

Rapport de projet

Conversion de chiralité

Tristan Bagnis, Julien Palanca, Julien Barres, Adrien His

Encadrant: Xavier Bugaut

L1 MPC1
Université Aix-Marseille



Remerciement

Nous souhaitons tout d'abord à remercier notre encadrant de projet Monsieur **Xavier Bugaut** du laboratoire iSm2. Nous le remercions de nous avoir accompagné tout au long de ce projet, d'avoir pris le temps et eu la patience de répondre à nos questions. Nous le remercions également d'avoir terminé nos deux dernières chromatographie sur colonne que nous n'avions pas pu terminer faute de temps. Enfin, nous le remercions d'avoir relu notre rapport et de nous avoir conseillé sur sa conception.

Nous remercions l'équipe du laboratoire iSm2 et celle du laboratoire (... HPLC) de nous avoir accueilli et aidé lors de la réalisation de nos expériences.

Nous tenons également à remercier Mme. **Guillemette Chapuisat** du laboratoire I2M et M. **Philippe Marsal** du CINaM pour nous avoir reçu à deux reprises afin de connaître notre avancement dans le projet et de nous avoir donné des outils de travail qui nous ont permis d'être plus efficace dans ce projet.

Nous tenions également à remercier la **licence MPC** qui nous a permis de réaliser un tel projet et de nous avoir donné un avant goût du métier de chercheur.

Enfin nous remercions notre jury d'avoir porté attention à notre projet dont l'enjeu est encore le sujet de recherches actuelles.

Introduction

L'étude de la chiralité est un sujet important dans beaucoup de domaines liés à la santé ou à la fabrication de polymères. En effet, les molécules qui possèdent cette propriété ont de nombreuses caractéristiques intéressantes. Certains récepteurs organiques sont par exemple chiraux, et n'acceptent qu'une des deux configurations de la molécule porteuse du signal. L'usage de solutions synthétisées sans prise en compte de la chiralité des molécules peut ainsi devenir dangereux, la prise de ces médicaments bloquant certains de ces récepteurs.

C'est en effet ce qu'il s'est passé dans les années 50 lorsqu'un sédatif anti-nauséeux, le thalidomide, a été mis sur le marché et a provoqué graves malformations congénitales sur certains enfants de femmes enceintes ayant pris ce médicament. Les propriétés recherchées par ce sédatif étaient en réalité possédées par un des deux énantiomères* de la molécule du thalidomide, alors que le second était dangereux pour le corps humain. Le médicament était un racémique*, conçu sans sélectivité sur les énantiomères, ce qui a provoqué une grave crise sanitaire. Si depuis, les connaissances sur le contrôle de la chiralité à centre stéréogène ont grandement évolué, c'est moins le cas pour d'autres formes de chiralité, qui ont été moins étudiées.

Notre projet se concentrera sur l'étude de la conversion de chiralité, c'est à dire le passage d'un type de chiralité à un autre (ici chiralité à centre stéréogène à chiralité axiale*), réaction qui devra avoir un bon ratio énantiosélectif et un bon rendement. Ces deux paramètres sont en effet ceux qui sont intéressants pour la réalisation d'une telle synthèse, car ils indiquent s'il est possible d'effectuer efficacement une conversion de chiralité, sans avoir à faire de séparation, ce qui est coûteux en temps et en argent.

Notre projet se place ainsi dans la continuité d'une thèse traitant le même sujet publiée en 2016: "Synthèse organo-catalysée énantiosélective de 4-arylpipridines atropoisomères par conversion de chiralité centrale à axiale : application vers la synthèse totale de la streptonigrine". Nous chercherons ici plus précisément à savoir s'il est possible d'améliorer encore les résultats obtenus par cette étude, en traitant préalablement le réactif le plus efficace de plusieurs manières.

Dans la première partie de notre rapport, nous aborderons le côté théorique de notre problème, nous décrirons la structure de la molécule de dihydropyridine en analysant les étapes nécessaires au passage de dihydropyridine (molécule en chiralité à centre stéréogène) à la pyridine (molécule à chiralité axiale) et l'importance de la géométrie de la molécule de départ. Nous aborderons ensuite la manière dont nous pouvons quantifier plusieurs paramètres de notre problème à prendre en compte, comme la barrière de rotation de la dihydropyridine ou l'énergie d'activation de la réaction. Nous exposerons ensuite nos résultats expérimentaux pour chacun des réactifs étudiés, et nous exploiterons ces résultats afin de tirer une conclusion sur la manière d'améliorer et de contrôler la réaction de conversion de chiralité.

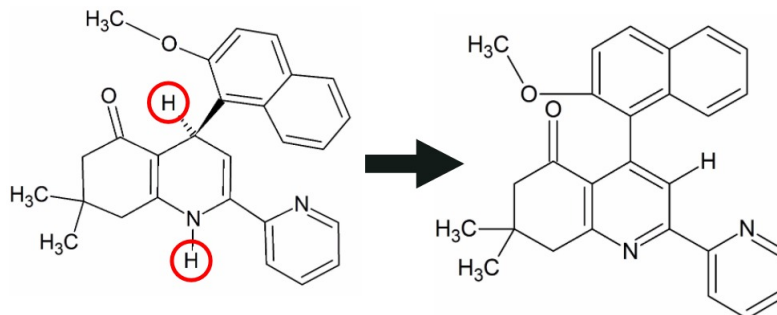
Contents

1	Géométrie des molécules	5
1.1	Analyse de la réaction	5
1.2	Contrôle de la position des deux sous-groupes	6
2	Aspect énergétique et chemins réactionnels	8
2.1	Barrière de rotation et enthalpie libre d'activation	8
2.1.1	Barrières de rotations	8
2.1.2	Notion d'enthalpie libre	8
2.1.3	Estimation des barrière énergétique	9
2.2	Chemins réactionnels	10
3	Résultats expérimentaux	13
3.1	Démarche expérimentale	13
3.2	Analyse des résultats	13
4	Conclusion	14
5	Annexe	15
5.1	Définitions	15
5.2	Protocoles	16
5.2.1	Synthétisation de la pyridine	16
5.2.2	Exploitation du spectre RMN	17
5.2.3	High performance liquid chromatography (HPLC)	18
5.3	Calculs	19
5.4	Sources	20

(Tous les termes annotés d'un “*” sont définis en Annexe.)

