

DETERMINATION DES CONFIGURATIONS PAR "DEDOUBLEMENT PARTIEL" - II

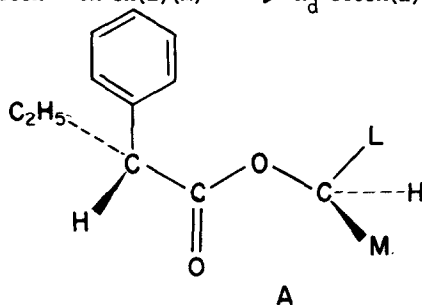
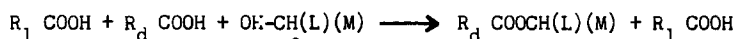
PRECISIONS ET COMPLEMENTS

Alain Horeau

Collège de France, Laboratoire de Chimie Organique des Hormones, Paris V<sup>e</sup>

(Received 25 July 1962)

DANS une récente communication,<sup>1</sup> nous avons décrit une nouvelle méthode pour déterminer la configuration des alcools secondaires optiquement actifs, basée sur l'estérification préférentielle d'un des antipodes de l'acide  $\alpha$ -phényl-butyrique racémique (employé sous forme d'anhydride en solution dans la pyridine). L'expérience montre en effet qu'il se forme, dans tous les cas, en plus grande quantité, un ester dont la formule A représente une des conformations possibles.\*



Les résultats obtenus à partir d'un grand nombre d'alcools de configuration connue, nous avait permis d'énoncer une règle empirique reliant la configuration de l'alcool optiquement actif examiné au signe de l'acide résiduel

\* Cette dernière m'a été suggérée comme plus probable que celle qui figure dans ma première Note (III; page 507) par Wettstein et Heusler que je remercie vivement ici.

<sup>1</sup> A. Horeau, Tetrahedron Letters **12**, 506 (1961).

isolé en milieu alcalin.\*

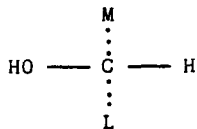
Depuis ces premiers résultats, de nombreuses déterminations, dont beaucoup ont porté sur quelques milligrammes, ont été effectuées dans les séries les plus diverses: en particulier en série stéroïde où 35 substances ont été testées. La règle énoncée s'est trouvée ainsi confirmée. Les rendements optiques sont toujours élevés, presque toujours compris entre 25% et 70%. Cependant dans le cas où la fonction alcool secondaire est encadrée de deux groupements méthylènes:  $-CH_2 - CHOH - CH_2 -$  (position 3 des stéroïdes) le rendement optique est faible et de plus, on ne peut tirer de conclusion.

L'efficacité de l'acide  $\alpha$ -phényl-butyrique s'étant affirmée dès le début dans nos expériences, c'est lui qui a été utilisé systématiquement. Cependant, son emploi suscite quelques remarques nouvelles suggérées par la préparation de son chlorure d'acide et de son anhydride optiquement actifs.

Le chlorure d'acide droit, ou gauche, a été synthétisé par action du chlorure d'oxalyle sur le sel de sodium de l'acide  $\alpha$ -phényl-butyrique correspondant  $[\alpha]_D = +96^\circ$  (liquide); son pouvoir rotatoire est  $[\alpha]_D = \pm 105^\circ$  (liquide),  $Eb/22_{mm} = 119^\circ$ .

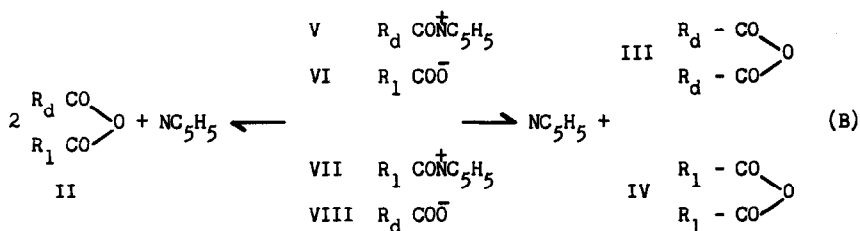
L'anhydride optiquement actif a été synthétisé par action en solution benzénique du chlorure d'acide précédent sur le sel de sodium correspondant. Il se racémise, par simple distillation à  $180^\circ$  sous 0,1 mm Hg en raison de la grande mobilité de l'hydrogène porté par le carbone asymétrique; son pouvoir rotatoire est beaucoup plus grand que celui de l'acide, soit

\* On peut aussi énoncer cette règle sous la forme suivante: quand on obtient l'acide  $\alpha$ -phényl-butyrique droit, l'alcool optiquement actif est tel que si l'hydroxyl est à gauche et l'hydrogène à droite, écrit en projection de Fischer, le groupement "le plus encombré" est en bas:



$[\alpha]_D = \pm 140^\circ$  (liquide). C'est la raison pour laquelle, si on dissout de l'acide gauche  $[\alpha]_D = -93,4^\circ$  (pureté optique 97%) en solution M/5 dans l'anhydride acétique, la rotation lue sous 1 dm passe de  $-3^\circ$  à  $-4^\circ$  en une heure. Cette exaltation du pouvoir rotatoire par formation d'anhydride a été très utile pour la compréhension du déroulement de la réaction de dédoublement:

Les trois formes de l'anhydride (II), (III) et (IV) sont, en solution dans la pyridine, en équilibre avec les ions correspondants (V), (VI), (VII) et (VIII):

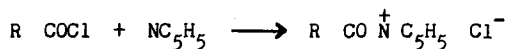


Cet équilibre s'établit rapidement et il n'est pas nécessaire d'invoquer, comme je l'ai fait précédemment (1), une prédominance de la forme méso II pour expliquer le fait que l'on obtient un dédoublement en employant une seule molécule d'anhydride pour une molécule d'alcool actif.

