



Fiche : Synthèse asymétrique : addi- tion de Mickael énantiosélective

Table des matières

1	Introduction	1
2	Protocole	2
2.1	Liste des réactifs	2
2.2	Protocole	2
2.2.1	Formation du complexe $\text{LiAl}(\text{Binol})_2$	2
2.2.2	Synthèse de Michael	2
3	Compléments sur la manipulation	3
3.1	Les réactions de Mickael	3
3.2	La catalyse bimétallique	3
3.3	Résultats	4
3.4	Modélisation	5
4	Conclusion	5

1 Introduction

Cette manipulation est issue de notre **TP de M1** (le protocole initial sera sur mon site). Quelques considérations sont à prendre en compte : à la base c'est une manipulation qui dure plus longtemps (le double), c'est une manipulation difficile.

Néanmoins dans un montage évoquant l'énantiosélectivité ça peut être une manipulation particulièrement bien choisie vu que aucune des autres manipulations ne marche vraiment bien. Celle-ci ne marchera peut être pas plus mais elle permet d'avoir une manip nouvelle et qui s'inscrit dans un plan intéressant.

En effet le catalyseur chiral qu'on utilise est le S-Binaphthol qu'il est possible d'obtenir à partir de la manipulation : **Dédoublé du Binaphthol** du Drouin p.396. On peut donc montrer le dédoublement chiral et une synthèse énantiospécifique.

Gestes de manipulation possibles : Prélèvement sous atmosphère inerte, mise en place d'un goutte à goutte, lancement d'une réaction, extraction, lavage, CCM, RMN, IR, polarimétrie (à éviter de faire devant le jury parce que dans le chloroforme), modélisation informatique

Sur le plan scientifique c'est une manip particulièrement intéressante parce qu'on réalise une catalyse bi-métallique. On utilise deux métaux différents et les propriétés de chacun pour induire la chiralité. Ce n'est pas forcément facile mais c'est intéressant à discuter.

2 Protocole

2.1 Liste des réactifs

Produit	Remarques
-tetrahydroaluminium de lithium (1M dans le THF)	peut s'enflammer au contact de l'eau (H260) et peut provoquer des cancer (H351).
-(S)-Binaphtol	
-Malonate de diéthyle	
-cyclopent-2-en-one	
-chloroforme (deutééré et pas deutéré)	
-Cyclohexane	
-THF anhydre	
-Acétate d'éthyle	
-KMnO ₄	
-Garde CaCl ₃	
	Pour protéger de l'humidité

TABLE 1 – Liste des Réactifs

Il faut être très précautionneux en utilisant le LiAlH₄. Il peut être particulièrement inflammable. Si par malheur il en coule sur la paillasse, ne pas paniquer et essuyer avec un papier mouillé. Ne pas le mettre dans la poubelle directement ensuite, bien humidifier. Bien rincer à l'eau la seringue également pour éviter qu'elle ne prenne feu.

2.2 Protocole

Cette réaction va se faire en deux étapes : formation du catalyseur chiral et ensuite synthèse de Mickael. On ajoute d'abord le malonate de diéthyle pour le déprotonner et ensuite la cyclopenténone.

Réactif	Masse molaire (g.mol ⁻¹)	Masse (mg)	Quantité (mmol)	Équivalent	T _f (K)	T _{eb} (K)
(S)-1,1'-Binapht-2-ol	286.32	600 mg	2.10×10 ⁻³ mol		208-210	
LiAlH ₄	37.95	1.0 mL	×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		

TABLE 2 – Quantités de produit utilisés

2.2.1 Formation du complexe LiAl(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 LiAlH₄ 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).

2.2.2 Synthèse de Michael

- *Dans le même ballon* : ajouter **goutte à goutte 0.6 mL** le malonate de diéthyle puis **500 mg** de cyclopenténone. Ne pas utiliser la même ampoule de coulée que pour la première, faire directement à la seringue.

- Porter à reflux pendant 1h30-2h ($T=120^{\circ}\text{C}$). Suivre par CCM. (Eluant Cyclohexane / Acétate d'éthyle). **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. Le mélange prend une couleur orange/blanc laiteux
- Ajouter **20 mL** d'eau distillée puis extraire trois fois le mélange à l'acétate d'éthyle. *Attention, une émulsion peut se former, on rajoute de l'eau salée pour casser l'émulsion*
- Laver la phase organique avec NaCl saturé puis sécher au sulfate de magnésium anhydre. Couleur jaune pâle limpide normalement. Dans un monde parfait on ferait une colonne mais ne marche pas bien et prend du temps
- Faire indice de réfraction, IR, RMN (dans CDCl_3) et pouvoir rotatoire (dans le chloroforme (introduire une masse connue de produit à noter)).

