

Configuration d'esters dérivés d'acides 2-fluoro-2-phénylacétique phényles substitués, par RMN du fluor

C. Béguin, S. Hamman

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

L. Kaboré, E. Laurent et B. Marquet

Laboratoire de Chimie Organique 3, associé au CNRS, Université Claude Bernard-Lyon I, 43 Bd. du 11 Novembre 1918, 69622 Villeurbanne-Cedex (France)

(Reçu le 12 avril 1991; accepté le 31 juillet 1991)

Abstract

The ^{19}F NMR chemical shifts (δ_{F}) of the $p\text{-ZPhCHFCO}_2\text{CHL}^1\text{L}^2$ esters of 2-fluoro-2-substituted aryl acetic acids have been measured. The δ_{F} values of the two diastereoisomers of these esters are linearly related to the σ^+ Brown–Okamoto substituent parameters for each term of the series studied. The configuration of such esters of arylacetic acid can be deduced from their δ_{F} values when compared to those of esters derived from the non-substituted acid of known configuration.

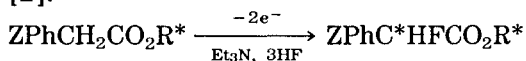
Résumé

Les déplacements chimiques du fluor δ_{F} des esters $p\text{-ZPhCHFCO}_2\text{CHL}^1\text{L}^2$ dérivés d'acides 2-fluoro-2-aryl acétiques phényles substitués sont étudiés. Les valeurs δ_{F} des deux diastéréoisomères de ces esters sont reliés linéairement au paramètre σ^+ de Brown–Okamoto du substituant Z et varient de façon semblable dans toutes les séries étudiées. La configuration d'esters dérivés d'acides aryles substitués peut être déduite à partir de leurs valeurs δ_{F} en les comparant à ceux d'esters formés à partir de l'acide non substitué de configuration connue.

Introduction

Des résultats précédents ont montré que l'acide $\text{PhCHFCO}_2\text{H}$ pouvait être utilisé comme agent chiral de dérivation pour distinguer, par RMN du fluor, des énantiomères d'alcools sous la forme de leurs esters diastéréoisomères et dans certains cas pour attribuer leur configuration [1]. Dans ce travail nous nous proposons, pour les esters de formule $p\text{-ZPhCHFCO}_2\text{CHL}^1\text{L}^2$, dérivés d'acides phényles substitués $p\text{-ZPhCHFCO}_2\text{H}$, d'étudier les effets du substituant Z sur les déplacements chimiques du fluor des deux diastéréoisomères $\delta_{\text{F}}(\text{RR})$ et $\delta_{\text{F}}(\text{RS})$ et sur la différence de déplacement chimique entre diastéréoisomères $\Delta\delta_{\text{F}}$. Cette étude est effectuée dans le but de déterminer la configuration des esters phényles substitués à partir de leur δ_{F} en les comparant à ceux d'esters formés à partir de l'acide non substitué

$\text{PhCHFCO}_2\text{CHL}^1\text{L}^2$ de configuration connue. Cette étude a notamment été nécessaire pour attribuer la configuration d'esters obtenus par fluoration anodique diastéréosélective d'esters d'acides phényle acétique substitués selon [2]:



Avec $\text{Z} = p\text{-OMe}$, $\text{R} = \text{phényl menthyl}$, un enrichissement diastéréoisomérique de 60% a été obtenu.

Partie expérimentale

Préparation des acides 2-fluoro-2-phényl acétiques phényles substitués en para

Les acides 2-fluoro-2-phényl acétiques phényles substitués en *para*: $p\text{-ZPhCHFCO}_2\text{H}$ ($\text{Z} = \text{CF}_3$, Cl , Me) ont été préparés par fluorodéamination des phénylglycines correspondantes $p\text{-ZPhCH(NH}_2\text{)CO}_2\text{H}$ par le mélange HF -pyridine à 70% en présence de nitrite de sodium selon une méthode décrite pour le non substitué [3]. Dans ces conditions la phénylglycine substituée par un méthoxy ne conduit pas à l'acide mais à des produits de polymérisation.