1 Géométrie des molécules

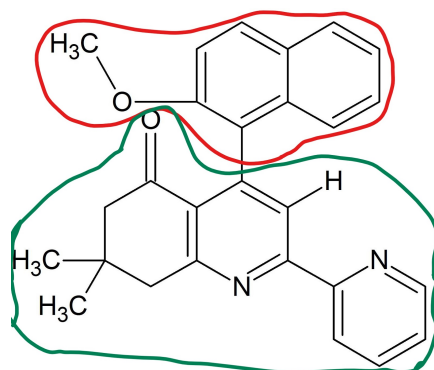
1.1 Analyse de la réaction



Comme exposé en introduction, la réaction de conversion de chiralité étudiée dans ce projet est la transformation de dihydropyridine (DHP) en pyridine.

Cette réaction est une réaction d'oxydation: on observe l'élimination de deux atomes d'hydrogènes (entourés en rouge), ainsi que la formation d'une nouvelle double liaison. On remarque également que l'intégralité de la réaction se fait au niveau du cycle principal, sans que le reste de la molécule ne soit modifié. Afin de réaliser cette réaction, il est donc nécessaire de trouver un réactif dont les affinités avec la DHP lui permettront de retirer ces deux atomes d'hydrogènes. De par les effets inductifs internes au cycle et au besoin de respecter la règle de l'octet, les doubles liaisons du cycle principal se briseront et se reformeront afin de former le cycle aromatique* que l'on observe sur le schéma de la pyridine.

C'est donc cette réaction qui va provoquer la conversion de chiralité. En effet, l'atome d'hydrogène le plus au centre de la molécule de DHP est relié à son centre stéréogène. Après réaction, cet atome de carbone asymétrique n'en est plus un, car n'est plus lié qu'à trois atomes. La molécule de pyridine n'a donc plus de centre stéréogène.



Cependant, cette molécule possède une nouvelle caractéristique: Lorsque le groupement ici entouré en rouge effectue une rotation autour de l'axe liant les deux groupes colorés, un blocage est observé avec la liaison C=O du groupe vert. Contrairement à la DHP, la pyridine n'a donc pas une rotation totalement libre. Due à cette propriété, cette molécule est dite à chiralité axiale, car c'est la rotation des deux groupes autour de l'axe central (et

non d'un carbone) qui détermine la configuration de la molécule. Elle est également appelée atropoisomère, due au blocage observé. Deux énantiomères différents de la pyridine sont alors observés, nécessitant une certaine énergie pour passer de l'un à l'autre. Si la barrière d'énantiomérisation ne correspond pas au brisage d'une liaison mais plutôt à une déformation de la liaison à l'origine du blocage, l'énergie qu'elle demande est suffisamment haute pour être considérée comme semblable.

D'un point de vue énergétique, les deux groupes de la molécule de pyridine sont virtuellement semblables à deux plans, perpendiculaires l'un à l'autre, ce qui limite les interactions entre les groupes de part et d'autre de l'axe de chiralité, alors que les groupes de la DHP sont plus inclinés l'un sur l'autre. Ceci augmente donc les interactions internes aux atomes de la DHP. D'autre part, on observe la formation d'un cycle aromatique au niveau du cycle central de la pyridine, qui n'était pas présent sur la dihydropyridine. Comme le reste de la molécule n'est pas modifiée par cette transformation, l'apparition de ce cycle aromatique est bénéfique pour la stabilité de la molécule, après réaction. Autrement dit, nous pouvons supposer que la réaction de conversion de chiralité se fera ici majoritairement dans un sens, les molécules de pyridine étant plus stables que celles de dihydropyridine.

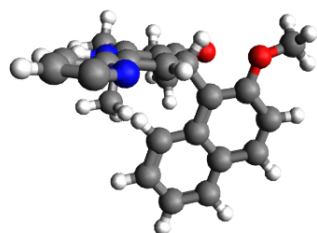
1.2 Contrôle de la position des deux sous-groupes

Nous nous sommes ensuite intéressé à l'importance du contrôle des groupes (vert et rouge), cette fois ci sur la DHP. En effet, c'est justement cette orientation qui semble être l'élément crucial de notre réaction énantiosélective: c'est elle qui va définir si la molécule produite sera l'énantiomère (aS) ou (aR) de la pyridine. (Voir schéma suivant).

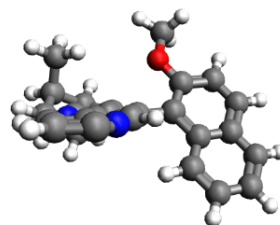
Si nous ne considérons qu'un seul des deux énantiomères de la DHP, il est en effet possible obtenir les deux énantiomères de la pyridine, sans aucune sélectivité, en considérant que la rotation sur la DHP est libre (hypothèse abordée dans la partie Aspect énergétique). On peut ainsi parler ici de pseudo-diastéréoisomérisation entre les deux conformations de la DHP. Cette dénomination est cependant relative, car l'énergie demandée au passage d'une conformation à une autre dépend des conditions de l'expérience (en particulier, elle varie avec la température).