3 Compléments sur la manipulation

3.1 Les réactions de Mickael

On a affaire ici à une réaction de Mickael : qui peut être décrite par la Figure 1.

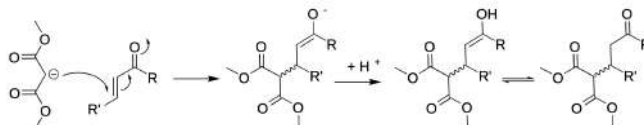


FIGURE 1 – Mécanisme général d'une addition de Mickael (source TP M1)

On ne précise pas dans la Figure 1 la déprotonation du malonate de diéthyle. On a formation d'un carbone sp^3 qui pourra être un centre chiral de la molécule. C'est ce qu'on essaye de contrôler ici (Figure 2). On utilise une base pour déprotonner le malonate de diéthyle, ici ce sera le LiAlH_4 .

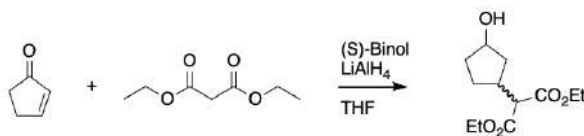


FIGURE 2 – Bilan de notre réaction de Mickael

3.2 La catalyse bimétallique

On pourrait se demander pourquoi utiliser du LiAlH_4 . La catalyse bimétallique a été développée dans les années 1990 par Shibasaki. Les complexes se mettent sous la forme : $\text{M}_1\text{-M}_2(\text{Binol})_2$. Avec M_1 un métal alcalin et M_2 un métal du groupe 13. Il sont très intéressants parce qu'ils utilisent deux propriétés d'acido-basicité différentes : basicité de Brønsted avec M_1 , c'est ce qui va déprotonner le malonate, acidité de Lewis avec M_2 qui va complexer avec les oxygènes et induire la chiralité. On obtient après la première phase de manipulation le catalyseur chiral Figure 3 : On réalise ensuite le cycle catalytique qui est proposé à la Figure 4 :

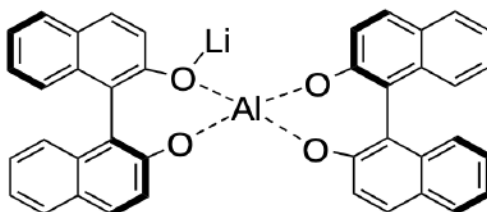


FIGURE 3 – Complexe formé après l'étape 1

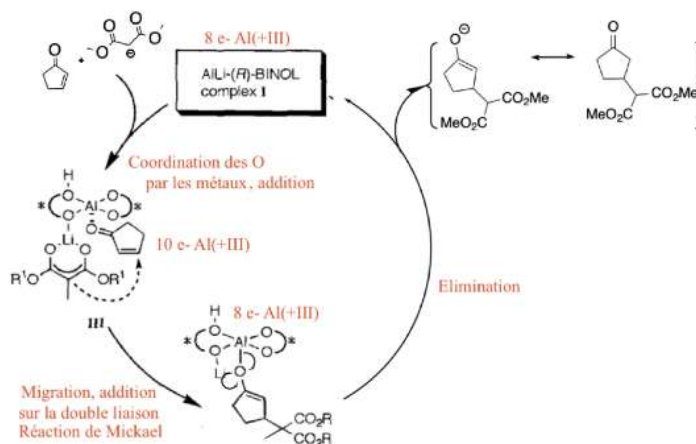


FIGURE 4 – Cycle catalytique proposé

3.3 Résultats

Les résultats que nous avons obtenu lors de notre première préparation sont incomplets, nous sommes incapables de dire si on a réussi à avoir du produit. Les changements de couleur semblent néanmoins indiquer que nous avons formé du produit (jaune $\rightarrow$ orange carotte). La polarimétrie n'a pas donné de résultat. Le pouvoir rotatoire spécifique attendu est de : $[\alpha]_D^{20} = 61.5^\circ \cdot \text{dm}^{-1} \cdot \text{cm}^3$ pour l'énantiomère R. Il a été obtenu pour une concentration de 1 M dans le chloroforme (c'est pour ça qu'on ne le montre pas).

