

MC 1 - Obtention de composés énantiopurs et énantioenrichis

Lise Boutenègre & Raphaël Rullan

| Élément imposé – Pouvoir tampon d'un tampon primaire

Table des matières

1	Séparation d'un mélange racémique par précipitation	2
1	Liste des réactifs :	2
2	Protocole expérimental	2
2.1	Récupération de l'énantiomère R	3
2.2	Récupération de l'énantiomère S	3
2.3	Remarques et valeurs tabulées	3
2	Utilisation d'un catalyseur chiral pour une synthèse énantiosélective	4
1	Liste des réactifs	4
2	Protocole expérimental	4
2.1	Formation du complexe $\text{LiAl}(\text{Binol})_2$	4
2.2	Synthèse de Michael	4
2.3	Remarque sécurité	5

Introduction

Bonjour à tous et à toutes, je vais aujourd'hui vous présenter un montage intitulé obtention de composés énantio purs ou énantioenrichis. Celui-ci s'inscrit dans le thème : Synthèses en chimie moléculaire incluant les manipulations sous gaz inerte (aménagement fonctionnel, construction de squelettes hydrogénocarbonés, ...).

Durant le cursus, la chiralité a forcément été abordée à un moment ou un autre. La chiralité c'est la capacité d'un objet à se superposer ou non dans son image dans un miroir. Plusieurs types de chiralité existent et nous en verrons une particulière durant ce montage. J'aimerais commencer par donner la définition d'un énantiomère (IUPAC) : c'est une paire d'entités chimiques qui sont images miroir l'une de l'autre. Dans les cas que nous étudierons, nous nous associerons toujours ce caractère à la configuration de carbones asymétriques. C'est une définition qui est importante et qu'il faut bien différencier de celle de diastéréoisomères : ou ce sont des entités chimiques qui diffèrent par la configuration d'un ou de plusieurs carbones asymétriques, pas tous. Cette énantiosélectivité est très importante dans la chimie, notamment lorsqu'on s'intéresse à l'interface entre la chimie et la médecine. En effet, les récepteurs associés aux molécules chimiques sont chiraux, et souvent un seul des énantiomères permet d'obtenir un effet. Un mélange racémique de produit correspond alors au mieux à une perte de produit de 50%, mais il arrive que l'énantiomère ait des propriétés opposées ou du moins néfastes pour l'organisme. C'est notamment le cas du tristement célèbre du thalidomide.

Les synthèses énantiosélectives sont des sujets importants de chimie et la synthèse asymétrique est au cœur des préoccupations, en atteste le prix nobel 2001 avec Sharpless, 2021 avec List et Macmillan. En effet, ne pas perdre 50% du produit est intéressant d'un point de vue chimie verte, surtout qu'à l'inverse de diastéréoisomères, des énantiomères ont des propriétés physiques très proches et sont donc particulièrement difficiles à séparer sans générer plus de déchets. C'est néanmoins ce point que nous aborderons lors de notre grand intitulé :

A ajouter, différentes inductions de chiralité. copule chirale etc. 1 ou 2 exemples fancy.

1 Séparation d'un mélange racémique par précipitation

Dédoublage du ($\pm$)-1,1'-binapht-2-ol : manipulation 106 du Drouin (ou protocole de L3)

1 Liste des réactifs :

- ($\pm$)-1,1'-Binapht-2-ol
- (8S, 9R)-N-benzyl-cinchonidinium
- Acétonitrile
- Acide chlorhydrique
- Acétate d'éthyle
- THF

2 Protocole expérimental

Réactif	Masse molaire (g mol ⁻¹)	Masse mg	Quantité (mmol)	Équivalent	T _f
(±)-1,1'-Binapht-2-ol	286.32	573 mg	2.001 × 10 ⁻³ mol	2	208-210
(8S, 9R)-N-benzyl-cinchonidinium	420.97	421 mg	1.001 × 10 ⁻³ mol	1	210
acétonitrile	41,05	7.5 mL		-48	81-82
Acétate d'éthyle	88.11			-83.5	77.1
Acide chlorhydrique	36.46				
THF	72.11				

Pendant le chauffage, déterminer le pouvoir rotatoire du (±)-1,1'-Binapht-2-ol de départ (vérifier que c'est 0).

