

Dédoublément de racémiques

Manon LECONTE - ENS de Lyon

Dernière mise à jour : 6 juillet 2020

Merci à Arthur Lasbleiz, Solène Legrand et Bruno Sécordel pour leur précieuse aide.

Mots-clés : dédoublément, précipitation sélective, chromatographie chirale.

Niveau : L3

Pré-requis :

- Cristaux moléculaires [L1]
- Equilibres et rupture [L2]
- Molécules du fond chiral [L3]
- Chimie verte (principe, économie d'atomes) [L2]
- Chromatographie (CPV, HPLC, résolution, sélectivité) [L3]
- Interactions de faible énergie [L1-L3]

Bibliographie :

- Barbe, *La chimie expérimentale - 2. Chimie organique et minérale* [Niveau : *]
- Site de G. Dupuy, lycée Faidherbe (Lille)
- Caude, *Techniques de l'ingénieur*, P1470 v2
- Rouessac, *Analyse chimique*

Plan proposé

I - Dédoublément par précipitation sélective	2
A/ Dédoublément de l'acide phénylsuccinique	2
B/ Avantages et inconvénients de la méthode	2
II - Chromatographie chirale	3
A/ Formation de diastéréoisomères avant l'injection dans la colonne	3
B/ Formation de diastéréoisomères labiles dans la colonne	3
C/ Utilisation d'une colonne greffée par des molécules chirales	3

Introduction pédagogique

Le cours se place dans une séquence sur la stéréochimie en synthèse. Un premier cours fait des rappels sur la chiralité et introduit les molécules naturelles chirales (sucres et acides aminés). Ce cours constituerait le second de la séquence. Par la suite, les élèves étudieront des exemples de synthèses asymétriques, puis des méthodes de caractérisation des molécules chirales et de détermination d'un excès énantiomérique.

On décide de construire le plan autour des méthodes physiques de séparation des énantiomères d'un racémique, plus pratiques pour les élèves. On aurait également pu présenter les différentes stratégies de dédoublément : par formation de diastéréoisomères, par dédoublément cinétique ou par dédoublément cinétique dynamique (voir le cours de V. Gandon, uiv. PARIS-Sud).

Difficulté : comprendre que le dédoublément ne peut se faire que dans un environnement chiral, mais que la création d'un tel environnement n'est pas chose aisée.

Exemples de TD : analyse de documents sur des méthodes de dédoublément.

Exemples de TP : dédoublément de l'acide 2-phénylsuccinique.

Introduction

Deux énantiomères ont des propriétés physicochimiques semblables, excepté en milieu chiral. Ainsi, le (-)-limonène et le (+)-limonène ont des odeurs différentes, mais il est impossible de séparer un mélange racémique de ces énantiomères avec les méthodes de purification habituelles.

Définition – Dédoublément : séparation des deux énantiomères d'un mélange racémique.

Le premier dédoublément a été effectué en 1848 par Pasteur. Il exploita le fait que les énantiomères de l'acide tartrique cristallise en **conglomérats** (chaque cristal est énantiopur) dissymétriques. Il lui suffit alors de séparer manuellement les cristaux n'ayant pas la même orientation.

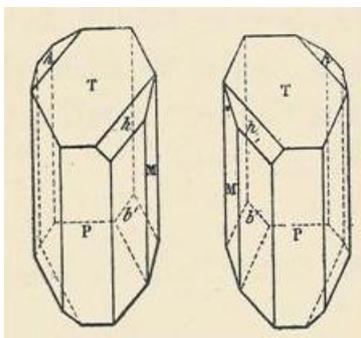


Figure 1 – Cristaux de tartrate de sodium et d'ammonium (**Source** : G. Dupuis). Le premier est dextrogyre et le second lévogyre.

Cependant, seuls 10% des racémiques cristallisent sous forme de conglomérats. Il faut donc trouver d'autres méthodes de séparation des énantiomères.