Il en vient ainsi que l'étude et le contrôle de cette rotation sont capitaux pour notre réaction. Dans la prochaine partie, nous aborderons les concepts de "barrières énergétiques de rotation" dont nous avons parlé précédemment et de chemins réactionnels, qui définissent la réaction globale ainsi que les proportions des énantiomères produits. Ces concepts permettent ainsi de quantifier ce que nous avons observé qualitativement, et de nous donner des éléments pour choisir un réactif adéquat.

Deux mêmes énantiomères de la DHP, dans
deux conformations différentes
(ce qui n'influe pas sur leur configuration)

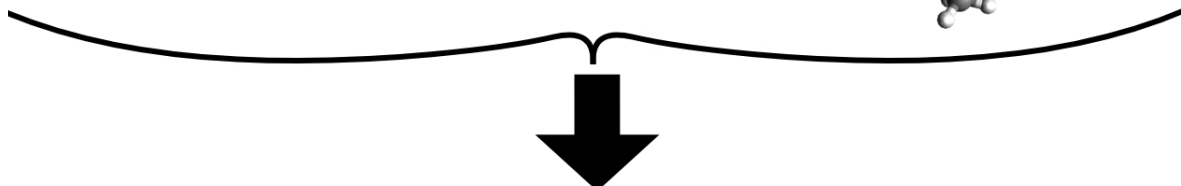
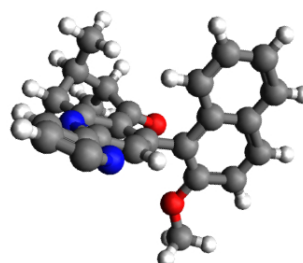
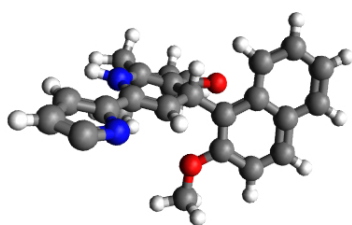


Deux énantiomères différents
de la pyridine



Réaction d'élimination
Arrachement des deux
atomes d'hydrogène

Basculement des deux groupes dû
à l'arrachement de l'atome d'hydrogène
fixé sur le cycle principal, et au passage
de l'atome de carbone précédemment
asymétrique en une géométrie plane.



**La conformation des énantiomères de la dihydropyridine est un des facteurs
déterminant la configuration de la pyridine synthétisée.**

2 Aspect énergétique et chemins réactionnels

Il est donc nécessaire de comprendre comment varie cette barrière énergétique qui a été observée dans la première partie. Comme c'est elle qui détermine en grande partie le ratio d'énantiomères produits, il est important de connaître son ordre de grandeur, afin de savoir si la rotation des groupes est plutôt "libre" (barrière énergétique faible) ou "bloquée" (barrière énergétique haute).

2.1 Barrière de rotation et enthalpie libre d'activation

2.1.1 Barrières de rotations

Comme dit précédemment, il est possible de quantifier l'énergie nécessaire au passage d'une conformation d'une molécule, qui est alors appelée barrière de rotation.

Cette barrière provient des interactions de Van der Waals ainsi que des forces de Coulomb. Dans le cadre de notre projet, cette grandeur est particulièrement importante: c'est elle qui va nous permettre de quantifier la difficulté de passage d'une conformation à une autre pour la molécule. Nous pourrions ainsi mieux estimer s'il est possible de "bloquer" certaines conformations, ou bien au contraire de passer rapidement de l'une à l'autre. C'est un point primordial dans le cadre de notre synthèse énantiosélective. Comme dit précédemment, c'est justement la conformation de la dihydropyridine qui détermine la configuration de la pyridine qui sera synthétisée.

Il est possible, par simulation ou expérimentalement, de déterminer les constantes de vitesse k de la réaction de passage d'une conformation à une autre. Elles vont définir la difficulté de ce passage. Ces constantes peuvent être utilisées dans l'équation d'Eyring abordée par la suite, afin de déterminer la barrière de rotation. De plus, connaissant les deux constantes de vitesses, l'équilibre K est défini comme le rapport des constantes de vitesse : $K = \frac{k^1}{k^{-1}}$

Finalement, nous savons que ces barrières varient en fonction des critères de l'environnement comme la température, le solvant ou les réactifs. L'intérêt pour nous ici va donc être de jouer sur ces facteurs afin de pouvoir préférer certaines réactions à d'autres, toujours dans l'optique d'avoir la meilleure énantiosélectivité possible.

2.1.2 Notion d'enthalpie libre

Pour étudier les différences énergétiques entre les molécules, nous devons nous intéresser aux notions d'entropie et d'enthalpie propres aux molécules. Cependant, les molécules étudiées ici sont des stéréo-isomères. Nous considérerons donc que les différences d'entropie entre les conformations et configurations sont négligeables. Par définition de l'enthalpie libre, celle-ci ne varie donc plus en fonction de la température, ce qui en fait une grandeur intéressante à étudier.

L'enthalpie libre est une fonction d'état, qui est également un potentiel thermodynamique, ici propre à la molécule étudiée. Elle est tout d'abord reliée aux barrières de rotation des molécules, mais elle peut surtout être reliée à l'énergie d'activation. En effet, la différence d'enthalpie libre entre un état initial et l'état de transition*, lorsque l'énergie d'activation a été fournie, correspond à cette même énergie d'activation. Cette différence est alors appelée enthalpie libre d'activation.

