

Acide 2-fluoro-2-phényl acétique.

Partie 5 [1]. RMN du fluor de ses amides formés avec des hydroxy amines et des fluoro amines

S. Hamman

Laboratoire de Cinétique et Dynamique Moléculaire, Université Joseph Fourier, UFR de Chimie, BP 53 X, 38041 Grenoble Cedex (France)

(Reçu le 17 octobre 1991; accepté le 27 juillet 1992)

Abstract

The fluorine chemical shifts (δF) of the $\text{PhCHFCONHCHR}^1\text{CH}(\text{Z})\text{R}^2$ ($\text{Z} = \text{OH}$ and F) amides of the $\text{PhCHFCO}_2\text{H}$ and hydroxyamines or fluoroamines have been studied. The absolute configuration of the $\text{R}^1\text{CH}(\text{NH}_2)\text{CHFR}^2$ fluoroamines may be deduced from a comparison of the δF values of amides from hydroxyamines of known configuration with the δF values of amides from analogous fluoroamines.

Résumé

Les déplacements chimiques du fluor δF d'amides formés à partir de $\text{PhCHFCO}_2\text{H}$ et d'hydroxy amines ou de fluoro amines analogues, $\text{PhCHFCONHCHR}^1\text{CH}(\text{Z})\text{R}^2$ ($\text{Z} = \text{OH}$ ou F), sont étudiés. La comparaison des δF des amides permet d'attribuer la configuration absolue des fluoroamines lorsque celle des hydroxy amines analogues est connue.

Introduction

L'emploi de quelques acides chiraux fluorés, tel l'acide de Mosher *et al.* [2], a été proposé dans la littérature comme agents chiraux de dérivation (ACD) [3]. Dans une précédente étude il a été montré que l'acide $\text{PhCHFCO}_2\text{H}$ pouvait être utilisé comme ACD pour distinguer, et dans certains cas attribuer, par RMN du ^{19}F , la configuration d'alcools et d'amines énantiomères, sous forme d'esters et d'amides diastéréoisomères [4, 5].

Dans la série des amides $\text{PhCHFCONHCHL}^1\text{L}^2$, des différences de déplacement chimique du fluor $\Delta\delta F$ entre diastéréoisomères ont été observées dans tous les cas et quelquefois avec des valeurs importantes. C'est pourquoi nous nous sommes intéressés à des amides formés à partir de $\text{PhCHFCO}_2\text{H}$ et de deux séries d'amines analogues: des hydroxy amines $\text{R}^1\text{CH}(\text{NH}_2)\text{-CH}(\text{OH})\text{R}^2$ et des fluoro amines $\text{R}^1\text{CH}(\text{NH}_2)\text{CHFR}^2$ dans lesquels les carbones pouvant avoir différentes configurations peuvent être distants de plus de trois liaisons.

Ce travail a été réalisé dans le but de (i): voir si l'utilisation de $\text{PhCHFCO}_2\text{H}$ comme ACD permet de distinguer toutes les configurations des amines étudiées;

(ii) d'interpréter l'origine des $\Delta\delta F$ entre les différents amides diastéréoisomères notamment lorsque les carbones chiraux sont distants de quatre liaisons; et (iii) d'envisager la possibilité d'attribution de la configuration des fluoroamines par comparaison des δF de leurs amides à ceux des amides formés avec les hydroxy amines analogues de configuration connue.

Résultats et discussion

Les amides étudiés ont été préparés à partir de $\text{PhCHFCO}_2\text{H}$ et de deux séries d'amines $\text{R}^1\text{CH}(\text{NH}_2)\text{CH}(\text{Z})\text{R}^2$: (a) des hydroxy amines ($\text{Z}=\text{OH}$) $\text{R}^1=\text{H}$, $\text{R}^2=\text{Ph}$ et Me ; $\text{R}^1=\text{Me}$, $\text{R}^2=\text{Ph}$; $\text{R}^1=\text{CO}_2\text{Me}$, $\text{R}^2=\text{Me}$ et Ph (amides 1–5, Tableau 1); et (b) des fluoro amines ($\text{Z}=\text{F}$) $\text{R}^1=\text{H}$, $\text{R}^2=\text{Ph}$; $\text{R}^1=\text{Me}$, $\text{R}^2=\text{Ph}$; $\text{R}^1=\text{CO}_2\text{Me}$, $\text{R}^2=\text{Me}$ (amides 6–8, Tableau 2).

