

MASTER BC₂T
Parcours Chimie et Thérapeutique

UE Synthèses et réactivité
Molécules chirales : synthèse, analyse et séparation

Cours de Christine CORDIER (MCF)

Chiralité et énantiométrie

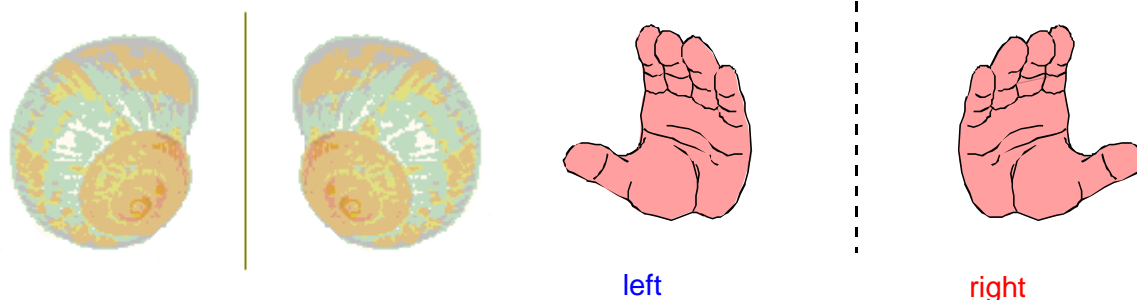
Définitions

La *constitution* d'une entité moléculaire précise la nature et les modes d'union des atomes formant cette entité, en incluant la multiplicité des liaisons sans tenir compte de leur disposition dans l'espace. Des isomères de constitution diffèrent par la nature et l'ordre des liaisons qui unissent les atomes entre eux. Cette isomérisation ignore la dimension spatiale des molécules. *Configuration* : tout arrangement spatial des atomes ou des groupes d'atomes pour un isomère de constitution donné. Les structures stéréoisomères obtenues peuvent être des diastéréoisomères ou des énantiomères.

Conformation : tout arrangement structural d'une molécule de configuration donnée, obtenu par rotation autour des différentes liaisons ou par inversion d'un atome. Ces stéréoisomères présentent entre eux des relations de diastéréoisomérisation ou d'énantiomérisation.

Chiralité

Un objet *chiral*, en particulier une entité moléculaire chirale, n'est pas superposable à son image dans un miroir plan. C'est le cas de chacune des coquilles d'escargots représentées ci-dessous. La chiralité est une caractéristique intrinsèque d'une entité moléculaire liée à l'absence de certains éléments de symétrie. Le mot *chiralité* vient du grec *cheir* qui signifie main (cf. chiromancie).

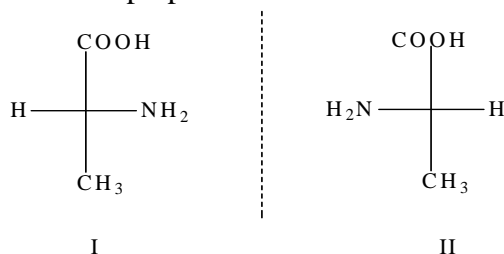


Une approche historique du concept de chiralité est développée dans la conférence prononcée en 1975 par Vladimir Prelog à l'occasion de l'attribution de son prix Nobel. Elle est intitulée "La Chiralité en Chimie".

Enantiomérisation

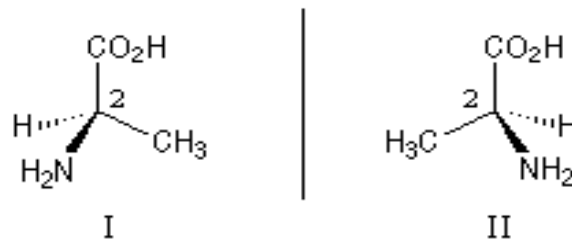
L'objet chirale et son image, elle-même chirale, sont appelés *énantiomères*. On nomme énantiomérisation la *relation* entre ces deux structures. Notons que les énantiomères étaient souvent appelés naguère des inverses optiques en raison de leurs pouvoirs rotatoires spécifiques opposés. Deux stéréoisomères non énantiomères sont appelés diastéréoisomères.

L'alanine naturelle est la molécule représentée à droite (II). On sait synthétiser une autre molécule d'alanine représentée à gauche (I). Ces deux molécules sont images l'une de l'autre dans un miroir plan et non superposables. Ce sont donc des *énantiomères*.

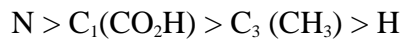


L'alanine naturelle est la *L*-alanine dans la nomenclature de Fischer. C'est un composé dextrogyre caractérisé par le pouvoir rotatoire spécifique : $[\alpha]_D = 32,3^\circ \cdot \text{g}^{-1} \cdot \text{cm}^3 \cdot \text{dm}^{-1}$.

Ces énantiomères sont représentés ci-dessous en utilisant le mode de représentation de Cram.



La configuration absolue d'une entité moléculaire chirale (ou d'un groupe chiral) est la disposition spatiale des atomes (ou des groupes d'atomes) qui distingue cette entité (ou ce groupe) de son image dans un miroir. Les configurations absolues des énantiomères de l'alanine permettent de les distinguer au moyen des **stéréodescripteurs** *R* et *S*, obtenus par application des règles de Cahn, Ingold, Prelog (règles CIP).



Molécule	I	II
Configuration absolue	<i>R</i>	<i>S</i>

L'alanine naturelle est donc l'acide (+)-(2*S*)-2-aminopropanoïque.

Chiralité et symétrie

Opérations de symétrie

Une structure possède *un axe inverse de symétrie* S_n si en effectuant une rotation de $2\pi/n$ autour d'un axe puis une symétrie plane par rapport au plan perpendiculaire à cet axe, on retrouve une structure superposable à la structure originale. Deux cas de symétrie S_n sont particulièrement importants :

- un axe de symétrie S_1 est équivalent à un plan de symétrie ;
- un axe de symétrie S_2 est équivalent à un centre de symétrie.

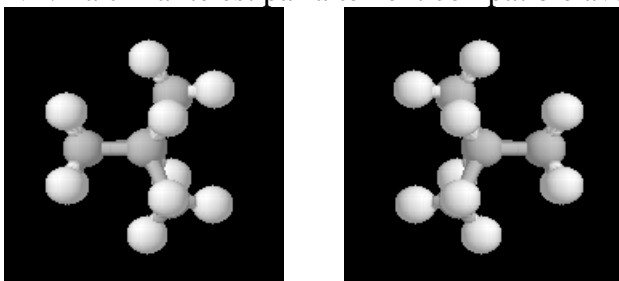
Élément de symétrie	S_1	S_2	S_n ($n > 2$)
Équivalence	plan (σ)	centre (<i>i</i>)	axe inverse (<i>S</i>)

Conditions de chiralité

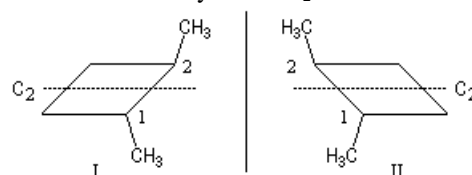
Pour qu'une structure soit chirale, elle doit être *dissymétrique*. La chiralité implique l'absence :

- de plan de symétrie ;
- de centre de symétrie ;
- d'axe inverse de symétrie supérieur à deux.

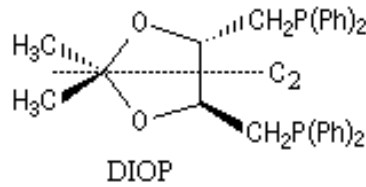
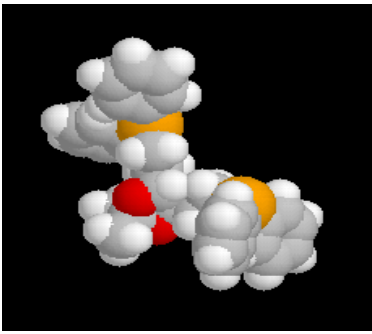
Puisque l'existence d'un plan de symétrie correspond à un axe S_1 et celle d'un centre de symétrie à un axe S_2 , on voit que l'existence de chiralité est subordonnée à l'absence d'éléments de symétrie S_n . NB. La chiralité est parfaitement compatible avec l'existence d'un axe de symétrie ordinaire noté C_n .



Les molécules I et II sont chirales et énantiomères. Elles possèdent un axe de symétrie C_2 .

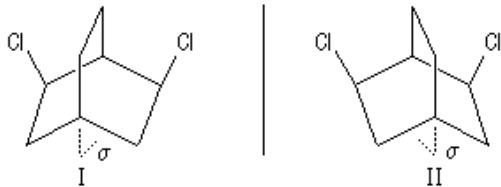


Ces dernières années, de nombreuses molécules de symétrie C_2 ont été utilisées comme ligands dans la préparation de catalyseurs chiraux, permettant ainsi des synthèses énantiosélectives. Un exemple de ce type est le ligand DIOP obtenu à partir d'acide tartrique chiral.

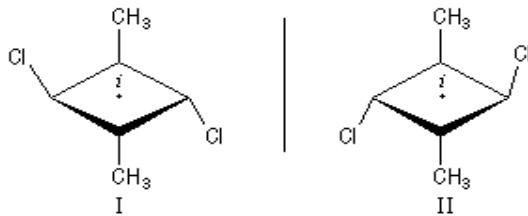


L'image de gauche représente un modèle compact du ligand DIOP (pour : diphosphine optiquement active). Cette diphosphine chirale de symétrie C_2 a été introduite par H. Kagan en 1971 comme ligand d'un complexe de rhodium, permettant des hydrogénations énantiosélectives. On l'obtient à partir d'un acide tartrique chirale.

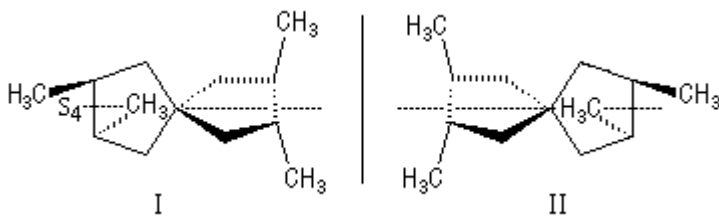
Exemples d'entités « trompeusement » chirales



Les molécules I et II sont images l'une de l'autre dans un miroir et superposables. Elles sont *achirales* car elles possèdent un plan de symétrie passant par le pont.



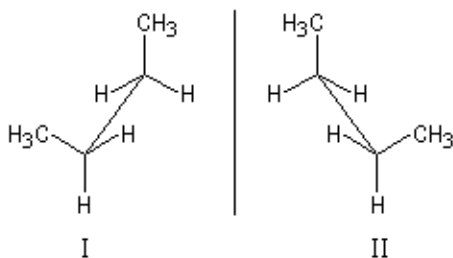
Les molécules I et II sont images l'une de l'autre dans un miroir et superposables. Elles sont *achirales* car elles possèdent un centre de symétrie au milieu du cycle. On passe de I à II en tournant la structure autour d'un axe passant par le centre du cycle.



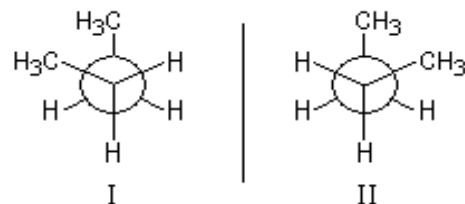
Les molécules I et II sont images l'une de l'autre dans un miroir et superposables. Elles sont *achirales* car elles possèdent un axe inverse de symétrie S_4 passant par l'atome de carbone central et le milieu de chaque cycle. On passe de I à II en tournant de 90° autour de cet axe.

Chiralité et conformation

Certaines conformations d'une molécule de configuration donnée peuvent être chirales. La conformation synclinale du butane, lorsque la structure est figée, est chirale. Les structures I et II sont donc énantiomères.



Cela est aussi visible sur la projection de Newman de la molécule :



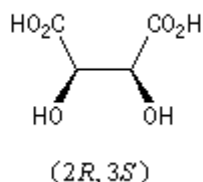
Ces structures ont la même énergie potentielle. La barrière d'énergie qui les sépare est faible et, à la température ordinaire, les populations moyennes des molécules I et II sont égales. Dans ces conditions, les propriétés du butane sont celles d'une molécule achirale.

Pour qu'une molécule soit configurationnellement chirale, il faut que toutes ses conformations le soient.

D'autres exemples de cette situation sont fournis par l'acide *méso*-tartrique, le (*cis*)-1,2-diméthylcyclohexane et la *cis*-décaline.

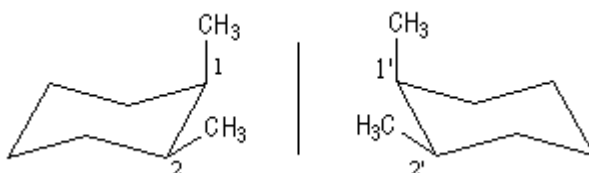
Acide (2*R*, 3*S*)-tartrique

Bien qu'il y ait deux atomes de carbone asymétriques dans cette molécule, il existe trois et non quatre acides tartriques car les configurations (2*R*, 3*S*) et (2*S*, 3*R*) sont les mêmes (voir composés méso) :



Présence d'un cycle : cas des stéréo-isomères du (1,2)-diméthylcyclohexane.

Configuration *cis*. La molécule de *cis*-(1,2)-diméthylcyclohexane est *a priori* chirale. En effet si on la regarde comme une structure figée, elle n'est pas superposable à son image dans un miroir plan.

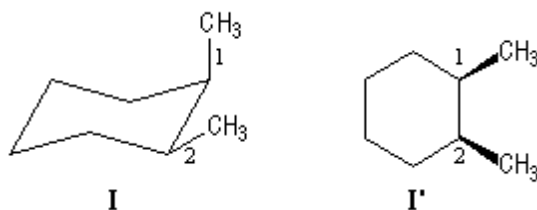


Cependant, à la température ordinaire, le basculement conformationnel égalise les populations des deux énantiomères.



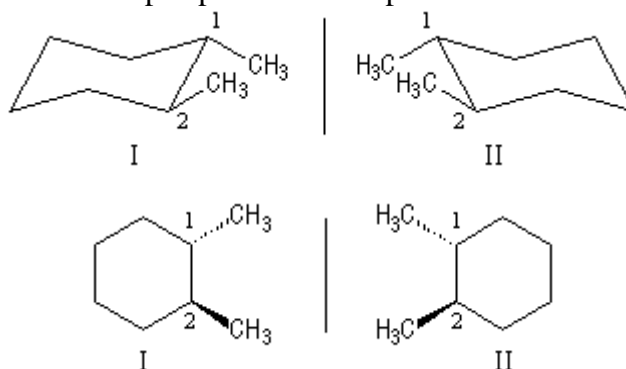
Les molécules dessinées à droite sont identiques (amener 1 en coïncidence avec 2' et 2 en coïncidence avec 1'). Le *cis*-(1,2)-diméthylcyclohexane est un composé **méso**. Il s'agit du (1*R*, 2*S*)-1,2-diméthylcyclohexane.

Il existe d'ailleurs des conformations achirales de ce composé. Cela apparaît plus nettement en utilisant la représentation de Cram (I') de ce composé (plan de symétrie passant entre les atomes 1 et 2).

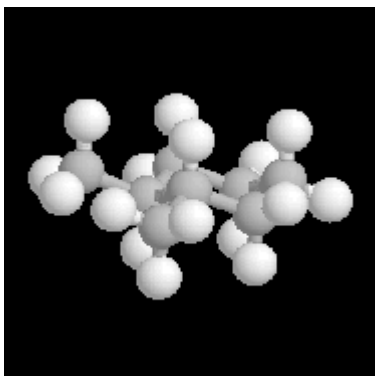


La molécule de *cis*-(1,2)-diméthylcyclohexane lorsque la structure est figée, est *chirale*. A la température ordinaire, les deux énantiomères sont en équilibre rapide et un échantillon macroscopique du composé est constitué d'un *mélange racémique*.

Configuration *trans*. Les dessins ci-dessous représentent le (1*S*, 2*S*)-1,2-diméthylcyclohexane (figure I) et son énantiomère le (1*R*, 2*R*)-1,2-diméthylcyclohexane (figure II) en utilisant successivement la représentation en perspective et la représentation de Cram.



Le basculement conformationnel ne permet pas de passer d'un énantiomère à l'autre.



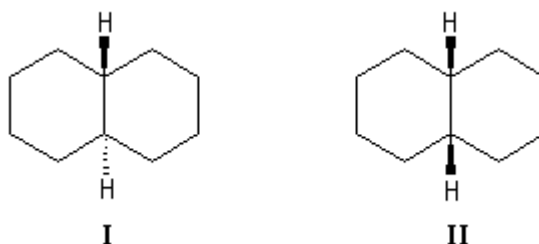
Il existe deux énantiomères de la molécule de *trans*-(1,2)-diméthylcyclohexane. Ces sont les énantiomères (1*R*, 2*R*) et (1*S*, 2*S*).

Le composé *cis* et le composé *trans* (*S, S*) sont des diastéréo-isomères. De même le composé *cis* et le composé *trans* (*R, R*) sont également diastéréo-isomères.

Décalines

Les décalines sont des hydrocarbures de formule brute $C_{10}H_{18}$. Ces molécules sont constituées de deux cyclohexanes accolés. On peut donc les considérer comme des dérivés disubstitués du cyclohexane.

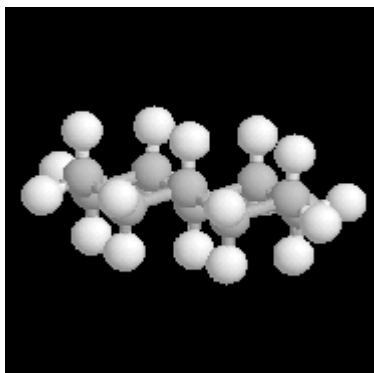
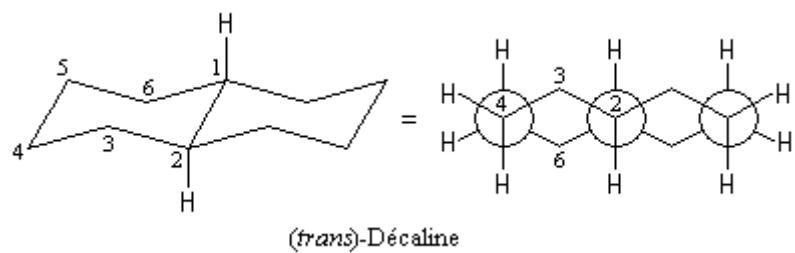
A partir de l'un des cycles, les liaisons constituant l'amorce du deuxième cycle peuvent être de stéréochimie *trans* (I) ou bien de stéréochimie *cis* (II). Le passage de (I) à (II) nécessite la rupture et la reformation de liaisons. Ce sont des *isomères de configuration* et plus précisément des diastéréo-isomères.



Comme on peut s'y attendre, les décalines possèdent des propriétés physiques et chimiques différentes.

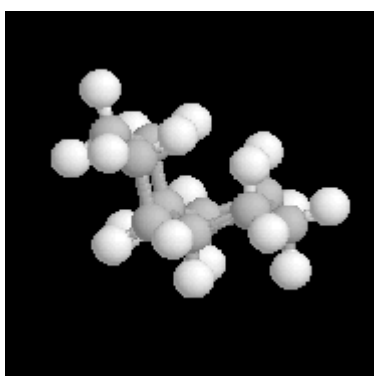
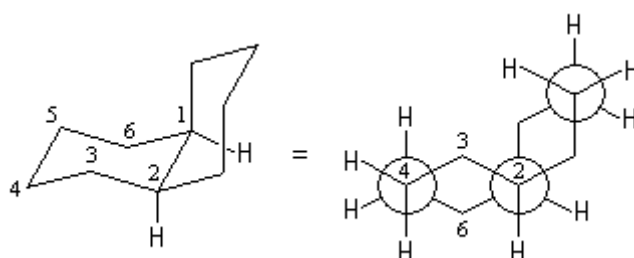
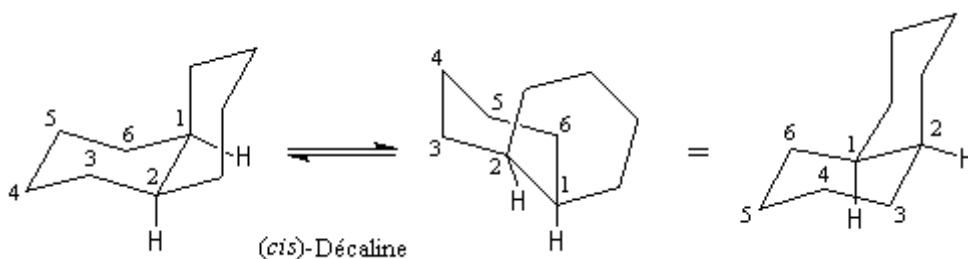
Composé	(<i>trans</i>)-décaline	(<i>cis</i>)-décaline
TF (°C)	-32	-42
Indice de réfraction (raie D, Na)	1,4690	1,480

La nature de la jonction des cycles dans la décaline *trans*, empêche le basculement conformationnel. La molécule est rigide.



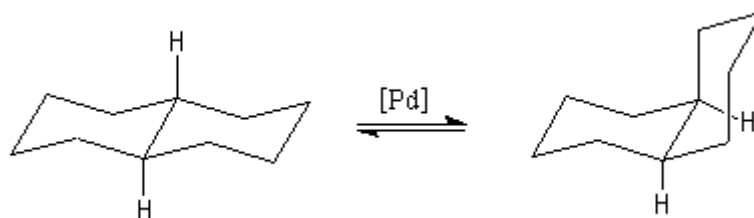
La décaline *trans* possède un centre de symétrie au milieu de la liaison C₁-C₂. Il s'agit donc d'une molécule achirale.

La situation est différente dans la décaline *cis* où la jonction des cycles permet aisément le passage d'une chaise à l'autre. La molécule est flexible.



La décaline *cis*, lorsque la structure est figée, est chirale. Le basculement conformationnel fait passer d'une conformation à son image dans un miroir. L'énergie séparant les deux conformations énantiomères est d'environ 25 kJ.mol⁻¹. A la température ordinaire le passage d'une conformation à l'autre est très aisé et l'on observe le mélange des deux énantiomères en quantités égales.

Notons que la *trans* décaline est plus stable que la *cis* décaline. Une estimation de cette différence de stabilité (contribution entropique négligée), consiste à mesurer l'enthalpie standard de la réaction d'isomérisation suivante :



$$\Delta_r H^0 = 11,3 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$$

L'une des causes principales de l'instabilité de la *cis* décaline par rapport à son isomère *trans* vient du fait que les atomes d'hydrogène portés par la face concave sont à une distance de 2,17 Å qui est inférieure à la somme de leurs rayons de Van der Waals 2,40 Å.

Molécules possédant un centre chiral

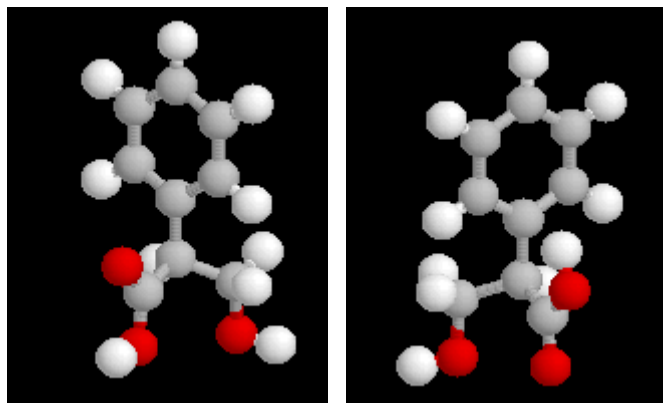
Définition

On appelle **centre chiral** un atome lié à un ensemble d'atomes, ou groupes d'atomes, dans une disposition non superposable à son image dans un miroir.

Atome de carbone asymétrique

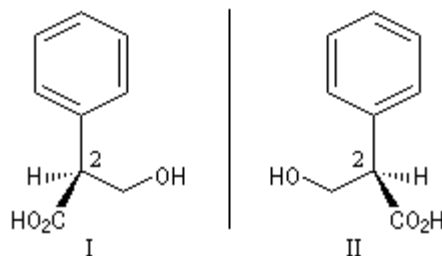
Un exemple classique de centre chiral est celui d'un atome de carbone relié à quatre groupes différents. Il est appelé, traditionnellement, atome de **carbone asymétrique**. Un atome asymétrique, centre chiral, avec ses substituants, constitue un exemple de groupe stéréogène car il peut être considéré comme à l'origine d'une stéréo-isomérie.

On a déjà présenté le cas des molécules d'alanine énantiomères. Examinons un deuxième exemple. Il existe deux énantiomères de l'acide tropique représentés ci-dessous : I (à gauche) et II (à droite).



L'atropine, un alcaloïde extrait de la belladone, est un dérivé de l'acide tropique. Ce composé possède la remarquable propriété de dilater la pupille de l'œil. Il était utilisé au XVII^{ème} siècle par les femmes italiennes dans le but d'augmenter la profondeur de leur regard. De là vient le nom de belladonne : *bella dona* qui signifie « jolie femme » en italien.

Les formules développées de ces énantiomères sont dessinées ci-dessous en mode de Cram.



Les configurations absolues des énantiomères possédant un atome de carbone asymétrique sont nommées de façon systématique en utilisant les règles CIP.

$$C_1 (\text{CO}_2\text{H}) > C_3 (\text{CH}_2\text{OH}) > \text{C}(\text{Ph}) > \text{H}$$

Molécule	I	II
Configuration absolue	S	R

Le composé I sera nommé : acide (2*S*)-2-phényl-3-hydroxypropanoïque.

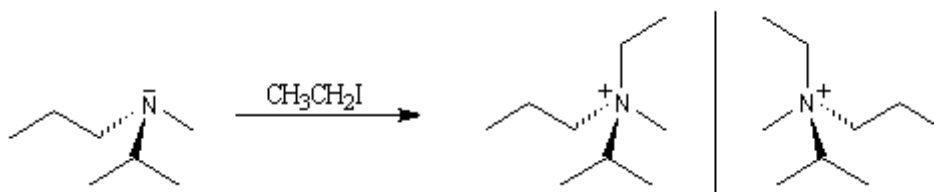
Retenons que l'existence d'un atome de carbone asymétrique, et un seul, dans une molécule est une condition suffisante de chiralité. Ce n'est pas une condition nécessaire. Les allènes, les spiranes, constituent des exemples de molécules chirales sans atome de carbone asymétrique.

Atome d'azote

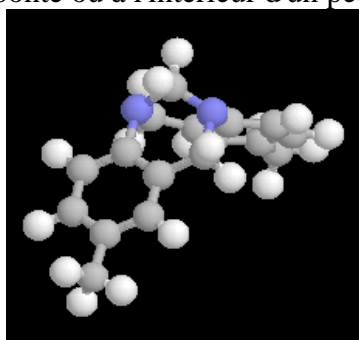
Les amines tertiaires substituées par des groupes différents, sont chirales. A la température ordinaire, les deux énantiomères ne peuvent généralement pas être séparés en raison de l'inversion de configuration rapide de l'atome d'azote.



La réaction entre une amine tertiaire et un dérivé halogéné est appelée alkylation d'Hofmann. Elle fournit un ion ammonium quaternaire qui est chiral si les quatre groupes sont différents. On peut alors, théoriquement au moins, séparer les deux énantiomères.



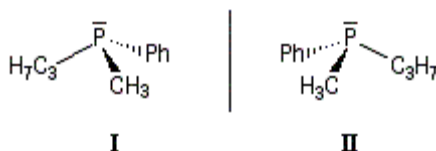
Dans certains cas, l'inversion de l'atome d'azote peut être ralentie voire bloquée par suite d'une configuration particulière de la molécule. C'est le cas quand l'atome d'azote est engagé dans un système ponté ou à l'intérieur d'un petit cycle comme dans les aziridines substituées à l'azote.



La base de Tröger est un composé polycyclique dans lequel deux atomes d'azote forment un pont. La rigidité de ce système polycyclique empêche l'inversion de l'atome d'azote. Le mélange racémique des deux énantiomères de ce composé a été dédoublé par V. Prelog en 1956.

Atome de phosphore

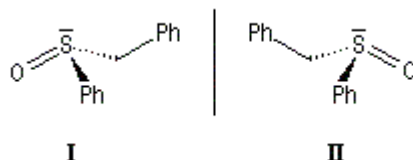
Les phosphanes substitués par des groupements différents sont chiraux. La hauteur de la barrière d'interconversion est généralement comprise entre 125 et 145 $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$. Elle est suffisante pour qu'on puisse séparer les énantiomères à la température ordinaire. L'inversion pyramidale n'a lieu qu'à une température plus élevée.



Les phosphines chirales sont largement utilisées en catalyse.

Atome de soufre

Les sulfoxydes présentent des barrières d'interconversion encore plus élevée, comprise entre 145 et 185 $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$. Le mélange racémique peut être dédoublé en énantiomères à la température ordinaire.



Molécules contenant plusieurs centres chiraux

La présence de plusieurs atomes de carbone asymétriques dans la molécule n'est pas une condition suffisante pour que celle-ci soit chirale car la chiralité est une propriété globale de la structure. Les acides tartriques ($2R, 3R$) et ($2S, 3S$) d'une part, et ($2R, 3S$) d'autre part, constituent des exemples de cette situation.

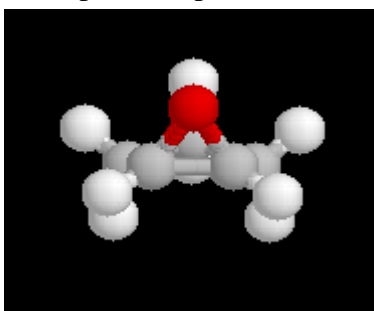
Composés méso

On appelle composé *méso* (du grec *mesos* : milieu), un composé comportant deux centres chiraux de configurations absolues opposées. Il s'agit d'un composé achiral. Son pouvoir rotatoire spécifique est nul.

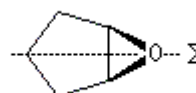
La notion de composé *méso* est très générale :

- en série acyclique on peut citer l'exemple de l'acide ($2R, 3S$)-tartrique ;
- en série cyclique celui du *cis*-(1,2)-diméthylcyclohexane.

Certains époxydes possédant un plan de symétrie appartiennent aussi à cette catégorie. C'est le cas pour le composé ci-après.



L'époxyde ci-contre est une molécule méso achirale du fait de l'existence d'un plan de symétrie Σ .

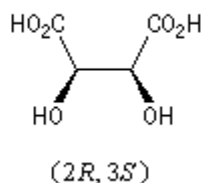


L'ouverture des époxydes *méso* peut être rendue énantiosélective de différentes manières. En voici deux :

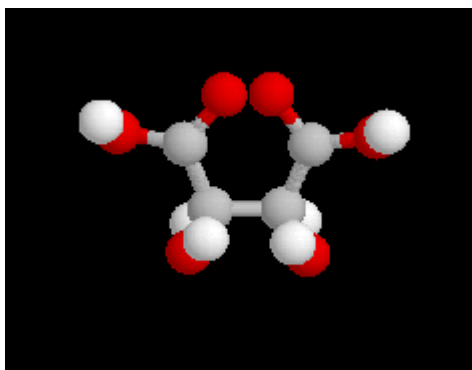
- déprotonation énantiosélective en utilisant une base chirale dérivée de la *S*-proline conduisant à un alcool allylique ;
- addition nucléophile d'azides selon une méthode mise au point par E. Jacobsen en présence d'un catalyseur chiral.

Acide ($2R, 3S$)-tartrique

Reprenons l'exemple vu avant où il y a deux atomes de carbone asymétriques dans cette molécule et l'existence de trois configurations car ($2R, 3S$) et ($2S, 3R$) sont identiques :



La molécule ci-dessous est superposable à son image dans un miroir. Elle n'est donc pas chirale. Il s'agit d'un exemple de composé **méso**.



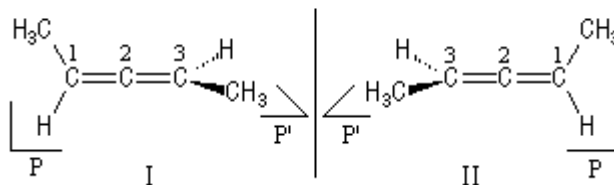
L'acide ($2R, 3S$)-2, 3-dihydroxybutane-1,4-dioïque encore appelé *acide mésotartrique* est un diastéréo-isomère des acides ($2R, 3R$) et ($2S, 3S$) tartriques.

On peut obtenir les sels correspondants par traitement des acides ($2R, 3R$) et ($2S, 3S$) tartriques par une base forte à chaud.

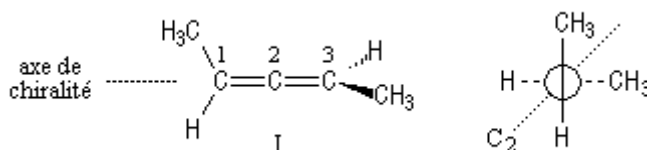
Molécules possédant un axe de chiralité

Allènes

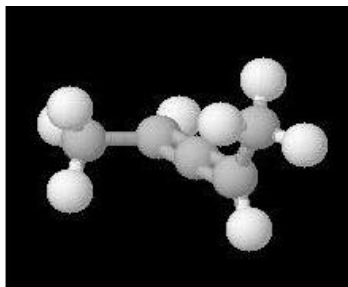
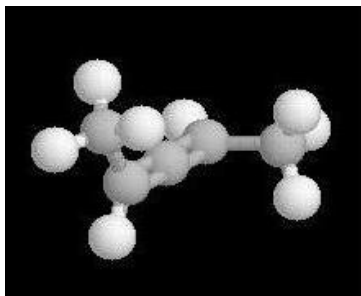
Les allènes sont des diènes cumulés. Ils possèdent un atome de carbone lié par deux liaisons doubles à deux autres atomes de carbone contigus. Les substituants des atomes extrêmes sont situés dans des plans P et P' perpendiculaires. Les molécules I et II sont énantiomères.



La molécule I est représentée en projection de Newman suivant l'axe de chiralité.

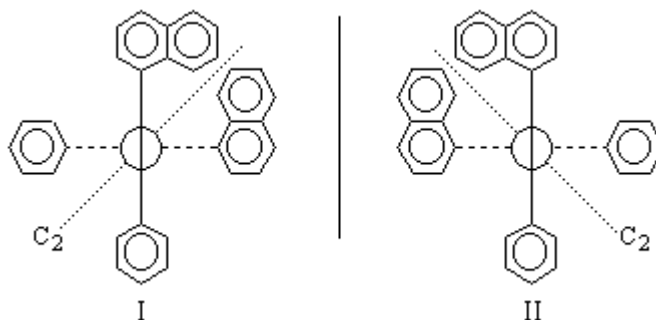


La nomenclature de la chiralité axiale utilise les stéréodescripteurs *a-R* et *a-S*.



- à gauche, la molécule I est le (*aS*)-penta-2, 3-diène ;
- à droite, la molécule II est celle de (*aR*)-penta-2, 3-diène.

La première séparation effective de deux énantiomères de ce type a été réalisée dans les années 50 sur l'exemple ci-dessous. Les molécules sont représentées en projection le long de l'axe des liaisons doubles.

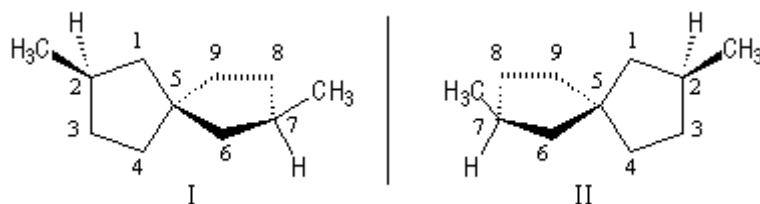


Notons que l'existence de la chiralité axiale n'implique pas nécessairement que la molécule soit asymétrique puisqu'il peut exister un axe de symétrie C_2 suivant la bissectrice de l'angle entre les plans des liaisons. Lorsque les atomes portés par les atomes de carbone terminaux sont différents, les molécules sont asymétriques (groupe C_1).

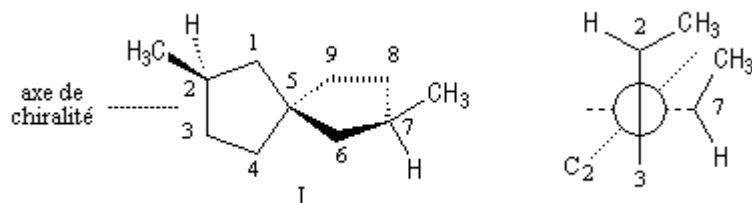
Lorsque deux groupes portés par les atomes de carbone extrêmes sont identiques, la molécule est achirale car elle possède alors un plan de symétrie.

Isomérisie spirannique vraie

Les spirannes possèdent un atome de carbone tétraédrique qui relie deux cycles situés dans des plans perpendiculaires. Les molécules ci-dessous sont les deux énantiomères du 2, 7-diméthylspiro[4, 4]nonane.



