

# NOUVELLE METHODE POUR PORTER AU MAXIMUM LA PURETE OPTIQUE D'UN PRODUIT PARTIELLEMENT DEDOUBLE SANS L'AIDE D'AUCUNE SUBSTANCE CHIRALE

J. P. VIGNERON, M. DIAFENS et A. HOREAU

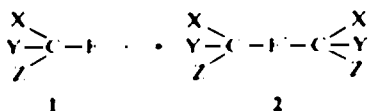
Laboratoire de Chimie Organique des Hormones - Collège de France  
11 place Marcelin Berthelot 75231 Paris Cedex 05, France

(Received in France 20 November 1972, Received in the U.A. for publication 6 December 1972)

**Résumé** - Une "duplication", consistant à coupler provisoirement deux molécules semblables, permet de transformer un mélange d'énantiomères en un mélange de diastéréoisomères *meso* et *threo*. Leur proportion rend possible l'évaluation de la pureté optique du monomère initial et, leur séparation, en éliminant le produit *meso*, augmente la pureté optique du monomère obtenu à partir de l'isomère *threo*.

**Abstract** - A "duplication", consisting of provisionally coupling two similar molecules, makes it possible to change a mixture of enantiomers into a mixture of *meso* and *threo* diastereoisomers. Their ratio makes the evaluation of optical purity of the initial monomer possible and their separation, by eliminating the *meso* product, raises the optical purity of the monomer obtained from the *threo* isomer.

Soit une substance racémique 1, dans laquelle le carbone asymétrique est lié à quatre substituants quelconques x, y, z, et à une fonction F transformable en une autre fonction de manière à assurer une "duplication" conduisant au produit 2.



(exemple, un acide transformable en anhydride, un alcool en ester malonique etc...).

Puisque le carbone asymétrique est présent sous les configurations R et S, la duplication conduit à deux couples isomères de configuration RR et SS d'une part et RS (ou SR) de l'autre. Ces deux entités *threo* et *meso* ne sont plus antipodes; elles sont des propriétés distinctes et on peut les différencier dans certains cas, par l'examen de leur spectre de RMN ou par leurs temps de rétention en chromatographie en phase gazeuse. On peut aussi éventuellement les séparer par cristallisation. Sur le Tableau 1 figurent les dérivés de la fonction alcool que nous avons étudiés, ainsi que les moyens analytiques permettant de distinguer les diastéréoisomères *threo* et *meso*.

Nous avons aussi étudié la duplication des acides  $\alpha$ -alcoylphénylbutyriques en anhydrides. Dans cette série c'est le proton benzylique qui nous a permis d'évaluer les quantités respectives de *meso* et *threo*.

L'examen du Tableau 1 montre que dans la

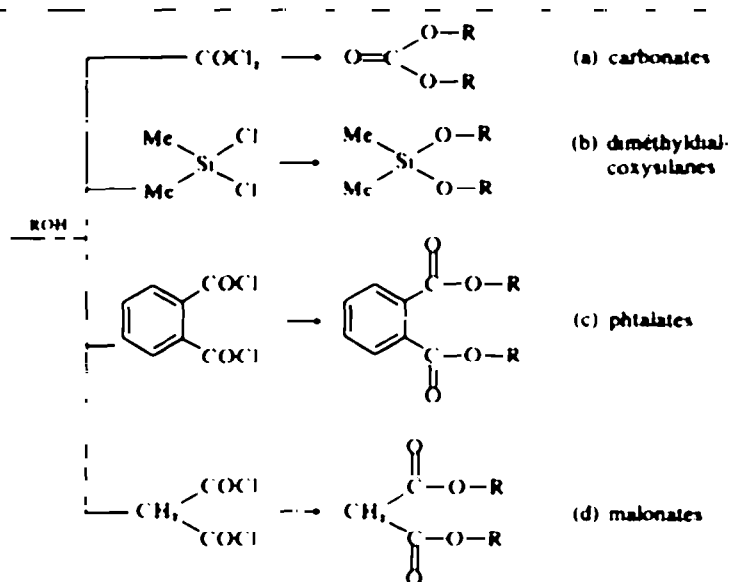
plupart des cas il n'y a pas d'induction asymétrique lors de la duplication et donc qu'une substance racémique conduit à des quantités sensiblement égales de produits *meso* et *threo*.