Ils ont pour formule générale $\text{PhC}_\alpha\text{HFCONHC}_\beta\text{HR}^1\text{C}_\beta\text{HR}^2(\text{Z})$. Les amides 2, 3, 4 et 6 ont été formés à partir d'acide $R(-)$ ou racémique et d'amines optiquement pures de configuration connue. Les amides 5, 7 et 8 ont été préparés à partir d'acide racémique et du mélange des énantiomères d'amine de configuration soit *thréo* soit *érythro*.

Dans les Tableaux 1 et 2 sont rassemblés les déplacements chimiques du fluor de la partie acide δF , mesurés dans CDCl_3 et CD_3OD , les différences de déplacement chimique entre diastéréoisomères $|\Delta\delta F|$ (valeurs absolues) et les constantes de couplage à travers trois liaisons ${}^3J(\text{HH})$ et ${}^3J(\text{FH})$ de la partie amine, mesurées dans CDCl_3 . Les déplacements chimiques du proton des diastéréoisomères présentent des différences plus faibles que celles du fluor et ne peuvent être corrélés à la configuration. Les amides obtenus à partir du mélange des énantiomères d'amine se forment avec des proportions différentes; ceci permet d'attribuer les δF et δH à chacune des configurations.

L'amide 7 est représenté sur le Schéma 1 avec pour la partie amine les configurations $S_\alpha S_\beta$ et $S_\alpha R_\beta$ et selon les conformations majoritaires autour de $\text{C}_\alpha\text{C}_\beta$ et pour la partie acide les différentes conformations I, II et III pouvant exister. Les populations autour de $\text{C}_\alpha\text{C}_\beta$ ont été calculées à partir des deux constantes de couplage à travers trois liaisons: ${}^3J(\text{HH})$ et ${}^3J(\text{HF})$ [6]. La conformation autour de la liaison $\text{H}_\text{N}\text{NC}_\alpha\text{H}_\alpha$, majoritairement anti, a été déduite des valeurs de constantes de couplage à travers trois liaisons ${}^3J(\text{H}_\text{N}\text{H}_\alpha)$ proches de 8 Hz pour tous les amides étudiés.

Distinction des amides diastéréoisomères par le déplacement chimique du fluor δF

On constate, d'après les Tableaux 1 et 2, que toutes les configurations des amines (deux pour 1, 2 et 6, quatre pour 3, 4, 5, 7 et 8) sont distinguées par les δF de la partie acide des amides, dans CDCl_3 (sauf 6) ou CD_3OD (sauf 1 et 2). Les différences de déplacement chimique entre diastéréoisomères $|\Delta\delta F|$ peuvent s'expliquer à partir d'hypothèses proposées précédemment: les différents groupements de la partie amine exercent des effets électroniques sur le fluor, à travers l'espace. Lorsque le fluor n'est pas disposé symétriquement

TABLEAU 1

Déplacements chimiques du fluor δF , constantes de couplage à travers trois liaisons et différences de déplacements chimiques du fluor $|\Delta\delta F|$ entre amides diastéréoisomères $\text{PhC}_\alpha\text{HFCONHC}_\alpha\text{HR}^1\text{C}_\beta\text{H}(\text{OH})\text{R}^2$ (ppm/ C_6F_6)

R ¹	R ²	No.	Configurations			CDCl ₃			CD ₃ OD	
			C _α	C _β	C _A	δF	\Delta\delta F	³ J(H _α H _β)	δF	\Delta\delta F
H	Ph	1	-	R/S	R/S	-14,88	0,14	7,5	-11,13	0
				R/S	R/S	-14,74		3,0	-11,13	
H	Me	2	-	R	R	-15,16	0,23	7,5	-11,96	0
				R	S	-14,93		3,0	-11,96	
								3,0		
Me	Ph	3	2R	1S ^a	R	-15,00	0,46	3,0	-12,00	3,49
			2R	1S	S	-14,54		3,5	-8,51	
Me	Ph	3	2R	1R ^b	R	-14,07	2,70	4,75	-11,76	3,16
			2R	1R	S	-11,37		4,0	-8,60	
CO ₂ Me	Me	4	2S	3R ^c	R	-12,57	3,44	2,5	-9,70	3,45
			2S	3R	S	-16,01		2,5	-13,15	
CO ₂ Me	Me	4	2R	3R ^d	R	-14,97	0,13	3,5	-12,76	2,25
			2R	3R	S	-14,84		3,5	-10,51	
CO ₂ Me	Ph	5	<i>érythro</i> ^e		R/S	-14,98	0,81	4,0	-11,18	1,51
			<i>érythro</i>			-14,17		4,0	-9,67	
CO ₂ Me	Ph	5	<i>thréo</i> ^f		R/S	-12,30	0,31	2,5	-10,03	1,01
			<i>thréo</i>			-11,99		2,5	-9,02	

^aNoréphédrine (*érythro*).

