

APPLICATION DU DEDOUBLEMENT PARTIEL EN PHASE HOMOGENE V.

CONFIGURATION ET PURETE OPTIQUE D' ALCOOLS

PRIMAIRES DEUTERES

A. Horeau et A. Nouaille

Collège de France, Laboratoire de Chimie Organique des
Hormones - Paris

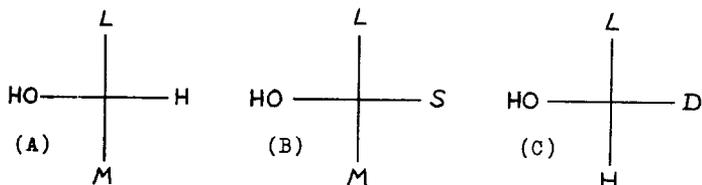
(Received 7 June 1966)

Depuis plusieurs années nous avons développé une méthode qui permet de déterminer la configuration d'alcools secondaires optiquement actifs (1 à 4) en examinant le résultat du dédoublement par ces alcools en solution pyridinique de l'acide α -phényl butyrique racémique employé en excès et sous forme d'anhydride. Le principe est le suivant : l'alcool considéré A_d OH réagit sur l'énantiomorphe dextrogyre Q_d COOH de l'acide racémique avec une vitesse qui est différente de celle avec laquelle il réagit sur l'énantiomorphe lévogyre Q_l COOH ; à la fin de la réaction, l'acide α -phényl butyrique peut être facilement séparé par la soude et il apparaîtra optiquement actif.

Nous avons établi, sur un très grand nombre de cas, la règle empirique suivante :

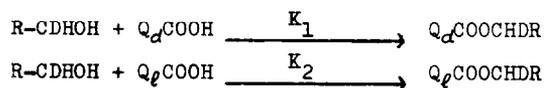
"Quand l'acide α -phénylbutyrique isolé est lévogyre, la configuration de l'alcool considéré, figuré en représentation

de Fisher est (A)" (et c'est l'antipode de A quand l'acide isolé est dextrogyre).



On pouvait se demander si l'emploi d'un alcool primaire deutéré optiquement actif : R-CDHOH conduirait à l'isolement d'un acide d'une activité optique mesurable.

Cependant, l'acide α -phénylbutyrique a un pouvoir rotatoire d'environ $\pm 100^\circ$ et on peut facilement mesurer une rotation de $0,005^\circ$. Un calcul simple montre alors que si K_1 est la constante de vitesse qui caractérise la réaction d'estérification de l'alcool primaire deutéré par l'acide dextrogyre et K_2 celle qui correspond à l'acide lévogyre :



il est possible de déceler un "rendement optique" de $0,015\%$, ce qui correspond à un rapport K_1/K_2 de $1,0003$. La méthode est donc d'une très grande sensibilité.

Aussi pouvait-on penser obtenir un dédoublement mesurable en mettant en réaction un alcool primaire deutéré, optiquement actif et un excès d'anhydride α -phénylbutyrique racémique. L'expérience a confirmé cet espoir, et le rendement optique, dans une expérience de ce genre, est de l'ordre de un demi pour cent, ce qui correspond à un rapport des constantes

de vitesse de 1,01. En opérant sur 0,002 mole, la rotation lue pour l'acide isolé en surfusion est de : $\rho = \pm 0,080^\circ$, $l = 1\text{dm}$ on voit que la lecture peut être effectuée avec une certitude suffisante.

Si nous généralisons la règle empirique que nous avons précédemment établie, il convient de remplacer, dans le schéma (A), l'atome d'hydrogène par S (small) - schéma (B). Or, dans le cas des alcools primaires deutérés, c'est l'atome de deuterium qui doit être considéré comme le plus petit, "S" et l'atome d'hydrogène comme moyen "M", conformément au schéma (C)(5). La nouvelle règle empirique sera donc la suivante :

"si en estérifiant dans la pyridine sèche un alcool primaire deutéré optiquement actif, avec un excès d'anhydride α -phénylbutyrique racémique on isole un acide α -phénylbutyrique lévogyre, l'alcool considéré possède la configuration R figurée en (C) (5) (c'est la configuration S qui convient quand l'acide isolé est dextrogyre).

Le fait que nous retrouvons, en utilisant cette règle, la configuration connue de certains alcools primaires deutérés confirme que l'empêchement stérique, apporté par l'atome de deuterium est inférieur à celui apporté par l'atome d'hydrogène.

Le tableau I résume les résultats que nous avons obtenus avec divers alcools primaires deutérés dont nous retrouvons facilement les configurations absolues.

Sans préjuger du mécanisme de la réaction d'estérification dans ce cas, il est logique de considérer que le rapport des vitesses avec lequel un alcool primaire deutéré R-CDHOH réagit

respectivement avec les antipodes dextrogyre et lévogyre de l'acide α -phénylbutyrique ne dépend pas, ou peu, du radical R (toujours de beaucoup le plus encombrant) ; il dépend essentiellement de la différence des "grosseurs" des atomes d'hydrogène et de deuterium, de sorte que le rendement optique devrait être sensiblement le même pour tous les alcools primaires deutérés optiquement purs.

