

## 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  $^{19}\text{F}$  NMR chemical shifts ( $\delta_{\text{F}}$ ) 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  $\delta_{\text{F}}$  values of the two diastereoisomers of these esters are linearly related to the  $\sigma^+$  Brown–Okamoto substituent parameters for each term of the series studied. The configuration of such esters of arylacetic acid can be deduced from their  $\delta_{\text{F}}$  values when compared to those of esters derived from the non-substituted acid of known configuration.

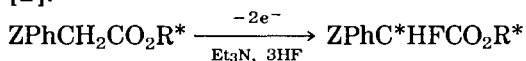
### Résumé

Les déplacements chimiques du fluor  $\delta_{\text{F}}$  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  $\delta_{\text{F}}$  des deux diastéréoisomères de ces esters sont reliés linéairement au paramètre  $\sigma^+$  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  $\delta_{\text{F}}$  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  $\delta_{\text{F}}$  en les comparant à ceux d'esters formés à partir de l'acide non substitué

PhCHF<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>CHL<sup>1</sup>L<sup>2</sup> 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 Z = *p*-OMe, R = 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*-ZPhCHF<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H (Z = CF<sub>3</sub>, Cl, Me) ont été préparés par fluorodéamination des phénylglycines correspondantes *p*-ZPhCH(NH<sub>2</sub>)CO<sub>2</sub>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 -CHF- de ces acides présente en RMN du <sup>1</sup>H et du <sup>19</sup>F (CDCl<sub>3</sub>, C<sub>6</sub>F<sub>6</sub> comme référence en RMN du <sup>19</sup>F) un doublet distant de 47 Hz [<sup>2</sup>J(HF)] respectivement à: Z = Me: δ<sub>H</sub> = 5,75, δ<sub>F</sub> = -16,76; Z = Cl: δ<sub>H</sub> = 5,80, δ<sub>F</sub> = -19,26; Z = CF<sub>3</sub>: δ<sub>H</sub> = 5,90, δ<sub>F</sub> = -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<sup>-3</sup> mol d'ester phénylacétique, 5 × 10<sup>-2</sup> mol de Et<sub>3</sub>N, 3HF dans 50 ml d'acétonitrile en utilisant des électrodes de platine en compartiments non séparés.

##### *À partir des acides [3]*

Les esters *p*-ZPhCHF<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>CHLL<sup>1</sup>L<sup>2</sup> (Z = CF<sub>3</sub>, 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 <sup>1</sup>H et <sup>19</sup>F ont été obtenus sur un spectromètre Bruker WP 200 (200 MHz pour le <sup>1</sup>H, 188,36 MHz pour le <sup>19</sup>F). C<sub>6</sub>F<sub>6</sub> est utilisé comme référence en RMN du fluor (-163 ppm par rapport à CFCl<sub>3</sub>).

### Résultats

Dans le Tableau 1 sont rassemblés les déplacements chimiques du fluor des deux configurations δ<sub>F</sub>(*RR*) ou δ<sub>F</sub>(*SS*) et δ<sub>F</sub>(*RS*) ou δ<sub>F</sub>(*SR*) et les différences

TABLEAU 1

Déplacements chimiques du fluor  $\delta_F$  et différences de déplacements chimiques  $\Delta\delta_F$  dans les esters  $p$ -ZPhCHFCO<sub>2</sub>CHL<sup>1</sup>L<sup>2</sup> (CDCl<sub>3</sub>, référence C<sub>6</sub>F<sub>6</sub>)

L <sup>1</sup>	L <sup>2</sup>		Z = CF <sub>3</sub>	Cl	H	Me	OMe
CH <sub>3</sub>	<i>p</i> -NO <sub>2</sub> 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 <sub>3</sub>	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 <sub>3</sub>	<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 <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	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  $p$ -ZPhCHFCO<sub>2</sub>CHL<sup>1</sup>L<sup>2</sup> avec Z = CF<sub>3</sub>, Cl, H, Me, OMe et L<sup>1</sup> = CH<sub>3</sub>, L<sup>2</sup> = *p*-YPh (Y = NO<sub>2</sub>, H, OMe), L<sup>1</sup> = CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, L<sup>2</sup> = Ph, L<sup>1</sup>, L<sup>2</sup> = menthyl. Ces esters ont été obtenus soit par fluoration électrochimique (Z = OMe) soit par estérification des acides  $p$ -ZPhCHFCO<sub>2</sub>H (Z = CF<sub>3</sub>, Cl, H, Me). Ces esters ont été choisis car une étude portant sur les  $\delta_F$  de séries PhCHFCO<sub>2</sub>CHL<sup>1</sup>L<sup>2</sup>, 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 L<sup>1</sup> ou L<sup>2</sup>: les valeurs de  $\delta_H$  des méthyles de L<sup>1</sup> et L<sup>2</sup> 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  $\delta_H$  (à + ou -0,01 ppm):