^bNorpseudoéphédrine (*thréo*).

^cThréonine.

^d*allo*-Thréonine.

^e*allo*-Phénylserine.

^fPhénylserine.

par rapport à ces groupements dans les deux configurations, un $|\Delta\delta F|$ peut exister. Différents cas peuvent se rencontrer selon que, entre deux amides diastéréoisomères, c'est la configuration de C_A (carbone de la partie acide), C_α ou C_β qui change. Ces cas sont envisagés pour les amides **3**, **4**, **7** et **8** en utilisant l'attribution de configuration faite dans le paragraphe suivant pour les amides **7** et **8**.

TABLEAU 2

Déplacements chimiques du fluor de la partie acide δF , constantes de couplage à travers trois liaisons et différences de déplacements chimiques du fluor $|\Delta\delta F|$ entre amides diastéréoisomères $\text{PhC}_\alpha\text{HFCO}(\text{NHC}_\beta\text{HR}^1\text{C}_\beta\text{HFR}^2)$ (ppm/ C_6F_6)^a

R ¹	R ²	No.	Configurations			CDCl ₃			CD ₃ OD		
			C _α	C _β	C _A	δF	\Delta\delta F	³ J(H _α H _β)	³ J(FH _α)	δF	\Delta\delta F
H	Ph	6	–	R	R	–15,65	0	8,25 2,5	17,0 30,0	–11,92	0,08
			–	R	S	–15,65		7,75 3,0	19,0 28,5	–12,00	
Me	Ph	7	érythro ^b		R	–16,00	1,71	3,0	25,8	–12,72	2,83
			érythro		S	–14,29		3,0	27,0	–9,89	
			thréo ^c		R	–15,43	3,36	4,5	20,6	–12,46	2,75
			thréo		S	–12,07		3,5	23,6	–9,71	
CO ₂ Me	Me	8	thréo ^d		R	–13,04	4,03	2,0	31,5	–11,39	2,92
			thréo		S	–17,07		2,0	32,0	–14,31	
			érythro ^e		R	–15,66	0,05	3,0	18,0	–13,22	1,68
			érythro		S	–15,61		3,0	18,0	–11,54	

^aPour les amides **7** et **8** ces valeurs ont été obtenues à partir du mélange de deux configurations: amine érythro, acide R et S ou amine thréo, acide R et S.

Après attribution de configuration:

^b2R1S;

^c2R1R;

^d2R3R;

et

^e2S3R.

(a) Changement de la configuration de C_A

Lorsque c'est la configuration de C_A qui change entre deux amides diastéréoisomères – par exemple entre S_αS_βS_A et S_αS_βR_A (représentés sur le Schéma 1 pour l'amide **7**) – les $|\Delta\delta F|$ relevés dans les Tableaux 1 et 2 ne s'expliquent que par l'intervention d'une conformation minoritaire II ou III de la partie acide. En effet dans la conformation majoritaire I, le fluor voit les groupements de la partie amine de la même façon dans les deux configurations, ce qui n'est pas le cas avec les conformations II ou III.

(b) Changement de la configuration de C_α

Les différences de déplacement chimique $|\Delta\delta F|$ entre diastéréoisomères correspondant à un changement de la configuration de C_α sont rassemblées dans le Tableau 3 pour les amides **3**, **4**, **7** et **8**. Un changement de la configuration de C_α a lieu par exemple entre S_αR_βS_A et R_αR_βS_A. Pour ce

