

LC 30 Dédoublément d'un racémique

Plan :

I. Utilisation d'agents de dédoublements

- A – Formation de diastéréoisomères covalents
- B – Formations de sels diastéréoisomères

II. Dédoublément cinétique

- A –
- B –
- C –

III. Dédoublément par chromatographie

- A –
- B –
- C –

Niveau : L3

Prérequis :

- stéréochimie statique (stéréodescripteur, différents type de chiralités[hélicoidale !])
- Stéréochimie dynamique (stéréosélectivité, excès énantiomérique je vois pas pourquoi l'ee c'est dans stéréochimie dynamique))
- Chromatographie (sur colonne)
- Cinétique chimique
- profil réactionnel (macro avec delaG)
- Catalyse enzymatique

Biblio :

Collet

Clayden

https://personalpages.manchester.ac.uk/staff/T.Wallace/20412tw2/chem20412_stereo_Lect6.htm

Girard p118 (cpx de Ni)

Drouin manip p399 (dédoublément cinétique) et globalement les manip 106 à 108

Toda, enantiomer separation

Intro péda:

Choix pédagogique : on ne parlera pas du dédoublement par cristallisation, d'une part car les conglomerats ne concernent que très peu de cas (5%) ils seront mentionnés en intro car c'est l'exemple historique de Pasteur ; et d'autre part parce que quand on a des racémiques vrais ; et qu'on a un mélange racémique, on peut pas les séparer par cristallisation sans enrichir le mélange → c'est un peu en dehors de la

leçon dédoublement d'un racémique à mon goût, en considérant la définition IUPAC de dédoublement (resolution : separation of a racemate into the component enantiomers)

Autre choix pédagogique : le choix de placer au niveau L3 pour deux raisons, qu'ils aient une vision un peu plus large des techniques expérimentales dont on dispose pour séparer/caractériser des mélanges, comme la chromato sur colonne (j'faisais des colonnes en L2 moi) j'aurais plutôt que c'est l'affinité qu'il peut exister entre molécules chirales qui sera différentes pour les élèves, différentes forces intermoléculaires aussi une occasion de rappeler ces notions sur lesquels reposent les chromatographies d'adsorption. Et deuxièmement, en L3 la stéréochimie va constituer un grand thème de l'année, qu'on va parcourir en commençant par la stéréochimie statique, puis dynamique, puis les techniques de séparation et de caractérisation de mélange de stéréoisomères, pour enfin ouvrir sur la synthèse asymétrique. → Cette leçon s'inscrit bien dans cette continuité.

En L2 ces notions de chiralité, sélectivité sont vues mais sur un aspect plutôt théorique, ici on va voir un aspect un peu plus appliqué

Une difficulté de cette leçon est la grande variété de techniques utilisables, et qui ne marchent pas dans tous les cas !

TD : détermination d'ee, à partir d'un spectre rmn ou d'un chromatogramme ; exercice de cinétique sur un dédoublement cinétique ;

TP : Dédoublément du BINOL (orga) ou d'un complexe de Nickel (inorga) [Girard p118]

Intro :

Lors de la synthèse d'un produit chimique, (*acide mandélique ?*) il arrive qu'on forme un mélange racémique ; c'est-à-dire un mélange équimolaire (« 50/50 ») de chaque énantiomère

Cette leçon va porter sur le dédoublement d'un mélange racémique : **définition** : séparation des deux énantiomères d'un mélange racémique *avec récupération d'au moins un des deux énantiomères*.

Pourquoi on veut faire cette opération dans un premier temps ?

On s'intéresse notamment au dédoublement dans l'industrie pharmaceutique depuis la crise sanitaire de la thalidomide : on a découvert que parmi le mélange racémique qui était distribué en tant que médicament qu'un énantiomère de la Thalidomide était un médicament anti-vomitif ; alors que l'autre à des effets teratogènes (diapo) → intérêt à dédoubler et tester les deux énantiomères de molécules pharmaceutiques

On rappelle que deux molécules énantiomères sont des isomères qui sont images l'un de l'autre dans un miroir, mais non superposable. Deux énantiomères ont les mêmes propriétés physiques et chimiques, mais peuvent avoir un effet différent en milieu chiral.

Deux énantiomères sont donc difficile à séparer ! De plus si on dédouble un mélange racémique alors que l'on souhaite obtenir un seul des deux énantiomères, cela signifie que l'on perd 50% du brut.

Historiquement, Pasteur a été le premier à remarquer que des cristaux de tartrate (diapo) formaient des cristaux différents ! en les triant à la main, il a réalisé un dédoublement. Sauf que le cas où les deux énantiomères forment des cristaux différent est rare (concerne 5% des composés) on va donc voir comment on fait dans le reste des cas.