L'équation d'Eyring

L'équation d'Eyring relie la vitesse d'une réaction chimique avec la température : $k = \frac{k_B T}{h} \exp\left(\frac{-\Delta G^\ddagger}{RT}\right)$ avec k la constante de vitesse, R la constante des gaz parfait, T la température, k_B la constante de Boltzmann, ΔG^\ddagger l'enthalpie libre d'activation et h la constante de Planck. Cette relation fait intervenir l'énergie d'activation, ici ΔG^\ddagger . Il va alors être possible de relier cette énergie avec le coefficient de vitesse k .

Faire varier cette énergie d'activation peut ainsi permettre ainsi de préférer certaines sous-réactions à d'autres, voire même à en bloquer certaines, si il est observé que leurs énergies d'activation est trop grande.

Il semble donc important de trouver un réactif qui fera en moyenne plus une réaction que l'autre, peut-être en interagissant avec certains atomes d'oxygène. Il semble également logique que retirer les deux hydrogènes nécessaires pour former la pyridine est une opération qui demandera plus ou moins d'énergie en fonction de l'orientation des groupes de la dihydropyridine.

Postulat de Hammond

Ce postulat permet d'envisager la position des états de transition sur les chemins réactionnels et de donner une approximation de l'ordre de grandeur de l'énergie d'activation. Si la réaction est exothermique (ce qui est notre cas) l'état de transition sera près des réactifs et l'énergie d'activation faible. Si la réaction est endothermique l'état de transition sera proche des produits et l'énergie d'activation élevée.

2.1.3 Estimation des barrière énergétique

Afin d'avoir une idée qualitative de l'importance de la barrière d'énergie lors de l'énantiomérisation de la pyridine (blocage fort ou faible), nous avons décidé d'utiliser les résultats expérimentaux de la thèse ayant déjà fait cette réaction pour déterminer une valeur du temps de demie-vie à 20°C, soit plus ou moins la température du milieu dans lequel nous ferons nos expériences.

A partir de la loi d'Eyring et de la valeur de $\Delta G^\ddagger = 115.4 \text{ kJ.mol}^{-1}$ obtenu par la précédente expérience, nous avons pu déterminer que le temps de demie-vie à 20°C est d'environ 6000 ans. (Voir calcul complet en Annexe). Ainsi, il est possible d'assumer que cette réaction de passage d'une configuration à une autre est extrêmement lente, et qu'elle peut être considérée comme bloquée.

Cela valide donc notre hypothèse que cette réaction se fera quasi-totalement à sens unique, la pyridine ne se transformant pas naturellement en son autre énantiomère, ni ne se transformera en DHP, étant donné sa stabilité plus faible.

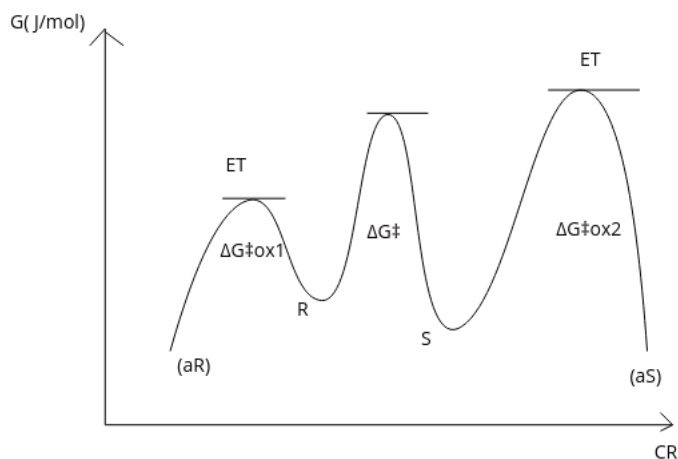
D'autre part, le temps de demie-vie correspondant au passage d'une conformation à une autre de la DHP a été estimé dans l'ordre de du millièrme de seconde, à 20°. Notre autre hypothèse sur la faiblesse de la barrière de rotation de la DHP est donc elle aussi validée.

2.2 Chemins réactionnels

A partir des données qualitative de barrières énergétiques que nous avons estimé, il est possible de représenter graphiquement des “chemins réactionnels”, caractérisant le déroulement global et énergétique de la réaction étudiée. Il est ainsi possible de juger qualitativement l'intérêt de certains scénarios énergétique comparativement à d'autres, et de déterminer quel scénario serait le plus pertinent dans notre situation. Voir "Chemins réactionnels" en Annexe pour une aide à la lecture.

Nous allons déterminer théoriquement les chemins réactionnels qui permettraient dans un cas idéal de réaliser cette synthèse énantiosélective, et lequel apparaît comme le plus efficace. En étudiant la plupart des chemins binaires qu'il est possible d'obtenir (en se restreignant à des états énergétiques "élevé" ou "faible"), nous avons pu déterminer deux chemins intéressants que nous allons développer plus précisément.