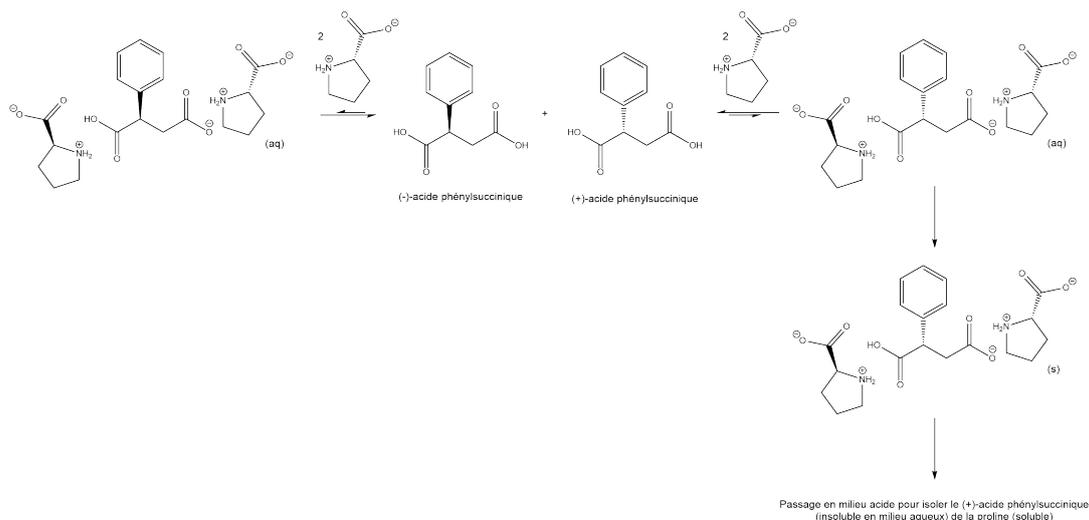
Objectifs – Identifier les différentes méthodes de dédoublément d'un racémique et comprendre leurs avantages et leurs inconvénients.

I - Dédoublément par précipitation sélective

A/ Dédoublément de l'acide phénylsuccinique

On peut envisager faire réagir un mélange racémique avec un **agent de dédoublément**, 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%.

B/ Avantages et inconvénients de la méthode

Cette méthode est simple à mettre en œuvre et peu coûteuse : l'agent de dédoublément est généralement un produit commercial (ici, la L-proline est issue du fond chiral et abondante).

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 dédoublément n'est généralement pas recyclé, ce qui représente une mauvaise économie d'atomes.

II - Chromatographie chirale

Il est possible d'utiliser la chromatographie pour dédoubler des racémiques. L'avantage de cette technique est qu'on peut avoir accès à la qualité de la séparation en considérant le chromatogramme.

Pour permettre la séparation des énantiomères, il est nécessaire d'introduire un agent chiral dans le procédé. Il existe alors trois types de chromatographies chirales.

A/ Formation de diastéréoisomères avant l'injection dans la colonne

Tout comme la méthode de précipitation sélective, on fait réagir le racémique avec un agent de dédoublément. Le mélange de diastéréoisomères ainsi formé est séparé sur une simple colonne de chromatographie en fonction de leurs propriétés physiques : CPV si composés volatiles, HPLC sinon.

Le choix de l'agent de dédoublément est important car il faut que les diastéréoisomères aient des interactions différentes avec la colonne pour que la résolution de la séparation soit satisfaisante (voir la figure 4 du *Tech Ingé* (p. 8)).

Les inconvénients de cette méthode sont les mêmes que ceux de la précipitation sélective, puisqu'il faut en sortie de colonne récupérer les énantiomères à partir des diastéréoisomères.