Objectif(s): - Comprendre l'intérêt et les différentes méthodes de dédoublement d'un racémique

I.A —

Une première stratégie à laquelle on peut penser : transformer ce mélange d'énantiomères en mélange de diastéréoisomères qui eux ont des propriétés physico-chimiques différentes, et qu'on peut donc séparer par des méthodes usuelles : précipitation, distillation, ou chromatographie

On va d'abord considérer des diastéréoisomères covalents, on va donc faire réagir notre mélange racémique d'énantiomères avec cette espèce appelée agent de dédoublement.

Un bon agent de dédoublement doit respecter certaines conditions : il doit être énantipur **juste énantio-enrichis d'après Nathan !** (pour ne former que deux et pas 4 diastéréoisomères !), et la formation du diastéréoisomère doit être réversible car on veut récupérer l'énantiomère à la fin !

Vous connaissez une réaction très classique de réaction réversible : l'estérification. Par exemple (clayden p399) si on veut séparer des énantimères comportant des fonctions alcool, on peut l'estérifier, séparer les ester par des méthodes classique de séparation comme une colonne de chromatographie classique. On montre la réaction d'estérification au tableau (faire un exemple avec le – menthol par exemple sur l'acide mandélique ou bien sur l'alcool en question à partir d'énantiopur de l'acide mandélique).

Comment on sait qu'on a bien séparée ? On fait la saponification et on mesure le pouvoir rotatoire.

(voir article Whitesell) ; dans l'article on part d'un mélange racémique de hexane diol et on obtient à la fin $[\alpha]_D = -34.3^\circ$ (c 10, CHCl₃) ; or d'après sigma, pour un produit énantipur : $[\alpha]_D = -35.1^\circ$ une pureté optique de 97% = ee de 97% ; pureté optique = $[\alpha]_{\text{mesuré}} / [\alpha]_{\text{max}}$ et comme « l'excès de rotation » est du à l'excès d'énantiomère, cette pureté optique = ee **[pas vrai que ee=po ? voir girard p 123 ; voir Collet]**

Je pense que c'est important de faire le calcul justement pour faire la distinction entre pureté optique et excès énantiomérique.

Avantages de cette méthode : pas difficile à mettre en œuvre, c'est de l'orga ! et on peut atteindre de hautes puretés énantiomériques ; mais cela repose sur la pureté de l'agent de dédoublement → on prend parfois des espèces qui sont naturellement énantipures comme le menthol par exemple.

Inconvénients : estérification → nombre de substrat sur lequel on peut utiliser cette méthode est restreint... (pb de rendement aussi je dirais déjà qu'on avait un 50/50... et y'a d'autres réactions je pense que les esterifications du peut faire des amides etc...)

Tr : Et pour les substrats ne pouvant pas prendre part à une telle réaction ? Une méthode un peu plus générale consiste à former des sels (Sans création de liaisons covalente ca se fait aussi j pense que c'est mieux l'estérification n'est pas la méthode universelle de dédoublement racémique^^)

I.B —

(Ex : sels de cpx de nickel, manip girard p118)

Schéma de la synthèse du girard sur diapo

On présente les deux complexes formés : chiralité hélicoïdale. On forme des sels par une réaction acide/base et on joue ensuite sur une différence de solubilité entre ces deux sels pour les séparer par filtrations successives.

Cet exemple montre une méthode plus générale, avec une séparation qui est plus facile à mettre en œuvre sur de larges quantités comparé à une colonne. ; De plus elle s'applique à bien plus d'espèces !

Inconvénients : les sels de diastéréoisomères peut interagir entre eux pour former des composés d'addition ou des sels doubles qui précipitent → perte de rendement

Partie bonus : Cycle de dédoublement-racémisation

Le diastéréoisomères perdus est mis en milieu acide pour être épimérisé. On peut ainsi recommencer le processus de dédoublement ensuite pour avoir un rendement proche de 100 %.

Cette méthode est applicable pour de rare cas où la racémisation est possible.