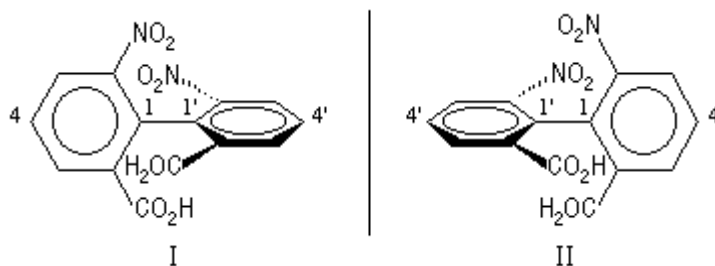
La projection de Newman suivant l'axe de chiralité est :



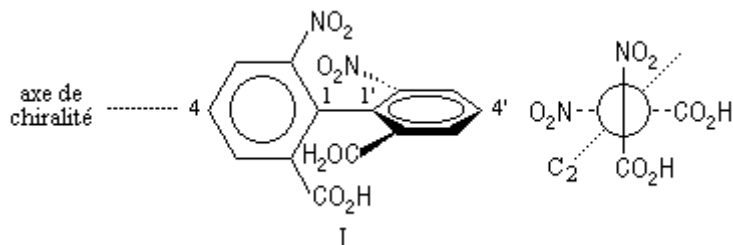
Un spiranne achiral possédant un axe de symétrie inverse S_4 a été donné en début de cours.

Atropisoméris

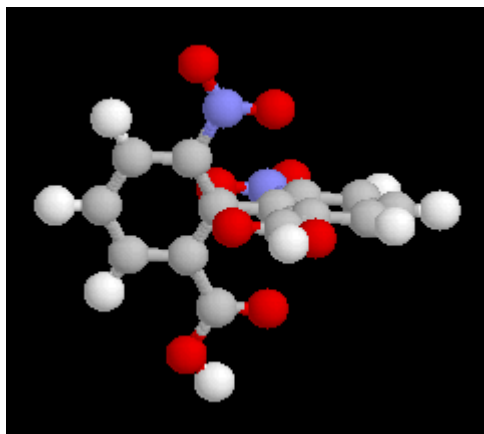
L'atropisoméris constitue un exemple d'énantioméris lié à l'empêchement de la rotation autour d'une liaison simple. Le mot atropisoméris est formé à partir des mots grecs *tropein*, tourner et *meros*, partie. Les molécules I et II sont énantiomères.



La molécule I est représentée en projection de Newman suivant l'axe de chiralité. La structure conserve un axe de symétrie C_2 .



L'encombrement stérique des groupes nitro et acide est tel qu'à la température ordinaire la vitesse d'interconversion est suffisamment faible pour qu'on puisse séparer les deux énantiomères. On passe d'un énantiomère à l'autre par rotation autour de la liaison entre les deux groupes phényles.



La première séparation des deux énantiomères de l'acide 6, 6'-dinitro-2, 2'-dibenzoïque a été réalisée en 1922. Le modèle en représentation "spacefill" permet de visualiser l'encombrement des groupes liés aux phényles.

Certains atropisomères comme les binaphtyles atropiques sont utilisés comme ligands chiraux du ruthénium dans la synthèse de catalyseurs d'hydrogénation asymétriques en phase homogène. Ces catalyseurs permettent des synthèses asymétriques énantiosélectives avec des excès énantiomériques (ee) dépassant 95 %.

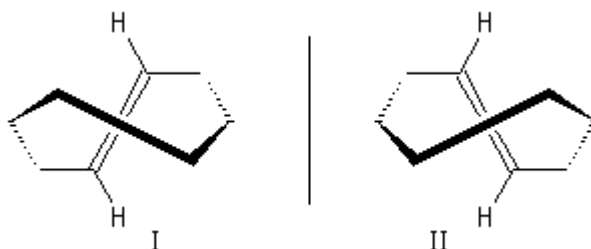
Les problèmes soulevés par la synthèse totale de la vancomycine, un glycopeptide tricyclique, surnommé l'antibiotique de la dernière chance, ont récemment renouvelé l'intérêt pour les méthodes de synthèses stéréosélectives des isomères atropiques. Les solutions apportées par les groupes de D. A. Evans (Université de Harvard) et K. C. Nicolaou (Institut de recherche Scripps) figurent parmi les résultats les plus remarquables obtenus en synthèse organique ces dernières années.

Molécules possédant un plan de chiralité

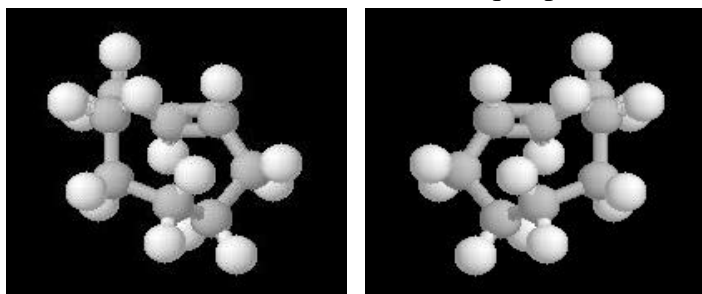
Un plan de chiralité peut être considéré comme résultant de la désymétrisation d'un plan de symétrie par suite d'une ou plusieurs modifications sur la molécule comme une substitution, par exemple.

Cyclènes

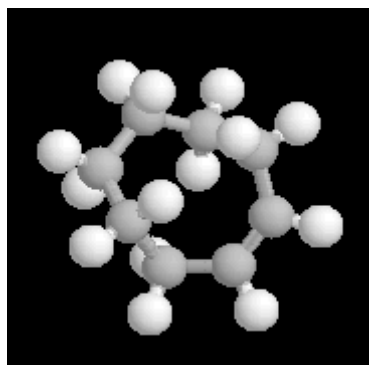
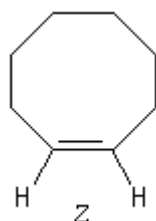
Les cyclènes sont des hydrocarbures de formule brute C_nH_{2n-2} . Le (*E*)-cyclooctène est le plus petit des cyclènes *trans*. Dans ce composé, la liaison double impose une contrainte importante et une certaine rigidité. L'interconversion entre les énantiomères I et II est rendue difficile car la molécule doit passer par une conformation particulièrement contrainte.



L'interconversion est suffisamment lente à la température ordinaire pour qu'on puisse séparer les énantiomères. Elle ne devient notable qu'à partir de 120 °C.



- à gauche, la molécule I est le (+)-*pS*-cyclooctène ;
- à droite, la molécule II est celle de (-)-*pR*-cyclooctène.



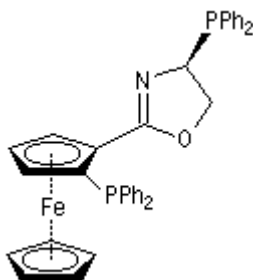
N.B. La molécule de (*Z*)-cyclooctène, diastéréo-isomère des deux précédentes, n'est pas chirale car il existe des conformations qui possèdent un plan de symétrie.

Le (*E*)-cyclodécène possède un cycle plus grand que le (*E*)-cyclooctène et il est par conséquent moins rigide. L'interconversion entre les deux énantiomères est rapide dès la température ordinaire ; la demi-vie de racémisation est de l'ordre de 5 min à 0 °C.

Stéréochimie des métallocènes

Les métallocènes constituent un groupe moléculaire important en chimie dont le représentant le plus connu est le ferrocène.

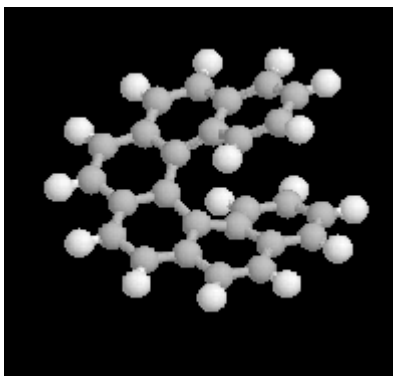
- le ferrocène lui même est achiral (symétrie D_{5d}) ;
- les dérivés monosubstitués sont achiraux ;
- les dérivés disubstitués sur un cycle sont chiraux et le mélange racémique est dédoublable en deux énantiomères (voir ci-après).



Hélicité

Une hélice est chirale; le groupe ponctuel reposant sur un cylindre est C_2 . Elle existe sous deux formes énantiomères.

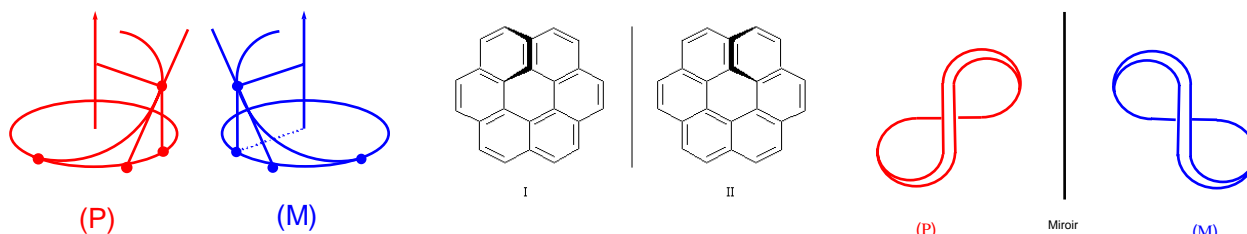
Ex : les hélicènes sont des molécules hélicoïdales constituées de noyaux benzéniques accolés par un côté. Des hélices de différentes longueurs ont été synthétisées.



L'hexahélicène est un enchaînement ouvert de six cycles benzéniques accolés par un côté. La molécule adopte une conformation non plane à cause de la répulsion entre les cycles situés aux deux extrémités de la molécule. La molécule représentée correspond à une hélice *M*.

Les énantiomères correspondent aux deux sens d'enroulement de l'hélice :

- une hélice de pas droit est notée *P* (plus) (énantiomère II);
- une hélice de pas gauche est notée *M* (moins) (énantiomère I).



Ces énantiomères ont été effectivement séparés en 1956. Ils se caractérisent par un pouvoir rotatoire spécifique exceptionnel $[\alpha] = 3700 \text{ } ^\circ \cdot \text{g}^{-1} \cdot \text{dm} \cdot \text{cm}^3$.

Cette propriété remarquable a permis à H. Kagan de réaliser la première synthèse asymétrique d'hélicènes chiraux, induite par la lumière polarisée, en 1971. Le pouvoir rotatoire est très élevé bien que le rendement de la réaction soit très faible.

La chiralité liée à l'hélicité est un phénomène très général qu'on retrouve dans de nombreux polymères d'origine biologique comme les protéines et les acides nucléiques (voir ci-après).

Distinction entre conformation et configuration

L'existence de l'atropisomérisation montre que la différence entre isomérisation de conformation et isomérisation de configuration est finalement assez théorique. Dans le cas des biphenyles substitués, on peut passer graduellement de l'une à l'autre.

- A basse température, la rotation autour de la liaison simple est impossible. Pour passer d'un stéréoisomère à l'autre il faut rompre des liaisons. Ce sont donc deux configurations.
- A température plus élevée la rotation autour de la liaison simple devient possible. Il s'agit donc de deux conformations.

La distinction entre isomère de conformation et isomère de configuration repose essentiellement sur la hauteur de la barrière d'énergie qui sépare les isomères. Cette barrière est souvent faible pour des conformations, ce qui rend impossible la plupart du temps leur séparation effective à la température ordinaire. Elle est par contre nettement plus élevée pour la plupart des configurations si l'on excepte celles qui impliquent certains atomes pyramidaux comme l'azote.

Supramolécules et molécules biologiques

« La chimie moléculaire ne repose en quelque sorte que sur les liaisons fortes, appelées "covalentes", qui connectent entre eux les atomes formant des molécules. Il existe pourtant d'autres types de liaisons, plus faibles. Elles sont de différentes natures : ce sont les forces électrostatiques, les liaisons hydrogène, les forces de Van der Waals, etc. Parce qu'en général négligeables au regard des liaisons covalentes, on les "oublie" lorsqu'on se concentre sur la molécule elle-même. Mais lorsque l'on considère le composé dans son environnement, en cherchant à savoir quelles sont les influences exercées sur lui par d'autres molécules, ces "interactions faibles" deviennent primordiales. Ainsi, au-delà de la chimie moléculaire, existe-t-il un domaine que l'on peut nommer supramoléculaire, dans lequel règne la chimie des interactions moléculaires, des associations de deux ou plusieurs espèces chimiques, des "complexes" et de la liaison intermoléculaire. Le champ de la chimie des interactions moléculaires est extrêmement vaste. Cette science est en quelque sorte une métachimie s'étendant au-delà de l'espèce, vers le système et régissant ces constructions parfois fragiles que sont les édifices intermoléculaires. C'est dans le domaine biologique que le rôle de ces interactions moléculaires est le plus frappant. » (J.M. Lehn – Prix Nobel 1987).

A partir de molécules simples (motifs) chirales ou non, on peut construire des édifices chiraux. Les propriétés de chiralité de ces assemblages sont intrinsèques à leur organisation, leur structure et à leur dimension.

Prenons l'exemple de motifs bipyridines formant des chaînes de longueur variable. Ces molécules linéaires peuvent s'auto-assembler en double ou triple hélice en leur associant des ions métalliques adéquats (Cu^+ , Ni^{2+}). Les hélices obtenues ont un enroulement *P* ou *M*. On voit qu'à partir de motifs achiraux, on peut construire une architecture supramoléculaire chirale.

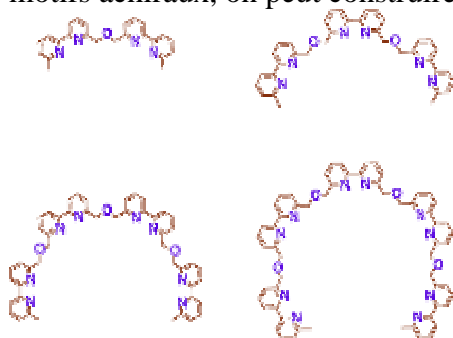


Figure - 8 - Chaînes linéaires de bipyridine coordonnant des ions à cinq groupes de type bipyridine portant chacun des ligands.

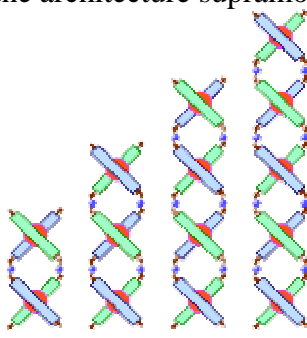


Figure - 9 - Hélices à double brin formées de deux à cinq groupes bipyridine.

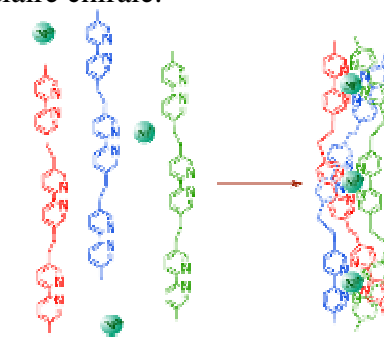
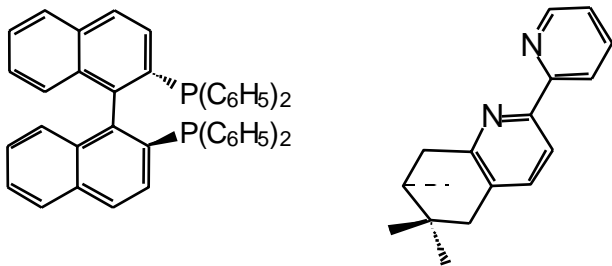
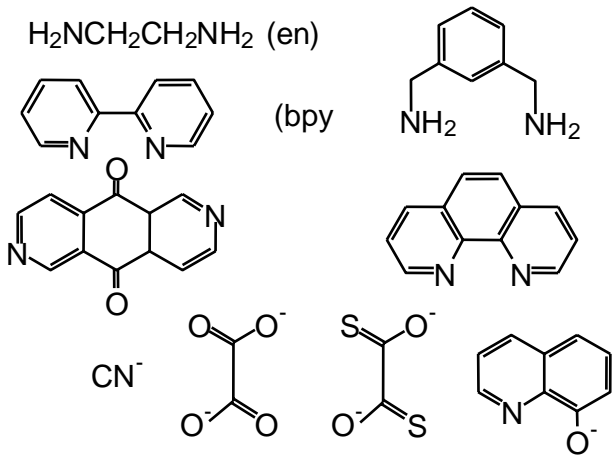
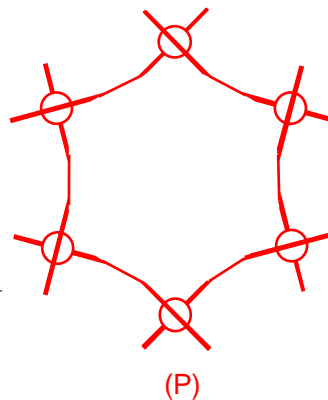
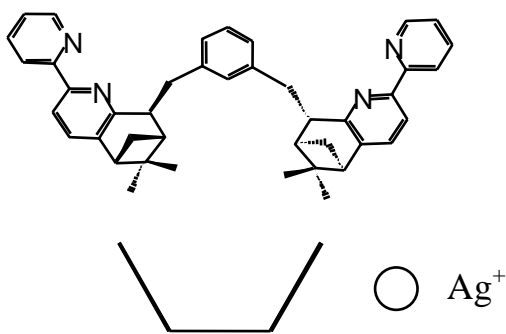


Figure - 10 - Auto-organisation d'une triple hélice à partir de trois ligands bipyridine coordonnant des ions à cinq groupes de type bipyridine portant chacun des ligands.

L'obtention par auto-organisation de ces constructions n'est en définitive pas si ardue. Elle ne nécessite pas d'appareillage sophistiqué et la synthèse des briques moléculaires capables de s'auto-organiser est beaucoup plus simple que ne le serait la synthèse de l'édifice final lui-même. La difficulté d'un tel travail se concentre finalement dans la conception initiale des composants mis en jeu et dans l'élaboration de la stratégie, de la "programmation" qui mènera au résultat escompté. Voici quelques exemples de « briques » moléculaires couramment employées :

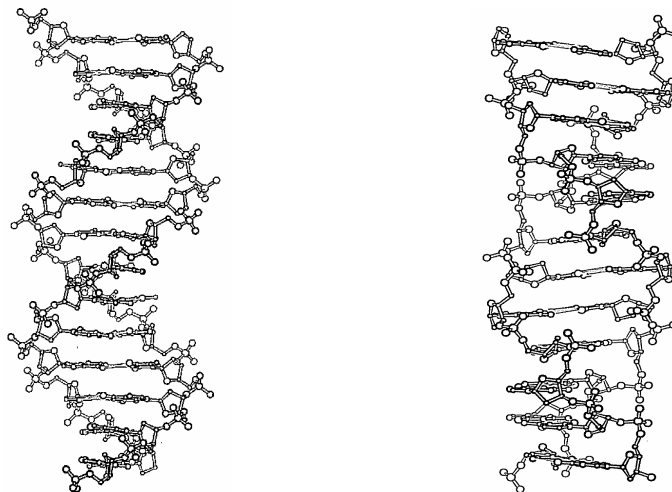


Les motifs peuvent être neutres ou ioniques, achiraux ou chiraux [(*S*)-(-) BINAP], [(*-*)- α pinène].



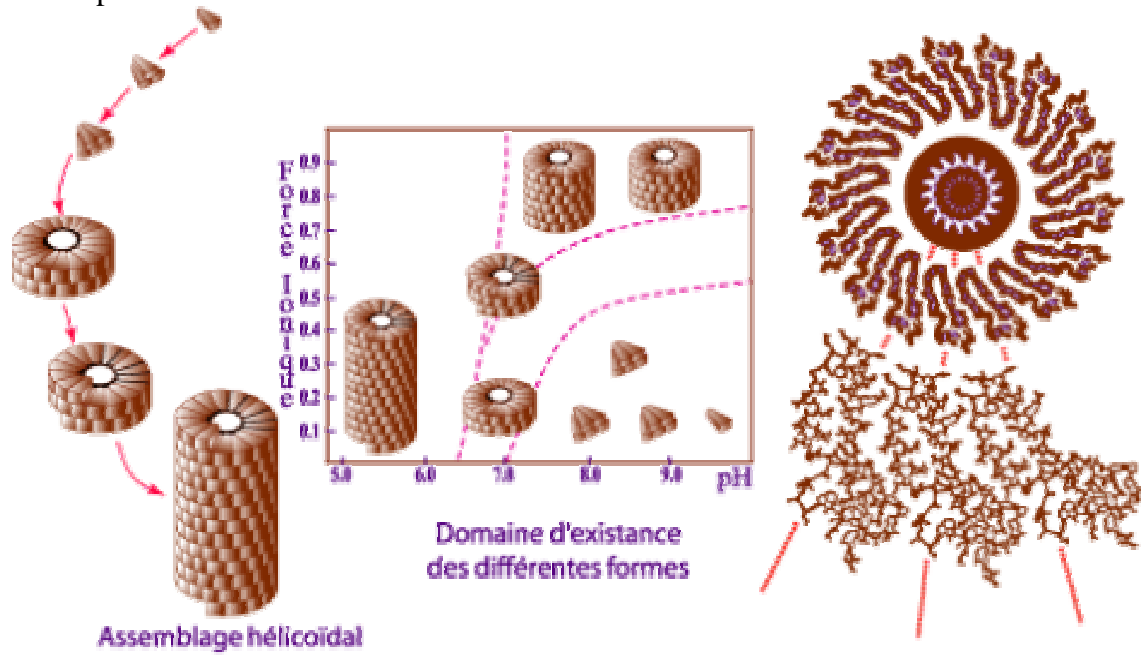
L'hélice circulaire *P* est obtenue à partir du [(*-*)- α pinène], l'hélice *M* à partir du [(*+*)- α pinène].

Le domaine du vivant est riche en exemples de supramolécules chirales. A titre illustratif, les différents topomères de l'ADN sont une hélice droite (*P*) ; seul l'ADN-Z est gauche (*M*).



L'auto-organisation du virus de la mosaïque du tabac est significative. Il se présente sous la forme d'une tige de 30 nm de long et 16 nm d'épaisseur. L'hélice simple est construite de 2 130 protéines

simples (17 protéines/tour). Au centre de la tige, un ARN hélicoïdal (6390 nucléotides) sert de support aux protéines de Hüll.



Dédoublément d'énantiomères

Généralités

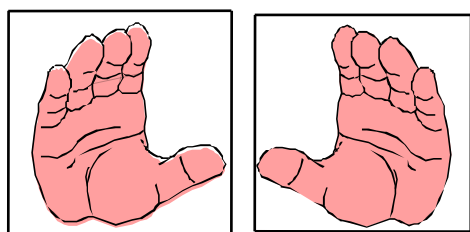
Le mélange équimolaire de deux énantiomères s'appelle mélange racémique. Les propriétés physiques d'un mélange racémique sont souvent complètement différentes de celles des énantiomères purs (solubilité, densité, température de fusion,...). Les pouvoirs rotatoires spécifiques de deux énantiomères sont égaux en valeur absolue mais de signes opposés. De ce fait, le pouvoir rotatoire spécifique d'un mélange racémique est nul par compensation. Le passage d'un composé énantiopur au mélange des deux énantiomères en quantités égales s'appelle la racémisation. La séparation de deux énantiomères d'un mélange racémique s'appelle dédoublément (en anglais : resolution); le premier exemple rapporté étant de L. Pasteur, en 1848.

La chimie de synthèse conduit rarement au composé énantiopur (Cf. cours de M. Chau). Tout le problème réside en la séparation des énantiomères.

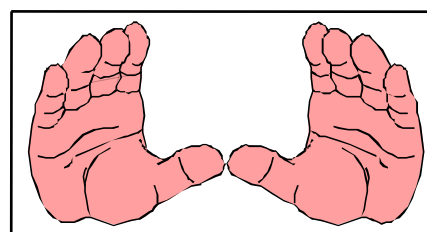
Cristallisation

Méthode directe. A l'état solide, on distingue principalement deux types de mélanges racémiques:

- le conglomérat où chaque cristal est constitué de molécules énantiopures (cristal énantiomorphe)(figure gauche);
- le racémate où chaque cristal est composé d'une quantité égale des deux énantiomères (figure droite).



Groupes : $P2_12_12_1$, $P2_1$, $C2$



Groupes : $P2_1/c$, $C2/c$, P_1

Le premier exemple de résolution directe fut celui de Pasteur pour des conglomérats de sels d'ammonium/sodium d'acides tartriques (+) et (-). Les structures macroscopiques des conglomérats constituent des objet-images (cristaux dissymétriques et non superposables) que l'on peut séparer par tri manuel à l'aide d'un microscope. Cette technique de reconnaissance visuelle de cristaux énantiomorphes est efficace mais laborieuse et inapplicable à une grande échelle.

10% des composés organiques cristallisent sous forme de conglomérats. Cependant, des transformations chimiques simples et réversibles (formation d'esters, d'amines,...) permettent d'obtenir des dérivés de ces molécules qui, eux, cristallisent sous cette forme de conglomérats. Ex. leucine et alanine donnent des racémates tandis que leurs sels de benzènesulfonate donnent des conglomérats.

Méthode d'entraînement. Cette méthode est basée sur la différence de vitesse de cristallisation de chacun des énantiomères par rapport au mélange racémique en solution sur-saturée. Pratiquement, un cristal de l'un des énantiomères est ajouté au mélange en solution saturée (ensemencement); la cristallisation préférentielle des mêmes énantiomères s'amorce conduisant alors au dédoublément énantiomérique. Le dédoublément par entraînement sous-tend que l'énantiomère est moins soluble que le racémique.

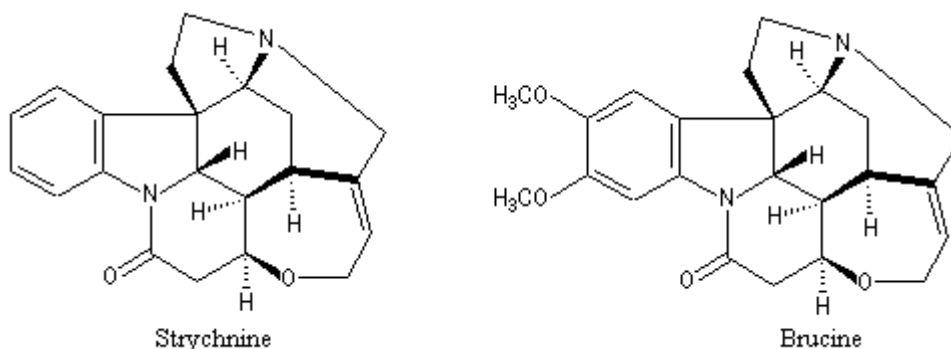
Dédoublément par formation de diastéréo-isomères suivie de cristallisation

Cela consiste à effectuer une réaction entre les deux énantiomères d'un mélange racémique $A(S)+A(R)$ et un agent résolvant chiral $B(S)$, par exemple. On obtient ainsi deux diastéréo-isomères $A(R)-B(S)$ et $A(S)-B(S)$ dont les propriétés physiques sont différentes. La réaction ne doit évidemment pas modifier la stéréochimie des centres, des axes ou des plans de chiralité. Elle est d'autant plus efficace que le choix de B est judicieux. Par ex. obtenir $A(R)-B(S)$ et $A(S)-B(S)$

possédant des points de fusion et des solubilités très différents pour les séparer par cristallisation. Ce procédé est largement employé dans l'industrie pharmaceutique.

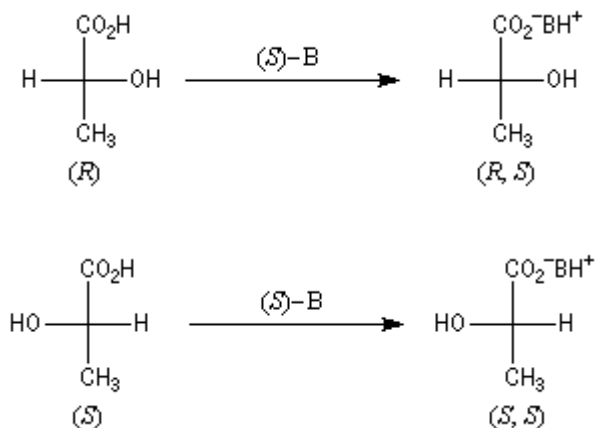
Deux facteurs essentiels gouvernent l'efficacité du dédoublement : la nature de l'agent B et le choix du solvant. Concernant le premier point, la pureté énantiomérique de B doit être la plus grande possible puisque l'on ne pourra pas obtenir une pureté de A(R)-B(S) ou A(S)-B(S) supérieure à celle de B. La disponibilité de B sous les deux formes énantiomériques est également un avantage pour isoler facilement A(S) et A(R). La préparation de A(R)-B(S) et A(S)-B(S) doit être simple, rentable et se faire dans des conditions énergétiques et d'environnement optimales. Elle doit être réversible pour récupérer l'agent B. B doit être non racémisable au cours de sa réaction avec A(R) ou A(S). L'ensemble de ces conditions est souvent réuni dans la formation de sels chiraux.

Lorsque les énantiomères possèdent une fonction basique, on utilise des agents résolvents acides (acides (2R,3R)-(+)-tartrique et (-)-tartrique, acide (S)-(-)-malique, acide (S)-(+)-mandélique,...). Lorsque les énantiomères possèdent une fonction acide, on utilise des amines chirales (brucine ou strychnine qui existent à l'état naturel, voir ci-dessous).



NB. L'inversion de l'atome d'azote de ces composés est rendue impossible du fait de l'existence d'un système ponté rigide.

Ex. le dédoublement de l'acide lactique racémique par la (S)-brucine symbolisée par (S)-B.



Voir article: R(+)- and S(-)-a-phenylethylamine, *Organic Syntheses* (1973), 5, 932-934.

Dédoublement par chromatographie

Lorsque la cristallisation n'est pas possible, une technique de séparation efficace est la chromatographie. Les différences de polarité et de solubilité des énantiomères en interaction avec un groupe chiral vont permettre leur séparation par voie chromatographique (HPLC).

En HPLC, la stratégie consiste à utiliser une phase chirale : soit la phase mobile, soit la phase stationnaire.

- Dans le premier cas, la phase stationnaire est « classique », c'est-à-dire un gel type sephadexTM (dérivé du dextran = chaînes de glucose) et l'éluant chiral (Ex. solution de tartrate d'antimoine saturée). Ce type de séparation pour être efficace nécessite une colonne très longue (≥ 150 cm), un débit de la phase mobile lent et le recyclage de l'éluant à l'aide

d'une pompe péristaltique. Cette méthode est fastidieuse, conduit à un rendement faible de chaque énantiomère. Le seul avantage réside dans le faible coût de la colonne.

- L'intérêt pratique de travailler sur phase stationnaire chirale énantiomériquement pure est indiscutable. Les interactions de type diastéréo-isomérique entre les énantiomères à séparer et la phase stationnaire induisent des vitesses de migration différentes (solubilité, polarité différentes). Cette approche est utilisée à des fins analytiques mais elle est limitée à l'échelle préparative en raison du coût élevé des phases stationnaires.

Phases stationnaires chirales. Lorsqu'on élue un mélange d'énantiomères A(R) et A(S) sur une colonne chargée d'une phase stationnaire chirale [ex. polymère muni de carbones asymétriques de configuration S = PC(S)], il s'établit des complexations réversibles entre chaque molécule optique et les fonctions chimiques de cette phase. Les couples A(R)-PC(S) et A(S)-PC(S) s'établissent. La stabilité de chacun n'est pas la même et l'avancement dans la colonne n'est pas identique en raison de vitesses d'élution différentes.

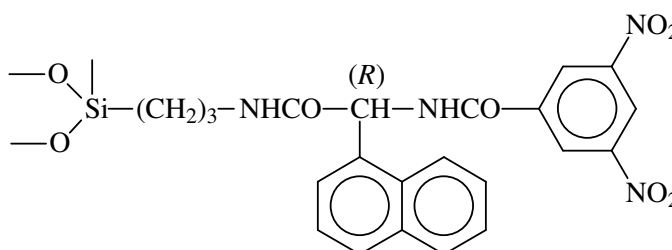
Le fait que la phase chirale ne soit pas énantiomériquement pure à 100% n'a pas d'influence sur l'intensité relative des signaux obtenus sur le chromatogramme. Seules les vitesses d'élution s'en trouvent altérées, la séparation des signaux étant d'autant moins efficace que la pureté de PC(S) est moindre. L'écart entre les temps de rétention des énantiomères étant faible, la pureté de PC(S) devient un facteur critique.

Généralement, la formation des complexes A(R)-PC(S) et A(S)-PC(S) résulte d'interactions par liaisons hydrogène, électrostatiques ou par transfert de charges (donneur- π /accepteur- π).

Exemples de colonnes chirales et de leur utilisation. Ces colonnes sont surtout utilisées dans les industries pharmaceutiques, biotechnologiques et chimiques des produits naturels. Plusieurs groupes de phases stationnaires chirales ont été conçus selon les familles d'énantiomères à séparer : alcools, amines, acides, esters, lactones, acides aminés,... Ils sont basés sur le même principe de greffe de groupements chiraux sur la silice *via* des liaisons peptidiques ou uriques.

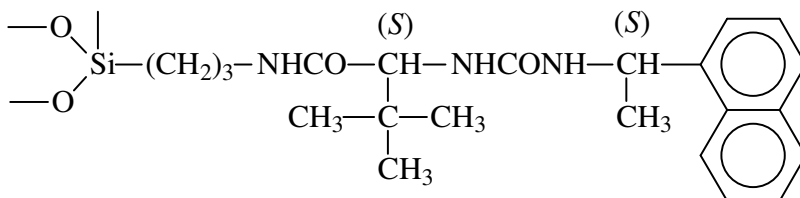
Groupe 1

(R)-1-naphthylglycine and 3,5-dinitrobenzoic acid
amide linkage, electron acceptor
designed for the separation of:
- carboxylic acids, alcohols, esters
- non-steroidal anti-inflammatory agents



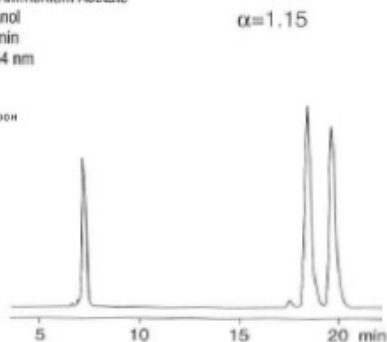
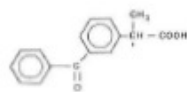
Groupe 2

(S)-tert-leucine and (S)-1-(α -naphthyl)ethylamine
urea linkage, electron donor
designed for the separation of:
- amino alcohols, esters
- underivatized β -blockers
- aromatic amines
- cyano alcohols
- pesticides



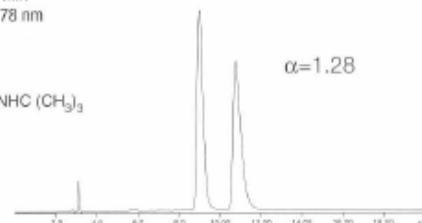
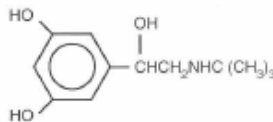
Ketoprofen

Column: Chirex 3005
Dimensions: 250 x 4.0 mm
Part No.: 00G-3005-D0
Mobile Phase: 0.03 M Ammonium Acetate in Methanol
Flow Rate: 1.0 mL/min
Detector: UV @ 254 nm



Terbutaline

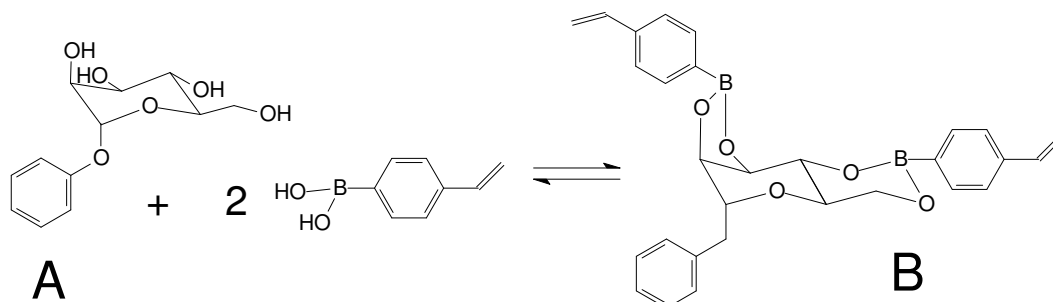
Column: Chirex 3020
Dimensions: 250 x 4.6 mm
Part No.: 00G-3020-ED
Mobile Phase: Hexane/Dichloroethane/Ethanol-TFA (55:35:10), w/ethanol-TFA 20:1
Flow Rate: 1.0 mL/min
Detector: UV @ 278 nm



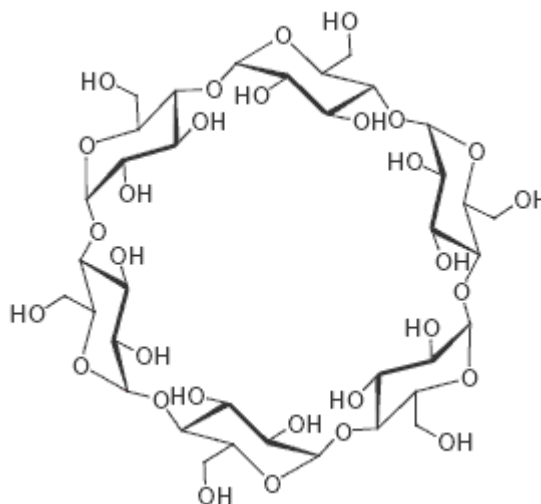
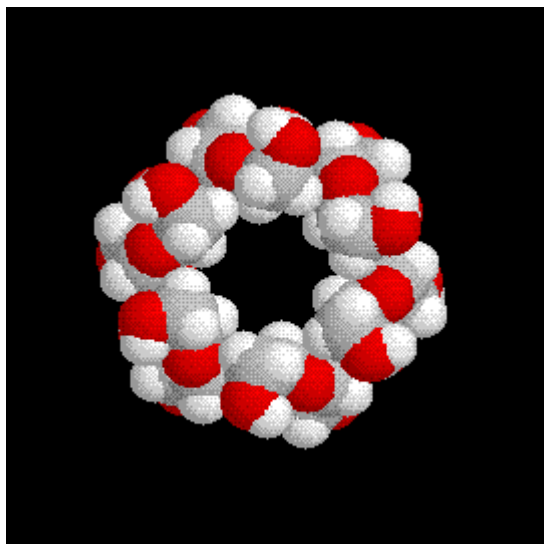
(Le ketoprofen est un anti-inflammatoire non stéroïdien et un analgésique (colonne groupe 1); le Terbutaline médicament sympathicomimétique agoniste des récepteurs β_2 -adrénergiques, utilisé comme bronchodilatateur à action rapide (colonne groupe 2)).

