

Journal of Organometallic Chemistry, 238 (1982) 335–341
Elsevier Sequoia S.A., Lausanne — Printed in The Netherlands

DETERMINATION DE LA PURETE OPTIQUE D'UN TETRAORGANO- ETAÏN CHIRAL OBTENU PAR SYNTHESE ASYMETRIQUE

M. LEQUAN, R.M. LEQUAN

Laboratoire de recherche de Chimie organique, Ecole Nationale Supérieure de Chimie de Paris, 11, rue P. et M. Curie, 75231 Paris Cedex 05, (France)

M.J. BRIENNE et J. JACQUES

Laboratoire de Chimie des Interactions Moléculaires, Collège de France, Groupe de recherche CNRS No. 20, 11, Pl. M. Berthelot, 75231 Paris Cedex 05 (France)

(Reçu le 4 juin 1982)

Summary

Optically active methylphenylisopropyltrityltin has been prepared by asymmetric synthesis. Its enantiomeric purity has been investigated by a microcalorimetric method, assuming that the mixture of enantiomers forms a racemic compound. The e.e. of a sample with $[\alpha]_D^{25} 22.9^\circ$ (CCl_4) has been evaluated to be approximately 22% which would lead to an $[\alpha]$ value of about 100° for a pure enantiomer. The induction rate of the asymmetric reaction could therefore be estimated to be 15%.

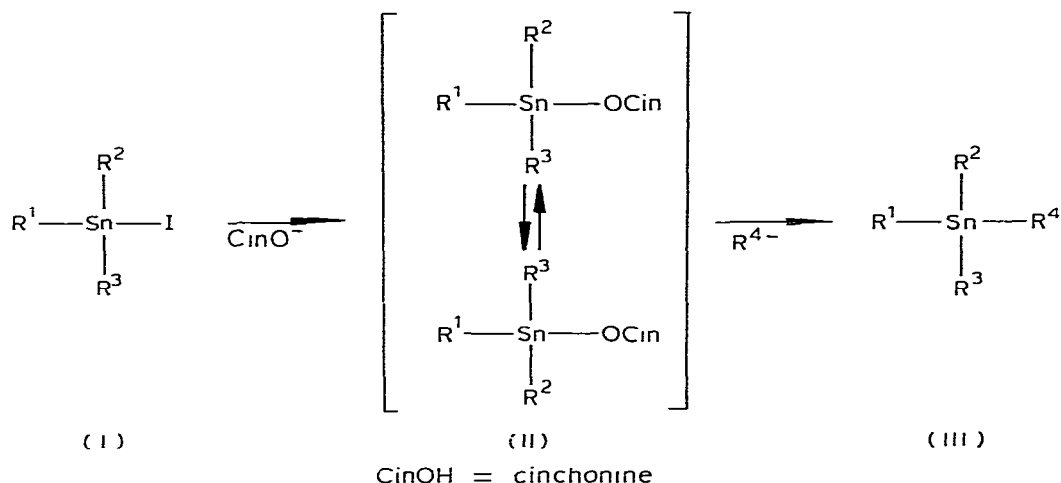
Résumé

Le méthyl phényl isopropyl trityl étain optiquement actif est préparé par synthèse asymétrique. La détermination de sa pureté énantiomérique est effectuée par une méthode calorimétrique applicable aux mélanges d'énantiomères formant un racémique vrai. On trouve un excès énantiomérique d'environ 22% pour un échantillon $[\alpha]_D^{25} 22.9^\circ$ (CCl_4) ce qui conduit à $[\alpha]_D^{25} \sim 100^\circ$ pour un énantiomère pur. Le taux d'induction lors de la synthèse asymétrique peut être estimé à 15%.