Normalement la polarimétrie n'est pas forcément la méthode de choix pour déterminer l'excès énantiomérique pour cette réaction. On peut soit réaliser une HPLC chirale ou encore une RMN en ajoutant un complexe d'Europium chiral. Cependant, ça ne marche pas avec nos RMN qui sont trop faibles (et le complexe en question est abominablement cher). On présente à titre d'exemple les spectres RMN que nous avons obtenus en M1 Figure 5.

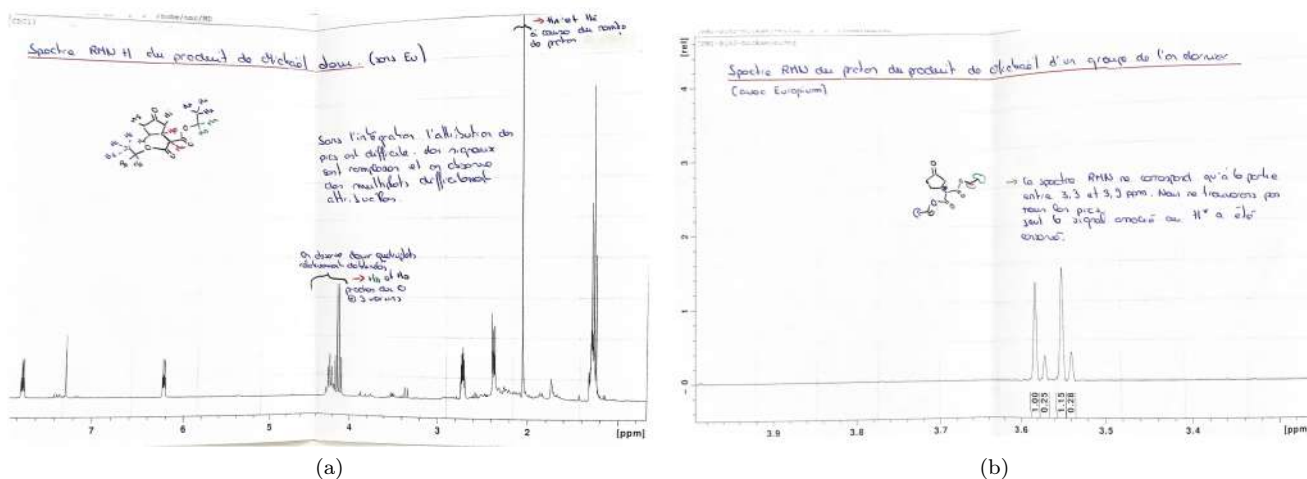


FIGURE 5 – Spectres RMN sans europium (gauche) et avec europium (droite)

On voit bien l'effet du complexe d'europium dérivé du camphre qui permet de faire un dédoublement chiral. En fonction de la stéréochimie on a un déblindage qui est différent. Les environnements chimiques seront différents. L'Europium modifie la relaxation des spins (utilisé comme agent de contraste en IRM). Il a une très forte densité électronique. Si on en met trop on risque de créer des inhomogénéités dans le tube et on risque de ne plus pouvoir shimer. En étudiant le rapport des intensités on peut remonter à l'excès énantiomérique.

Un point pas forcément trivial et qui sera abordé est le type de chiralité associé au S-Binol. C'est une chiralité axiale.

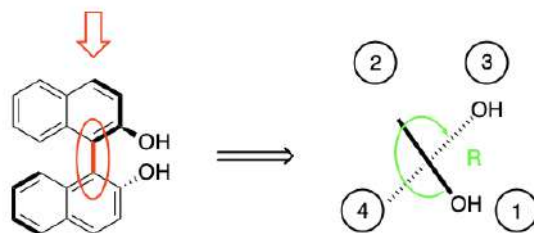


FIGURE 6 – Chiralité axiale

3.4 Modélisation

A voir ce que l'on fait mais on peut à priori vérifier la régiosélectivité. Quid de la stéréosélectivité ? A vérifier.

4 Conclusion

Manipulation intéressante où on peut parler de pleins de choses, conceptuellement intéressante et élégante, assez difficile néanmoins. Bonne alternative (de mon point de vue) à toutes les autres qui ne marchent pas. Ne pas hésiter à diminuer les temps de chauffages. Article originel : [1].

Références

- [1] Takayoshi Arai, Hiroaki Sasai, Kei-ichi Aoe, Kimio Okamura, Tadamasa Date, and Masakatsu Shibasaki. A New Multifunctional Heterobimetallic Asymmetric Catalyst for Michael Additions and Tandem Michael–Aldol Reactions. *Angewandte Chemie International Edition in English*, 35(1) :104–106, 1996. _eprint : <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/anie.199601041>.