Premier scénario

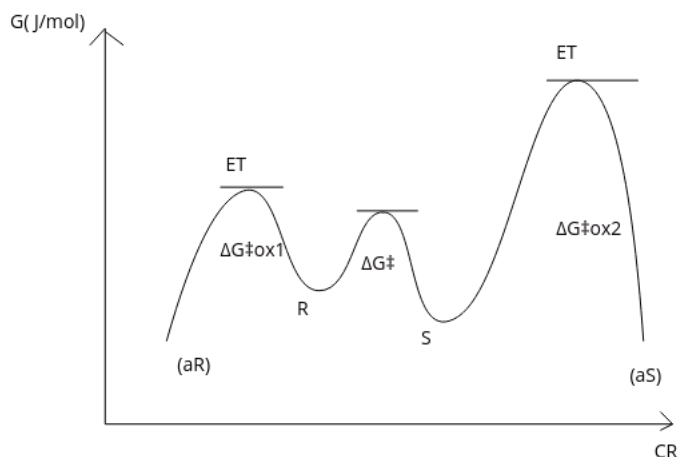


légende: CR: coordonnées de réaction, G enthalpie libre, ET état de transition(très faible durée de vie), R S pseudo-configuration pour le centre stéréo-gène des réactifs (états de départ), aR aS configuration absolue pour l'axe stéréo-gène des produits, delta G enthalpie

d'activation, enthalpie des énantiomères (aS) et (aR) inférieur car ce sont des aromatiques, qui sont plus stables

Le premier scénario valable se place dans le cadre d'un dédoublement cinétique, c'est à dire que le produit qui se forme le plus rapidement est majoritaire. Afin de répondre à cela il faut que les réactions d'oxydations des deux conformations de la DHP s'effectuent à des vitesses différentes. Cela se traduit sur le diagramme énergétique par une énergie d'activation d'oxydation ΔG_{ox}^\ddagger (énergie pour lancer la réaction d'oxydation, pour passer des états de départ aux états de transition) élevée pour une conformation par rapport à la seconde. Cette différence d'énergie entre les états de transition est expliquée par le fait qu'ils correspondent à différents diastéréoisomères. En effet, les diastéréoisomères* ont des enthalpies libres différentes entre eux contrairement aux énantiomères qui ont la même enthalpie libre. De plus, dans ce premier chemin une forte barrière de rotation ΔG^\ddagger est présente entre les deux conformations, ce qui induit un passage difficile de l'une à l'autre ou très lent.

Deuxième scénario



légende: CR: coordonnées de réaction, G enthalpie libre, ET état de transition(très faible durée de vie), R S pseudo-configuration pour le centre stéréogène des réactifs, aR aS configuration absolue pour l'axe stéréogène des produits, delta G enthalpie d'activation, enthalpie des énantiomères aS et aR inférieur car se sont des aromatiques qui sont plus stables

Le second chemin réactionnel envisageable est similaire au premier du point de vue des énergies d'activation d'oxydation, seul la barrière de rotation diffère (barrière de passage entre les conformations R et S). La barrière de rotation des conformations est relativement faible, ce qui implique un passage rapide de l'une à l'autre et un équilibre rapide. Il faut tout de même noter que les énergies d'activation d'oxydations sont supérieures à la barrière de rotation.

Nous avons conclu que le second chemin est plus adéquat à la réalisation d'une synthèse asymétrique. En effet, dans le premier cas présenté la proportion des produits obtenues est dépendante de la concentration initiale de chaque conformères de la DHP. Dans le second scénario, cette proportion est seulement due aux enthalpies libres d'activation d'oxydation ΔG_{ox}^\ddagger . Les conformères peuvent avoir des enthalpies libres différentes (ce qui se traduit sur le diagramme par des hauteurs différentes entre R et S), ce qui entraîne que l'une des conformations est plus stable. Mais comme la barrière de rotation est faible et qu'il y a une différence d'énergie d'activation d'oxydation ΔG_{ox}^\ddagger seul le conformère le plus réactif réagit.

Notre objectif est donc de se placer dans des conditions expérimentales permettant de tendre vers le second chemin présenté ci-dessus. Nous pourrions ainsi fournir une énergie qui permettra de transformer la DHP en pyridine (aR), mais qui sera inférieure à l'énergie de la barrière énergétique vers la conformation (aS).

3 Résultats expérimentaux

3.1 Démarche expérimentale

La thèse sur laquelle se base notre projet a conclu que le réactif le plus efficace pour effectuer cette réaction de conversion de chiralité est le MnO_2 . Nous avons ainsi décidé de réutiliser ce réactif et de le traiter de plusieurs manières, en amont de la réaction, et d'observer ainsi les impacts de ce traitement sur le rendement final. Pour ces expériences, nous avons utilisé un racémique de DHP.

La première expérience qui a été réalisée est une expérience témoin avec le MnO_2 dans le cyclohexane, et servira d'élément de comparaison pour les trois autres expériences. Cette expérience est réalisée dans les mêmes conditions que celles dans lesquelles a été faite la précédente expérience. (milieu basique)

La seconde expérience consiste en l'utilisation de MnO_2 sur charbon actif. Nous pensons en effet que le charbon actif, souvent utilisé comme catalyseur, aura un impact de par ses affinités sur la cinétique et l'énantiosélectivité de la réaction. (milieu basique)

Lors de la troisième expérience nous avons utilisé de l'acide trichloroacétique dans de l'acétonitrile (milieu acide).

Dans notre dernière expérience nous avons également utilisé de l'acide trichloroacétique mais cette fois mélangé avec du chloroforme (milieu acide). L'acide trichloroacétique va réagir différemment du MnO_2 .

Pour ces deux dernières expériences, nous nous attendons à observer des vitesses d'oxydation différentes selon les conformations, et donc des proportions énantiomériques différentes dans le produit final. Cela permettra également d'observer les effets des deux solvants sur l'efficacité de l'acide trichloroacétique.

Nous avons laissé les réactions se faire pendant 24h puis nous avons isolé la pyridine. Les solutions finales ont ensuite été analysées par HPLC et RMN afin que nous puissions un spectre U.V propre à chaque solution.

3.2 Analyse des résultats

Après analyse du spectre RMN obtenu, nous avons pu conclure que les solutions finales contenaient bien de la pyridine, synthétisée comme nous l'avions prévu. (Voir Exploitation du spectre RMN en Annexe).