Si on ajoute, par exemple, molécule à molécule, de l'acide gauche et de l'anhydride racémique en solution M/20, dans la pyridine, le pouvoir rotatoire augmente en 20 minutes de plus de 25% et décroît ensuite lentement. La croissance du pouvoir rotatoire traduit la formation de l'anhydride optiquement actif, la décroissance étant due à la racémisation de ce dernier. En effet si on dissout l'anhydride droit seul, en solution M/10 dans la pyridine, la rotation lue diminue de moitié en vingt-quatre heures environ. Dans les mêmes conditions, le chlorure d'acide droit se racémise en quelques minutes.

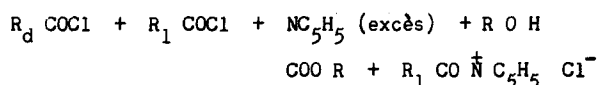
Il est facile de comprendre tous les phénomènes observés si l'on admet

que ce sont les cations acylpyridinium (V) et (VII) qui se racémisent; présents massivement dans le cas de la solution du chlorure d'acide dans la pyridine par la réaction:



ils sont très dilués dans le cas de l'anhydride d'acide où l'équilibre B est fortement déplacé dans le sens 1 ou 3. C'est la raison pour laquelle le spectre infrarouge de l'anhydride dans la pyridine n'est pas sensiblement différent de l'anhydride lui-même (en double faisceau compensé avec de la pyridine pure).

L'emploi du chlorure d'acide racémique ne peut donc produire (après l'estérification suivi d'hydrolyse) de l'acide optiquement actif ainsi que je l'avais annoncé dans ma précédente note. La petite quantité obtenue effectivement n'est due qu'à la présence inévitable d'un peu d'eau dans la pyridine qui provoque la formation correspondante d'anhydride.



Cependant j'ai vérifié que l'ester formé est bien composé d'un excès d'un des diastéréoisomères (par exemple  $R_d \text{ COO R}$  plus abondant que  $R_l \text{ COO R}$ ).

Nous avons vu plus haut que, alors que l'acide  $\alpha$ -phényl-butyrique optiquement actif était parfaitement stable en solution dans la pyridine, la présence simultanée d'anhydride racémique provoquait une racémisation, ce qu'explique l'équilibre B. Or ce sont précisément les conditions de la détermination des configurations par la méthode préconisée ici. Par exemple, si on dissout dans la pyridine en solution M/2 de l'androstanolone avec de l'anhydride  $\alpha$ -phényl-butyrique racémique (solution M/1) la rotation lue sous 1 dm. décroît de  $+4^\circ$  à  $+3^\circ$ , 70 en une heure (ce qui traduit l'estérification), puis la rotation croît de façon continue pendant de nombreux jours en raison de la disparition de l'acide lévogyre ( $+4^\circ$ , 4 au bout de 24 hr,

+6°, 15 au bout d'une semaine, +7° au bout de 15 jours etc.). Il convient donc de ne pas laisser se prolonger les expériences avant hydrolyse et d'éviter un chauffage intempestif. Cependant on peut tirer profit de cette particularité et déterminer les configurations par une méthode simplifiée: on mélange en solution pyridinique l'alcool à tester et un excès d'anhydride  $\alpha$ -phényl-butérique racémique et l'examen de l'évolution du système est suivi au polarimètre. Après l'estérification qui conduit à une valeur donnée, une lente évolution se produit, traduisant la disparition de l'acide obtenu et le sens de cette évolution donne immédiatement le signe de cet acide et par conséquent la configuration cherchée; on conçoit l'intérêt de cette méthode dans le cas où l'ester formé est hydrolysé aussi facilement que l'anhydride.

Récemment Bird<sup>2</sup> à la suite de travaux sur le mécanisme de l'estérification d'alcools racémiques en présence d'une base optiquement active a critiqué l'hypothèse selon laquelle, dans ma méthode, l'alcool est estérifié "by the acyl stereoisomer which yields the ester having the lesser internal steric interactions". En fait je n'ai présenté aucune hypothèse, me contentant de décrire en détail une conformation pour la différencier de l'autre diastéréoisomère. Ceci ne préjugait pas du mécanisme de la réaction et j'ai bien précisé qu'il s'agit d'une règle "empirique".\* Il n'y a pas lieu d'autre part de craindre avec Bird<sup>3</sup> l'attribution de configurations erronées puisque, si on se réfère au mécanisme qu'il proposé, l'emploi constant du même acide et de la même base doit donner des résultats homogènes. D'ailleurs le très grand nombre d'expériences concordantes que nous avons réalisé avec les substances les plus variées constitue, s'il en était besoin, une démonstration statistique de la validité de la méthode.

---

\* Voir ref. 1, p. 511, ligne 20.

<sup>2</sup> C.W. Bird, Tetrahedron Letters 3, 117 (1962).

<sup>3</sup> C.W. Bird, Tetrahedron 1, 1 (1962).