On conçoit donc que la mesure du rendement optique obtenu avec un échantillon partiellement dédoublé puisse renseigner sur la pureté optique de cet échantillon si on a pu effectuer une mesure préalable sur un alcool primaire deutéré quelconque optiquement pur. Or H.S. Mosher a préparé par voie enzymatique un alcool néopentylique ld, $\alpha_D = 0,00^\circ$ et $[\alpha]_D = 1,12^\circ$ pour le phtalate, qui peut être considéré comme optiquement pur (a) ainsi que l'ont démontré M. Raban et K. Mislow par spectroscopie N.M.R. dans une communication qui accompagne celle-ci.

Les produits (c) et (d) (voir Tableau I) fournis par A. Streitwieser (6) et dont nous retrouvons correctement les configurations R, doivent donc posséder des puretés optiques de $14,2\% \pm 4$ et de $35,4 \pm 4$ en désaccord avec les données antérieures (7).

Or, H.S. Mosher (6) a préparé récemment (par réduction enzymatique des aldéhydes deutérés correspondants) l'alcool benzylique ld (b) et l'alcool butylique ld dont les pouvoirs rotatoires sont respectivement égaux à $\alpha_D = 1,64^\circ \pm 0,01$ et $0,450 \pm 0,005$ (8) ; ces chiffres confèrent aux échantillons (c) et (d) des puretés optiques de 15 % et 41 % ± 2 en bon

TABLEAU I

Alcool Primaire	Deutérium %	Poids en mg (alcool isolé)	Dilution de l'acide isolé	Lecture α_D sous 1 dm	Configuration	Rt. Optique %	Pureté optique %
a (-). Néopentyl-1-d Phtalate : $[\alpha]_D = -1,12^\circ$	#100	119	benzène 5 cm ₃	+0,021 \pm 0,003	S	0,55 \pm 0,07	# 100
b (+). Benzyl-1-d $[\alpha]_D^{24} = +1,43^\circ$	95	491	liquide (surfusion)	+0,162 \pm 0,004	S	0,55 \pm 0,015	# 100
c (-). Benzyl-1-d $[\alpha]_D^{30} = 0,234^\circ$		173,5	benzène 1,2 cm ₃	-0,020 \pm 0,004	R	0,09 \pm 0,02	14,2 \pm 4
d (-). Butyl-1-d $[\alpha]_D^{275} = 0,185^\circ$		124,9	benzène 1,3 cm ₃	-0,040 \pm 0,004	R	0,195 \pm 0,002	35,4 \pm 4
e Hexanol-1-d	88	62	benzène 1 cm ₃	-0,011 \pm 0,003	R	0,13 \pm 0,03	24 \pm 6
f Hexanol-1-d Antipode de e	77	81,6	benzène 1 cm ₃	+0,028 \pm 0,003	S	0,29 \pm 0,03	53 \pm 6

accord avec nos prévisions.

Quant aux derniers alcools primaires(e) et(f) fournis par D. Arigoni (6), nous trouvons leurs configurations R et S et les puretés optiques que nous leur assignons respectivement $24 \% \pm 6$ et $53 \% \pm 6$ sont en excellente concordance avec les chiffres que nous ont communiqués postérieurement H. Weber et D. Arigoni : 30% et 57% (9). Ici les lectures, dont la petitesse est due aux faibles quantités employées se traduisent par une forte imprécision.

D'une manière générale, ces expériences devraient être reprises avec des quantités de l'ordre du gramme permettant de distiller l'acide α -phénylbutyrique isolé et de mesurer sa rotation dans de bonnes conditions. Il serait alors possible de voir si le radical R, dans les produits R-CDHOH, a réellement une importance négligeable sur la valeur du rendement optique.

On peut déjà affirmer qu'il est possible, avec 100 mg. de produit, de déterminer avec certitude la configuration absolue des alcools primaires deutérés 1d et de donner une valeur approchée de leurs puretés optiques.

REFERENCES

1. I A. Horeau, Tetrahedron Letters, 12, 506 (1961)
2. II A. Horeau, Tetrahedron Letters, 21, 965 (1962)
3. III A. Horeau et H. Kagan, Tetrahedron, 20, 2431 (1964)
4. IV A. Horeau, Bull.Soc.Chim., 2678 (1964)
5. On peut ici, exceptionnellement, relier la désignation R ou S au signe de l'acide isolé, car on aura toujours

l'ordre de préséance OH > radical carboné > D > H ;
voir A. Horeau, A. Nouaille et K. Mislow,
J.Am.Chem.Soc., 87, 4957 (1965), (note 7).

6. Nous remercions très vivement les Professeurs H.S. Mosher, A. Streitwieser et D. Arigoni pour l'aimable envoi des divers échantillons figurant dans le tableau I.
7. A. Streitwieser, J.R. Wolfe et W.D. Schaeffer, Tetrahedron, 6, 338 (1959)
8. V.E. Althouse, D.M. Feigl et H.S. Moscher, à paraître : communiqué aimablement par H.S. M. avant publication.
9. H. Weber, P. Loew et D. Arigoni, Société Suisse de Chimie (25 Septembre 1965), Genève.