Nous avons ensuite pu exploiter les courbes HPLC obtenues par l'étude de chaque solution, afin d'obtenir l'énantiosélectivité de chaque réaction. En effet, la méthode de HPLC est une chromatographie chirale permettant de séparer les deux énantiomères de la pyridine de la solution finale, et donc de pouvoir obtenir leur ratio.

Nous observons donc que l'énantiosélectivité des réactions ayant traité le MnO_2 en amont est plus faible que celle de la réaction témoin. Ces réactions sont donc moins efficaces.

4 Conclusion

5 Annexe

5.1 Définitions

Chiralité axiale

La chiralité axiale est une forme de chiralité caractérisée par un axe stéréogène, au lieu d'un centre stéréogène qui définit la chiralité "habituelle". Dans ce cas, les deux substituants de part et d'autre de l'axe stéréogène sont dans une disposition spatiale fixée non superposable à son image dans un miroir.

Enantiomère

Deux stéréo-isomères de molécules chirales sont dites énantiomères l'une de l'autre si elles sont images l'une de l'autre dans un miroir, mais ne sont pas superposables. C'est le cas ici des deux configurations de la molécule de dihydropyridine, et également de la pyridine.

Diastéréoisomère

Deux stéréo-isomères de molécules chirales sont dites diastéréoisomères l'une de l'autre si elles ne sont pas image l'une de l'autre dans un miroir.

Racémique

Un racémique est un mélange de deux enantiomère d'une molécule chirale, en proportion égales (50

Cycle aromatique

Un cycle aromatique est un cycle de carbones comprenant $4n + 2$ électrons. L'exemple le plus courant est le benzène. Une des principales caractéristiques du cycle aromatique est la grande stabilité qu'il procure à la molécule dont il fait partie.

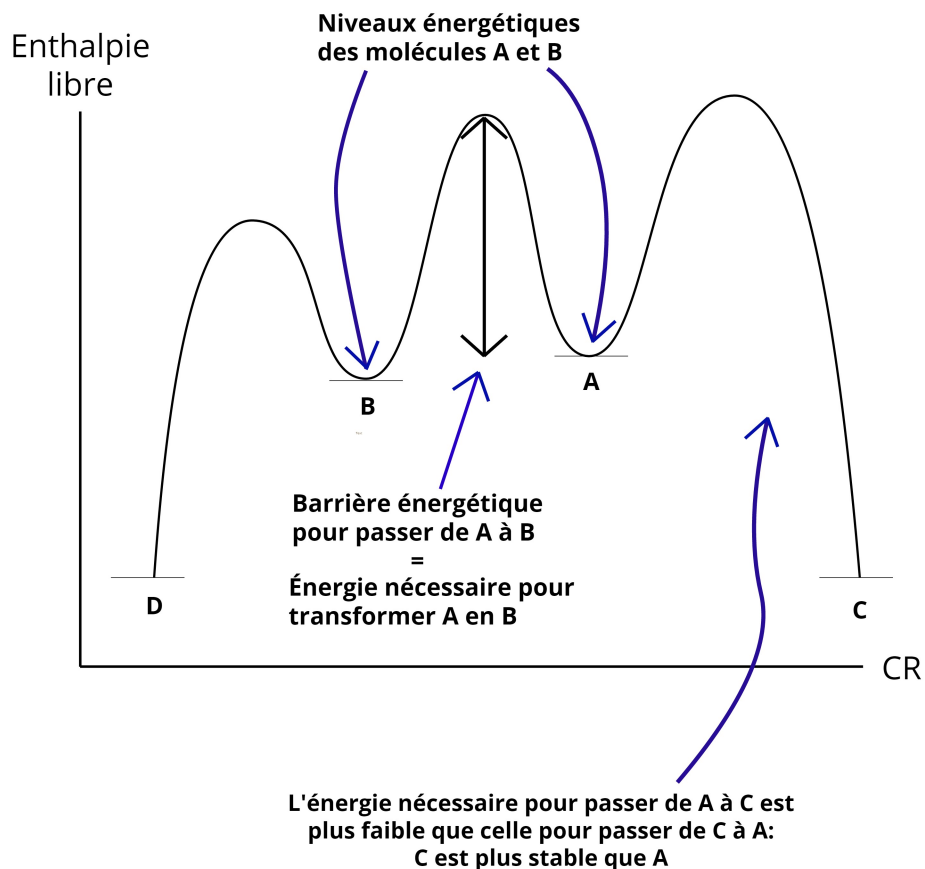
Rotation libre

Une rotation est dite libre lorsque l'énergie demandée pour le passage d'une conformation à l'autre de la molécule considérée est très faible, autrement dit que les groupements étudiés de la molécule peuvent tourner les uns par rapport aux autres sans blocage.

État de transition

Un état de transition est un état instable d'une molécule, qui représente le moment où le maximum d'énergie nécessaire au lancement de la réaction a été fourni, mais avant que la molécule ne se stabilise vers le produit possédant le niveau énergétique le plus bas.