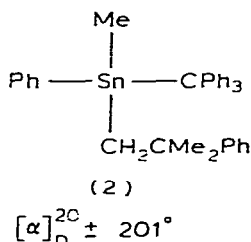
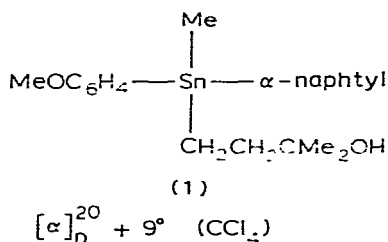
Deux d'entre nous ont développé récemment une méthode d'obtention des tétraorganoétaïns chiraux de type III par synthèse asymétrique, à partir d'un réactif organométallique et d'un organoétaïn possédant un groupe partant chiral II [1,2] (Schéma 1).

Jusqu'à présent, il ne nous a pas été possible d'estimer la pureté optique des organostanniques que nous avons synthétisés, n'ayant pas de valeurs de référé-

SCHEMA 1.



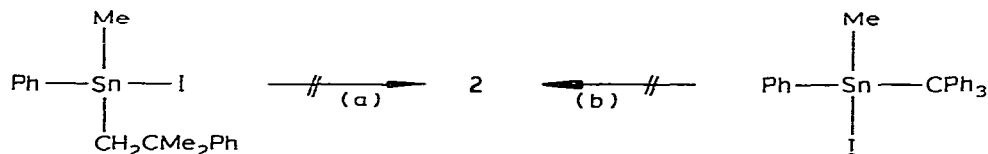
rence pour leur pouvoir rotatoire. Deux exemples de produits de type III ont été obtenus optiquement purs par Gielen et coll. [3,4].



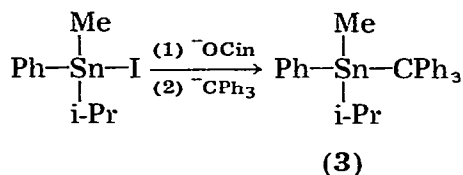
Ces auteurs préparent l'énantiomère **1** pur par l'intermédiaire d'un ester de menthyle purifié par recristallisation. Le composé **2** racémique est partiellement dédoublé par chromatographie sur triacétate de cellulose microcristallin et le produit enrichi obtenu est purifié par cristallisation; l'énantiomère est isolé dans les eaux-mères, avec une pureté énantiomérique d'au moins 98%.

Dans un premier temps, nous avons cherché à effectuer la synthèse de **2** par voie asymétrique selon le schéma général 1 et à estimer le taux d'induction de ce type de réaction. Aucune des deux voies explorées n'a abouti (Schéma 2).

SCHEMA 2. (a) LiOCin puis LiCPh₃: mélange non cristallisé. (b) LiOCin puis XMgNeophyl: perte du groupe CPh₃.



Ceci nous a conduit à préparer le dérivé **3**, produit cristallisé dont l'étude permettait d'envisager une détermination de sa pureté optique par microcalorimétrie.



Le produit de réaction, après chromatographie sur silice est un mélange solide composé de 34% de triphényl méthane, et de 66% de **3** (d'après la RMN). Son pouvoir rotatoire est de $[\alpha]_{\text{D}}^{25} -9.9^\circ$ (CCl_4); cette valeur ramenée à 100% de pureté chimique conduit à un pouvoir rotatoire de $[\alpha]_{\text{D}}^{25} -15^\circ$.

Des cristallisations répétées dans le pentane permettent d'éliminer la majeure partie du triphénylméthane, mais aboutissent à l'isolement de **3** racémique pur. Le produit enrichi en énantiomère (—) est plus soluble et se concentre dans les eaux mères de cristallisation, en mélange avec le triphényl méthane. Après évaporation du solvant, et sublimation à 60°C sous 0.01 torr, on peut obtenir un produit exempt de triphénylméthane.

Le meilleur pouvoir rotatoire obtenu ainsi est $[\alpha]_{\text{D}}^{25} -22.9^\circ$ (CCl_4) *. Nous avons utilisé cet échantillon pour la détermination de la pureté énantiomérique par microcalorimétrie, selon la méthode décrite par Jacques, Fouquey et Leclercq [5,6].