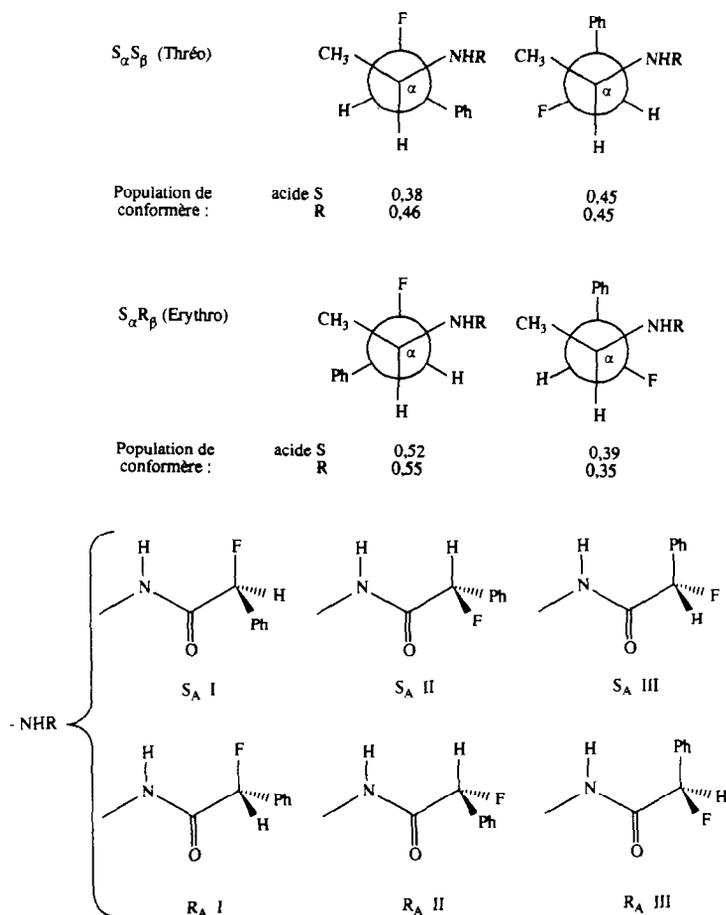


Schéma 1. Conformations privilégiées de l'amide $\text{PhCHFCONHC}_{\alpha}\text{H}(\text{CH}_3)\text{C}_{\beta}\text{HFPh}$.

qui concerne la RMN, $R_{\alpha}R_{\beta}S_A$ est encore équivalent à $S_{\alpha}S_{\beta}R_A$. Nous comparerons donc $\delta F(S_{\alpha}R_{\beta}S_A)$ et $\delta F(S_{\alpha}S_{\beta}R_A)$ pour ne considérer que la configuration S pour C_{α} , représentée dans le Schéma 1. D'après ce schéma, on constate que les $|\Delta\delta F|$ proviennent d'un effet des groupements de la partie amine sur F s'exerçant à la fois dans la conformation majoritaire et minoritaire.

Dans le cas d'un changement de la configuration de C_{α} la conformation majoritaire I contribue à la différence de déplacement chimique car dans cette conformation le fluor ne voit pas de la même façon la partie amine dans $S_{\alpha}S_{\beta}$ et dans $S_{\alpha}R_{\beta}$. Dans l'exemple de l'amide 7 les populations où le fluor observé est plus proche du F de la partie amine sont plus importantes dans $S_{\alpha}R_{\beta}$ que dans $S_{\alpha}S_{\beta}$.

L'intervention d'une conformation minoritaire, où le fluor n'est pas disposé symétriquement par rapport à la partie amine, est mise en évidence par la constatation suivante: si elle n'existait pas et si seul I intervenait le $|\Delta\delta F|$

TABLEAU 3

Différences de déplacements chimiques du fluor $|\Delta\delta F|$ entre les diastéréoisomères des amides **3**, **4**, **7** et **8** dans le cas d'un changement de la configuration de C_α ou de C_β

$ \Delta\delta F $	CDCl ₃				CD ₃ OD			
	3	4	7	8	3	4	7	8
$\delta(S_\alpha R_\beta S_A) - \delta(R_\alpha R_\beta S_A)$ ou ^a	3,63	1,17	3,93	1,47	3,40	2,64	3,01	2,77
$\delta(S_\alpha R_\beta S_A) - \delta(S_\alpha S_\beta R_A)$								
C_α $\delta(S_\alpha R_\beta R_A) - \delta(R_\alpha R_\beta R_A)$ ou ^a	0,47	2,40	1,14	2,56	3,25	3,06	2,57	1,83
$\delta(S_\alpha R_\beta R_A) - \delta(S_\alpha S_\beta S_A)$								
C_β $\delta(S_\alpha R_\beta S_A) - \delta(S_\alpha S_\beta S_A)$	0,93	1,04	0,57	2,57	0,24	0,39	0,26	0,15
$\delta(S_\alpha R_\beta R_A) - \delta(S_\alpha S_\beta R_A)$	3,17	2,27	2,58	1,41	0,09	0,81	0,18	1,09