La partie $-\text{CHF}-$ de ces acides présente en RMN du ^1H et du ^{19}F (CDCl_3 , C_6F_6 comme référence en RMN du ^{19}F) un doublet distant de 47 Hz [$^2J(\text{HF})$] respectivement à: $\text{Z} = \text{Me}$: $\delta_{\text{H}} = 5,75$, $\delta_{\text{F}} = -16,76$; $\text{Z} = \text{Cl}$: $\delta_{\text{H}} = 5,80$, $\delta_{\text{F}} = -19,26$; $\text{Z} = \text{CF}_3$: $\delta_{\text{H}} = 5,90$, $\delta_{\text{F}} = -22,31$.

Les phénylglycines substituées ont été préparées à partir des benzaldéhydes correspondants selon une méthode décrite [4].

Préparation des esters

Par fluoration électrochimique [5]

Elle est effectuée sur 5×10^{-3} mol d'ester phénylacétique, 5×10^{-2} mol de Et_3N , 3HF dans 50 ml d'acétonitrile en utilisant des électrodes de platine en compartiments non séparés.

À partir des acides [3]

Les esters $p\text{-ZPhCHFCO}_2\text{CHLL}^1\text{L}^2$ ($\text{Z} = \text{CF}_3$, Cl , Me) ont été obtenus par réaction des chlorures d'acides (formés à partir des acides et de chlorure de thionyle) sur les différents alcools en présence de pyridine.

Enregistrement des spectres RMN

Les spectres de RMN du ^1H et ^{19}F ont été obtenus sur un spectromètre Bruker WP 200 (200 MHz pour le ^1H , 188,36 MHz pour le ^{19}F). C_6F_6 est utilisé comme référence en RMN du fluor (-163 ppm par rapport à CFCl_3).

Résultats

Dans le Tableau 1 sont rassemblés les déplacements chimiques du fluor des deux configurations $\delta_{\text{F}}(\text{RR})$ ou $\delta_{\text{F}}(\text{SS})$ et $\delta_{\text{F}}(\text{RS})$ ou $\delta_{\text{F}}(\text{SR})$ et les différences

TABLEAU 1

Déplacements chimiques du fluor δ_F et différences de déplacements chimiques $\Delta\delta_F$ dans les esters p -ZPhCHFCO₂CHL¹L² (CDCl₃, référence C₆F₆)

L ¹	L ²		Z = CF ₃	Cl	H	Me	OMe
CH ₃	<i>p</i> -NO ₂ Ph	$\delta_F(RR)$	-22,18	-18,76	-18,11	-16,05	-13,11
		$\delta_F(RS)$	-22,85	-19,57	-19,06	-16,81	-13,76
		$\Delta\delta_F$	+0,67	+0,81	+0,93	+0,76	+0,65
CH ₃	Ph	$\delta_F(RR)$	-21,92	-18,53	-17,75	-15,71	-12,59
		$\delta_F(RS)$	-22,38	-19,00	-18,11	-15,96	-12,90
		$\Delta\delta_F$	+0,45	+0,47	+0,36	+0,25	+0,31
CH ₃	<i>p</i> -OMePh	$\delta_F(RR)$	-21,92	-18,58	-17,71	-15,67	-12,60
		$\delta_F(RS)$	-22,12	-18,80	-17,91	-15,96	-12,72
		$\Delta\delta_F$	+0,20	+0,22	+0,20	+0,19	+0,11
CH(CH ₃) ₂	Ph	$\delta_F(RR)$	-21,90	-18,77	-18,22	-16,22	-13,17
		$\delta_F(RS)$	-21,56	-18,33	-17,70	-15,60	-12,76
		$\Delta\delta_F$	-0,34	-0,44	-0,52	-0,62	-0,41
Menthyl		$\delta_F(RR)$	-20,98	-17,68	-16,57	-14,89	-12,10
		$\delta_F(RS)$	-22,31	-18,90	-17,87	-15,50	-12,76
		$\Delta\delta_F$	+1,33	+1,22	+1,30	+0,61	+0,66

