

Synthèses asymétriques

Francine Agbossou-Niederborn

Summary

Asymmetric synthesis

The production of optically pure molecules and materials is inextricably linked both with fundamental research and fine chemical industries. The several routes, e.g. resolution, stoichiometric and catalytic processes, to such compounds have been extensively investigated and have led to industrial applications. Among those methods, enantioselective catalysis can be considered as the most attractive. Indeed, the low environmental impact and high productivity of organometallic catalytic processes associated to the strict regulation of the selling of chiral drugs justify amply the energy devoted currently to the research in this area.

Mots-clés

Synthèse asymétrique, catalyse, produits optiquement purs.

Key-words

Asymmetric synthesis, catalysis, optically pure compounds.

Le prix Nobel de chimie 2001 a été attribué par l'Académie Royale des Sciences de Suède à William S. Knowles et Ryoji Noyori, pour leurs travaux sur les réactions d'hydrogénation catalysées par chiralité, et à K. Barry Sharpless, pour ses travaux sur les réactions d'oxydation catalysées par chiralité. La synthèse asymétrique catalytique a par conséquent été « couronnée » cette année. Grâce à ce domaine de recherche créé par les lauréats, des molécules présentant de nouvelles propriétés ont pu être synthétisées. Toutefois, dans ce contexte, nous nous devons d'associer à cette reconnaissance internationale, le professeur Henri Kagan d'Orsay, qui a été en réalité le premier à introduire de nouveaux concepts dans ce domaine. Il s'agit notamment des ligands à symétrie C_{2v} et de l'atropisométrie qui ont été ensuite largement utilisés, et avec grand succès, en catalyse asymétrique. Cet article lui est dédié.

La chiralité moléculaire joue un rôle primordial au niveau biologique puisque la vie elle-même en dépend. En particulier, l'homochiralité des molécules naturelles que sont les sucres et les acides aminés, ainsi que la reconnaissance spécifique qu'exercent certains récepteurs biologiques et enzymes vis-à-vis de substrats chiraux, l'illustrent parfaitement. Il n'est donc pas surprenant d'observer parfois des propriétés différentes pour des substances qui possèdent des configurations absolues opposées. Ainsi, l'énantiomère (S,S) de l'Ethambutol est un antibiotique tuberculostatique alors que son énantiomère (R,R) provoque la cécité (figure 1). Cette tendance à posséder des propriétés différentes peut exister pour de nombreuses molécules chirales. Il paraît donc évident que dès que l'on souhaite valoriser une telle molécule, qu'elle soit utilisée sous forme racémique ou non, il est nécessaire de connaître les propriétés biologiques de chacun de ses énantiomères. Pour

pouvoir réaliser cela, on doit être en mesure d'avoir accès aux énantiomères sous forme optiquement pure.

Produits chiraux

L'accès aux molécules optiquement pures est d'une importance primordiale puisque ces dernières ont des domaines d'application extrêmement utiles et variés tels que la pharmacie, l'agrochimie, la parfumerie, la cosmétologie, les arômes et parfums et les cristaux liquides, pour ne citer que les plus significatifs. Une attention particulière est accordée aux principes actifs pharmaceutiques. En effet, à l'heure actuelle, les molécules chirales sont encore bien souvent commercialisées sous forme racémique ou diastéréoisomère. Dans ces mélanges, le produit actif est contaminé par une proportion équivalente de composé isomérique dont l'activité biologique peut parfois contribuer à celle du principe actif dans les meilleurs cas, ou alors posséder une autre activité, être nulle bien souvent, présenter des effets secondaires plus ou moins gênants, voire même être nettement nocive. Il faut se remémorer le triste exemple de la thalidomide administrée sous forme racémique aux femmes enceintes dans les années 70. En effet, un des énantiomères est un analgésique alors que l'autre est tératogène. Il s'avère que depuis ce drame, une étude systématique du profil de l'activité biologique et toxicologique de la totalité des divers isomères optiques de tout nouveau principe actif potentiel (énantiomères et diastéréoisomères) a été mise en place progressivement. Cette dernière est d'ailleurs maintenant requise pour l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché de tout nouveau médicament, qu'il soit commercialisé sous forme de mélange diastéréoisomère, racémique ou sous forme optiquement pure. La tendance actuelle est, par conséquent, de considérer que les isomères qui ne présentent pas l'activité biologique désirée sont des impuretés. On aura donc tout intérêt à avoir accès sélectivement et efficacement à chacun des isomères optiques d'une molécule destinée à être exploitée industriellement. La synthèse de ces isomères est réalisée à l'échelle du gramme pour la phase initiale d'évaluation biologique de toute nouvelle molécule. Toutefois, il faut être en mesure d'en synthétiser des kilogrammes pour alimenter les essais cliniques et ensuite

