

LC : Mécanistique

II : Méthode d'accès à des composés énantiomériquement enrichis.

introduction pédagogique

voies : L3

époques :

- Mécanismes réactionnels (L1) : S_N1 , S_N2 ...
 - Cinétique chimique : Loi de Van't Hoff, molécularité, acte élémentaire (L1)
 - Critique formelle (L1)
 - notions de thermochimie (L2)
 - énergie d'activation, loi d'Arrhenius, théorie de l'état de transition (L4)
 - Intermédiaire réactionnel, complexe activé (L2)
 - Stéréochimie (L1 - L2)
- Chimie organique (L3)

Practiques

- Formuler en cours / appliquer des outils ou en L1 pour faire étude de phénomènes plus complexes, intégrer tous les domaines de la chimie.
- d'étude de la stéréochimie est toujours en ~~pratique~~ exercice complexe à la fois du point de vue du vocabulaire et dans la représentation des phénomènes et des réactions
- Bien différencier les aspects cinétiques et thermodynamiques.

séquence pédagogique : Cette façon arriverait en fin de chapitre lors l'étude de mécanisme dans les cours de stéréochimie. 2 sont des aspects parrés de la chimie organique.

Activités complémentaires

- TD : exercice sur le diastérotisme ariétal que par utilisation d'enzyme dans la synthèse d'acides aminés.
- TP : → méthodes de résolution d'un mélange racémique :
Déplacement des binaphtol

⚠️ Ce n'est pas une méthode dont on a parlé ici → précipitation d'un des composés.

- TP : synthèse énantioselective de efedracét

Objectifs

- que les deux comprennent comment séparer des énantiomères.
Les + méthodes et les diff. cultes associées.
- présenter et illustrer le ariétal que se dit une organe.

Introduction

on parle à tous et à toutes, aujourd'hui nous allons continuer notre étude des mécanismes chimiques et on va revenir sur quelque chose que vous avez déjà vu: la stéréochimie.

avec nos connaissances nous savons qu'il est possible de former à la fois des diastéréoisomères ou des énantiomères lorsque l'on réalise des synthèses impliquant la formation de nouveaux sites chiraux.

Les énantiomères sont des molécules avec des propriétés physiques identiques excepté le signe de leur pouvoir rotatoire. Ils sont particulièrement difficiles à séparer. En effet, les méthodes "classiques": distillation, évaporation ne permettent pas nous aider à séparer ces.

En fait, la séparation d'énantiomères est fondamentale. En effet, souvent, l'activité biologique des molécules dépend de leur configuration.

On peut citer quelques exemples connus:

- Limonène: (+)-limonène odeur orange
(-)-limonène, menthe poivrée

Dans ce cas, un mélange peut ne pas être efficace, voire même peut être particulièrement onéreux.

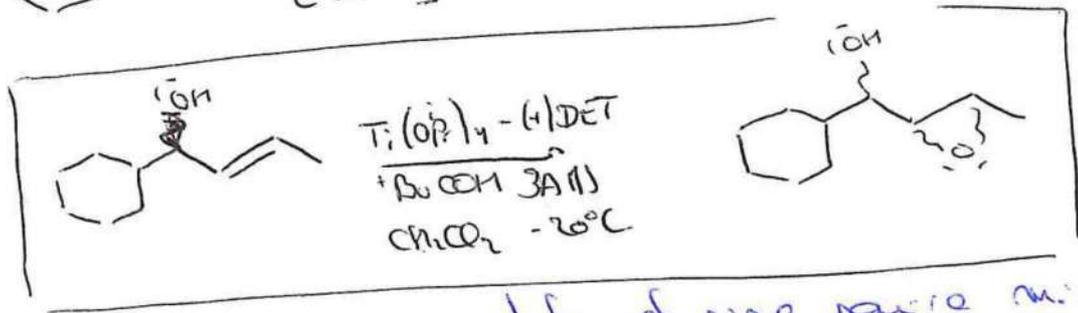
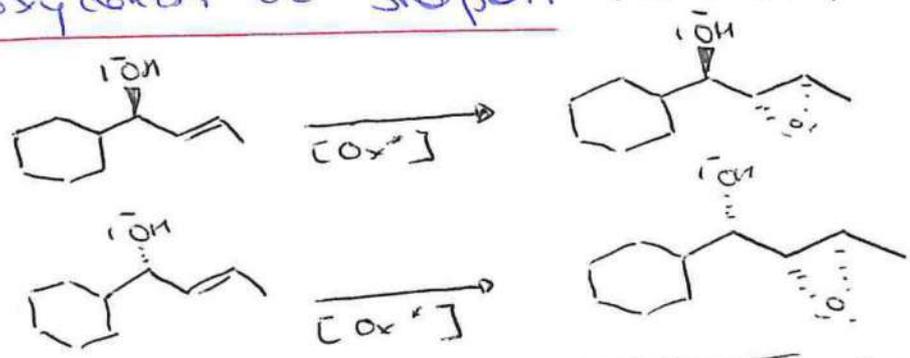
- Thalidomide: R-thalidomide \Rightarrow sédatif - utilisé par les femmes enceintes
S-thalidomide \Rightarrow effets tératogènes.

