

LA FORMATION DE SELS AUGMENTE-T-ELLE LA FRÉQUENCE DES DÉDOUBLEMENTS SPONTANÉS?

JEAN JACQUES*, MARTINE LECLERCQ et MARIE-JOSÈPHE BRIENNE

Laboratoire de Chimie Organique des Hormones, Groupe de Recherche CNRS, 11, Pl. M. Berthelot
 Collège de France, Paris Vème, France

(Received in France 17 June 1980)

Résumé—Le dédoublement par entraînement qui permet d'obtenir les énantiomères purs par cristallisation d'une solution de racémique n'est possible que lorsque celui-ci est un conglomerat (mélange eutectique). Ces dédoublements spontanés existent pour moins de 10% de l'ensemble des racémiques cristallisés. On montre par une analyse statistique qui a exigé l'examen de plus de 500 sels que la salification d'un acide ou d'une base racémique (par un contre-ion racémique ou chiral) multiplie par 2 ou 3 la probabilité de dédoublement spontané constatée pour les produits covalents. Au passage, on décrit quelques nouveaux acides phosphoniques, susceptibles d'être utilisés comme agents de dédoublement.

Abstract—The resolution by entrainment which allows the pure enantiomers to be obtained by direct crystallization of the racemate is possible only when the racemate is a conglomerate (eutectic mixture). Spontaneous resolutions exist to an extent less than 10% of the crystalline racemates. Considering a family of racemic salts formed by a racemic acid or racemic base and a racemic or an achiral counterion, we show by a statistical analysis, which has required the preparation of more than 500 salts, that the probability of finding spontaneous resolution is 2 or 3 times greater than in the family of covalent racemates. The preparation of some phosphonic acids, which could be useful as new resolving agents is described.

Le dédoublement par entraînement qui permet, par cristallisation hors de l'équilibre, d'obtenir les énantiomères purs à partir d'une solution racémique, n'est possible que si, dans les conditions où l'on opère, le racémique vrai solide n'existe pas.

Actuellement on connaît environ 250 cas de "conglomérats" qui relèvent de cette technique de séparation. Ceux-ci appartiennent aux séries les plus diverses: on a toutefois observé qu'il existe certaines familles de composés où les dédoublements spontanés paraissent exceptionnellement fréquents.²

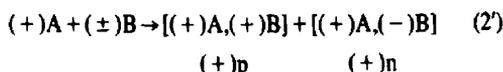
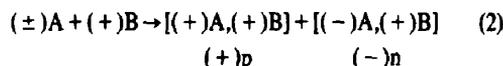
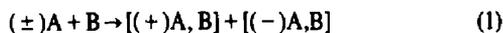
A l'occasion d'un travail récent³ montrant que l'amorçage par un des sels chiraux permet de dédoubler par cristallisation directe les sels de (dl) éphédrine et de quatre N-benzyloxycarbonyl (dl) amino-acides, on peut se poser la question suivante: les sels formés à partir d'une ou de deux entités chirales ne constituent-ils pas une de ces familles privilégiées où les racémiques vrais sont relativement déstabilisés?

Une réponse positive à cette question présente un intérêt évident, puisque la séparation de sels diastéréoisomères optiquement actifs à partir de leurs mélanges racémiques conduit à dédoubler *simultanément* la base et l'acide. Notre tentative de réponse à la question posée fait l'objet du présent mémoire.

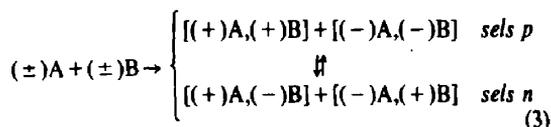
Nature des sels racémiques entre base et acide chiraux

La combinaison équimoléculaire d'un acide A et d'une base B conduit généralement à la formation d'une espèce bien définie à l'état solide, plus ou moins dissociée à l'état liquide ou dissous. Lorsque l'un des constituants est racémique, par exemple A (relation 1) et l'autre achiral, on a formation de 2 sels *énantiomères* pouvant donner à l'état solide trois types de racémiques: conglomerat, racémique vrai et, très exceptionnellement, solution solide. Les deux sels *diastéréoisomères* p (constituants de

même signe) et n (constituants de signes opposés), obtenus à partir d'un des partenaires racémique et de l'autre optiquement actif, peuvent de la même façon, donner à l'état solide un des trois systèmes analogues suivants: simple eutectique, composé d'addition ou solution solide (relations 2 et 2').



