

Received: March 20, 1990; accepted August 21, 1990

ACIDE 2-FLUORO-2- PHENYLACETIQUE. PARTIE 3 [1]. CORRELATION ENTRE
LA CONFIGURATION DE SES AMIDES D'AMINES CHIRALES ET LES
DEPLACEMENTS CHIMIQUES DU PROTON ET DU FLUOR

S. HAMMAN

Laboratoire de Cinétique et Dynamique Moléculaires, CNRS SDI 5196,
Université Joseph Fourier, UFR de Chimie, BP 53 X, 38041 Grenoble
(France)

SUMMARY

Proton and fluorine chemical shifts of amides from $\text{PhCHFCO}_2\text{H}$ (used as a chiral derivatizing agent) and amines $\text{L}^1\text{CH}(\text{NH}_2)\text{L}^2$ are correlated with configuration in order to assign configuration of chiral amines by ^{19}F NMR spectroscopy.

RESUME

Les déplacements chimiques du proton et du fluor d'amides formés à partir de $\text{PhCHFCO}_2\text{H}$, utilisé comme agent chiral de dérivation, et d'amines $\text{L}^1\text{CH}(\text{NH}_2)\text{L}^2$ sont corrélés à leur configuration dans le but d'attribuer la configuration d'amines chirales par RMN du ^{19}F .

INTRODUCTION

Le développement des synthèses asymétriques a entraîné la recherche de méthodes permettant de distinguer les énantiomères [2]. Parmi les différentes méthodes décrites, les agents chiraux de dérivation ont été utilisés pour doser des mélanges d'énantiomères et dans certains cas pour attribuer leur configuration par résonance magnétique nucléaire.

Différents acides chiraux: $\text{PhCH(OMe)CO}_2\text{H}$ [3], $\text{PhC(OMe)(CF}_3\text{)CO}_2\text{H}$ [4], $\text{ArCH(CF}_3\text{)OCH}_2\text{CO}_2\text{H}$ [5], $\text{R}_f\text{OCF(CF}_3\text{)CO}_2\text{H}$ [6], ont été proposés dans la littérature pour distinguer les énantiomères d'amines par l'intermédiaire de leurs amides diastéréoisomères, par RMN du ^1H ou du ^{19}F . Dans une précédente étude [1] nous avons montré que l'acide 2-fluoro-2-phénylacétique pouvait être utilisé comme agent chiral de dérivation pour distinguer et attribuer la configuration d'alcools chiraux sous forme d'esters, par RMN du ^1H et du ^{19}F . Dans cette étude nous nous sommes intéressés aux amines $\text{L}^1\text{CH(NH}_2\text{)L}^2$ afin de voir si les amides diastéréoisomères formés avec l'acide $\text{PhCHFCO}_2\text{H}$ étaient distingués par leur déplacement chimique du proton δH et du fluor δF et d'expliquer l'origine de la différence de déplacement chimique $\Delta\delta\text{H}$ et $\Delta\delta\text{F}$ entre diastéréoisomères afin d'extrapoler nos résultats à l'attribution de configurations.

RESULTATS

Les amides étudiés, formés à partir de $\text{L}^1\text{CH(NH}_2\text{)L}^2$ et de $\text{PhCHFCO}_2\text{H}$, de formule $\text{PhCH}_A\text{FCONH}_N\text{CH}_B\text{L}^1\text{L}^2$, appartiennent à cinq séries : L^1 et L^2 = alkyle ; L^1 = alkyle, L^2 = phényle ; L^1 = alkyle ou phényle, L^2 = CO_2Me ; L^1 = CH_3 , L^2 = $\text{Z-C}_6\text{H}_4$; L^1 = Ph , L^2 = $\text{Z-C}_6\text{H}_4$.