Comme le médicament vendu était un mélange racémique des deux, cela a entraîné la naissance de nombreux bébés malformés entre 1957 et 1961, une période de consommation.

Il existe donc qui n'est pas l'unique ~~exemple~~ qui a permis de pointer sur l'importance d'avoir une synthèse qui est contrôlée par la stéréochimie.

L'objectif ici est de justement comprendre comment on peut séparer des énantiomères. Obj. de ce cours.

époxydation de Sharpless (PN 2001)



Il y a une paire métrique et une paire mésométrique.

Résolution d'un mélange racémique Dédoublement cinétique

Il existe de nombreuses méthodes pour résoudre des mélanges racémiques. In TP, vous avez pu réaliser une séparation par précipitation sélective. En ajoutant un composé chiral se lieant avec un des isomères principalement pour faire des diastéréoisomères et ainsi modifier les propriétés physiques pour les faire précipiter, on va voir comment on peut faire autrement. Aussi, pb : pb de sol. Est-ce qu'on peut faire mieux ?

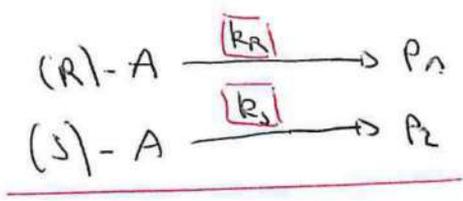
1. Dédoublement cinétique Principe.

Définition : dédoublement basé sur le fait que les constituants d'un mélange racémique réagissent avec des vitesses différentes avec un réactif chiral.

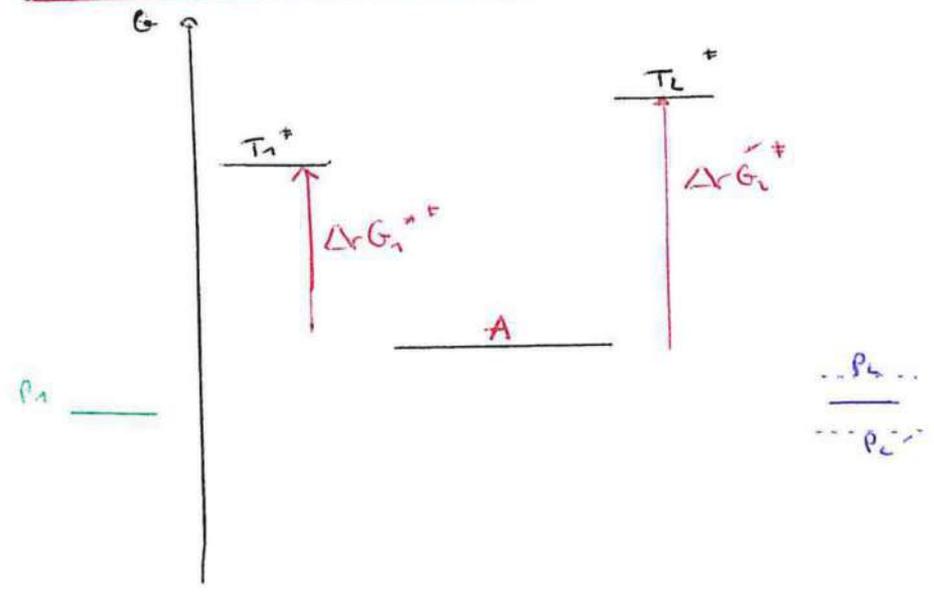
→ Réaction sous contrôle cinétique

Le fait de vitesses provient du fait que les états de transition formés sont des diastéréoisomères.

Le schéma réactionnel est :



2. Aspects énergétiques



vous savez avec la théorie de l'état de transition que si $\Delta G_1^\ddagger < \Delta G_2^\ddagger$ alors $k_1 > k_2$

2 positions relatives des produits n'influent pas. En effet, ce, ça ne va dépendre que des barrières d'activation. On peut voir le cas où c'est cinétique et thermo et l'inverse.

5. Evolution de l'exces énantiomérique
 Le facteur de stéréosélectivité est défini tel que $s = \frac{k_R}{k_S}$
 et définit le taux de conversion τ :

$$\tau = \frac{C_0 - (C_R + C_S)}{C_0}$$

Il a été montré que dans le cas de réaction du premier ordre:

$$\frac{\ln((1-\tau)(1-ee))}{\ln((1-\tau)(1+ee))} = \left(\frac{k_R}{k_S}\right)$$

A partir de cette expression, il est possible de trouver l'exces énantiomérique en fonction de la conversion pour différentes valeurs de s

- τ grand $\rightarrow ee$ grand
- s grand $\rightarrow ee$ grand

Dans le cas où $k_R \gg k_S$ l' ee atteint une valeur voisine de 100% pour une conversion de 50%.