Le mélange d'un acide et d'une base, tous deux racémiques, qui peut donner naissance à 4 sels diastéréoisomères p et n (2 à 2 énantiomères) constitue un exemple, particulier par sa symétrie, de *paires de sels réciproques* (reciprocal salt pairs) dont les premières études sont dues à Meyerhoffer en 1895 (relation 3).^{4a}



Dans ce cas, l'organisation cristalline de l'espèce racémique, constituée de quatre ions, peut être de nature très complexe: une étude de tels systèmes reste encore à faire. Nous ne considérerons ici que la situation la plus simple, c'est-à-dire la formation soit d'un composé d'addition (racémique vrai), soit d'un eutectique (conglomerat), ce dernier type étant le plus étudié.⁴ Si, à partir

d'un mélange des quatre sels dissous, on peut a priori, constituer deux conglomerats, p ou n, ceux-ci possèdent, en général, des stabilités différentes. La cristallisation du sel le moins soluble déplace l'équilibre des espèces en solution et conduit à un conglomerat unique. Ce système quaternaire se comporte *qualitativement* comme un mélange binaire de deux sels énantiomères.

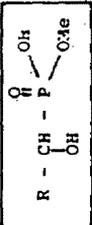
La caractérisation des conglomerats p ou n relève des mêmes critères physiques que ceux utilisés pour les autres mélanges binaires. Notamment le spectre IR du sel cristallisé obtenu à partir d'une base et d'un acide racémiques, comparé à ceux des sels p et n préparés à

partir des bases et des acides optiquement actifs, permet de vérifier de façon très simple si le sel racémique est un conglomerat ou non.

RÉSULTATS ET DISCUSSION

Nous avons préparé à partir de 9 bases et de 14 acides (parmi lesquels nous avons choisi des agents de dédoublement courants, mono- ou difonctionnels), accessibles sous leurs formes racémique et optiquement active, 144 sels qui sont rassemblés dans le Tableau 1. Parmi ces sels racémiques, 114 ont été obtenus à l'état cristallisé: 25 de ceux-ci (soit 22%) sont des conglomerats, caracté-

Tableau 1. Sels d'acides chiraux et d'amines chirales†

ACIDE	AMINE									
	<u>o</u> -méthylbenzyl amine	<u>o</u> -(naphthyl-1) éthylamine	<u>o</u> -(naphthyl-2) éthylamine	éphédrine	desoxyéphédrine	amphétamine	hydroxy-1 amino-2 butane	thréo amino-2 p-nitrophényl-1 propanediol-1,3	dérivé N,N-diméthylé de l'amine précédente	
hydratropique	<u>Cp</u>	<u>Cp</u>	Ra	<u>Cp</u>	Ra	<u>Cp</u>	Hc	Rc	Rd	
mandélique	Ra	Ra	Ra	<u>Cp</u> ^a	Ra	Ra ^a	<u>Cp</u>	Ra	<u>Cn</u>	
p-chloromandélique	Rb	Hb	Hd	Ra	<u>Cn</u>	Ra	Hd	Rb	Rd	
phénoxy-2 propionique	Ra	Ra	Ra	Rc	Ra	Rb	Hd	Rc	Rc	
camphresulfonique	Ra	Ra	Ra	Ra	<u>Cp</u>	Ra	Hb	Ra	Ra	
binaphtylphosphorique	Rd	Hb	Ra	Rc	Ra	Rd	Ra	Hb	Rd	
malique (sel acide)	<u>Cn</u>	Ra	Ra	Ha	Hd	Ra	Hc	^b	a ^c	
malique (sel neutre)	Ra ^d	Ra	Ra	Ra	Rd	<u>Cp</u>	Hd	Ra	Ra	
tartrique (sel acide)	Ra	Ra	Ra	Ra	<u>Cn</u>	Ra	<u>Cn</u> ^e	Ra	^b	
tartrique (sel neutre)	Ra	Ra	Ra	Ra	Ha	Ra	Rd	Ra	Ra	
R = C ₆ H ₅	Ra	Ra	<u>Cn</u>	Hd	Hb	<u>Cp</u>	Hd	Rb	Hd	
	2,4-Cl ₂ C ₆ H ₃ -	<u>Cn</u>	<u>Cp</u>	Ra	Hd	Ra	<u>Cn</u>	Rd	Rb	Hd
	3,4-Cl ₂ C ₆ H ₃ -	Ra	Ra	Ra	Ra	Ha	<u>Cp</u>	Ha	Ra	Hd
	p-NO ₂ C ₆ H ₄ -	<u>Cn</u>	Ra	Rc	Rc	<u>Cn</u>	<u>Cp</u>	<u>Cn</u>	Ra	Hd
	p-MeOC ₆ H ₄ -	Ra	Rc	Ra	Rc	Rb	<u>Cp</u>	Hd	Rb	Hd
	Cl ₃ C-	<u>Cp</u>	Ra	Ra	Ra	Hd	Rb	Hd	Hd	Ra