Chemins réactionnels



Abréviations

DHP = Dihydropyridine

5.2 Protocoles

5.2.1 Synthétisation de la pyridine

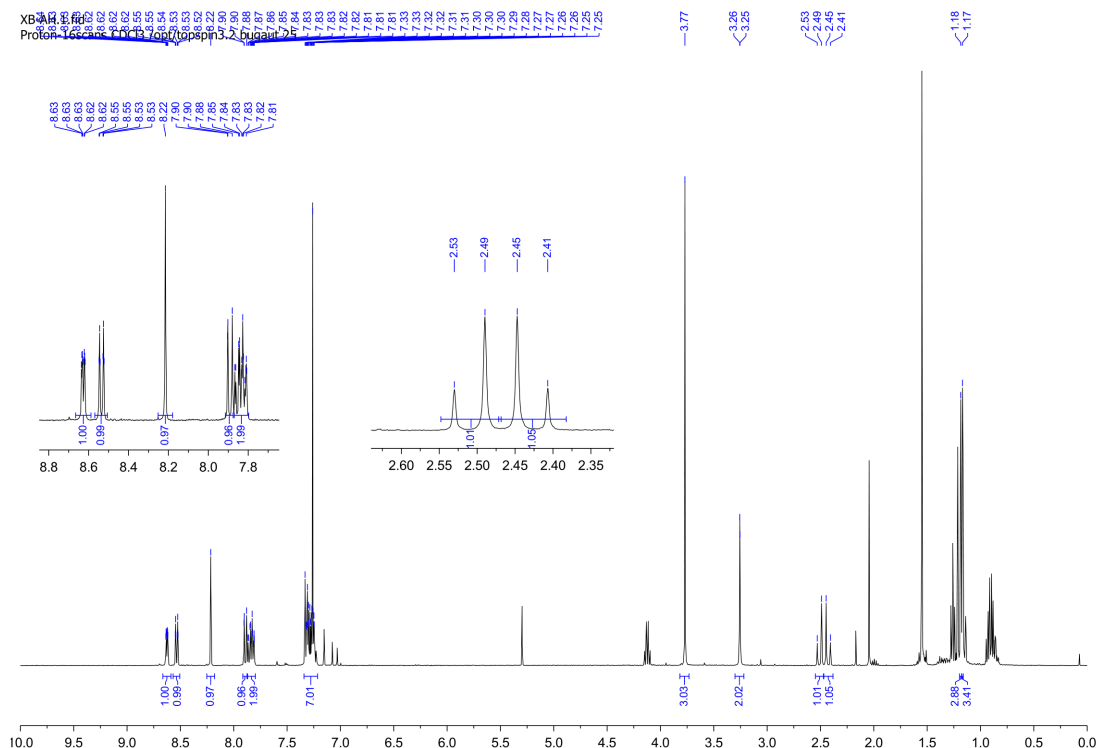
Lors de la première expérience nous avons mélangé 24mg de DHP avec 3,5 mL de cyclohexane et 102 mg de MnO₂. Le cyclohexane nous sert ici, ainsi que dans la seconde expérience de solvant. Pour la seconde expérience nous avons mélangé 24mg de DHP avec 3,5mL de cyclohexane et 102 mg de MnO₂ sur charbon actif. Dans notre troisième expérience nous avons mélangé 41 mg de DHP avec de l'acide trichloroacétique dans de l'acétonitrile. Et dans notre dernière expérience nous avons mélangé 41 mg de DHP avec de l'acide trichloroacétique dans du chloroforme.

Une fois ces réactions terminées, il a fallu ensuite isoler la pyridine pour chaque solution.

Pour les 4 expériences nous avons réalisé une filtration sous vide avec de la célite, car des impuretés se sont formées. Nous avons rajouté du dichlorométhane comme solvant car il ne réagit pas avec la pyridine, possède une faible température d'ébullition [je ne me souviens plus du troisième avantage et on ne l'a pas marqué?] ...

Nous avons ensuite utilisé deux méthodes différentes pour isoler notre produit selon les réactifs utilisés. Pour nos deux réactions en milieux basique nous avons fait une distillation car le dichlorométhane a réagi avec le MnO_2 et possède comme vu précédemment une faible température d'ébullition. Pour les deux réactions en milieux acide nous avons effectué une extraction en ajoutant du carbonate de sodium (une base) afin qu'elle réagisse avec l'acide et forme la phase aqueuse moins dense que la phase organique. De cette façon nous avons pu récupérer notre phase organique contenant notre produit, nous avons répété cette opération trois fois pour plus de précision. Pour retirer totalement l'eau présente dans notre solution on a ajouté du sulfate de magnésium anhydre $MgSO_4$. Ce dernier va précipiter en présence de l'eau. Une simple filtration a suffi pour l'enlever de la solution. Enfin nous avons terminé par une distillation pour enlever le dichlorométhane encore présent de la première filtration. Enfin pour nos 4 solutions on a fait une chromatographie sur colonne avec de la Silice pour enlever les dernières impuretés, et pour bien vérifier la pureté de nos produits nous avons réalisé une chromatographie sur couche mince avec un produit témoin. Après vérification, nous avons pesé nos produits purifiés. L'expérience témoin a obtenu 22,1mg de produit, la seconde a eu 13,8mg, la réaction 3 a rendu 6,3mg et la dernière 23mg. Ces données vont nous permettre de calculer le rendement énantiosélectif pour chaque expérience.