Nouveaux procédés. De nouvelles phases stationnaires chirales selon le procédé "d'empreinte moléculaire" émergent. Ce sont des macromolécules rigidifiées, de cavité, de formes et de dimensions pré-déterminées. La configuration de ces poches constitue un moule "sur mesure" capable d'accueillir l'un des énantiomères. On effectue ainsi une "filtration énanti-sélective".

Ex. fabrication d'un moule pour le phényl- α -D-mannopyranoside. On cherche à créer un moule (réseau tridimensionnel) muni de cavités adéquates pour mouler le phényl- α -D-mannopyranoside (A). Pour cela, on estérifie l'acide 4-vinylphénylboronique par le glucide (A). Le diboronate obtenu est copolymérisé par voie radicalaire en présence d'un agent de réticulation (diméthacrylate d'éthylène). Un solvant inerte est nécessaire pour assurer une bonne porosité au système. Le copolymère généré s'est donc développé autour des molécules d'ester (B). L'hydrolyse des fonctions boronates libère A qui imprime la structure rigide du copolymère. Celui-ci est chargé sur une colonne puis utilisé pour séparer les deux énantiomères *D* et *L* du phényl- α -mannopyranoside.



Les cyclodextrines sont également fréquemment utilisées. Ces composés sont des molécules cycliques, oligomères du glucose. L' α -cyclodextrine comporte 6 unités de *D*-glucose, la β -cyclodextrine en comporte 7 et la γ -cyclodextrine, 8. Il s'agit de structures chirales. La molécule se présente sous la forme d'une cavité dont la géométrie est conique ce qui lui permet de jouer le rôle de molécule-hôte. On notera que les groupes hydroxyles polaires sont plutôt situés à l'extérieur de cette cavité tandis que l'intérieur de celle-ci comporte des groupes hydrophobes.



La nature de l'interaction entre la molécule hôte et la molécule invitée appartient à la famille des interactions de type supramoléculaire.

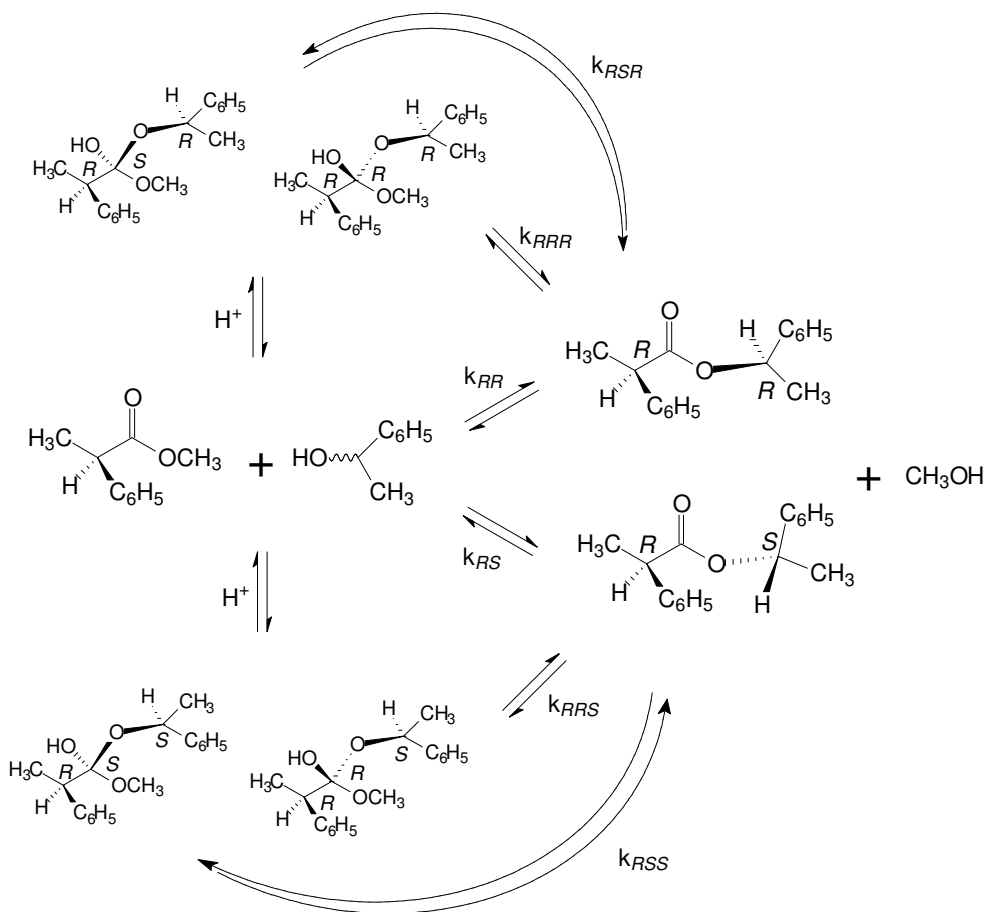
Dédoubllement cinétique

Il est basé sur la différence de vitesse de réaction de chaque énantiomère vis à vis d'un même réactif chiral. Les états de transition correspondants sont des diastéréo-isomères qui possèdent des énergies différentes.

Ex. Transestérification du (2*R*)-2-phénylpropanoate d'éthyle par le 1-phényléthanol racémique.

La transestérification du (2*R*)-2-phénylpropanoate d'éthyle [noté A(*R*)] par le mélange 1-*S* et 1-*R* phényléthanol [noté B(*R*) et B(*S*)] conduit aux deux esters A(*R*)-B(*R*) et A(*R*)-B(*S*). Le premier diastéréo-isomère provient des deux états de transition A(*R*)-*(*S*)-B(*R*) et A(*R*)-*(*R*)-B(*R*) dont les vitesses de réaction sont caractérisées par les constantes k_{RSR} et k_{RRR} . Parallèlement, le diastéréo-isomère A(*R*)-B(*S*) est issu des deux états A(*R*)-*(*S*)-B(*S*) et A(*R*)-*(*R*)-B(*S*) de constantes k_{RSS} et k_{RRS} , respectivement. Les constantes de vitesse globales $k_{RR} \neq k_{RS}$.

Au début de la réaction, le milieu réactionnel s'enrichit dans l'un des diastéréo-isomères, par exemple A(*R*)-B(*R*) si $k_{RR} > k_{RS}$. La composition en alcool résiduel B(*S*) est excédentaire. Si $k_{RR} \gg k_{RS}$, on peut imaginer que l'alcool B(*R*) a complètement réagi alors que des quantités infimes de B(*S*) ont réagi. L'arrêt de la réaction à un % de conversion inférieur à 50% permet une séparation quasi-totale des énantiomères de B. Le milieu réactionnel est alors constitué d'un mélange d'esters très hautement majoritaire en A(*R*)-B(*R*) et d'alcools énantiomères, enrichi en B(*S*). Cette transformation est non seulement diastéréo-sélective mais aussi énantio-sélective.



La diastéréo-sélectivité d'une réaction se reconnaît à la présence d'un excès diastéréomérique alors que l'énantio-sélectivité a pour résultat un excès énantiomérique.

N.B. Ne pas confondre la stéréo-sélectivité (diastéréo-sélectivité ou énantio-sélectivité) avec la stéréo-spécificité (diastéréo-spécificité ou énantio-spécificité) qui exprime la qualité d'une réaction chimique pour laquelle l'utilisation d'une molécule de configuration donnée (intervenant dans l'état de transition comme un catalyseur) produit un seul stéréo-isomère.

Dédoublage enzymatique

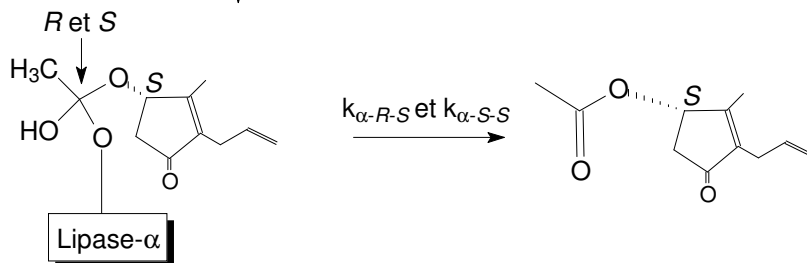
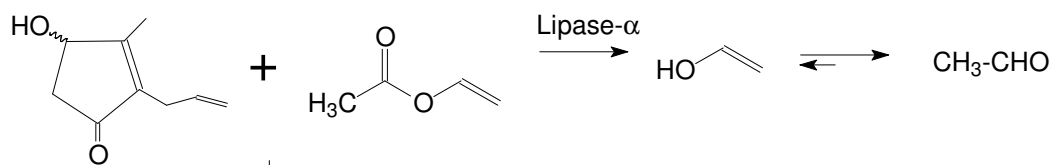
C'est un cas particulier du précédent dans lequel le catalyseur est une enzyme.

Ex. Transestérification enzymo-catalysée de l'acétate de vinyle par l'alléthrolone racémique.

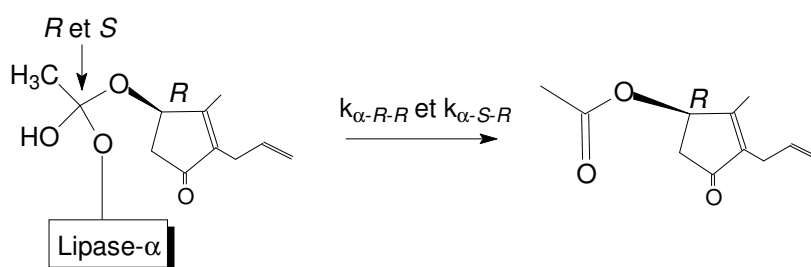
Les enzymes, dont les lipases, sont des biocatalyseurs énantiomériquement purs. Les lipases ont pour propriété de conserver leur activité catalytique en milieu organique.

La lipase opérationnelle dans cet exemple (Lipase- α) a une structure hélicoïdale α . Cette lipase contient dans son site actif la triade aspartate, histidine, sérine dont la fonction OH assure les réactions d'acylation. Quatre intermédiaires de réaction sont possibles (voir ci-dessous) ; ce sont des diastéréo-isomères. Les deux α -R-S et α -S-S conduisent à l'acétate S et les deux autres (α -R-R et α -S-R) à l'acétate R. Les vitesses de formation des acétates sont différentes et l'énantiomère R est synthétisé avec un excellent rendement. Dans ce cas particulier, la transestérification est hautement énantio-sélective et permet un dédoublement cinétique du racémique. La différenciation cinétique des énantiomères est possible par l'intervention dans les états de transition d'une structure chirale énantiopure, la Lipase- α .

N.B. Cette transformation n'est pas réversible du fait que l'énol formé se tautomérise en acétaldéhyde.



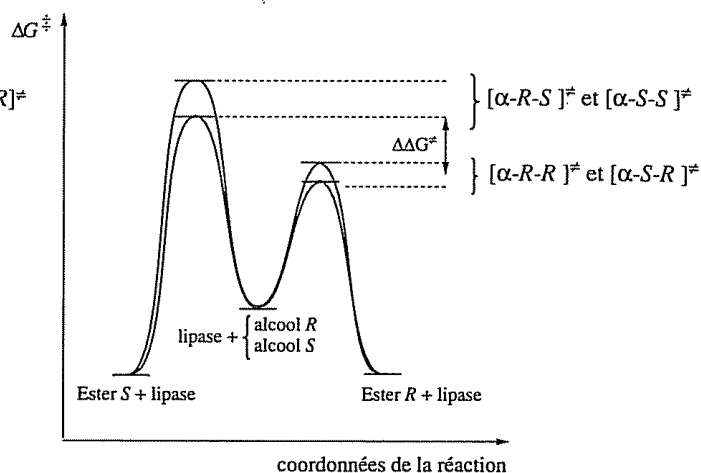
Etats de transition lipase- α -*R-S* et lipase- α -*S-S*



Etats de transition lipase- α -*R-R* et lipase- α -*S-R*

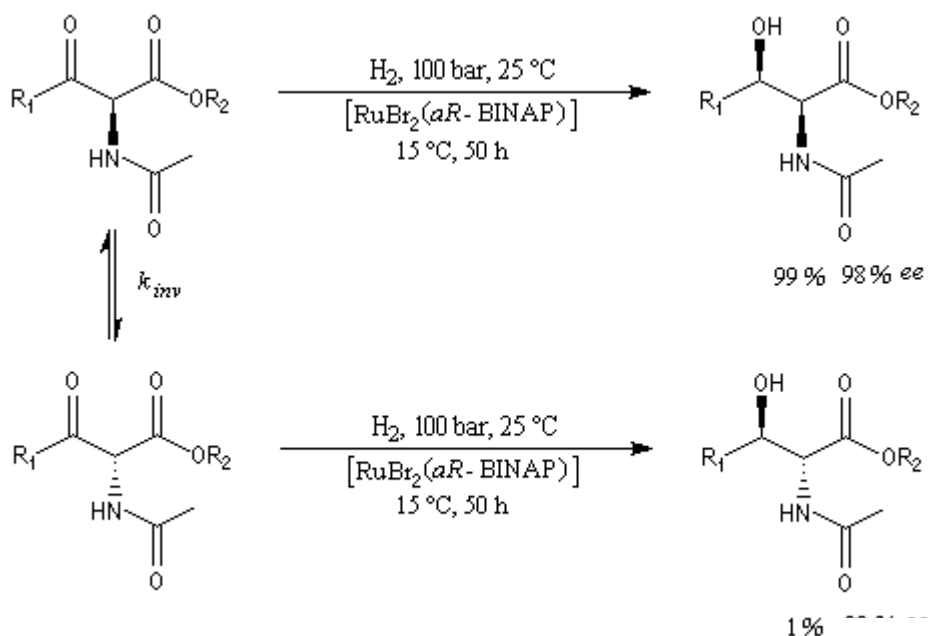
Un diagramme énergétique représente la variation d'énergie du système en fonction de l'avancement de la réaction. L'énergie d'activation permettant d'atteindre chacun des états de transition diastéréo-isomères n'est pas la même. Dans l'exemple choisi, l'ester *R* est formé à partir d'états de transition de plus basse énergie et plus rapidement que l'ester *S*.

$[\alpha-R-S]^\ddagger$, $[\alpha-S-S]^\ddagger$ et $[\alpha-R-R]^\ddagger$, $[\alpha-S-R]^\ddagger$ représentent les états de transition diastéréo-isomères enzyme-(*R*) et (*S*)-alléthrolones.



Dédoublément cinétique dynamique

L'énantiomère non réactif est impliqué dans un équilibre de racémisation avec l'énantiomère réactif. Si cet équilibre est suffisamment rapide par rapport à une réaction énantiosélective comme l'hydrogénation asymétrique, on obtient très majoritairement un seul énantiomère. C'est le principe de la méthode de dédoublément cinétique dynamique. Ex. hydrogénation des β -céto esters :



Cet exemple montre qu'il existe une relation entre l'excès énantiomérique, le pourcentage de conversion d'un énantiomère en l'autre et les vitesses de réaction.

Voir article: [Lipase-catalyzed kinetic resolution of alcohols via chloroacetate esters: \(-\)-\(1*R*,2*S*\)-*trans*-2-phenylcyclohexanol and \(+\)-\(1*S*,2*R*\)-*trans*-2-phenylcyclohexanol](#), *Organic Syntheses* (1993), **8**, 516-519.

Excès énantiomérique

Considérons une solution constituée d'un mélange d'énantiomères *R* et *S*, de concentration respective C_R et C_S . Le rapport énantiomérique (*er*) correspond à la quantité :

$$er = \frac{C_R}{C_S} \times 100$$

On préfère calculer l'excès énantiomérique (*ee*) pour caractériser une réaction énantiosélective :

$$ee = \frac{|C_R - C_S|}{C_R + C_S} \times 100$$

si l'énantiomère *R* est pur, $ee = 100$;

si le mélange est un mélange racémique, $ee = 0$.

La pureté énantiomérique peut être reliée à la pureté optique sans lui être équivalente dans tous les cas.

A partir d'un chromatogramme, l'aire des pics étant proportionnelle à l'abondance relative de chacune des deux formes, l'excès énantiomérique est calculé selon :

$$ee = \frac{|A_R - A_S|}{(A_R + A_S)} \times 100 ; A_R \text{ et } A_S : \text{aire des pics des énantiomères } R \text{ et } S, \text{ respectivement.}$$

Détermination de la configuration absolue des stéréo-isomères – Méthodes d'analyse.

Propriétés chimiques et physiques comparées des énantiomères

Les propriétés chimiques des énantiomères sont les mêmes vis à vis d'un réactif non chiral (au sein de deux énantiomères, les distances interatomiques sont égales). En revanche, vis à vis d'un réactif chiral, elles peuvent être très différentes.

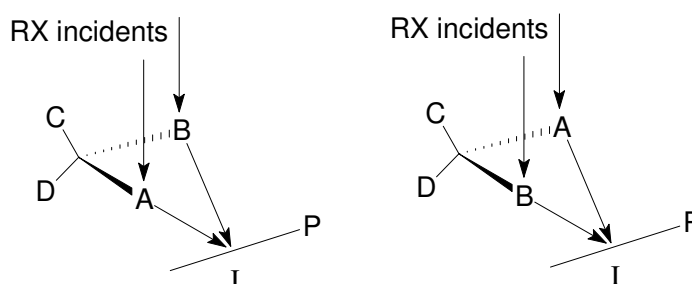
Les énantiomères ont des propriétés physiques identiques vis à vis de phénomènes physiques non dissymétriques (fusion, solubilité dans un solvant achiral etc...). En revanche, des énantiomères ont des propriétés différentes vis à vis d'un phénomène physique dissymétrique. En particulier, les pouvoirs rotatoires spécifiques des énantiomères sont opposés.

Ex. propriétés des acides (+)-(2*R*, 3*R*)-2,3-dihydroxybutanedioïque et (-)-(2*S*, 3*S*)-2,3-dihydroxybutanedioïque énantiomères et de leur mélange racémique.

Composé	TF (°C)	Densité	Solubilité (g/100 g)	[α] ($^{\circ}$.dm ⁻¹ .g ⁻¹ .cm ³)
(2 <i>R</i> , 3 <i>R</i>)-tartrique	170	1,76	147	+12
(2 <i>S</i> , 3 <i>S</i>)-tartrique	170	1,76	147	-12
mélange racémique	205	1,68	25	0

Détermination de la configuration absolue

La diffraction des RX. Cette méthode fournit les distances et les angles interatomiques, mais ne donne aucune information relative à la configuration d'un énantiomère. En effet, les diagrammes d'interférence obtenus par la diffraction des RX reflètent les différences de chemin parcouru par ces rayons avant d'atteindre la plaque photographique. Les RX diffractés lors de la collision avec les atomes A et B, sans modification de phase, génèrent un diagramme indépendant de la configuration puisque la différence de trajet |AI-BI| reste identique quelque soit l'énantiomère considéré (voir ci-dessous). Il faut donc introduire une différenciation entre les rayons diffractés par les atomes.

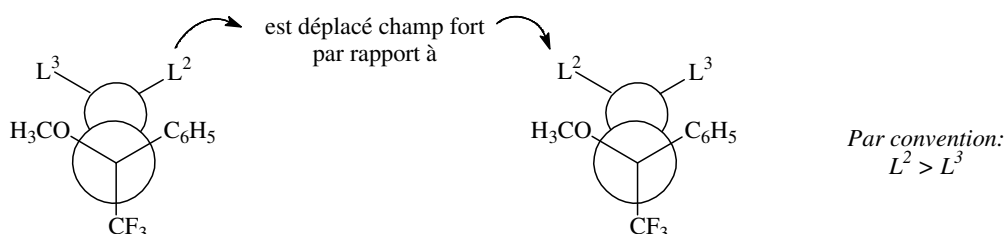
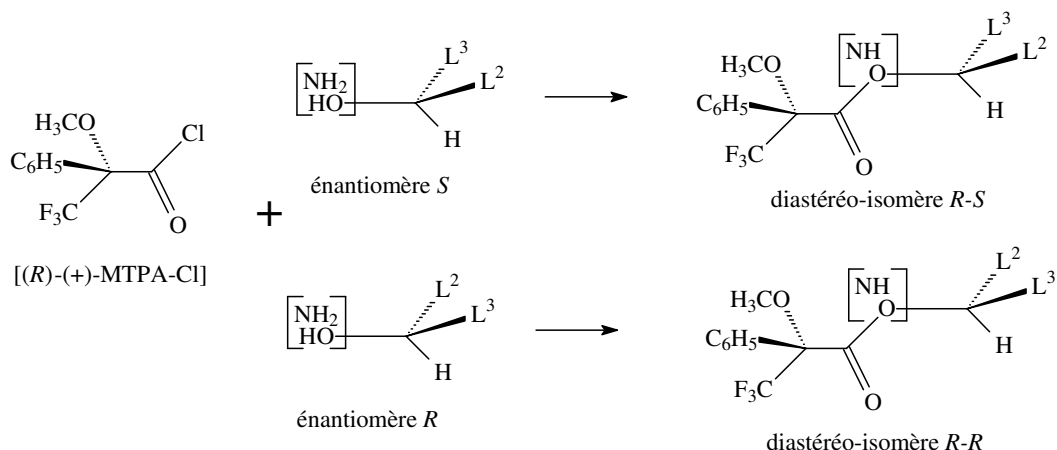


Lorsque la fréquence des RX est proche de celle de l'absorption de l'un des atomes (A par exemple), les rayons diffractés par cet atome sont retardés. Le retard est d'autant plus marqué que l'atome est lourd. Ainsi, pour l'énantiomère de droite, le trajet AI > BI ; d'où |AI-BI| croît. Pour le second énantiomère, le terme |AI-BI| décroît. La comparaison des intensités des signaux de diffraction obtenus permet l'attribution de la configuration absolue.

La RMN. Deux énantiomères présentent des spectres RMN parfaitement identiques en phase liquide. En revanche, les signaux de diastéréo-isomères diffèrent par leurs déplacements chimiques. L'utilisation d'agents chiraux de configuration connue permet la détermination de la configuration des énantiomères analysés.

Ex. Dédoublage d'un alcool ou d'une amine chirale à l'aide de l'agent énantiopur: [(*R*)-(+)-MTPA-CI] (réactif de Mosher). Les esters ou amides *R-R* et *R-S* correspondants sont synthétisés. L'étude systématique d'une série de ces dérivés a montré que le substituant de l'ester ou amide

présente des résonances à champ fort si la configuration est *R-R* par rapport à *R-S*. Ce déplacement de fréquence de résonance résulte de l'anisotropie de courant de cycle créé par les électrons du noyau aromatique. L'utilisation du réactif [(*S*)-(+)-MTPA-Cl] conduit aux conclusions opposées.

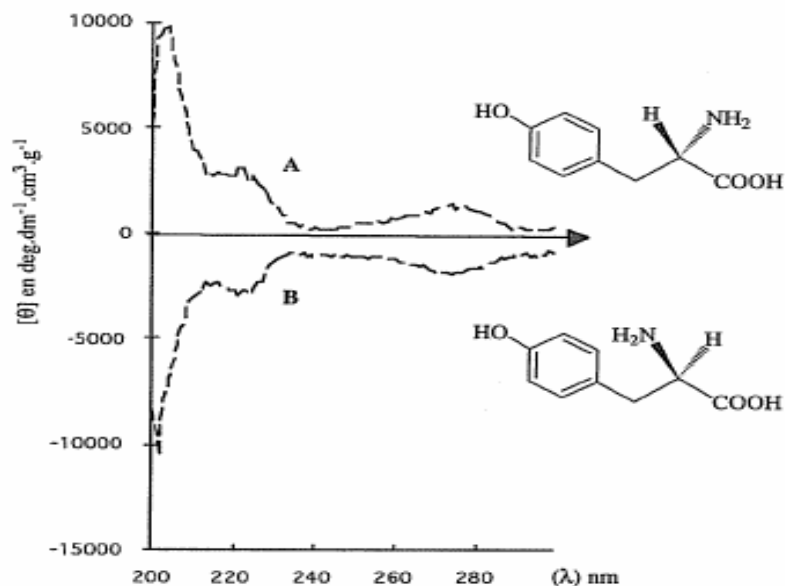


Des complexes de lanthanide chiraux (sels ammonium d'euporium ou néodyme) sont également couramment utilisés en tant qu'agents de dédoublement. Là encore, leur "association" avec un mélange racémique conduit à une paire de diastéréo-isomères, identifiables en RMN sur la base de leurs déplacements chimiques respectifs.

Ces deux méthodes, en milieu isotrope, font intervenir un agent externe à la molécule, d'où les risques de résolution cinétique, de racémisation (agent organique réagissant sur une fonction du soluté) ou les problèmes cinétiques de complexation au centre paramagnétique (agent lanthanide).

De nouvelles méthodes de RMN, en milieux orientés (cristaux liquides chiraux, CLC) permettent de discriminer les molécules chirales sans ajout d'agent de dédoublement. Le milieu choisi est une mésophase (ex : poly benzyl-L-glutamate, PBLG) faiblement ordonnée, elliptique, soluble dans divers solvants organiques. Les solutés chiraux, piégés dans ce milieu anisotrope, conduisent à des spectres RMN riches en information puisque ces derniers renseignent en plus des couplages *J* et des déplacements chimiques habituels, sur les interactions anisotropes : couplages dipolaires, déplacement chimique anisotrope (CSA) et effets quadrupolaires ($I > 1/2$). Ces dernières interactions, qui induisent la discrimination chirale, résultent d'une orientation différente de chaque énantiomère dans ce milieu particulier.

Le dichroïsme circulaire et la dispersion optique rotatoire. Deux énantiomères présentent des spectres de dispersion optique rotatoire (DOR) de signe opposé (voir effet Cotton ci-après). Lorsqu'ils possèdent des chromophores, on obtient des courbes de dichroïsme circulaire (DC) opposées comme ci-dessous (spectres de la L- et D-tyrosine).

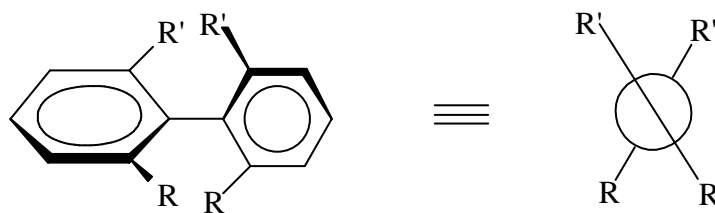


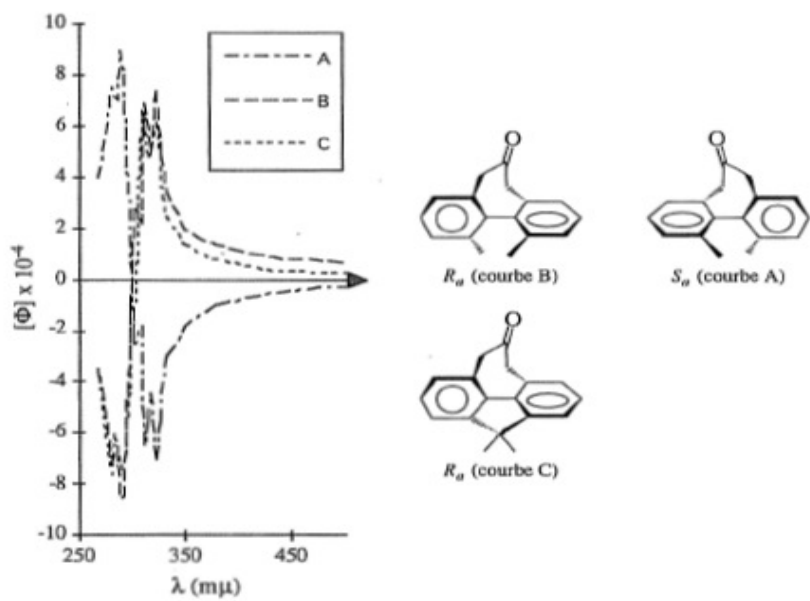
Il n'existe pas de relation évidente entre le signe de l'effet Cotton et la configuration absolue. Cependant, des règles empiriques permettent de déterminer la configuration à partir de l'effet Cotton. Deux cas :

- le chromophore n'est pas à l'origine de la chiralité de la molécule mais se trouve proche du centre chiral (carbone asymétrique par exemple)
- le chromophore est l'élément de chiralité.

Dans le premier cas, la configuration de l'élément de chiralité exerce une influence indirecte sur le comportement du chromophore vis-à-vis de la lumière polarisée. L'analyse d'une série de composés présentant une configuration analogue conduit à établir des correspondances entre le signe de l'effet Cotton et la configuration absolue.

Dans le second cas, on attribue directement la configuration sur la simple observation du sens de l'effet Cotton. Par exemple, pour les biphényles chiraux, la bande de conjugaison est optiquement active et le signe de l'effet Cotton est gouverné par la configuration absolue des atropisomères. Un biphényle dont la courbe DC est accompagnée d'un effet Cotton négatif présente la configuration absolue donnée ici :

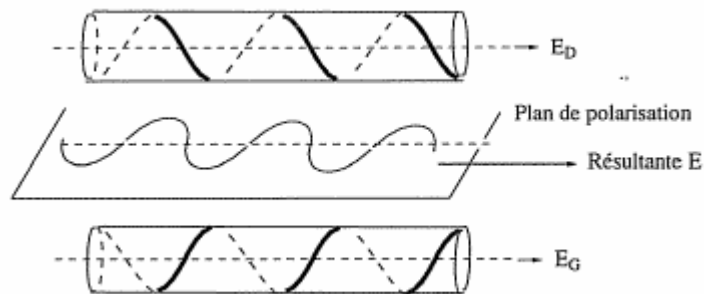




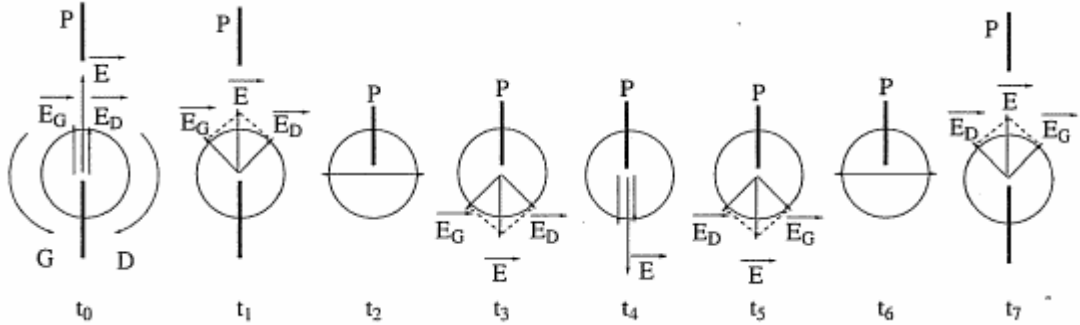
Méthodes d'analyse

Effet Cotton. Activité optique. Dichroïsme circulaire.

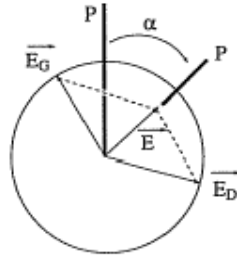
Par nature, la composante électrique d'une onde électro-magnétique est isotrope (\vec{E} oscille dans toutes les directions \perp à la direction de propagation). Si on réalise un filtrage mono-directionnel (passage d'une radiation lumineuse monochromatique isotrope au travers d'un prisme de Nicol ou lentille polaroïde), on obtient une lumière polarisée. La lumière polarisée linéairement, décrite à l'aide de la seule composante électrique (\vec{E}), est identique à une vibration sinusoïdale qui se propage dans un plan de polarisation. \vec{E} est la résultante de deux vibrations hélicoïdales droite (\vec{E}_D) et gauche (\vec{E}_G), image l'une de l'autre.



Si le milieu traversé est achiral, les deux ondes se propagent à la même vitesse ; la résultante se situe dans le plan de polarisation et son intensité est modulée par le cosinus de l'angle de rotation.



Si le milieu traversé est énantiopur, la vitesse de propagation des deux ondes gauche et droite diffère. La résultante \vec{E} forme un angle α avec la position initiale du plan de polarisation. Ce déphasage est d'autant plus grand que la longueur de l'échantillon traversé par la lumière est grande. Cette propriété est la rotation optique ou biréfringence circulaire. Elle caractérise l'activité optique d'une molécule chirale.



Ex. Rotation du plan de polarisation de la lumière vers la droite de l'angle α .

Par convention, une rotation de P vers la droite correspond à une valeur positive de α (une rotation de P vers la gauche à $-\alpha$). La substance est qualifiée de **dextrogyre**. L'autre énantiomère est dit **lévogyre**. Les signes (+) et (-) précédant les noms des énantiomères précisent le sens de rotation du plan de polarisation. Attention : *il n'existe aucune relation entre le sens de l'activité optique et la configuration absolue d'une molécule.*

L'angle de rotation α est fonction :

- de la longueur d'onde de la lumière polarisée, selon :

$$\alpha = \frac{180}{\lambda} (n_G - n_D) \quad n \text{ étant l'indice de réfraction de l'onde dans le milieu contenant l'énantiomère.}$$

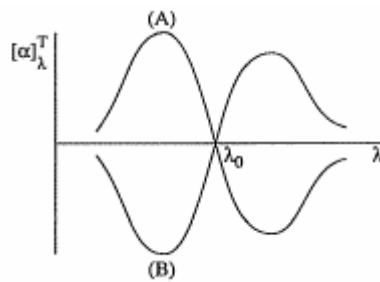
- de la quantité de matière d'énantiomère.

Ces variables caractérisent la rotation spécifique $[\alpha]_{\lambda}^T$ et la rotation moléculaire $[\Phi]_{\lambda}^T$ pour une température et une longueur d'onde données.

$$[\alpha]_{\lambda}^T = \frac{\alpha_{\lambda}^T}{l\gamma}; \quad [\Phi]_{\lambda}^T = \frac{\alpha_{\lambda}^T}{lc}$$

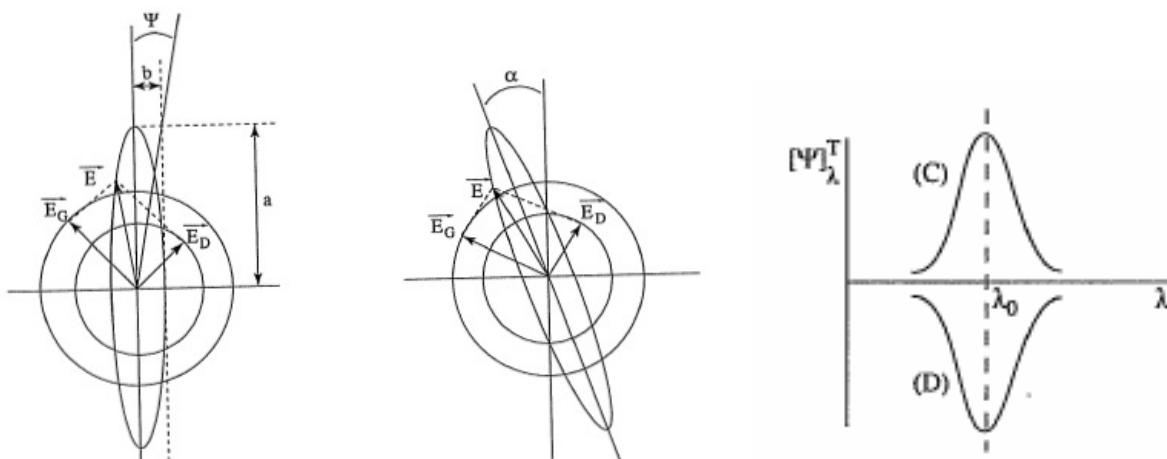
l : longueur de cuve (dm), γ : concentration massique ($\text{g}\cdot\text{cm}^{-3}$), c : concentration molaire ($\text{mol}\cdot\text{cm}^{-3}$). La rotation spécifique est une constante physique caractéristique d'un produit au même titre que la densité, les points de fusion, d'ébullition,....

La dépendance de la rotation spécifique en fonction de λ donne une courbe de dispersion optique rotatoire (DOR) représentée ci-dessous pour une paire d'énantiomères. La courbe B avec un maximum positif aux λ élevées est à effet Cotton positif. λ_0 correspond au maximum d'absorption du chromophore de la molécule chirale.