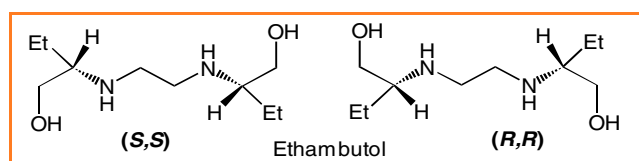


Figure 1 - Les deux énantiomères de l'Ethambutol.

jusqu'à des tonnes, dans certains cas, si le produit est commercialisé.

Synthèse asymétrique

Résolution de racémates

Avant d'aborder la synthèse asymétrique en particulier, il faut mentionner deux autres grandes méthodologies qui permettent d'avoir accès à des produits optiquement purs. La première consiste à séparer les deux énantiomères formés à l'issue d'une réaction où un centre chiral racémique est formé : c'est le dédoublement (ou résolution de racémates), méthode qui a le plus de succès à l'échelle industrielle. Ce dédoublement peut être physique. En effet, si lors d'une cristallisation on a la chance d'obtenir deux familles de cristaux qui contiennent chacune un des deux énantiomères pur, on sera en mesure de les trier. Ceci a été le cas notamment pour le dédoublement des acides tartriques réalisé par Pasteur. Il existe à présent des réacteurs particuliers pour réaliser cette opération. La seconde méthode de résolution consiste à former un couple de diastéréoisomères par réaction du mélange racémique avec un auxiliaire chiral optiquement pur. Les diastéréoisomères formés sont séparables par méthodes classiques (cristallisation, chromatographie...). La dernière variante de dédoublement fait intervenir la transformation sélective de l'un des deux énantiomères. C'est la résolution cinétique (chimique ou enzymatique). En fin de réaction, l'énantiomère n'ayant pas réagi ainsi que le produit issu de l'autre énantiomère sont aisément séparables. Dans cette catégorie, c'est la résolution enzymatique (ou tout autre processus biologique équivalent) qui est la plus appliquée industriellement. Il n'en reste pas moins que, dans des conditions biologiques, les deux énantiomères d'un produit désiré ne sont pas systématiquement accessibles en raison de la spécificité de nombreux systèmes biologiques.

« Chiral pool »

La seconde grande méthode consiste à réaliser une synthèse à partir de produits optiquement purs issus du « chiral pool » en maintenant la chiralité tout au long de la synthèse. A charge ensuite aux chimistes de trouver les réactions qui vont maintenir le niveau de pureté optique jusqu'à l'étape ultime d'obtention du produit chiral désiré,

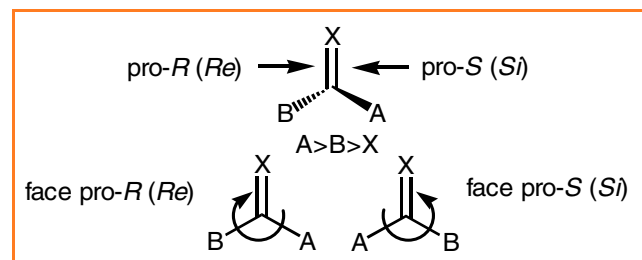


Figure 2 - Molécule à faces prochirales : la prochiralité d'une face est définie en classant d'abord les substituants selon la règle de Cahn-Ingold-Prelog (du plus volumineux au plus petit selon le numéro atomique des atomes liés au carbone central), puis en examinant le sens de rotation obtenu (*R* dans le sens des aiguilles d'une montre, *S* dans le sens contraire). La notation *pro-R* et *pro-S* est indépendante de la chiralité du produit majoritaire (*R* ou *S*) obtenu à l'issue de la transformation énantiosélective de tels substrats.

surtout si le schéma comporte la formation d'autres centres chiraux. Les précurseurs de telles synthèses sont issus de produits naturels (aminoacides, carbohydrates, terpènes, alcaloïdes...) ou de dérivés chiraux peu onéreux issus de l'industrie.

Prochiralité et auxiliaires chiraux : synthèse asymétrique

Les méthodes suivantes relèvent de la synthèse asymétrique sous différentes facettes. Pour réaliser une telle synthèse, le substrat doit être prochiral pour que l'on soit en mesure de créer un centre optiquement actif en appliquant l'une des conditions décrites ci-dessous. Le terme prochiral désigne le composé qui possède une double liaison (figure 2) ou un carbone tétravalent portant deux groupes géminaux chimiquement identiques (figure 3).

