

NOUVELLE METHODE GENERALE DE DETERMINATION DE LA PURETE ENANTIOMERIQUE
ET DE LA CONFIGURATION ABSOLUE DES ALCOOLS SECONDAIRES CHIRAUX

par A. Schoofs et A. Horeau

Laboratoire de Chimie Organique des Hormones[†], Collège de France,
11 place Marcelin Berthelot, 75231 Paris Cedex 05, France

(Received in France 13 July 1977; received in UK for publication 27 July 1977)

Les quelques méthodes permettant de déterminer à la fois la configuration absolue et la pureté énantiomérique des alcools secondaires chiraux reposent soit sur l'analyse de modèles configurationnels diastéréoisomériques^{1,2}, soit sur la comparaison avec d'autres alcools homologues de configuration connue³, soit sur la réciprocity de deux dédoublements cinétiques⁴.

De telles méthodes présentent un certain nombre de difficultés ou d'ambiguïtés dès que les carbinols à analyser sont de puretés énantiomériques faibles (< 5 %) ou fortes (> 95 %) ou possèdent des hétéroatomes¹⁻⁵.

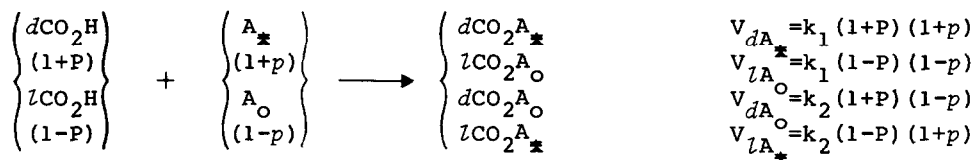
C'est pourquoi nous avons développé une méthode générale totalement différente basée sur de simples considérations d'ordre cinétique. Elle découle de la comparaison de deux réactions d'estérification énantiosélectives de l'alcool secondaire chiral (A_{*}, A_{O}) à tester avec d'une part l'anhydride α -phénylbutyrique (anhydride α -PB) dextrogyre (réaction I) et d'autre part l'anhydride α -PB lévogyre (réaction II) de même excès énantiomérique P connu (par exemple 50 %) ⁶. Ces deux réactions qui mettent en jeu des quantités équimoléculaires d'alcool et d'anhydride en présence de pyridine en solution benzénique, sont conduites dans des conditions identiques et sont limitées volontairement à des taux d'estérification de 5-10 % ⁷.

Nous pouvons considérer que les puretés énantiomériques de l'alcool et de l'anhydride α -PB n'ont sensiblement pas varié et que les vitesses de formation des esters sont proportionnelles aux concentrations initiales des entités réagissantes.

I) La réaction I entre deux molécules de l'alcool secondaire (A_{*}, A_{O}) d'excès énantiomérique p inconnu, composé par exemple de (1+p) molécules A_{*} et (1-p)

† associé au groupe de Recherche n° 20 du C.N.R.S.

molécules A_O , et deux molécules d'anhydride α -PB dextrogyre représenté sous forme acide, est schématisée ci-dessous :



Appelons k_1 la constante de vitesse d'estérification de A_{\star} par dCO_2H (et de A_O par $\mathcal{L}CO_2H$) et k_2 celle de A_{\star} par $\mathcal{L}CO_2H$ (et de A_O par dCO_2H). Les quantités d'esters formés sont alors respectivement proportionnelles aux vitesses V dont les expressions figurent ci-dessus. Soit R le rapport des esters diastéréoisomères ($dCO_2A_{\star}, \mathcal{L}CO_2A_O$) sur ($dCO_2A_O, \mathcal{L}CO_2A_{\star}$), il est dans ces conditions égal à :

$$(A) \quad R = \frac{k_1 (1+P) (1+p) + k_1 (1-P) (1-p)}{k_2 (1+P) (1-p) + k_2 (1-P) (1+p)} = K \cdot \frac{1 + pP}{1 - pP} \quad \text{avec } K = \frac{k_1}{k_2}$$

II) La réaction II avec l'anhydride α -PB lévogyre est représentée de manière identique en remplaçant simplement P par $-P$. Nous pouvons écrire une nouvelle relation (B), analogue de (A), à partir du rapport R' des esters ($dCO_2A_{\star}, \mathcal{L}CO_2A_O$) sur ($dCO_2A_O, \mathcal{L}CO_2A_{\star}$) établi dans le même ordre que R :

$$(B) \quad R' = K \cdot \frac{1 - pP}{1 + pP}$$

Le produit de ces deux rapports conduit au carré du rapport des constantes de vitesse : $K^2 = R \cdot R'$ d'où $K = \sqrt{R \cdot R'}$ (C). Connaissant K , l'excès énantiomérique p de l'alcool secondaire se calcule aisément d'après (D) :

$$(D) \quad p = \frac{1}{P} \cdot \frac{R - K}{R + K} \quad \text{ou} \quad p = \frac{1}{P} \cdot \frac{K - R'}{K + R'}$$

L'examen de ces esters, par RMN ou CPV, révèle pour chaque estérification la présence de deux signaux, l'un proportionnel à ($dCO_2A_{\star}, \mathcal{L}CO_2A_O$), l'autre à ($dCO_2A_O, \mathcal{L}CO_2A_{\star}$). Il suffit alors de mesurer les rapports des surfaces S_1/S_2 et S_3/S_4 pris dans le même ordre (S_1 et S_3 d'une part, S_2 et S_4 d'autre part correspondant à chaque ester diastéréoisomère) pour obtenir la constante K_{calc} . (Fig.1).