† Abréviations utilisées dans les Tableaux 1, 3 et 4: C: conglomerat; dans le cas des sels diastéréoisomères, p ou n indiquent la nature de ses constituants. R: sel racémique, non conglomerat. Les indices a, b, c, d précisent l'état des sels optiquement actifs: (a) les sels, diastéréoisomères ou non, sont cristallisés; (b) le sel p est cristallisé, le sel n ne l'est pas; (c) le sel n est cristallisé, le sel p ne l'est pas; (d) les sels, diastéréoisomères ou non, ne sont pas cristallisés. H: le sel racémique n'est pas cristallisé, les exposants a, b, c, d ont la même signification que précédemment.

^aRef. 7.

^bLes sels racémique et actif ne se forment pas.

^cLes sels racémiques sont cristallisés mais le sel racémique n'existe pas.

^dLe sel n est acide.

^ePréparation du sel: ref. 8.

Tableau 2. Essai d'évaluation de la fréquence des conglomerats à partir des données du Beilstein

Volume du (a) Beilstein	Nombre de corps recensés	Nombre de conglomérats probables selon réf.1	Nombre de cas réexaminés	Conglomerats vérifiés
II	69	4	0	0
III	128	9	3	2
IV	50	3	1	0
VI	334	41	8	8
VII	159	8	3	2
VIII	33	0	-	-
IX	216	16	5	0
XII	180	21	9	7
XIII	84	14	2	1
XX	55	10	1	1
Totaux	1308	126	32	21

(a) II à VIII : 3ème supplément; IX, XII, XIII et XX, 2ème supplément.

térisés par leur spectre IR identique au spectre de l'un ou l'autre des diastéréoisomères optiquement purs, spécialement préparés par ailleurs. Compte tenu de ces données, un calcul statistique élémentaire indique, avec une quasi-certitude de 95%, que la fréquence (F) des conglomerats dans ces sels est comprise entre 14 et 30%. On notera que parmi les 23 acides et bases utilisés pour fabriquer ces sels, 19 de leurs racémiques sont connus à l'état cristallisé. Le *seul* qui existe sous forme de conglomerat (le *thréo* amino-2 *p*-nitrophénylpropanediol-1,3) ne donne aucun sel se dédoublant spontanément.

Pour essayer de savoir si ces dédoublements spontanés sont significativement plus fréquents pour les sels que pour les substances purement covalentes, nous avons procédé de la façon suivante: dans 10 tomes du *Traité de Beilstein* rassemblant des combinaisons très variées, nous avons répertorié 1308 composés cristallisés dont les points de fusion des variétés racémiques et optiquement actives sont donnés (voir Tableau 2). Dans cet échantillonnage nous avons relevé 126 composés pour lesquels le point de fusion du corps dédoublé est au moins de 20°C supérieur à celui du racémique. Une telle différence, ainsi que nous l'avons montré par ailleurs¹ permet de sélectionner des conglomerats très probables. En fait, en réexaminant 32 de ces 126 candidats (parmi les plus faciles à préparer), nous avons effectivement caractérisé 21 conglomerats. Si l'on suppose que la proportion de diagnostics exacts et confirmés par nos vérifications est valable pour l'ensemble de notre sondage, le chiffre de 83 conglomerats sur 1308 pourrait être retenu. Tout en insistant sur le caractère très imprécis de ces résultats, nous estimons que la fréquence des dédoublements spontanés, pour les composés non salins est très vraisemblablement inférieure à 10%. (A partir des données précédentes, si l'on retient le nombre de 83 cas, on calcule la fourchette: 5.0 < F < 7.6).

Ces résultats, comparés à ceux que nous trouvons pour les sels (14 < F < 30) nous paraissent significatifs: ils suggèrent une question complémentaire: la formation de sel entre un ion racémique et un ion *achiral* augmente-t-elle également la fréquence des dédoublements spontanés?

Les sels obtenus à partir des mêmes acides et des mêmes bases que précédemment et salifiés par des par-

tenaires achiraux sont rassemblés dans les Tableaux 3 et 4.