B/ Formation de diastéréoisomères labiles dans la colonne

Il est également possible de dissoudre un agent de dédoublément dans la phase mobile, si elle est liquide. Pour cela, on a recours à de grandes quantités de cet agent. On forme alors un mélange de diastéréoisomères labiles, ce qui signifie qu'ils peuvent facilement redonner les énantiomères correspondant car la liaison créée est de faible énergie (liaison H, interactions de van der Waals, interactions hydrophobes).

On réduit ainsi la quantité de diastéréoisomères en sortie de colonne, ce qui maximise le rendement des traitements pour retrouver les deux énantiomères. L'inconvénient de cette méthode est les grandes quantités de l'agent de dédoublément utilisées, qui ne sera pas forcément recyclé par la suite.

C/ Utilisation d'une colonne greffée par des molécules chirales

Le dernier type de chromatographie chirale est la chromatographie sur colonne dont la phase stationnaire est greffée par des molécules chirales. La différence de temps de

réretention s'explique par la différence d'affinité entre les deux énantiomères et le greffon chiral.

Il existe une multitude de greffons pour les colonnes, mais on retiendra deux types de greffons :

- les greffons dipeptides, pour la séparation de dérivés d'acides aminés (méthode historique, 1^{re} séparation en 1966). Il se forme ainsi des liaisons hydrogène entre le greffon chiral et les énantiomères, ce qui conduit à des diastéréoisomères conformationnels. Ce greffon est utilisable pour tout type de chromatographie (CPV, HPLC, ...);
- les greffons de type cyclodextrines (CD), pour la séparation d'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.

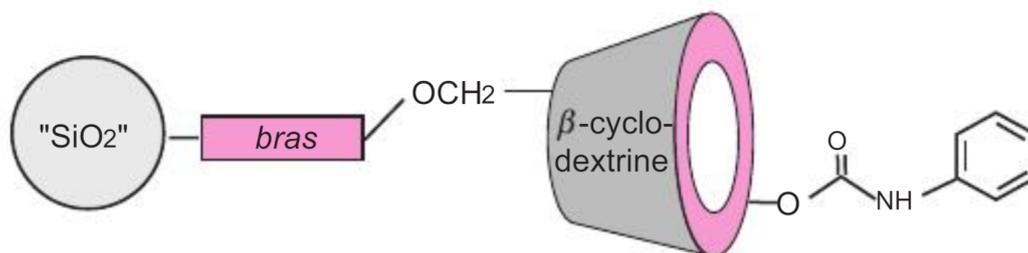


Figure 2 – Greffon de type cyclodextrine (ici substituée par un groupement carbamate) (Source : Rouessac (p. 89)).

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. Il est difficile de prévoir quel greffon permettra la meilleure séparation dans la colonne. Ceci implique d'avoir de nombreuses colonnes greffées au laboratoire, mais cela représente un coup très important. Il s'agit de la méthode de dédoublément la plus coûteuse. De plus, 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

Il existe plusieurs méthodes de dédoublément de racémiques. On a présenté dans ce cours la précipitation sélective utilisant un agent de dédoublément, qui a l'avantage d'être peu coûteuse mais de nécessiter de nombreuses étapes de traitement. On a également présenté la chromatographie chirale qui introduit de la chiralité avant l'entrée de la colonne, dans la phase mobile ou comme greffons de la phase stationnaire. Cette technique offre de meilleurs rendements de séparation, mais est généralement beaucoup plus coûteuse.

Le dédoublément de racémiques n'est généralement pas la meilleure stratégie de synthèse. A moins que l'on est besoin des deux énantiomères séparément - ce qui est très rare -, le rendement de cette étape est au maximum de 50%. En synthèse totale, on privilégiera donc la synthèse asymétrique, dont le rendement n'est plus borné à 50% et offrant une grande stéréosélectivité et nécessitant beaucoup moins d'étapes de traitement.

Remarque – Une dernière voie de dédoublément est la cristallisation, plus complexe à comprendre en L3, et décrite dans *Molécules chirales - Stéréochimie et propriétés* d'A. Collet.