

CHROM. 10,721

Note

Séparations analytique et préparative des méthylphénylphosphinates de menthyle diastéréoisomères par chromatographie en phase liquide à haute performance

F. GUYON

Laboratoire de Chimie analytique de l'École Supérieure de Physique et de Chimie de Paris, 10, rue Vauquelin, 75231 Paris Cedex 05 (France)

L. OLIVEROS

Laboratoire de Chimie générale du Conservatoire National des Arts et Métiers, 292, rue Saint Martin, 75003 Paris (France)

et

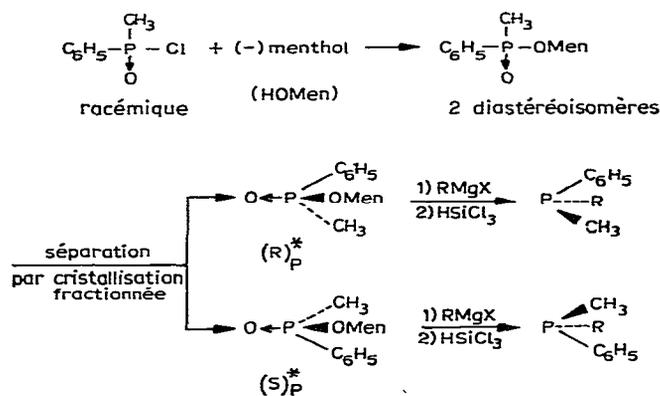
C. BOLLET et M. CAUDE

Laboratoire de Chimie analytique de l'École Supérieure de Physique et de Chimie de Paris, 10, rue Vauquelin, 75231 Paris Cedex 05 (France)

(Reçu le 9 septembre 1977; manuscrit modifié reçu le 8 novembre 1977)

L'emploi depuis quelques années de phosphines tertiaires optiquement actives comme complexants dans les catalyseurs solubles du type Wilkinson ouvre la voie à la synthèse de composés optiquement actifs par hydrogénation asymétrique de doubles liaisons carbone-carbone prochirales¹⁻³. La chiralité de la phosphine peut provenir soit des radicaux carbonés, soit de l'atome de phosphore lui-même.

Dans le premier cas, ces phosphines sont généralement préparées à partir de composés naturels optiquement actifs; dans le second, la méthode la plus communément employée est la suivante⁴:



* Configuration absolue de l'atome de phosphore.

La séparation des phosphinates de menthyle diastéréoisomères est classiquement réalisée par cristallisation fractionnée qui conduit à l'un des deux diastéréoisomères optiquement pur. Cette façon de procéder est longue et son rendement peu élevé; par ailleurs le deuxième diastéréoisomère du mélange de départ ne peut pas être obtenu à partir des solutions de recristallisation. En pratique, pour récupérer la plus grande partie des phosphinates de menthyle restés en solution, il est nécessaire de les transformer en chlorure de méthylphénylphosphinyle racémique puis de nouveau en phosphinates de menthyle avant de recommencer une nouvelle série de recristallisations²⁻⁴.

Une séparation par chromatographie en phase liquide classique sur colonne de silice⁵ a déjà été réalisée mais la résolution est faible et seulement 7 à 33% des deux diastéréoisomères sont obtenus optiquement purs, et ceci pour une durée de séparation importante.

Compte tenu du développement prévisible des phosphines chirales en catalyse asymétrique, il nous a semblé intéressant d'étudier la séparation des phosphinates de menthyle diastéréoisomères par chromatographie en phase liquide à haute résolution, puis de la transposer à l'échelle préparative.

Nous avons choisi comme modèles les méthylphénylphosphinates de menthyle qui constituent les intermédiaires à partir desquels sont généralement préparés les phosphines tertiaires optiquement actives.

Le mélange des deux diastéréoisomères a été obtenu par action du chlorure de méthylphénylphosphinyle sur le menthol⁴.

PARTIE EXPÉRIMENTALE

Appareillage

Pour la séparation analytique, nous avons utilisé un chromatographe en phase liquide Varian (Palo Alto, Calif., U.S.A.) type 8510, constitué d'une pompe de type seringue à débit constant.

Pour la séparation préparative, nous avons fait fonctionner alternativement deux pompes afin d'obtenir un débit continu sans interruption durant les périodes de remplissage des seringues.