L <sup>1</sup> = CH <sub>3</sub> , L <sup>2</sup> = <i>p</i> -NO <sub>2</sub> Ph	$\delta_H(RR) = 1,58$	$\delta_H(RS) = 1,52$
L <sup>1</sup> = CH <sub>3</sub> , L <sup>2</sup> = Ph	$\delta_H(RR) = 1,56$	$\delta_H(RS) = 1,47$
L <sup>1</sup> = CH <sub>3</sub> , L <sup>2</sup> = <i>p</i> -OMePh	$\delta_H(RR) = 1,54$	$\delta_H(RS) = 1,45$
L <sup>1</sup> = Pr <sup>i</sup> , L <sup>2</sup> = Ph	$\delta_H(RR) = 0,86$	$\delta_H(RS) = 0,70$
L <sup>1</sup> , L <sup>2</sup> = 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 L<sup>1</sup> et L<sup>2</sup> sur  $\delta_F$  et  $\Delta\delta_F$*

Dans les différentes séries d'esters *p*-ZPhCHFCO<sub>2</sub>CHL<sup>1</sup>L<sup>2</sup> ayant les mêmes groupements L<sup>1</sup> et L<sup>2</sup>, le déplacement chimique  $\delta_F$  de chaque configuration est relié linéairement au paramètre  $\sigma^+$  de Brown-Okamoto [7] du substituant Z (les valeurs de  $\sigma_p^+$  de CF<sub>3</sub>, 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  $\delta_F$  et  $\sigma^+$  avec une pente négative a également été observée dans la série des fluorures de benzyle ZPhCH<sub>2</sub>F:

TABLEAU 2

Pentes *a* et ordonnées à l'origine *b* des relations  $\delta_F = b + a\sigma^+$  pour les esters ZPhCHFCO<sub>2</sub>CHL<sup>1</sup>L<sup>2</sup>

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

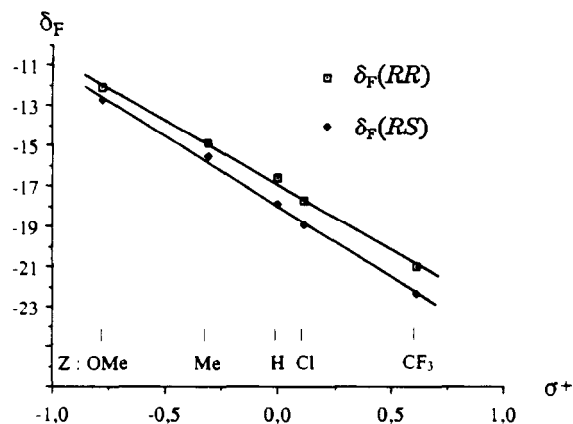


Fig. 1. Relation entre les déplacements chimiques du fluor des esters *p*-ZPhCHFCO<sub>2</sub>menthyl:  $\delta_F(RR)$  et  $\delta_F(RS)$  et le paramètre de Brown-Okamoto  $\sigma^+$  de Z.

$\delta_F = +0,27 - 9,77\sigma^+$ . 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  $\delta_F$  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  $\text{NO}_2$ ,  $\delta$  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  $\delta_F$ ,  $\Delta\delta_F$  et le paramètre  $\sigma$  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 RR d'un

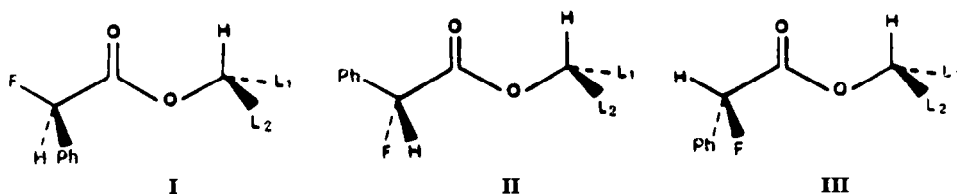
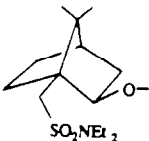
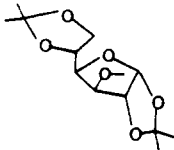


Schéma 1. Conformations des esters  $p\text{-ZPhCHFCO}_2\text{CHL}^1\text{L}^2$  dans la configuration RR.

TABLEAU 3

Déplacements chimiques du fluor de chaque configuration des esters  $p$ -ZPhCHFCO<sub>2</sub>CHL<sup>1</sup>L<sup>2</sup> (CDCl<sub>3</sub>/C<sub>6</sub>F<sub>6</sub>)

-O-CHL <sup>1</sup> L <sup>2</sup>	Configuration de la partie acide	Z = $p$ -OMe		Z = H	
		$\delta_F$	$\Delta\delta_F$	$\delta_F$	$\Delta\delta_F$
	<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 ZPhCHFCO<sub>2</sub>CHL<sup>1</sup>L<sup>2</sup> peut être déduite des valeurs de  $\delta_F$  de l'ester dérivé de PhCHFCO<sub>2</sub>H de configuration connue: un ester de configuration donnée sort toujours, quelque soit Z, avec un  $\delta_F$  à fréquence plus faible (ou plus forte, ceci dépendant de L<sup>1</sup> et L<sup>2</sup>) que celui de l'autre configuration. La configuration d'esters avec Z =  $p$ -OMe obtenus par fluoration électrochimique a été déterminée en comparant leurs  $\delta_F$  à ceux d'esters formés à partir d'acide PhCHFCO<sub>2</sub>H [*R*(-) et racémique] et d'alcools optiquement actifs de configurations connues. Les  $\delta_F$  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.