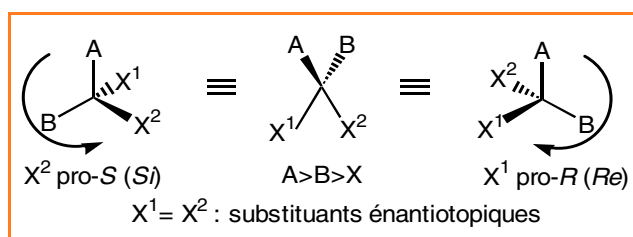


Figure 3 - Molécule à substituants énantiotopiques. En appliquant la règle des priorités mentionnée dans la figure 2 et en examinant le carbone central dans l'axe de la liaison entre ce carbone et l'un des deux groupes énantiotopiques, on en déduit la prochiralité du second. La notation *pro-R* et *pro-S* est indépendante de la chiralité du produit (*R* ou *S*) de réaction obtenu majoritairement par transformation de tels substrats.

Dans le premier cas, on comprend aisément que si on est en mesure de contrôler une addition sur l'une ou l'autre des deux faces prochirales, on obtiendra soit l'un soit l'autre des deux énantiomères. Il en est de même avec le composé portant deux substituants identiques énantiotopiques sur un même atome de carbone. Si on transforme sélectivement un substituant par rapport à l'autre, on aura formé préférentiellement l'un des deux énantiomères. Pour faire en sorte que des dérivés optiquement purs soient formés à partir de tels substrats, l'intervention d'une entité chirale est incontournable. Cette dernière peut être utilisée en quantité stœchiométrique ou catalytique.

Pour les réactions stœchiométriques, deux stratégies sont employées [1]. Il s'agit soit d'ancrer l'auxiliaire chiral sur le substrat de telle sorte que la réaction se fasse sélectivement sur l'une ou l'autre des faces prochirales pour les premiers, ou sélectivement avec l'un des deux groupes dans le second cas. En fin de réaction, l'auxiliaire chiral est libéré et éventuellement recyclé. On aura eu alors transfert de chiralité intramoléculaire. On peut également faire intervenir un réactif chiral qui opérera la transformation souhaitée sélectivement ; le transfert de chiralité est alors intermoléculaire.

Les états de transition : la clé de la synthèse asymétrique

Lorsque l'on envisage de réaliser une synthèse asymétrique, il est très difficile, *a priori*, de prédire le degré d'énantiosélectivité de la réaction appliquée. Toutefois, une

caractéristique bien spécifique est commune à toutes ces transformations. Il s'agit, à partir du substrat prochiral et du réactif chiral par exemple, de former deux états de transition diastéréoisomères, de géométries différentes, donc d'énergies libres différentes. On peut donc anticiper qu'ils seront formés en quantité différente. La formation de ces deux états de transition est soit sous contrôle cinétique (les deux sont formés à des vitesses différentes), soit sous contrôle thermodynamique (les deux sont formés selon l'équilibre thermodynamique), soit les deux simultanément. La décomposition de ces deux états de transition aboutit inévitablement, dans les trois cas, à des quantités inégales des deux produits stéréoisomères. Plus le contrôle que l'on aura été en mesure de réaliser en sélectionnant l'auxiliaire chiral le plus adapté sera effectif, plus la quantité d'un énantiomère par rapport à l'autre sera importante au terme de la réaction (d'où des puretés optiques plus élevées). Ainsi, une différence d'énergie de ces états clé de 2,7 Kcal/mol aboutira à la formation d'un mélange d'énantiomères avec une pureté optique de 98 %. Et c'est à ce niveau que réside toute la difficulté d'élaboration d'un procédé totalement énantiosélectif. En effet, pour produire un composé optiquement pur, cette différence doit être supérieure à 4 Kcal/mol [1].

