

DETERMINATION DES CONFIGURATIONS D'ALCOOLS SECONDAIRES PAR
 "DEDOUBLEMENT PARTIEL" IX (1). - SEMIMICROMETHODE NON POLARIMETRIQUE.

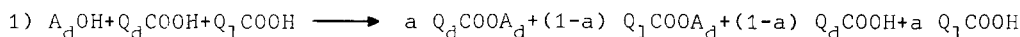
par R. Weidmann et A. Horeau

Laboratoire de Chimie Organique des Hormones

Collège de France - 11, Place Marcelin-Berthelot 75005 Paris.

(Received in France 19 June 1973; received in UK for publication 25 June 1973)

Nous avons développé, depuis une dizaine d'années, une méthode dite de "dédoublément partiel" permettant de déterminer la configuration d'alcools secondaires chiraux. Cette méthode est basée sur la différence de vitesse avec laquelle un alcool chiral A_dOH réagit avec chacun des antipodes de l'acide α -phénylbutyrique $C_6H_5-CH(C_2H_5)-COOH$, soit Q_dCOOH et Q_1COOH (utilisé sous forme d'anhydride). La réaction simplifiée peut s'écrire :

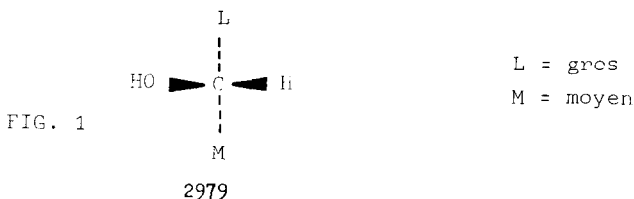


Dans cet exemple, une molécule d'alcool est mise en solution pyridinique en présence de deux molécules d'acide et l'estérification est supposée quantitative. Si a est différent de 0,5, l'acide isolé par simple extraction à la soude est optiquement actif et c'est son signe qui permet le choix entre les deux configurations possibles de l'alcool (2 à 5).

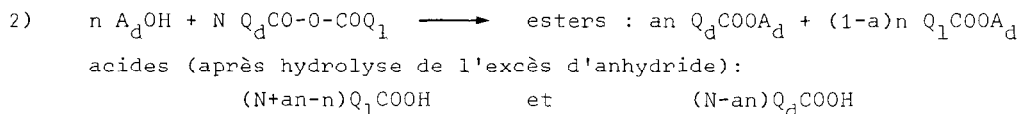
Dans le cas où $a > 0,5$, l'ester Q_dCOOA_d (par simplification Q_dA_d) est plus abondant que l'ester Q_1A_d . Or ces deux esters diastéréoisomères peuvent très souvent être séparés par chromatographie en phase gazeuse ou distingués par résonance magnétique nucléaire. On peut donc voir lequel des deux esters Q_dA_d ou Q_1A_d est le plus abondant, à condition de les identifier.

Cette identification pourra se faire, en préparant par exemple, Q_dA_d par estérification de l'alcool considéré A_dOH par l'acide Q_dCOOH de grande pureté optique.

La conclusion qu'on tirera alors de cette double expérience sera déduite de la règle énoncée dans le cas où on isole l'acide optiquement actif (dans la méthode habituelle) : quand l'ester Q_dA_d est plus abondant que l'ester Q_1A_d , l'alcool dextrogyre a la configuration



Ecrivons maintenant l'équation générale conforme aux conditions expérimentales et dans laquelle n molécules d'alcool sont placées en solution pyridinique avec N molécules d'anhydride (N beaucoup plus grand que n):



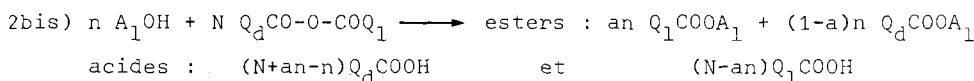
avec $a > 0,5$ l'acide isolé est lévogyre et sa pureté optique est :

$$\frac{(N+an-n) - (N-an)}{(N+an-n) + (N-an)} = (2a-1) \frac{n}{2N-n}$$

Si la réaction était stéréospécifique ($a=1$), on ne verrait qu'un seul ester et la pureté optique de l'acide α -phénylbutyrique serait de $n/2N-n$.