Détermination de la pureté énantiomérique de **3**, $[\alpha]_{\text{D}} -22.9^\circ$

Le déroulement de la cristallisation que nous venons de voir nous fournit plusieurs indications: (1) le mélange d'énantiomères forme un racémique vrai, (2) la pureté énantiomérique de tous nos échantillons est toujours inférieure à celle des eutectiques (entre les énantiomères et le racémique). Le diagramme de fusion qu'on peut en déduire est représenté sur la Fig. 1.

Le liquidus lrd peut être calculé par l'éq. 1 de Prigogine-Defay qui ne requiert que la connaissance des données thermodynamiques du racémique

$$\ln 4x(1-x) = \frac{2\Delta H_R}{R} \left(\frac{1}{T_R} - \frac{1}{T} \right) \quad (1)$$

x fraction molaire de l'énantiomère le plus abondant.

ΔH_R enthalpie de fusion du racémique (cal mol^{-1}),

T_R température de fusion du racémique (K),

R constante des gaz parfaits.

La composition de tout mélange M (situé entre E et R) peut alors être déduite de la température de fin de fusion T_M de ce mélange. Lorsque T_M est proche de T_R (ce qui est le cas ici) on a recours à une méthode indirecte pour déterminer T_M . On peut montrer en effet que dans le cas idéal (pas de solution solide) et lorsqu'on est proche de la fin de fusion, la fraction de produit fondu

* Il est très vraisemblable qu'un effort particulier et sur de plus grandes quantités aurait pu permettre d'aboutir à un composé doué d'un pouvoir rotatoire supérieur, mais peut-être aux dépens de la pureté chimique.

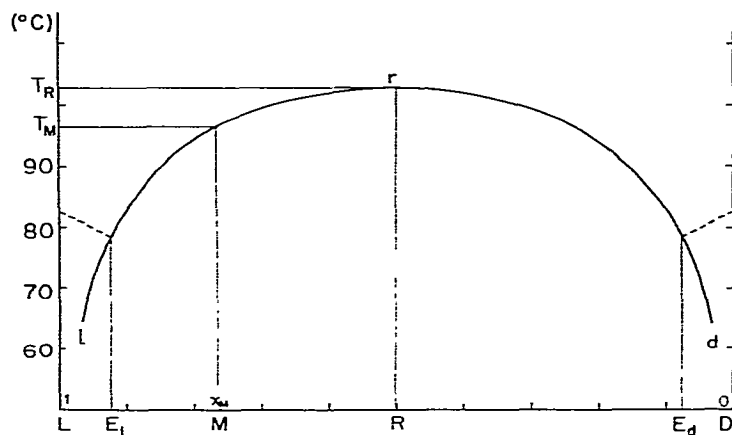


Fig. 1. Diagramme de fusion des mélanges d'énantiomères 3. Courbe de liquidus, T en fonction de la fraction molaire: en trait plein, courbe calculée selon l'éq. 1 avec ΔH_R 6.8 kcal mol⁻¹ et T_R 376 K (103°C) et, en pointillé, courbe hypothétique.

F à la température T obéit à la relation 2.

$$T = T_R - \left(\frac{1}{F}\right)^2 (T_R - T_M) \quad (2)$$

Grâce aux enregistrements par calorimétrie différentielle du déroulement de la fusion, on peut déterminer les fractions fondues à différentes températures ($F = \text{aire partielle à la température } T / \text{aire totale du pic}$). La pente de la droite T en fonction de $(1/F)^2$ permet de déduire T_M et par suite x_M en appliquant la relation 1.