L'examen des spectres IR des 52 sels venant d'acides racémiques et des 42 sels issus de bases racémiques nous a révélé 14 conglomerats (8 et 6 respectivement). L'analyse statistique nous indique que la fréquence des dédoublements spontanés (7 < F < 23) n'est pas, ici, compte tenu de l'imprécision de nos données, significativement différente de celle qui a été observée lorsque les deux constituants du sel sont eux-mêmes racémiques. Il se confirme ainsi que la *salification d'un acide ou d'une base racémique augmente nettement la probabilité de dédoublement spontané*.

Cette approche statistique du problème a exigé l'isolement et l'enregistrement des spectres IR de plus de 500 sels (chaque cas demandant la préparation du racémique et des deux diastéréoisomères). Pour vérifier par cette méthode que les probabilités des dédoublements sont différentes ou non pour les sels du Tableau 1 et pour ceux des Tableaux 3 et 4, il faudrait examiner une population beaucoup plus importante.

Etait-il possible de répondre aux questions posées en suivant une autre démarche et nos conclusions étaient-elles prévisibles? Nous avons antérieurement discuté, dans le cas des composés covalents, de la formation, à partir du liquide ou de la solution racémique, du conglomerat ou du racémique vrai.⁵ A l'état cristallisé, le racémique vrai est très généralement le plus stable. Nous avons en effet vérifié expérimentalement que la variation d'énergie libre ΔG° correspondant à la transformation du conglomerat en racémique vrai est presque toujours négative. Pour une température donnée T, cette grandeur peut être déduite des données enthalpiques et entropiques du cycle suivant:

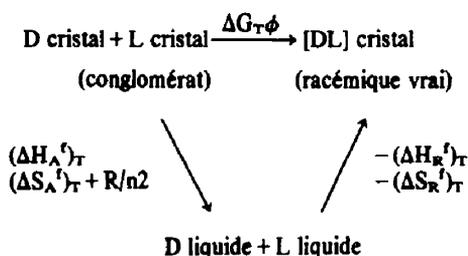


Tableau 3. Sels d'acides achiraux et d'amines chirales†

ACIDE	AMINE								
	α -méthylbenzyl amine	α -(naphtyl-1-1) éthylamine	α -(naphtyl-2-2) éthylamine	éphédrine	desoxyéphédrine	amphétamine	hydroxy-1 amino-2 butane	thréo amino-2 p-nitrophényl-1 propanediol-1,3	dérivé N,N-diméthylé de l'amine précédente
phénylacétique	Ra	C	Ra	C	Ra	C	Ra	Ra	Ra
chlorhydrique	Ra	Ra	Ra	Ra	C ^a	Ra	Ra	Ra	Ra
p-toluènesulfonique	Ra	Ra	C	Ra	Hd	Ra	Ra	Ra	Ra
succinique (sel acide)	Rd	b	Ra	b	Hd	Ra	Hd	b	Ra
succinique (sel neutre)	Ra	Ra	R ^c	Ra	Hd	Ra	Hd	Ra	R ^c
sulfurique (sel acide)	Hd	b	Ra	Ra	Hd	Rd	Hd	b	C
sulfurique (sel neutre)	C ^d	Ra	a ^e	Ra	Ha	Ra ^f	Hd	Ra	Ra
trichloroacétique	Ra	Ra	Ra	Rd	Hd	Hd	Hd	Hd	Ra

†Voir Note‡ au bas du Tableau 1.

^aRef. 9.

^bDans ces cas, ce sont les sels neutres qui se forment même en présence d'un excès d'acide.

^cLes sels actifs sont acides.

^dRef. 10.

^eLe sel racémique est acide.

^fRef. 11.

On peut écrire:

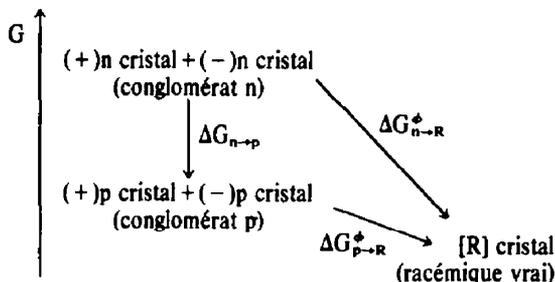
$$\Delta G_T^\circ = (\Delta H_A^\circ)_T - (\Delta H_R^\circ)_T - T[(\Delta S_A^\circ)_T - (\Delta S_R^\circ)_T + R \ln 2] \quad (4)$$

où $(\Delta H^\circ)_T$ et $(\Delta S^\circ)_T$ sont respectivement les enthalpies et entropies de fusion à la température T, affectées des indices A pour l'énantiomère et R pour le racémique. Ces grandeurs sont calculées à partir des enthalpies et entropies de fusion expérimentales des corps purs et des capacités calorifiques de ces mêmes corps à l'état solide et à l'état liquide.