Catalyse asymétrique

La catalyse asymétrique consiste à permettre ou à accélérer une transformation de chimie organique en la rendant de surcroît asymétrique grâce à un catalyseur qui porte l'auxiliaire chiral. Ce catalyseur chiral retrouve sa structure initiale en fin de réaction et est en mesure de réaliser un nombre parfois impressionnant de transformations énantiosélectives successives et en boucle à partir d'une très faible quantité d'auxiliaire chiral (par exemple > 500 000 rotations par unité de catalyseur). Le catalyseur chiral idéal que l'on cherche à mettre au point pour une réaction chimique donnée est celui qui sera en mesure d'allier la meilleure cinétique avec l'énantiosélectivité la plus élevée, en réalisant le plus grand nombre de cycles catalytiques [1-2]. Des catalyseurs, particulièrement efficaces dans ce sens, vont présenter des propriétés proches de celles des enzymes. On peut concevoir que pour une transformation donnée, de nombreux systèmes catalytiques, plus ou moins différents de par leur structure, puissent être des candidats potentiels. C'est d'ailleurs une réalité. Parmi les méthodes synthétiques d'introduction d'un centre chiral dans une molécule organique, la catalyse énantiosélective, qu'elle soit enzymatique ou chimique, est certainement une des méthodes les plus élégantes et attractives. Parmi ces deux variantes, c'est encore la première qui rencontre le plus de succès industriellement.

Les catalyseurs qui ont été conçus par des chimistes sont des acides chiraux, des bases chirales, des métaux finement divisés modifiés par un auxiliaire chiral (catalyse hétérogène asymétrique), des complexes organométalliques chiraux (catalyse organométallique homogène asymétrique).

Catalyse organométallique énantiosélective

En catalyse organométallique, c'est sur le centre métallique que va se faire l'activation du substrat, mais aussi parfois celle d'autres réactifs prenant part à la réaction de catalyse. L'auxiliaire chiral est généralement coordonné sur le centre métallique pour être en mesure de transmettre l'information

chirale le plus efficacement possible au cours de la réaction. Les règles citées précédemment concernant la différenciation d'états de transition diastéréoisomères constituent également la base de la stéréosélectivité de la réaction catalytique. La clé de l'énantiosélectivité est donc toujours de favoriser le chemin réactionnel qui procure le plus de différenciation au niveau des états de transition diastéréoisomères potentiels. Sachant que le cycle catalytique correspond à une suite de réactions élémentaires organométalliques qui possèdent chacune leur propre cinétique et sélectivité, on peut aisément appréhender le degré de complexité des systèmes que l'on se doit de maîtriser pour obtenir une induction asymétrique élevée. Malgré cette difficulté, de nombreuses synthèses catalytiques ont été réalisées avec succès en laboratoire. Certaines d'entre elles se font aussi à l'échelle industrielle. Pour mettre au point un catalyseur chiral organométallique, on se base sur un catalyseur achiral connu, en le modifiant par des ligands chiraux pour le rendre énantiosélectif, ou on crée de nouveaux systèmes. En raison de la complexité des systèmes et du nombre de facteurs à prendre en compte, l'élaboration d'un système catalytique est essentiellement empirique et basée sur le savoir-faire, la connaissance bibliographique et les nombreux « essais/erreurs » réalisés. Deux autres propriétés particulièrement attractives sont à porter au crédit de la catalyse et justifient l'engouement industriel actuel pour de tels procédés. Il s'agit du moindre facteur d'impact environnemental que possède la catalyse, associé à un potentiel important de productivité.

Auxiliaires chiraux : ligands de métaux de transition

Qu'en est-il des auxiliaires chiraux sur lesquels reposent l'aventure de la catalyse asymétrique ? Les premiers à avoir permis de rendre une réaction catalytique asymétrique sont certainement les bases de Schiff. En effet, la première réaction de catalyse énantiosélective reportée a été la cyclopropanation du styrène par le diazoacétate d'éthyle, réalisée en présence d'un complexe de cuivre modifié par une base de Schiff. Toutefois, la pureté optique en dérivé cyclopropanique était inférieure à 10 % de e.e. [2]. Peu de temps après, Kagan [3] en 1971 et Knowles en 1972, lors de leurs recherches sur l'hydrogénation asymétrique des déshydroamino acides, ont ouvert une brèche en élaborant les premières diphosphines optiquement actives. Il s'agit, respectivement, de la DIOP et de la DIPAMP [2] (figure 4). Depuis ces découvertes, les diphosphines et les ligands phosphorés en général occupent une place particulière en catalyse asymétrique et ont connu un développement

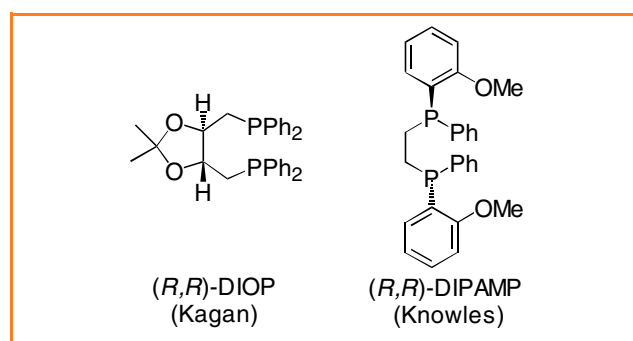


Figure 4 - Les deux premières diphosphines chirales.