Dans le cas où une molécule chirale contient un groupe chromophore, une des deux vibrations incidentes (\vec{E}_D ou \vec{E}_G) est plus absorbée que l'autre. Cette inégalité engendre une ellipticité de la lumière polarisée. \vec{E} ne se propage plus selon un plan de polarisation, mais selon un cylindre elliptique très aplati. L'ellipse forme un angle α avec la direction initiale du plan de polarisation. Mais c'est l'angle Ψ qui caractérise le pouvoir rotatoire de la molécule étudiée. ($\Psi = \arctg(b/a)$, $b = E_D - E_G$, $a = E_D + E_G$). La grandeur physique caractéristique est $[\Psi]_{\lambda}^T$: l'ellipticité spécifique, ou $[\theta]_{\lambda}^T$: l'ellipticité moléculaire.

$$[\Psi]_{\lambda}^T = \frac{\Psi_{\lambda}^T}{l\gamma}; \quad [\theta]_{\lambda}^T = \frac{\Psi_{\lambda}^T}{lc}$$



La variation de ces grandeurs avec λ génère une courbe de **dichroïsme circulaire** (DC). La courbe C a été enregistrée pour le même énantiomère que la courbe DOR A, vue avant. C, centrée sur λ_0 présente un effet Cotton positif.

Pureté optique. Considérons une solution constituée d'un mélange d'énantiomères A_1 et A_2 . Faisons l'hypothèse que A_1 dextrogyre est prépondérant et qu'il existe une certaine quantité de l'énantiomère A_2 , de sorte que le pouvoir rotatoire α que l'on mesure est inférieur à celui, α_0 que présenterait une solution de même concentration de l'énantiomère pur A_1 . On appelle pureté optique p_0 du mélange,

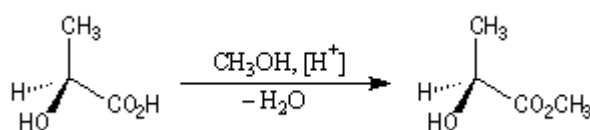
le rapport des pouvoirs rotatoires spécifiques : $p_0 = \frac{[\alpha]_{\lambda}^T}{[\alpha_0]_{\lambda}^T}$.

La pureté optique est donc mesurable en utilisant un polarimètre.

Quelques exemples.

L'hexahélicène possède un pouvoir rotatoire spécifique très élevé : $[\alpha] = 2700 \text{ }^\circ \cdot \text{dm}^{-1} \cdot \text{g}^{-1} \cdot \text{cm}^3$.

L'acide lactique dextrogyre est l'acide (*S*)-2-hydroxypropanoïque pour lequel $[\alpha] = 3,3 \text{ }^\circ \cdot \text{dm}^{-1} \cdot \text{g}^{-1} \cdot \text{cm}^3$. L'estérification par le méthanol conduit au (*S*)-2-hydroxypropanoate de méthyle, lévogyre pour lequel : $[\alpha] = -8,2 \text{ }^\circ \cdot \text{dm}^{-1} \cdot \text{g}^{-1} \cdot \text{cm}^3$.

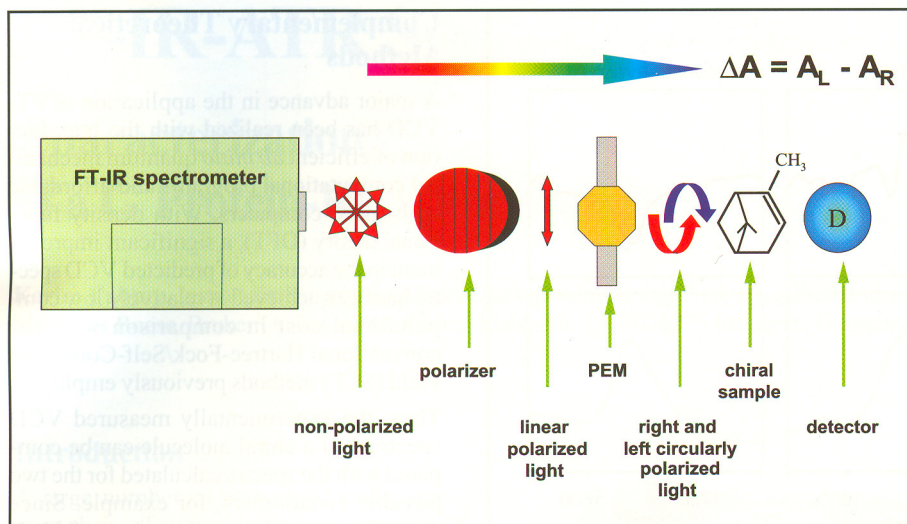


Dichroïsme circulaire vibrationnel à Transformée de Fourier

Cette technique connue sous le sigle DCV-TF, consiste à sélectionner un rayonnement polarisé dans le domaine de l'IR. Ainsi, la sensibilité du dichroïsme circulaire à la chiralité d'une molécule est couplée aux vibrations moléculaires amplifiées par une onde irradiante IR. Le DCV-TF présente de nombreux avantages :

- la plupart des molécules absorbent le rayonnement IR,
- les bandes IR (fines) sont associées à des modes vibrationnels spécifiques de groupes fonctionnels de telle sorte que les informations moléculaires structurales sont obtenues à partir du DCV et non du DC classique.
- la configuration absolue d'une molécule chirale est accessible à partir du DCV.

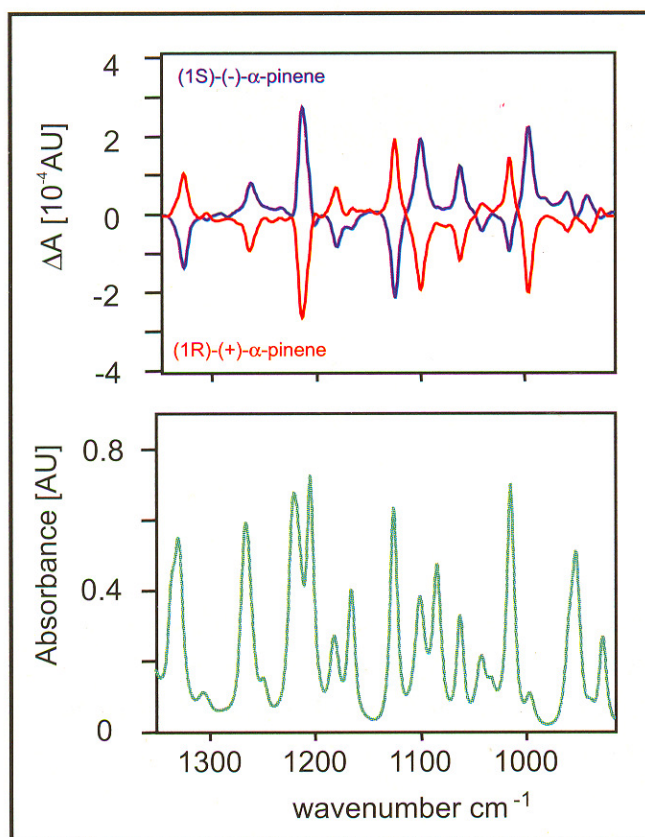
Le principe de la technique est schématisé ci-dessous :



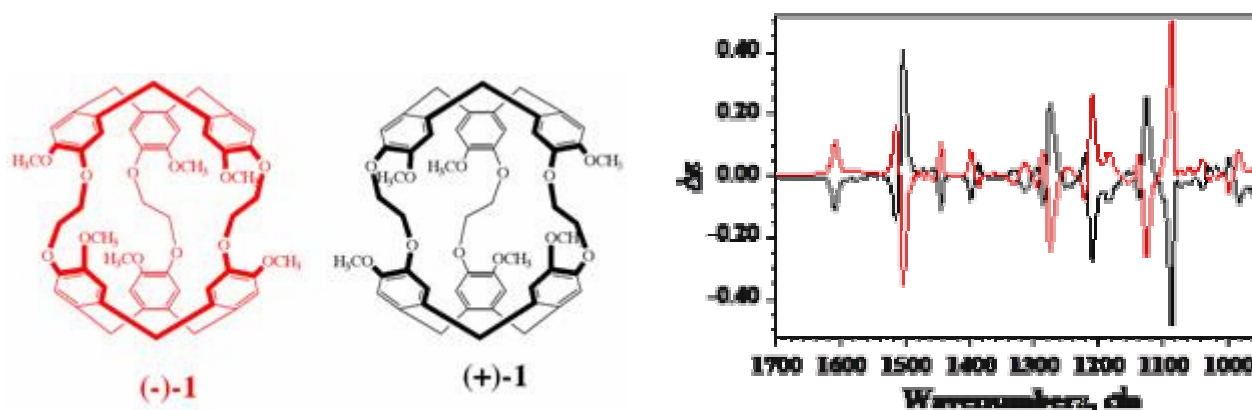
Le spectre DCV s'analyse comme un spectre IR.

Méthodologie : 1) un spectre IR conventionnel est enregistré pour lequel une raie d'absorption à un nombre d'onde donné correspond à une vibration moléculaire (ou mode vibrationnel); 2) le spectre DCV est ensuite enregistré et le signal ΔA ($\Delta A = A_D - A_G$) indique pour chaque vibration moléculaire dans quelle mesure la lumière, polarisée circulairement droite ou gauche, est préférentiellement absorbée. Les nombres d'onde des raies coïncident parfaitement dans les deux spectres. En revanche, il n'y a pas de corrélation entre l'intensité d'une raie d'absorption et celle d'un signal DCV. Une raie d'absorption d'intensité faible peut correspondre à un signal intense VCD et *vice-versa*.

Ex. spectres de chacun des énantiomères du α -pinène, donnés ci-après et comparés au spectre classique d'absorption IR (les spectres DCV sont l'image-miroir l'un de l'autre)



Autre exemple : le cryptophane-A.



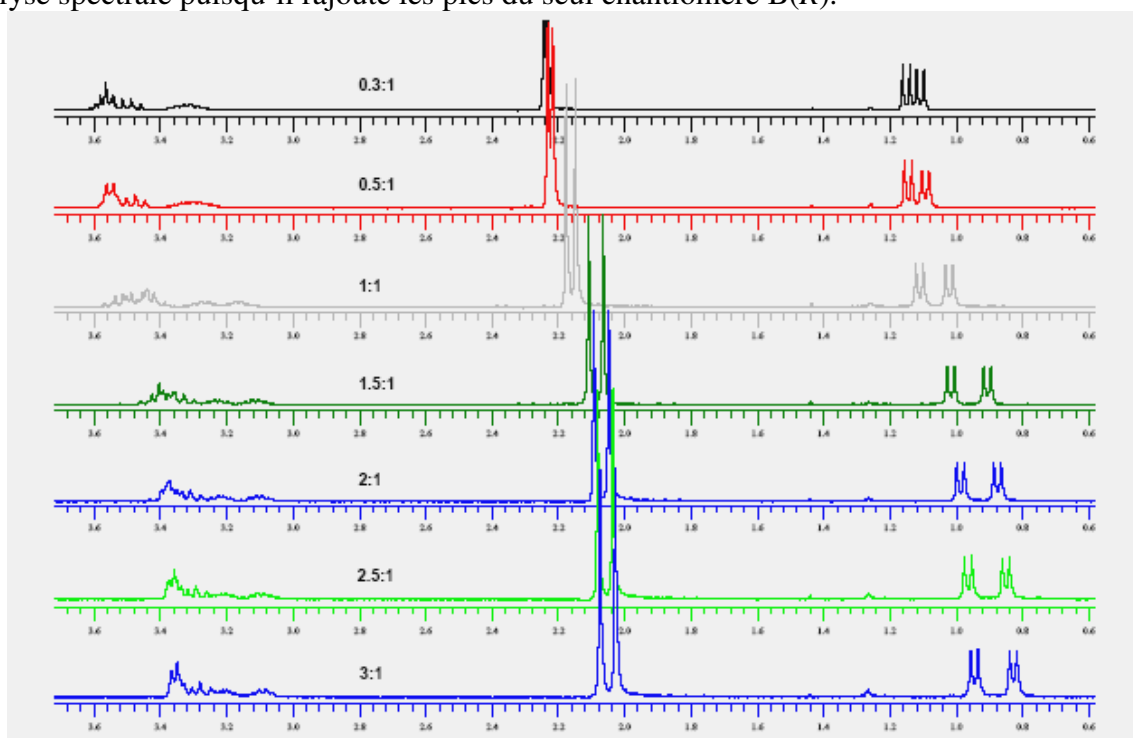
Spectre VCD des deux énantiomères du cryptophane-A dans la région spectrale 1700 - 950 cm⁻¹.

Pour exemple, voir article: Absolute configuration determination of chiral molecules in the solution state using VCD, Chirality, (2003), [15](#), 743-758.

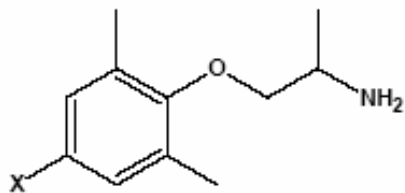
RMN – Nécessité d'un agent chiral de dédoublement ou d'un milieu orienté chiral

1- La RMN en solution ne donne pas accès directement à la configuration absolue d'un centre chiral, contrairement aux méthodes dont le principe est basé sur la lumière polarisée. En revanche, elle permet de déduire cette propriété à l'aide de protocoles simples.

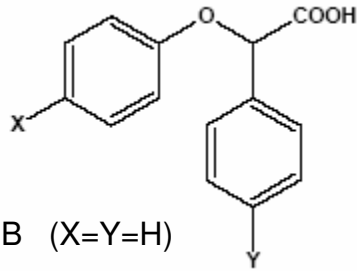
Méthodologie : on procède à l'enregistrement d'une série de spectres d'un mélange racémique, A(S)+A(R), en présence d'un agent chiral de configuration connue, B(R) dans des rapports stœchiométriques B/A variable. Le spectre correspondant au rapport B/A = 0 présente un ensemble de signaux attribuables à la molécule A, sans distinction de la configuration. L'ajout de B(R) induit un dédoublement de l'ensemble des signaux résultant de la paire diastéro-isomérique A(R)+B(R) et A(S)+B(R). Les déplacements chimiques des signaux des diastéro-isomères diffèrent d'autant plus que le rapport B/A augmente. Pour B/A > 1, les deux ensembles de signaux divergent jusqu'à un maximum où deux spectres sont différenciés. L'ajout de B en gros excès peut compliquer l'analyse spectrale puisqu'il rajoute les pics du seul énantiomère B(R).



Spectres des diastéro-isomères formés à partir d'un agent B(R) et de A = mexiletine (R+S); composé thérapeutique à propriétés analgésique, anti-arythmique,...

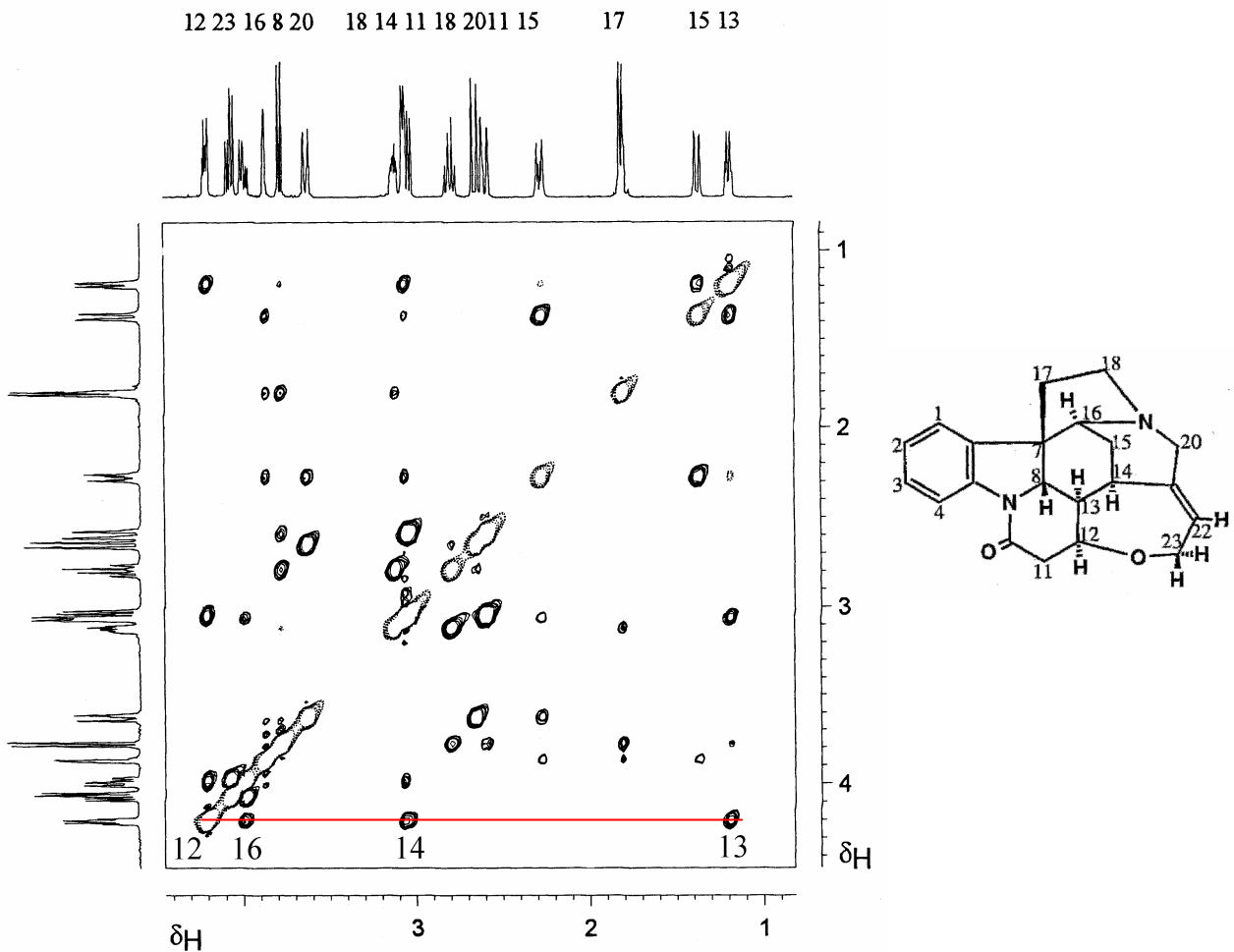


mexilétine (X=H)



B (X=Y=H)

En général, la seule considération des déplacements chimiques ne permet pas d'attribuer un spectre à une configuration ; sauf dans le cas de molécules simples. Il est nécessaire de coupler l'expérience RMN à de la modélisation moléculaire qui peut aider à l'attribution et/ou à la simulation spectrale. En cas de doute, on procède à des expériences RMN complémentaires (1D ou 2D) de type nOe (ou rOe). Ces expériences permettent de retrouver la conformation d'une molécule, et par conséquent, sa configuration. En résumé, elles montrent les couplages dipolaires entre noyaux non équivalents ; ces interactions internucléaires résultant de phénomènes de relaxation dipolaire liés aux mouvements moléculaires. Un contact nOe est inversement proportionnel à la distance entre les noyaux couplés ($nOe \propto r^{-6}$). De telles expériences, complétées par la modélisation moléculaire, conduisent à la détermination des configurations moléculaires.

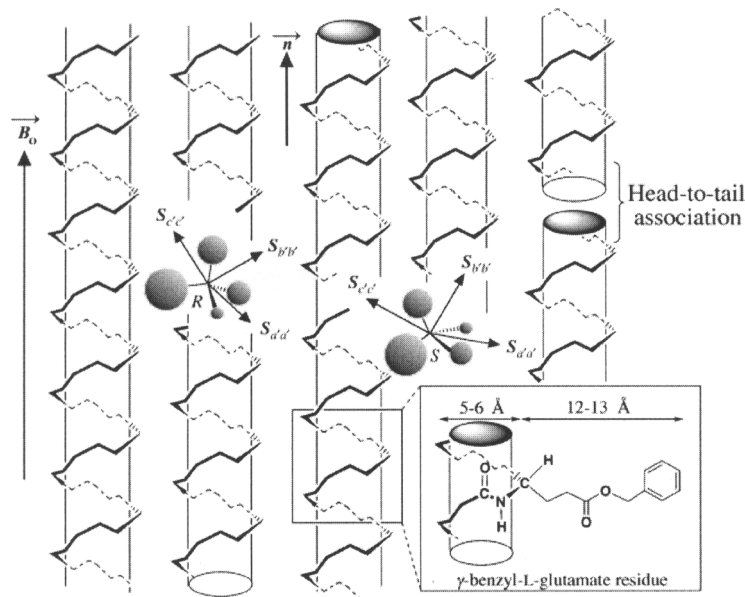


Dans le cas d'un mélange A(S)+A(R) non racémique, l'ajout de B(R) engendre deux spectres dont les signaux homologues ont des intensités inégales. L'ee se calcule selon la relation ci-dessous, après intégration de l'aire d'un signal (idéalement un pic singulet isolé d'autres pics) et de celle du signal homologue.

$$ee = \frac{|A_R - A_S|}{(A_R + A_S)} \times 100 ; A_R \text{ et } A_S : \text{aire des pics des énantiomères } R \text{ et } S, \text{ respectivement.}$$

Cas (très) particulier : lorsqu'un énantiomère se transforme en l'autre, on parle de phénomène d'échange et dans ce cas, il convient de mesurer la cinétique de l'échange (en général lente). Le calcul de l'ee n'a pas de sens tant que l'équilibre cinétique n'est pas atteint.

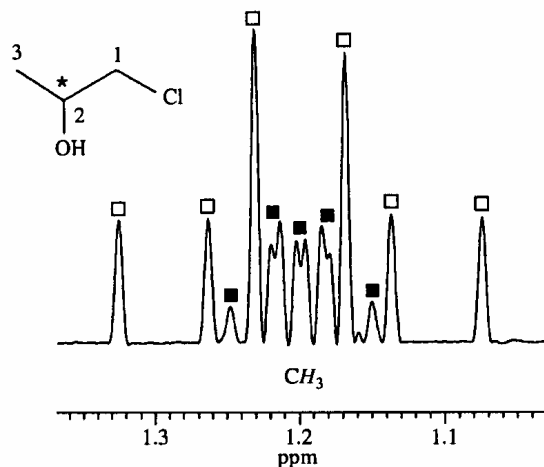
2- En milieu anisotrope CLC, la méthodologie est différente puisque le "solvant" réalise la discrimination chirale. La phase cristalline oriente différemment les deux énantiomères (voir schéma) selon un processus de reconnaissance géométrique ou stérique, analogue à l'énantiosélectivité enzymatique rencontrée dans les systèmes biologiques. Dans ce contexte, la phase cristalline joue un rôle prépondérant. Le PBLG, polypeptide synthétique, réunit les différents critères de la RMN (homogénéité, faible viscosité à température ambiante, de signature spectrale sans interférence avec celle des solutés) et de la physico-chimie (stable, soluble dans la plupart des solvants organiques, inerte vis-à-vis des solutés,...). En solution dans un co-solvant "hélicogénique", le PBLG se structure en hélice α ; squelette principal sur lequel s'organisent des hélices secondaires formées à partir des chaînes latérales du glutamate. A certaines concentrations, le PBLG forme des fibres qui s'orientent spontanément, pour conduire à une supramolécule hélicoïdale. Soumis au champ B_0 , l'hélice supramoléculaire se déroule et s'oriente parallèlement au champ (\approx phase nématique chirale). Dans un tel milieu, l'interaction énantiomère-mésophase engendre des effets d'ordre différentiels EOD (moyennés à zéro en phase isotrope), dépendant de la configuration R ou S du soluté.



Pratiquement, l'échantillon RMN est préparé soigneusement en ajoutant le soluté chiral au PBLG, puis le co-solvant. Le tube est scellé ; la dissolution est obtenue par centrifugation bi-directionnelle. L'obtention de l'équilibre thermique dans la sonde nécessite un délai d'attente.

Souvent, les spectres obtenus sont analysables au second ordre, donc plus compliqués à interpréter que les spectres en phase liquide. De plus, les mouvements moléculaires étant restreints, les noyaux équivalents ne sont plus moyennés magnétiquement, d'où moult couplages scalaires.

Illustration : le spectre RMN ^1H du 1-chloro, 2-propanol racémique dans le PBLG.



Chaque proton (a,b,c) du groupe Me est couplé à 2 H géminés + 1 H sur le C* ; d'où le triplet de doublets () pour l'énantiomère *S*. L'analyse du second signal (isomère *R*) est plus compliquée car le couplage avec les 2 H diastéréotopes du CH₂ est non nul. On a recours ici aux simulations de spectres (calculs de spectres théoriques). Dans cet exemple, les empreintes spectrales témoignent parfaitement des EOD propres à chaque énantiomère dans la mésophase.

(voir article : [Theoretical and experimental aspects of enantiomeric differentiation using natural abundance multinuclear nmr spectroscopy in chiral polypeptide liquid crystals](#), *Chem. Comm.* (2000), 2069-2081).

Compléments de cours

Représentation des molécules - Stéréodescripteurs

Règles séquentielles de R. S. Cahn, C. Ingold, V. Prelog

Définitions

La *constitution* d'une entité moléculaire précise la nature et les modes d'union des atomes formant cette entité, en incluant la multiplicité des liaisons sans tenir compte de leur disposition dans l'espace.

La *configuration* d'une entité moléculaire est la disposition spatiale des atomes ou des groupes d'atomes de cette entité. Ce terme est propre aux stéréo-isomères dont l'isomérisation n'est pas due à des différences de conformations.

Les stéréo-isomères de configuration peuvent être classés en fonction de critères de symétrie. On distingue alors :

- les énantiomères ;
- les diastéréo-isomères.

Un atome ou un groupe d'atomes qui, dans une entité moléculaire, peut être considéré comme à l'origine d'une stéréo-isomérisation est appelé groupe stéréogène. Deux exemples de groupes stéréogènes sont particulièrement importants :

- un atome asymétrique, centre chiral, avec les groupes qui lui sont liés ;
- un groupe d'atomes constitué d'une double liaison avec ses substituants qui peut donner naissance à une isomérisation *cis-trans*.

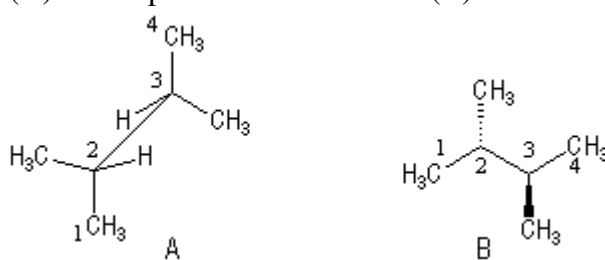
Modes de représentation des molécules

Représentation en perspective & représentation de Cram

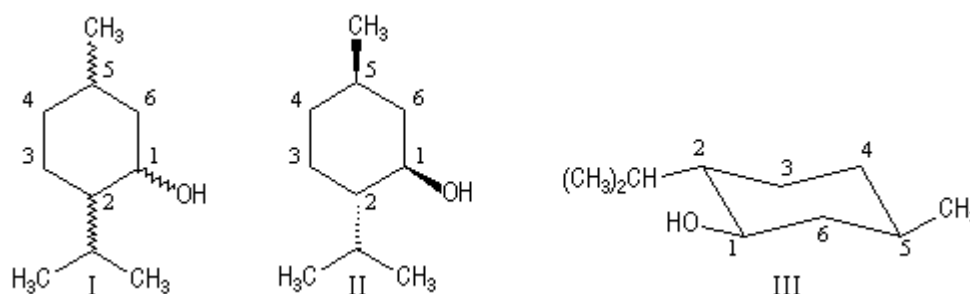
La représentation de Cram (1953) utilise les conventions résumées ci-dessous pour le dessin des liaisons.

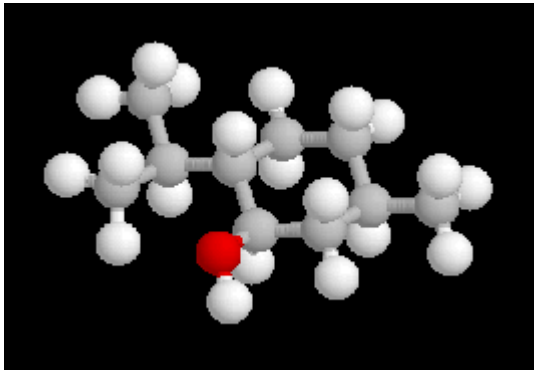
dans le plan	en avant du plan	en arrière du plan	stéréochimie non définie
trait simple	trait gras	trait pointillé.	trait ondulé

Le dessin suivant représente l'un des stéréoisomères du 2, 3-diméthylbutane en utilisant la représentation perspective (A) et la représentation de Cram (B).



Exemple : une molécule de 5-méthyl-2-isopropylcyclohexanol est représentée sur le dessin (I) sans référence à la stéréochimie des groupes liés au cycle cyclohexanique. Le menthol est l'un des huit stéréoisomères possibles correspondant à cette formule. Ce composé est représenté en utilisant les conventions de Cram (II) et en perspective (III).





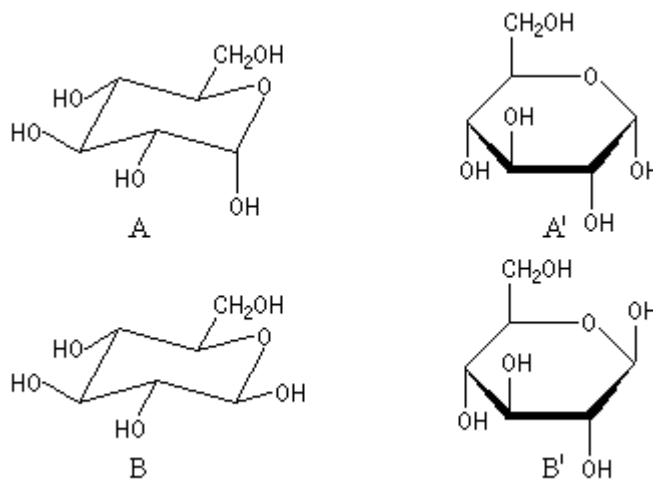
Le (-)-menthol ou menthol lévogyre, est le : (1*R*, 2*S*, 5*R*)-5-méthyl-2-isopropylcyclohexanol. Ce composé existe à l'état naturel dans l'essence de menthe. Le (-)-menthol est un composé important de l'industrie des arômes et des parfums.

Des exemples un peu plus compliqués sont fournis par les *cis* et *trans* décalines et le cholestérol.

Représentation de Haworth

Ce mode de représentation est fréquemment utilisé dans la chimie des sucres et de leurs dérivés. Il est beaucoup plus commode que la représentation de Fischer dans le cas des structures cycliques. Les exemples ci-dessous, qui concernent les hémiacétals cycliques du glucose, montrent la filiation entre cette représentation et celle utilisant un cycle cyclohexanique en perspective qu'on utilise de plus en plus fréquemment à l'heure actuelle. On a représenté successivement :

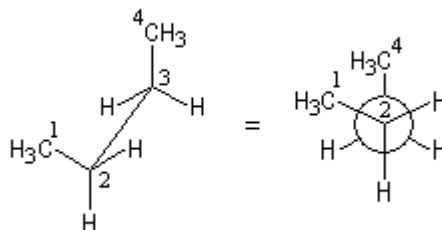
- le α -glucopyranose (A) et (A') ;
- le β -glucopyranose (B) et (B').



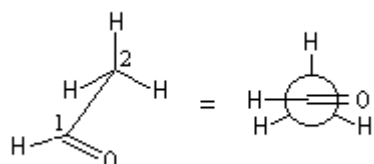
La structure de l'ATP offre un exemple d'utilisation de ce mode de représentation. Le cycle central est celui d'un ribofurannose.

Projection de Newman

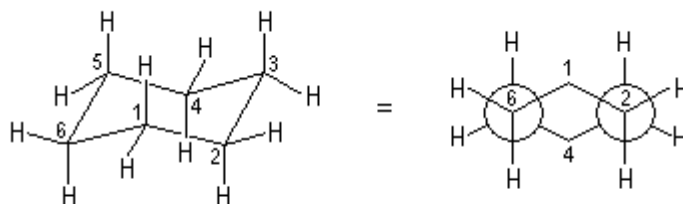
La molécule est dessinée en projection selon une liaison C–C perpendiculaire au plan du papier. L'exemple suivant est celui de la molécule de butane en projection selon C₂–C₃.



La molécule d'éthanal est représentée selon la même méthode.



La projection de Newman est intéressante dans le cas de molécules cycliques comme le cyclohexane car elle permet de mettre clairement en évidence les différents angles dièdres.

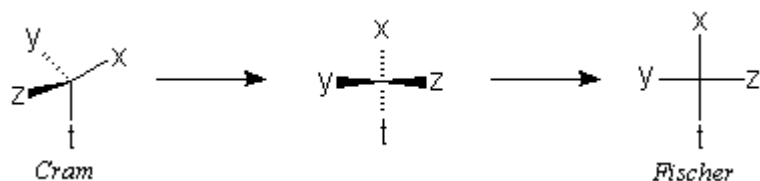


La projection de Newman peut également être mise à profit dans le cas de structures plus complexes comme les allènes, ou les spiranes.

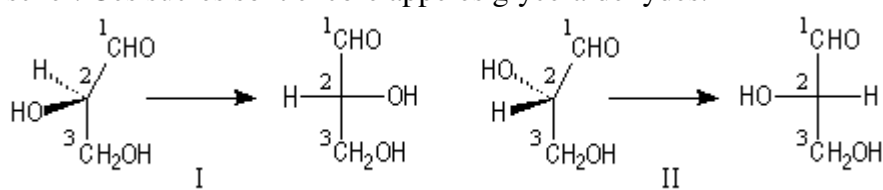
Projection de Fischer

Ce mode de représentation est très utilisé dans la chimie des sucres. Les conventions sont les suivantes :

- la chaîne carbonée est dessinée verticalement ;
- l'atome de carbone qui porte le numéro le plus petit (porteur de la fonction aldéhyde dans le cas d'un sucre) est placé en haut ;
- les groupes sur l'horizontale pointent vers l'avant de la feuille de papier.



Les oses les plus simples sont le (2*R*)-2-hydroxypropanal (I) et son énantiomère le (2*S*)-2-hydroxypropanal (II). Ils sont représentés ci-dessous en utilisant la représentation de Cram et la projection de Fischer. Ces sucres sont encore appelés glycéraldéhydes.



La nomenclature *D*, *L* de Fischer peut être reliée à ce système de projection (voir p 12).

Configuration absolue

Définition

On appelle configuration absolue, la disposition spatiale des atomes ou des groupes d'atomes d'une entité moléculaire chirale ou d'un groupe chiral qui distingue cette entité ou ce groupe de son image dans un miroir. La configuration absolue est décrite par des stéréodescripteurs conventionnels.

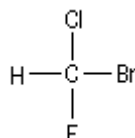
Règles de R. S. Cahn, C. Ingold, V. Prelog (CIP)

La nécessité de disposer d'une nomenclature systématique des énantiomères et des diastéréoisomères, pose le problème de la recherche de descripteurs stéréochimiques. Les règles séquentielles proposées par R. S. Cahn, C. Ingold et V. Prelog établissent un ordre conventionnel

des atomes ou des groupes d'atomes, dans le but de dénommer sans ambiguïté les configurations absolues ou relatives des stéréo-isomères.

- Règle 1 : un atome de numéro atomique plus élevé a la priorité sur un atome de numéro atomique plus faible.

Dans la molécule de bromochlorofluorométhane CHBrClF , les atomes entourant le carbone central sont classés dans l'ordre suivant : $\text{Br} > \text{Cl} > \text{F} > \text{H}$.



- Règle 2 : lorsque deux atomes, directement liés à l'atome central (atomes dits de premier rang) ont même priorité, on passe aux atomes qui leur sont liés (atomes dits de second rang) et ainsi de suite jusqu'à ce qu'on atteigne une différence.

Si l'on veut comparer les priorités des atomes de carbone des groupes éthyle (I) et méthyle (II) :

	$-\text{CH}_2\text{CH}_3$	$-\text{CH}_3$
	I	II
Groupe	I	II
rang 1	(C, H, H)	(H, H, H)

Le groupe I est prioritaire sur le groupe II.

Soit à comparer les atomes de carbone du groupe 2-méthylpropyle et du groupe butyle :

	$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$
	I	II
Groupe	I	II
rang 1	(C, H, H)	(C, H, H)
rang 2	(C, C, H)	(C, H, H)

le groupe I est prioritaire sur le groupe II.

- Règle 3 : si le long d'une chaîne on atteint un endroit où il y a une bifurcation sans pouvoir conclure, on choisit un chemin prioritaire correspondant à l'atome prioritaire des deux séries identiques. Ex : on veut comparer les atomes de carbone des groupes I et II :

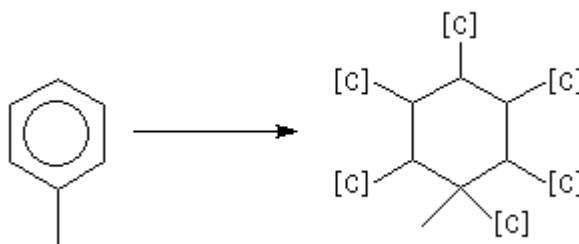


au premier rang, on a deux séries (O, C, H) identiques et on ne peut conclure.

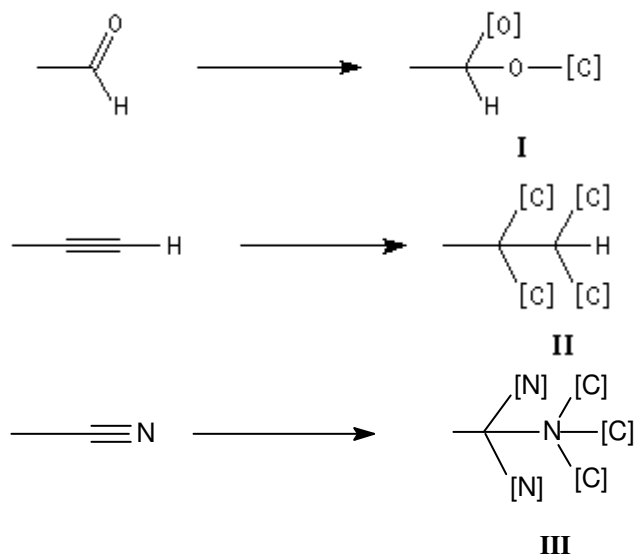
On compare alors les branches prioritaires correspondant à la bifurcation de l'atome d'oxygène. Le premier groupement est prioritaire sur le deuxième car l'atome de carbone l'emporte sur l'atome d'hydrogène.