^aPour la RMN, $R_\alpha R_\beta S_A$ est équivalent à $S_\alpha S_\beta R_A$.

entre $S_\alpha R_\beta S_A$ et $R_\alpha R_\beta S_A$ (ou $S_\alpha S_\beta R_A$) devrait être très proche de celui observé entre $S_\alpha R_\beta R_A$ et $R_\alpha R_\beta R_A$ (ou $S_\alpha S_\beta S_A$). Pour les amides étudiées les valeurs relevées sont très différentes (Tableau 3): par exemple de 3,63 et 0,47 ppm pour **3**.

(c) Changement de la configuration de C_β

Le Tableau 3 rassemble les $|\Delta\delta F|$ entre diastéréoisomères lorsque intervient un changement de la configuration de C_β pour les amides **3**, **4**, **7** et **8**, c'est à dire lorsque les carbones chiraux sont distants de quatre liaisons. Un tel changement a lieu entre $S_\alpha S_\beta S_A$ et $S_\alpha R_\beta S_A$. Des $|\Delta\delta F|$ s'expliquent comme précédemment par l'intervention d'une conformation majoritaire et minoritaire. La contribution de la conformation majoritaire justifie l'observation de $|\Delta\delta F|$ importantes entre diastéréoisomères pour lesquels les deux carbones qui changent de configuration sont distants de quatre liaisons. Pour les amides **1**, **2**, et **6** les $|\Delta\delta F|$ relevés, lorsque les carbones dont les configurations changent sont également distants de quatre liaisons, sont faibles. Mais dans ce cas la conformation majoritaire n'intervient pas car l'origine de $\Delta\delta F$ est celle décrite dans le paragraphe (a).

Configuration des fluoroamines

Ayant constaté des déplacements chimiques du fluor très différents pour les différentes configurations des amides, nous avons envisagé la possibilité d'attribuer la configuration des fluoroamines $R^1CH(NH_2)CHFR^2$ ($R^1 = Me$, $R^2 = Ph$ et $R^1 = CO_2Me$, $R^2 = Me$) par comparaison des δF des amides **7** et **8** formés avec $PhCHFCO_2H$ avec les δF des amides obtenus avec les hydroxyamines analogues **3** et **4** de configuration connue.

La justification d'une telle comparaison s'appuie sur les points suivants:

(i) Les populations de conformères sont semblables dans les deux séries d'amides analogues: les constantes de couplage à travers trois liaisons ${}^3J(\text{HH})$, directement proportionnelles aux populations de conformères, sont proches notamment pour **1** et **6** qui en possèdent deux. Par ailleurs cette similitude de conformation a également été constatée pour les deux séries d'amines [6].

(ii) Les effets électroniques des groupements OH et F sur le fluor de la partie acide sont semblables: une comparaison de ces effets électroniques peut être faite dans le cas des amides **1** et **6**. Pour ces amides ayant même conformation (mêmes ${}^3J(\text{HH})$) les $|\Delta\delta\text{F}|$ sont proches.

(iii) Les amides d'amines fluorées ont des valeurs de δF (dans CDCl_3 et CD_3OD) systématiquement à fréquences plus faibles que les analogues hydroxylés de même configuration: cela se vérifie directement pour **1** et **6** pour lesquels les deux configurations ont même δF et pour les autres après attribution de leur configuration.

(iv) Les $|\Delta\delta\text{F}|$ sont importants et les valeurs sont du même ordre de grandeur dans les deux séries analogues.

(v) La méthode peut être testée par la vérification des configurations *érythro* et *thréo* de **7** et **8** qui sont connues [6, 7]; on observe une similitude de δF (en tenant compte du glissement vers les fréquences plus faibles pour **7** et **8**) et de $|\Delta\delta\text{F}|$ dans CDCl_3 et CD_3OD entre les isomères *érythro* (*thréo*) de **3** ou **4** et **7** ou **8**.