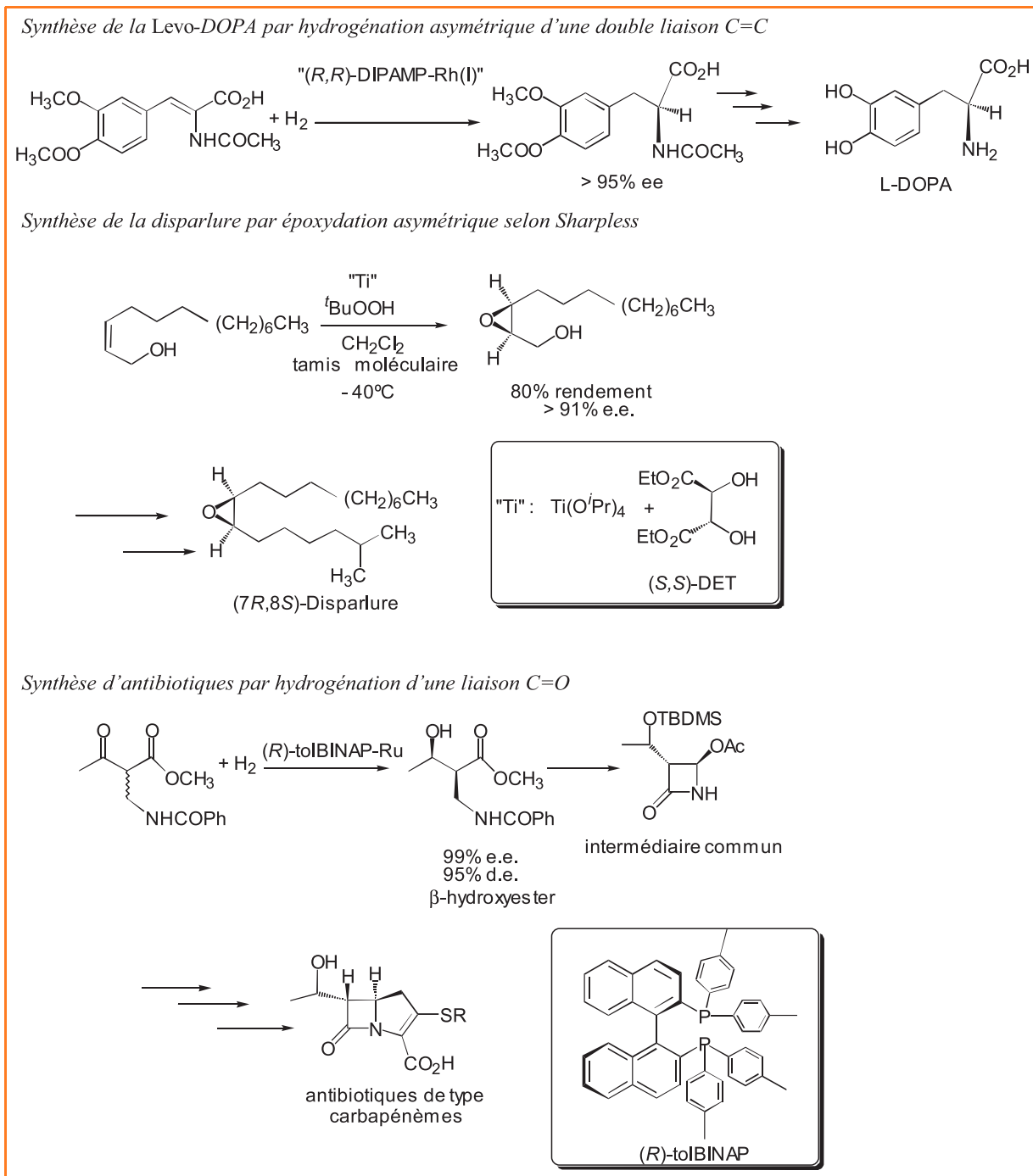


Figure 5 - Exemples d'applications de la catalyse énantiosélective [2].

exceptionnel. Dans ce contexte original extrêmement favorable, mais aussi grâce au potentiel de la réaction d'hydrogénation asymétrique elle-même, il n'est pas surprenant de constater que la première application industrielle de la catalyse énantiosélective ait été l'hydrogénation asymétrique pour la synthèse de la *Levo*-dopa, commercialisée dès le milieu des années 70 pour le traitement de la maladie de Parkinson (figure 5).