- Règle 4 : les liaisons multiples sont ouvertes en liaisons simples. On attache à chaque atome une réplique de l'atome qui lui est lié jusqu'à saturer sa valence.

Exemple : groupe phényle.



On donne ci-dessous quelques exemples classiques (les répliques sont notées entre []).



Groupe	I	II	III
rang 1	C (O, O, H)	C(C, C, C)	C(N, N, N)

On aboutit à l'ordre des priorités suivant : I > III > II

- Règle 5 : quand deux atomes sont isotopes celui dont la masse est la plus élevée est prioritaire sur l'autre.

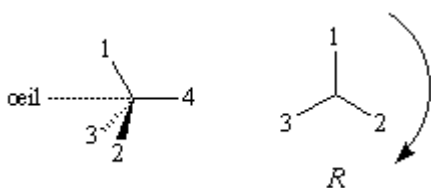
Stéréodescripteurs *R* et *S* d'un centre chiral

Un centre chiral est un atome reliant un ensemble d'atomes ou de groupes d'atomes dans une disposition non superposable à son image dans un miroir. L'exemple le plus simple de centre chiral est l'atome de carbone lié à 4 groupes différents encore appelé carbone asymétrique. Le terme centre chiral s'applique aussi à des structures octaédriques ou ayant la forme d'une bipyramide trigonale qui ne sont pas forcément asymétriques.

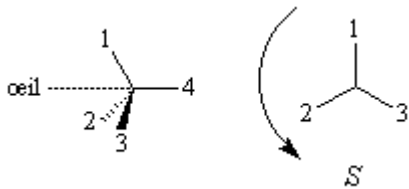
Classons les groupes liés à un atome de carbone asymétrique par ordre de priorité en utilisant les règles séquentielles de Cahn, Ingold et Prelog et supposons qu'après classement on ait :

$1 > 2 > 3 > 4$ (le signe > signifie : est prioritaire devant).

Un observateur dont l'œil est du côté de l'atome de carbone, regarde dans la direction de la liaison C-4 entre cet atome de carbone et le groupe classé dernier dans l'ordre des priorités. Deux situations peuvent alors se présenter :

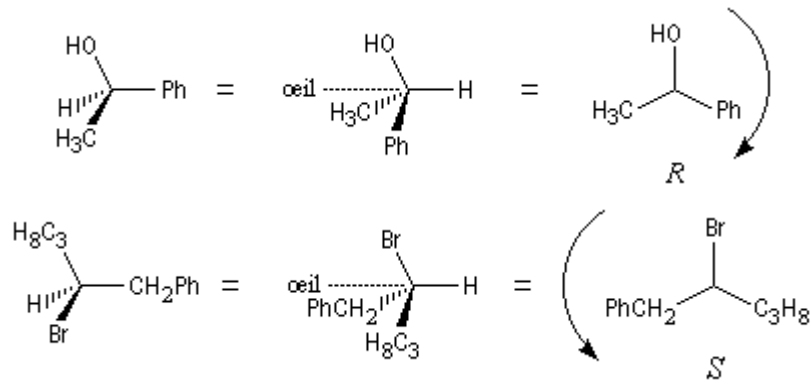


Les substituants défilent par priorité décroissante dans le sens des aiguilles d'une montre. La configuration absolue est *R* (rectus).

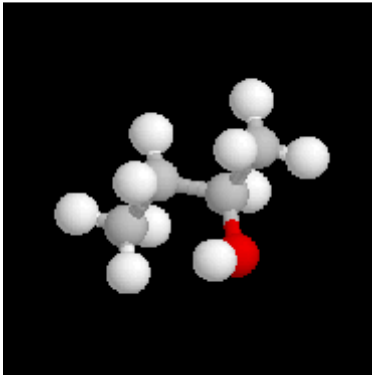


Les substituants défilent par priorité décroissante dans le sens inverse des aiguilles d'une montre. La configuration absolue est *S* (sinister).

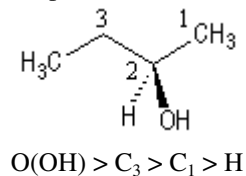
Voici quelques exemples.



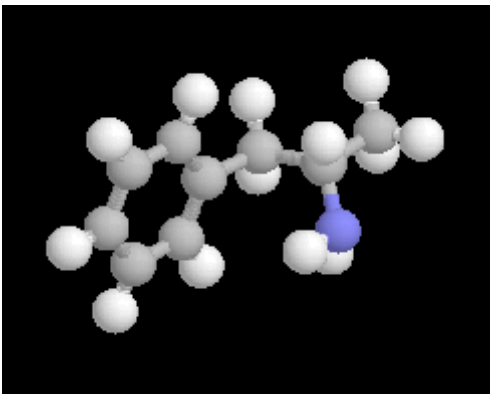
- molécule de (*2R*)-butan-2-ol



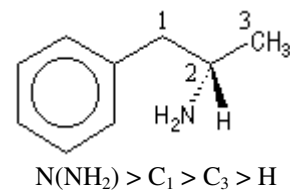
(*2R*)-butan-2-ol est représentée ci-contre.



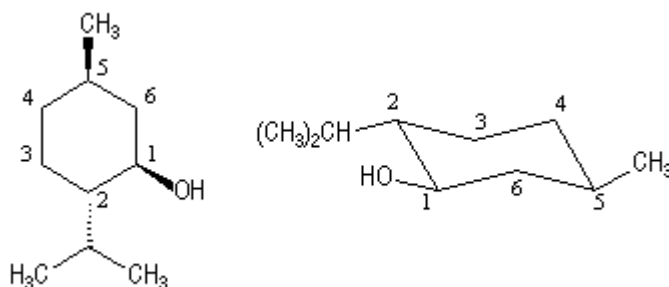
- (*2S*)-1-phényl-2-aminopropane



Le (*2S*)-1-phényl-2-aminopropane ou amphétamine est un composé qui possède une action stimulante sur le système nerveux central.



- le (-)-menthol est le (*1R, 2S, 5R*)-5-méthyl-2-isopropylcyclohexanol. Les configurations absolues des atomes asymétriques sont les suivantes :

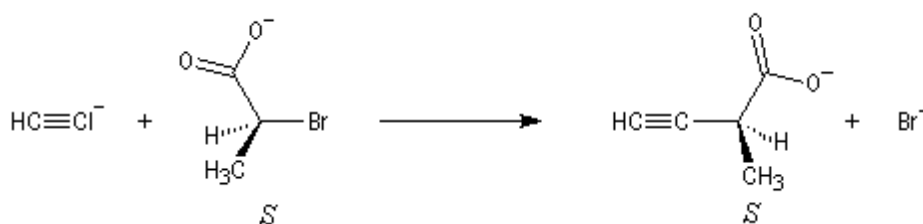


Atome	C ₁	C ₂	C ₅
Configuration absolue	R : OH > C ₂ > C ₆ > H	S : C ₁ > C(iPr) > C ₃ > H	R : C ₆ > C ₄ > C(CH ₃) > H

Configuration et configuration absolue

Le mot configuration désigne la disposition des atomes d'une entité moléculaire dans l'espace sans tenir compte des rotations autour des liaisons simples. La configuration absolue d'une structure dépend de sa configuration et des ordres de priorité des groupements selon les règles séquentielles de Cahn, Ingold et Prelog.

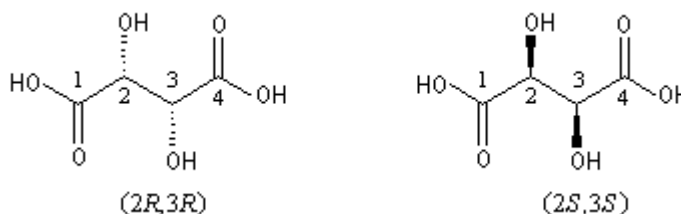
La réaction de substitution nucléophile bimoléculaire (S_N2) suivante s'accompagne d'une inversion de configuration du centre chiral appelée inversion de Walden. En revanche la configuration absolue de la molécule n'est pas modifiée.



Composé	substrat	produit
Ordres de priorité	Br > C(CO ₂ ⁻) > C(CH ₃) > H	C(CO ₂ ⁻) > C(CCH) > C(CH ₃) > H

Molécules possédant plusieurs centres chiraux

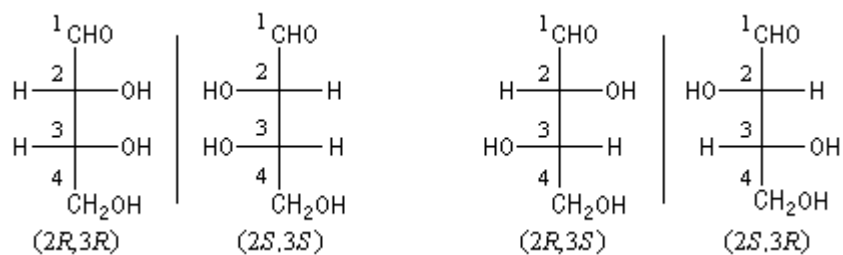
Lorsqu'une molécule possède plusieurs atomes de carbone asymétriques, on donne la configuration absolue de chacun d'eux. Les formules suivantes sont celles des acides tartriques ou (2*R*, 3*R*)-2,3-dihydroxybutane-1, 4-dioïque et (2*S*, 3*S*)-2,3-dihydroxybutane-1,4-dioïque énantiomères.



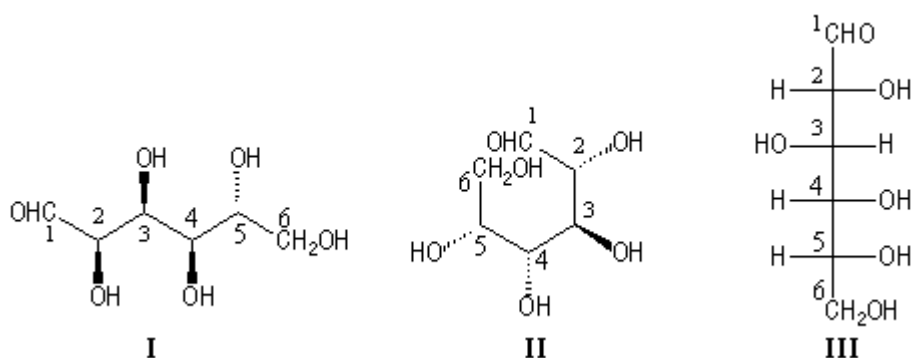
On peut déterminer les configurations absolues rapidement à partir des projections de Fischer en utilisant la méthode suivante. Les groupements sont classés suivant les règles séquentielles CIP. Deux cas peuvent se présenter :

- si le substituant de plus petite priorité est situé sur la verticale, on regarde le sens dans lequel défilent les trois autres substituants par priorité décroissante. Si ce sens est celui des aiguilles d'une montre, la configuration absolue est *R*. Dans le cas inverse, elle est *S* (on peut se rappeler que lorsque le substituant de plus petite priorité est sur la verticale la configuration lue est la véritable configuration) ;
- si le substituant de plus petite priorité est situé sur l'horizontale, on effectue une permutation avec un substituant sur la verticale, on applique la règle précédente et on inverse la configuration absolue. Plus simple, on inverse la configuration lue.

La projection de Fischer se prête bien à la représentation et à la classification des stéréoisomères dans la chimie des sucres. Le 2, 3, 4-trihydroxybutanal possède 2 atomes de carbone asymétriques. Il existe deux paires d'énantiomères représentés ci-dessous. Le premier couple est appelé *érythrose*. Le second est appelé *thréose*.



Le glucose naturel est le (2*R*, 3*S*, 4*R*, 5*R*)- 2, 3, 4, 5, 6-pentahydroxyhexanal. Il est représenté ci-dessous en utilisant successivement la représentation de Cram (I) et (II) et la projection de Fischer (III).

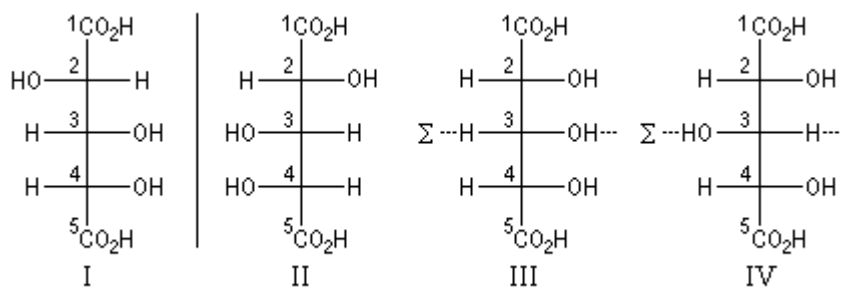


Remarque : en solution aqueuse, le glucose existe principalement sous forme d'hémiacétals cycliques, glucopyranose β et glucopyranose α essentiellement.

On pourra aussi examiner le cas des acides (2*R*)-2-hydroxypropanoïques et (2*S*)-2-hydroxypropanoïques (acides lactiques) ainsi que celui du (-)-menthol c'est à dire le (1*R*, 2*S*, 5*R*)-5-méthyl-2-isopropylcyclohexanol.

Pseudo-asymétrie

Il existe quatre stéréoisomères de la molécule d'acide 2, 3, 4-trihydroxypentanedioïque. Ces stéréoisomères peuvent être classés en un couple d'énantiomères et deux formes *méso* (existence d'un plan de symétrie Σ). Dans les stéréoisomères III et IV, l'atome C₃ est substitué par deux atomes de constitution identique mais de configuration absolue différente. Il est dit *pseudo-asymétrique*. Sa configuration absolue est notée en minuscule.



On utilise les règles supplémentaires suivantes :

- un substituant de configuration absolue *R* est prioritaire sur un substituant de configuration absolue *S* ;
- les couples (*R*, *R*) et (*S*, *S*) sont prioritaires sur les couples (*R*, *S*) et (*S*, *R*) ;
- une double liaison de configuration *Z* est prioritaire sur une double liaison de configuration *E*.

Dans l'exemple proposé, l'application de la première de ces règles conduit aux résultats suivants :

Molécule	I	II	III	IV
Configuration absolue	(2 <i>S</i> , 4 <i>S</i>)	(2 <i>R</i> , 4 <i>R</i>)	(2 <i>R</i> , 3 <i>r</i> , 4 <i>S</i>)	(2 <i>R</i> , 3 <i>s</i> , 4 <i>S</i>)

Dans les molécules I et II, l'interversion des groupes C₂ et C₄ ne modifie pas la configuration de l'atome C₃. Cet atome n'est donc pas asymétrique. En revanche, dans les molécules III et IV,

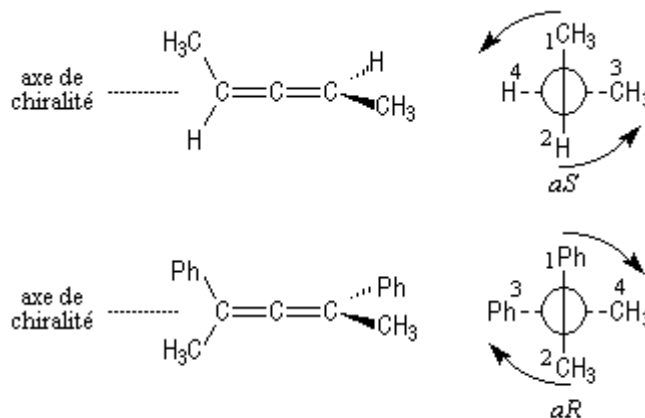
l'interversion des groupes C_2 et C_4 inverse la configuration absolue de l'atome C_3 et fait passer d'une forme *méso* à l'autre.

Nomenclature de la chiralité axiale

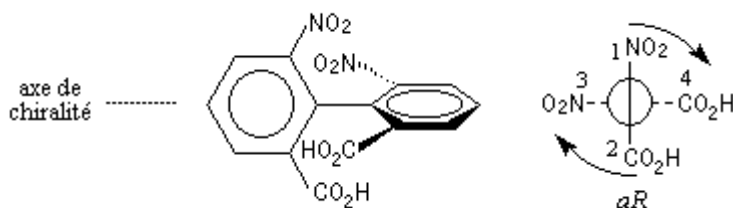
La molécule est observée selon l'axe de chiralité. On adopte les règles suivantes :

- les substituants en avant ont priorité sur ceux qui sont situés en arrière quelles que soient leurs natures respectives ;
- sur un même atome de carbone, les substituants sont classés selon les règles de priorité habituelles ;
- selon le sens de rotation dans lequel défilent les substituants on note aR ou aS .

Le résultat est indépendant de la façon dont est placée la molécule.



Cette nomenclature s'applique aux allènes, spirannes et atropisomères.



Configurations relatives

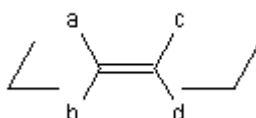
Définitions

On appelle configuration relative la configuration de tout groupe stéréogène par rapport à tout autre groupe stéréogène contenu dans la même entité moléculaire. À la différence de la configuration absolue, elle est inchangée par réflexion.

Configuration relative autour d'une double liaison

Les atomes de carbone et les atomes qui leur sont liés, engagés dans une double liaison constituent des groupes stéréogènes. Considérons le plan passant par les atomes de carbone de la double liaison et perpendiculaire au plan passant par les groupes qui lui sont liés. Ces groupes sont situés au dessus et au dessous de ce plan.

- les groupes portés par des atomes de carbone différents situés du même côté du plan sont en relation *cis* ;
- les groupes portés par des atomes de carbone différents situés de part et d'autre de ce plan sont en relation *trans*.



Relation	<i>cis</i>	<i>trans</i>
----------	------------	--------------

Groupes	a et c ; b et d	b et c ; a et d
---------	-----------------	-----------------

Les termes *cis* et *trans* sont relatifs et peuvent être ambigus lorsqu'on les utilise pour nommer une entité moléculaire.

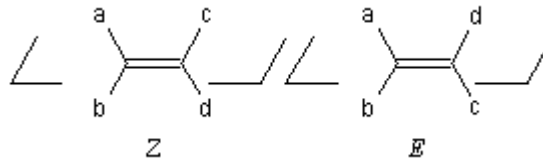
Stérodéscripteurs *Z* et *E*

Les groupes portés par chaque carbone sont classés par priorité décroissante en utilisant les règles séquentielles CIP. Supposons qu'on ait :

$a > b$ et $c > d$

Deux situations se présentent selon que les groupes prioritaires sont situés du même côté du plan passant par les atomes de carbone ou de part et d'autre de ce plan :

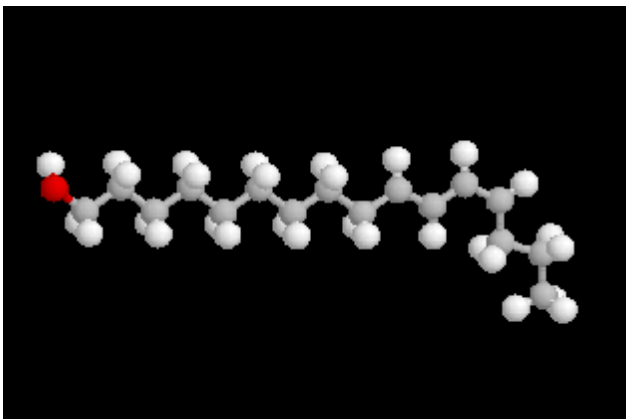
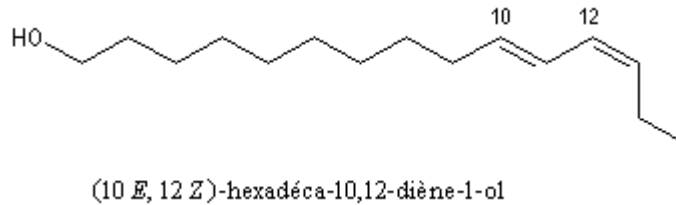
La première configuration est appelée *Z* (zusammen) la deuxième est appelée *E* (entgegen) ;



il existe deux stéréoisomères du but-2-ène :



le dessin suivant représente la molécule de (10*E*, 12*Z*)-hexadéca-10,12-diène-1-ol.



Le bombykol est une phéromone sexuelle du Bombyx du mûrier. La stéréochimie a été prouvée en comparant l'activité biologique des différents isomères, obtenus par synthèse avec celle du bombykol naturel. Il s'agit du (10*E*, 12*Z*)-Hexadécadiène-1-ol.

Configurations relatives de molécules possédant deux centres chiraux

Il s'agit de préciser la configuration relative d'un centre chiral par rapport à un autre centre chiral. Les stéréodéscripteurs utilisés sont *like* et *unlike*.

Couples	(<i>R</i> , <i>R</i>) et (<i>S</i> , <i>S</i>)	(<i>R</i> , <i>S</i>) et (<i>S</i> , <i>R</i>)
Notation	<i>R</i> * <i>R</i> * ou <i>like</i>	<i>R</i> * <i>S</i> * ou <i>unlike</i>

L'exemple ci-dessous concerne les isomères du 2, 3, 4-trihydroxybutanal.

Couples	 $(2R,3R)$ $(2S,3S)$	 $(2R,3S)$ $(2S,3R)$
Notations	<i>like</i>	<i>unlike</i>

Un autre exemple est celui des acides $(2R, 3R)$ et $(2S, 3S)$ tartriques qui forment un couple *like*. Il n'y a pas de couple *unlike* ici du fait de l'existence d'un composé méso.

Ces notations sont destinées à remplacer les notations *érythro*, *thréo* plus anciennes et dont l'utilisation n'est pas recommandée par l'UICPA.

Stérodéscripteurs *érythro* et *thréo*

Lorsqu'une molécule possède deux atomes de carbone asymétriques, il existe au maximum 4 stéréoisomères qu'on peut grouper en deux couples d'énantiomères, sauf dans le cas où il existe un composé méso achiral.

On distingue ces couples par les notations *érythro* et *thréo*. Cette ancienne nomenclature trouve son origine dans l'étude des stéréoisomères du 2, 3, 4-trihydroxybutanal. Ces sucres peuvent être regroupés en deux couples d'énantiomères appelés respectivement érythrose et thréose.

On s'intéresse aux groupes portés par les atomes asymétriques C_2 et C_3 . Les groupes sont classés selon les règles de priorité de Cahn, Ingold et Prelog. La molécule est observée en projection de Newman :

- les groupes défilent dans le même sens \rightarrow la configuration relative est *érythro* ;
- les groupes défilent dans des sens opposés \rightarrow la configuration relative est *thréo*.

L'exemple suivant concerne les stéréoisomères du 2-bromo-3-fluorobutane.

Couples		
Notations	<i>érythro</i>	<i>thréo</i>

Stérodéscripteurs *syn* et *anti*

La chaîne carbonée principale dessinée en zig-zag est inscrite dans un plan. Les substituants sont en dessous ou au dessus de ce plan.

- dans le composé *syn*, les substituants $-OH$ et $-R$ sont situés du même côté du plan ;
- dans le composé *anti*, les substituants $-OH$ et $-R$ sont situés de part et d'autre du plan.

<i>syn</i>	<i>syn</i>	<i>anti</i>	<i>anti</i>

La nomenclature recommandée par l'UICPA pour la description des configurations relatives fait intervenir les stéréodéscripteurs *like* et *unlike*. Cependant l'utilisation des stéréodéscripteurs *syn* et *anti* est très employée du fait de sa simplicité pour décrire la stéréochimie des adduits dans la condensation aldol.

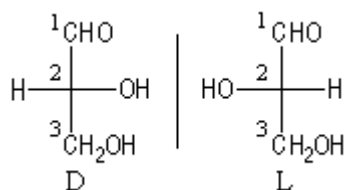
Nomenclature *D, L* de Fischer

Cas des sucres

La molécule est représentée en utilisant la projection de Fischer. On s'intéresse au groupe –OH situé sur le *dernier atome asymétrique*. Cet atome est donc différent selon le nombre d'atomes de la chaîne carbonée.

Projection du groupement –OH	à droite	à gauche
Série	<i>D</i>	<i>L</i>

Le (2*R*)-2-hydroxypropanal (2*R*-glycéraldéhyde) et son énantiomère le (2*S*)-2-hydroxypropanal (2*S*-glycéraldéhyde) sont représentés ci-dessous. Le seul atome de carbone asymétrique est l'atome 2. Le composé 2*R* appartient à la série *D*, tandis que le composé 2*S* appartient à la série *L*.



Pour les 2,3,4-trihydroxybutanals stéréoisomères (*érythrose* et *thréose*), il faut s'intéresser à la configuration du carbone 3. On a les résultats suivants :

Configuration absolue	(2 <i>R</i> , 3 <i>R</i>)	(2 <i>S</i> , 3 <i>S</i>)	(2 <i>R</i> , 3 <i>S</i>)	(2 <i>S</i> , 3 <i>R</i>)
Série	<i>D</i>	<i>L</i>	<i>L</i>	<i>D</i>

La stéréochimie de l'atome de carbone 5 montre que le glucose naturel appartient à la série *D*.

Origine de la nomenclature *D, L*

Deux composés énantiomères ont des pouvoirs rotatoires opposés. Faute de pouvoir déterminer la géométrie des deux glycéraldéhydes énantiomères, Fischer décida arbitrairement (il avait une chance sur deux de trouver le bon résultat) que le composé dextrogyre était celui représenté à gauche sur le dessin précédent et il lui attribua la configuration *D*. Du même coup, l'énantiomère lévogyre devait être le composé *L*.

Quand en 1951 J. M. Bijvoet détermina expérimentalement, par une méthode spéciale de diffraction des rayons X, la structure d'un dérivé de l'acide (+)- tartrique, on a pu connaître par corrélation de configuration celle du (+)- glycéraldéhyde. On constata que l'hypothèse qu'avait faite Fischer était la bonne.

Il n'existe cependant *aucune relation générale* entre la configuration *D* ou *L* d'une molécule et le signe (+) ou (–) du pouvoir rotatoire du composé. Certains composés appartenant à la série *D* sont lévogyres, d'autres de la série *L* sont dextrogyres (l'alanine naturelle par exemple).

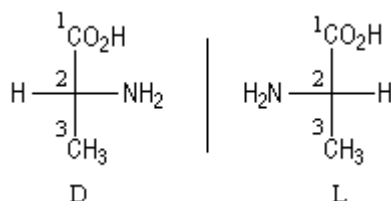
On peut se rappeler qu'un composé de configuration *D* possède un groupe OH qui se projette à *Droite* en projection de Fischer.

Cas des aminoacides

La molécule est représentée en projection de Fischer. On s'intéresse au groupe amino porté par le *premier atome de carbone asymétrique*.

Projection du groupement –NH ₂	à droite	à gauche
Série	<i>D</i>	<i>L</i>

L'alanine naturelle ou acide (2*S*)-2-aminopropanoïque est un aminoacide appartenant à la série *L*.

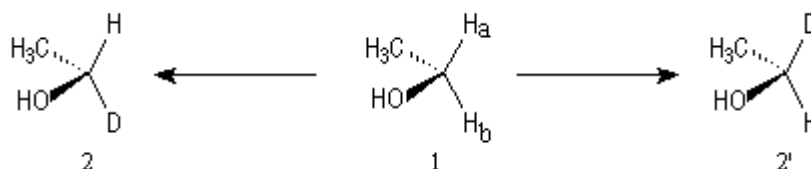


Il est préférable d'utiliser les règles CIP plus systématiques mais il faut connaître cette nomenclature en raison de l'abondante littérature existante.

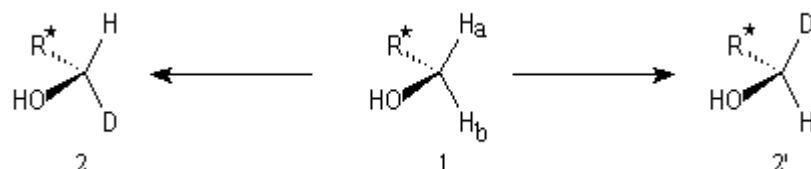
Prochiralité

Atomes prochiraux

Commençons par étudier l'exemple de la molécule d'éthanol **1**. Un observateur est capable de distinguer les atomes d'hydrogène H_a et H_b en repérant leur position par rapport aux autres atomes de la molécule c'est à dire en utilisant une référence *interne*. Cette observation peut être généralisée. Dans ce but, K. Mislow et M. Raban ont introduit un nouveau concept, celui de prochiralité. Remplaçons chaque atome d'hydrogène successivement par un atome de deutérium. Nous obtenons respectivement les molécules **2** et **2'** *énantiomères*. Nous dirons que les atomes H_a et H_b sont *énantiotopiques*.



Considérons à présent une molécule dans laquelle le groupe méthyle est remplacé par un groupe asymétrique noté R^* . Le remplacement des atomes H_a et H_b par un atome de deutérium conduit cette fois à deux molécules **2** et **2'** *diastéreo-isomères*. Les atomes H_a et H_b sont dits *diastéréotopiques*.

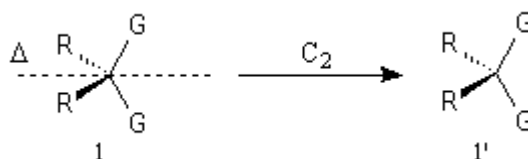


Groupes prochiraux et symétrie

On peut classer les groupes prochiraux en utilisant des critères de symétrie. Deux groupes *homotopiques* ou *équivalents* sont échangeables par une opération de rotation C_n autour d'un axe. Ils sont *stéréohétérotopiques* dans le cas contraire.

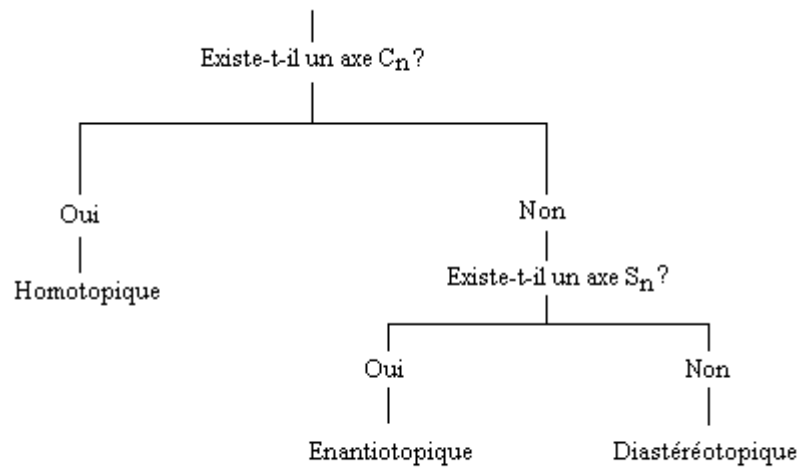
Effet d'une rotation C_n	superposables	non superposables
Nature des groupements	homotopiques	stéréohétérotopiques

Dans l'exemple suivant la molécule possède un axe de symétrie C_2 . La rotation de 180° autour de l'axe Δ échange les groupes G *homotopiques* :



Les groupes *stéréohétérotopiques* sont classés en deux sous-catégories : les groupes *énantiotopiques* sont échangeables par une opération de symétrie S_n , les groupes *diastéréotopiques* ne sont pas échangeables par une opération de symétrie.

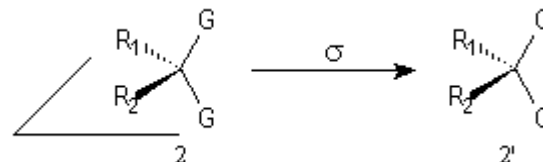
Effet d'une symétrie S_n	superposables	non superposables
Nature des groupements	énantiotopiques	diastéréotopiques



- Groupes énantiotopiques

Deux groupes énantiotopiques appartiennent à des environnements énantiomères. Autrement dit, ils sont identiques du point de vue de la constitution et situés dans des régions symétriques d'une entité moléculaire, apparentées l'une à l'autre par des éléments de symétrie qui peuvent être un plan de symétrie, un centre d'inversion ou un axe inverse de symétrie. Ils possèdent des déplacements chimiques égaux en spectroscopie de RMN (ils sont isochrones). Cependant un réactif chiral peut les distinguer et ils peuvent être distingués en RMN en présence d'un solvant chiral.

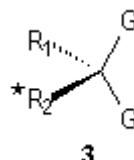
Exemple : la molécule suivante possède un *plan de symétrie*. Les groupes G sont échangeables par une opération de symétrie S_1 .



- Groupes diastéréotopiques

Des groupes diastéréotopiques sont identiques du point de vue de la constitution et situés dans des environnements diastéréo-isomères. Un réactif *achiral* peut les distinguer et leurs déplacements chimiques sont différents en RMN.

Exemple : un cas fréquent en pratique est celui dans lequel un groupe chiral interdit l'échange par symétrie des groupes G du fait de la présence d'un centre chiral R_2 .



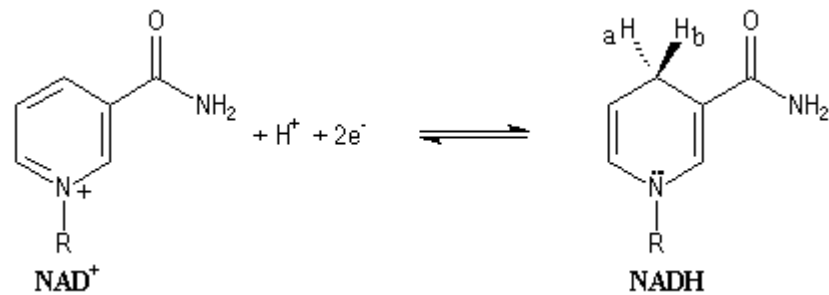
Nomenclature des groupes prochiraux

Rendons arbitrairement prioritaire l'un des groupes par rapport à l'autre et classons les groupes en utilisant les règles de Cahn, Ingold et Prelog. Deux cas peuvent se présenter :

- on obtient un atome de configuration absolue R -> le groupe est *pro-R* ;
- on obtient un atome de configuration absolue S -> le groupe est *pro-S*.

On obtient le même résultat si l'on choisit l'autre groupe comme étant prioritaire.

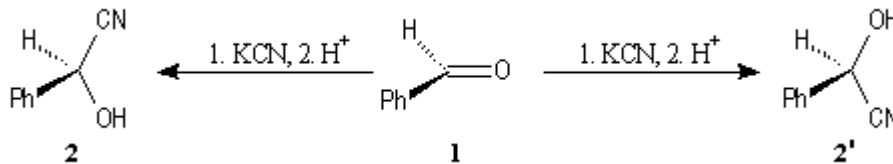
Les atomes d'hydrogène de la molécule de NADH sont prochiraux.



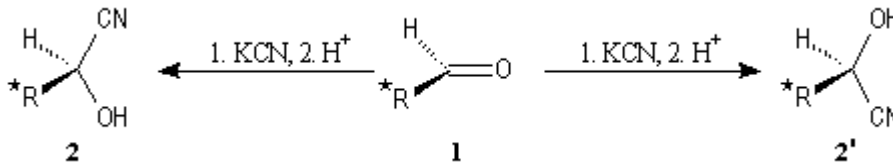
Atome	H _a	H _b
Séréodéscripéteur	<i>pro-S</i>	<i>pro-R</i>

Faces prochirales

Le concept de prochiralité peut être étendu aux atomes trigonaux dont l'environnement est localement plan. Raisonnons sur l'exemple du benzaldéhyde. L'addition de l'ion cyanure (groupe achiral) sur cette molécule, suivie d'une acidification prudente, peut impliquer l'une ou l'autre des faces du groupe carbonyle et conduire aux cyanhydrines **2** et **2'** énantiomères. On dit que les faces du groupe carbonyle sont *énantiotopiques*.



Dans la molécule suivante, le groupe phényle a été remplacé par un groupe chiral symbolisé par R*. L'addition d'ion cyanure suivie d'acidification, conduit cette fois à des produits *diastéreo-isomères*. On dit que les faces du carbonyle sont *diastérotopiques*.

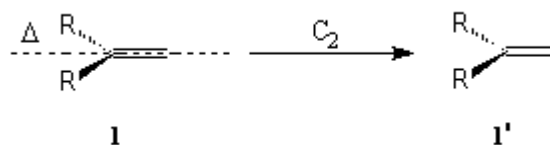


Faces prochirales et symétrie

Considérons à présent un atome de carbone impliqué dans une double liaison. Les liaisons qu'il développe appartiennent à un même plan. Ce dernier partage l'espace en deux parties. Comme pour les groupes prochiraux, on distingue trois cas :

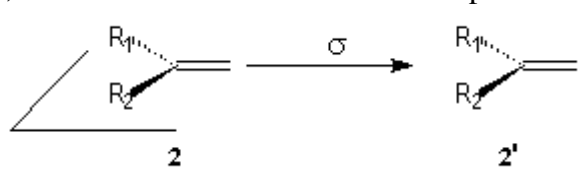
- Faces homotopique

Une opération de rotation C₂ permet de passer de l'une à l'autre. Un observateur ne peut les distinguer. Elles sont *parfaitement équivalentes*.



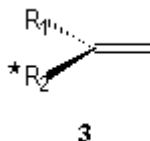
- Faces énantiotopiques

Elles se transforment dans une opération de symétrie plane. Un réactif achiral ne peut pas les distinguer. En revanche, un réactif chiral ou un observateur peuvent le faire.