Nous avons rencontré quelques difficultés dans la mise en oeuvre de cette méthode d'analyse, due en particulier à l'existence d'un polymorphisme cristallin du racémique. Selon les échantillons étudiés, 1, 2 ou 3 signaux (entre 100 et 104°C) sont visibles sur l'enregistrement du "pic" de fusion. Néanmoins, dans tous les cas, la chaleur de fusion du racémique pur peut être mesurée et reste voisine de 6.8 kcal mol⁻¹. La plupart des échantillons optiquement actifs présentaient ce même polymorphisme. Seul l'échantillon $[\alpha]_D^{25} -22.9^\circ$ dont la fusion présente un pic unique a pu être analysé. La courbe obtenue, T en fonction de $(1/F)^2$, est légèrement concave. L'assimilation de cette courbe à une droite pour $(1/F)^2$ comprise entre 2 et 6 (c'est-à-dire de 70 à 40% de produit fondu) conduit à $\Delta T = T_R - T_M$ de 0.8 à 1.2°C, ce qui correspondrait à une pureté optique de 20 à 24%.

Deux difficultés principales sont inhérentes à la méthode de détermination de la pureté optique par calorimétrie. La première est due à l'existence éventuelle de solution solide partielle. Ce phénomène doit donner une allure hyperbolique à la courbe $T = f(1/F^2)$, ce qu'on observe effectivement ici. Il faut noter d'ailleurs que nous n'avons pu observer de pic eutectique, au moins entre 45°C et la fin de fusion vers 100°C. Si on retient cette hypothèse de solution solide partielle, la pureté énantiomérique devrait être en réalité plus élevée que celle que nous calculons.

La présence éventuelle d'une impureté chimique constitue la deuxième limitation de la méthode qui, en toute rigueur, n'est pas applicable aux mélanges ternaires. Même en faible quantité, elle peut conduire à des erreurs notables lorsque les puretés énantiomériques, et par suite les abaissements du point de fusion $\Delta T = T_R - T_M$ sont faibles. Pour fixer les idées nous avons calculé *, pour un ΔT de 1°C ce qu'entraînerait la présence de taux variables d'impuretés chimiques sur la pureté énantiomérique (Tableau 1). Cela signifie que la présence dans le racémique de 2.4% d'impuretés chimiques a le même effet sur le point de fusion que 21.8% d'énantiomère.

TABLEAU 1

Impuretés chimiques (%)	Pureté énantiomérique (%)
0.0	21.8
0.5	19.4
1.0	16.7
2.0	9.0
2.4	0.0

Pour le cas qui nous occupe ($\Delta T \approx 1^\circ\text{C}$), si nous estimons le taux d'impureté chimique résiduelle de l'ordre de 0.5%, la pureté énantiomérique estimée préalablement à 22% devrait être abaissée de 2 à 3%.

En résumé, dans l'hypothèse raisonnablement pessimiste où il y aurait à la fois existence d'une solution solide partielle et d'une impureté résiduelle (indécélable par RMN par exemple), les erreurs commises sur la détermination de l'abaissement du point de fusion devraient se compenser au moins partiellement. Nous retiendrons donc comme pureté énantiomérique, une valeur très probable de 22% pour un $[\alpha]_D$ de 22.9° , ce qui conduit à un $[\alpha]_D$ d'environ 100° pour un énantiomère pur. Nous pouvons ainsi estimer que le taux d'induction lors de la synthèse asymétrique de **3** est de l'ordre de 15%.

Cet exemple d'application d'une méthode de détermination de la pureté énantiomérique nous a paru mériter d'être décrite et discutée en détail; malgré ses incertitudes et ses difficultés, la méthode utilisée permet de résoudre un problème qui n'a parfois pas d'autre solution.

Partie expérimentale

Les spectres de RMN ont été enregistrés à l'aide d'un appareil Varian XL 100 à 100 MHz dans CCl_4 . Les déplacements chimiques sont exprimés en ppm (réfé-

* Le calcul est effectué en faisant l'hypothèse d'un diagramme ternaire idéal sans solution solide, c'est-à-dire composé d'addition (racémique vrai) entre énantiomères et eutectique entre ce racémique vrai et l'impureté B. Pour une fraction molaire donnée x_B de l'impureté, on peut calculer les fractions molaires x_D et x_L des deux énantiomères en résolvant le système d'équations

$$\begin{cases} x_D + x_L = 1 - x_B \\ \ln 4x_D x_L = \frac{2\Delta H_R}{R} \left(\frac{1}{T_R} - \frac{1}{T_M} \right) \text{ (équation de Prigogine-Defay).} \end{cases}$$

rence interne TMS). Les pouvoirs rotatoires ont été mesurés à 25°C dans CCl₄ sur un spectropolarimètre Perkin—Elmer 241.