Pour déterminer la configuration absolue de l'énantiomère prépondérant A_{\star} , on compare directement les valeurs des deux rapports S_1/S_2 et S_3/S_4 à K_{calc} :

- si $K_{\text{calc}} > 1$, A_{\star} réagit préférentiellement avec l'anhydride α -PB donnant le plus grand rapport (tableau I),

- si $K_{\text{calc}} < 1$, A_{\star} réagit préférentiellement avec l'anhydride α -PB donnant le rapport le plus faible (tableau II).

Par un raisonnement simple basé sur la méthode classique du dédoublement partiel⁸ on établit la configuration absolue de A_{\star} . Dans l'essai 1, l'anhy-

drude le moins réactif est lévogyre : la configuration de A_{\star} est donc $\underline{1}$ (C_6H_{11} "plus encombrant" que CH_3); par contre dans l'essai 3 l'anhydride le moins réactif est dextrogyre et la configuration de A_{\star} est $\underline{2}$ (C_6H_5 "plus encombrant" que CH_3) (tableau I).

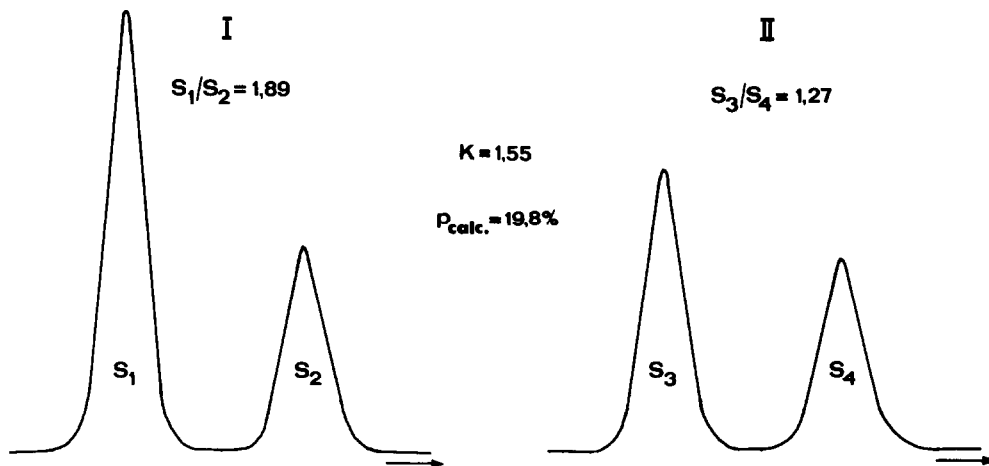


Fig.1 essai 1 : octanol-2(+) (e.e. = 18,8 %). I estérification avec anhydride α -PB(+) P=50 %. II estérification avec anhydride α -PB(-) P=50 %.

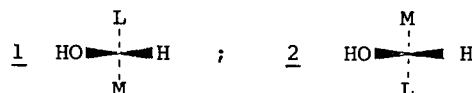
Tableau I : Exemples de détermination de la configuration absolue et calcul de l'excès énantiomérique p d'alcools secondaires chiraux.

essai	alcool		anhydride α -PB ^a		$K_{calc.}$	alcool		conf. abs.	
	R_1	$CHOHR_2$	(+)	(-)		e.e. %	Litt. ^c	Tr. ^d	Litt. ¹⁰
	R_1	R_2	S_1/S_2	S_3/S_4		p^b			
1	C_6H_{13}	CH_3	(+) 1,89	1,27	1,55	<u>19,8</u>	<u>18,8</u>	<u>1</u>	S S
2	C_6H_{13}	CH_3	(+) 3,34	0,73	1,56	<u>72,6</u>	<u>69,3</u>	<u>1</u>	S S
3	C_6H_5	CH_3	(+) 2,59	12,1	5,60	<u>73,5</u>	<u>73,3</u>	<u>2</u>	R R
4	C_6H_5	C_2H_5	(+) 1,75	10,4	4,27	<u>83,6</u>	<u>80,5</u>	<u>2</u>	R R
5	C_6H_5	C_3H_7	(+) 1,71	13,2	4,75	<u>94,1</u>	<u>93,5</u>	<u>2</u>	R R
6	C_6H_5	$i-C_3H_7$	(-) 10,7	2,59	5,26	<u>68,1</u>	<u>67,9</u>	<u>1</u>	S S
7	C_6H_5	C_4H_9	(+) 1,40	5,14	2,70	<u>62,5</u>	<u>62,8</u>	<u>2</u>	R R
8	C_6H_5	$i-C_4H_9$	(+) 1,75	12,0	4,59	<u>89,6</u>	<u>89,2</u>	<u>2</u>	R R
9	menthol		(-) 2,95	4,24	3,54	<u>18,2</u>	<u>20,2</u>	<u>2</u>	R R
10	"		(-) 2,40	5,20	3,53	<u>38,2</u>	<u>40,2</u>	<u>2</u>	R R
11	"		(-) 1,73	7,10	3,50	<u>67,9</u>	<u>70,2</u>	<u>2</u>	R R
12 ^e	"		(-) 1,21	9,91	3,46	<u>96,4</u>	<u>99</u>	<u>2</u>	R R
13	"		(-) 1,23	9,68	3,44	<u>95</u>	<u>99</u>	<u>2</u>	R R

