

## MICROMETHODE DE DETERMINATION DE LA CONFIGURATION DES ALCOOLS SECONDAIRES PAR DEDOUBLEMENT CINETIQUE. EMPLOI DE LA SPECTROGRAPHIE DE MASSE

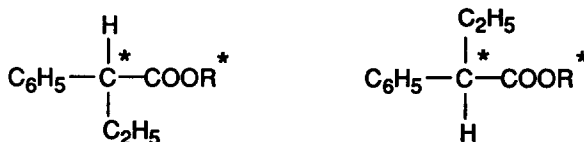
Alain Horeau\* et Andrée Nouaille

Chimie des Interactions Moléculaires, Collège de France, 11 Place Marcelin Berthelot, 75005 Paris, France.

*An optically active secondary alcohol is treated by an equimolecular mixture of (+)-2-phenylbutyric and (-)-2-phenyl-4-d-butyric anhydrides. The configuration of the carbon atom bearing the OH group is deduced from the relative heights of peaks m/z 120 and 119 observed in the mass spectra of the resulting diastereoisomeric esters.*

Nous avons depuis 1961, décrit et développé une méthode de détermination de la configuration absolue des alcools secondaires (1 - 3). Cette méthode consiste à faire réagir sur l'alcool secondaire optiquement actif à tester, un excès d'anhydride phényl-2 butyrique (PB) racémique : par estérification sélective, il se produit un dédoublement cinétique et, après hydrolyse et traitement, l'acide résiduel isolé présente une rotation polarimétrique. Du signe positif ou négatif de la rotation de cet acide, on peut déduire la configuration absolue de l'alcool mis en jeu.

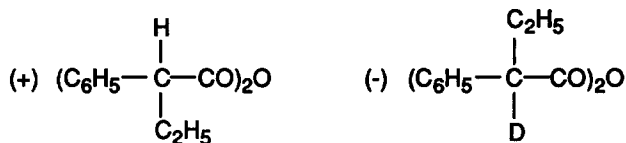
Le rapport entre la rotation observée et celle que l'on aurait obtenue dans le cas d'une énantiosélectivité totale (où seul un des antipodes de l'acide phényl-2 butyrique aurait été estérifié) permet d'évaluer "l'induction asymétrique". Celle-ci peut également se déduire de la surface des signaux correspondant aux deux esters diastéréoisomères observés par RMN ou en chromatographie analytique, quand la séparation de ces esters s'effectue d'une manière satisfaisante.



La configuration absolue de ces esters pourrait également être déduite de ces mesures, à condition de pouvoir identifier le signe de l'acide phényl-2 butyrique correspondant à chacun des signaux observés. La microméthode très générale que nous décrivons ici et qui utilise la spectrographie de masse permet de résoudre ce problème.

Au lieu de prendre, comme dans la méthode habituelle le mélange en quantités égales d'anhydrides (+) et (-) phényl-2 butyrique (c'est-à-dire, le racémique), on emploie un anhydride dont l'un des énantiomères constitutifs est "marqué" par un atome de deutérium.

Dans un premier temps nous avons utilisé un acide phényl-2 butyrique dans lequel le proton benzylique est remplacé par un atome de deutérium, soit l'acide phényl-2 d-2 butyrique  $\text{C}_6\text{H}_5\text{-CD}(\text{C}_2\text{H}_5)\text{COOH}$ . La synthèse de cet acide est particulièrement facile à réaliser (4). L'alcool à tester est estérifié par un mélange en quantités égales des anhydrides suivants :

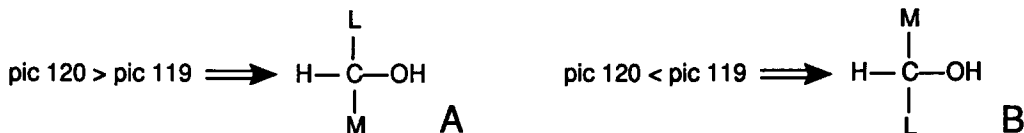


Après les traitements requis, le mélange des esters formés est soumis à la spectrographie de masse. On compare les pics toujours distincts  $m/z$  119 et 120 correspondant à la rupture simple en position benzylique.



