

PURETE ENANTIOMERIQUE ET CONFIGURATION ABSOLUE DE L'ACIDE β -HYDROXY β -TRIFLUOROMETHYL β -PHENYL PROPIONIQUE OBTENU PAR SYNTHESE ASYMETRIQUE

C. MIOSKOWSKI et G. SOLLADIE*

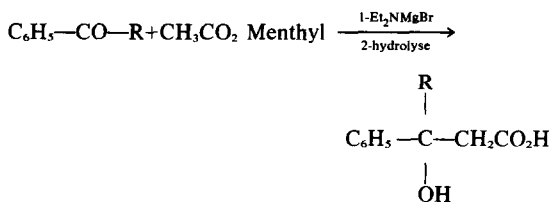
Laboratoire de Chimie Organique de l'Ecole Nationale Supérieure de Chimie, Université Louis Pasteur, B.P. 296/R8, 67008 Strasbourg Cedex, France

(Received in France 30 May 1973; Received in the UK for publication 25 June 1973)

Résumé—La pureté énantiomérique de l'acide β -hydroxy β -trifluorométhyl β -phényl propionique, préparé par synthèse asymétrique, a été déterminée par RMN en présence d'un complexe chiral à l'euporium. Sa configuration absolue a été établie par corrélation chimique avec l'acide α -hydroxy α -trifluorométhyl α -phényl acétique. Au cours de ce travail, les configurations absolues de l'hydroxy-2 trifluorométhyl-2 phényl-2 éthylamine, de l'hydroxy-3 trifluorométhyl-3 phényl-3 amino-1 propane et du trifluorométhyl-2 phényl-2 éthanediol-1,2 ont été également déterminées.

Abstract—The enantiomeric purity of β -hydroxy β -trifluoromethyl β -phenyl propionic acid, prepared by asymmetric synthesis, was determined by NMR with a chiral europium complex. Its absolute configuration was established by correlation with α -hydroxy α -trifluoromethyl α -phenyl acetic acid. At the same time, the absolute configurations of 2-hydroxy 2-trifluoromethyl 2-phenyl ethylamine, 3-hydroxy 3-trifluoromethyl 3-phenyl 1-amino propane, and 2-trifluoromethyl 2-phenyl 1,2 ethanediol were determined.

Dans le cadre de notre étude de synthèses asymétriques, un certain nombre de β -hydroxyacides optiquement actifs ont été préparés¹ et en particulier l'acide β -hydroxy β -trifluorométhyl β -phénylpropionique (+)5 dont la détermination de la pureté énantiomérique d'une part et la détermination de la configuration absolue d'autre part font l'objet du présent travail.



La pureté énantiomérique a été déterminée par RMN selon une méthode déjà utilisée au laboratoire² et employant le tris(trifluorométhylhydroxyméthylène)-3 camphorato-*d* Europium(III). On a pu ainsi montrer que l'échantillon d'acide (+)5 issu de la synthèse asymétrique avait une pureté énantiomérique de 30%. Il est donc possible en supposant qu'il n'y a pas de variation anormale des rotations optiques en fonction de la pureté énantiomérique,³ de calculer le pouvoir rotatoire spécifique d'un énantiomère pur de l'acide (+)5

(+22.0° dans le chloroforme et +11.7° dans l'éthanol).

Pour la détermination de la configuration absolue, nous avons envisagé de relier, par voie chimique, ce β -hydroxyacide (+)5, à l'acide α -hydroxy α -trifluorométhyl α -phénylacétique (-)1 R dont la configuration absolue a déjà été déterminée.⁴ Deux corrélations ont été réalisées avec succès et ont conduit à des résultats concordants; elles relient les 2 hydroxyacides, α et β , soit par l'intermédiaire d'un β -aminoalcool (Schéma 1) soit par l'intermédiaire d'un γ -amino-alcool (Schéma 2).

L'acide α -hydroxy α -trifluorométhyl α -phénylacétique 1,⁵ a été partiellement dédoublé à l'aide de la cinchonine. Un échantillon lévogyre de cet acide, ayant une pureté optique voisine de 35%, est estérifié par le diazométhane. L'ester (-)2 ainsi obtenu conduit très facilement à l'amide (+)3 par action de l'ammoniac, amide que l'on peut ensuite réduire en amine (-)4 par l'aluminohydrure de lithium. Par ailleurs le β -hydroxyacide correspondant issu de la synthèse asymétrique étudiée,¹ l'acide β -hydroxy β -trifluorométhyl β -phénylpropionique (+)5, est estérifié par le diazométhane et l'ester (-)6 obtenu conduit par action de l'ammoniac à l'amide (+)7. La réaction d'Hofmann appliquée à l'amide (+)7 conduit, avec un rendement de 55%, à l'amine (-)4.