- Dans un ballon tricol de **50 mL**, introduire **421 mg** de (8S, 9R)-N-benzyl-cinchonidinium et **573 mg** de (±)-1,1'-Binapht-2-ol.
- Ajouter **7,5 mL** d'acétonitrile et chauffer à reflux pendant 40 minutes sous agitation.
- Couper le chauffage et abaisser la température du mélange par ajouts de glace. Maintenir le mélange 15 minutes sous vive agitation à 0-5 degrés (bain de glace). **Séparer ici les deux**
- Essorer le solide et le laver avec de l'acétonitrile glacé. Essorer de nouveau.

2.1 Récupération de l'énantiomère R

- Solubiliser le solide dans un minimum d'acétate d'éthyle.
- Transférer la solution organique dans un erlenmeyer contenant une solution molaire de HCl.
- Agiter et transférer le mélange dans une ampoule à décanter.
- Laver la phase *organique* avec une solution saturée de NaCl (3 fois).
- Récupérer la phase organique, sécher avec du MgSO₄ et mettre à l'évaporateur rotatif.
- Récupérer le solide, sécher si nécessaire.

Les caractérisations sont ici : point de fusion, à mesurer et pouvoir rotatoire à mesurer également. Comparer aux valeurs tabulées. Pour le pouvoir rotatoire, mettre dans une fiole jaugée de **20 mL** **100 mg** d'isomère R et compléter avec du THF.

2.2 Récupération de l'énantiomère S

- Placer les eaux-mères dans un ballon et passer au rota-vap.
- récupérer le solide, dissoudre dans **10 mL** d'acétate d'éthyle.
- Laver deux fois la solution avec **3 mL** d'une solution aqueuse d'HCl. (vérifier le pH)
- Laver deux fois avec **3 mL** d'une solution aqueuse de NaCl saturée.
- Sécher avec le sulfate de magnésium anhydre. Evaporer les solvants avec un bain thermostaté à 40 degrés.

Les caractérisations sont ici : point de fusion, à mesurer et pouvoir rotatoire à mesurer également. Comparer aux valeurs tabulées.

2.3 Remarques et valeurs tabulées

Attention, le binapht-ol est toxique en cas d'ingestion (H301) et peut provoquer une sévère irritation des yeux (H319). Le 8S, 9R)-N-benzyl-cinchonidinium peut provoquer une irritation cutanée (H315), peut irriter les voies respiratoires (H335) et peut irriter les yeux (H319). L'acétonitrile est inflammable (H225), nocif par ingestion (H302), nocif par contact cutané (H312) et nocif par inhalation (H332).

Le pouvoir rotatoire spécifique de l'isomère R est $[\alpha]_D^{20} = 34.5$.

2 Utilisation d'un catalyseur chiral pour une synthèse énantio-sélective

Synthèse énantiosélective de Michael (voir protocole de M1)

1 Liste des réactifs

- tetrahydroaluminium de lithium (1M dans le THF)
- (S)-binaphtol
- Malonate de diéthyle
- cyclopent-2-en-one
- chloroforme (deutééré et pas deutéré)
- cyclohexane
- acétate d'éthyle
- KMnO_4

2 Protocole expérimental

Réactif T_{eb}	Masse molaire (g mol^{-1})	Masse mg	Quantité (mmol)	Équivalent	T_f
(±)-1,1'-Binapht-2-ol	286.32	600 mg	2.10×10^{-3} mol		208-210
LiAlH_4	37.95	1.0 mL	$\times 10^{-3}$ mol		
malonate de diéthyle	160.2	0.6 mL (d=1.055)	4.00×10^{-3}	1	
cyclopent-2-en-one	82.1	500 mg	6.10×10^{-3}	1.5	

2.1 Formation du complexe $\text{LiAl}(\text{Binol})_2$

- Dans un ballon tricol de **50 mL** muni d'un réfrigérant et sous atmosphère **inerte** introduire 600 mg de S-binol.
- Prélever sous atmosphère inerte **9 mL** de THF anhydre et refroidir à 0 degrés.
- Ajouter **1 mL** de LiAlH_4 en goutte à goutte au mélange (attention à ce que ça ne s'emballe pas).
- Agiter pendant 30 min en laissant revenir à T ambiante. (Ne pas laisser plus de 30 min).