Pour attribuer la configuration des amides **7** et **8** nous avons donc, pour chaque couple *érythro* et *thréo*, comparé les δF , obtenus dans CDCl_3 et CD_3OD , de **3** et **4** à ceux de **7** et **8** et attribué la même configuration aux amides ayant leur δF à fréquences plus fortes ou plus faibles. Pour les dérivés de *érythro*-**8** l'attribution de la configuration ne peut être faite qu'à partir des δF mesurés dans CD_3OD car les valeurs de δF obtenues dans CDCl_3 sont proches. Dans cette comparaison il faut tenir compte du fait que pour les amides **4** et **8**, du fait d'une inversion dans le classement des groupements de C_α , à la configuration R_α de **4** correspond celle S_α de **8**.

Partie expérimentale

Préparation des amides

A 2×10^{-4} mol de chlorhydrate de l'amine dans 4 ml de DMF sont ajoutés 3×10^{-4} mol de Et_3N puis 2×10^{-4} mol d'acide 2-fluoro-2-phenyl acétique, 2×10^{-4} mol de *N,N'*-dicyclohexylcarbodiimide (DCC) et 2×10^{-4} mol de 1-hydroxy benzotriazole (HOBT). Après 24 h d'agitation à température ambiante le mélange est filtré. Le filtrat auquel on a additionné CH_2Cl_2 est lavé successivement avec une solution d'HCl à 5% de bicarbonate de sodium saturée et d'eau.

Les spectres de RMN du ${}^1\text{H}$ (CDCl_3) et du ${}^{19}\text{F}$ (C_6F_6 , CDCl_3) des amides $\text{PhCH}_\alpha\text{FCONHC}_\alpha\text{H}(\text{CH}_3)\text{C}_\beta\text{H}(\text{OH})\text{Ph}$ (**3**) sont représentatifs de la série des dérivés des hydroxy amines:

Amide de la noréphédrine 1S2R (+) et de l'acide R (-): RMN du ^1H δ : 7,4 (ma., 10 H); 6,8 (ma., 1H, H_N); 5,72 (d., $^2J(\text{H}_\text{A}\text{F})=48$ Hz, 1H, H_A); 4,90 (d., $^3J(\text{H}_\alpha\text{H}_\beta)=3$ Hz, 1H, H_β); 4,33 (mult., d.d. après irradiation des CH_3 , $^3J(\text{H}_\alpha\text{H}_\beta)=3$ Hz, $^3J(\text{H}_\alpha\text{H}_\text{N})=7,5$ Hz, 1H, H_ω); 1,01 (d., $^3J=6,5$ Hz, 3H, CH_3) ppm; RMN du ^{19}F δ : -15,00 (d.d., $^2J(\text{H}_\text{A}\text{F})=48$ Hz, $^4J(\text{H}_\text{N}\text{F})=4$ Hz) ppm.

Amide de la noréphédrine 1S2R (+) et de l'acide S (+): RMN du ^1H δ : 7,4 (ma., 10 H); 6,8 (ma., 1H, H_N); 5,70 (d., $^2J(\text{H}_\text{A}\text{F})=48$ Hz, 1H, H_A); 4,78 (d., $^3J(\text{H}_\alpha\text{H}_\beta)=3,5$ Hz, 1H, H_β); 4,39 (mult., d.d. après irradiation des CH_3 , $^3J(\text{H}_\alpha\text{H}_\beta)=3,5$ Hz, $^3J(\text{H}_\alpha\text{H}_\text{N})=8,5$ Hz, 1H, H_ω); 1,09 (d., $^3J=6,5$ Hz, 3H, CH_3) ppm; RMN du ^{19}F δ : -14,54 (d.d., $^2J(\text{H}_\text{A}\text{F})=48$ Hz, $^4J(\text{H}_\text{N}\text{F})=4$ Hz) ppm.

Amide de la norpseudoéphédrine 1R2R (-) et de l'acide R (-): RMN du ^1H δ : 7,3 (ma., 10 H); 6,8 (ma., 1H, H_N); 5,61 (d., $^2J(\text{H}_\text{A}\text{F})=48$ Hz, 1H, H_A); 4,67 (d., $^3J(\text{H}_\alpha\text{H}_\beta)=4,75$ Hz, 1H, H_β); 4,22 (mult., d.d. après irradiation des CH_3 , $^3J(\text{H}_\alpha\text{H}_\beta)=4,75$ Hz, $^3J(\text{H}_\alpha\text{H}_\text{N})=7,5$ Hz, 1H, H_ω); 1,16 (d., $^3J=6,5$ Hz, 3H, CH_3) ppm; RMN du ^{19}F δ : -14,07 (d.d., $^2J(\text{H}_\text{A}\text{F})=48$ Hz, $^4J(\text{H}_\text{N}\text{F})=4$ Hz) ppm.

