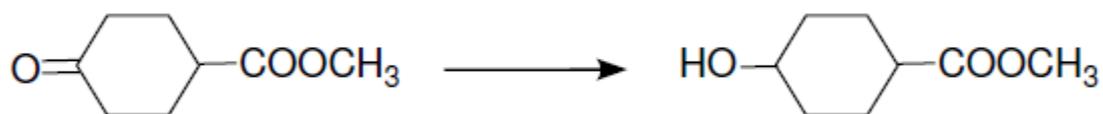
VIII. Régiospécificité

Ce terme est souvent considéré comme synonyme de régiosélectivité bien qu'il existe une différence.

Une réaction est régiospécifique si elle peut a priori former plusieurs isomères structuraux par des attaques possibles en plusieurs sites, mais ne fournit réellement et uniquement qu'un seul de ces isomères par une attaque spécifique d'un seul site.

IX. Chimiosélectivité

Réaction qui se fait sélectivement avec un groupe fonctionnel en présence d'un autre groupe fonctionnel



Références & Bibliographie conseillée

- McMurry, John, Chimie organique - les grands principes, Dunod, 2000.
- Solomons, Graham et Fryhle, Craig. Chimie organique, Dunod. 7eme edition, 2000.
- Arnaud, Paul. Cours de chimie organique, Dunod, 18e edition, 2009.