Les valeurs expérimentales de ΔG_T° (mesurées à la température de fusion du racémique ou de l'énantiomère) sont comprises entre -0.2 et -1 kcal·mol⁻¹ et peuvent atteindre -2 kcal·mol⁻¹. Le facteur entropique de mélange ($-RT \ln 2$), mélange de D et L liquides, contribue à une diminution de ΔG_T° de 0.4 à 0.6 kcal·mol⁻¹ entre 25 et 200°C. Ceci signifie que, toutes choses égales par ailleurs, la formation d'un conglomerat est, pour cette seule raison, défavorisée d'autant par rapport à la formation du racémique vrai correspondant.

Une démarche analogue peut être suivie pour les sels diastéréoisomères qui nous intéressent ici. La situation est plus complexe puisqu'à partir du liquide ou de la solution racémique peut se former soit le conglomerat des sels p, soit le conglomerat des sels n, soit le racémique vrai [R]. En fait le choix se fera entre le racémique

vrai et le conglomerat le plus stable (p par exemple):



Pour évaluer, à une température donnée T, la variation d'énergie libre $(\Delta G_{p \rightarrow R}^\circ)_T$ correspondant à la transformation du conglomerat p en racémique vrai [R], on peut considérer le cycle suivant:

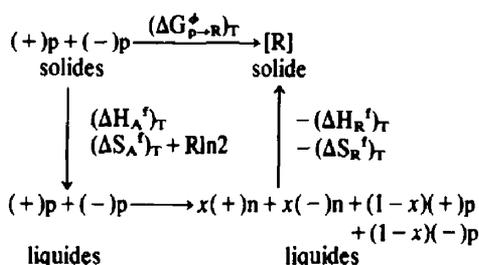
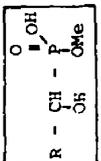


Tableau 4. Sels d'acides chiraux et d'amines achirales†

AMINE	Benzylamine		Cyclohexyl- amine		Pipérazine			
	sel acide	sel neutre	sel acide	sel neutre	sel acide	sel neutre	sel basique	
ACIDE								
hydratropique	-	Ra	-	Ra	-	Ra	^a	
mandélique	-	Ra	-	Ra	-	Ra	Hd	
<i>o</i> -chloro-mandélique	-	Ra	-	Ra	-	Ra	^b	
phénoxy-2 propionique	-	Ra	-	Ra	-	Ra	Hd	
camphresulfonique	-	Rd	-	Ra	-	Ra	Hd	
binaphtylphosphorique	-	Ra	-	Ra	-	Ra	^b	
malique	Ra	<u>C</u>	<u>C</u>	<u>C</u>	R ^a	Ra	^b	
tartrique	Ra	Ra	Ra	^c	Ra	Ra	^b	
R =	2,4-Cl ₂ C ₆ H ₃ -	<u>C</u>	-	<u>C</u>	-	Ra	^b	
	3,4-Cl ₂ C ₆ H ₃ -	-	Ra	-	<u>C</u>	-	Ra	Rd
	E-NO ₂ C ₆ H ₄ -	-	Ra	-	<u>C</u>	-	Ra	^a
	Cl ₃ C-	-	Ra	-	Ra	-	Ra	Ra

†Voir Note† au bas du Tableau 1.

^aLes sels optiquement actifs qui précipitent sont neutres.^bLes sels neutres précipitent.^cLes sels acides précipitent.

On doit ici tenir compte de la transformation, à l'état liquide, d'une fraction x des sels p en sels n dépendant des stabilités relatives de ces diastéréoisomères. Il faut donc ajouter aux termes de l'équation (4), la variation d'énergie libre associée à cette transformation.

Autrement dit, s'il y a effectivement déstabilisation des racémiques vrais dans le cas des sels (variation positive de l'énergie libre de formation du racémique vrai), cette déstabilisation peut être due, comme précédemment, à une contribution positive du terme faisant intervenir les enthalpies et entropies de fusion et les capacités calorifiques ou bien, à un terme nouveau associé à la transformation à l'état liquide, des sels p (ou n) en sels n (ou p). Nous espérons pouvoir rassembler les données thermodynamiques permettant de vérifier cette hypothèse.