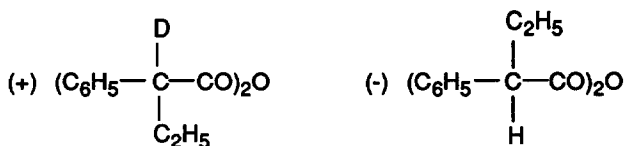
On peut dans ces conditions établir la règle empirique (qui dérive immédiatement de celle que nous avons établie (1 - 3) en nous référant aux pouvoirs rotatoires) : si le pic 120 est plus grand que le pic 119, le carbone porteur de l'hydroxyle a la configuration suivante A, soit habituellement R car les "grosseurs" relatives L et M se classent presque toujours comme dans la règle de Cahn, Ingold et Prelog (voir cependant (5, 6)); au contraire, si le pic 120 est plus petit que le pic 119, alors le carbone porteur de l'hydroxyle a la configuration B, soit habituellement S.

Conditions : acides (+)-PB protoné et (-)-PB deutéré



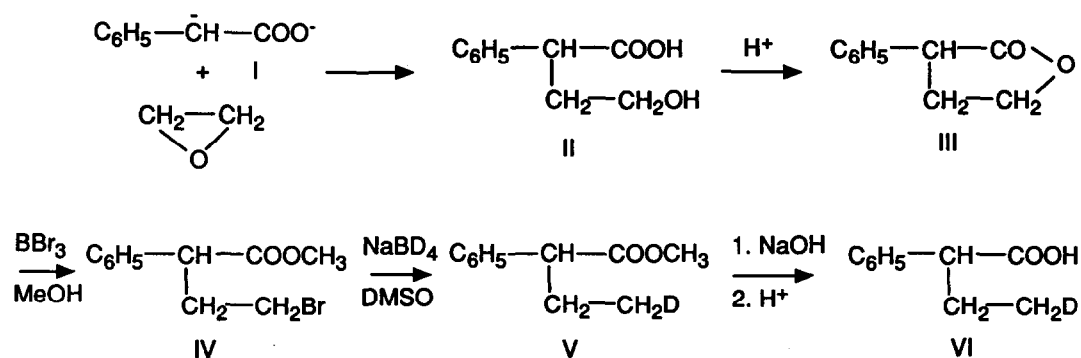
Nous avons appliqué cette méthode à plusieurs alcools secondaires et nous retrouvons dans tous les cas les configurations connues.

Si, au lieu de marquer par le deutérium l'acide lévogyre, on marque l'acide dextrogyre en employant alors le couple ci-dessous, on retrouve bien les mêmes résultats qualitatifs mais avec des pics en proportions inverses. Les valeurs sont cependant assez différentes, mais l'attribution de la configuration R ou S est toujours exacte (la règle précédente étant évidemment inversée).



En fait le choix de l'emplacement du deutérium en position benzylique n'est pas des plus judicieux. Nous avons en effet montré (4) qu'un effet isotopique considérable se produit dans la racémisation comparée des anhydrides protoné et deutéré. On peut donc craindre aussi un effet isotopique dans la fragmentation de la molécule d'ester en spectrographie de masse, fragmentation qui se produit précisément au niveau du carbone benzylique porteur soit d'un proton soit d'un atome de deutérium.

C'est la raison pour laquelle nous avons trouvé préférable d'effectuer le marquage de l'acide PB par l'atome de deutérium dans une autre partie de la molécule. Pour cela nous avons préparé l'acide phényl-2 *d*-4 butyrique avec l'atome de deutérium à l'extrémité de la chaîne éthylique. Cet acide se prépare facilement selon le schéma suivant. Le dianion I de l'acide phénylacétique, obtenu par action du naphthalène-sodium suivant la méthode classique, est additionné à l'oxyde d'éthylène. L'acide alcool formé II se transforme facilement en lactone III, Eb/0,6 = 128-132 °C (7) qui, traitée par le tribromure de bore (8) en présence de méthanol fournit l'ester bromé IV, Eb/1,5 = 122-124 °C. Nous avons effectué le remplacement de l'atome de brome par un atome de deutérium en utilisant le borodeutériure de sodium dans le DMSO (9, 10).



Cet acide a été dédoublé par le procédé que nous avons décrit pour le composé protoné. Le point d'ébullition et même le pouvoir rotatoire sont identiques à ceux des antipodes correspondants de l'acide protoné, Eb/1 = 140-145 °C,  $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = 96,4 \pm 0,4$  (liquide,  $l=1$  dm). Les deux antipodes ont été transformés en anhydrides correspondants,  $[\alpha]_{\text{D}}^{21} = 148^\circ$ , ee 98,5% (ref. 3, p. 76) par la méthode que nous avons mise au point et qui consiste à faire réagir dans l'éther anhydre une quantité limitée de chlorure d'oxalyle sur le sel de sodium de l'acide.