Dans les tableaux 1 et 2 sont rassemblés les déplacements chimiques du proton des méthyles contenus dans L^1 et L^2 (δL^1 et δL^2), du proton H_A de CH_AF pour les amides avec L^1 ou L^2 = aryle (δH_A), les déplacements chimiques du fluor δF ainsi que les différences de déplacements chimiques $\Delta\delta\text{L}$, $\Delta\delta\text{H}_A$ et $\Delta\delta\text{F}$ entre amides diastéréoisomères. Les autres protons ne présentent pas de différences de déplacement chimique significatives. Les solvants utilisés sont CDCl_3 pour la RMN du proton, CDCl_3 et CD_3OD pour la RMN du fluor (référence C_6F_6). L^2 est le groupe prioritaire devant L^1 dans l'attribution de la configuration. $\Delta\delta\text{H}$ et $\Delta\delta\text{F}$ sont définis comme suit : $\Delta\delta = \delta(\text{RR}) - \delta(\text{RS})$.

L'utilisation d'acide de configuration R [7] et d'amines optiquement actives de configurations connues a permis de préciser la configuration

TABLEAU 1

Déplacements chimiques du proton δL^1 et δL^2 des CH_3 de L^1 et L^2 , δH_A de CH_3F et différences de déplacements chimiques $\Delta\delta = \delta(RR) - \delta(RS)$ dans les amides diastéréoisomères $PhCH_3FCONHCHL^1L^2$ ($CDCl_3$)

L^1	L^2	δL^1		$\Delta\delta L^1$	δL^2		$\Delta\delta L^2$	δH_A		$\Delta\delta H_A$
		RR	RS		RR	RS		RR	RS	
CH_3	CH_2CH_3	1,15	1,19	-0,05	0,94	0,85	+0,09	5,73	5,77	-0,04
CH_3	$CH(CH_3)_2$	1,09	1,14	-0,05	0,93	0,87	+0,06		/	
CH_3	$C(CH_3)_3$	1,08	1,13	-0,05	0,94	0,88	+0,06		/	
CH_3	cyclohexyl	1,12	1,17	-0,05	-	-	-		/	
CH_3	Ph	1,52	1,56	-0,04	-	-	-	5,73	5,77	-0,04
CH_2CH_3	Ph	0,88	0,94	-0,06	-	-	-	5,73	5,79	-0,06
$CH(CH_3)_2$	Ph	0,88	0,93	-0,05	-	-	-	5,72	5,80	-0,08
$C(CH_3)_3$	Ph	0,92	0,97	-0,05	-	-	-	5,72	5,81	-0,09
CH_3	CO_2Me	1,42	1,47	-0,05	3,76	3,72	+0,04		/	
CH_2CH_3	CO_2Me	0,89	0,97	-0,08	3,78	3,74	+0,04		/	
$CH(CH_3)_2$	CO_2Me	0,89	0,97	-0,08	3,78	3,74	+0,04		/	
CH_2Ph	CO_2Me	-	-	-	3,77	3,72	+0,05		/	
Ph	CO_2Me	-	-	-	3,74	3,71	+0,03	5,80	5,76	+0,04
CH_3	4- $NO_2C_6H_4$	1,57	1,58	-0,01	-	-	-	5,77	5,80	-0,03
CH_3	4- BrC_6H_4	1,51	1,55	-0,04	-	-	-	5,73	5,77	-0,04
CH_3	Ph	1,52	1,56	-0,04	-	-	-	5,73	5,77	-0,04
CH_3	4- MeC_6H_4	1,52	1,56	-0,04	-	-	-	5,74	5,78	-0,04
CH_3	4- $MeOC_6H_4$	1,50	1,55	-0,05	-	-	-	5,73	5,76	-0,03

des amides de la série L^1 = alkyle ou phényle, L^2 = CO_2Me , de deux amides de la série L^1 = alkyle, L^2 = Ph (L^1 = CH_3 et $CH(CH_3)_2$) d'une amide de la série L^1 et L^2 = alkyle (L^1 = CH_3 , L^2 = cyclohexyl). La configuration des autres amides des quatre premières séries a été obtenue à l'aide des points convergents suivants :

- la corrélation établie entre δH et $\Delta\delta H$ des CH_3 et la configuration de composés pour laquelle celle-ci est connue a été extrapolée aux amides