Amide de la norpseudoéphédrine 1R2R (-) et de l'acide S (+): RMN du ^1H δ : 7,3 (ma., 10 H); 6,8 (ma., 1H, H_N); 5,62 (d., $^2J(\text{H}_\text{A}\text{F})=48$ Hz, 1H, H_A); 4,69 (d., $^3J(\text{H}_\alpha\text{H}_\beta)=4$ Hz, 1H, H_β); 4,30 (mult., d.d. après irradiation des CH_3 , $^3J(\text{H}_\alpha\text{H}_\beta)=4$ Hz, $^3J(\text{H}_\alpha\text{H}_\text{N})=8,5$ Hz, 1H, H_ω); 1,23 (d., $^3J=6,5$ Hz, 3H, CH_3) ppm; RMN du ^{19}F δ : -11,37 (d.d., $^2J(\text{H}_\text{A}\text{F})=48$ Hz, $^4J(\text{H}_\text{N}\text{F})=4$ Hz) ppm.

Les spectres de RMN du ^1H (CDCl_3) et du ^{19}F (C_6F_6 , CDCl_3) des amides $\text{PhCH}_\text{A}\text{FCONHC}_\alpha\text{H}(\text{CH}_3)\text{C}_\beta\text{HFPh}$ (**7**) sont représentatifs de la série des dérivés des fluoro amines:

Amides de $\text{PhC}_\beta\text{HFC}_\alpha\text{H}(\text{CH}_3)\text{NH}_2$ *érythro* et de l'acide racémique: Amine 2R1S acide R: RMN du ^1H δ : 7,3 (ma., 10 H); 6,8 (ma., 1H, H_N); 5,81 (d., $^2J(\text{H}_\text{A}\text{F})=48,5$ Hz, 1H, H_A); 5,70 (d.d., $^2J(\text{H}_\beta\text{F})=48$ Hz, $^3J(\text{H}_\alpha\text{H}_\beta)=3$ Hz, 1H, H_β); 4,55 (ma., 1H, H_ω); 1,09 (d., $^3J=6,5$ Hz, 3H, CH_3) ppm; RMN du ^{19}F δ : -16,00 (d.d., $^2J(\text{H}_\text{A}\text{F})=48,5$ Hz, $^4J(\text{H}_\text{N}\text{F})=4$ Hz, F_A); -39,46 (d.d., $^2J(\text{H}_\beta\text{F})=48$ Hz, $^3J(\text{H}_\alpha\text{F})=25,8$ Hz, F_β) ppm. Amine 2R1S acide S: RMN du ^1H δ : 7,3 (ma., 10 H); 6,8 (ma., 1H, H_N); 5,77 (d., $^2J(\text{H}_\text{A}\text{F})=48$ Hz, 1H, H_A); 5,56 (d.d., $^2J(\text{H}_\beta\text{F})=47,5$ Hz, $^3J(\text{H}_\alpha\text{H}_\beta)=3$ Hz, 1H, H_β); 4,55 (ma., 1H, H_ω); 1,15 (d., $^3J=6,5$ Hz, 3H, CH_3) ppm; RMN du ^{19}F δ : -14,29 (d.d., $^2J(\text{H}_\text{A}\text{F})=48,5$ Hz, $^4J(\text{H}_\text{N}\text{F})=3,9$ Hz, F_A); -37,37 (d.d., $^2J(\text{H}_\beta\text{F})=47,5$ Hz, $^3J(\text{H}_\alpha\text{F})=27,0$ Hz, F_β) ppm.