de déplacement chimique entre diastéréoisomères $\Delta\delta_F = \delta_F(RR) - \delta_F(RS)$ pour des esters p -ZPhCHFCO₂CHL¹L² avec Z = CF₃, Cl, H, Me, OMe et L¹ = CH₃, L² = *p*-YPh (Y = NO₂, H, OMe), L¹ = CH(CH₃)₂, L² = Ph, L¹, L² = menthyl. Ces esters ont été obtenus soit par fluoration électrochimique (Z = OMe) soit par estérification des acides p -ZPhCHFCO₂H (Z = CF₃, Cl, H, Me). Ces esters ont été choisis car une étude portant sur les δ_F de séries PhCHFCO₂CHL¹L², contenant soit des groupements alkyles soit des phényles substitués, nous a permis de comprendre l'origine des différences de déplacement chimique entre diastéréoisomères [1, 6].

La configuration des esters a été attribuée à partir de deux renseignements:

(i) D'après les déplacements chimiques des protons des méthyles contenus dans L¹ ou L²: les valeurs de δ_H des méthyles de L¹ et L² sont différents pour chaque configuration, ne dépendent pas de Z et sont identiques à celle du non substitué de configuration connue. On observe les valeurs suivantes pour ces δ_H (à + ou -0,01 ppm):

L ¹ = CH ₃ , L ² = <i>p</i> -NO ₂ Ph	$\delta_H(RR) = 1,58$	$\delta_H(RS) = 1,52$
L ¹ = CH ₃ , L ² = Ph	$\delta_H(RR) = 1,56$	$\delta_H(RS) = 1,47$
L ¹ = CH ₃ , L ² = <i>p</i> -OMePh	$\delta_H(RR) = 1,54$	$\delta_H(RS) = 1,45$
L ¹ = Pr ⁱ , L ² = Ph	$\delta_H(RR) = 0,86$	$\delta_H(RS) = 0,70$
L ¹ , L ² = menthyl	$\delta_H(RR) = 0,60$	$\delta_H(RS) = 0,80$

(ii) D'après l'induction asymétrique lors de la formation des esters à partir de produits racémiques: pour les quatre premières séries d'alcool, l'ester de configuration *RS* se forme le plus rapidement. A partir d'alcool et d'acide

racémiques l'enrichissement diastéréoisomérique en ester *RS* est au moins de 60%.

Effet du substituant Z et des groupements L¹ et L² sur δ_F et $\Delta\delta_F$

Dans les différentes séries d'esters *p*-ZPhCHFCO₂CHL¹L² ayant les mêmes groupements L¹ et L², le déplacement chimique δ_F de chaque configuration est relié linéairement au paramètre σ^+ de Brown-Okamoto [7] du substituant Z (les valeurs de σ_p^+ de CF₃, Cl, H, Me, OMe sont respectivement de 0,612; 0,114; 0; -0,311; -0,778). Les pentes *a* et ordonnées à l'origine *b* de ces relations sont rassemblées dans le Tableau 2. Les pentes de ces relations sont proches pour les deux configurations d'un ester ayant la même partie alcool et sont semblables dans les différentes séries (de -6,3 à -7,0). Nous constatons donc que l'effet de configuration se fait sentir plus sur l'ordonnée à l'origine que sur la pente de la corrélation $\delta_F = f(\sigma^+)$. Ainsi pour les esters du menthol les relations suivantes, représentées sur la Fig. 1, ont été vérifiées: $\delta_F(RR) = -16,91 - 6,38\sigma^+$ et $\delta_F(RS) = -17,96 - 6,96\sigma^+$.

