

LC 36 - Dedoublement d'un racémique

Niveau L3

Prerequis

- * Stereochimie
- * Enantiomeres / diastereoisomere
- * Diagrammes binaires / ternaires
- * Chromatographie

Bibliographie

- * Collet

Introduction pédagogique

- * Cours de niveau L3 dans une séquence sur la stéréochimie en chimie organique
- * Ce cours vient après une leçon sur la stéréochimie statique et sur la stéréosélectivité
les élèves sont donc familiers avec les énantiomères, les diastéréoisomères et leurs propriétés
- * Le but de ce cours est de faire comprendre pourquoi on cherche à obtenir un énantiomère pur et comment l'obtenir à partir d'un mélange
- * Dans cette leçon on a fait le choix de parler de dédoublement par cristallisation, on aura par sa besoin que les élèves soient familiers avec les diagrammes binaires et ternaires
- * On introduira des notions nouvelles qu'on définira correctement par l'élève
- * Ce sera une leçon plutôt orientée théorie ou on ne s'appuiera pas sur beaucoup d'exemples avec des molécules, le but ici est de bien faire comprendre les concepts à l'élève,
- * La grande difficulté va être de bien comprendre les différences entre chaque méthode, ses avantages et inconvénients
- * On terminera la leçon par l'utilisation d'agent de dédoublement pour évoquer le problème de la perte de rendement, qui nous permettra d'arriver sur la Synthèse asymétrique qui sera le cours suivant
- * TD : Module cinétique de dédoublement
- * TP : dédoublement du lind avec $\text{Ni}(\text{en})_3$
- * Doc : Catastrophe des racémiques en chimie

Introduction

- * En chimie organique on va chercher à synthétiser des produits à haute valeur ajoutée, comme par exemple des médicaments
- * Et vous avez vu que très souvent on obtient un mélange racémique à la fin d'une synthèse (projo)
- * Or dans le corps certains récepteurs sont chiraux, et les deux énantiomères n'ont pas forcément le même effet (projo)
 - ↳ Limonène : (R) odor d'orange
(S) odor de pin $\Rightarrow$ pas très grave
 - ↳ Thalidomide : (R) : anti-vomitif pour femme enceinte
(S) : tératogène

$\Rightarrow$ Là c'est beaucoup plus grave.

- * Dans l'industrie pharmaceutique 5 des 6 molécules les plus vendues sont des énantiomères purs (projo)
- * On appelle $\left\{ \begin{array}{l} \text{l'eutomère l'énantiomère actif} \\ \text{le diastomère l'autre énantiomère} \end{array} \right.$

$\Rightarrow$ Il faut réussir à obtenir un énantiomère seul pour éviter les problèmes comme la thalidomide

- * On se place dans le cas où on a obtenu un mélange d'énantiomères et on va chercher à les séparer

Objectif : Connaître les méthodes pour séparer 2 énantiomères

Transition : On va déjà commencer par voir la première séparation réalisée qui se base sur des méthodes physiques

I. Methode physiq

A. Dedoublement spontané

* En chimie quand on separe des enantiomeres on parle de autodoublement racémique

* Le premier exemple a été donné par Pasteur en (1848) qui arrive à separer les deux enantiomeres de l'acide tartrique

↳ Les deux enantiomeres ne cristallisent pas de la même façon

↳ separation des cristaux à la main

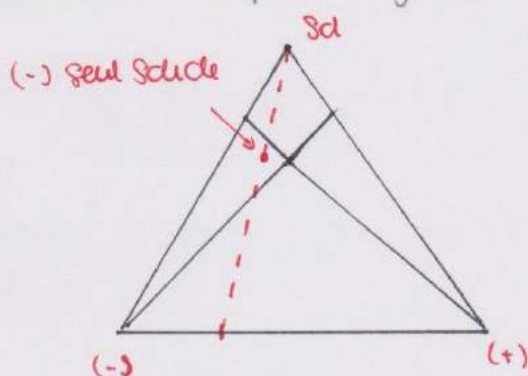
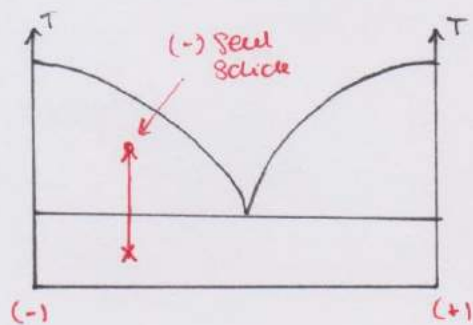
* Mais ceci n'est possible que pour peu de composés, en effet, cela ne represente que 5 à 10% des produits