On peut également envisager le problème d'un point de vue structural. La plus grande stabilité des racémiques vrais est probablement associée en partie, au fait que pour près de 80% d'entre eux (en général covalents), les molécules D et L sont disposées dans le réseau cristallin autour d'un centre de symétrie. L'augmentation de la fréquence des dédoublements spontanés observés dans certaines séries de composés dont la structure moléculaire rend difficile un arrangement centrosymétrique confirme indirectement cette hypothèse.^{2b}

Dans les structures cristallines des sels diastéréoisomères p ou n déjà étudiées,⁶ on observe que la cohésion du réseau est essentiellement assurée par des liaisons hydrogène $-COO^{\ominus} \cdots H-N^{\oplus}$, qui imposent une

géométrie bien définie. Il serait intéressant d'examiner les structures cristallines de sels racémiques pour voir dans quelle mesure la formation de ces réseaux de liaisons H est, ou n'est pas compatible, avec un arrangement centrosymétrique.

PARTIE EXPERIMENTALE

Les sels étudiés ont été préparés à partir de quantités stoechiométriques correspondant à environ 0.2 mmol. La cristallisation des sels est effectuée, suivant leur solubilité croissante, dans l'éthanol, l'acétate d'éthyle et le cyclohexane. Un sel est décrit comme huileux lorsqu'on n'a pas réussi à obtenir de germes après au moins deux mois de repos.

Les spectres IR ont été enregistrés sur des suspensions dans le Nujol, à l'aide d'un appareil Perkin-Elmer 297.

Dans le cas des diacides ou des dibases, dans un certain nombre de cas, seul le sel acide ou neutre précipite, quelles que soient les quantités de réactifs mises en jeu. La stabilité relative de ces sels est imprévisible. La stoechiométrie des sels est vérifiée au papier pH à 0.5 unité près.

Les propriétés d'agents de dédoublement des α -hydroxy benzylphosphonates de monométhyle substitués préparés ici seront décrites dans un autre mémoire.

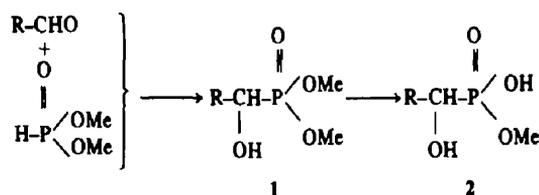
Purification ou préparation des produits utilisés

Les produits sont d'origines commerciales diverses et ont été généralement utilisés tels quels.

(+), (-) et (±) α -méthylbenzylamine (Aldrich);
(+), (-) et (±) α -(naphtyl-1) éthylamine (Aldrich);
(+) et (-) éphédrine, (Knoll AG, Ludwigshafen am Rhein et Prolabo);

(+), (-) et (±) amphetamine (DeLaire);
(±) et (-) hydroxy-1 amino-2 butane (Fluka);
(+) et (-) *thréo* amino-2 *p*-nitrophényl-1 propanediol-1,3 généralement fourni par Roussel-Uclaf. La base diméthylée correspondante a été préparée selon Ref. 12.

L'acide *o*-chloro mandélique a été dédoublé selon Ref. 13. L'acide (+) phénoxy-2 propionique dédoublé¹⁴ a été purifié par l'intermédiaire de son sel de dicyclohexylamine. Le dédoublé-ment de l'acide binaphtylphosphorique a été décrit antérieurement par notre groupe.¹⁵

Préparation des α -hydroxybenzylphosphonates de monométhyle 2 racémiques et optiquement actifs

- a R=C₆H₅ d R=p-NO₂-C₆H₄-
b R=2,4-Cl₂-C₆H₃- e R=p-MeO-C₆H₄-
c R=3,4-Cl₂-C₆H₃- f R=Cl₃C-

La préparation et le dédoublé-ment de **2** ont été décrits précédemment.¹⁶

Préparation des α -hydroxybenzylphosphonates de diméthyle 1 racémiques

On ajoute au mélange de 0.1 mol d'aldéhyde et de 0.1 mol de phosphite de diméthyle fraîchement distillé, 0.1 ml de triéthylamine (ou 1 ml de solution M de NaOMe dans MeOH, cas de 1e). Dans certains cas (a, b, d) la réaction est exothermique. On maintient le milieu réactionnel dans les conditions (température et temps) indiquées dans le Tableau 5. Le produit brut, pris en masse est recristallisé directement dans le solvant approprié.