Une telle relation entre δ_F et σ^+ avec une pente négative a également été observée dans la série des fluorures de benzyle ZPhCH₂F:

TABLEAU 2

Pentes *a* et ordonnées à l'origine *b* des relations $\delta_F = b + a\sigma^+$ pour les esters ZPhCHFCO₂CHL¹L²

L ¹	L ²	$\delta_F(RR)$		$\delta_F(RS)$	
		<i>a</i>	<i>b</i>	<i>a</i>	<i>b</i>
CH ₃	<i>p</i> -NO ₂ Ph	-6,5	-18,11	-6,5	-18,89
CH ₃	Ph	-6,7	-17,79	-6,8	-18,17
CH ₃	<i>p</i> -OMePh	-6,7	-17,78	-6,7	-17,99
CH(CH ₃) ₂	Ph	-6,3	-18,11	-6,3	-17,65
Menthyl		-6,4	-16,91	-7,0	-17,96

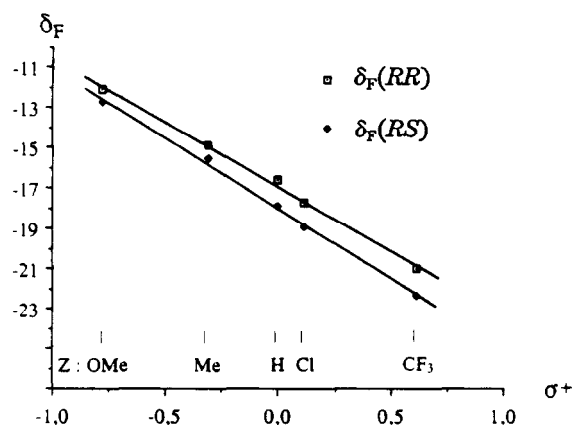


Fig. 1. Relation entre les déplacements chimiques du fluor des esters *p*-ZPhCHFCO₂menthyl: $\delta_F(RR)$ et $\delta_F(RS)$ et le paramètre de Brown-Okamoto σ^+ de Z.

$\delta_F = +0,27 - 9,77\sigma^+$. Elle a été interprétée par le fait que la conjugaison s'étend du substituant Z par l'intermédiaire du noyau jusqu'au groupement $-\text{CHF}-$ [8].

Pour les esters ayant le même substituant Z, les δ_F et $\Delta\delta_F$ dépendent de L^1 et L^2 mais leur évolution ne dépend que peu de Z:

(i) Dans les séries avec $L^1 = \text{CH}_3$ et $L^2 = p\text{-YPh}$, lorsqu'on passe de $Y = \text{OMe}$ à NO_2 , δ et $\Delta\delta$ évoluent de façon analogue quel que soit Z: $\delta_F(RR)$ varie peu, $\delta_F(RS)$ glisse vers les fréquences faibles, $\Delta\delta_F$ passe d'environ $+0,20$ à $+0,80$. Une telle dépendance entre substituants d'un phényle et $\Delta\delta_F$ a été vérifiée sur les esters de la série $Z = \text{H}$ avec $Y = \text{OMe}, \text{Me}, \text{F}, \text{H}, \text{Br}, \text{CF}_3, \text{NO}_2$ et les relations suivantes entre δ_F , $\Delta\delta_F$ et le paramètre σ de Hammett du substituant Y ont été obtenues [6]:

$$\delta_F(RS) = -1,12\sigma - 18,13; \delta_F(RR) = -0,43\sigma - 17,74; \Delta\delta_F = +0,68\sigma + 0,39$$

(ii) Lorsqu'on remplace $L^1 = \text{CH}_3$ par $L^1 = \text{CH}(\text{CH}_3)_2$, L^2 restant Ph, $\Delta\delta_F$ passe d'environ $+0,35$ à $-0,50$.

Ces différences de déplacement chimique du fluor entre diastéréoisomères $\Delta\delta_F$ peuvent s'expliquer à partir d'hypothèses proposées précédemment [1]:

(a) Les esters existent sous forme d'une conformation majoritaire I (Schéma 1) qui n'entraîne aucune différence de déplacement chimique du fluor entre diastéréoisomères.

(b) Dans une conformation minoritaire II, dans laquelle le fluor est hors plan, les groupements L^1 et L^2 exercent un effet électronique sur le fluor à travers l'espace. Si leur effets sont différents cela entraînera une différence de déplacement chimique du fluor entre diastéréoisomères.

L'observation de $\Delta\delta_F$ proches pour des séries ayant des groupements L^1 et L^2 identiques et des substituants Z différents traduit le fait que quel que soit Z, les effets de L^1 et L^2 sur F s'exercent dans une même conformation II. Les variations de $\Delta\delta_F$ avec Z que l'on peut toutefois noter peuvent s'expliquer par un changement dans la proportion des conformères avec Z. Ainsi une diminution de $\Delta\delta_F$ dans une série peut correspondre à une diminution de la proportion de la conformation II par rapport aux autres conformations.