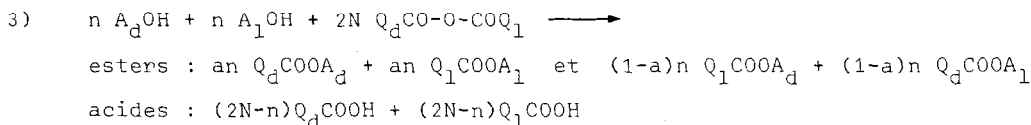
Le "rendement optique" étant par définition le rapport entre la pureté optique réellement obtenue et la pureté optique maxima, sa valeur est $2a-1$. Elle est immédiatement fournie par la comparaison des surfaces des pics dans notre hypothèse où les deux esters diastéréoisomères sont séparables.

Supposons maintenant qu'au lieu d'avoir testé l'alcool $A_d OH$, nous ayons testé l'alcool antipode $A_1 OH$, l'équation devient :



Le signe de l'acide isolé est évidemment opposé au précédent, mais le rendement optique est le même.

Si, maintenant, nous faisons réagir le même alcool, mais racémique, sur l'anhydride α -phénylbutyrique racémique, on obtient, en tenant compte des équations 2) et 2bis):



L'acide isolé est évidemment racémique, mais on notera que les esters diastéréoisomères, composés des racémiques $Q_d A_d$, $Q_1 A_1$ d'une part et $Q_1 A_d$, $Q_d A_1$ de l'autre, sont en quantités différentes. Si l'ester $Q_d A_d$, $Q_1 A_1$ est plus abondant que l'ester $Q_1 A_d$, $Q_d A_1$, l'alcool dextrogyre a la configuration définie par le schéma ci-dessus (fig. 1), et c'est l'alcool lévogyre qui a cette configuration si l'ester $Q_d A_d$, $Q_1 A_1$ est moins abondant. D'autre part, ils sont entre eux dans la proportion a et $1-a$, identique à celle que l'on observerait en employant un énantiomère A_d ou A_1 optiquement pur (ou d'une pureté optique quelconque). Or le mélange des antipodes qui constitue chacun des diastéréoisomères a le même comportement en C.P.V. ou R.M.N. que les antipodes purs. Les deux cas décrits ci-dessous exigent chacun des manipulations distinctes a) et b).

1er cas: - Substance plus ou moins dédoublée dont on possède le racémique correspondant (cas d'un produit obtenu par synthèse asymétrique ou résultant d'un dédoublement incomplet).

a) La substance optiquement impure (caractérisée par le signe de son pouvoir rotatoire), soit A_dOH , est mise en réaction avec un excès de chlorure d'acide α -phénylbutyrique optiquement pur, par exemple Q_dCOCl , dans CCl_4 à la température ordinaire. Après 18 heures, on ajoute deux gouttes d'un mélange eau-pyridine pour détruire l'excès de chlorure d'acide (*) et extrait les produits neutres en milieu alcalin. On identifie ensuite, en C.P.V. ou R.M.N., la surface la plus grande correspondant ici au signal de Q_dA_d (position qui serait aussi celle de Q_1A_1 ou du mélange de ces antipodes) et la surface la plus petite correspondant au signal de Q_dA_1 . La comparaison des surfaces de ces deux diastéréoisomères peut donner la valeur de la pureté optique (***) de l'alcool de départ (6).

b) La substance racémique est mélangée en solution pyridinique avec l'anhydride α -phénylbutyrique racémique (les quantités réciproques peuvent être quelconques). Après 18 heures à la température ordinaire, on hydrolyse avec un mélange eau-pyridine et extrait les produits neutres en milieu alcalin. L'examen de la surface correspondant à $Q_dA_d+Q_1A_1$ et celle correspondant à $Q_dA_1+Q_1A_d$, dont les positions sont fixées par la manipulation précédente, permet de déterminer celle qui est la plus grande, donc la configuration du carbone considéré. La comparaison de la valeur de ces surfaces donnera le rendement d'asymétrie, identique au rendement optique.

2ème cas: - Substance dont on ne possède que l'un des antipodes (substance naturelle).

a) On estérifie dans CCl_4 l'alcool considéré, soit A_dOH , par un chlorure d'acide de pureté optique suffisante et inférieure à 100%, par exemple Q_1COCl , ce qui permet de repérer la surface de Q_1A_d plus grande que celle de Q_dA_d .