5.2.2 Exploitation du spectre RMN

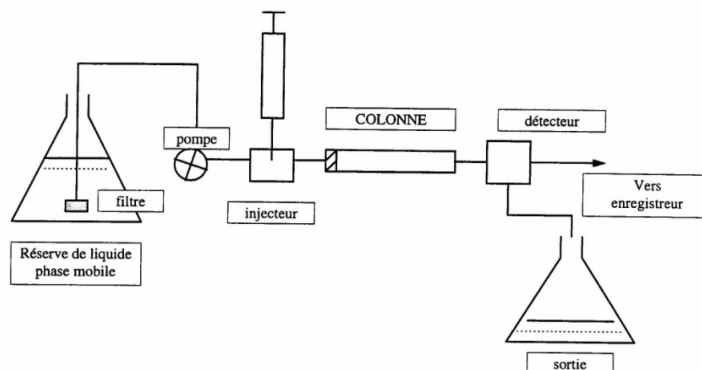


Voici le spectre RMN de nos expériences, ce dernier n'est pas parfait, en effet nous remarquons qu'il y a des petits pics qui composent cette RMN qui ne devraient pas être présents avec un produit pur. Ces derniers sont en fait dus aux solvants qui n'ont pas complètement été enlevés lors de nos manipulations nous aurions dû mieux les sécher. Mais lorsque nous intégrons les pics qui nous intéressent (l'intégration est faite pour nous donner le nombre de protons pour chaque pics, ce sont les chiffres en bleus) nous comptons 26 protons au total or nous devrions en trouver 24 pour la pyridine. Ceci peut s'expliquer à la coordonné 7,25 où nous avons 7 protons, en réalité nous ne devrions en avoir que 5, ceci est le résultat de la superposition avec le pic du CHCl_3 donc nous trouvons bien les 24 protons attendu lorsque nous enlevons les deux du CHCl_3 .

5.2.3 High performance liquid chromatography (HPLC)

La HPLC est une technique d'analyse qui va permettre de séparer et quantifier les proportions des molécules présentes dans un mélange. Le système est constitué d'une phase mobile qui est un solvant qui va être mis sous pression à l'aide d'une pompe. Le solvant va passer à très grande vitesse dans l'injecteur où est situé notre échantillon de mélange. Il va alors être emporté par le solvant jusqu'à une colonne dans laquelle se trouve une phase stationnaire (immobile). Cette phase stationnaire a des affinités différentes avec les différents composants du mélange. Ainsi ils vont évoluer le long de la colonne à des vitesses différentes. A la sortie de la colonne il y a un détecteur qui va repérer à quel temps et en quelle quantité chaque molécule passe, les molécules sont ensuite récupérées dans un réservoir. Le détecteur envoie les informations à l'ordinateur pour qu'il puisse générer un chromatogramme. Ce dernier aura

pour abscisse l'intensité du signal et pour ordonnée le temps. Ainsi on pourra voir un pic plus ou moins grand en fonction de la quantité de matière pour chaque molécule présente.



Exploitation des courbes HPLC

Nous avons donc fait une HPLC sur nos produits finaux afin de connaître l'énantiosélective de nos réactions. Voilà respectivement les chromatogrammes des réactions avec du MnO_2 , du MnO_2 sur charbon actif et de l'acide trichloroacétique avec du chloroforme.

5.3 Calculs

Calcul du temps de demie-vie de la pyridine

D'après l'équation d'Eyring, on a:

$$k_{\text{enantiomérisation}} = \frac{k_B T}{h} \exp\left(\frac{-\Delta G^\ddagger}{RT}\right)$$

D'après la thèse sur laquelle se base notre projet, $\Delta G^\ddagger = 115,4 \text{ kJ.mol}^{-1}$. Comme expliqué dans la partie Aspect énergétique, c'est une constante. On peut donc calculer la valeur du temps de demie-vie à 20° : On sait que l'on a $t_{\frac{1}{2}} = \frac{\ln(2)}{k_{\text{racémisation}}}$ et $k_{\text{racémisation}} = k_{\text{enantiomérisation}} * 2$

Donc

$$t_{\frac{1}{2}(T)} = \left[\frac{k_B T}{h} \exp\left(\frac{-\Delta G^\ddagger}{RT}\right) * 2 \right]^{-1} * \ln(2)$$

et

$$t_{\frac{1}{2}}(20^\circ) = \left[\frac{1.38 * 10^{-23} * 293.15}{6.63 * 10^{-34}} \exp\left(\frac{-115.4 * 10^3}{8.31 * 293.15}\right) * 2 \right]^{-1} * \ln(2) = 21252717.2s = 245 \text{ jours}$$

5.4 Sources

Général

- **Synthèse organocatalysée énantiosélective de 4-arylpyridines atropoisomères par conversion de chiralité centrale à axiale : application vers la synthèse totale de la streptonigrine** - Ophélie Quinonero
- **Termes de la stéréochimie : liste de termes, expressions et définitions adoptés** - CNRS, [<https://www.dgdr.cnrs.fr/bo/2001/06-01/431-bo0601-termesdelastereochimie.htm>]
- **Chiralité et énantiométrie** , Lycée Faidherbe, [<https://www.faidherbe.org/site/cours/dupuis/enantio.htm>]
- **IUPAC Compendium of Chemical Terminology** , IUPAC (International Union of Pure and Applied Chemistry) , [<https://goldbook.iupac.org/>]

Synthétisation de la pyridine

- **Oxidation of dihydropyridine by DDQ in pyridine synthesis** - University of Liverpool, [http://www.chemtube3d.com/AsymAux_DDQox.html]
- **Barrier to Rotation in Thioformamide: Implications for Amide Resonance** - Keith E. Laidig, and Lynn M. Cameron

HPLC et RMN

- **HLPC detectors, a brief review** - Michael Swartz, Journal of Liquid Chromatography and Related Technologies
- **Dynamic HPLC on chiral stationary phases: A powerful tool for the investigation of stereomutation processes** - Ilaria D'Acquarica, Francesco Gasparrini, Marco Pierini, Claudio Villani, Giovanni Zappia
- **8-TECH-3 Measuring Rates by NMR** - University of Wisconsin, [<https://www.chem.wisc.edu/areas/reich/nmr/08-tech-03-dnmr.htm>]