

PRINCIPE ET APPLICATIONS D'UNE NOUVELLE METHODE DE DETERMINATION
DES CONFIGURATIONS DITE "PAR DEDOUBLLEMENT PARTIEL"

Alain Horeau

Laboratoire de Chimie Organique des Hormones

Collège de France, Paris

(Received 24 July 1961)

LE problème de la détermination de la configuration absolue peut être abordé de plusieurs façons : Prelog¹ notamment lui a apporté une solution élégante qui résulte de l'interprétation de l'influence stérique dans la synthèse asymétrique.

La présente note décrit une nouvelle méthode, dite "par dédoublement partiel", basée sur les différences de réactivités liées à l'empêchement stérique.

On sait qu'un énantiomorphe A peut réagir avec des vitesses différentes sur chacun de deux antipodes optiques D et L d'un autre composé B; si donc, on met en réaction, en milieu homogène, une molécule de A avec un mélange, d'une molécule de D et d'une molécule de L, c'est-à-dire avec deux molécules de racémique, on peut s'attendre, après la fin de la réaction, à trouver dans la portion non combinée un excès d'un antipode par rapport à l'autre, ce qui constitue un dédoublement partiel.

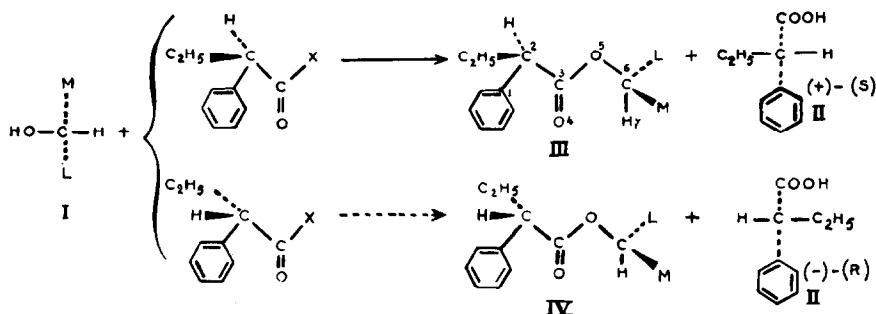
On peut illustrer ce fait, dans le cas de l'estérification par exemple, par une expérience simple en dissolvant dans la pyridine une molécule de

¹ V. Prelog, Helv.Chim.Acta 36, 308 (1953) et mémoires suivants.

l-menthol et deux molécules de chlorure de l'acide à phényl butyrique racémique $C_6H_5-CH(C_2H_5)-COCl$: après réaction, hydrolyse par un peu d'eau, élimination sous vide du solvant, on reprend par l'éther et la soude diluée: la phase alcaline apparaît alors dextrogyre, ce qui ne peut être du qu'à la présence d'acide actif.

Connaissant la configuration absolue de l'antipode qui apparaît et par conséquent de celui qui réagit préférentiellement, on peut en déduire la configuration absolue de l'alcool lui-même.

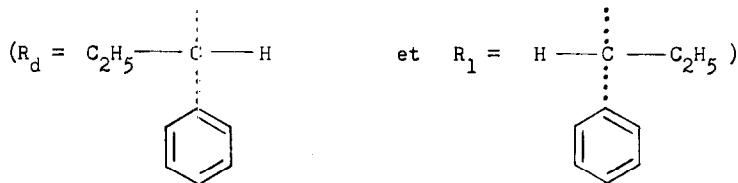
En effet, l'analyse conformationnelle de l'ester qui se produit en plus grande quantité à partir de l'alcool de configuration I indique qu'il s'agit de la structure III (l'ester moins abondant à la structure IV). Pour la structure favorisée III, on trouve, dans le plan du papier, les atomes numérotés de 1 à 7, en avant le radical éthyle de l'acide et le substituant M (medium) de l'alcool examiné et en arrière l'atome d'hydrogène de l'acide et le substituant L (large) de l'alcool examiné.



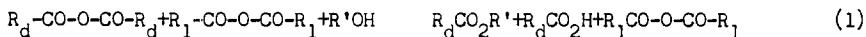
Dans le Tableau 1 ci-dessous, figurent quelques résultats (parmi de nombreux autres) obtenus avec des alcools secondaires appartenant à des séries les plus diverses et qui, tous, se comportent comme il vient d'être indiqué, compte-tenu de la configuration absolue des acides à phényl butyriques droit et gauche.^{2,3,4}

L'anhydride de l'acide à phényl butyrique conduit à des dédoublements partiels beaucoup plus importants que le chlorure d'acide et c'est lui qui a été utilisé dans ces expériences.