TABLEAU 2

Déplacements chimiques du fluor δF et différences de déplacements chimiques $\Delta\delta F$ dans $CDCl_3$ et CD_3OD pour les amides diastéréoisomères $PhCHFCONHCHL^1L^2$ (référence C_6F_6)

L ¹	L ²	$CDCl_3$			CD_3OD		
		$\delta F(RR)$	$\delta F(RS)$	$\Delta\delta F$	$\delta F(RR)$	$\delta F(RS)$	$\Delta\delta F$
CH ₃	CH ₂ CH ₃	-14,13	-14,13	0	-11,87	-12,09	+0,22
CH ₃	CH(CH ₃) ₂	-14,23	-14,20	-0,03	-12,34	-12,72	+0,38
CH ₃	C(CH ₃) ₃	-14,10	-14,55	+0,35	-12,64	-13,16	+0,52
CH ₃	cyclohexyl	-14,15	-13,90	-0,25	-12,24	-12,68	+0,44
CH ₃	Ph	-15,37	-14,21	-1,16	-12,88	-12,17	-0,71
CH ₂ CH ₃	Ph	-15,32	-13,63	-1,69	-12,74	-11,56	-1,18
CH(CH ₃) ₂	Ph	-15,23	-12,92	-2,31	-12,85	-10,75	-2,10
C(CH ₃) ₃	Ph	-15,29	-12,80	-2,49	-13,16	-11,83	-1,33
CH ₃	CO ₂ Me	-16,06	-13,81	-2,25	-12,82	-9,58	-3,24
CH ₂ CH ₃	CO ₂ Me	-15,83	-13,76	-2,07	-13,32	-10,27	-3,05
CH(CH ₃) ₂	CO ₂ Me	-15,93	-14,11	-1,82	-13,71	-11,21	-2,50
CH ₂ Ph	CO ₂ Me	-16,70	-14,58	-2,12	-10,92	-10,45	-0,47
Ph	CO ₂ Me	-15,84	-14,74	-1,10	-13,26	-11,25	-2,01
CH ₃	4-NO ₂ C ₆ H ₄	-16,32	-15,74	-0,58	-13,33	-13,37	+0,04
CH ₃	4-BrC ₆ H ₄	-15,80	-14,71	-1,09	-12,90	-12,46	-0,44
CH ₃	Ph	-15,37	-14,21	-1,16	-12,88	-12,17	-0,71
CH ₃	4-MeC ₆ H ₄	-15,08	-14,10	-0,98	-12,87	-12,12	-0,75
CH ₃	4-MeOC ₆ H ₄	-15,15	-14,15	-1,00	-12,55	-11,76	-0,79
Ph	4-NO ₂ C ₆ H ₄	-16,17	-17,58	+1,41	-13,39	-13,95	+0,56
Ph	4-BrC ₆ H ₄	-15,78	-16,26	+0,48	-13,39	-13,59	+0,20
Ph	Ph	-15,42		0	-13,12		0
Ph	4-MeC ₆ H ₄	-15,49	-15,49	0	-13,29	-13,20	-0,09
Ph	4-MeOC ₆ H ₄	-15,58	-15,58	0	-13,12	-12,99	-0,13
4-MeC ₆ H ₄	CO ₂ Me	-15,90	-14,62	-1,28	-13,08	-11,00	-2,08
4-MeOC ₆ H ₄	CO ₂ Me	-15,49	-14,17	-1,32	-13,37	-11,19	-2,18
4-FC ₆ H ₄ CH ₂	CO ₂ Me	-17,80	-14,79	-3,01	-11,79	-11,19	-0,60
4-ClC ₆ H ₄ CH ₂	CO ₂ Me	-17,72	-14,94	-2,78	-11,54	-11,29	-0,25

avec L^1 ou/et L^2 = alkyle. Il en est de même avec les δH_A pour la série L^1 = CH_3 , L^2 = $Z-C_6H_4$.

- les amides de la série L^1 = alkyle, L^2 = aryle de configuration RS se forment plus rapidement que leur diastéréoisomère dans le rapport 60/40 au moins. Le sens de l'induction asymétrique a été reconnu comme étant un critère de configuration dans une série [8].