Que se passe-t-il lorsque la substance 1 est partiellement dédoublée avec, par exemple un enrichissement en produit R? Nous appellerons  $x$  la concentration de R, celle de S étant  $(1-x)$ . Si l'on admet que la réaction est bimoléculaire et du 1er ordre par rapport à chacun des réactifs les quantités de produits RR et SS formés sont respectivement proportionnelles à  $x^2$  et  $(1-x)^2$  tandis que la quantité de produit *meso* RS (ou SR) est proportionnelle à  $2x(1-x)$ .

Il est possible aussi d'exprimer ces pourcentages en fonction de la pureté optique  $p$  du produit de départ. On sait en effet que si un corps a une pureté optique  $p$ , la quantité de l'énantiomère le plus abondant est  $(1+p)/2$ . Les entités RR, SS et RS seront alors respectivement proportionnelles à  $(1+p)^2$ ,  $(1-p)^2$  et  $2(1-p^2)$ .

La préparation d'un dérivé de duplication, par exemple d'un carbonate par action du phosgène sur un carbinol racémique ( $p=0$ ), conduit à des quantités égales de produits *threo* et *meso* (cf. les résultats expérimentaux du Tableau 1). Si le produit initial est partiellement dédoublé ( $p \neq 0$ ) les quantités de produits *threo* et *meso* ne sont plus égales et cela se traduit en chromatographie en phase gazeuse par deux pics de surfaces différentes Q et Q'. Ces deux surfaces sont entre elles dans la proportion qui résulte des expressions algébriques précédentes, en effet la surface Q,

Tableau I.



Akool utilisé	Caractéristiques permettant la distinction des diastéréoisomères	Proportion <i>meso/threo</i>
(a) carbonates		
$\text{C}_6\text{H}_5 \text{---} \text{CH} \text{---} \text{CH}_2$ OH	CPV carbowax 20M-180° RMN( $\text{CDCl}_3$ ou $\text{C}_6\text{D}_6$ ) -CH et $\text{CH}_2$ dédoublés	environ 50/50
$\text{C}_6\text{H}_5 \text{---} \text{CH}_2 \text{---} \text{CH} \text{---} \text{CH}_2$ OH	RMN( $\text{C}_6\text{D}_6$ ) $\text{CH}_2$ dédoublé	50/50
$(\text{CH}_3)_2\text{C} \text{---} \text{CH} \text{---} \text{CH}_2$ OH	RMN( $\text{CDCl}_3$ ) $\text{CH}$ et $\text{CH}_2$ dédoublés	50/50
Menthol	CPV SE 30-10% à 189°	40/60
(b) diméthyl-dialcoxy- silanes		
$\text{C}_6\text{H}_5 \text{---} \text{CH} \text{---} \text{CH}_2$ OH	RMN( $\text{C}_6\text{D}_6$ ) $\text{CH}_2$ dédoublé	
	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagdown \quad / \\ \text{Si} \\ / \quad \diagdown \\ \text{CH}_3 \end{array} \quad 3 \text{ pics } 1:2:1 \quad \left\{ \begin{array}{l} \textit{meso} \quad 1 \text{ pic} \\ \textit{threo} \quad 2 \text{ pics} \end{array} \right.$	50/50
(c) phthalates		
$\text{C}_6\text{H}_5 \text{---} \text{CH} \text{---} \text{CH}_2$ OH	RMN( $\text{CDCl}_3$ ) $\text{CH}_2$ et $\text{CH}$ dédoublés	50/50
$(\text{CH}_3)_2\text{C} \text{---} \text{CH} \text{---} \text{CH}_2$ OH	RMN( $\text{C}_6\text{D}_6$ ) $\text{CH}_2$ dédoublé	50/50
(d) malonates		
$(\text{CH}_3)_2\text{C} \text{---} \text{CH} \text{---} \text{CH}_2$ OH	RMN( $\text{C}_6\text{D}_6$ ) - $\text{CH}_2$ et t-butyle dédoublés	50/50

qui représente le produit *threo*, est proportionnelle à  $(1+p)^2 + (1-p)^2 + 2(1-p^2)$  alors que la surface  $Q'$  est proportionnelle à  $2(1-p^2)$ . Le rapport des surfaces  $K = Q/Q'$  est donc égal à  $(1+p^2)/(1-p^2)$ . Réciproquement, il est facile de calculer la pureté optique  $p$  quand on connaît le rapport  $K$  des surfaces; elle est donnée par la formule simple