La détection est effectuée par absorptiométrie dans l'ultraviolet à 254 nm (cuve à circulation de 8 μ l) au moyen d'un détecteur Varian.

Phase stationnaire

Nous avons utilisé du Partisil 5 μ m (Whatman, Clifton, N.J., U.S.A.).

Les colonnes analytique (longueur 20 cm, diamètre intérieur 4.8 mm) et préparative (longueur 70 cm, diamètre intérieur 10 mm) ont été remplies en injectant sous une pression de 400 bars une suspension du support dans le solvant d'élution dans la colonne chromatographique.

Produits

L'hexane était de qualité Chromasol (SDS, Valdonne, France), l'éthanol de qualité RP No. 20 82129 (Prolabo, Paris, France) et le méthylphénylphosphinate de menthyle a été synthétisé par nos soins⁴. Il a été mis en solution dans le solvant d'élution et les volumes injectés au moyen d'une seringue et d'un injecteur Varian, type

Stop-Flow, étaient de 5 μl pour la séparation analytique et de 100 à 300 μl pour la séparation préparative.

RÉSULTATS

Séparation analytique

Choix de la phase stationnaire. Nous avons comme impératif de choisir une phase stationnaire de grande capacité et dont le prix de revient soit le plus faible possible. Ceci nous a conduit à utiliser une silice entièrement poreuse de forme irrégulière, le Partisil 5 μm .

Choix de la phase mobile. Le but final étant la séparation préparative des deux diastéréoisomères, il fallait choisir une phase mobile constituée par des solvants volatils et réaliser de préférence la séparation en régime isocratique. L'énergie d'adsorption du méthylphénylphosphinate de menthyle sur silice étant peu élevée, notre choix s'est porté sur des solvants de force éluante moyenne ou faible: dichlorométhane, éther isopropylique, hexane. Nous avons finalement opté pour l'hexane, la force éluante étant ajustée par addition d'éthanol.

La Fig. 1 représente la variation des temps de rétention et de la résolution en fonction de la teneur en éthanol dans le mélange binaire. On constate que le mélange hexane-éthanol (98.5:1.5, v/v) et contenant 0.01 % d'eau assure la résolution optimale pour une durée d'analyse satisfaisante. Un chromatogramme type est représenté sur la Fig. 2*. Nous insistons sur le fait que l'obtention de séparations reproductibles en

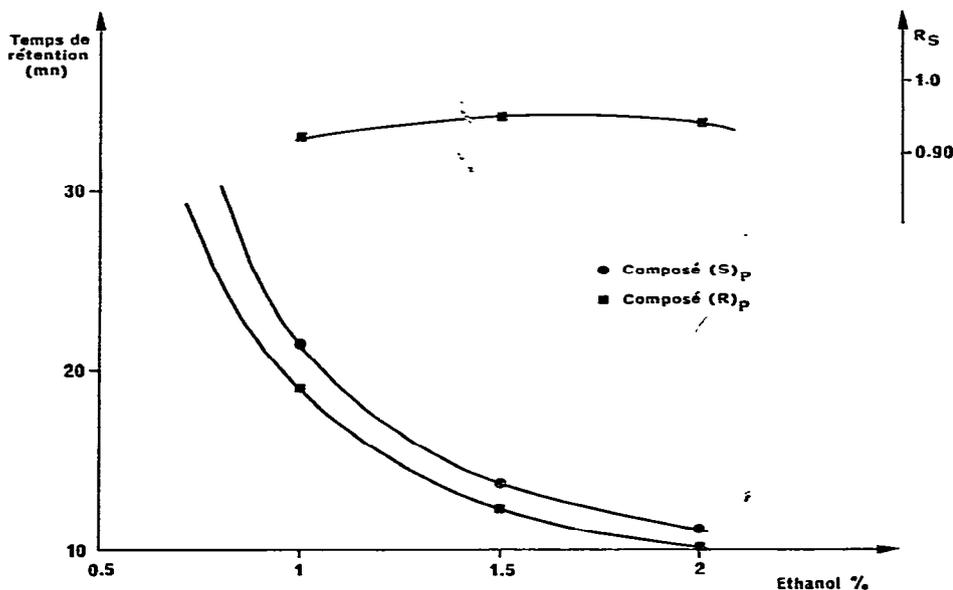


Fig. 1. Variation des temps de rétention et de la résolution des deux diastéréoisomères en fonction du pourcentage d'éthanol dans le mélange hexane-éthanol.