→ *Ex sur wikip* : https://en.wikipedia.org/wiki/Chiral_resolution (Chiral derivatizing agents)

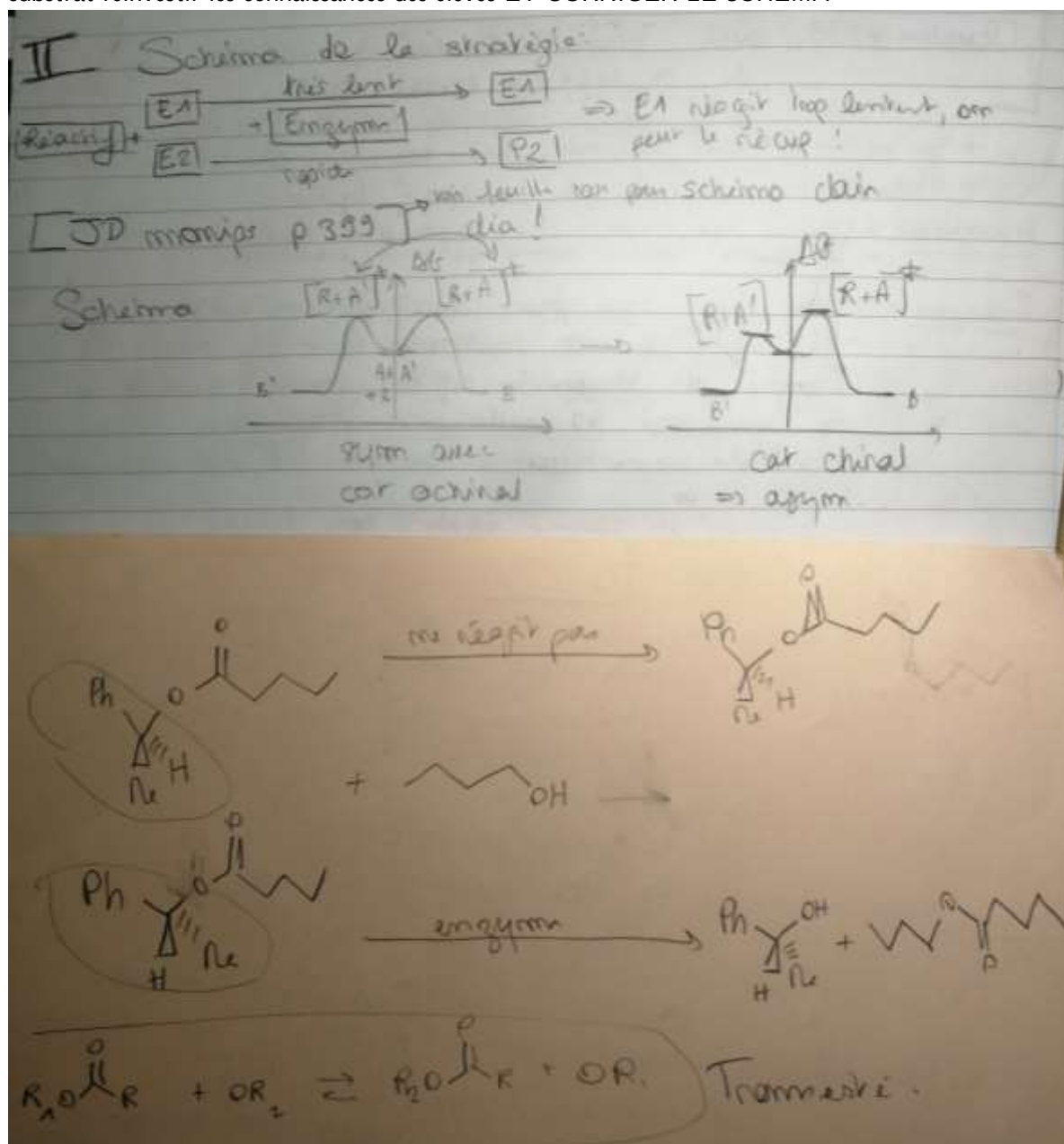
→ *OU ex de Dylan : acide mandélique + éphédrine ; Drouin manip ou ICO p92)*

Tr : *On a vu qu'en faisant réagir un mélange racémique on pouvait former des espèces qui pouvaient ensuite être séparées. Mais on a en fait supposé que les réactions se faisaient avec la même cinétique, et c'est pas toujours la cas → on peut exploiter cela pour réaliser un dédoublement cinétique*

II.A –

JD manip p399

Faire un schéma de la stratégie (si on fait des diag macro pas d'abscisse !) Parler de complexe enzyme substrat reinvestir les connaissances des élèves ET CORRIGER LE SCHEMA



On met en jeu ici des catalyseurs chiraux, comme les enzymes, qui en tant qu'espèce chirales vont se comporter différemment avec les deux énantiomères (on peut évoquer le modèle clé-serrure, mais pour des L3 c'est peut-être les prendre un peu pour des terminales)

Avantage : si les vitesses sont vraiment différentes, très bonne pureté et en une étape ! par contre précédemment on avait mini 3 étapes : formation des diastères, séparation, et clivage

De plus, cette méthode est assez versatile en terme d'objectif : si on laisse réagir peu de temps, on aura une haute pureté mais un faible rendement, si on laisse plus longtemps, la pureté diminue mais le rendement augmente. On peut donc adapter les conditions à nos besoins.