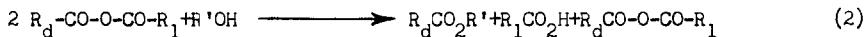
Remarquons tout d'abord que cet anhydride peut exister sous trois formes: la forme méso $R_d-CO-O-CO-R_1$ (V) et les deux formes énantiomorphes $R_d-CO-O-CO-R_d$ (VI), $R_1-CO-O-CO-R_1$ (VII).



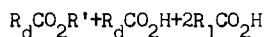
Si nous supposons la réaction totalement stéréospécifique pour aboutir à l'ester de l'acide droit et si l'anhydride que nous faisons réagir est la forme racémique, nous avons l'équation (1):



Si, au contraire, l'anhydride existe sous la forme méso, nous aurons l'équation (2):



Lorsqu'on hydrolyse l'anhydride en excès, on voit que le bilan final est le même que l'on parte de l'une ou l'autre des équations précédentes:



soit, dans les deux cas, une lecture correspondant à une molécule de R_1CO_2H .

Au contraire, lorsqu'en fin de réaction, on méthanolyse l'anhydride, on

² B. Sjöberg, Acta Chem.Scand. 14, 281 (1960).

³ P.A. Levene, R.E. Marker et A. Rothen, J.Biol.Chem. 100, 589 (1933).

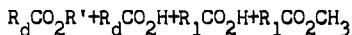
⁴ A. Rothen et P.A. Levene, J.Chem.Phys. 7, 975 (1939).

Tableau 1

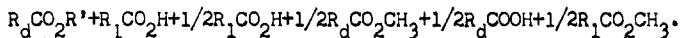
| Substance | Déviation lue | Déviation théorique pour une estérfi- cation et un dé- doublement complet | Rendement de l'estérifica- tion (%) | Rendement optique (%) | Configuration du carbone considéré ⁵ |
|---|------------------|---|---|-----------------------------|---|
| 1 (-) Menthol | +0,25° | 0,67° | 98 | 38 | 3 R |
| 2 (-) Isobornéol | +0,20° | 0,38° | 85 | 62 | 2 R |
| 3 (+) Bornéol | -0,72° | 1,54° | 93 | 50 | 2 S |
| 4 androstanolone ou 17β-hydroxy 3-oxo(5α) androstane | -0,27° | 0,58° | 88 | 53 | 17 S |
| 5 3 méthyoestradiol ou 3 méthoxy-17β- hydroxy oestra 1,3,5 (10) triene | -0,69° | 1,6° | 76 | 57 | 17 S |
| 6 Testostéronone ou 17β-hydroxy 3-oxo pregra 4-ène | -0,67° | 1,6° | # | 52 | 17 S |
| 7 17α-hydroxy 3-oxo pregra 4-ène | +0,14° | 0,50° | # | 31 | 17 R |
| 8 α amyrine | -0,19° | 0,40° | # | 79 | 3 S |
| 9 (+) Tartrate diéthylique | +0,23° | 1,6° | # | 14 | R R |
| 10 (-) Malate diéthylique | -0,43° | 1,97° | # | 23 | S |
| 11 Codéine | -0,36° | 1,55° | # | 24 | 6 S |
| 12 20α _F -hydroxy(5α) prégnane | -0,12° | 0,50° | # | 26 | 20 S |
| 13 20β _F -hydroxy(5α) prégnane | +0,10° | 0,42° | # | 26 | 20 R |
| 14 3-méthoxy 17α hydroxy(14β) oestra 1,3,5(10)6,8 pentène | +0,84° | 2,25° | # | 40 | 17 R |

⁵ Désignation spécifique de la configuration suivant R.S. Cahn, C.K. Ingold et V. Prelog, Experientia 12, 81 (1956).

a dans le cas de (1) le bilan suivant:



et dans le cas de (2):



En d'autres termes, il ne doit plus y avoir de rotation dans le premier cas; dans le second, elle est identique à celle qu'on a lue après le traitement par l'eau.

L'expérience nous montre que, si, après réaction de l'anhydride sur un alcool optiquement actif, la solution brute est partagée en deux parties égales et reprise l'une par l'eau, l'autre par le méthanol, le pouvoir rotatoire de l'acide à phényl butyrique isolé est sensiblement le même dans les deux cas. Ce résultat prouve que la forme méso prédomine très largement dans l'anhydride utilisé.