* On appelle ces composés des conglomerats, ils cristallisent sous formes de 2 cristaux différents (projo)

* On peut regarder les diagrammes binaires et ternaires pour ces composés, cela va nous permettre de comprendre plus en profondeur (projo)

* Si on a un mélange racémique on va faire cristalliser l'eutectique, si on peut separer les cristaux à la main c'est parfait, si non on aura un saucis

* Si on a un mélange plus riche d'un enantiomere, on peut en faire cristalliser un seul

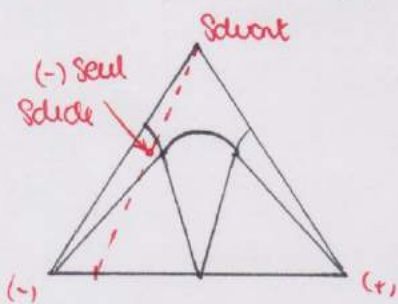


Transition : Dans ce cas on peut "facilement" obtenir les deux enantiomeres, mais on a dit qu'ils ne representent même pas 10% des cas

↳ les 90% restent ?

B. Cas des racémiques vrais

- * Dans 90 % des cas le mélange est ce qu'on appelle un racémique vrai
- * Si on regarde les diagrammes binaires et ternaire, on voit apparaître une nouvelle zone (projo)
- * Dans cette nouvelle zone on a un composé solide racémique qui contient des molécules de chaque énantiomère, on ne peut plus les séparer à la main.
- * Si on est dans la zone où on a le solide racémique on ne peut rien faire directement
 - ↳ il faut trouver un moyen de sortir de cette zone
- * Une fois qu'on en est sorti on peut faire de la cristallisation par avoir le produit voulu



- * Pour ce genre de cristaux il faut pouvoir briser la symétrie, mais aussi connaître le diagramme binaire

Transition : Comment peut-on faire ?

II - Methode chimie

A- Chromatographie chirale

- * Pour pouvoir separer deux enantiomeres on peut utiliser des methodes de chromatographie avec des phases stationnaires chirales
- * Les deux enantiomeres ne vont pas avoir les memes interactions avec la phase stationnaires
 - ↳ permet la separation
- * Projo : dans cet exemple on peut voir que la HPLC nous permet de bien separer les deux enantiomeres de l'acide Mandelique
- * On peut faire ça avec des colonnes au laboratoire mais on ne va pas separer de grandes quantités
 - ↳ on pourra obtenir des petites quantités qui nous permettront de tracer les diagrammes binaires
- * Industriellement on utilise la chromatographie SNB (Simulated Moving Bed) Video
 - ↳ cela nous permet d'obtenir un enantiomere pur,

Transition : On a trouve une methode pour faire un dedoublement racémique, mais dans la partie precedente on parlais de briser la symetrie, comment pourrait on faire

B. Passage par des diastereoisomeres

* Comme vous le savez deux diastereoisomeres ont des proprietes differentes et cela va pouvoir nous servir de 2 facons

① * On va faire reagir le melange racémique avec un composé énantiopur qu'on appelle alors un agent de dedoublement

↳ il doit être énantiopur (souvent produit naturel)

↳ la forme du diastereoisomere et le retour à l'énantiomère doit être facile

② On va rompre la symetrie du systeme $\Rightarrow$ changement des diagrammes (projo)

↳ au debut on enrichit $\Rightarrow$ on sort de la zone ou on ne peut pas separer

③ Sinon avec de la chance les diastereoisomeres ont des proprietes de (projo)

solubilité ou des temperatures d'ebullition differentes pour les separer par precipitation selective ou distillation

↳ en fait ensuite la reaction inverse et on obtient notre produit

* Cette methode de monde de trouver le bon agent de dedoublement

↳ on a de plus perte de rendement a cause des multiples etapes

Conclusion : Le dedoublement de racémique est extremement important en chimie, surtout dans l'industrie pharmaceutique

Mais c'est quelque chose de complexe avec un petit nombre de methodes qui ont chacune leur avantages et inconvenients

↳ le but etant des les obtenir purs, avec le meilleurs rendement et au moindre cout

* On verra au prochains cours qu'une methode pour sauter ces etapes est de faire la synthese d'un seul énantiomère