- lors de la séparation des diastéréoisomères par chromatographie sur gel de silice, les amides de la série L^1 = CH_3 , L^2 = alkyle de configuration RR (éluant: hexane/acétate d'éthyle 8/2) et ceux de la série L^1 = CH_3 , L^2 = aryle de configuration RR (éluant: $CHCl_3$ /acétate d'éthyle 9/1) migrent plus rapidement que leur diastéréoisomère. Il a été montré qu'il existait une corrélation entre la vitesse de migration et la configuration des amides [9].

DISCUSSION

1 - Déplacements chimiques du proton δL et δH_A et différences de déplacement chimique $\Delta\delta L$ et $\Delta\delta H_A$ entre amides diastéréoisomères

D'après le tableau 1 on constate que dans chaque série les valeurs de δL et δH_A sont proches pour une même configuration et qu'il existe une corrélation entre le signe de la différence de déplacement chimique $\Delta\delta H$ et la configuration des amides : $\Delta\delta L^1$ est négatif, $\Delta\delta L^2$ est positif; $\Delta\delta H_A$ est négatif lorsque L^2 = aryle, positif lorsque L^1 = aryle. Ces valeurs sont comparables à celle relevée dans la littérature [3] pour l'amide obtenu à partir de $PhCH(OCH_3)CO_2H$ et $PhCH(NH_2)CH_3$ pour lequel $\Delta\delta L^1$ est de - 0,08.

Ces résultats peuvent s'interpréter par l'existence d'une conformation majoritaire I (schéma 1), analogue à celle proposée pour les amides formés à partir d'autres acides [3], qui se justifie dans notre cas par les points suivants :

- dans la conformation I de la configuration RR (schéma 1) le phényle de la partie acide est face à L^1 donc δL^1 sera plus blindé dans RR que dans RS, où c'est H qui est face à L^1 , d'où $\Delta\delta L^1$ négatif. Pour $\Delta\delta L^2$ c'est le contraire.

- lorsque L^1 = alkyle et L^2 = phényle, L^2 = phényle est face à H_A (H de la partie acide) dans la configuration RR. Il sera plus blindé que dans la

configuration RS d'où $\Delta\delta H_A$ négatif. Ceci explique par ailleurs qu'un $\Delta\delta H_A$ n'est constaté que lorsqu'un phényle est présent dans L^1 ou L^2 .

- dans l'amide formé à partir de $CH_3CH(NH_2)CH_3$ les deux méthyles ont un δH différent : 1,19 et 1,24. Ceci indique que l'hydrogène de la partie CHL^1L^2 est dans le plan de $C=O$.

- le couplage $^3J(H_N H_B)$ entre les protons de la partie NH_NCH_B est de l'ordre de 8 Hz dans les amides étudiés : ces deux protons sont donc majoritairement en position anti [10].

- une constante de couplage $^4J(HF)$ de 4Hz est observée entre le fluor et le proton H_N porté par l'azote. Ceci nécessite que F et H_N soient proches [11].

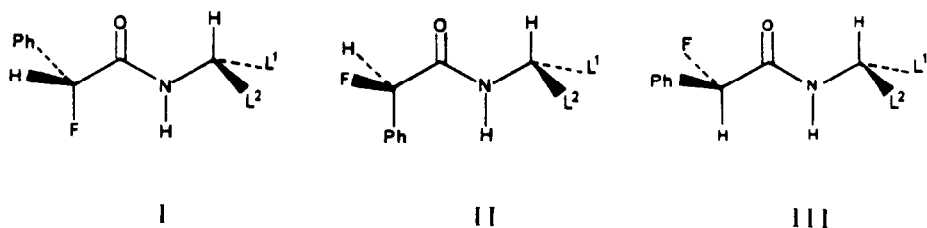


Schéma 1. Conformations des amides $PhCHFCONHCHL^1L^2$ dans la configuration RR.