2.2 Synthèse de Michael

- *Dans le même ballon* : ajouter **goutte à goutte 0.6 mL** le malonate de diéthyle puis **500 mg** de cyclopentenone.
- Porter à reflux pendant 1h30-2h. Suivre par CCM. (Eluant Cyclohexane / Acétate d'éthyle). Attention, **Attention, révéler au KMnO_4 ou acide molybdique. Me laisser une plaque pas révélée pour montrer qu'on voit rien à l'UV..** Essayer avec des éluants différents : 70-30, 80-20.
- Ajouter **20 mL** d'eau distillée puis extraire trois fois le mélange à l'acétate d'éthyle.
- Laver la phase organique avec NaCl saturé puis sécher au sulfate de magnésium anhydre.
- Faire indice de réfraction, IR, RMN (dans CDCl_3) et pouvoir rotatoire (dans le chloroforme (introduire une masse connue de produit à noter)).

2.3 Remarque sécurité

Faire particulièrement attention à LiAlH_4 , il peut s'enflammer au contact de l'eau (H260) et peut provoquer des cancer (H351).

Conclusion

En conclusion de ces deux manipulations, nous avons vu à la fois comment on peut obtenir à partir d'un mélange racémique les deux énantiomères. Et nous avons vu comment induire l'énantiosélectivité dans une réaction bien choisie à l'aide d'un catalyseur chiral.

D'autres méthodes sont néanmoins possible et une voie particulièrement intéressante est l'utilisation d'enzymes qui permettent l'obtention d'un haut excès énantiomérique naturellement. Elles sont par nature stéréosélectives. Réaction avec des levures. Néanmoins attention, l'utilisation de matériel biologique n'est pas forcément si simple et nécessite certaines précautions.

Élément imposé : Pouvoir tampon d'un tampon primaire

Introduction de la manip

Manip qu'on pourrait faire en première année post-bac. Il faut avoir de solides bases en acide-base pour pouvoir le faire. Même si d'un point de vue manipulateur les gestes ne sont pas compliqués, l'intérêt de toute la manipulation est de comprendre ce qu'il y a derrière et remonter au pouvoir tampon. Le tampon étudié ici est un tampon primaire. C'est à dire que c'est un mélange de l'acide et de sa base conjuguée.

couple mis en jeu : $\text{CH}_3\text{COOH}/\text{CH}_3\text{COO}^-$. La valeur tabulée du pK_a est de 298 K.

Liste des réactifs :

- solution d'acide chlorhydrique à 0.10 mol/L
- solution d'hydroxyde de sodium à 0.10 mol/L
- acide éthanique glacial
- acétate de sodium

Protocole :

- Prélever 14.3 mL d'acide éthanique glacial et les verser dans une fiole jaugée de 250 mL avec 100 mL d'eau distillée.
- Compléter avec de l'eau distillée et homogénéiser.
- Faire une dilution par 2 : on prélève 50 mL de la première solution pour faire une **solution A** à 0.50 mol/L.
- Introduire 4.10 g d'acétate de sodium dans une fiole jaugée de 100 mL et dissoudre avec de l'eau distillée. On a une **solution B** à 0.50 mol/L.

Préparer les 7 solutions suivantes dans des fioles jaugées de 100 mL et compléter avec de l'eau distillée :

- Pour des raisons de temps, on ne fait que les solutions du centre. Si on a le temps on complètera.
- Remplir une burette graduée de 10 mL avec de l' HCl à 0.10 mol/L. Ou utiliser une micropipette.
- Pour les solutions **1,2,3,4**, prélever 25 mL. Mettre dans un bécher de 100 mL.
- Mesurer le pH initial puis ensuite mesurer le pH tous les 0.1 mL. Faire 20 mesures.
- Remplir une burette graduée de 10 mL avec de l' HO^- à 0.10 mol/L.