- Faces diastéréotopiques

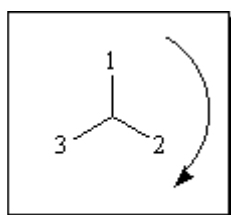
Aucune opération de symétrie ne permet de passer de l'une à l'autre. Dans l'exemple ci-dessous l'un des groupes est chiral ce qui rend les faces diastéréotopiques. Un réactif achiral peut les distinguer.



Nomenclature des faces prochirales

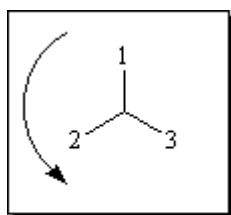
Une nomenclature des faces prochirales a été proposée K. R. Hanson. Elle est basée sur une généralisation des conventions CIP. Les groupes sont classés dans l'ordre des priorités décroissantes :

1 > 2 > 3



Face *re*

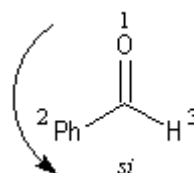
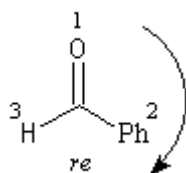
Pour un observateur situé devant la face étudiée, les substituents défilent par priorité décroissante dans le sens des aiguilles d'une montre. La face est *re* (rectus).



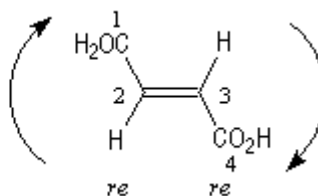
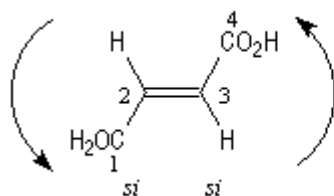
Face *si*

Pour un observateur situé devant la face étudiée, les substituents défilent par priorité décroissante dans le sens inverse des aiguilles d'une montre. La face est *si* (sinister).

Exemple 1 : benzaldéhyde



Exemple 2 : acide fumarique



Bibliographie

Ouvrages théoriques

- J. March - Advanced organic chemistry, Wiley Interscience.
- F. A. Carey, R.J. Sundberg - Advanced organic chemistry, 3^d edition (Plenum Press, 1990).
- H. Kagan - La stéréochimie organique (PUF, 1975).
- E. L. Eliel, S. H. Wilen, Stéréochimie des composés organiques (Tec et Doc).
- J. L. Pierre - Principes de stéréochimie organique statique (A. Colin, 1971).
- A. Kirmann, J. Cantacuzène, P. Duhamel - Chimie organique T 1 (A. Colin, 1971).
- K. Mislow - Introduction to stereochemistry (W. A Benjamin, New York, 1966).
- J. Jacques - La molécule et son double (Hachette, 1992).

V. Pellegrin - Les représentations graphiques bidimensionnelles des molécules en chimie organique (Bulletin de l'Union des Physiciens, février 1999).

Articles

R. S. Cahn, C. K. Ingold and V. Prelog, *Angew. Chem.* 78, 413-447 (1966), *Angew. Chem. Internat. Ed. Eng.* 5, 385-415, 511 (1966) ; et V. Prelog and G. Helmchen, *Angew. Chem.* 94, 614-631 (1982), *Angew. Chem. Internat. Ed. Eng.* 21, 567-583 (1982).

V. Prelog and G. Helmchen, *Angew. Chem.* 94, 614-631 (1982), *Angew. Chem. Internat. Ed. Eng.* 21, 567-583 (1982).

V. Prelog, D. Seebach, *L'actualité chimique*, juin-juillet (1983).

Liens

Glossary of terms used in physical organic chemistry IUPAC recommendations 1994.

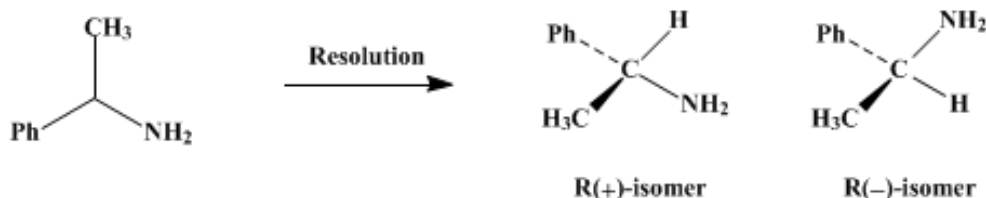
E. Fischer, *The Nobel Prize in Chemistry 1901*

Sir N. Haworth, *The Nobel Prize in Chemistry 1937*

R(+)- AND S(-)- α -PHENYLETHYLAMINE
[Benzylamine, α -methyl]

Submitted by Addison Ault¹

Checked by Martin Gall, Elia J. Racah, and Herbert O. House.



1. Procedure

A. (*S*)-(-)- α -Phenylethylamine. A mixture of 31.25 g. (0.208 mole) of (+)-tartaric acid and 450 ml. of methanol is placed in a 1-l. Erlenmeyer flask and heated to boiling. To the hot solution is added, cautiously to avoid foaming, 25.0 g. (26.2 ml., 0.206 mole) of racemic α -phenylethylamine (Note 1) and the resulting solution is allowed to cool. Since crystallization occurs slowly, the solution should be allowed to stand at room temperature for approximately 24 hours. The (-)-amine (+)-hydrogen tartrate salt separates as white prismatic crystals (Note 2). The product (18.1–19.3 g.) should be collected on a filter and washed with a small volume of methanol. The combined mother liquor and methanol washings should be concentrated to a volume of 175 ml. with a rotary evaporator. The resulting mixture is then heated to boiling, and the solution is allowed to cool and stand at room temperature for approximately 24 hours. In this way an additional crop (2.0–3.8 g.) of the (-)-amine (+)-hydrogen tartrate salt may be separated as white prisms (Note 2). The combined methanolic mother liquors and washings from these crystallizations are concentrated to dryness on a rotary evaporator. The crude residual salt is used for the preparation of the (+)-amine.

The combined crops of crude (-)-amine (+)-hydrogen tartrate are pulverized in a mortar and redissolved in 450–500 ml. of boiling methanol. The resulting hot solution is concentrated to 350 ml. (Note 3) and then allowed to cool and stand for 24 hours. After the initial crop (14.3–16.2 g.) of pure (-)-amine (+)-hydrogen tartrate has been collected as white prisms (Note 2) (m.p. 179–182° dec.), the mother liquors and washings are concentrated to 75 ml. and again allowed to stand for 24 hours. In this way a second crop (2.9–3.6 g.) of the pure (-)-amine salt is obtained. The total yield of the pure (-)-amine salt is 17.9–19.1 g. (64–68%).

A mixture of the pure (-)-amine salt (17.9–19.1 g.) and 90 ml. of water is treated with 15 ml. of aqueous 50% sodium hydroxide and the resulting mixture is shaken with four 75-ml. portions of ether. After the combined ether extracts have been washed with 50 ml. of saturated aqueous sodium chloride and dried over magnesium sulfate, the bulk of the ether is distilled from the mixture through a 30-cm. Vigreux column and the residual liquid is distilled under reduced pressure. The (-)-amine is collected as 6.9–7.2 g. (55–58%) of colorless liquid, b.p. 94–95° (28 mm.), n_D^{25} 1.5241–1.5244, $[\alpha]_D^{29}$ -39.4° (neat) (Note 4), (Note 5).

B. (*R*)-(+)- α -Phenylethylamine. The residual salts (approximately 35 g.) obtained by concentration of the methanolic mother liquors from the initial crystallization of the (-)-amine (+)-hydrogen tartrate are treated successively with 160 ml. of water and 25 ml. of aqueous 50% sodium hydroxide. After the resulting mixture has been extracted with ether, the extract is dried, concentrated, and distilled as previously described. The recovered amine amounts to 12.5–14.1 g. of colorless liquid, b.p. 79–80° (18 mm.), $[\alpha]_D^{28}$ +23.8 to +24.7° (neat). From the weight and specific rotation data for this amine sample and the reported² specific rotation, $[\alpha]_D^{25}$ +40.6° (neat), for the pure (+)-amine, the amount of excess (+)-amine present in the recovered amine sample is calculated. Typical values range from 0.06 to 0.07 mole of excess (+)-amine. A solution of this partially resolved amine in 90 ml. of 95% ethanol is heated to boiling and then treated with 180 ml. of an ethanolic solution containing a sufficient amount (0.03–0.035 mole) of concentrated sulfuric acid to convert the excess (+)-amine to its neutral sulfate salt (Note 6). The hot solution is allowed to cool to room temperature, and the crude (+)-amine sulfate which separates as white needles (7.8–9.3 g.)

is collected on a filter and washed with 95% ethanol. The combined ethanolic mother liquors and washings are concentrated and allowed to cool to separate a second crop (1.2–1.4 g.) of the crude (+)-amine sulfate. The combined crops of (+)-amine sulfate are dissolved in a minimum volume (about 45 ml. of hot water), and the resulting hot solution is diluted with acetone until it is just saturated at the boiling point. After the solution has been allowed to cool to room temperature, the pure (+)-amine sulfate which separates as white needles, m.p. 240–265° dec. (5.0–6.1 g.) is collected on a filter and washed with cold 95% ethanol. The combined mother liquors and washings are concentrated to dryness, and the residual solid is recrystallized from aqueous acetone to separate additional crops (2.6–2.8 g.) of the pure (+)-amine sulfate. The total yield of the pure amine sulfate is 7.8–8.9 g. (45–51% on the basis of the starting α -phenylethylamine).

A mixture of the pure (+)-amine sulfate (7.8–8.9 g.) and 40 ml. of water is treated with 6.0 ml. of aqueous 50% sodium hydroxide and the resulting mixture is shaken with four 75-ml. portions of ether. The combined ether extracts are washed with 50 ml. of saturated aqueous sodium chloride, dried over magnesium sulfate, and concentrated by distillation of the ether through a 30-cm. Vigreux column. The residual liquid is distilled under reduced pressure to separate 5.1–5.5 g. (41–44%) of the (+)-amine as a colorless liquid, b.p. 85–86° (21 mm.), n_D^{25} 1.5243–1.5248, $[\alpha]_D^{29}$ +39.7° (neat) (Note 7).

2. Notes

1. A practical grade of racemic α -phenylethylamine supplied by Eastman Organic Chemicals is satisfactory. However, if the racemic amine is highly discolored, distillation before use is recommended.
2. Sometimes a salt separates in the form of white needles. The (–)-amine recovered from these needlelike crystals is not optically pure; $[\alpha]_D^{25}$ –19° to –21° (neat). If the product separates either partially or completely as needlelike crystals during the crystallization, the mixture should be warmed until all the needlelike crystals have dissolved, and then the solution should be allowed to cool slowly. If possible, the solution should be seeded with the prismatic crystals. Separation of the prismatic and needlelike crystals can also be effected by taking advantage of the fact that the needles dissolve more rapidly than the prisms in warm methanol.
3. Because of the low rate of solution of the amine salt, the desired solution is obtained most rapidly by dissolving the salt in excess solvent and then concentrating the solution.
4. The literature value (d_{425} 0.9528)² for the density of α -phenylethylamine was used to calculate the specific rotation.
5. From the reported specific rotation value, $[\alpha]_D^{25}$ –40.14° (neat),³ $[\alpha]_D^{22}$ –40.3° (neat),⁴ the optical purity of this preparation is estimated to be 98%. The boiling point of this amine at atmospheric pressure is 186–187°.
6. For example, a 14.1-g. (0.116 mole) sample of amine, $[\alpha]_D^{28}$ +23.8° (neat), was estimated to contain 0.0676 mole of excess (+)-amine. Therefore 3.52 g. (0.0345 mole) of concentrated sulfuric acid was added.
7. From the reported specific rotation value, $[\alpha]_D^{25}$ +40.6° (neat),² the optical purity of this preparation is estimated to be 98%. The boiling point of this amine at atmospheric pressure is 186–187°.

3. Discussion

The method presented is based on the procedure of Theilaker and Winkler.⁴ It makes use of (+)-tartaric acid, an inexpensive and readily available material, as the resolving agent and provides optically pure samples of both enantiomers of α -phenylethylamine.

Some other methods of resolution include the use of *l*-malic acid [(+)-form],⁵ *l*- and *dl*-malic acids [(+)- and (–)-forms],⁶ *l*-malic acid and *d*-tartaric acids [(+)- and (–)-forms],⁷ *d*- α -bromocamphor- π -sulfonic acid [(–)-form],⁸ *l*-quinic and *d*-tartaric acids [(+)- and (–)-forms],⁹ 2,3,4,6-tetraacetyl-D-glucose [(+)-form],¹⁰ and barium (–)-bornyl sulfate [(+)- and (–)-forms].¹¹

The enantiomers of this amine are useful resolving agents. Some of the compounds which have been resolved with one of the optically active forms of α -phenylethylamine are: mandelic acid,¹² α -

methylmandelic acid,¹³ α -ethylmandelic acid,¹⁴ 2-phenylpropionic acid,¹⁵ 2-(*p*-nitrophenyl) propionic acid,¹⁶ 2,3-dichloro-2-methylpropionic acid,¹⁷ 2-phenylbutyric acid,¹⁵ 2-phenylvaleric acid,¹⁸ 2-phenylcaproic acid,¹⁸ α -methylhydrocinnamic acid,¹⁹ β -methylhydrocinnamic acid,²⁰ benzylsuccinic acid,²¹ N-formylphenylalanine,²² N-acetyl-3,5-dibromotyrosine,²³ N-acetyltryptophan,²⁴ 6,6'-dinitrodiphenic acid,²⁵ and 3-methylcyclohexanone and β -methylcinnamaldehyde, via the amine bisulfite complexes.²⁶

References and Notes

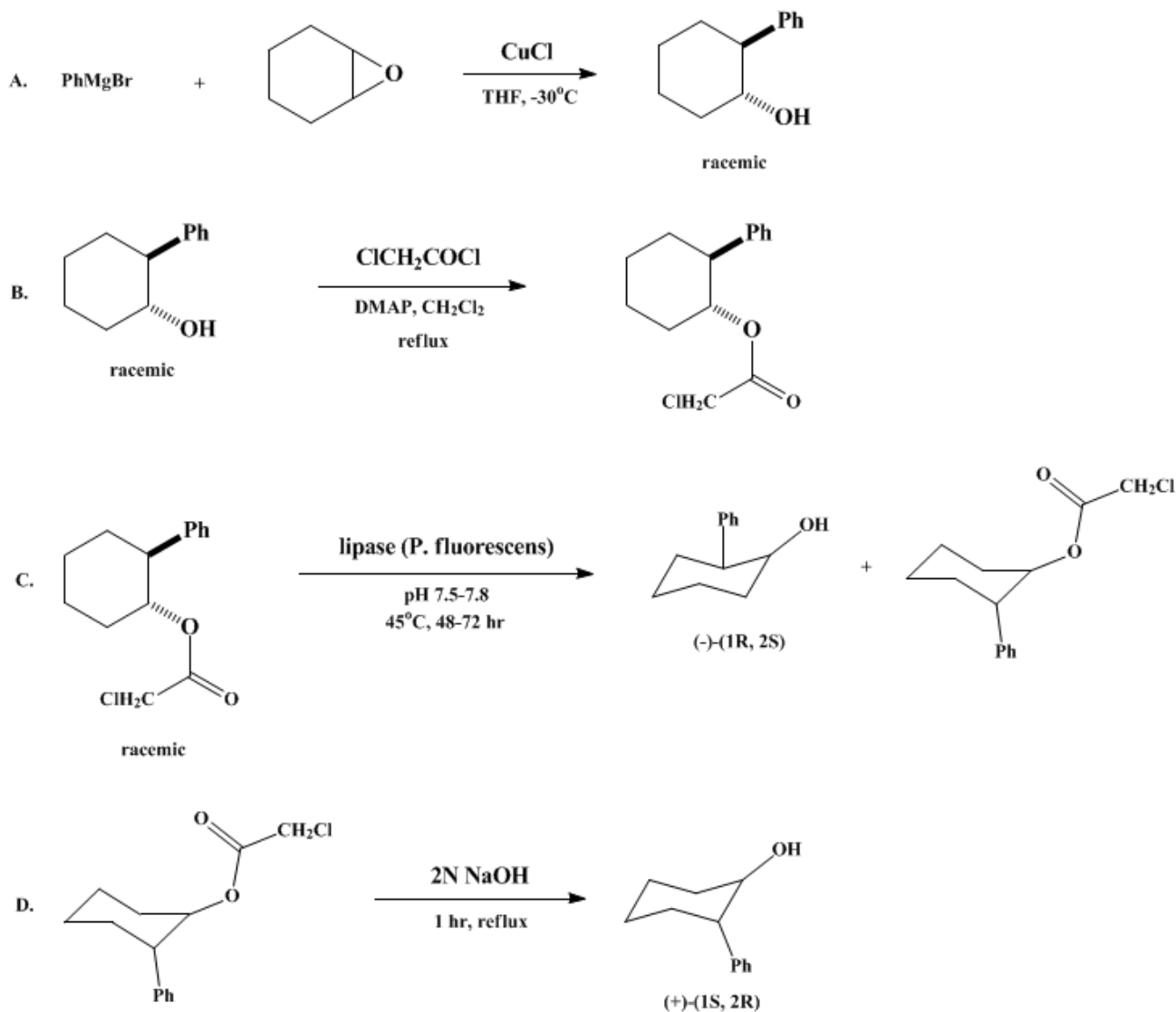
1. Department of Chemistry, Cornell College, Mount Vernon, Iowa.
2. A. C. Cope, C. R. Ganellin, H. W. Johnson, Jr., T. V. Van Auken, and H. J. S. Winkler, *J. Am. Chem. Soc.*, **85**, 3276 (1963).
3. R. D. Bach, Ph.D. Dissertation, Massachusetts Institute of Technology, 1967, pp. 35–38.
4. W. Theilacker and H. G. Winkler, *Ber.*, **87**, 690 (1954).
5. J. M. Loven, *J. Prakt. Chem.*, **72**, 307 (1905).
6. A. W. Ingersoll, *J. Am. Chem. Soc.*, **47**, 1168 (1925).
7. A. W. Ingersoll, *Org. Syntheses*, Coll. Vol. 2, 506 (1943).
8. A. E. Hunter and F. S. Kipping, *J. Chem. Soc.*, **83**, 1147 (1903). C. K. Ingold and C. L. Wilson, *J. Chem. Soc.*, 1493 (1933).
9. E. Andre and C. Vernier, *Compt. Rend.*, **193**, 1192 (1931).
10. B. Helferich and W. Portz, *Ber.*, **86**, 1034 (1953).
11. A. P. Terent'ev and U. M. Potapov, *Zh. Obshch. Khim.*, **26**, 1225 (1956) [*Chem. Abstr.*, **50**, 16709 (1956)].
12. L. Smith, *J. Prakt. Chem.*, **84**, 743 (1911); A. W. Ingersoll, S. H. Babcock, and F. B. Burns, *J. Am. Chem. Soc.*, **55**, 411 (1933).
13. L. Smith, *J. Prakt. Chem.*, **84**, 731 (1911).
14. L. Smith, *J. Prakt. Chem.*, **84**, 744 (1911).
15. K. Pettersson, *Arkiv Kemi*, **10**, 283 (1956–1957).
16. A. Fredga, *Arkiv Kemi*, **7**, 241 (1954–1955).
17. C. E. Glassick and W. E. Adcock, *Ind. Eng. Chem. Prod. Res. Develop.*, **3**, 14 (1964).
18. K. Pettersson and G. Willdeck, *Arkiv Kemi*, **9**, 333 (1956).
19. A. W. Schrecker, *J. Org. Chem.*, **22**, 33 (1957).
20. E. L. Eliel, P. H. Wilken, and F. T. Fang, *J. Org. Chem.*, **22**, 231 (1957).
21. A. Fredga, *Arkiv Kemi, Mineral. Geol.*, **26B**, No. 11 (1948) [*Chem. Abstr.*, **43**, 1747 (1949)].
22. L. R. Overby and A. W. Ingersoll, *J. Am. Chem. Soc.*, **73**, 3363 (1951).
23. H. D. DeWitt and A. W. Ingersoll, *J. Am. Chem. Soc.*, **73**, 5782 (1951).
24. L. R. Overby, *J. Org. Chem.*, **23**, 1393 (1958).
25. A. W. Ingersoll and J. R. Little, *J. Am. Chem. Soc.*, **56**, 2123 (1934).
26. R. Adams and J. D. Garber, *J. Am. Chem. Soc.*, **71**, 522 (1949).

LIPASE-CATALYZED KINETIC RESOLUTION OF ALCOHOLS VIA CHLOROACETATE ESTERS: (-)-(1*R*,2*S*)-*trans*-2-PHENYLCYCLOHEXANOL AND (+)-(1*S*,2*R*)-*trans*-2-PHENYLCYCLOHEXANOL

[Cyclohexanol, 2-phenyl-, (1*R*-*trans*)- and cyclohexanol, 2-phenyl-, (1*S*-*trans*)-]

Submitted by A. Schwartz¹, P. Madan¹, J. K. Whitesell², and R. M. Lawrence².

Checked by Robert E. Maleczka, Jr. and Leo A. Paquette.



1. Procedure

A. Racemic *trans*-2-phenylcyclohexanol. A 3-L, round-bottomed flask equipped with a mechanical stirrer, an addition funnel, a reflux condenser, and a nitrogen inlet is charged with 35.3 g (1.47 g-atom) of magnesium turnings (Note 1) and 170 mL of dry tetrahydrofuran (THF). To this stirred mixture a solution of 155 mL (1.47 mol) of bromobenzene (Note 2) in 250 mL of dry THF is added dropwise over a 1.5-hr period (Note 3) and (Note 4). After the addition of bromobenzene is complete, 1 L of dry THF is added. The solution is cooled to -30°C (dry ice–nitromethane slush bath) and 6.53 g (0.066 mol) of purified (Note 5) copper(I) chloride is added. The resulting mixture is stirred for 10 min, and then a solution of 101 mL (1.0 mol) of cyclohexene oxide (Note 6) in 100 mL of THF is added dropwise over a 1.5-hr period. On completion of the addition, the reaction mixture is allowed to warm to 0°C and stirred for 2 hr, then quenched by adding 500 mL of saturated ammonium sulfate $[(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4]$ solution (aqueous). The layers are separated and the organic layer is washed with 100 mL of saturated $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ (Note 7). The combined aqueous layers are extracted with ether, the organic layers are combined and dried over anhydrous MgSO_4 , and the solvent is removed via rotary evaporator

to give 175.5 g (99.6% crude) of the desired product as a light-yellow solid. The solid is recrystallized from pentane to give 142.3 g (80%), mp 55.5–57.0°C (lit.³ 57–58°C) (Note 8).

B. *Racemic trans-2-phenylcyclohexyl chloroacetate.* A 1-L, round-bottomed flask equipped with a magnetic stirrer and a condenser is charged with 100 g (0.567 mol) of racemic *trans-2-phenylcyclohexanol*, 50 mL (0.625 mol) of chloroacetyl chloride (Note 9), 300 mg (0.0025 mol) of 4-dimethylaminopyridine (DMAP) (Note 10), and 250 mL of dichloromethane. This mixture is rapidly stirred and heated at reflux for 6 hr. The mixture is cooled and a solution of 350 mL of saturated sodium bicarbonate is carefully added to the rapidly stirring mixture (Note 11). Stirring is maintained for 3 hr (Note 12). The organic layer is separated and dried over anhydrous potassium carbonate. After filtration the filtrate is concentrated on a rotary evaporator (30°C) to a dark-brown oil. This oil is distilled through a 2- or 4-in. column packed with glass beads to give, after collecting a small forerun (ca. 2 g), 135 g (94%) of racemic *trans-2-phenylcyclohexyl chloroacetate* as a colorless liquid, bp 118–122°C at 0.3 mm.

C. *(–)-(1R,2S)-trans-2-Phenylcyclohexanol.* A 500-mL, three-necked Morton flask (Note 13) equipped with a mechanical stirrer, a pH probe (connected to a pH controller, (Note 14)), and a base inlet (connected to a syringe pump regulated by the pH controller and a calibrated 250-mL reservoir (Note 15) of 1 *N* sodium hydroxide) is charged with 106.0 g (0.419 mol) of racemic *trans-2-phenylcyclohexyl chloroacetate*, 10 mL of pH 7 buffer (Note 16), and 90 mL of deionized water. This heterogeneous mixture is rapidly stirred and heated to between 45° and 50°C using a constant temperature bath. The pH is adjusted to 7.5 with 1 *N* sodium hydroxide and after a steady pH reading is achieved (Note 17), 1 g of lipase (*P. fluorescens*, (Note 18)) is added. Immediately 1 *N* sodium hydroxide begins to flow into the reaction mixture as the pH begins to drop (indicating hydrolysis of the chloroacetate). The pH controller regulates the addition of base so as to maintain the pH between 7.5 and 7.8. After 2 hr, an additional 1.5 g of lipase is added to the reaction mixture and the rate of hydrolysis becomes noticeably faster (Note 19). After 45 hr, ca. 200 mL (~95% of theory) of 1 *N* sodium hydroxide has been added and the rate of hydrolysis has become very slow. After ca. 50 hr, 210 mL of 1 *N* sodium hydroxide (0.21 mol, 100% of theory) has been added to the mixture and the rate of base addition has nearly stopped (Note 20). The mixture is cooled to room temperature and extracted with three 200-mL portions of ether. The organic layer is filtered through a small pad of Celite to remove traces of enzyme emulsion and the Celite is rinsed with three 100-mL portions of ether. The combined organic layers are dried over anhydrous sodium sulfate and after filtration are concentrated on a rotary evaporator (35°C) and finally dried at 0.5 mm for 1 hr to give 93 g of a colorless oil. Fractional crystallization from 100 mL of petroleum ether (30–60°C) at –20°C (freezer) overnight affords 19.8 g (53.5% of theory, (Note 21)) of *(–)-(1R,2S)-trans-2-phenylcyclohexanol* as colorless needles, mp 63–65°C, $[\alpha]_{D25} -54.3^\circ$ (methanol, *c* 18). An additional 15.8 g of the *(–)* alcohol is obtained by chromatography of the mother liquors (*vide infra*) to afford a total of 35.6 g (96.2% of theory, (Note 21) and (Note 22)).

The mother liquors are concentrated on a rotary evaporator (35°C) to give a colorless oil that is redissolved in 100 mL of hexanes and poured onto a 250-g pad of silica gel (Note 23) contained in a 500-mL sintered-glass funnel, preequilibrated with hexanes. Using this simple silica pad, 100-mL fractions are collected, diluting first with 1 L of hexanes, followed by 3 L of 9:1 hexanes: ethyl acetate, and finally with 600 mL of ethyl acetate. After TLC analysis of the eluants (Note 24), fractions 3–18 are combined and concentrated initially on a rotary evaporator (40°C) and finally dried at 0.5 mm to afford 52.0 (98% of theory) of *(–)-(1S,2R)-trans-2-phenylcyclohexyl chloroacetate* as a colorless oil, $[\alpha]_{D25} -14.3^\circ$ (benzene, *c* 10). Fractions 20–28 are combined and concentrated as above to afford 15.8 g of the *(–)-(1R,2S)-trans-2-phenylcyclohexanol*, mp 62–65°C, $[\alpha]_{D25} -54.9^\circ$ (methanol, *c* 2.1).

D. *(+)-(1S,2R)-trans-2-Phenylcyclohexanol.* A 500-mL, round-bottomed flask is charged with a mixture of 52.0 g (0.206 mol) of *(–)-(1S,2R)-trans-2-phenylcyclohexyl chloroacetate*, 250 mL of 2 *N* sodium hydroxide, and 100 mL of methanol and then stirred at reflux for 3 hr. TLC analysis (Note 24) indicates complete reaction. The mixture is cooled to room temperature, adjusted to pH 7 with ca. 35 mL of 3 *N* sulfuric acid and poured into 500 mL of water. The mixture is extracted with two 150-mL portions of dichloromethane and the organic layer is dried over anhydrous sodium sulfate and concentrated on a rotary evaporator (35°C) to afford 37.0 g of a colorless solid. Recrystallization from 100 mL of petroleum ether (30–60°C) at –20°C gives in two crops, 35.8 g (96% of theory) of *(+)-(1S,2R)-trans-2-phenylcyclohexanol* as colorless needles, mp 60–62°C, $[\alpha]_{D25} + 52.8^\circ$ (methanol, *c* 5.4) (Note 25).

2. Notes

1. Magnesium turnings were purchased from Aldrich Chemical Company, Inc.
2. Bromobenzene was purchased from Fisher Scientific and used without further purification.
3. A small amount of 1,2-dibromoethane was used to initiate the reaction.
4. An ice bath was used to control the reaction temperature during Grignard formation.
5. Copper(I) chloride was purified via the procedure in *Inorganic Syntheses*.⁴
6. Cyclohexene oxide was purchased from Aldrich Chemical Company, Inc. and used without further purification.
7. The organic layer was washed until the aqueous layer no longer turned blue.
8. The spectral properties of the product are as follows: ¹H NMR (300 MHz) δ : 1.25–1.53 (bm, 4 H), 1.62 (s, 1 H), 1.76 (m, 1 H), 1.84 (m, 2 H), 2.11 (m, 1 H), 2.42 (ddd, 1 H, $J = 16.5, 10.8, 5.4$), 3.64 (ddd, 1 H, $J = 10.8, 10.8, 5.4$), 7.17–7.35 (m, 5 H); ¹³C NMR (90 MHz) δ : 25.1 (t), 26.1 (t), 33.5 (t), 34.7 (t), 53.0 (d), 74.0 (d), 126.4 (d), 127.9 (d), 128.4 (d), 143.8 (s); IR cm^{-1} : 3592, 3461, 2941, 2863, 1604, 1497, 1451; MS 176 (M^+), 158, 143, 130, 117, 104, 91 (base).
9. Chloroacetyl chloride (99%) was purchased from Fluka and used without further purification.
10. 4-Dimethylaminopyridine was purchased from the Aldrich Chemical Company, Inc., and used without further purification.
11. Rapid addition of the bicarbonate solution may result in uncontrollable foaming.
12. Excess chloroacetyl chloride was slowly hydrolyzed to chloroacetic acid, which was neutralized.
13. A creased or Morton flask was preferable as the rate of hydrolysis of the chloroacetate increases with efficient agitation.
14. The pH controller used was a Horizon Model 5997 available from Cole-Parmer Instrument Co.
15. A 250-mL graduated cylinder, used as a reservoir, was capped with a septum through which base-stable, 1/32-in.-i.d. tubing was run and connected to a peristaltic pump.
16. Fisher pH 7 buffer was used from the bottle as purchased.
17. Traces of chloroacetyl chloride are hydrolyzed to produce chloroacetic acid, producing a fluctuation in pH that will settle down within 5 min.
18. The lipase used was isolated from *Pseudomonas fluorescens* and was commercially available from Amano International Enzyme Co., Inc. (Troy, VA) as a powder, specific activity 32,000 units/g (P-30).
19. The rate enhancement was manifested by a more rapid base uptake.
20. If the hydrolysis was allowed to proceed, small additions of base (≤ 0.1 mL) occurred every 30 min or so.
21. If the hydrolysis was taken to 50% completion, the theoretical yield of each alcohol isomer was 36.96 g.
22. The (–)-(1*R*,2*S*) alcohol had an enantiomeric ratio of (–) : (+) 99.2 : 0.8 corresponding to an enantiomeric excess (ee) of 98.4%. This determination resulted from GC analysis (50-m \times 0.25-mm capillary column, OV-17 on fused silica, 250°C) of the α -methoxy- α -trifluoromethylphenylacetate (MTPA ester). The checkers determined the enantiomeric ratio to be 98.6 : 1.4 (97.2% ee) by ¹H NMR analysis at 300 MHz of the MTPA ester that was prepared as follows. The sample alcohol (0.1 mmol) was placed in a vial along with a solution of (+)- α -methoxy- α -trifluoromethylphenylacetyl chloride (0.15 mmol) in 1 mL of dichloromethane, triethylamine (0.15 mmol), and a crystal of 4-dimethylaminopyridine, and stirred at room temperature overnight. The excess acid chloride was treated with dimethylaminopropylamine (0.1 mmol). The MTPA ester was isolated in pure form after passing the mixture through a 5-g plug of silica gel and elution with 4 : 1 hexanes : ethyl acetate.
23. The silica gel used was 70–230 mesh as purchased from E. Merck.
24. TLC was run on 10 \times 20-mm silica plates (E. Merck): TLC solvent was 4 : 1 hexanes : ethyl acetate; visualization was with 5% (NH₄)₂MoO₄ in 10% aqueous sulfuric acid, with heat. In the event that any mixed fractions are obtained, these are combined and evaporated, and the residue is rechromatographed in the same manner.
25. By GC analysis of (+)-MTPA esters (see (Note 22)), an enantiomeric ratio of (+) : (–) 96.5 : 3.5, corresponding to 93% ee, was determined.

3. Discussion

The use of chiral auxiliaries to impart dissymmetry has become a powerful tool for controlling the stereochemical outcome of chemical transformations. Many of these auxiliaries have been drawn from the chiral pool of natural materials. While high levels of asymmetric induction have been achieved in many cases,

none of these natural products has emerged as a general agent, in part because typically only one enantiomer of the auxiliary is readily available.

The procedure described here provides ready access to both the (+) and (-) antipodes of *trans*-2-phenylcyclohexanol, a useful chiral auxiliary in ene reactions of its glyoxylate ester⁵ and its *N*-sulfinylcarbamate,⁶ as well as in cycloaddition reactions of dienes with the *N*-sulfinylcarbamate,⁷ and olefins with ketenes.⁸ This simple auxiliary appears to retain⁵ many of the features of 8-phenylmenthol,⁹ a powerful agent difficult to prepare on a large scale.¹⁰ A modest-scale procedure for 8-phenylmenthol is included in this volume.¹¹

Optically pure *trans*-2-phenylcyclohexanol can also be prepared by resolution of the phthalate esters using brucine to obtain the (+)-alcohol and strychnine to obtain the (-)-alcohol (after basic hydrolysis of their respective salts).¹² Enzyme-catalyzed kinetic resolution of the acetate esters using pig liver esterase⁵ and pig liver acetone powder³ has been used to prepare both enantiomers of this chiral auxiliary. The hydroboration of 1-phenylcyclohexene with isopinocampheylborane has been reported to give the chiral auxiliary in 97% enantiomeric excess.¹³

Racemic *trans*-2-phenylcyclohexanol has previously been prepared in a yield comparable to that realized in this procedure via copper-catalyzed phenyl Grignard addition to cyclohexene oxide using the more expensive copper(I) oxide.¹⁴

This preparation is referenced from:

- Org. Syn. Coll. Vol. 8, 258
- Org. Syn. Coll. Vol. 10, 603

References and Notes

1. Chemistry Research Department, Hoffmann-La Roche, Inc., Nutley, NJ 07110.
2. Department of Chemistry, University of Texas at Austin, Austin, TX 78712.
3. Whitesell, J. K.; Lawrence, R. M. *Chimia* **1986**, *40*, 318.
4. Keller, R. N.; Wycoff, H. D. *Inorg. Synth.* **1946**, *2*, 1.
5. Whitesell, J. K.; Chen, H. H.; Lawrence, R. M. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 4663.
6. Whitesell, J. K.; Carpenter, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 2839.
7. Whitesell, J. K.; James, D.; Carpenter, J. F. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1985**, 1449.
8. Greene, A. E.; Charbonnier, F.; Luche, M.-J.; Moyano, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 4752.
9. Corey, E. J.; Ensley, H. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 6908.
10. Whitesell, J. K.; Liu, C.-L.; Buchanan, C. M.; Chen, H.-H.; Minton, M. A. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 551.
11. Ort, O. *Org. Synth., Coll. Vol. VIII* **1993**, 522.
12. Verbit, L.; Price, H. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 5143.
13. Brown, H. C.; Prasad, J. V. N. V.; Gupta, A. K.; Bakshi, R. K. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 310; Brown, H. C.; Jadhav, P. K.; Mandal, A. K. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 5074.
14. Huynh, C.; Derguini-Boumechal, F.; Linstrumelle, G. *Tetrahedron Lett.* **1979**, 1503.

¹H-NMR determination of the enantiomeric excess of the antiarrhythmic drug Mexiletine by using mandelic acid analogues as chiral solvating agents

Giuseppe Carbonara, Alessia Carocci, Giuseppe Fracchiolla, Carlo Franchini, Giovanni Lentini, Fulvio Loiodice,* and Paolo Tortorella

Dipartimento Farmaco-Chimico, Università degli Studi di Bari, via E. Orabona 4,
70125 Bari, Italy

E-mail: floiodice@farmchim.uniba.it

In honour of Professor Vincenzo Tortorella in the occasion of his “Fuori Ruolo” status

Abstract

Several optically active mandelic acid analogues were shown to allow a direct ¹H-NMR determination of the enantiomeric composition of Mexiletine [1-(2,6-dimethylphenoxy)-2-propanamine], a chiral, orally effective antiarrhythmic agent, and some of its derivatives. Excellent results were obtained with few milligram samples, at room temperature in CDCl₃, without the need of deconvolution software, and regardless of the instrument used (200 or 300 MHz).

Keywords: Mexiletine, 2-phenoxyphenylacetic acid, ¹H-NMR analyses, Chiral Solvating Agent.