* On remarquera que le mélange étudié est enrichi en composé (R)_p. Cet enrichissement peut provenir d'une induction lors de la synthèse et de la recristallisation du produit brut de réaction.

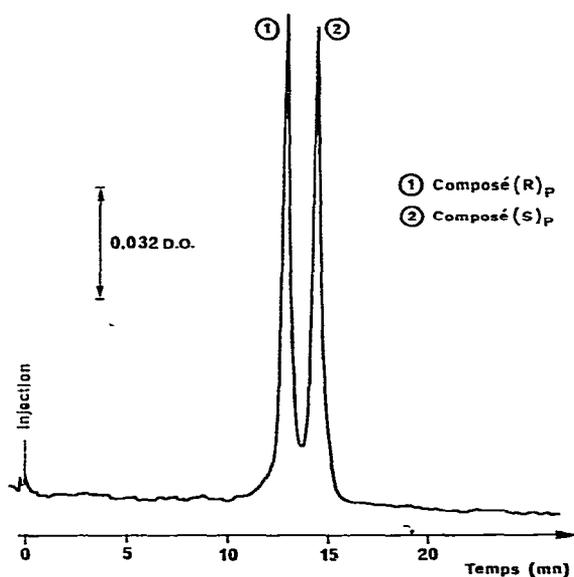


Fig. 2. Séparation des deux méthylphénylphosphinates de menthyle diastéréoisomères sur une colonne de 20 cm de long (4.8 mm de diamètre intérieur) remplie de Partisil 5 μ m. Phase mobile: hexane-méthanol (98.5:1.5, v/v); teneur en eau: 0.01 %. Débit: 100 ml/h; pression: 40 bars. Injection: 5 μ l d'une solution à 10 mg/ml du mélange racémique.

chromatographie d'adsorption passe par le contrôle strict de la teneur en eau de la phase mobile qui fixe l'activité du support.

Séparation préparative

La séparation préparative a été réalisée à partir des résultats obtenus lors de la séparation analytique. Le diamètre intérieur de la colonne chromatographique a été porté à 10 mm ($1/2$ in. extérieur) et sa longueur à 70 cm afin d'avoir un volume suffisant de support pour injecter des quantités importantes de solutés sans surcharger exagérément la colonne chromatographique. Le débit de la phase mobile est de 400 ml/h. La séparation des deux diastéréoisomères durant environ 70 min, on peut effectuer deux nouvelles injections sur la colonne chromatographique sans attendre que soit terminée l'éluion correspondant à la première injection.

On obtient ainsi une série de séparations, ce qui diminue notablement la durée de chacune. A titre d'exemple, la Fig. 3 représente trois injections successives de 30 mg chacune du mélange racémique sur la colonne chromatographique, soit 1 mg de soluté par gramme de support pour chaque injection. Nous avons opéré de la même façon pour des injections de 90 mg, et l'on a pu ainsi effectuer douze injections de 90 mg chacune en 5 h, ce qui ramène la durée de chaque séparation à 26 min environ.

Les fractions collectées sont évaporées à sec à l'aide d'un évaporateur rotatif et l'on récupère 0.48 g du composé (R)_P et 0.47 g du composé (S)_P, soit un rendement de 88 %.