La corrélation entre $\Delta\delta L$ et $\Delta\delta H_A$ et la configuration des amides est suffisamment significative pour qu'elle puisse être utilisée pour l'attribution de la configuration d'amides formés à partir d'amines racémiques contenant un alkyle.

On note toutefois que du fait des faibles différences de déplacement chimique $\Delta\delta L$ et $\Delta\delta H_A$ entre diastéréoisomères, ce paramètre n'est pas le meilleur pour distinguer des amides diastéréoisomères. L'utilisation des δH obtenus pour les amides formées avec $ArCH(CF_3)OCH_2CO_2H$ est plus intéressante car les $\Delta\delta H$ observés sont de l'ordre de 0,2 ppm [5]. De plus l'utilisation de la RMN du proton est limitée aux amines contenant un alkyle.

2 - Déplacements chimiques δF et différences de déplacement chimique $\Delta\delta F$ entre amides diastéréoisomères

D'après le tableau 2 on constate une plage de variation des δF importante : de -12,8 à -17,58 ppm dans $CDCl_3$, de -9,58 à -13,95 ppm dans CD_3OD . Les δF sont très sensibles à la nature des groupements L^1 et L^2 . On observe des plages de variation de δF différentes dans les séries contenant un alkyle, un aryle ou un groupement CO_2Me mais proches pour chaque configuration. On note des différences de déplacement chimique $\Delta\delta F$ entre diastéréoisomères très importantes : jusqu'à 2,49 ppm dans $CDCl_3$ et 3,24 ppm dans CD_3OD . Les δF dépendent également des substituants en para du phényle. Dans la série $L^1 = CH_3$, $L^2 = Z-C_6H_4$, de $Z = 4-MeO$ à $4-NO_2$, dans CD_3OD , $\delta F(RR)$ passe de -12,55 à -13,33, $\delta F(RS)$ de -11,76 à -13,37 et $\Delta\delta F$ de -0,79 à +0,04. Dans tous les cas, même lorsque L^1 et $L^2 =$ alkyle, les amides diastéréoisomères ont des δF différents soit dans l'un ou dans l'autre solvant. Les diastéréoisomères qui ne sont pas distingués dans $CDCl_3$ le sont dans CD_3OD ($L^1 = CH_3$, $L^2 = CH_2CH_3$ et $L^1 = Ph$, $L^2 = 4-MeC_6H_4$ et $4-MeOC_6H_4$). Ces amides se formant sans racémisation, il est possible de doser des enrichissements énantiomériques d'amines chirales par l'intermédiaire des amides formés avec $PhCHFCO_2H$ par RMN du ^{19}F et avec plus de facilité qu'en utilisant d'autres acides chiraux contenant un fluor. Les $\Delta\delta F$ d'amides diastéréoisomères formés à partir de $PhCHFCO_2H$ sont plus importants que ceux obtenus avec des amides formés avec d'autres acides fluorés décrits dans la littérature [4,5,6,12,13] et rapportées dans le tableau 3.

TABLEAU 3

Différences de déplacements chimiques $\Delta\delta F$ dans les amides diastéréoisomères $RCONHCHL^1L^2$ formés à partir de différents acides fluorés [4, 5, 6, 12, 13]

L ¹	L ²	R			
		PhC(OMe)(CF ₃)	R _F OCFCF ₃	n-C ₄ H ₉ CHF	PhCHF
CH ₃	CH ₂ CH ₃	+0,1	/	/	0
CH ₃	Ph	+0,25	/	-0,1	-1,16
CH ₃	CO ₂ Me	+0,3	0,15	/	-2,25
PhCH ₂	CO ₂ Me	0	0,15	/	-2,12

L'origine de la différence de δF entre amides diastéréoisomères ne peut provenir :