$$p^2 = \frac{K-1}{K+1} \quad (1)$$

Il est presque toujours possible de séparer les diastéréoisomères correspondant aux surfaces  $Q$  et  $Q'$  par chromatographie préparative ou tout autre procédé, par cristallisation par exemple. L'hydrolyse du carbonate *threo* qui correspond à la surface  $Q$  conduit à un carbinol dont la pureté optique est nettement améliorée puisque l'on a retiré du mélange, grâce à l'ester *meso* les alcools  $R$  et  $S$  en quantités égales. Il est facile de calculer cette nouvelle pureté optique  $p'$  qui résulte des quantités relatives de  $RR$  et de  $SS$  présentes dans la fraction  $Q$ :

$$p' = \frac{(1+p)^2 - (1-p)^2}{(1+p)^2 + (1-p)^2} = \frac{2p}{1+p^2} \quad (2)$$

La pureté optique a donc considérablement augmenté, le procédé la double pratiquement quand, au départ, elle est inférieure à 10% ( $p^2$  négligeable).

En renouvelant l'opération sur l'alcool de pureté optique  $p'$  on obtiendra une nouvelle pureté optique  $p''$  et ainsi de suite. Les formules précédentes permettent de calculer la croissance de la pureté optique ainsi réalisée et le Tableau 2 montre que le nombre d'opérations nécessaires pour obtenir une pureté optique convenable est généralement limité: en deux opérations la pureté optique passe d'environ 3,5% à plus de 90%.

Tableau 2 Augmentation progressive de la pureté optique

$p \times 100$	$p' \times 100$	$p'' \times 100$	$p''' \times 100$
10	19,8	(38,5)	(58,4)
20	38,5	58,4	84,6
30	55	84,5	98,6
40	69	91,5	
50	80	97,5	
60	88	99,2	
70	94		
80	97,6		
90	99,4		

Le Fig 1 résume ce que l'on doit théoriquement observer en chromatographie en phase vapeur en partant d'une substance ayant une pureté optique de 50% et en effectuant deux opérations de duplication.

Nous allons maintenant illustrer la possibilité d'apprécier la pureté optique et de la porter à un taux très élevé par deux exemples:

"Duplication" du phénylméthylcarbinol par formation de son carbonate

Un échantillon de phénylméthylcarbinol ayant une pureté optique de 60%,  $[\alpha]_D^{20} = +26,58^\circ$  (liquide  $l-1$ ) est transformé en carbonate par transestérification du carbonate d'éthyle en présence de quantités catalytiques de  $NaH$ . Le produit brut obtenu est examiné en chromatographie en phase vapeur. On observe la formation de deux pics inégaux dont le rapport des surfaces est  $K = 2,10$ . L'utilisation de la formule (1) permet de retrouver la pureté optique mesurée au polarimètre:  $p = 59,5\%$  au lieu de 60%. Ce carbonate brut se présente sous forme d'un mélange hétérogène solide + liquide. Par essorage et très léger rinçage au pentane glacé on élimine le liquide. Les cristaux sont optiquement actifs  $[\alpha]_D^{20} =$

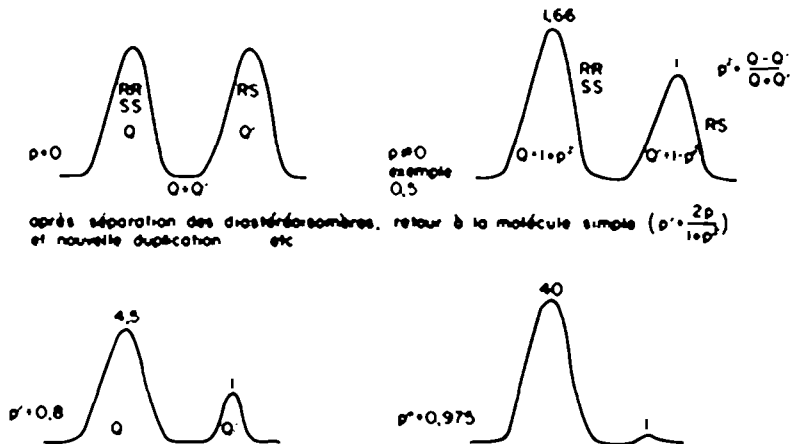


Fig 1.