Les auxiliaires chiraux phosphorés ne sont pas les seuls à avoir été appliqués avec succès dans des réactions catalytiques énantiosélectives. Une autre découverte majeure a été l'époxydation asymétrique selon Sharpless des alcools allyliques catalysée par un système constitué de titane et de

tartrates [4]. Cette réaction est aussi pratiquée à l'échelle industrielle pour la synthèse d'une phéromone, la disparlure (figure 5).

Durant ces deux dernières décennies, les auxiliaires chiraux ont connu des développements particulièrement florissants. Ils présentent des structures moléculaires aussi diverses que les réactions catalytiques dans lesquelles ils sont appliqués (hydrogénation, isomérisation, hydroformylation, cyclopropanation, époxydation, hydroxylation, alkylation allylique, couplage C-C, réaction de Diels-Alder, réduction...). Les recherches sont menées sur deux fronts, de manière bien souvent parallèle. Le premier consiste à découvrir un système catalytique qui permette de passer

d'une transformation organique stœchiométrique que l'on peut qualifier de « classique » à une réaction catalytique. Pour le deuxième, il s'agit de trouver l'auxiliaire chiral le plus adapté à une réaction catalytique en particulier. Dès lors qu'une ébauche de piste est décelée, des efforts particuliers sont ensuite dévolus à l'optimisation du système catalytique pour le rendre le plus performant possible. Il arrive que des réactions catalytiques soient récalcitrantes dans le sens où la découverte d'un catalyseur qui permette d'atteindre des sélectivités et énantiosélectivités très élevées mais aussi de présenter des cinétiques intéressantes est particulièrement ardue. Cette situation est d'autant plus réelle lorsque l'on vise la mise au point d'un système qui soit en mesure d'être performant sur une large gamme de substrats de structures très diverses. Le professeur Noyori et ses collaborateurs ont été particulièrement créatifs dans ce sens. Un ligand de type BINAP, par exemple, est en mesure d'assister le ruthénium dans l'hydrogénation énantiosélective de très nombreux substrats cétoniques avec des énantiosélectivités très élevées (> 99 % de e.e.) (figure 5). C'est dans cette même équipe qu'un grand pas a été franchi grâce à la mise au point d'un système catalytique particulièrement performant pour la réaction d'hydrogénation de cétones non fonctionnalisées par transfert d'hydrure [5] (figure 6).

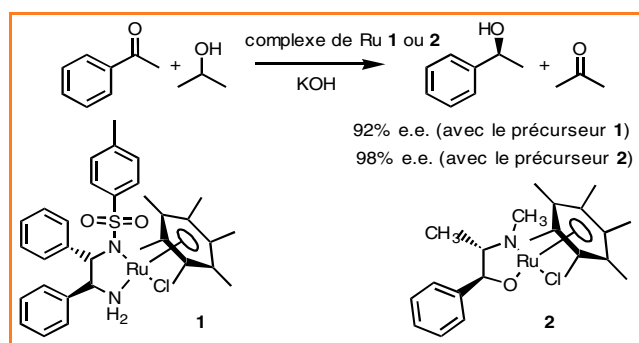


Figure 6 - Réaction d'hydrogénation de l'acétophénone par transfert d'hydrure. L'alcool isopropylique procure les atomes d'hydrogène nécessaires à la réduction. C'est une réaction apparentée à la réaction de Meerwein-Ponndorf. L'alcool isopropylique sert de réactif et de solvant.

Dans ce cas, c'est l'utilisation de diamines et d'amino alcools comme auxiliaires chiraux qui a conduit à la réussite. La liste des succès rencontrés par la catalyse énantiosélective est très longue et des énantiosélectivités totales ont été atteintes bien souvent. Il est des cas où la catalyse organométallique a permis de dépasser les systèmes biologiques. Un exemple est l'hydrogénation énantiosélective de la cétopantoyllactone où la sélectivité (e.e. > 97 %) dépasse celle de la levure de boulanger (e.e. = 72 %) [6] (figure 7).