Configuration d'esters d'acides phényles substitués

L'origine des différences de déplacement chimique entre diastéréoisomères $\Delta\delta_F$ ne dépendant que peu du substituant Z, la configuration d'un

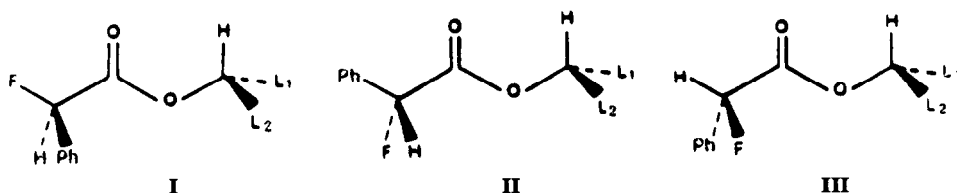
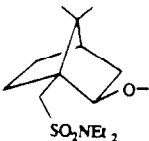
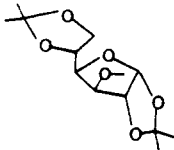


Schéma 1. Conformations des esters $p\text{-ZPhCHFCO}_2\text{CHL}^1\text{L}^2$ dans la configuration RR .

TABLEAU 3

Déplacements chimiques du fluor de chaque configuration des esters p -ZPhCHFCO₂CHL¹L² (CDCl₃/C₆F₆)

-O-CHL ¹ L ²	Configuration de la partie acide	Z = p -OMe		Z = H	
		δ_F	$\Delta\delta_F$	δ_F	$\Delta\delta_F$
	<i>R</i>	-11,9		-18,2	
	<i>S</i>	-10,9	1,0	-16,4	1,8
	<i>R</i>	-11,5		-16,9	
	<i>S</i>	-12,7	1,2	-18,6	1,7
-O-menthyl	<i>R</i>	-12,1		-16,6	
	<i>S</i>	-12,8	0,7	-17,9	1,3
-O-phényl menthyl	<i>R</i>	-10,1		-15,5	
	<i>S</i>	-15,8	5,7	-19,4	3,9

ester dérivé d'un acide phényle substitué ZPhCHFCO₂CHL¹L² peut être déduite des valeurs de δ_F de l'ester dérivé de PhCHFCO₂H de configuration connue: un ester de configuration donnée sort toujours, quelque soit Z, avec un δ_F à fréquence plus faible (ou plus forte, ceci dépendant de L¹ et L²) que celui de l'autre configuration. La configuration d'esters avec Z = p -OMe obtenus par fluoration électrochimique a été déterminée en comparant leurs δ_F à ceux d'esters formés à partir d'acide PhCHFCO₂H [*R*(-) et racémique] et d'alcools optiquement actifs de configurations connues. Les δ_F de chaque configuration sont rapportés dans le Tableau 3. Cette méthode peut être étendue à la détermination de la configuration d'amides dérivés d'acides phényles substitués.

Bibliographie

- 1 S. Hamman et M. Barelle, *J. Chem. Res. (S)*, (1990) 100; *J. Chem. Res. (M)*, (1990) 701.
- 2 L. Kabore, S. Chebli, R. Faure, E. Laurent et B. Marquet, *Tetrahedron Lett.*, 31 (1990) 3137.
- 3 S. Hamman, M. Barelle, F. Tétaz et C. Béguin, *J. Fluorine Chem.*, 37 (1987) 85.
- 4 D. Landini, F. Montanari et F. Rolla, *Synthesis*, (1979) 26.
- 5 E. Laurent, B. Marquet et R. Tardivel, *Tetrahedron*, 45 (1989) 4431.
- 6 S. Hamman et M. Barelle, soumis à publication.
- 7 H. C. Brown et Y. Okamoto, *J. Am. Chem. Soc.*, 80 (1958) 4979.
- 8 C. Béguin, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 11 (1967) 4214.