(—)*Méthyl phényl isopropyl trityl étain*

A 16 mmol (4.7 g) de (+)-cinchonine en suspension dans 60 cm³ de THF sont ajoutées, goutte à goutte, à 5°C, 16 mmol de BuLi 2*N*/hexane. A la fin de l'addition, la cinchonine est totalement dissoute. Après quelques minutes, on introduit 15.6 mmol (6 g) de MePh-*i*-PrSnI, puis on laisse sous agitation pendant une quinzaine de minutes. Pendant ce temps le trityl lithium est préparé en additionnant 16 mmol (8 cm³) de BuLi dans 16 mmol (3.9 g) de HCPPh₃ dissous dans 20 cm³ de THF, à 18°C en 3 min [7].

Le trityl lithium est ensuite additionné rapidement au cinchoninate d'étain à -60°C et le mélange réactionnel est maintenu pendant 2 h à cette température. Puis on laisse la température remonter lentement jusqu'aux environs de +10°C pendant ½ heure. On hydrolyse, acidifie à pH = 4, puis extrait à l'éther. La phase organique est séchée, puis évaporée sous vide. Le résidu est repris par 60 cm³ de pentane et la solution est filtrée, concentrée et chromatographiée rapidement sur une colonne (diam. 2.5 cm) de silice (8 g) avec 150 cm³ de pentane. Le filtrat obtenu est évaporé à sec pour donner 5 g d'un solide dont le spectre RMN montre la présence de 34% de HCPPh₃, [α]_D²⁵ -9.9° (CCl₄). Une première cristallisation dans 4 cm³ de pentane fournit un produit [α]_D²⁵ -6.5° (300 mg) contenant encore quelques % de triphénylméthane. Celui-ci est sublimé à 60°C sous 0.01 torr pendant 2 h 30 min. Le résidu (250 mg) exempt de triphénylméthane (vérification par RMN), [α]_D²⁵ -6.7°, est recristallisé dans le pentane à -20°C pour donner 170 mg de cristaux pratiquement racémiques. Le résidu cristallisé (80 mg) provenant de l'évaporation des eaux-mères est lavé avec quelques gouttes de pentane froid, séché et chauffé à 60°C sous 0.01 torr pendant 2 h 30 min pour éliminer les dernières traces de triphénylméthane [α]_D²⁵ -22.9° (*c* = 2).

(±) *Méthyl phényl isopropyl trityl étain*

Préparé selon le mode opératoire précédent, en omettant la transformation de MePh-*i*-PrSnI en cinchoninate, F = 103°C. RMN: δ (SnMe) 0.31 ppm, $J(^{117}\text{SnMe})$ 42.5 Hz, $J(^{119}\text{SnMe})$ 44.5 Hz, δ (CMe₂) 1.180 et 1.193 ppm.

Mesures calorimétriques

L'appareillage utilisé est un microcalorimètre Perkin—Elmer DSC2 couplé à un calculateur Tektronix 31 qui permet d'enregistrer les quantités de chaleur fournies à intervalles de temps réguliers. L'aire du pic de fusion, proportionnelle à la chaleur de fusion, est déterminée par intégration numérique à l'aide du programme standard fourni par Perkin—Elmer; la calibration est effectuée par référence à la chaleur de fusion de l'indium $\Delta H = 785 \text{ cal mol}^{-1}$ [8]. En ce qui concerne les mesures de pureté, un programme a été conçu pour automatiser la procédure décrite dans les références 5 et 6.