Le tableau résume les résultats principaux obtenus. Dans les conditions A (emploi d'un mélange en quantités égales des anhydrides (+) phényl-2 butyrique et (-) phényl-2 *d*-4 butyrique), les hauteurs comparées des pics  $m/z$  120 et 119 permettent de retrouver les configurations connues pour tous les alcools testés, selon la règle énoncée plus haut. Dans les conditions B (quasi antipodales, avec un mélange en quantités égales des anhydrides (+) phényl-2 *d*-4 butyrique et (-) phényl-2 butyrique, essais 1bis-4bis), le rapport des hauteurs des pics est inversé avec des excès diastéréoisomériques comparables (11).

La microméthode de détermination des configurations des alcools secondaires que nous décrivons est efficace et peut être particulièrement intéressante quand on ne dispose que de quantités très petites (essai 10).

Nous remercions très vivement Mr. H. E. Audier ainsi que le Pr. M. Fétizon (Ecole Polytechnique, Palaiseau) pour la réalisation des spectres de masse et leurs conseils.

### Mode opératoire

A une solution pyridinique de l'alcool, on ajoute au moins 10 fois la quantité théorique du mélange équimoléculaire, préparé immédiatement, des anhydrides antipodes dont l'un est marqué au deutérium. Après quelques heures, on ajoute très peu d'eau (la solution doit rester homogène) et après 30 min, on reprend par un peu de benzène, lave successivement avec NaOH N, HCl N puis à l'eau et évapore le solvant. Le mélange de diastéréoisomères obtenu est analysé par spectrométrie de masse.

Tableau. Détermination de la configuration d'alcools secondaires dans les conditions : A) Estérification par un mélange en quantités égales d'anhydrides (+)-phényl-2 butyrique et (-)-phényl-2 *d*-4 butyrique, B) Estérification par un mélange en quantités égales d'anhydrides (+)-phényl-2 *d*-4 butyrique et (-)-phényl-2 butyrique.

alcool testé	config. <sup>a</sup>	Conditions A				Conditions B			
		essai	hauteur des pics		de <sup>b</sup> (%)	essai	hauteur des pics		de <sup>b</sup> (%)
			120	119			120	119	
alcool (+)-pinacologique	S	1	47	100	36	1bis	100	40	43
(+)-phénylméthylcarbinol	R	2	100	46	37	2bis	55	100	29
(-)-butanol-2	R	3	100	77	13	3bis	70	100	18
(-)-menthol	R	4	100	61	24	4bis	75	100	14
(-)-menthol	R	5	100	54	30				
(+)-butanol-2	S	6	68	100	19				
(+)-octanol-2	S	7	68	100	19				
(+)-octanol-2	S	8	66	100	20				
(-)-octanol-2	R	9	100	71	17				
androstanolone	S	10 <sup>c</sup>	42	100	41				

<sup>a</sup> Configuration (trouvée et connue) du carbone porteur de la fonction OH.

<sup>b</sup> de = excès diastéréoisomérique (correspondant à l'excès énantiomérique des mélanges d'énantiomères) calculé de la manière suivante : si la hauteur du pic le plus grand est prise égale à 100 et celle du plus petit à *x*, de =  $(100 - x) / (100 + x)$ .

<sup>c</sup> Mesure effectuée sur 100 µg.

#### BIBLIOGRAPHIE et NOTES

1. A. Horeau, *Tetrahedron Lett.*, 1961, 506 et 1962, 965.
2. A. Horeau et H. B. Kagan, *Tetrahedron*, 1964, 20, 2431.
3. A. Horeau, *Determination of the configuration of secondary alcohols by partial resolution dans Determination of Configuration by Chemical Methods*, G. Thieme Publ., Stuttgart, 1977, 3, p. 51.
4. A. Horeau et A. Nouaille, *C. R. Acad. Sci. Paris*, 1988, 306, série II, 483.
5. A. Horeau et A. Nouaille, *Tetrahedron Lett.*, 1966, 3953.
6. A. Horeau, A. Nouaille et K. Mislow, *J. Am. Chem. Soc.*, 1965, 87, 4957.
7. B. Rothstein, *Bull. Chem. Soc. Fr.*, 1935, 2, 80.
8. G. A. Olah, R. Karplus et S. C. Narang, *Synthesis*, 1982, 963.
9. R. O. Hutchins, D. Hoke, J. Keagh et D. Koharski, *Tetrahedron Lett.*, 1969, 40, 3495.
10. Cet acide deutéré pourrait évidemment être préparé comme l'acide phényl-2 butyrique lui-même à partir du phénylmalonate d'éthyle et de BrCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>D.
11. On ne peut espérer mieux car, dans un essai effectué à blanc sur l'ester méthylique de l'acide phényl-2 butyrique sans atome de deutérium, le pic "120" n'est pas négligeable (réaction de Mc Lafferty).