Cette corrélation montre donc que l' α -hydroxyacide (-)1 et le β -hydroxyacide (+)5 ont

*Auteur à qui la correspondance doit être adressée.

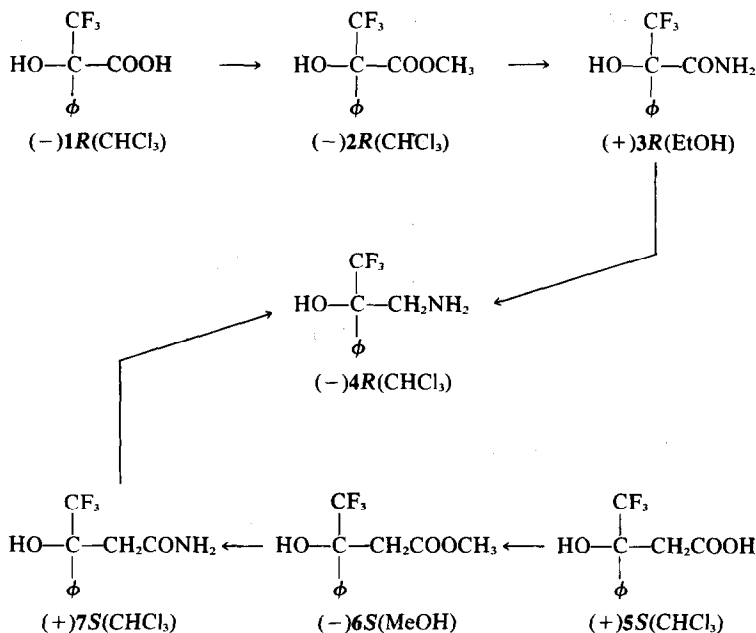


SCHÉMA 1

même configuration absolue. Par conséquent l'acide α -hydroxy α -trifluorométhyl α -phényl acétique étant $(-)$ *R* (CHCl_3),⁴ l'acide β -hydroxy β -trifluorométhyl β -phényl propionique est donc $(+)$ *S* (CHCl_3) selon la nomenclature de Cahn, Ingold et Prélog.

Un échantillon de l' α -hydroxyacide $(+)$ 1 *S* de pureté optique voisine de 40% est estérifié par le diazométhane. L' α -hydroxyester $(+)$ 2 *S* ainsi obtenu est réduit par l'aluminohydru de lithium en diol $(+)$ 8 *S* qui est ensuite très aisément transformé en monotosylate $(-)$ 9 *S* par action du chlorure de tosylo dans la pyridine. Ce tosylate, bien que de structure semblable à une structure néopentylique, est très facilement déplacé par des ions cyanures, à condition d'utiliser l'HMPT comme solvant,⁶ conduisant ainsi à l'hydroxynitrile $(+)$ 10 *R* avec un rendement de 85%. La réduction quantitative de ce nitrile donne le γ -aminoalcool $(+)$ 11 *R*.

Par ailleurs la réduction de l'amide $(+)$ 7 préparé à partir du β -hydroxyacide issu, comme précédemment, de la synthèse asymétrique conduit au γ -amino-alcool $(-)$ 11 *S*.

Ceci démontre donc que l' α -hydroxyacide $(+)$ 1 *S* et le β hydroxyacide $(+)$ 5 ont des chiralités opposées, ce qui confirme l'attribution de configuration absolue résultant du Schéma 1.

Réactivité particulière des méthoxyacides

Comme la synthèse et le dédoublement de l'acide α -méthoxy α -trifluorométhyl α -phényl acétique 12 étaient aussi simples que celles de l' α -hydroxyacide correspondant 1, nous avons

parallèlement envisagé la corrélation entre les α -méthoxy et β -méthoxyacides et cela dans le but de comparer les réactivités des séries hydroxylée et méthoxylée. Le Schéma 3 indique les réactions utilisées pour cette tentative de corrélation.

L'acide α -méthoxy α -trifluorométhyl α -phényl acétique, obtenu à partir de la cyanhydrine de la trifluorométhyl-phényl cétone, a été dédoublé par l'intermédiaire de la $(-)$ α -phényléthylamine.⁷ L'acide $(-)$ 12 *S*⁴ après estérification par le diazométhane est réduit en alcool 14 par l'aluminohydru de lithium. Le dérivé tosylé de cet alcool est ensuite très aisément préparé par action du chlorure de tosylo dans la pyridine. Alors que le tosylate $(-)$ 9 avait été très facilement déplacé par le nucléophile CN^- dans l'HMPT, le tosylate 15 s'est révélé totalement inerte vis à vis de CN^- dans les conditions les plus dures.

A la suite de cet échec nous avons alors envisagé de faire une corrélation semblable à celle figurant dans le Schéma 1. Pour cela nous avons envisagé de préparer l'amide 16 par action de l'ammoniac sur l'ester $(-)$ 13. Cette réaction à son tour s'est avéré impossible, l'ester 13 ne réagissant pas du tout avec l'ammoniac. L'amide 16 doit donc être préparé par l'intermédiaire du chlorure d'acide correspondant.