Les mesures sont effectuées sur des échantillons de 2 à 5 mg en chauffant à des vitesses de 5 K min⁻¹ pour les chaleurs de fusion et de 0.3125 K min⁻¹ pour les déterminations de pureté.

Plusieurs échantillons de racémique recristallisé au moins trois fois dans un mélange éther/méthanol ou dans le pentane ont été analysés. Entre 100 et

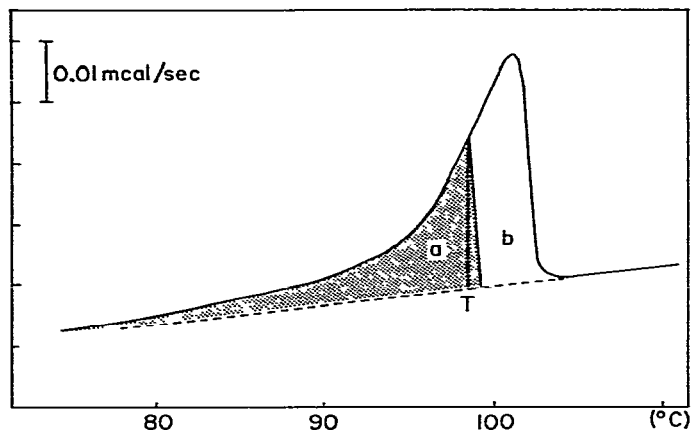


Fig. 2. Thermogramme d'un échantillon de 4.16 mg de 3, $[\alpha]_{\text{D}}^{25} -22.9^{\circ}$, chauffé à $0.3125 \text{ K min}^{-1}$.

104°C , on peut observer 1, 2 ou 3 pics; dans tous les cas, la chaleur de fusion est de $6.8 \text{ kcal mol}^{-1}$.

Le thermogramme observé pour l'échantillon $[\alpha]_{\text{D}} -22.9^{\circ}\text{C}$, chauffé à $0.3125 \text{ K min}^{-1}$ est représenté dans la Fig. 2. A cette vitesse de chauffe, il est très difficile de déterminer le début de fusion et par suite les aires totale et partielles nécessaires pour calculer les fractions de produit fondu F à toute température T . Pour pallier cette difficulté, on opère de la façon suivante: l'aire totale A est mesurée en chauffant à 5 K min^{-1} (valeur trouvée $\approx 6.3 \text{ kcal mol}^{-1}$) et les aires partielles sont déduites de la mesure des aires complémentaires $b(T)$ obtenues en prolongeant la ligne de base finale. On a alors $a(T) = A - b(T)$ et $F = a(T)/A$. La courbe $T = f(1/F^2)$ en fin de fusion (c'est-à-dire $1/F^2$ compris entre 2 et 5 et T entre 97 et 100°C) est approximativement une droite de pente $1.0 \pm 0.2^{\circ}\text{C}$.

Bibliographie

- 1 M. Lequan et R.M. Lequan, *J. Organometal. Chem.*, 202 (1980) C99; 226 (1982) 35.
- 2 R.M. Lequan et M. Lequan, *Tetrahedron Lett.*, 22 (1981) 1323.
- 3 M. Gielen et H. Mokhtar-Jamaï, *Bull. Soc. Chim. Belg.*, 84 (1975) 197.
- 4 I. Vanden Eynde, M. Gielen, G. Stühler et A. Mannschreck, *Polyhedron*, 1 (1982) 1.
- 5 C. Fouquey et J. Jacques, *Tetrahedron*, 23 (1967) 4009; C. Fouquey et M. Leclercq, *ibid.*, 26 (1970) 5637.
- 6 J. Jacques, A. Collet et S.H. Wilen, *Enantiomers, Racemates and Resolutions*, Wiley Interscience, New-York, 1981.
- 7 H. Gilman et B.J. Gaj, *J. Org. Chem.*, 28 (1963) 1725.
- 8 K.G. Zeeb, M.G. Lowings, K.G. McCurdy et L.G. Hepler, *Thermochim. Acta*, 40 (1980) 245.