Amides de $\text{PhC}_\beta\text{HFC}_\alpha\text{H}(\text{CH}_3)\text{NH}_2$ *thréo* et de l'acide racémique: Amine 2R1R acide R: RMN du ^1H δ : 7,3 (ma., 10 H); 6,6 (ma., 1H, H_N); 5,62 (d., $^2J(\text{H}_\text{A}\text{F})=48,5$ Hz, 1H, H_A); 5,51 (d.d., $^2J(\text{H}_\beta\text{F})=46$ Hz, $^3J(\text{H}_\alpha\text{H}_\beta)=4,5$ Hz, 1H, H_β); 4,55 (ma., 1H, H_ω); 1,27 (d., $^3J=6,5$ Hz, 3H, CH_3) ppm; RMN du ^{19}F δ : -15,43 (d.d., $^2J(\text{H}_\text{A}\text{F})=48,5$ Hz, $^4J(\text{H}_\text{N}\text{F})=3,9$ Hz, F_A); -29,54 (d.d., $^2J(\text{H}_\beta\text{F})=46$ Hz, $^3J(\text{H}_\alpha\text{F})=20,6$ Hz, F_β) ppm. Amine 2R1R acide S: RMN du ^1H δ : 7,3 (ma., 10 H); 6,6 (ma., 1H, H_N); 5,66 (d., $^2J(\text{H}_\text{A}\text{F})=48,5$ Hz, 1H, H_A); 5,53 (d.d., $^2J(\text{H}_\beta\text{F})=46$ Hz, $^3J(\text{H}_\alpha\text{H}_\beta)=3,5$ Hz, 1H, H_β); 4,55 (ma.,

^1H , H_α); 1,37 (d., $^3J=6,5$ Hz, 3H, CH_3) ppm; RMN du ^{19}F δ : -12,07 (d.d., $^2J(\text{H}_\alpha\text{F})=48$ Hz, $^4J(\text{H}_\text{N}\text{F})=3,8$ Hz F_A); -33,77 (d.d., $^3J(\text{H}_\beta\text{F})=46$ Hz, $^3J(\text{H}_\alpha\text{F})=23,6$ Hz, F_β) ppm.

Préparation des amines

Les hydroxyamines utilisées sont des produits commerciaux sauf la phénylserine *érythro* qui a été préparée selon une méthode décrite [8].

Les fluoroamines ont été synthétisées d'après des modes opératoires connus: $\text{CH}_3\text{CHFCH}(\text{NH}_2)\text{CO}_2\text{Me}$ a été obtenue par la méthode de Kollonitsch *et al.* qui utilise la fluoration de la thréonine et de l'allothréonine par SF_4 [7]; $\text{PhCHFCH}_2\text{NH}_2$ et $\text{PhCHFCH}(\text{NH}_2)\text{CH}_3$ ont été préparés à partir des fluorobromures correspondants [9], mais peuvent être obtenus par d'autres méthodes [10].

Enregistrement des spectres

Les spectres de RMN du ^1H et du ^{19}F ont été enregistrés sur un spectromètre WP 200 Bruker (200 MHz pour ^1H et 188,36 MHz pour ^{19}F).

Références

- 1 Partie 4: M. Barrelle et S. Hamman, *Magn. Reson. Chem.*, 29 (1991) 759.
- 2 (a) J. A. Dale et H. S. Mosher, *J. Am. Chem. Soc.*, 95 (1973) 512; (b) G. R. Sullivan, J. A. Dale et H. S. Mosher, *J. Org. Chem.*, 38 (1973) 2143.
- 3 P. L. Rinaldi, *Prog. Nucl. Magn. Reson. Spectrosc.*, 15 (1982) 291.
- 4 M. Barrelle et S. Hamman, *J. Chem. Res. (S)*, (1990) 100; (*M*), (1990) 701.
- 5 S. Hamman, *J. Fluorine Chem.*, 50 (1990) 327.
- 6 S. Hamman, T. Benaïssa et C. G. Béguin, *Magn. Reson. Chem.*, 26 (1988) 621.
- 7 J. Kollonitsch, S. Marburg et L. M. Perkins, *J. Org. Chem.*, 44 (1979) 771.
- 8 K. N. F. Shaw et S. W. Fox, *J. Am. Chem. Soc.*, 75 (1953) 3417 et 3421.
- 9 S. Hamman et C. G. Béguin, *J. Fluorine Chem.*, 37 (1987) 191.
- 10 (a) G. Alvernhe, C. M. Ennakoua, S. Lacombe et A. Laurent, *J. Org. Chem.*, 46 (1981) 4938; (b) T. N. Wade, *J. Org. Chem.*, 45 (1980) 5328.