Comme mentionné, les mécanismes intimes des réactions catalytiques ne sont pas toujours bien connus en raison des nombreuses étapes qui constituent souvent le cycle catalytique. La manière dont l'auxiliaire chiral transmet son information chirale au substrat au cours de l'étape

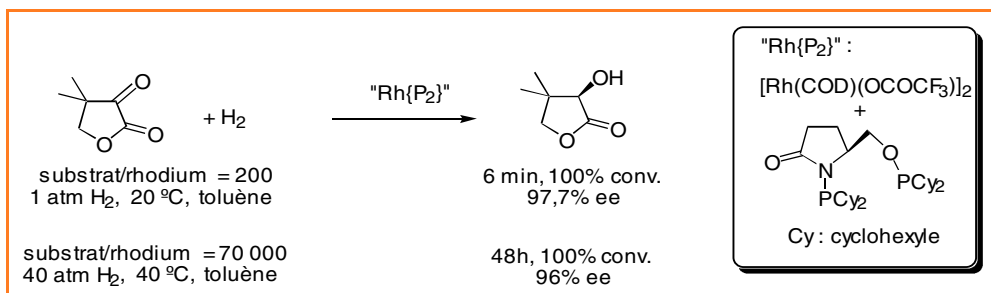


Figure 7 - Hydrogénation de la cétopantoyllactone.

catalytique décisive est aussi extrêmement difficile à cerner. Des modèles empiriques, parfois basés sur des observations spectroscopiques, servent souvent d'outils et sont exploités pour concevoir un nouveau ligand chiral ou en optimiser un autre qui a déjà permis d'atteindre un certain niveau d'énantiosélectivité. Il faut mentionner aussi que pour de nombreuses réactions catalysées asymétriques, le substrat interagit avec le centre métallique, non seulement par la fonction à transformer, mais également par un second site. Cette chélation permet de générer des effets bénéfiques aussi bien stériques qu'électroniques au niveau de la différenciation des états de transition. Actuellement, de très nombreux nouveaux systèmes catalytiques permettent de s'affranchir de cette chélation et on assiste à l'émergence de catalyseurs qui sont capables de transformer des substrats monofonctionnels, ce qui bien sûr élargit nettement leur potentiel d'application.

L'intérêt actuel suscité pour la catalyse énantiosélective est fortement lié à la floraison des auxiliaires chiraux. Mais elle n'est pas l'unique raison. En effet, des efforts particuliers sont aussi dévolus, d'une part, à des réactions bien ciblées pour lesquelles des développements sont pressentis jusqu'à un stade industriel. D'autre part, il est également essentiel de tout mettre en œuvre afin de cerner le potentiel d'un procédé particulier.

Conclusion

Depuis les débuts de la catalyse asymétrique, de très grands progrès ont été accomplis, aussi bien dans l'élaboration et la diversification des procédés que dans la compréhension des mécanismes des réactions, tout comme dans celle du mécanisme de transfert de l'information chirale. Le savoir-faire acquis permet à présent de mettre en place des stratégies pour la conception de systèmes catalytiques de plus en plus énantiosélectifs. Il y a bien sûr des découvertes essentielles qui ont marqué leur époque et sur lesquelles reposent les développements actuels, mais les recherches récurrentes et méticuleuses menées dans les laboratoires sont bien évidemment vitales pour l'avancée des connaissances dans ce domaine. Cette contribution est d'autant plus essentielle que les auxiliaires chiraux « universels » n'existent pas en tant que tels et que de nombreux espoirs reposent sur cette discipline pour ce qui est de futures exploitations. Les propriétés des catalyseurs créés en laboratoire rivalisent souvent avec celles des enzymes. Malgré cela, le porte folio industriel des réactions catalytiques asymétriques n'est pas très volumineux pour l'heure. Toutefois, de nombreuses sociétés chimiques de type PME exploitent maintenant cette approche pour la production, à façon, des molécules chirales qu'elles commercialisent. Ceci permet de présager un bel avenir pour

la catalyse énantiosélective en particulier, et pour la synthèse asymétrique en général, tant d'un point de vue fondamental qu'appliqué.

Références

- [1] Seyden-Penne J., Synthèse et Catalyse Asymétriques, Collection Savoirs Actuels, coédition CNRS/EDP Sciences, Paris, 1994.
 [2] Noyori R., Asymmetric Catalysis in Organic Synthesis, Wiley, New York, 1994.
 [3] Kagan H., Pour la Science, 1992, 172, p. 42.
 [4] Sharpless K.B., Chemtech, 1985, 15, p. 692.
 [5] Noyori R., Hashiguchi S., Acc. Chem. Res., 1997, 30, p. 97.

- [6] Roucoux A., Thieffry L., Carpentier J.-F., Devocelle M., Méliet C., Agbossou F., Mortreux A., Organometallics, 1996, 15, p. 2440.