+97.93° ( $c = 0.975$  MeOH) et, examinés en CPV, ils ne présentent pratiquement plus qu'un pic. Le phénylméthylcarbinol obtenu par saponification de ce carbonate a un pouvoir rotatoire de  $[\alpha]_D^{20} = -37.96^\circ$  (liquide  $l = 1$ ). Cela correspond à une pureté optique de 86.5% alors que l'application de la formule théorique (2) donne une pureté optique de 88%.

On renouvelle l'opération sur ce nouveau carbinol. Les surfaces des deux pics obtenus par CPV du carbonate brut sont dans le rapport  $K = 5.65$  ce qui correspond à une pureté optique de 84%. Après un nouvel essorage permettant d'éliminer le dérivé *méso*, la saponification des cristaux optiquement actifs  $[\alpha]_D^{20} = +138.88^\circ$  ( $c = 0.9$  MeOH) conduit à un carbinol ayant un pouvoir rotatoire de  $[\alpha]_D^{20} = +41.90^\circ$  (liquide  $l = 1$ ) soit une pureté optique de 96% alors que le calcul permettait d'espérer 99%. Cette légère différence est due à la présence d'une petite quantité résiduelle de dérivé *méso* décelable à la CPV.

On peut noter la cohérence des résultats obtenus en confrontant les trois façons d'évaluer la pureté optique du phénylméthylcarbinol obtenu après une première hydrolyse: polarimètre: 86.5%; CPV du carbonate brut: 84% (formule (1)); formule théorique (2): 88%.

#### "Duplication" du menthol par formation de son carbonate

La même opération a été répétée avec un menthol de pureté optique 50%, le dérivé *méso* étant éliminé par recristallisation du carbonate dans le diglyme. Elle permet de faire passer la pureté optique de 50 à 85.5% puis à 97.5%.

#### Acide $\alpha$ phényl-butrique

Le spectre RMN de l'anhydride  $\alpha$ -phényl-butrique racémique examiné dans le benzène deutéré montre que le triplet correspondant au proton benzylique est dédoublé. Les diastéréoisomères *méso* et *thréo* sont présents en quantités sensiblement égales (Fig 2a). Si on prépare à partir de l'acide correspondant partiellement dédoublé un anhydride de pureté optique environ 70%,<sup>2</sup> on obtient des quantités différentes des deux diastéréoisomères ainsi qu'on peut le constater dans le Fig 2b. Cet anhydride cristallise dans le pentane aiguisé d'un peu d'éther; après une nouvelle cristallisation dans le pentane, on obtient un anhydride fondant à la température ordinaire,  $[\alpha]_D^{20} = -145.6^\circ$  (liquide  $l = 1$ ), exempt de *méso*, ainsi que le montre le Fig 2c. Son hydrolyse conduit à un acide ( )  $\alpha$ -phényl-butrique  $[\alpha]_D^{20} = 95.5^\circ$  (liquide  $l = 1$ ), pureté optique de 99%.

#### Remarques

Dans les raisonnements qui précèdent nous avons admis que la vitesse de la réaction de duplication était toujours du premier ordre par

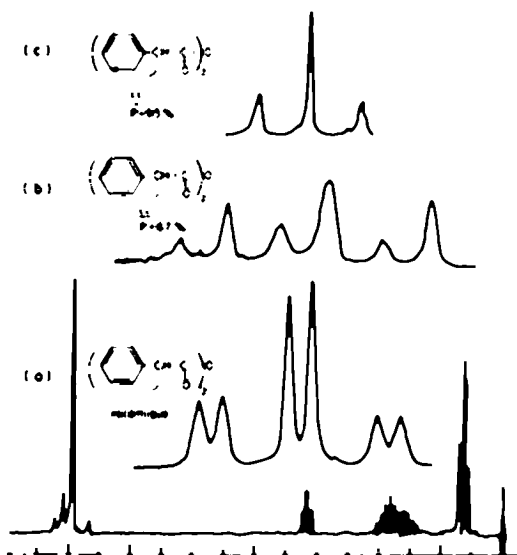


Fig 2

rapport à chacune des entités réagissantes. D'autre part nous avons supposé qu'il n'y avait pas d'induction asymétrique c'est à dire qu'un dérivé préparé à partir d'un produit racémique donnait les entités *méso* et *thréo* en quantités égales. Ce n'est pas toujours le cas. Par exemple le chloroformiate de (-) menthyle (produit intermédiaire de la duplication du menthol par le phosgène et préparé à dessein<sup>2</sup>) se combine avec le menthol racémique en fournissant les produits *thréo* et *méso* dans la proportion 40/60.