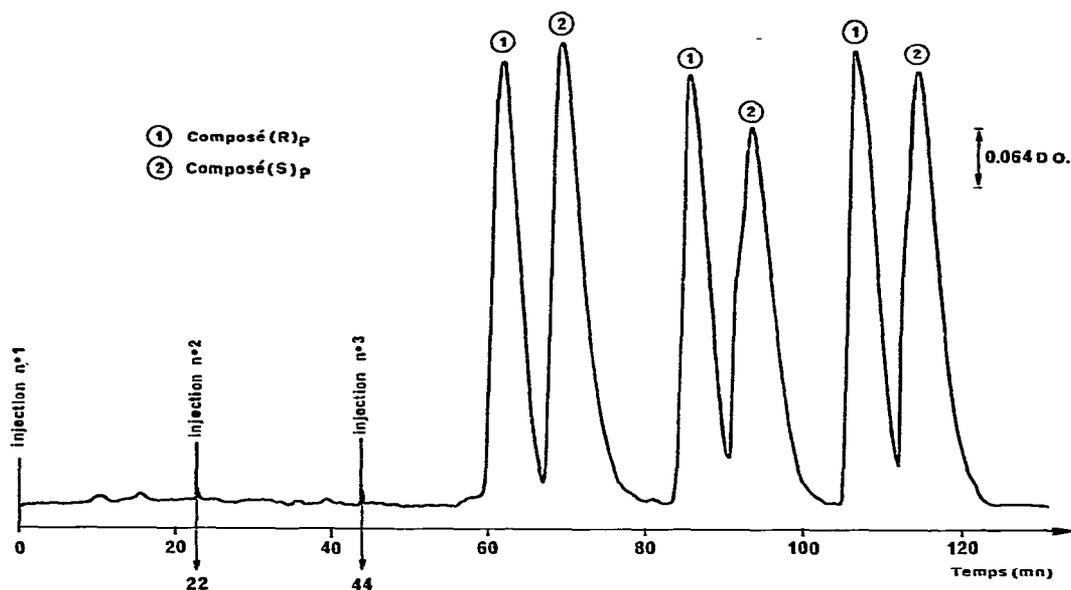


Fig. 3. Séparation des deux méthylphénylphosphinates de menthyle diastéréoisomères sur une colonne de 70 cm de long (10 mm de diamètre intérieur) remplie de Partisil 5 μ m. Phase mobile: cf. Fig. 2. Débit: 400 ml/h; pression: 110 bars. Trois injections successives de 100 μ l chacune d'une solution à 300 mg/ml de mélange racémique.

VÉRIFICATION DE LA PURETÉ DES DEUX DIASTÉRÉOISOMÈRES

Chromatographie en phase liquide

Pour des injections de 20 à 30 mg du mélange, on récupère les deux diastéréoisomères à l'état pur [le diastéréoisomère (*R*)_p contient moins de 1% de (*S*)_p et réciproquement]. Pour la série d'injections de 90 mg, le diastéréoisomère (*R*)_p a une pureté de 95% et le diastéréoisomère (*S*)_p de 97%.

Polarimétrie

Les points de fusion et les pouvoirs rotatoires des deux diastéréoisomères séparés sont rassemblés dans le Tableau I.

TABLEAU I

LES POINTS DE FUSION (PF) ET LES POUVOIRS ROTATOIRES DES DEUX DIASTÉRÉOISOMÈRES

C = concentration (g/100 ml).

Diastéréoisomère	PF (°C)		[α] _D ²⁵ (degrés) C = 1.0-3.0 dans C ₆ H ₆	
	Mesuré	Théorique ^a	Mesuré	Théorique ^a
(<i>R</i>) _p	85	86-87	-17.8	-16.0
(<i>S</i>) _p	78	79-80	-93.0	-94.0

Par la mesure du pouvoir rotatoire on confirme que la pureté est de 95% pour le diastéréoisomère (*R*)_p et de 97% pour le (*S*)_p, c'est-à-dire que l'on retrouve ainsi des

pouvoirs rotatoires de -16° et -94° , pour les diastéréoisomères (*R*)_p et (*S*)_p, purs ce qui est en parfait accord avec les valeurs publiées⁴.

Par ailleurs, les analyses élémentaires correspondent bien à la formule brute C₁₇H₂₇O₂P et les spectres RMN obtenus sont conformes à ceux décrits par Lewis *et al.*⁶.

REMERCIEMENTS

Nous remercions M. R. Rosset pour l'aide qu'il nous a apportée dans la rédaction du manuscrit.

BIBLIOGRAPHIE

- 1 H. B. Kagan et T. P. Dang, *J. Amer. Chem. Soc.*, 94 (1972) 6429.
- 2 W. S. Knowles, M. J. Sabacky et B. D. Vineyard, *Advan. Chem. Ser.*, No. 132 (1974) 274.
- 3 W. S. Knowles, M. J. Sabacky et B. D. Vineyard, *Chem. Commun.*, (1972) 10.
- 4 O. Korpium, R. A. Lewis, J. Chickos et K. Mislow, *J. Amer. Chem. Soc.*, 90 (1968) 4842.
- 5 A. Nudelman et D. J. Cram, *J. Org. Chem.*, 36(2) (1971) 335.
- 6 R. A. Lewis, O. Korpium et K. Mislow, *J. Amer. Chem. Soc.*, 90 (1968) 4847.