Introduction

Mexiletine (**1a**, Figure 1) is a chiral therapeutically relevant compound, clinically used as an antiarrhythmic,¹ antimyotonic,² and analgesic agent,³ in its racemic form. However, several lines of evidence have shown that the (-)-(R) enantiomer is the eutomer,⁴ while the distomer is the major responsible for mexiletine adverse side effects.^{4f,5}

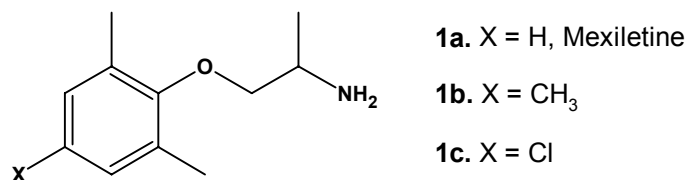


Figure 1.

As part of a study aimed at the discovery of new antimyotonic agents,^{4d,6} in the last decade we have been developing both classical resolution and 'chiral pool' synthetic methods to obtain optically active, highly enriched **1a** enantiomers.⁷ Hence, we needed an efficient and facile way to assess the ee of our products. A plethora of chromatographic and electrophoretic methods have been applied to **1a** enantiomers analysis in the last two decades and the list reported in Table 1, though comprehensive, is far from exhaustive.

Table 1. High-performance liquid chromatography (HPLC), gas chromatography (GC), and capillary electrophoresis (CE) based methods applied to **1a** ee evaluation

Entry	Method	Chiral selector ^a	References
1	HPLC	A: D214N ^b	8
2	HPLC	A: Cellulose tris(3,5-dimethylphenylcarbamate)	7b, ^c 9
3	HPLC	B: <i>N</i> -Acetyl-L-Cysteine/ <i>o</i> -phthalaldehyde	10–12
4	HPLC	B: (<i>S</i>)-1-(1-Naphthyl)ethyl isocyanate	13
5	HPLC	A: Crownpak CR(+) ^d	14
6	HPLC	B: (<i>S</i>)-2-(6-Methoxy-2-naphthyl)-1-propyl chloroformate	15
7	HPLC	A: Amylose tris(3,5-dimethylcarbamate)	16, 17 ^c
8	HPLC	B: (<i>R</i>)- α -Methoxy- α -(trifluoromethyl)phenylacetic acid	18
9	HPLC	A: Cellulose tris(4-methylbenzoate)	11 ^f
10	HPLC	B: 4-(6-Methoxy-2-naphthyl)-2-butyl chloroformate	19
11	HPLC	A: Cellobiohydrolase II	20
12	HPLC	A: Phenylcarbamylated β -cyclodextrin	21 ^g
13	HPLC	B:(1 <i>S</i> - <i>trans</i>)- <i>N</i> -(2-Isothiocyanatocyclohexyl)-2,2-dimethylpropanamide	22
14	HPLC	A: (<i>R</i>)-Phenylglycine	23, ^h 24 ^f
15	HPLC	B: 2,3,4,6-Tetra- <i>O</i> -acetyl-1-thio- β -D-glucopyranoside/ <i>o</i> -phthalaldehyde	12
16	HPLC	B: (–)-Menthyl chloroformate	25
17	HPLC	B: 2,3,4,6-Tetra- <i>O</i> -acetyl- β -D-glucopyranosyl isothiocyanate	4a, 26, 27
18	HPLC	A: (<i>R</i>)-3,5-Dinitrobenzoylphenylglycine	28 ^f , 29 ^l , 30 ^l
19	HPLC	A: 3,4,6-Tribenzoyl-2-benzoylamino-2-deoxy-D-glucose	31 ⁱ
20	HPLC	B: <i>N</i> -[(2-Naphthalene)sulphonyl]-L-prolyl isocyanate	32
21	HPLC	B: <i>N</i> -[(2-Naphthalene)sulphonyl]-L-prolyl azide	32
22	HPLC	B: (<i>R</i>)- α -Methylbenzyl isothiocyanate	27
23	HPLC	B: (<i>R</i>)-1-(2-Naphthyl)ethyl isothiocyanate	27
24	HPLC	B: (<i>S</i>)-Flunoxaprofen isocyanate	33
25	HPLC	B: (<i>S</i>)- α -methoxybenzyl isocyanate	34
26	HPLC	A: <i>N</i> -(2-naphthyl)-D-alanine	35 ^m
27	HPLC	B: <i>N</i> -(<i>p</i> -toluenesulphonyl)prolyl isocyanate	36
28	GC	B: (<i>S</i>)- <i>N</i> -Trifluoroacetylprolyl chloride	37, 38
29	GC	B: (<i>S</i>)- <i>N</i> -Heptafluorobutyrylprolyl chloride	37b
30	GC	A: Heptakis(6- <i>O</i> - <i>tert</i> -butyldimethylsilyl-2,3-di- <i>O</i> -methyl)- β -cyclodextrin	39

31	GC	A: Heptakis(3- <i>O</i> -acetyl-2,6-di- <i>O</i> -pentyl)- β -cyclodextrin	40 ^a
32	CE	C: L-Glutamine	41
33	CE	C: L-Aspartic acid	42
34	CE	C: 3- <i>O</i> -Phenylcarbamoyl- β -cyclodextrin	43
35	CE	C: 2-Hydroxypropyl- β -cyclodextrin	44, 45
36	CE	C: Heptakis(2,3,6-tri- <i>O</i> -methyl)- β -cyclodextrin	45, 46
37	CE	C: (+)-18-Crown-6 tetracarboxylic acid	14
38	CE	C: α_1 -Acid glycoprotein	47
39	CE	C: Tetrasulphobutyl- <i>O</i> - β -cyclodextrin	45
40	CE	C: Sulphated cyclodextrins	48
41	CE	C: L-Leucine	49

^aA: bonded on the stationary phase; B: used as a chiral derivatizing agent; C: used as a soluble chiral selector. ^b Immobilized mutant form of cellobiohydrolase I. ^cOn the *N*-Ac derivatives. ^dHydrophobic chiral crown ether coated on ODS-silica. ^eOn the derivatives obtained by treatment with *o*-phthalaldehyde. ^fOn the *N*-(2-naphthoyl) derivatives. ^gOn the *N*-(7-nitro-2,1,3-benzoxadiazol-4-yl) derivatives. ^hOn the *N*-(2-anthroyl) derivatives. ⁱOn either the *N*-(3,5-dinitrobenzoyl) or benzoyl derivatives. ^lOn the 1-naphthylaminocarbonyl derivatives. ^mOn the *N*-(2,4,6-trinitro)benzenesulphonyl derivatives. ⁿOn the *N*-trifluoroacetyl derivatives.

Several reported chromatographic methods are indirect (B-type chiral selector entries in Table 1): they require prior derivatization with a chiral reagent of (high) known ee and must avoid both racemization of reagent and substrate, and epimerization of diastereomeric products; the absence of fractionation effects, kinetic resolution, differences in detecting the diastereomeric products, and CDRs optically active contaminants should also be verified.⁵⁰ On the other hand, most of the direct methods (chromatographic methods using A-type chiral selectors in Table 1), i. e. methods based on the use of a chiral stationary phase (CSP), require sample derivatizations with achiral reagents (see legend in Table 1). Finally, capillary electrophoresis (CE) methods do not require any prior derivatization step but a number of experimental factors^{45,46,51} constitute a *Damoclis gladium* hanging over reproducibility and repeatability. The most is that some of the involved experimental aspects may also be unknown a priori: for example, the composition of the most widely used CE chiral additives, i. e. the commercially available functionalized β -cyclodextrins, may considerably vary depending on the vendor and thus unforeseeably alter the results of the analyses.⁵² Consequently, we turned our attention to ¹H-NMR spectroscopy methods based on diastereomeric complex formation between chiral amines and either chiral lanthanide shift reagents (CLSRs)⁵³ or chiral solvating agents (CSAs):⁵⁴ generally differences in the resonance signals from each enantiomer are observed and the relative area may be easily utilized to derive ee, provided that sufficient resolution of signals is obtained. However, only few examples of ¹H-NMR methods devoted to **1a** ee determination are found in the literature, and the reported applications were tainted with some drawbacks. The use of CLSRs is normally

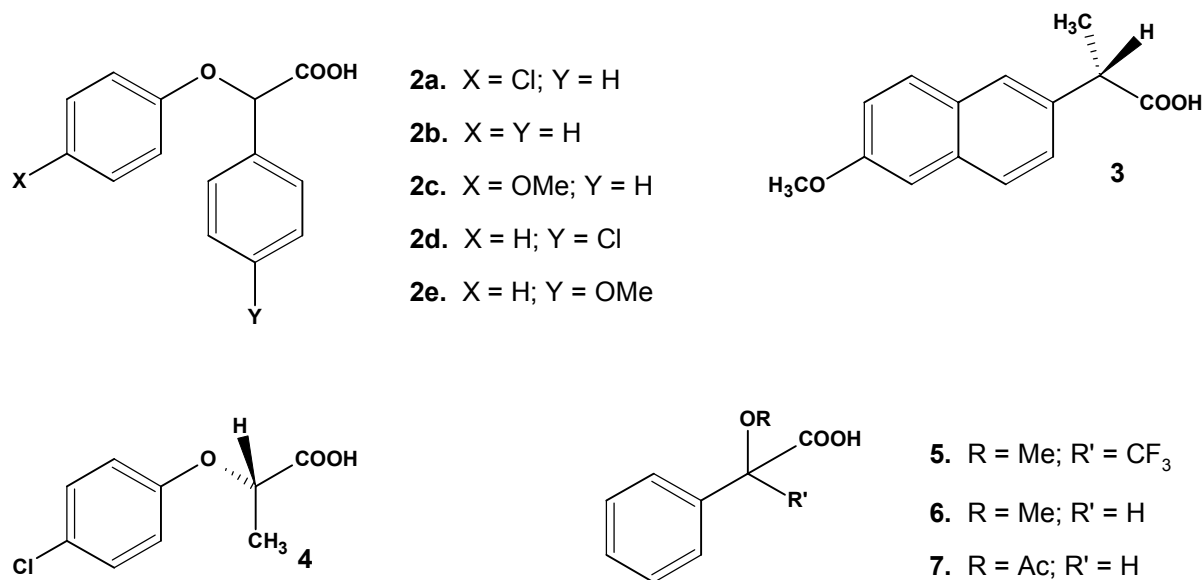
accompanied by broadening of signals, which is generally more severe at high fields and discourages the use of more sensitive high field FT spectrometers.^{54a} Indeed, the two methods based on CLSRs found in the literature needed either previous N-acetylation of **1a**^{7a} (in order to observe the CH₃CO singlet non-equivalence in a relatively clean region of the spectrum, on a 200 MHz instrument) or relatively high quantities of the analyte (40–60 mg, on a 60 MHz instrument).⁵⁵ On the other hand, the magnitude of the chemical-shift differences ($\Delta\delta$) between corresponding protons of enantiomers observed using CSAs is normally small. In fact, the only published method usefully applied to **1a** ee determination utilized (–)-(R)-2,2,2-trifluoro-1-(9-anthryl)ethanol (TFAE) as the CSA but needed the ancillary technique of spectral deconvolution of the CH₃CH doublet signals, which were not baseline resolved.⁵⁶ However, being in our opinion the methods based on CSAs quicker and simpler than all the above mentioned ones, and the ionic interactions occurring in diastereomeric salts stronger than the hydrogen-bonding interactions occurring in TFAE complexes, we focused our attention on homochiral carboxylic acid CSAs. Here we report an efficient method to ascertain the ee of both **1a** and its newly synthesized analogues **1b** and **1c**^{7c} (Figure 1), using optically pure (+)-(S)-2-(4-chlorophenoxy)phenylacetic acid⁵⁷ (**2a**, Figure 2) as CSA.

The dependency of $\Delta\delta$ magnitude on solvent, temperature, stoichiometry, and concentration is also reported. In addition, we describe a facile synthesis of both enantiomers of **2a**, which had been previously obtained by crystallization of its diastereomeric salts with (+)-amphetamine,^{57a} and its analogues **2b–e** (Figure 2) for which the use as possible CSAs in the ¹H-NMR analysis of **1a** was examined too.

Results and Discussion

The samples for the ¹H-NMR experiments were prepared by mixing standard CDCl₃ or C₆D₆ solutions (about 20 mg/mL) of the chiral acid **2** and the amine **1** to give the desired stoichiometry ratio and concentration. The ¹H-NMR spectra were recorded at once.

Our first attempts of direct ¹H-NMR **1a** ee determination used either commercially available (+)-(S)-naproxen (**3**) or (–)-(S)-2-(4-chlorophenoxy)propanoic acid (**4**) (Figure 2), recently synthesized in our laboratory in optically pure form,⁵⁸ as CSAs. Their use was suggested by the number of applications of some CDAs structurally related to the former^{15,33,59} and by the reported efficacy of 2-phenoxypropionic acids as CSAs,^{54c} respectively. Unfortunately, in these experiments a low value of $\Delta\delta$ for both methyl doublets and methyl singlets ($\Delta\delta < 0.02$ ppm or completely unresolved peaks) of **1a** was revealed. The observed shift non-equivalence was not sufficient to allow the direct determination of **1a** ee. So we decided to use the chiral mandelic acid derivatives **5–7** (Figure 2) whose direct applicability as CSAs for amines has been intensively studied.^{54a,d–f}

**Figure 2.**

Even in these experiments, however, no suitable chemical shift non-equivalence was displayed, at r.t., in the most common deuterated solvents. On the contrary, an exploitable $\Delta\delta$ of the methyl doublets ($\Delta\delta = 0.089$ ppm) of racemic **1a** was observed using (*S*)-**2a** as the CSA at a 2:1 ratio of acid:amine, in C₆D₆ at room temperature (Figure 3).

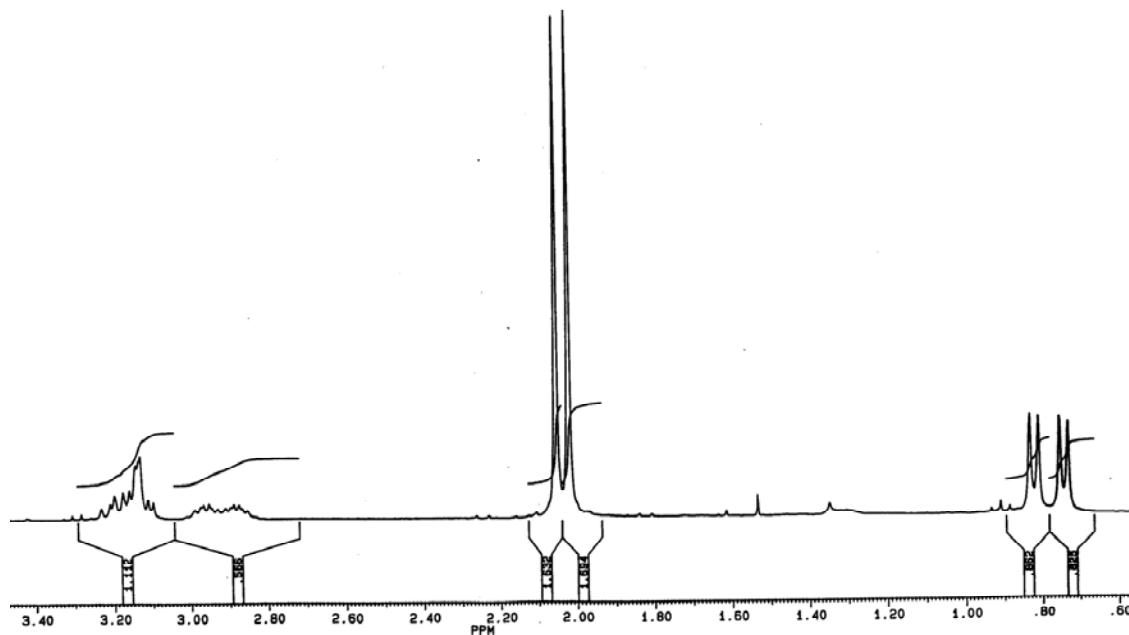


Figure 3: 0.50–3.50 ppm width spectrum of (*R,S*)-mexiletine in the presence of (*S*)-**2a** (r.t.; C₆D₆; 1:2 stoichiometry; 0.02 M; Bruker FT 300 MHz)

The use of chiral **2a** was suggested by the presence in the molecule of the structural characteristics commonly required for chiral molecules used as CSAs in NMR analyses.^{54a,h} This compound, in fact, can be considered as a combination of the mandelic acid scaffold with the typical aryloxy moiety of the 2-phenoxypropionic acids.^{54c} On the other hand, we had previously reported the application of (*S*)-**2a** for the direct determination of the enantiomeric excesses of some tocinide analogues⁶⁰ and 4-methylpiperidine derivatives with high σ receptors affinity.⁵⁸ In the NMR experiment related to racemic **1a** in the presence of (*S*)-**2a**, both methyl doublets and methine multiplets of **1a** were shifted to higher frequencies of 0.09 ppm and 0.15 ppm, respectively; a similar effect was also observed for the methyl singlets (0.12 ppm). This finding was probably related to a high percentage of diastereomeric salt formation, at working stoichiometry. In these conditions, the enantiomeric purity of chiral amine samples **1a–c** was determined by integrating the diastereomeric salt complex separated resonances (Table 2).

Table 2. Analysis of enantiomeric purity of (*R*)- and (*S*)-**1a–c** using (*S*)-**2a**

Entry	Amine	ee (%) ^a
1	1a	98
2	1b	98
3	1c	98

Concentration range 0.05–0.1 M; C₆D₆; r.t.; 2:1 acid:amine ratio; Bruker FT 300 MHz; ^aEnantiomeric composition was derived by comparing the integrals of the resonances due to the major and the minor diastereomers; estimated error $\pm 1\%$.

In Figure 4 the ¹H-NMR spectra (0.50–3.50 ppm width) of (*R*)- and (*S*)-mexiletine in the presence of (*S*)-**2a** are reported. In these spectra, a larger distance between the methyl doublet and the methine multiplet in the (*S*)-acid/(*R*)-amine complex (Figure 4A, $\delta_{\text{CH}} = 2.92$ ppm and $\delta_{\text{Me}} = 0.62$ ppm), than in the (*S,S*) complex (Figure 4B, δ_{CH} and δ_{Me} 2.85 and 0.73 ppm, respectively) was observed. The same trend was observed also when using (*S*)-**2b**.

To explain this behaviour, we proposed a working model^{54h} for both diastereomeric complexes of (*R*)- and (*S*)-**1a** with (*S*)-**2b** on the basis of the theoretically calculated predominant conformations. The theoretical calculations were accomplished by Wavefunction Spartan 5.1 (unix release). The structures were constructed by fragments and equilibrium geometries were calculated by MMFF starting with a systematic conformer distribution analysis. Conformers were grouped into families on the basis of relevant torsion angle values. The geometry optimization of the best (i. e., more stable) representative of each family was performed at Hartree-Fock 3-21G(*) level.

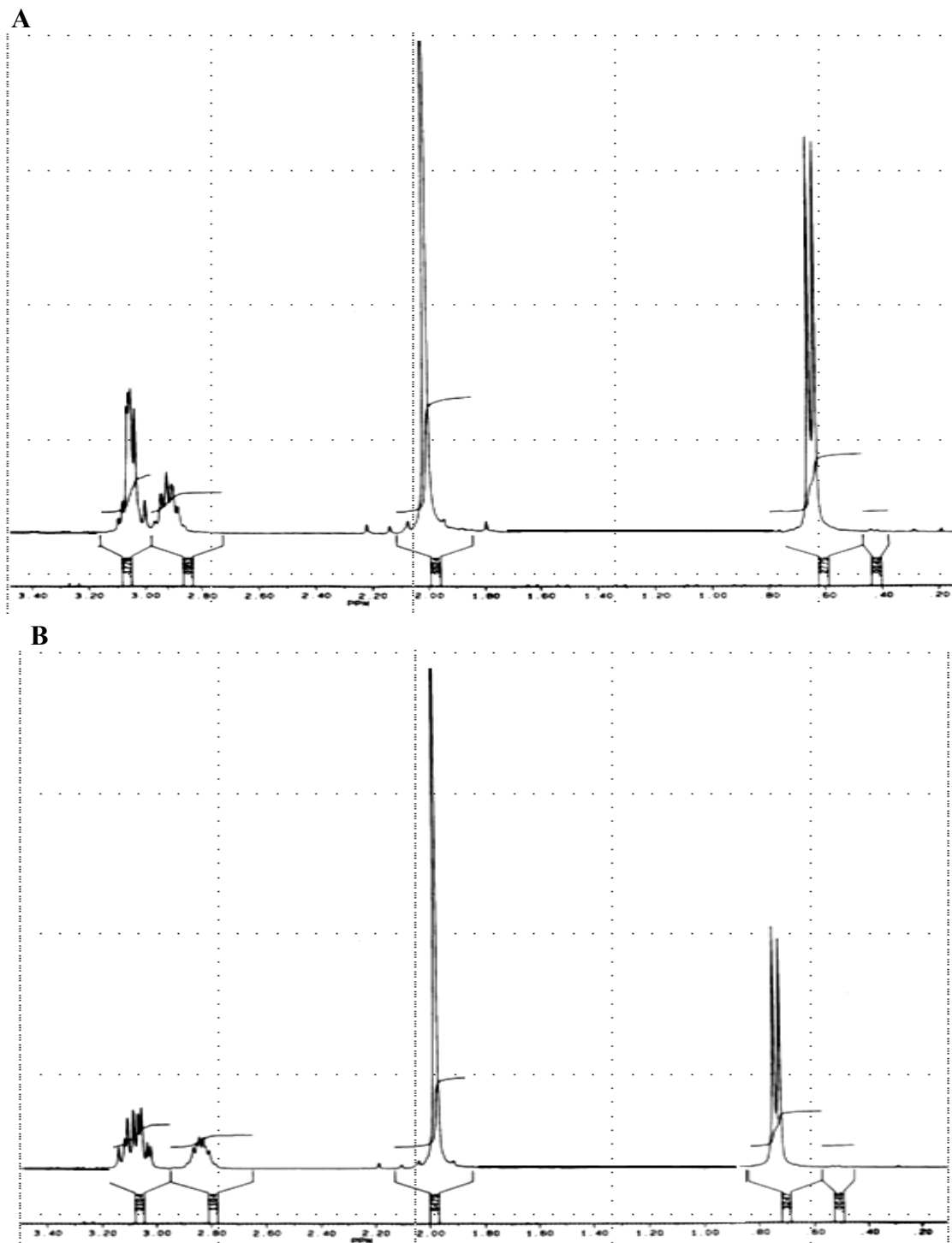


Figure 4: 0.50–3.50 ppm width spectra of (*S*)-**2a**/*(R)*-mexiletine (**A**), and (*S*)-**2a**/*(S)*-mexiletine (**B**) (2:1 acid:amine ratio; r.t.; C₆D₆; 0.02 M; Bruker FT 300 MHz).

Indeed, in the more stable (*S*)-**2b**:(*R*)-**1a** complex conformation, the methyl on the stereogenic center of mexiletine was found closer than methine to the shielding cone of the

phenoxy moiety of the acid, whereas, in the (S,S) complex, an opposite situation would occur (Figure 5).

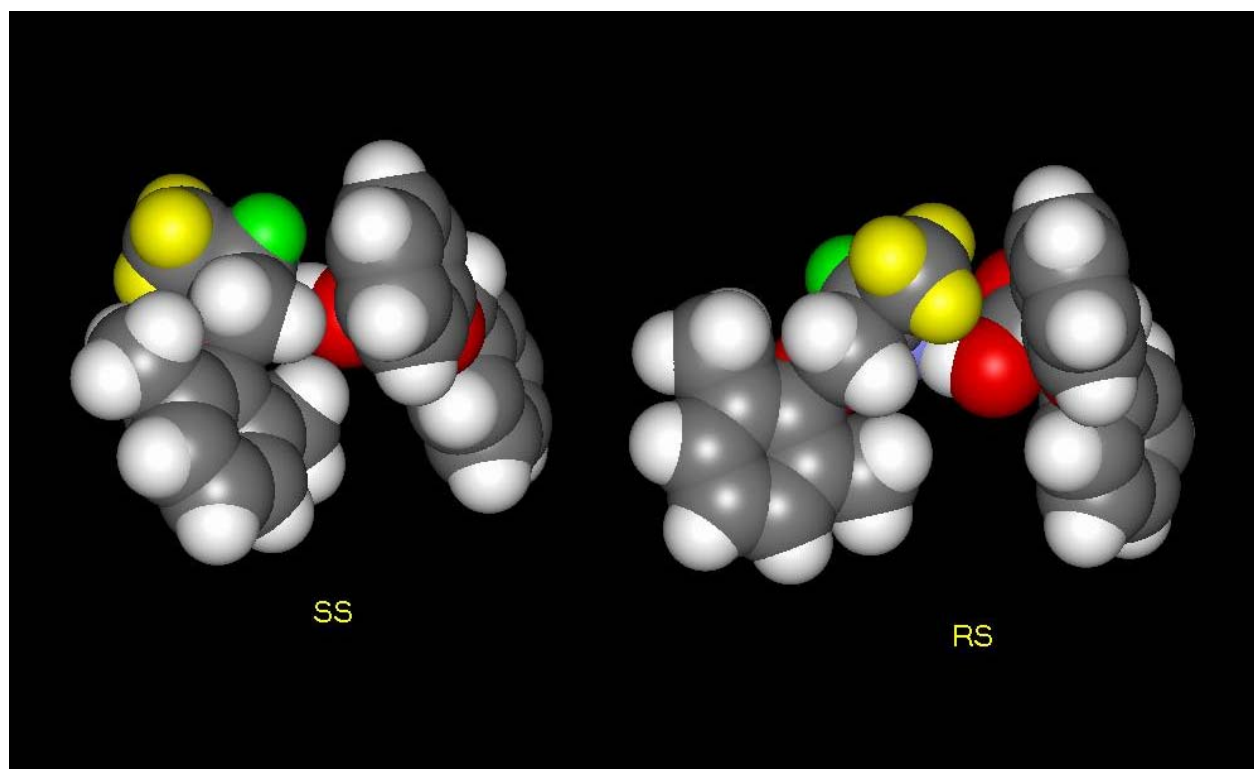


Figure 5: Space-filling model representation of (*S*)-**1a**:(*S*)-**2b** and (*R*)-**1a**:(*S*)-**2b** ionic complexes predominant conformations calculated by Wavefunction Spartan 5.1 (unix release) at HF-3.21G(*) level (the methine and the methyl protons of **1a** alternately oriented toward the phenoxy ring of (*S*)-**2b** are shown in green and yellow, respectively; the oxygen atoms are shown in red). The distances of the acidic hydrogen from carboxyl oxygen and amine nitrogen in both (S,S) and (R,S) diastereomeric salt complexes were calculated [1.04 Å and 1.57 Å in the (S,S) complex, 1.03 Å and 1.61 Å in the (R,S) complex].

Another conformer, in which the same situation described above was obtained with the acid phenyl moiety taking the place of the phenoxy group, was found not far from the first in terms of energy. Thus, the anisotropic phenoxy and phenyl moieties of (*S*)-**2b** would lead to a larger shift in the position of the closest amine substituent, while the other substituent would be less perturbed, being more distant by both aromatic rings. In order to optimise the value of the chemical shift non-equivalence, the variation of $\Delta\delta$ with acid:amine stoichiometry, solvent, concentration and temperature was studied. In addition, some modifications of the substituents on both aromatic rings of **2a** were introduced to give the chiral acids **2c–e** whose applicability as CSAs for mexiletine was studied in order to assess if their different electronic properties could affect the $\Delta\delta$ of the tested amine.

Effect of solvent. $^1\text{H-NMR}$ spectra were recorded in the conditions previously reported, both in CDCl_3 and C_6D_6 . The magnitude of $\Delta\delta$ for all signals was slightly affected as the solvent changed from C_6D_6 to CDCl_3 . However, for methyl doublets used for ee determination of chiral **1a** in the presence of (*S*)-**2a**, higher values of $\Delta\delta$ were obtained for spectra in CDCl_3 ($\Delta\delta = 0.101$ ppm) compared to spectra recorded in C_6D_6 ($\Delta\delta = 0.089$ ppm) at a 2:1 acid:amine ratio. Thus the most commonly used and less toxic CDCl_3 appears to be the first choice solvent.

Effect of stoichiometry. Standard CDCl_3 solution of tested acids and mexiletine were prepared and mixed to give the desired acid:amine ratios. With (*S*)-**2a**, the shift non-equivalence for the methyl doublet and methyl singlet resonances increased in the range 0.2–3:1 acid to amine ratio (Figure 6).

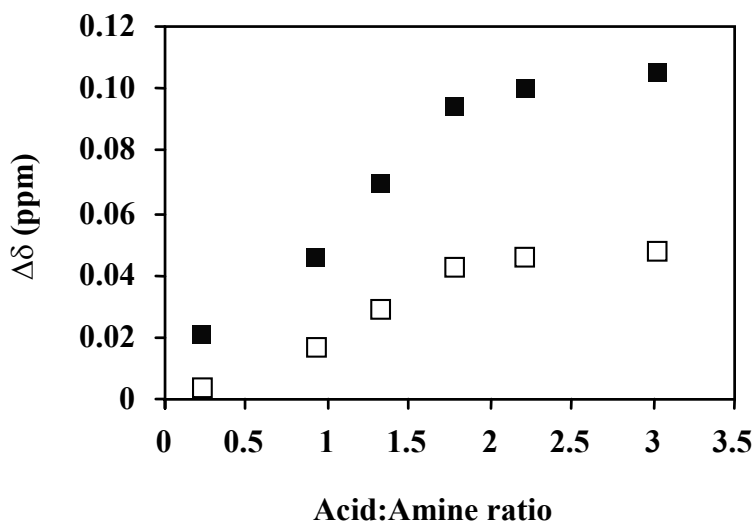


Figure 6. Variation of $\Delta\delta$ with stoichiometry for the methyl doublets (black squares) and the methyl singlets (white squares) of (*R,S*)-mexiletine in the presence of (*S*)-**2a**.

A similar behaviour was observed, also, with the (*S*) isomers of the analogues **2b–e** (Table 3) and it is probably due to complete formation of acid:amine complexes as shown from the concomitant shift to higher frequencies of all signals of **1a** (Figure 7).

Table 3. Variation of $\Delta\delta$ with stoichiometry for (*R,S*)-mexiletine in the presence of acids **2a–e** in the (*S*) configuration

Entry	Acid	Acid:Amine ratio	$\Delta\delta$ CH_3	$\Delta\delta$ CH	$\Delta\delta$ CH_3Ar
			ppm	ppm	ppm
1	(<i>S</i>)- 2a	1	0.072	0.085	0.031
2		1.5	0.096	0.092	0.044
3		2	0.101	0.090	0.046
4	(<i>S</i>)- 2b	1	0.091	0.101	0.029

5		1.5	0.110	0.119	0.045
6		2	0.114	0.110	0.046
7	(<i>S</i>)- 2c	1	0.101	0.098	0.034
8		1.5	0.106	0.101	0.038
9		2	0.106	0.101	0.038
10	(<i>S</i>)- 2d	1	0.079	a	0.026
11		1.5	0.095	a	0.039
12		2	0.091	a	0.035
13	(<i>S</i>)- 2e	1	0.096	a	0.034
14		1.5	0.110	a	0.035
15		2	0.110	a	0.035

Concentration range 0.02–0.05 M; CDCl₃; r.t.; Varian-Mercury 300 MHz; a) not determinable due to overlap with methylene multiplet.

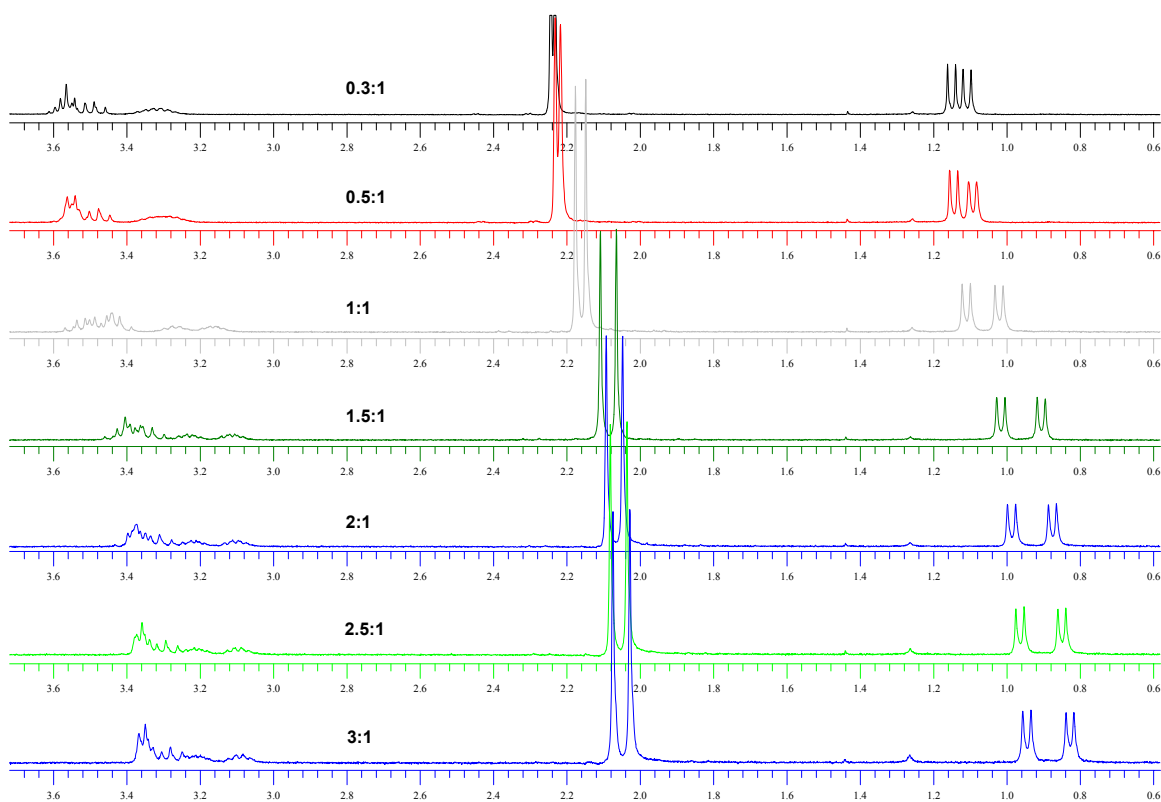


Figure 7: Spectra (0.50–3.50 ppm width) of (*S*)-**2b**/*(R,S)*-mexiletine (0.3–3:1 ratio; r.t.; 0.02–0.05 M; CDCl₃; Varian-Mercury 300 MHz)

Maximum values of $\Delta\delta$ were observed in the range 1.5–2:1 acid to amine ratio remaining substantially unchanged at higher acid concentrations. The data reported in Table 3 shows that the substituents introduced on the aromatic rings of these acids exert little influence on **1a** $\Delta\delta$.

Effect of concentration. Proton NMR spectra for the complexes of (*S*)-**2a** with racemic mexiletine were recorded in CDCl₃ in the concentration range 0.005–0.1 M at a 1.5:1 acid:amine ratio. For all observed resonances, $\Delta\delta$ remained unchanged up to 0.01 M (Table 4), but decreased for concentrated solutions.

Table 4. Variation of $\Delta\delta$ with concentration for the diastereomeric complexes of (*S*)-**2a** and racemic mexiletine

Entry	Concentration (M)	$\Delta\delta$ CH ₃	$\Delta\delta$ CH ₃ Ar
		ppm	ppm
1	0.100	0.071	0.032
2	0.050	0.080	0.035
3	0.010	0.096	0.041
4	0.005	0.096	0.041

Acid:Amine ratio was 1.5:1; CDCl₃; r.t.; Varian-Mercury 300 MHz spectrometer.

Such behaviour may be attributed to aggregation of the ion-pairs of the diastereomeric salts.^{54e,h}

Effect of temperature. The temperature dependence of $\Delta\delta$ for the complexes derived from (*S*)-**2a** and racemic mexiletine in CDCl₃ was measured in the range from +25°C to –30°C on a 200 MHz spectrometer. As shown in Table 5, only the $\Delta\delta$ value related to the methyl on the stereogenic center of **1a** was slightly increased as the temperature was lowered to –10°C; slightly lower values of $\Delta\delta$ were obtained with a further decrease of the temperature.