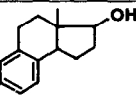
b) On estérifie en solution pyridinique l'alcool à tester A_dOH par un excès d'anhydride α -phénylbutyrique racémique. La comparaison des surfaces de Q_dA_d et de Q_1A_d permettra de déterminer à la fois la configuration du carbone considéré et la valeur du rendement optique.

Cette méthode a l'avantage de pouvoir être appliquée à des quantités très petites d'alcool (voir tableau 1, expérience II) et à des alcools très difficilement estérifiables (7).

(*) Rappelons que le chlorure d'acide ne se racémise pas dans CCl_4 ; par contre, à la différence de l'anhydride, cette racémisation est extrêmement rapide dans la pyridine (5).

(**) A condition que la réaction soit complète et que HCl soit éliminé au fur et à mesure de sa formation.

TABLEAU 1

Alcools testés	Nature des diastéréoisomères et surfaces correspondantes		Rendement d'asymétrie	Config. du carbone considéré
(+) C ₆ H ₅ -CHOH-nC ₄ H ₉ a) Q ₁ COCl+A _d OH(*) (**) 36,5 mg 16,4 mg b) Q _d CO-O-COQ ₁ +A _{d1} OH 62 mg 16,3 mg	1° cas (CPV)	Q ₁ A _d 504 Q ₁ A ₁ 169	Q ₁ A _d +Q _d A ₁ 243 Q ₁ A ₁ +Q _d A _d 70	55,3% R
(+) C ₆ H ₅ -CHOH-CH ₃ a) Q _d COCl+A _d OH(*) 3,65 mg 1,22 mg b) Q _d CO-O-COQ ₁ +A _{d1} OH 6,2 mg 1,22 mg	1° cas (CPV)	Q _d A _d 190 Q _d A ₁ 106	Q _d A ₁ +Q ₁ A _d 353 Q _d A _d +Q ₁ A ₁ 72	66,1% R
(+) (CH ₃) ₃ C-CHOH-CH ₃ a) Q _d COCl+A _d OH(*) 36,5 mg 10,3 mg b) Q _d CO-O-COQ ₁ +A _{d1} OH 62 mg 10,4 mg	1° cas (RMN)	Q _d A _d >Q _d A ₁	Q _d A _d +Q ₁ A ₁ 204 Q _d A ₁ +Q ₁ A _d 40	67,2% S
(-) Menthol a) Q ₁ COCl+A ₁ OH 36,5 mg 15,6 mg b) Q _d CO-O-COQ ₁ +A ₁ OH 62 mg 15,6 mg	2° cas (CPV)	Q ₁ A ₁ 249 Q _d A ₁ 63	Q ₁ A ₁ 402 Q _d A ₁ 145	47% R
(+)  a) Q ₁ COCl+A _d OH 36,5 mg 23,2 mg b) Q _d CO-O-COQ ₁ +A _d OH 62 mg 23,2 mg	2° cas (RMN)	Q ₁ A _d 43 Q _d A _d 3,5	Q _d A _d 68 Q ₁ A _d 28	41,5% S

*) La pureté optique des alcools testés est comprise entre 45 et 70%.

**) La pureté optique calculée par l'examen des surfaces, soit $(Q_1A_d - Q_1A_1) / (Q_1A_d + Q_1A_1)$ est de 49,8% à partir d'un échantillon $\alpha_D^{22} = +10,3^\circ$, ce qui donne comme pouvoir rotatoire maximum $+20,7^\circ$ (littérature(8): $20,0^\circ$).

REFERENCES

- (1) VIII. - A. HOREAU et A. NOUAILLE, Tetrahedron Letters, 22, 1939 (1971).
- (2) A. HOREAU, Tetrahedron Letters, 15, 506 (1961).
- (3) A. HOREAU, Tetrahedron Letters, 21, 965 (1962).
- (4) A. HOREAU et H.B. KAGAN, Tetrahedron, 20, 2431 (1964).
- (5) R. WEIDMANN et A. HOREAU, Bull. Soc. chim., 1, 117 (1967).
- (6) J.P. GUETTE et A. HOREAU, Tetrahedron Letters, 34, 3049 (1965).
- (7) R. WEIDMANN et A. HOREAU (à paraître).
- (8) A. HOREAU, J.P. GUETTE et R. WEIDMANN, Bull. Soc. chim., 11, 3513 (1966).