- ni de la conformation I dans laquelle F situé dans le plan de C=O, subit l'influence de L^1 et L^2 de la même façon dans les deux configurations.
- ni de façon prépondérante d'une conformation proche de I où, pour des raisons d'interaction stérique entre L^1 ou L^2 et le reste de la molécule, le fluor se situerait légèrement hors du plan de C=O et différemment pour les deux diastéréoisomères. Une telle explication a été proposée pour justifier les $\Delta\delta F$ entre amides et esters diastéréoisomères formés à partir de $\text{PhC}(\text{CF}_3)(\text{OMe})\text{CO}_2\text{H}$ [4]. Dans notre cas ceci est incompatible avec l'importance des $\Delta\delta F$ constatée et avec la variation de $\Delta\delta F$ observée dans les séries $L^1 = \text{CH}_3$, $L^2 = \text{Z-C}_6\text{H}_4$ et $L^1 = \text{Ph}$, $L^2 = \text{Z-C}_6\text{H}_4$ avec le substituant Z. Pour expliquer les différences de δF entre amides diastéréoisomères nous proposons, comme dans le cas des esters formés à partir de $\text{PhCHFCO}_2\text{H}$ [1], l'existence d'une conformation minoritaire II ou III dans laquelle le fluor est hors du plan de C=O et sera, dans la configuration RR, soit face à L^2 (conformation II) soit face à L^1 (conformation III) (schéma1). Dans une telle conformation le fluor subit des effets électroniques de L^1 et L^2 à travers l'espace, différents pour les deux diastéréoisomères puisque dans une des configurations c'est L^1 qui est face au fluor, dans l'autre c'est L^2 .

Des $\Delta\delta F$ différents observés pour les amides formés à partir de $\text{PhCH}(\text{NH}_2)\text{CH}_3$ et des acides $\text{PhCHFCO}_2\text{H}$ et $n\text{-C}_4\text{H}_9\text{CHFCO}_2\text{H}$ [13], respectivement de - 1,16 et - 0,1 ppm, peuvent être interprétés par l'existence d'une conformation autre que I dont la proportion dépend de la structure de l'acide fluoré.

L'intervention d'effets électroniques à travers l'espace dans une conformation minoritaire peut se justifier à l'aide des points suivants :

- dans les trois premières séries lorsque sont présents des groupements alkyle, phényle, CO_2Me on observe des plages de δF très distinctes et proches de -14, -15 et -16 ppm dans CDCl_3 .
- dans les séries phényles substituées on observe une dépendance des δF et $\Delta\delta F$ avec le substituant Z. Pour la série $L^1 = \text{CH}_3$ et $L^2 = \text{Z-C}_6\text{H}_4$, série pour laquelle les configurations ont été attribuées à l'aide des valeurs de δL , δH_A et d'après les vitesses de migration lors de la séparation par chromatographie, il existe une corrélation entre δF ou $\Delta\delta F$, mesuré dans CD_3OD , et le paramètre σ de Hammett du substituant Z:

$$\delta F(RR) = -12,83 - 0,62 \sigma$$

$$\delta F(RS) = -12,21 - 1,44 \sigma$$

$$\Delta\delta F = -0,62 + 0,82 \sigma$$

Pour la série $L^1 = \text{Ph}$, $L^2 = \text{Z-C}_6\text{H}_4$, avec l'attribution de configuration proposée dans le tableau 2, on trouve une relation entre $\Delta\delta F$ (dans CD_3OD) et σ :

$$\Delta\delta F = 0,03 + 0,69 \sigma$$

avec une pente de même signe et avec une valeur proche de celle de la série précédente. Ce résultat justifie l'attribution de configuration faite pour la série $L^1 = \text{Ph}$, $L^2 = \text{Z-C}_6\text{H}_4$. Dans CDCl_3 les δF des deux configurations varient avec Z de façon semblable entraînant que les $\Delta\delta F$ dans une série sont proches sauf pour 4- NO_2 .

Cette dépendance de δF avec σ peut s'interpréter comme l'effet électronique d'un phényle, modifié par le substituant Z , sur F .

