

EXTENSION ET SIMPLIFICATION DE LA METHODE DE DETERMINATION  
 DE LA CONFIGURATION DES ALCOOLS SECONDAIRES PAR  
 " DEDOUBLEMENT PARTIEL " VIII. APPLICATION A LA GENIPINE.  
 A.Horeau et A.Nouaille

Collège de France, Laboratoire de Chimie Organique des Hormones - Paris  
 (Received in France 8 April 1971; received in UK for publication 26 April 1971)

Nous avons déjà exposé et développé la méthode de détermination de la configuration des alcools secondaires qui consiste à estérifier, en phase homogène, dans la pyridine, l'alcool considéré par un excès d'anhydride  $\alpha$ -phénylbutyrique  $[\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)\text{CO}]_2\text{O}$ . Après quelques heures à froid, on hydrolyse l'excès d'anhydride par un peu d'eau et extrait à la soude. Du signe de l'acide  $\alpha$ -phénylbutyrique ainsi isolé, on déduit la configuration du carbone porteur de la fonction alcool. Si l'acide isolé est dextrogyre, l'alcool possède la configuration 1 (projection de Fisher, M et L représentant les substituants considérés comme "moins gros et plus gros" (1). Plusieurs centaines de mesures ont



confirmé la validité de cette méthode empirique.

Nous avons pensé que l'on pouvait encore simplifier la méthode en évitant l'extraction à la soude de l'acide résiduel et en utilisant uniquement le polarimètre. Cette méthode a l'avantage de pouvoir être employée dans le cas d'alcools-esters facilement saponifiables ou de substances sensibles aux alcalis (et en général fragiles dans les conditions habituelles d'extraction), ou de substances très solubles dans l'eau. La détermination de la configuration du carbone hémicétalique 1 dans un dérivé 3 de la génipine 2 a été effectuée à titre d'exemple (2). Tableau II n°8.

Cette amélioration est basée sur la forte variation du pouvoir rotatoire observée quand on passe de l'acide  $\alpha$ -phénylbutyrique à son sel ionisé de tri-

éthylamine. Le tableau I donne les pouvoirs rotatoires de l'acide  $\alpha$ -phénylbutyrique optiquement pur dans quelques solvants ou mélanges de solvants.

Tableau I

Pouvoir rotatoire dans divers solvants, de l'acide  $\alpha$ -phénylbutyrique optiquement pur (3)  $\alpha_D^{22} = 96^\circ 8$  (liquide,  $l=1$ ) :

Solvants		$[\alpha]_D^{22}$
a)	Benzène c= 10	96°8
b)	Pyridine c=9,84	112°7
c)	Soude N/1 c=10	9°19
d)	Pyridine c=9,37 + 5% d'eau	107°13
e)	Pyridine c=8,52 + 5% d'eau + 10% triéthylamine	24°5

Solution b : 3 M/5  
 Solution d : on a ajouté 1cm<sup>3</sup> d'eau à 20cm<sup>3</sup> de solution b  
 Solution e : on a ajouté 1cm<sup>3</sup> de triéthylamine à 10cm<sup>3</sup> de solution d

On remarquera la grosse différence de pouvoir rotatoire dans la pyridine (solution b) ou la pyridine aqueuse (solution d) et dans le mélange pyridine-eau-triéthylamine (solution e). Le mode d'emploi que nous préconisons est le suivant (4) : On prépare une solution pyridinique à la fois  $\frac{M}{5}$  en alcool à tester et  $\frac{2M}{5}$  en anhydride  $\alpha$ -phénylbutyrique. Après quelques heures ou un temps que nous définissons plus loin, on ajoute à un certain volume 5% d'eau\*. Après une demi-heure, on effectue une lecture, soit  $\alpha_1$ . A un certain volume de cette nouvelle solution on ajoute 10% de triéthylamine\* et procède immédiatement à une lecture sous 1 dm, soit  $\alpha_2$ . Si  $\alpha_1 - 1,1 \alpha_2$  est positif (5), l'acide dédoublé dans la réaction d'estérification était dextrogyre et on en tire les conclusions habituelles sur la configuration de l'alcool à tester. Si  $\alpha_1 - 1,1 \alpha_2$  est négatif, l'acide dédoublé dans la réaction d'estérification était lévogyre. Il faut cependant, pour tirer une conclusion certaine, que la valeur absolue  $|\alpha_1 - 1,1 \alpha_2|$  soit égale ou supérieure à un quart de degré, ce qui correspond à un rendement optique d'environ 10% - (Voir plus loin). On peut donc, grâce à cette manipulation très simple, déterminer la configuration absolue de l'alcool examiné. Le tableau II montre, que l'on retrouve les configurations connues pour les carbinols 1 à 7.

De plus, il est souvent intéressant de connaître le "rendement optique" qui est le rapport entre la variation des rotations observées (après addition de la triéthylamine) et celle que l'on obtiendrait dans le cas d'une

\* en volume

réaction stéréospécifique. Ce rendement optique peut être évalué avec une approximation suffisante : il suffit pour l'obtenir de diviser  $\alpha_1 - 1,1 \alpha_2$  par 2,6.