Cependant, il faut trouver une enzyme appropriée, donc à nouveau c'est une méthode très spécifique. De plus un certain travail d'optimisation est nécessaire pour savoir quand stopper la réaction et avoir le meilleur ratio pureté/rendement

Tr : Même si cette dernière méthode n'implique qu'une étape, toute étape de réaction et de traitement entraîne invariablement des diminutions de rendement ... l'idéal serait de pouvoir séparer les deux énantiomère directement à partir du brut ... et c'est possible ... avec une colonne de chromato chirale !

III. A

(Toda enantiomer separation p301 ;p305)

Schéma de principe : interaction réversible entre le racémique et la phase stationnaire chirale; En fait on forme de manière transitoire un diastéréoisomère au sein de la colonne.

La phase statio peut être constituée de groupes chiraux greffés sur des phases stationnaires « classique » comme de la silice ; mais elles peuvent vite devenir très cher ! → on peut utiliser une fois de plus la chiralité d'espèce naturelles comme les sucre : on peut utiliser la cellulose qui est un polymère de glucose comme phase stationnaire bien moins coûteuses que les premières, mais qui ne marchent pas tout le temps ...

La qualité de la séparation dépend de la différence d'interaction entre les deux énantiomères et la phase statio ;

→ on définit de facteur de séparation $\alpha = \frac{t_2 - t_0}{t_1 - t_0}$ avec t_0 le temps de passage d'une sp non retenue par la colonne (ex le solvant, tout premier pic du chromatogramme) ; et t_1 et t_2 les temps de passage des deux énantiomères (deux autres pics sur le chromato)

<https://www.knauer.net/en/chiral-separation-of-mandelic-acid/a486> (adresse pour télécharger un chromatogramme on voit que deux pics ???)

On peut calculer le facteur de séparation (avec le toute petit pic du début comme t_0 on retrouve à peu près la valeur annoncée ...)

Avantage : si le facteur de séparation est bon, on a une séparation efficace en une étape de traitement, sans perte de rendement, et on récupère les deux énantiomères intouchés !

Inconvénients, phases statio chères, technique principalement analytique ; pas du tout adaptable à grande échelle.

Conclusion :

On a vu différentes méthodes de dédoublement, qui est très utile dans le domaine pharmaceutique dans la mesure où l'on veut activement obtenir les deux énantiomères et les séparer pour pouvoir les tester séparément. Une fois qu'on sait quel énantiomère est actif, pour obtenir de meilleurs rendements sans avoir à déployer tout l'arsenal qu'on a montré, on imagine ensuite une nouvelle voie de synthèse asymétrique où l'on va s'attacher à inclure des réactions énantiosélectives, et des réactifs énantio-purs par exemple.

Ouverture : Utilisation du fond commun chiral en synthèse.

Questions :

- Est-ce que on peut se passer de dédoublement racémique avant le niveau L3 ?
- C'est quoi l'excès énantiomérique ? Pourquoi on utilise cette notion ? Pourquoi pas raisonner en ratio ? Pour quantifier un écart par rapport au racémique
- C'est quoi la pureté optique ? Pouvoir rotatoire du mélange sur pouvoir rotatoire de l'énantiomère en question en solution pur dans les mêmes concentration.
- Comment c'est possible d'avoir des complexes énantiomères ? C'est quel type de chiralité ? Stéréodescripteur ?
- Pour l'aspartame ou l'ibuprofène, c'est fait industriellement ? Ibuprofène non car l'autre énantiomère n'est pas mauvais c'est un racémique dans le commerce l'aspartame un seul des énantiomères a un pouvoir édulcorant
- Aspartame synthétisé à partir de quoi ? Tosoh et DSM phénylalanine + acide aspartique.
- Quand est-ce qu'on a besoin de faire le dédoublement ?
- Quelle technique choisir suivant la situation ?
- Dédoublement par distillation possible ? Pourquoi on a 2 phases solides alors ?
- La thalidomide est toujours utilisée en tant que médicament ? non il se racémise dans le corps.
- Structure de la cellulose expliquant la chiralité Enchaînement de glucose
- C'est quoi le modèle clef/serrure ?

Commentaires :

* Relire tout ce qui concerne les diagrammes ternaires ; le cours de L.Guy