Les $\Delta\delta F$ peuvent également avoir pour origine, mais dans une moindre mesure, une modification de la conformation. Alors que dans la série $L^1 = \text{CH}_3$, $L^2 = \text{alkyle}$ les δF sont compris entre -13,90 et -14,55, dans la série $L^1 = \text{alkyle}$, $L^2 = \text{phényle}$, $\delta F(RS)$ varie de -14,21 à -12,80 ppm. Ces écarts peuvent provenir d'une modification de la conformation dans la série: dans cette série lorsqu'on passe de $L^1 = \text{CH}_3$ à $L^1 = \text{C}(\text{CH}_3)_3$, la constante de couplage $^3J(\text{H}_\text{N}\text{H}_\text{B})$ augmente de 8 à 10 Hz ce qui traduit une modification de la conformation dans la partie $\text{NH}_\text{N}\text{CH}_\text{B}\text{L}^1\text{L}^2$. Elle explique également l'évolution de $\Delta\delta\text{H}_\text{A}$ notée dans cette série (de -0,04 à -0,09 ppm). Une telle modification de conformation entraîne que les groupements L^1 et L^2 n'ont pas le même effet sur δF dans toute la série.

3 - Attribution de la configuration absolue d'amines par RMN du ^{19}F

La configuration d'amines $\text{L}^1\text{CH}(\text{NH}_2)\text{L}^2$ peut être obtenue à partir des δF des amides formés avec $\text{PhCHFCO}_2\text{H}$ en les comparant à ceux de structure semblable de configuration connue. Nos résultats permettent d'attribuer des configurations dans deux cas:

- dans les séries $L^1 = \text{alkyle}$, $L^2 = \text{Ph}$ ou CO_2Me on constate que les plages de δF pour chaque configuration sont étroites comparativement aux $\Delta\delta F$ qui sont importants. Le résultat: $\delta F(RR)$ à fréquence plus faible

que $\delta F(RS)$ dans $CDCl_3$ et CD_3OD peut être généralisé aux amides de ces séries contenant tout autre alkyle.

- la configuration d'amides ayant un groupement phényle substitué peut être déduite des δF du dérivé non substitué de configuration connue. Nous avons constaté pour les séries phényles substituées que l'effet du substituant Z sur δF est faible. Ainsi nous avons pu attribuer la configuration des amides avec $L^1 = 4-MeOC_6H_4$, $4-MeC_6H_4$, $4-ClC_6H_4CH_2$, $4-FC_6H_4CH_2$, $L^2 = CO_2Me$ en comparant les valeurs de δF à celles du dérivé non substitué.

PARTIE EXPERIMENTALE

1 - Préparation des amides

Les amides de l'acide 2-fluoro-2-phénylacétique ont été préparées selon deux méthodes :

a) 2.10^{-3} mole d'acide, 3.10^{-3} mole de chlorure de thionyle dans 5 ml de benzène sont portés à reflux pendant 1 h. Le benzène et l'excès de chlorure de thionyle sont évaporés. Au chlorure d'acide obtenu sans purification on ajoute 5 ml de CCl_4 , 10^{-3} mole d'amine et 10^{-3} mole de pyridine (ou 2.10^{-3} mole de Et_3N lorsque des chlorures d'amines sont utilisés). Après 12 h. d'agitation à température ambiante le mélange est lavé successivement par une solution de bicarbonate saturé puis d'eau. La phase organique est séchée et le solvant évaporé. L'amide obtenue est purifiée par chromatographie sur gel de silice (éluant : $CHCl_3$ /acétate d'éthyle 9/1 ou hexane acétate d'éthyle 8/2).

b) 10^{-3} mole d'acide, 10^{-3} mole de N,N'-dicyclohexyl-carbodiimide (DCC) et 10^{-3} mole d'amine dans 3 ml de CH_2Cl_2 sont agités 24 h. à température ambiante. Le mélange est filtré et le filtrant est lavé successivement avec une solution de bicarbonate saturée, d'HCl à 5 % et d'eau.