a) P=50 % ; b) calculé avec une précision de l'ordre de 5 % ; c) e.e. % déterminé par polarimétrie ;

d) configuration absolue :

e) 0,01 mmole (1,6 mg).



Les résultats rassemblés dans les tableaux I et II montrent la validité de cette méthode qui est applicable à de très faibles quantités (essai 13), et que nous sommes en train d'étendre à d'autres carbinols⁹.

Tableau II : Détermination de l'excès énantiomérique p et attribution de la configuration absolue par analyse RMN des α -phénylbutyrates diastéréoisomères.

alcool $R_1\text{CHOHR}_2$	anhydride α -PB P=50 %		$\Delta\delta^a$ (Hz)		$K_{\text{calc.}}$	alcool		conf. abs. Tr. Litt. ¹⁰		
	(+) S ₁ /S ₂	(-) S ₃ /S ₄	(+)	(-)		e.e. % p Litt.				
octanol-2(+)	0,31 ^b	1,33 ^b	11,3	11,5	0,64 ^C	<u>70</u>	<u>69,3</u>	<u>1</u>	S	S
menthol(-)	0,34 ^b	0,24 ^b	13,1	13,3	0,28 ^C	<u>19,3</u>	<u>20,2</u>	<u>2</u>	R	R

a) à 250 MHz (C_6D_6) : dosage sur le proton benzylique $C_6H_5\text{CH}(C_2H_5)CO_2R_1R_2$.

b) rapport du signal à champ faible/signal à champ fort.

c) cette valeur $K_{\text{calc.}}$ est égale à la valeur $1/K_{\text{calc.}}$ des essais 2 et 9.

Bibliographie et notes :

1. a) J.A. Dale et H.S. Mosher, *J. Am. Chem. Soc.*, **95**, 512 (1973); b) G.R. Sullivan, J.A. Dale et H.S. Mosher, *J. Org. Chem.*, **38**, 2143 (1973); c) G. Helmchen, *Tetrahedron Lett.*, 1527 (1974); d) S. Yamaguchi, F. Yasuhara et K. Kabuto, *Tetrahedron*, **32**, 1363 (1976).
2. W.H. Pirkle et S.D. Beare, *Tetrahedron Lett.*, 2579 (1968) et réf. citées.
3. G.R. Sullivan, D. Ciavarella et H.S. Mosher, *J. Org. Chem.*, **39**, 2411 (1974).
4. a) A. Horeau, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 2673 (1964); b) A. Schoofs, Thèse de Doctorat d'Etat, Paris 1976, N° enregistrement C.N.R.S. AO 12873.
5. J.S. Dutcher, J.G. Macmillan et C.H. Heathcock, *J. Org. Chem.*, **41**, 2663 (1976).
6. On peut utiliser un anhydride α -PB(-) d'excès énantiomérique P' différent de P : le calcul développé ici devient un peu plus complexe.
7. Dans une fiole de 10 cm³ sont introduits 0,5 mmole d'alcool chiral, 2,5 cm³ de benzène anhydre contenant 0,1 cm³ de pyridine et 0,5 mmole d'anhydride α -PB(+) ou (-) dans 2,5 cm³ de benzène anhydre. Après 10 mn à 20°C, on hydrolyse par 0,15 cm³ H₂O et 2 cm³ pyridine et abandonne 4 h. Après addition de 1 cm³ de NaOH 0,1N, la phase organique est extraite au benzène, lavée à HCl 4N, à l'eau, séchée (Na₂SO₄), évaporée et examinée en CPV ou RMN.
8. I) A. Horeau, *Tetrahedron Lett.*, 506 (1961) à XII) A. Schoofs, R. Weidmann, A. Collet et A. Horeau, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 2031 (1976).
9. A. Schoofs et A. Horeau, résultats inédits à paraître.
10. a) W. Klyne et J. Buckingham, *Atlas of Stereochemistry*, 1974, Ed. Chapman and Hall, et réf. citées; b) R. MacLeod, F.J. Welch et H.S. Mosher, *J. Am. Chem. Soc.*, **82**, 876 (1960) et réf. citées.