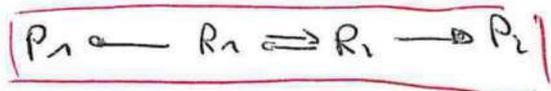
Exemple sur l'exemple de l'époxydation de styrène
 on a $k_R/k_S = 140 \Rightarrow 100\% ee$ on a des pairs
 motes et mismatch.

Le problème de cette méthode est que l'on perd 50% des réactifs, ce qui peut être particulièrement problématique on va s'intéresser à d'autres méthodes.

I. Vers des méthodes de conversion plus efficaces

1. Principe de Curtin-Hammett

On a considéré le cas pour l'instant où on avait un rétrograde racémique mais qu'il n'y a pas d'équilibre entre les deux formes. On s'intéresse maintenant à un cas où on peut avoir introduit un réactif permettant une interconversion entre les deux réactifs.



On s'intéresse au cas où des réactifs R_1 et R_2 sont en équilibre rapide et sont l'objet d'une réaction compétitive.

Le principe de Curtin-Hammett dit que :

La proportion des produits obtenus dépend de la différence des enthalpies libre d'activation des états de transition conduisant à P_1 et P_2 et non de l'enthalpie libre d'activation au repos d'un conformère à l'autre.

Démonstrons le :

$$\Delta_r G_T^{\ddagger} \ll \Delta_r G_1^{\ddagger} \quad \text{et} \quad \Delta_r G_T^{\ddagger} \ll \Delta_r G_2^{\ddagger}$$

on dit qu'on est sous contrôle cinétique :

$$\frac{n(P_2)}{n(P_1)} = \frac{k_2 n(R_2)}{k_1 n(R_1)}$$

$$\text{on a : } \frac{n(R_2)}{n(R_1)} = K^{\ddagger}$$

$$\underline{\Delta_r G^{\ddagger} = -RT \ln K^{\ddagger}}$$

$$\underline{\frac{n(R_2)}{n(R_1)} = \exp\left(-\frac{\Delta_r G^{\ddagger}}{RT}\right)}$$

on utilise la formule d'Eyring¹⁹³⁵ pour relier les constantes de vitesse aux enthalpies libres standard d'activation

$$k_1 = \frac{k_B T}{h} \exp\left(-\frac{\Delta_r G_1^{\ddagger}}{RT}\right) c^{\ddagger}$$

$$k_2 = \frac{k_B T}{h} \exp\left(-\frac{\Delta_r G_2^{\ddagger}}{RT}\right) c^{\ddagger} \quad \text{donc :}$$

$$\frac{k_2}{k_1} = \exp\left(-\frac{\Delta_r G_2^{\ddagger} - \Delta_r G_1^{\ddagger}}{RT}\right)$$

soit :

$$\frac{n(P_2)}{n(P_1)} = \exp\left(-\frac{\Delta_r G_1^{*+} - \Delta_r G_2^{*+} + \Delta_r G^{\ddagger}}{RT}\right)$$

$$\Delta_r G_1^{*+} - \Delta_r G_2^{*+} + \Delta_r G^{\ddagger} = G_m^{*+}(P_2) - G_m^{*+}(P_1)$$

enfin :

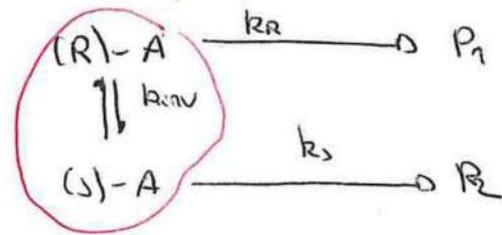
$$\frac{n(P_2)}{n(P_1)} = \exp\left(-\frac{G_m^{*+}(P_2) - G_m^{*+}(P_1)}{RT}\right)$$

En supposant $\Delta_r G_T^{\ddagger}$ positif devant toutes les autres.

est cette méthode là que est utilisée et que permet d'expliquer l'exercis entomérique. on peut appliquer le principe à une nouvelle méthode :

2. Dédoublement cinétique dépendant

on peut rapprocher le problème avec le dédoublement cinétique :



Cette fois, les deux énantiomères sont impliqués dans un équilibre de racémisation.

Cette méthode peut théoriquement apporter des rendements de 100%

si on reste dans les prix rebel de 2001, d'après appliqué le principe pour obtenir des β -ceto esters.



3. Synthèse stéréosélective de composés chiraux

on appelle synthèse asymétrique ou induction asymétrique la synthèse d'un composé chiral à partir d'un précurseur achiral par recours à un dédoublement.

on peut avoir recours à plusieurs méthodes :

- utilisation de fond chiral
- auxiliaire chiral

il existe de nombreux méthodes d