Préparation des α -hydroxybenzylphosphonates de monométhyle 2 racémiques (Tableau 5)

On chauffe à reflux de 3 à 8 h, le mélange de 0.1 mol d'ester 1 et de 0.1 mol de NaI sec dans 100 ml d'acétone. Le sel de sodium, en général, commence à précipiter au cours du chauffage. Après refroidissement, on essore le sel qu'on lave à l'acétone et sèche à l'air. Le sel brut est dissous dans 1 à 3 fois son poids d'eau, en tiédissant, et décomposé par HCl concentré. On refroidit dans un bain d'eau glacée et essore. On recristallise dans l'eau.

Dédoublé-ment de 2a (voir Tableau 6). On dissout à chaud 6 g (30 mmol) d'acide (±) **2a** et 4.05 g (30 mmol) de (-) amphetamine dans 100 ml d'éthanol. Après refroidissement le sel est essoré (3.2 g) et recristallisé deux fois dans 30 ml d'éthanol. On obtient 1.97 g de sel qui est décomposé en agitant 1 h dans le méthanol, en présence de 2 g de résine Dowex 50 W (H⁺) sèche. Après filtration de la résine et évaporation du méthanol on obtient 1.07 g (rdt 36%) d'acide (-) pur. On recristallise dans le mélange acétone/éther.

Dédoublé-ment de 2b. On dissout à chaud 43.36 g (160 mmol) d'acide (±) **2b** et 9.68 g (80 mmol) de (+) α -méthylbenzylamine dans 544 ml d'EtOH et laisse cristalliser 20 h dans un bain thermostaté à 10°. On essore et sèche. Le sel obtenu (25.7 g) est décomposé par HCl dilué. Après extraction à l'éther en continu, on obtient 17.7 g d'acide [α]_D²⁵ -74°, p.o. 92%.¹⁷ On recristallise dans le mélange acétone/éther/pentane pour obtenir 12.8 g d'acide optiquement pur (rdt 59%).

Dédoublé-ment de 2c. On dissout à chaud 19 g (70 mmol) d'acide (±) **2c** et 14.85 g (70 mmol) de (+) *thréo* amino-2 *p*-nitrophényl-1 propanediol-1,3 dans 300 ml d'éthanol. Après quelques heures à température ambiante, le sel est essoré (16.65 g) et agité, en suspension dans l'éthanol bouillant pendant 15 min. On refroidit à l'ambiante, laisse cristalliser quelques heures et essore 14.4 g de sel qu'on décompose par 70 ml d'HCl 3N en tiédissant. Après refroidissement, on essore l'acide (-), p.o. 98%. Une recristallisation dans l'eau fournit l'acide optiquement pur.

Dédoublé-ment de 2d. On dissout à chaud 10.06 g (40 mmol) d'acide (±) **2d** et 4.9 g (40 mmol) de (-) α -méthylbenzylamine dans 150 ml d'éthanol. Le sel obtenu (6.2 g) est recristallisé deux fois dans 100 ml d'éthanol. On obtient 4 g de sel qu'on décompose par la résine Dowex (H⁺) comme pour **2a**. On aboutit à 2.4 g (rdt 40%) d'acide (+), p.o. 98%. Une recristallisation dans le mélange acétone/éther fournit l'acide optiquement pur.

Dédoublé-ment de 2e. On dissout à chaud 2.3 g (10 mmol) d'acide (±) **2e** et 1.5 g (10 mmol) de (-) désoxyéphédrine dans 3 ml d'éthanol et 30 ml d'acétate d'éthyle. Le sel obtenu (1.7 g) est recristallisé deux fois dans 5 ml d'éthanol pour fournir 610 mg de sel qu'on décompose par la résine H⁺ (voir **2a**). On obtient 320 mg d'acide [α]_D²⁵ -52°. Après recristallisation dans l'acétone, on isole 160 mg d'acide optiquement pur.

Table 5. Préparation des α -hydroxybenzylphosphonates de diméthyle 1 racémiques

Composé	Température (°C)	Temps (h)	Rdt (%)	F (°C) (e)	Solvant recrist.	Analyse (a)
1a	90	0,5	85	100,5 (b)	acétone	
1b	90	0,5	85	126,5	MeOH/H ₂ O	C ₉ H ₄ Cl ₂ O ₄ P (C,H)
1c	80	10	75	90 (c) 103,5	MeOH/éther	C ₉ H ₁₁ Cl ₂ O ₄ P (C,H)
1d	90	0,5	78	132 (d)	acétone	
1e	80	10	49	72	acétone/éther	C ₁₀ H ₁₅ O ₅ P (C,H)

(a) Les analyses des éléments indiqués entre parenthèses ont fourni des résultats correspondants à la formule brute à $\pm 0,2$ % au plus.