Francine Agbossou-Niedercorn

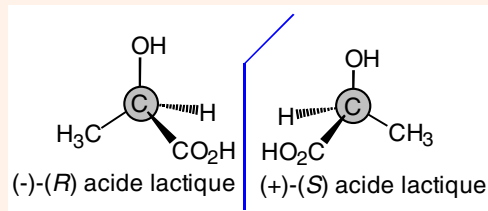
est directeur de recherche au Laboratoire de catalyse à l'École Nationale Supérieure de Chimie de Lille*.

* CNRS UMR 8010, ENSCL, C 7 BP 108, 59652 Villeneuve d'Ascq Cedex.
 Tél. : 03 20 43 49 27. Fax : 03 20 43 65 85.
 E-mail : francine.agbossou@ensc-lille.fr

La chiralité

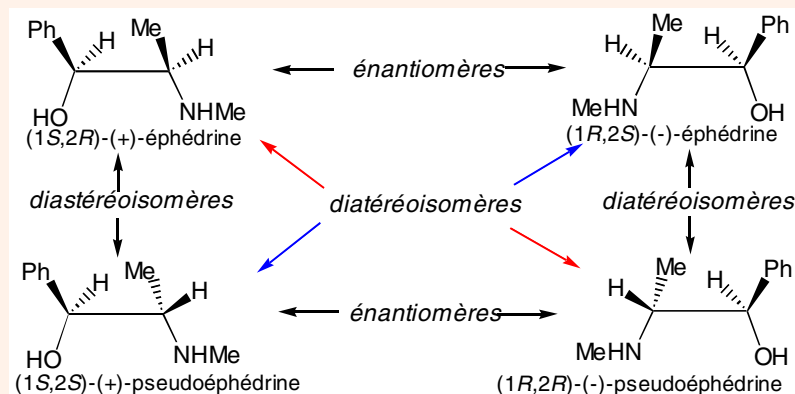
Il existe des molécules qui ne sont pas superposables à leur image dans un miroir. De telles molécules dévient le plan de la lumière polarisée, d'une part dans des directions opposées (à droite pour l'isomère *dextrogyre*, *d* (+) et à gauche pour l'isomère *lévogyre*, *l* (-)) et, d'autre part, avec la même amplitude. Ce sont des composés optiquement actifs. Si un composé chimiquement pur n'est constitué que de molécules d'un seul type, il est **optiquement pur**. Les deux édifices moléculaires, à savoir celui que l'on considère et son image, sont des énantiomères (figure A). Si un composé est constitué d'un mélange des deux énantiomères en proportions identiques, le composé ne dévient pas le plan de la lumière polarisée, il est **racémique**. Entre ces deux extrêmes, on peut chiffrer la **pureté optique** qui correspond au pourcentage d'excès d'un énantiomère par rapport à l'autre (dans le cas où, par exemple, la proportion de composé *R* est prédominante : excès énantiomérique = e.e = $[(R)-[S])/([R]+[S])\times 100$).

Figure A - Énantiomères de l'acide lactique basés sur la règle de Cahn-Ingold-Prelog (cf. légende figure 2).



La propriété de « non-superposabilité » d'un objet à son image dans un miroir est la **chiralité**. Les mains droite et gauche en sont une illustration parfaite à l'échelle macroscopique. D'ailleurs, le mot chiral vient du grec « *kheir* », main. Lorsque des molécules sont constituées des mêmes atomes reliés entre eux selon les mêmes séquences de liaisons et que leurs structures tridimensionnelles diffèrent, on est en présence de **stéréoisomères**. Les **énantiomères** ne sont que des stéréoisomères particuliers. L'étude de la structure tridimensionnelle des composés organiques, la **stéréochimie**, permet de définir la **configuration absolue** des molécules. Si une molécule possède plusieurs centres asymétriques, chacun d'entre eux peut exister sous l'une ou l'autre de ses configurations *R* ou *S*. Ceci conduit à la possibilité d'avoir de très nombreux isomères qui sont des énantiomères (non superposables à leur image dans un miroir) ou des **diastéréoisomères** (tous les autres) (figure B).

Figure B - Exemples de molécules énantiomères et diastéréoisomères : les éphédrines.



Les molécules diastéréoisomères possèdent des propriétés physiques et chimiques différentes. A l'opposé, les énantiomères possèdent des propriétés physiques et chimiques identiques. Toutefois, deux de leurs propriétés permettent de les différencier. Il s'agit, d'une part, de leur action opposée sur le plan de la lumière polarisée déjà mentionnée et, d'autre part, de la différence de vitesse à laquelle ils vont réagir avec une autre molécule chirale lors d'une réaction chimique. Cette deuxième propriété sera mise à profit en synthèse asymétrique qui consiste à préparer préférentiellement l'un des isomères optiques d'une molécule chirale.