Dans certains cas (et ceci paraît être lié à l'empêchement stérique de la fonction réagissante) cette disproportion peut être encore plus grande. Dans l'anhydride de l'acide  $\alpha$  méstyl- $\alpha$  isopropyl-acétique racémique, le rapport des diastéréoisomères est de 30/70.

Il serait donc imprudent de calculer, sans précautions, la pureté optique à partir de la formule  $p^* = (K - 1)/(K + 1)$  que nous avons établie précédemment. Cependant l'examen du Tableau 1 révèle que dans la majorité des cas il n'y a pas d'induction asymétrique lors de la duplication et l'expérience montre alors que la formule précédente donne un ordre de grandeur très convenable de la pureté optique.

Quoi qu'il en soit cette méthode de duplication constitue un excellent test pour s'assurer qu'un produit est optiquement pur: après avoir vérifié que la substance racémique donne deux produits de duplication distinguables il suffit de vérifier que le produit à tester n'en donne plus qu'un.

De plus, même si l'enrichissement ne suit pas l'évolution prévue au Tableau 2, il est certain que le fait de retirer du mélange une certaine quantité

de *méso* (où les entités R et S sont en quantités égales) augmente la pureté optique de la partie résiduelle.

Un autre phénomène favorable peut d'ailleurs accompagner celui que nous avons décrit, dans le cas où la séparation des produits *méso* et *thréo* se fait par cristallisation. En effet la recristallisation d'un mélange RR + SS, avec RR nettement plus abondant que SS, permet souvent de séparer le produit optiquement pur du racémique.

#### PARTIE EXPERIMENTALE

Les malonates, phthalates et oxalates ont été obtenus par action des chlorures d'acides correspondants<sup>1,2</sup> sur les alcools dans le benzène en présence de pyridine.

Les diméthylalcooxysilanes ont été préparés dans l'éther par action du diméthylchlorosilane sur les alcools en présence de pyridine.<sup>3</sup>

Le carbonate de diméthyle s'obtient en ajoutant une solution toluénique de phosgène à une solution toluénique de menthol en présence de pyridine à la température ambiante.<sup>4</sup>

La réaction du phosgène, dans les mêmes conditions, sur le phénylméthylcarbinol conduit au chlorure corre-

spondant.<sup>5</sup> Le carbonate est alors obtenu par une réaction de transestérification à partir du carbonate d'éthyle en présence de quantités catalytiques de NaH ou de Na.<sup>6</sup>

A l'exception du carbonate de diméthyle, F = 106-107°, les différents esters que nous avons étudiés sont, à l'état brut, des produits non cristallisés que nous avons utilisés directement sans les distiller. Leurs propriétés spectrales sont en accord avec leur structure.

Les spectres de RMN ont été enregistrés sur un appareil Varian HA-100 et le chromatographe utilisé est un appareil Aerograph 200.

#### BIBLIOGRAPHIE

- <sup>1</sup>E. Downer et J. Kenyon, *J. Chem. Soc.* 1156 (1939)
- <sup>2</sup>M. Delépine et F. Larèze, *Bull. Soc. Chim.* 104 (1955)
- <sup>3</sup>J. M. Westley et B. Halpern, *J. Org. Chem.* 33, 3978 (1968)
- <sup>4</sup>*Org. Syntheses*, 33, 20 (1953)
- <sup>5</sup>*Ibid.*, 11, 88 (1931)
- <sup>6</sup>W. Gerrard et K. D. Kilburn, *J. Chem. Soc.* 1536 (1956)
- <sup>7</sup>I. A. Carpino, *Chem. Comm.* 858 (1966)
- <sup>8</sup>K. B. Wilberg et T. M. Shryne, *J. Am. Chem. Soc.* 77, 2274 (1955)
- <sup>9</sup>W. H. Carothers et F. J. Van Natta, *Ibid.* 52, 322 (1930)
- <sup>10</sup>E. Salomae, *Ann. Acad. Sci. Fennicar.*, 94, 1 (1959)