Les spectres de RMN du 1H et du ^{19}F de l'amide $PhCH_2FCONH_NCH(CH_3)Ph$ sont représentatifs : RMN du 1H ($CDCl_3$) amide RR : $\delta = 7,4$ (ma., 10H) $\delta = 6,7$ (signal large, 1H) $\delta = 5,73$ (d., $^2J_{HAF} = 48$, 1H) $\delta = 5,17$ (d.q., d. après irradiation de CH_3 , $^3J_{HH} = 6,5$, $^3J_{HNH} = 8$, 1H) $\delta = 1,52$ (d., $^3J_{HH} = 6,5$, 3H) ; amide RS : $\delta = 7,4$ (ma., 10H) $\delta = 5,77$ (d., $^2J_{HAF} = 48$ Hz, 1H) $\delta = 5,19$ (d.q., $^3J_{HH} = 6,5$, $^3J_{HNH} = 8,1$ Hz) δ

= 1,56 (d., $^3J_{HH} = 6,5$, 3H) ; RMN ^{19}F ($\text{CDCl}_3/\text{C}_6\text{F}_6$) amide RR : $\delta\text{F} = -15,37$ (d.d., $^2J_{\text{H}_\text{A}\text{F}} = 48$, $^4J_{\text{HF}} = 4$) ; amide RS : $\delta\text{F} = -14,21$ (d.d., $^2J_{\text{H}_\text{A}\text{F}} = 48$, $^4J_{\text{H}_\text{N}\text{F}} = 4$).

2 - Préparation des amines

Les amines non commerciales ont été préparées par amination réductrice des cétones correspondantes par NaBH_3CN en présence d'acétate d'ammonium dans du méthanol [14]. Les phénylglycines para substituées ont été obtenues à partir des benzaldéhydes [15].

3 - Enregistrement des spectres

Les spectres de RMN du ^1H ont été enregistrés sur un spectromètre AM 300 Bruker (300 MHz). Les spectres de RMN du ^{19}F ont été enregistrés sur un AM 400 Bruker (376 MHz) en utilisant C_6F_6 comme référence.

REMERCIEMENT

Nous remercions le Centre Grenoblois de Résonance Magnétique (C.G.R.M.) pour l'accès à leurs équipements.

REFERENCES

- 1 Partie 2 : M. Barrelle et S. Hamman, J. Chem. Research, (S) (1990) 100, (M) (1990) 701.
2. P. L. Rinaldi dans J. W. Emsley, J. Feeney et L. H. Sutcliffe (eds.), 'Progress in NMR Spectroscopy', Pergamon, Oxford, 15 (1982) 291.
- 3 G. Helmchen, R. Ott et K. Sauber, Tetrahedron Lett., 37 (1972) 3873.
- 4 a) A. Dale et H.S. Moscher, J. Am. Chem. Soc., 95 (1973) 512.
b) G.R. Sullivan, J.A. Dale et H.S. Moscher, J. Org. Chem., 38 (1973) 2143.
- 5 W.H. Pirkle et K.A. Simmons, J. Org. Chem., 46 (1981) 3239.
- 6 N. Ishikawa, J. Fluorine Chem., 25 (1984) 17.
- 7 S. Hamman, M. Barrelle, F. Tétaz et C.G. Béguin, J. Fluorine Chem., 37 (1987) 85.
- 8 Horeau A. dans 'Stereochemistry. Fundamentals and Methods', Thieme, Stuttgart, (1976) Tome 3, p.51.

- 9 G. Helmchen, *Tetrahedron Lett.*, 16(1974) 1527.
- 10 V.F. Bystrov , S.L.Portnova , V.I.Ivanov et Y.A.Ovchinnikov, *Tetrahedron*, 25(1969) 493.
- 11 H. Akiyama, F. Yamauchi et K. Ouchi, *J. Chem. Soc., (B)* (1971) 1014.
- 12 W. Breuer et I. Ugi, *J. Chem. Research*, (1982) (s) 271, (M) 2901.
- 13 S. De Munari, G. Marazzi, F. Faustini, V. Villar et L. Carluccio, *J. Fluorine Chem.*, 34 (1986) 157.
- 14 R.F. Borch, M.D. Bernstein et H.D. Durst, *J. Am. Chem., Soc.*, 93 (1971) 2897.
- 15 D. Landini, F. Montamari et F. Rolla, *Synthesis*, 26 (1979).