Solution n°	1	2	3	4	5	6	7
$V_{\text{solution A}}$ (mL)	9,5	9,0	7,5	5,0	2,5	1,0	0,5
$V_{\text{solution B}}$ (mL)	0,5	1,0	2,5	5,0	7,5	9,0	9,5

Figure 1 – Solutions à préparer

- Pour les solutions **4,5,6,7** prélever 25 mL. Mettre dans un bécher de 100 mL.
- Mesurer le pH initial puis ensuite le mesurer tous les 0.1 mL. Faire 20 mesures.
- On trace **pH = f(V)** pour les différentes courbes. On récupère le Ph initial et la pente à l'origine.

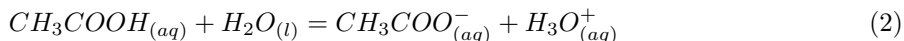
Interprétation

On définit le pouvoir tampon d'une solution. Il permet d'évaluer la force d'un tampon. Le pouvoir tampon c'est une solution est une solution dont le pH varie peu par ajout modéré d'acide ou de base. Le pouvoir tampon c'est donc la capacité d'un composé à résister à une perturbation. C'est très important dans les milieux biologiques. Le pH sanguin est maintenu entre 7,35 et 7,45 par le couple $\text{H}_2\text{CO}_3/\text{CO}_3^{2-}$.

$$\beta = \left| \frac{dc}{dpH} \right| \quad (1)$$

Avec dpH la variation du pH de la solution après ajout d'une concentration dc d'acide fort ou de base forte. **On assimile ici concentration et activité.**

Démonstration :



La constante d'équilibre a pour concentration :

$$K_a = \frac{[\text{CH}_3\text{COO}^-][\text{H}_3\text{O}^+]}{[\text{CH}_3\text{COOH}][\text{H}_2\text{O}]}$$

Soit c la concentration totale en acide éthanöïque :

$$c = [\text{CH}_3\text{COOH}] + [\text{CH}_3\text{COO}^-]$$

on peut donc réexprimer Ka en fonction de c :

$$K_a = \frac{[\text{CH}_3\text{COO}^-][\text{H}_3\text{O}^+]}{(c - [\text{CH}_3\text{COO}^-])c^0} \Rightarrow [\text{CH}_3\text{COO}^-][\text{H}_3\text{O}^+] = K_a(c - [\text{CH}_3\text{COO}^-])c^0$$

On en déduit l'expression de la concentration de la base conjuguée :

$$[\text{CH}_3\text{COO}^-] = \frac{K_a \times c}{K_a.c^0 + [\text{H}_3\text{O}^+]}$$

De plus, la relation traduisant l'électroneutralité de la relation s'écrit :

$$[\text{H}_3\text{O}^+] + [\text{Na}^+] = [\text{OH}^-] + [\text{CH}_3\text{COO}^-] + [\text{Cl}^-]$$

Soit,

$$[\text{Cl}^-] = [\text{H}_3\text{O}^+] + [\text{Na}^+] - [\text{OH}^-] - [\text{CH}_3\text{COO}^-]$$

En utilisant les définitions du produit ionique de l'eau et du pH, la relation ci-dessus se réécrit :

$$[Cl^-] = [Na^+] + c^0 \cdot 10^{-pH} - \frac{K_e c^0}{10^{-pH}} - \frac{K_a c}{K_a \cdot 10^{-pH}}$$

En remarquant que la concentration en acide ajouté est égale à la concentration en chlorure, on en déduit que :

$$\beta = \left| \frac{dc}{dpH} \right| = - \left(\frac{d[Cl^-]}{dpH} \right)$$

En écrivant l'expression de la concentration en chlorure par rapport au pH, on obtient l'expression du pouvoir tampon :

$$\beta = \ln(10) c^0 (10^{-pH} + \frac{K_e}{10^{-pH}} + \frac{K_a c}{c^0} \frac{10^{-pH}}{(K_a + 10^{-pH})})$$

En dérivant cette expression par rapport au pH, on trouve que β est maximum pour $pH = pK_a$.

Expérimentalement, on peut déterminer le pouvoir tampon à partir de la pente à l'origine (notée a) des droites $pH = f(V_{acide/baseajoute})$.

$$\beta = \frac{c_{acide/baseajoute(e)}}{V_{total} \times |a|}$$

(3)