D'autre part, on obtient un dédoublement partiel important en employant une seule molécule d'anhydride pour une molécule d'alcool actif: par exemple avec le 1-menthol, le rendement optique est de 36%. Dans les mêmes conditions, avec deux molécules d'anhydride, le rendement optique est de 38% et de 40% avec trois molécules: ceci ne peut s'expliquer que si c'est la réaction (2) qui est en cause. On comprend d'ailleurs que la prédominance de la forme méso $R_d-CO-O-CO-R_1$ de cet anhydride rende son emploi beaucoup plus efficace que celui du chlorure d'acide racémique $R_dCOCl + R_1COCl$. En effet, dans ce dernier cas, il se produit, au cours de la réaction, une diminution de la proportion relative de l'antipode attaqué préférentiellement, alors que, dans le premier cas, le rendement optique est théoriquement indépendant de la quantité d'anhydride utilisé puisque la composition du réactif ne varie pas.

Ces considérations sont cependant insuffisantes pour expliquer la

supériorité de l'emploi de l'anhydride sur le chlorure d'acide: avec le l-menthol par exemple et le chlorure d'acide, le rendement optique n'est que de 3,5%. Une réponse à cette question ne pourra être apportée que par une étude plus approfondie du mécanisme des deux réactions et des états de transitions qu'ils impliquent.

Voici le détail d'une expérience:

A 7,4 mg de (-) isobornéol sont ajoutés 0,15 cc d'une solution pyridinique contenant 47,3 mg d'anhydride à phényl-butyrique. Après 15 heures, on verse dans un décanteur contenant du benzène et de l'eau et on titre en présence de phtaléine par la soude N/10. Consommé 2,64 cc de soude N/10, théorie 3,05 cc; rendement de l'estérification 85%. La phase aqueuse acidifiée est extraite au benzène* lequel est concentré à 1 cc. Rotation lue sous 0,5 dm = + 0,20° pour la raie D; rendement optique = 62%.

L'examen des résultats montrent que les rendements optiques sont d'autant plus élevés que la différence d'encombrement sur les atomes de carbone qui entourent de part et d'autre la fonction alcool secondaire est plus grande. Les alcools épimères donnent évidemment des rotations de signes contraires (voir 2 et 3, 6 et 7, 12 et 13).

En possession de cet ensemble de résultats, on peut énoncer la règle empirique suivante: Dans les conditions que nous avons décrites, quand on obtient l'acide à phénylbutyrique droit, l'alcool secondaire est tel qu'un observateur ayant les pieds sur l'atome d'hydrogène et la tête sur l'hydroxyde voit le carbone "le plus encombré"** à gauche (et réciproquement).

Le résultat obtenu avec le tartrate d'éthyle, dont la configuration

* L'acide à phényl butyrique possède une rotation dans le benzène de $\alpha_D = \pm 96,5^\circ$, mais la rotation de son sel de sodium n'est que le dixième; par ailleurs à 280 m μ la rotation de l'acide est dix fois supérieure à celle qui correspond à la raie D. Il y a là une possibilité d'augmenter considérablement la sensibilité de la méthode.

** Ou, d'une manière plus générale "l'encombrement" quand il s'agit d'une molécule contenant plusieurs atomes de carbone asymétriques; dans ce cas, les conclusions doivent être prudentes et appuyées sur l'examen des modèles.

absolue a été déterminée d'une manière directe par Bijvoet,⁶ peut être pris comme référence en admettant que le groupement $-COOC_2H_5$ est plus encombrant que l'ensemble $-CHOH-COOC_2H_5$; la configuration du 1-malate d'éthyle découle immédiatement du signe de la rotation obtenue. (Expérience 10.)

Cependant, connaissant la configuration absolue d'une molécule complexe, il est possible de déterminer, de la même façon, l'orientation d'une substitution hydroxylée. Par exemple: les configurations α_F et β_F des 20-hydroxyprégnanes^{*} peuvent être déduites immédiatement du signe de la rotation obtenue dans le dédoublement partiel (expériences 12 et 13). L'hydrogénéation par le borohydrure de sodium de l'éther méthylique de l'isoéquilénine fournit un carbinol, $F = 111^\circ - 112^\circ$, $[\alpha]_D = +43^\circ$ ($C = 0,35$ dioxanne) (Trouvé: C 80,6; H 7,6. Calculé pour $C_{19}H_{22}O_2$: C 80,8; H 7,85) dont la configuration 17 a est prouvée par le résultat de l'expérience 14.

Cette méthode qui utilise des quantités très faibles de composés hydroxylés est applicable, comme on a pu le remarquer, à des molécules contenant des groupements (cétones, esters) réagissant sur les magnésiens.

Nous pensons pouvoir en généraliser le principe et l'étendre à d'autres fonctions.

Je remercie Mlle. Andrée Nouaille pour l'aide qu'elle m'a apportée dans l'exécution de ces expériences.

* Je remercie vivement le professeur Klyne qui m'a envoyé, entre autres, 10 mg de chacun de ces alcools secondaires.

⁶ J.M. Bijvoet, A.F. Peerdeeman et A.J. Van Bommel, Nature. Lond. 271 (1951).