(b) Litt. ¹⁸, F=101-102°C.

(c) Polymorphe : la forme F 103,5 est un racémique conglomérat (spectre IR identique au spectre de l'ester **1c** (-) préparé par action du diazométhane sur l'acide **2c** (-)).

(d) Litt. ¹⁹, F=131-132°C.

(e) Les points de fusion sont déterminés à l'aide d'un microcalorimètre Perkin-Elmer DSC 2.

Tableau 6. Préparation des α -hydroxybenzylphosphonates de monométhyle 2 racémiques et optiquement actifs

Composé	RACÉMIQUE			ENANTIOMÈRE	
	rdt (%)	F (°C) (b)	Analyse (a)	F (°C) (b)	$[\alpha]_{578}^{25}$ (c)
<u>2a</u>	83	149	C ₈ H ₁₁ O ₄ P (C,H)	110	51
<u>2b</u>	76	131,5	C ₈ H ₉ Cl ₂ O ₄ P (C,H)	131	80
<u>2c</u>	90	132	C ₈ H ₉ Cl ₂ O ₄ P (C,H)	156,5	50
<u>2d</u>	84	169	C ₈ H ₁₀ NO ₆ P (C,H)	134,5	61,5
<u>2e</u>	75	131	C ₉ H ₁₃ O ₅ P (C,H)	135,5	55,5

(a) Voir note (a) au bas du Tableau 5

(b) Voir note (e) au bas du Tableau 5

(c) c=1, MeOH. Micropolarimètre Perkin-Elmer 241.

Remerciements—Nous remercions Monsieur A. Collet pour d'utiles suggestions.

BIBLIOGRAPHIE

- ¹A. Collet, M. J. Brienne et J. Jacques, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 127 (1972), 494 (1977); *Chem. Rev.* 80, 215 (1980).
- ^{2a}A. Collet et J. Jacques, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 3857 (1972); ^bM. Cesario, J. Guilhem, C. Pascard, A. Collet et J. Jacques, *Nouv. J. Chim.* 2, 343 (1978); et références citées.
- ³C. H. Wong et K. T. Wang, *Tetrahedron Letters* 3813 (1978).
- ^{4a}Voir par exemple, J. E. Ricci, *The Phase Rule*, pp. 371–386 et 433–460. D. Van Nostrand, New York (1951); A. Findlay, *The Phase Rule*, pp. 409–445. Dover, (1951); ^bA. Fuyuhiro, K. Yamanari et Y. Shimura, *Bull. Chem. Soc. Japan* 52, 90 et 2261 (1979); et mémoires antérieurs.
- ⁵M. Leclercq, A. Collet et J. Jacques, *Tetrahedron* 32, 821 (1976).
- ⁶M. C. Brianço, *Acta Cryst.* B32, 3040 (1976).
- ⁷C. Jarowski et W. H. Hartung, *J. Org. Chem.* 8, 564 (1943).
- ⁸F. H. Radke, R. B. Fearing et S. W. Fox, *J. Am. Chem. Soc.*, 76, 2801 (1954).
- ⁹M. Kuhnert-Brandstätter, W. Heindl et R. Linder, *Mikrochim. Acta* 1, 363 (1976).
- ¹⁰A. Ault, *Org. Synth. Coll. Vol. 5*, pp. 932–936.
- ¹¹G. L. Keenan, *J. Am. Pharm. Assoc.* 37, 519 (1948).
- ¹²G. Nominé, G. Amiard et V. Torelli, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 3664 (1968).
- ¹³D. G. Neilson, U. Zakir et C. M. Scrimgeour, *J. Chem. Soc. (C)*, 898 (1971); A. Collet et J. Jacques, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 3330 (1973).
- ¹⁴W. J. Gottstein et L. C. Cheney, *J. Org. Chem.* 30, 2072 (1965).
- ¹⁵J. Jacques, C. Fouquey et R. Viterbo, *Tetrahedron Letters* 4617 (1971).
- ¹⁶M. J. Brienne et J. Jacques, *C. R. Acad. Sci. Paris (C)* 280, 291 (1975).
- ¹⁷M. Leclercq et J. Jacques, *Nouv. J. Chim.* 3, 629 (1979).
- ¹⁸V. S. Abramov, *Zh. Obshch. Khim.* 22, 647 (1952); *Chem. Abs.* 47, 5351 (1953).
- ¹⁹V. S. Abramov, *Zh. Obshch. Khim.*, 27, 169 (1957); *Chem. Abs.* 51, 12878 (1957).