Cette valeur résulte de l'expérience très simple suivante : on prépare dans la pyridine sèche une solution  $\frac{M}{5}$  en acide  $\alpha$ -phénylbutyrique optiquement pur et  $\frac{M}{5}$  en anhydride correspondant  $\frac{5}{5}$  racémique. A  $10\text{cm}^3$  de cette solution, on ajoute  $0,5\text{cm}^3$  d'eau et, après une demi-heure (le temps de l'hydrolyse complète de l'anhydride), on lit sous 1dm : trouvé  $\alpha_0 = 3^\circ 35$ . A  $5\text{cm}^3$  de cette solution, on ajoute  $0,5\text{cm}^3$  de triéthylamine et procède à la lecture : trouvé  $\alpha = 0^\circ 70$ . Donc  $1,1\alpha = 0^\circ 77$  et  $\alpha_0 - 1,1\alpha = 2^\circ 58$ . Ces valeurs peuvent d'ailleurs se déduire des pouvoirs rotatoires figurant dans le tableau I.

Remarquons que l'expérience précédente répète exactement les conditions réalisées, quand, dans le mode d'emploi décrit plus haut, l'alcool à tester a été totalement estérifié. Il reste alors, après hydrolyse,  $\frac{3M}{5}$  molécule d'acide  $\alpha$ -phénylbutyrique dont le tiers aurait le pouvoir rotatoire  $\frac{3M}{5}$  maximum, si la réaction avait été stéréospécifique. Cependant, aux rotations observées s'ajoute celle,  $x$ , correspondant à l' $\alpha$ -phénylbutyrate de l'alcool testé et le pouvoir rotatoire  $\alpha_1$  est  $x + \alpha_0$  après hydrolyse et  $\alpha_2 = \frac{x}{1,1} + \alpha$  après addition de triéthylamine. Dans le cas d'une réaction spécifique on aurait :

$$\alpha_1 - 1,1 \alpha_2 = x + \alpha_0 - (x + 1,1 \alpha) = 2,6$$

Ceci postule, ce qui n'est pas évident, que le pouvoir rotatoire de l'ester  $\alpha$ -phénylbutyrique est le même dans la pyridine aqueuse et la pyridine aqueuse à 10% de triéthylamine; en fait, l'expérience nous a montré la validité habituelle de cette approximation. Le calcul du rendement optique postule aussi que la réaction d'estérification est totale. Dans tous les cas étudiés, nous avons pu en avoir facilement la certitude. Il suffit de suivre au polarimètre l'évolution de la rotation du mélange alcool à tester et anhydride, grâce à la différence entre la rotation moléculaire de l'ester formé et celle de l'alcool initial qui s'est manifestée dans tous les cas observés. Au bout d'un temps qui varie de 15 minutes à plusieurs heures, deux lectures effectuées à un intervalle de 30 minutes varient de moins de  $0^\circ 050$ . On peut alors procéder à l'hydrolyse (6).

Le tableau II où sont présentés huit exemples montre dans quelques cas les résultats comparés de cette nouvelle méthode avec la méthode classique d'extraction à la soude. Il est parfois possible, dans le cas de certains esters, de procéder à une extraction au bicarbonate de sodium saturé. On voit que la nouvelle méthode donne dans tous les cas la configuration attendue et que le rendement optique peut être évalué avec une précision acceptable. Elle constitue donc une grosse simplification et une généralisation de la méthode que nous avons décrite précédemment.

Tableau II

	Configuration du carbone (x) considéré		Rendement optique		
	trouvé dans tous les cas	connu	directe triéthylamine	Méthode extraction	
				soude	bicarbonate
1) (-)Menthol	(3)R	(3)R	44,5	42,5	43,5
2) (-)Phénylméthyl- carbinol	S	S	50	45	42
3) (-)Diméthyl-2,2- butanol-3 (Ter- butylméthyl- carbinol	(3)S	(3)S	38	37	36
4) (-)Androstanol-17- one-3	(17)S	(17)S	42	40	39
5) (-)Lactate d'éthyle	S	S	38		37
6) (-)Malate d'éthyle	S	S	26		27
7) (+)Tartrate de méthyle	RR	RR	22		21
8) (+)Génipine (son dérivé 3)	(1)S	?	15		

## Références

1. A. Horeau, a) Tetrahedron Letters, 15, 506 (1961). b) 21, 965 (1962).  
c) A. Horeau et H.B. Kagan, Tetrahedron, 20, 2431 (1964).  
d) A. Marquet et A. Horeau, Bull.Soc.Chim, 124 (1967).
2. Nous remercions M.C. Djerassi qui nous a aimablement fourni un échantillon du produit 3. Voir C. Djerassi et Coll., J. Org. Chem, 26, 1192 (1961).
3. J.P. Guetté et A. Horeau, Tetrahedron Letters, 34, 3049 (1965).
4. On peut évidemment imaginer d'autres modes d'emploi basés sur le même principe et opérer en milieu plus dilué.
5. Cette multiplication de  $\alpha$ , par 1,1 a pour but de compenser la dilution de  $10\text{cm}^3$  à  $11\text{cm}^3$  et de permettre la comparaison des rotations.
6. Exemple : On prépare rapidement dans la pyridine très sèche une solution M/5 en (+) tartrate de méthyle et 2M/5 en anhydride  $\alpha$ -phénylbutyrique; lectures:  $t=5\text{mn}$   $\frac{1}{3}$  2,010°;  $t=10\text{mn}$  + 2,550°;  $t=1\text{h}$  + 3,360°;  $t=2\text{h}1/2$  + 3,600°;  $t=3\text{h}$  + 3,630°; à  $10\text{cm}^3$  de cette solution on ajoute  $0,5\text{cm}^3$  d'eau : + 3,550; à  $5\text{cm}^3$  de cette nouvelle solution on ajoute  $0,5\text{cm}^3$  de triéthylamine: + 2°717 - Configuration du carbone R - Rendement optique:  $3,550 - (1,1 \times 2,717) / 2,6 = 22\%$ .