Table 5. Variation of $\Delta\delta$ with temperature for the diastereomeric complexes of (*S*)-**2a** and racemic mexiletine

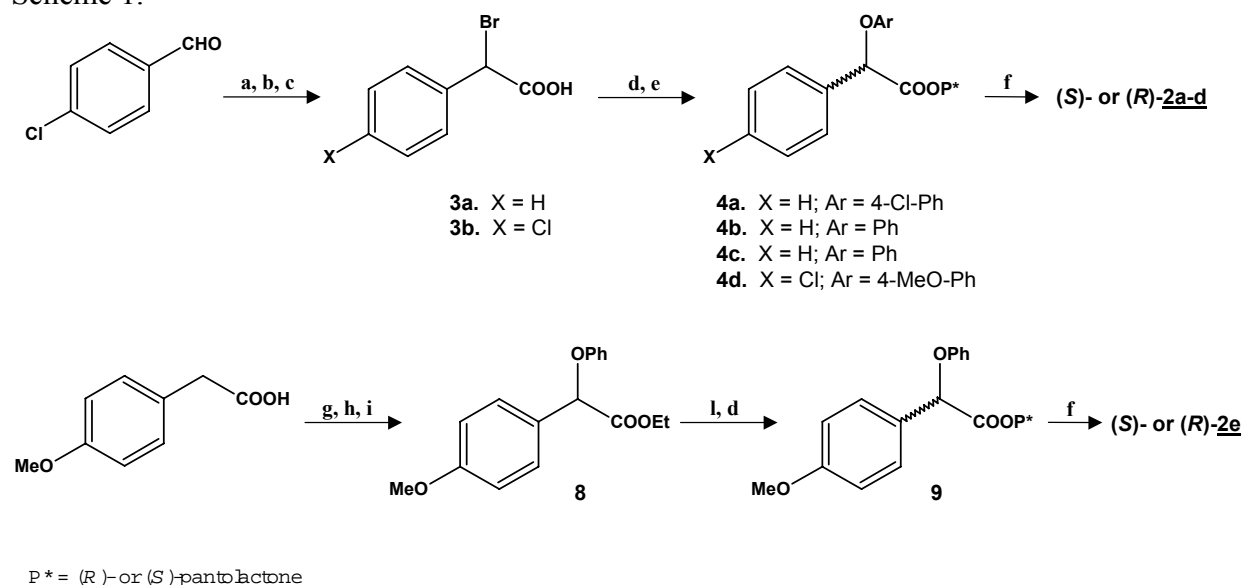
Entry	Temperature (°C)	$\Delta\delta$ CH ₃	$\Delta\delta$ CH ₃ Ar
		ppm	ppm
1	r.t.	0.101	0.050
2	0	0.113	0.051
3	–10 ^a	0.113	0.053
4	–20 ^a	0.110	0.053
5	–30 ^a	0.095	0.053

Acid:Amine ratio was 2:1; concentration range 0.02–0.03 M; CDCl₃; Varian XL 200 MHz.
^aCrystallization occurred.

This behaviour can be correlated to the stabilization of specific conformations of the diastereomeric complexes. For temperatures lower than –10°C, however, badly resolved signals and crystallization of salts made the observed values less reliable.

Chemistry

Optically active compounds **2a–e** were prepared according to the procedure described in Scheme 1.



Scheme 1. a) TMSCN, ZnI₂, CH₂Cl₂; b) concd. HCl, glacial AcOH; c) 48% HBr, concd. H₂SO₄; d) (*R*)- or (*S*)-pantolactone, DCC, DMAP, dry THF; e) ArOH, NaH, *n*-tetrapentylammonium iodide, dry THF, -10°C; f) H₂O₂, LiOH, THF/H₂O 4:1; g) abs EtOH, H₂SO₄; h) NBS, 33% HBr in AcOH, CCl₄; i) PhONa, abs EtOH; l) 1 N NaOH/THF.

Commercially available 2-bromo-2-phenylacetic acid (**3a**, X = H) was condensed with (*R*)- or (*S*)-pantolactone by a 1,3-dicyclohexylcarbodiimide (DCC) coupling in the presence of catalytic amounts of dimethylaminopyridine (DMAP) and the esters so obtained reacted, under Durst conditions,⁶¹ with the suitable aryloxides to give compounds **4a–c** with high diastereoselectivity. After purification by column chromatography and crystallization, the esters were hydrolyzed in mild basic conditions using 35% H₂O₂ and LiOH to afford the desired acids **2a–c** with high ee (>95%) after recrystallization. The synthesis of **2d** from **4d** followed the same pathways, but needed the additional preparation of the starting compound 2-bromo-2-(4-chlorophenyl)acetic acid (**3b**, X = Cl) which was obtained by a ZnI₂-catalyzed condensation of 4-chlorobenzaldehyde and trimethylsilylcyanide (TMSCN), followed by acidic hydrolysis and α -bromination with 48% HBr in concentrated H₂SO₄. The acid **2e** was synthesized as a racemic mixture starting from commercially available 4-methoxyphenylacetic acid which was esterified with absolute EtOH and α -brominated with NBS in the presence of catalytic amounts of 33% HBr in acetic acid. The resulting α -bromo ethyl ester was condensed with preformed sodium phenate in absolute EtOH to give ethyl 2-(4-methoxyphenyl)-2-phenoxyacetate (**8**), which was hydrolyzed under basic conditions to afford (*R,S*)-**2e**. The condensation with (*R*)- or (*S*)-pantolactone, carried out in the same conditions reported above, yielded the corresponding

diastereomeric esters **9**. A single crystallization of this mixture was sufficient to separate one of the two diastereomers which was hydrolyzed under mild basic conditions to give the desired acid **2e** with high ee (99%) after recrystallization.

The absolute configuration of **2b** was established by chemical correlation with **2a** whose absolute configuration had been previously determined.^{57b} For this purpose, a Pd-catalyzed dehalogenation of (*S*)-**2a** was carried out obtaining (+)-**2b** with the same (*S*) configuration. For analogues **2c–e**, the configuration assessment was accomplished by chiroptical properties determination. As for (*S*)-**2a**, in fact, the CD curves of the dextroisomers show a small negative fine structure Cotton effect in the aromatic absorption region and a strong positive Cotton effect around 230 nm, allowing to assign the (*S*) configuration to all of them.

Conclusions

The chiral 2-aryloxy-2-arylacetic acids **2a–e** induce high ¹H-NMR chemical shift non-equivalence in their 1.5–2:1 diastereomeric salt complexes with mexiletine **1a** and its analogues **1b,c** in the most common deuterated solvent (CDCl₃) at room temperature. This permits the direct analysis of the enantiomeric purity of these amines in a quick and simple method which does not require any deconvolution software, and allows a ready recovery of the CSA sample by an acid/base wash. In addition, these acids are easy to be synthesized in high yields and enantiomeric purity. Their applicability as effective chiral solvating agents in the ¹H-NMR analysis of the ee of other pharmaceutically relevant chiral amines is now in progress.

Experimental Section

General Procedures. Column chromatography was performed on ICN silica gel 60Å (63–200 μm) as the stationary phase. Melting points were determined in open capillaries on a Gallenkamp apparatus and are uncorrected. Mass spectra were recorded with a HP GC-MS 6890-5973 MSD spectrometer, electron impact 70 eV, equipped with HP chemstation. For acid samples, a prior derivatization to methyl esters was carried out by reaction with an ethereal solution of diazomethane. ¹H-NMR spectra were recorded in C₆D₆ or in CDCl₃ either on Varian EM-390 (when 90 MHz is indicated), using tetramethylsilane as internal standard, or on Varian-Mercury 300 (300 MHz) and Bruker AM 300 WB (300 MHz) spectrometers. The low temperature NMR experiments were recorded on a Varian XL 200 (200 MHz) spectrometer. Chemical shifts are reported in parts per million (δ). Microanalyses of **2a–e** were carried out with a Eurovector Euro EA 3000 model analyzer; the analytical results are within ± 0.4% of theoretical values. Optical rotations were measured with a Perkin-Elmer 341 polarimeter at room temperature (20°C): concentrations are expressed as g/100 ml. Analytical liquid chromatography was performed on a PE chromatograph equipped with a Rheodyne 7725i model injector, a 785A model UV/Vis

detector, a series 200 model pump and NCI 900 model interface. The enantiomeric excesses of the optically active **2a–e** were determined by HPLC analysis of the acids as such or after derivatization to methyl esters by reaction with an ethereal solution of diazomethane, on Chiralcel AD, AS or OD-R columns (4.6 mm i.d. x 250 mm, Daicel Chemical Industries, Ltd., Tokio, Japan). The CD curves were measured on a J-810 model JASCO spectropolarimeter. Chemicals were from Aldrich or Acros and were used without any further purification. The theoretical calculations were accomplished by Wavefunction Spartan 5.1 (unix release). The structures were constructed by fragments and equilibrium geometries were calculated by MMFF starting with a systematic conformer distribution analysis. Conformers were grouped into families on the basis of relevant torsion angle values. The geometry optimization of the best (i. e., more stable) representative of each family was performed at the Hartree-Fock 3-21G(*) level.

2-Bromo-2-(4-chlorophenyl)acetic acid (3b). Trimethylsilylcyanide (12 mmol) was added dropwise to a stirred solution of 4-chlorobenzaldehyde (10 mmol) and ZnI_2 (0.2 mmol) in CH_2Cl_2 (5 mL). The reaction mixture was stirred at room temperature for 2 h. The organic phase was washed with 5% NaHCO_3 and brine, dried over Na_2SO_4 and evaporated to dryness affording the desired cyanohydrin as a pale yellow oil in quantitative yields.

To a stirred solution of this cyanohydrin (5.10 g; 21.3 mmol) in glacial acetic acid (40 mL), concentrated HCl (75 mL) was added and the reaction mixture refluxed for 2 h. Afterwards, it was quenched with a NaCl saturated solution and extracted with Et_2O . The combined organic layers were washed with brine, dried over Na_2SO_4 and evaporated to dryness affording a viscous yellow oil (3.88 g) that, by crystallization from CHCl_3 /hexane, afforded the pure hydroxyacid as a white solid (2.35 g; 12.6 mmol; 59% yield). GC/MS (methyl ester), m/z : 202 ($\text{M}^+ + 2$, 3), 200 (M^+ , 9), 141 (100); $^1\text{H-NMR}$ (90 MHz; CDCl_3): δ 5.2 (s, 1H, CH), 5.9–7.0 (bs, 2H, OH + COOH, D_2O exchanged), 7.1–7.8 (m, 4H, aromatic).

48% HBr (3.5 mL) was carefully added to a stirred and cooled to 0°C suspension of this hydroxyacid (2.46 g; 13.2 mmol) in concentrated H_2SO_4 (3 mL). The reaction mixture was stirred at reflux for 4 h, then it was poured into ice and extracted with Et_2O . The combined organic layers were washed with brine, dried over Na_2SO_4 and evaporated to dryness affording a yellow solid (3.11 g) which was crystallized from CHCl_3 /hexane affording the pure acid as a pale yellow solid (2.82 g; 11.4 mmol; 86% yield). GC/MS (methyl ester), m/z : 262 (M^+ , 6), 183 (100); $^1\text{H-NMR}$ (90 MHz; CDCl_3): δ 5.3 (s, 1H, CH), 7.2–7.6 (m, 4H, aromatic), 9.2 (bs, 1H, COOH, D_2O exchanged).

General procedure for the preparation of the (R)-pantolactone esters of 3a and 3b. (R)-pantolactone (10 mmol), dimethylaminopyridine (DMAP; 0.1 mmol) and 1,3-dicyclohexylcarbodiimide (DCC; 10 mmol) were added, under N_2 atmosphere, to a stirred solution of the acid **3a** or **3b** (10 mmol) in anhydrous THF (40 mL). The reaction mixture was stirred at room temperature for 24 h, afterwards the precipitate was filtered off and the organic phase was evaporated to dryness, dissolved in ethyl acetate (50 mL) and washed two times with

H₂O, 3 N HCl and brine. The organic layer was dried over Na₂SO₄ and evaporated to dryness affording a yellow oil. The desired esters were obtained, as pale yellow oils, by column chromatography on silica gel (petroleum ether/ethyl acetate 9:1 as eluent).

(R)-Pantolactone ester of 3a. 75% yield; GC/MS, *m/z*: 326 (M⁺, 3), 247 (100).

(R)-Pantolactone ester of 3b. 81% yield; GC/MS, *m/z*: 360 (M⁺, 9), 152 (100).

General procedure for the preparation of 4a–d. The appropriate phenol (13 mmol) was added, under N₂ atmosphere, to a stirred and cooled to 0°C suspension of 95% NaH powder (11 mmol) in anhydrous THF (50 mL). Stirring continued until evolution of hydrogen ceased. The resulting solution was then added dropwise, under N₂ atmosphere, to a stirred and cooled to –10°C anhydrous THF solution (110 mL) of the (*R*)-pantolactone esters of racemic **3a** or **3b** (10 mmol) and *n*-tetrapentylammonium iodide (2 mmol). The reaction mixture was stirred at –10°C for 7 h and then it was quenched with a saturated solution of NaCl (30 mL). The organic layer was separated, and the aqueous phase was extracted with ethyl acetate. The combined organic layers were washed two times with brine, dried over Na₂SO₄ and evaporated to dryness affording the crude esters as viscous yellow oils. Diastereomeric excesses were in the range 80–95% as determined by GC/MS or ¹H-NMR (300 MHz) of the crude reaction mixture. The crude products were then purified by column chromatography on silica gel using petroleum ether/ethyl acetate 8:2 as eluant. Compounds **4b–d** were white solid (**4d** solidified on standing) and were further enriched by recrystallization from hexane/CHCl₃ to give the major isomer. Compound **4a** was a colorless oil which was used in the next step without any further purification.

(S)-2-(4-Chlorophenoxy)-2-phenylacetic acid (R)-pantolactone ester (4a). 67% yield; GC/MS, *m/z*: 374 (M⁺, 18), 247 (100).

(S)-2-Phenoxy-2-phenylacetic acid (R)-pantolactone ester (4b). 49% yield; GC/MS, *m/z*: 340 (M⁺, 21), 247 (100); ¹H-NMR (300 MHz; CDCl₃): δ 0.69 (s, 3H, CH₃), 0.91 (s, 3H, CH₃), 3.93 (s, 2H, CH₂), 5.39 (s, 1H, CHOCO), 5.81 (s, 1H, CHPh), 6.88–7.92 (m, 10H, aromatic).

(S)-2-(4-Methoxyphenoxy)-2-phenylacetic acid (R)-pantolactone ester (4c). 70% yield; ¹H-NMR (300 MHz; CDCl₃): δ 0.71 (s, 3H, CH₃), 0.93 (s, 3H, CH₃), 3.74 (s, 3H, CH₃O), 3.94 (s, 2H, CH₂), 5.38 (s, 1H, CHOCO), 5.76 (s, 1H, CHPh), 6.78–7.64 (m, 9H, aromatic).

(S)-2-(4-Chlorophenyl)-2-phenoxyacetic acid (R)-pantolactone ester (4d). 36% yield; GC/MS, *m/z*: 374 (M⁺, 7), 281 (100); ¹H-NMR (300 MHz; CDCl₃): δ 0.74 (s, 3H, CH₃), 0.93 (s, 3H, CH₃), 3.95 (s, 2H, CH₂), 5.37 (s, 1H, CHOCO), 5.78 (s, 1H, CHPh), 6.96–7.65 (m, 9H, aromatic).

Ethyl 2-(4-methoxyphenyl)-2-phenoxyacetate (8). A solution of 4-methoxyphenylacetic acid (5.0 g; 30 mmol) in absolute EtOH (150 mL) and 0.2 mL of concentrated H₂SO₄ was refluxed under stirring for 2 h. The solvent was removed under reduced pressure and the residue was dissolved in ethyl acetate. The organic layer was washed with NaHCO₃ saturated solution and brine, then dried over Na₂SO₄ and evaporated to dryness affording the ethyl 4-methoxyphenylacetate (4.55 g; 78% yield) as a pale yellow oil.

To a suspension of this ester in CCl_4 (60 mL), *N*-bromosuccinimide (NBS; 4.14 g; 23.4 mmol) and one drop of 33% HBr in acetic acid (Sigma-Aldrich) were added. The resulting mixture was stirred with reflux for 2.5 h, afterwards the precipitate was filtered off and the solvent was evaporated to dryness affording the desired ethyl 2-bromo-2-(4-methoxyphenyl)acetate as a yellow oil in quantitative yield (6.43 g). GC/MS, m/z : 272 (M^+ , 3), 193 (100); $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz; CDCl_3): δ 1.28 (t, 3H, CH_3), 3.80 (s, 3H, CH_3O), 4.11–4.42 (m, 2H, CH_2), 5.33 (s, 1H, CH), 6.82–7.52 (m, 4H, aromatic).

To a stirred solution of this bromoester (6.43 g; 23.2 mmol) in absolute EtOH (85 mL), was added dropwise sodium phenate, prepared by adding phenol (2.23 g; 23.6 mmol) to a solution of metallic Na (0.54 g; 23.6 mmol) in absolute EtOH (40 mL). The reaction mixture was stirred with reflux for 2 h, then the solvent was evaporated under reduced pressure. The residue was dissolved in ethyl acetate and the organic phase was washed with 1 N NaOH and brine. The organic layer was dried over Na_2SO_4 and the solvent was evaporated to dryness affording the desired ester as a colorless oil which was chromatographed on a silica gel column using petroleum ether/ethyl acetate 9:1 as eluant (3.0 g; 44 % yield). GC/MS, m/z : 286 (M^+ , 1), 193 (100).

(*S*)-2-(4-Methoxyphenyl)-2-phenoxyacetic acid (*R*)-pantolactone ester (9). A solution of the ethyl ester **5** (3.0 g; 10.4 mmol) in THF (90 mL) and 1 N NaOH (90 mL) was stirred at room temperature for 4 h. The organic layer was removed under reduced pressure and the aqueous phase was acidified with 6 N HCl and extracted with Et_2O . The organic layer was washed with brine, dried over Na_2SO_4 and evaporated to dryness affording the 2-(4-methoxyphenyl)-2-phenoxyacetic acid as a white solid (2.60 g; 97% yield) which was used in the next step without any further purification. GC/MS (methyl ester with diazomethane), m/z : 272 (M^+ , 1), 179 (100).

The corresponding (*R*)-pantolactone ester was obtained as reported above starting from 2.60 g (10.1 mmol) of the acid, (*R*)-pantolactone (1.86 g; 14.3 mmol), DCC (2.80 g; 13.57 mmol) and DMAP (0.165 g; 1.36 mmol) in anhydrous THF (50 mL). The crude product was purified by column chromatography on silica gel using petroleum ether/ethyl acetate 8:2 as eluant obtaining a white solid (2.72 g; 72% yield) which, after a single crystallization from hexane/ CHCl_3 , afforded the desired isomer **6** (0.48 g). $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz; CDCl_3): δ 0.72 (s, 3H, CH_3), 0.93 (s, 3H, CH_3), 3.82 (s, 3H, CH_3O), 3.95 (s, 2H, CH_2), 5.38 (s, 1H, CHOCO), 5.74 (s, 1H, CHPh), 6.90–7.58 (m, 9H, aromatic).

(*S*)-2-Aryloxy-2-arylacetic acids (2a–e). To a stirred and cooled to 0°C suspension of the 2-aryloxy-2-arylacetic acids pantolactone esters (2.8 mmol) in THF/ H_2O (4:1, 40 mL) were added 35% v/v H_2O_2 (1.1 mL) and a solution of $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (5.6 mmol) in H_2O (15 mL). The reaction mixture was stirred at 0°C for 6 h. THF was evaporated in vacuo and the aqueous phase was acidified with 6 N HCl and extracted with Et_2O . The combined organic layers were washed two times with brine, dried over Na_2SO_4 and evaporated to dryness affording the desired acids as white solids which were purified by recrystallization from suitable solvents.

(+)-(S)-2-(4-Chlorophenoxy)-2-phenylacetic acid (2a). 50% yield; mp = 117–8°C (CHCl₃/hexane); [α]_D = +122 (*c* 1, methanol); GC/MS (methyl ester), *m/z*: 276 (M⁺, 21), 149 (100); ¹H-NMR (300 MHz; CDCl₃): δ 5.59 (s, 1H, CH); 6.81–7.61 (m, 10H, 9 aromatic + 1 COOH D₂O exchanged); ee = 99% (HPLC: Chiralcel AD column; hexane/*i*-propanol/TFA 90:9.5:0.5; flow rate 0.5 mL/min; detection 280 nm). Anal. Calcd. for C₁₄H₁₁ClO₃ (262.69): C, 64.01; H, 4.22. Found: C, 64.31; H, 4.18.

(+)-(S)-2-Phenoxy-2-phenylacetic acid (2b). 68% yield; mp = 117–8°C (hexane); [α]_D = +120 (*c* 1.1, methanol); GC/MS (methyl ester), *m/z*: 242 (M⁺, 20), 121 (100); ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 5.66 (s, 1H, CH); 6.95–7.61 (m, 10H, aromatic); 9.12 (bs, 1H, COOH, D₂O exchanged); ee = 97% (HPLC, methyl ester: Chiralcel OD-R column; CH₃CN/H₂O 80:20; flow rate 0.4 mL/min; detection 254 nm). Anal. Calcd. for C₁₄H₁₂O₃ (228.25): C, 73.67; H, 5.30. Found: C, 74.01; H, 5.48.

(+)-(S)-2-(4-Methoxyphenoxy)-2-phenylacetic acid (2c). 45% yield; mp = 108–9°C (CHCl₃/hexane); [α]_D = +123 (*c* 1, methanol); GC/MS, (methyl ester) *m/z*: 272 (M⁺, 47, 1), 123 (100); ¹H-NMR (300 MHz; CDCl₃): δ 3.74 (s, 3H, CH₃O); 5.54 (s, 1H, CH); 6.62 (bs, 1H, COOH D₂O exchanged); 6.70–7.74 (m, 9H, aromatic); ee = 97% (HPLC, methyl ester: Chiralcel AS column; hexane/*i*-propanol 98:2; flow rate 0.5 mL/min; detection 280 nm). Anal. Calcd. for C₁₅H₁₄O₄ (258.28): C, 69.76; H, 5.46. Found: C, 70.11; H, 5.58.

(+)-(S)-2-(4-Chlorophenyl)-2-phenoxyacetic acid (2d). 57% yield; mp = 127–8°C (CHCl₃/hexane); [α]_D = +119 (*c* 1, methanol); GC/MS, (methyl ester) *m/z*: 276 (M⁺, 15), 183 (100); ¹H-NMR (300 MHz; CDCl₃): δ 5.60 (s, 1H, CH); 6.90–7.58 (m, 9H, aromatic); 8.01 (bs, 1H, COOH D₂O exchanged); ee = 96% (HPLC, methyl ester: Chiralcel OD-R column; CH₃CN/H₂O 80:20; flow rate 0.4 mL/min; detection 254 nm). Anal. Calcd. for C₁₄H₁₁ClO₃ (262.69): C, 64.01; H, 4.22. Found: C, 64.18; H, 4.28.

(+)-(S)-2-(4-Methoxyphenyl)-2-phenoxyacetic acid (2e). 49% yield; mp = 113–4°C (Ethyl acetate/hexane); [α]_D = +162 (*c* 1, methanol); GC/MS, (methyl ester) *m/z*: 272 (M⁺, 1), 179 (100); ¹H-NMR (300 MHz; CDCl₃): δ 3.80 (s, 3H, CH₃O); 5.59 (s, 1H, CH); 6.88–7.54 (m, 9H, aromatic); 8.11 (bs, 1H, COOH D₂O exchanged). ee = 99% (HPLC, methyl ester: Chiralcel AD column; hexane/*i*-propanol 98:2; flow rate 0.5 mL/min; detection 280 nm). Anal. Calcd. for C₁₅H₁₄O₄ (258.28): C, 69.76; H, 5.46. Found: C, 69.56; H, 5.38.

Assignment of the absolute configuration of 2b by dehalogenation of (+)-(S)-2-(4-chlorophenoxy)-2-phenylacetic acid. Acid (+)-(S)-2a (0.602 g; 2.3 mmol) was dissolved in 95% C₂H₅OH (20 mL) and hydrogenated at atmospheric pressure and room temperature in the presence of 5% Pd/C (0.1 gr) during 36 h. The catalyst was filtered off through a celite pad, and the solvent was evaporated in vacuo to give a crude residue, which was dissolved in CHCl₃ and extracted with NaHCO₃. The aqueous phase was acidified with 1 N HCl and extracted with CHCl₃, the organic layer was separated, dried over Na₂SO₄ and the solvent evaporated under reduced pressure to give the desired acid as white solid, which was recrystallized by

CHCl₃/hexane (0.110 g; 21% yield). GC/MS, *m/z*: (methyl ester) 242 (M⁺, 20), 121 (100); [α]_D = +118 (*c* 1, methanol).

Acknowledgments

We thank the Ministero dell'Istruzione, dell'Università e della Ricerca (MIUR) for financial support.

References

1. Fenster, P. E.; Comess, K. A. *Pharmacotherapy* **1986**, *6*, 1–9.
2. Rüdell, R.; Lehmann-Horn, F. *Physiol. Rev.* **1985**, *65*, 310–356.
3. Kalso, E.; Tramer, M. R.; McQuay, H. J.; Moore, R. A. *Eur. J. Pain* **1998**, *2*, 3–14.
4. (a) Turgeon, J.; Uprichard, A. C. G.; Bélanger, P. M.; Harron, D. W. G.; Grech-Bélanger, O. *J. Pharm. Pharmacol.* **1991**, *43*, 630–635. (b) Hill, R. J.; Duff, H. J.; Sheldon, R. S. *Mol. Pharmacol.* **1988**, *34*, 659–663. (c) De Luca, A.; Natuzzi, F.; Lentini, G.; Franchini, C.; Tortorella, V.; Conte Camerino, D. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* **1995**, *352*, 653–661. (d) De Luca, A.; Natuzzi, F.; Falcone, G.; Duranti, A.; Lentini, G.; Franchini, C.; Tortorella, V.; Conte Camerino, D. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* **1997**, *356*, 777–787. (e) Clarke, D. E.; Lyles, G. A.; Calligham, B. A. *Biochem. Pharmacol.* **1982**, *31*, 27–35. (f) Sinnott, C. J.; Garfield, J. M.; Zeitlin, A.; Teo, S.; Wu, M. D.; Chen, J. H.; Shafer, S. L.; Strichartz, G. R. *J. Pain* **2000**, *1*, 128–137.
5. Wu, W. P.; Nordmark, J.; Wiesenfeld-Hallin, Z. *Eur. J. Pain* **2000**, *4*, 409–412.
6. (a) De Luca, A.; Pierno, S.; Natuzzi, F.; Franchini, C.; Duranti, A.; Lentini, G.; Tortorella, V.; Jockusch, H.; Conte Camerino, D. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1997**, *282*, 93–100. (b) Desaphy, J.-F.; Conte Camerino, D.; Franchini, C.; Lentini, G.; Tortorella, V.; De Luca, A. *Br. J. Pharmacol.* **1999**, *128*, 1165–1174. (c) De Luca, A.; Natuzzi, F.; Desaphy, J.-F.; Loni, G.; Lentini, G.; Franchini, C.; Tortorella, V.; Conte Camerino, D. *Mol. Pharmacol.* **2000**, *57*, 268–277.
7. (a) Franchini, C.; Cellucci, C.; Corbo, F.; Lentini, G.; Scilimati, A.; Tortorella, V.; Stasi, F. *Chirality* **1994**, *6*, 590–595. (b) Carocci, A.; Franchini, C.; Lentini, G.; Loiodice, F.; Tortorella, V. *Chirality* **2000**, *12*, 103–106. (c) Carocci, A.; Catalano, A.; Corbo, F.; Duranti, A.; Amoroso, R.; Franchini, C.; Lentini, G.; Tortorella, V. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 3619–3634.
8. Hedeland, M.; Holmin, S.; Nygård, M.; Pettersson, C. *J. Chromatogr. A* **1999**, *864*, 1–16.
9. Loughhead, D. G.; Flippin, L. A.; Weikert, R. J. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 3373–3375.
10. (a) Lanchote, V. L.; Cesarino, E. J.; Santos, V. J.; Mere, Y. A. Jr.; Santos, S. R. C. *J. Chirality* **1999**, *11*, 29–32. (b) Lanchote, V. L.; Bonato, P. S.; Cesarino, E. J.; Mere, Y. A. Jr.; Santos, S.

- R. C. J.; Bertucci, C. *Chirality* **1997**, *9*, 732–738. (c) Santos, V. J.; Dreossi, S. A. C.; Cesarino, E. J.; Santos, S. R. C. J.; Lanchote, V. L. *Boll. Chim. Farm.* **1997**, *136*, 130. (d) Abolfathi, Z.; Bélanger, P. M.; Gilbert, M.; Rouleau, J. R.; Turgeon, J. *J. Chromatogr. B* **1992**, *579*, 366–370. (e) Labbé, L.; Abolfathi, Z.; Robitaille, N. M.; St-Maurice, F.; Gilbert, M.; Turgeon, J. *Ther. Drug Monit.* **1999**, *21*, 191–199. (f) Abolfathi, Z.; Fiset, C.; Gilbert, M.; Moerike, K.; Bélanger, P. M.; Turgeon, J. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1993**, *266*, 1196–1201. (g) Lanchote, V. L.; Cesarino, E. J.; Santos, V. J.; Moraes Junior, A. V.; Zanardi, A. M. T.; Santos, S. R. C. *J. Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet.* **1998**, *23*, 259–266.
11. Lanchote, V. L.; Bonato, P. S.; Dreossi, S. A. C.; Gonçalves, P. V. B.; Cesarino, E. J.; Bertucci, C. *J. Chromatogr., B* **1996**, *685*, 281–289.
 12. Desai, D. M.; Gal, J. *J. Chromatogr.* **1993**, *629*, 215–228.
 13. (a) Freitag, D. G.; Foster, R. T.; Coutts, R. T.; Pickard, M. A.; Pasutto, F. M. *Drug Metab. Dispos.* **1997**, *25*, 685–692. (b) Freitag, D. G.; Foster, R. T.; Coutts, R. T.; Pasutto, F. *J. Chromatogr., B* **1993**, *616*, 253–259.
 14. Nishi, H.; Nakamura, K.; Nakai, H.; Sato, T. *J. Chromatogr., A* **1997**, *757*, 225–235.
 15. Büschges, R.; Linde, H.; Mutschler, E.; Spahn-Langguth, H. *J. Chromatogr., A* **1996**, *725*, 323–334.
 16. Booth, T. D.; Wainer, I. W. *J. Chromatogr., A* **1996**, *741*, 205–211.
 17. Fieger, H.; Wainer, I. W. *J. Pharm. Biomed. Anal.* **1993**, *11*, 1173–1179.
 18. Aav, R.; Parve, O.; Pehk, T.; Claesson, A.; Martin, I. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 3033–3038.
 19. Büschges, R.; Devant, R.; Mutschler, E.; Spahn-Langguth, H. *J. Pharm. Biomed. Anal.* **1996**, *15*, 201–220.
 20. Henriksson, H.; Jonsson, S.; Isaksson, R.; Pettersson, G. *Chirality* **1995**, *7*, 415–424.
 21. Fukushima, T.; Kato, M.; Santa, T.; Imai, K. *Analyst* **1995**, *120*, 381–383.
 22. Kleidernigg, O. P.; Lindner, W. *Chromatographia* **1997**, *44*, 465–472.
 23. (a) Kwok, D. K. W.; Igwemezie, L.; Kerr, C. R.; McErlane, K. M. *J. Chromatogr., B* **1994**, *661*, 271–280. (b) Kwok, D. W.; Kerr, C. R.; McErlane, K. M. *Xenobiotica*, **1995**, *25*, 1127–1142.
 24. Igwemezie, L.; Beatch, G. N.; Walker, M. J. A.; McErlane, K. M. *Xenobiotica* **1991**, *21*, 1153–1158.
 25. Josefsson, M.; Carlsson, B.; Norlander, B. *Chromatographia* **1993**, *37*, 129–132.
 26. Grech-Bélanger, O.; Turgeon, J.; Gilbert, M. *J. Chromatogr., B* **1985**, *337*, 172–177.
 27. Gal, J.; Desai, D. M.; Meyer-Lehnert, S. *Chirality* **1990**, *2*, 43–51.
 28. (a) Igwemezie, L.; Kerr, C. R.; McErlane, K. M. *Xenobiotica* **1989**, *19*, 677–682. (b) McErlane, K. M.; Igwemezie, L.; Kerr, C. R. *J. Chromatogr., B* **1987**, *415*, 335–346. (c) McErlane, K. M.; Igwemezie, L.; Kerr, C. R. *Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol.* **1987**, *56*, 141–144.
 29. Uzunov, D.; Stoev, G. *J. Chromatogr.* **1993**, *645*, 233–239.
 30. Yang, Q.; Sun, Z. P. *Yaoxue Xuebao* **1988**, *23*, 921–926; *Chem. Abstr.* **1989**, *110*, 219195.

31. Weller, O.; Schulze, J.; König, W. A. *J. Chromatogr.* **1987**, *403*, 263–270.
32. Zhou, Y.; Sun, Z.-P. *J. Chromatogr.* **1990**, *508*, 220–224.
33. Martin, E.; Quinke, K.; Spahn, H.; Mutschler, E. *Chirality* **1989**, *1*, 223–234.
34. Zhou, Y.; Sun, Z.-P. *Yaoxue Xuebao* **1991**, *26*, 701–704; *Chem. Abstr.* **1992**, *116*, 91538.
35. Wilson, J. M.; Hoch, K.; Blake, J.; Lindsay, W.; Smith, E. *Clin. Chem.* **1989**, *35*, 1178–1179.
36. Zhou, Y.; Sun, Z. P.; Lin, K. *J. Liq. Chromatogr.* **1990**, *13*, 875–885.
37. (a) Wang, S.-J.; Mao, H.-Q.; Zeng, S. *J. Chin. Pharm. Sci.* **1998**, *7*, 201–204. (b) Wang, S.-J.; Mao, H.-Q.; Zeng, S. *Zhongguo Yaoxue Zazhi* **1997**, *32* (suppl.), 6–8; *Chem. Abstr.* **1998**, *130*, 118998.
38. Grech-Bélanger, O.; Turgeon, J.; Gilbert, M. Br. *J. Clin. Pharmacol.* **1986**, *21*, 481–487.
39. Knoche, B.; Gehrcke, B.; König, W. A.; Wainer, I. W. *Chirality* **1996**, *8*, 30–34.
40. König, W. A.; Lutz, S.; Wenz, G.; Von der Bey, E. *J. High Resolut. Chromatogr. Chromatogr. Commun.* **1988**, *11*, 506–509.
41. Li, G.; Lin, X.; Zhu, C.; Wu, P.; Guan, Y. *Fenxi Huaxue* **2000**, *28*, 1287–1280; *Chem. Abstr.* **2000**, *134*, 9443.
42. Lin, X.; Li, G.; Zhu, C.; Wu, P.; Guang, Y. *Fenxi Ceshi Xuebao* **2000**, *19*, 20–23; *Chem. Abstr.* **2000**, *133*, 256916.
43. Li, G.; Lin, X.; Zhu, C.; Hao, A.; Guan, Y. *Anal. Chim. Acta* **2000**, *421*, 27–34.
44. Proksa, B.; Proksová, A. *Pharmazie* **2000**, *55*, 393–394.
45. Bjørnsdottir, I.; Hansen, S. H. *Chirality* **1995**, *7*, 219–225.
46. Kang, J.; Ou, Q. *J. Chromatogr., A* **1998**, *795*, 394–398.
47. Tanaka, Y.; Terabe, S. *Chromatographia* **1997**, *44*, 119–128.
48. Stalcup, A. M.; Gahm, K. H. *Anal. Chem.* **1996**, *68*, 1360–1368.
49. Lin, X.; Li, G.; Zhu, C.; Wu, P.; Guan, Y. *Sepu* **2001**, *19*, 109–111; *Chem. Abstr.* **2001**, *135*, 127319.
50. Srinivas, N. R.; Igwemezie, L. N. *Biomed. Chromatogr.* **1992**, *6*, 163–167.
51. Weinberger, R. *Practical Capillary Electrophoresis; Academic: New York*, **2000**; Chapters 2 and 10.
52. Otsuka, K.; Honda, S.; Kato, J.; Terabe, S.; Kimata, K.; Tanaka, N. *J. Pharm. Biomed. Anal.* **1998**, *17*, 1177–1190.
53. Whitesides, G. M.; Lewis, D. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 6979–6980.
54. (a) Parker, D. *Chem. Rev.* **1991**, *91*, 1441–1457. (b) Prestat, G.; Marchand, A.; Lebreton, J.; Guingant, A.; Pradère, J. -P. *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *9*, 197–201. (c) Chinchilla, R.; Foubelo, F.; Nájera, C.; Yus, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 1877–1880. (d) Parker, D.; Taylor, R. J. *Tetrahedron* **1987**, *43*, 5451–5456. (e) Villani, F. J., Jr.; Costanzo, M. J.; Inners, R. R.; Mutter, M. S.; McClure, D. E. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 3715–3718. (f) Benson, S. C.; Cai, P.; Colon, M.; Haiza, M. A.; Tokles, M.; Snyder, J. K. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 5335–5341. (g) Baxter, C. A. R.; Richards, H. C. *Tetrahedron Lett.* **1972**, *32*, 3357–3358. (h) Fulwood, R.; Parker, D. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1994**, *1*, 57–64.
55. Aboul-Enein, H.-Y.; Médonné, S.; Rotchild, R. *Spectrosc. Lett.* **1991**, *24*, 909–930.

56. Aboul-Enein, H.-Y.; Rotchild, R.; Sinnema, A. *Spectrosc. Lett.* **1992**, *25*, 1367–1385.
57. (a) Bettoni, G.; Ferorelli, S.; Loiodice, F.; Tangari, N.; Tortorella, V.; Gasparrini, F.; Misiti, D.; Villani, C. *Chirality* **1992**, *4*, 193–203. (b) Rangwala, S. M.; O'Brien, M. L.; Tortorella, V.; Longo, A.; Loiodice, F.; Noonan, D. J.; Feller, D. R. *Chirality* **1997**, *9*, 37–47.
58. Berardi, F.; Loiodice, F.; Fracchiolla, G.; Colabufo, N. A.; Perrone, R.; Tortorella, V. *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 2117–2124.
59. Görög, S.; Gazdag, M. *J. Chromatogr., B* **1994**, *659*, 51–84.
60. Franchini, C.; Corbo, F.; Lentini, G.; Bruno, G.; Scilimati A.; Tortorella, V.; Conte-Camerino, D.; De Luca, A. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 3792–3798.
61. Koh, K.; Durst, T. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 4683–4686.