Parallèlement l'ester $(+)$ 18 préparé à partir du β -hydroxyacide $(+)$ 5 ne réagit pas avec l'ammoniac, l'amide $(+)$ 20 ne pouvant être obtenu que par l'intermédiaire du chlorure de l'acide $(+)$ 19.

Enfin signalons que l'amide $(+)$ 20 ne réagit pas du tout dans les conditions d'une réaction d'Hofmann.

Il faut souligner que toutes ces réactions avaient

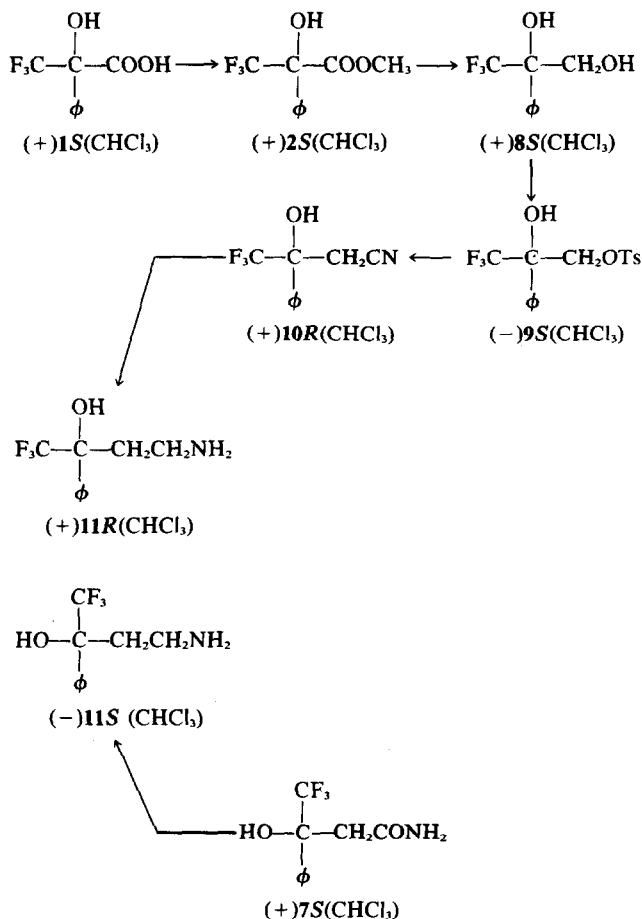


SCHÉMA 2

très bien marché avec les hydroxyacides. Si la différence de réactivité vis à vis de l'ammoniac entre les hydroxyesters (-)2 et (-)6 et les méthoxyesters (-)13 et (+)18 d'une part ainsi que la différence de réactivité vis à vis du nucléophile CN^- des tosylates 9 et 15 d'autre part peut être attribuée à la présence d'une forte liaison hydrogène dans les composés hydroxylés, par contre il n'est pas encore possible d'interpréter le fait que l'amide (+)7 donne la réaction d'Hofmann alors que son homologue méthoxylé (+)20 est inerte dans ces conditions.

PARTIE EXPERIMENTALE

Dédoublément partiel de l'acide α -hydroxy α -trifluorométhyl α -phényl acétique, 1

11.7 g d'acide 1 racémique, 17.4 g de cinchonine sont dissous à chaud dans 1920 g d'EtOH/ H_2O (15/85). Après une nuit à température ambiante 14 g de sel peuvent être isolés. Par recristallisation de ce sel dans 540 ml d'EtOH à 50%, on obtient 10.1 g d'un sel purifié qui par la décomposition acide habituelle (200 ml d' H_2SO_4 à 20%)

conduit à 4.2 g d'acide (+)1 S: $[\alpha]_D^{18} = +9.2^\circ$ ($c = 1.56$ CHCl_3), (Lit⁵ $[\alpha]_{D\text{Max}} = +22.5^\circ$, $c = 2.7$ CHCl_3). Par évaporation des eaux mères de cristallisation on isole, après décomposition du sel, 3 g d'acide (-)1 R, $[\alpha]_D = -7.88^\circ$ ($c = 3.07$ CHCl_3). La pureté optique de ces échantillons d'acide 1 est suffisante pour établir la corrélation.

(-) R α -hydroxy α -trifluorométhyl α -phényl acétate de méthyle, 2

L'estérification habituelle de l'acide (-)1 R ($[\alpha]_D = -7.88^\circ$) précédemment obtenu conduit à l'ester méthylique (-)2 R correspondant avec un rendement de 90%: $[\alpha]_D = -11.4^\circ$ ($c = 2.04$, CHCl_3); IR (CCl_4): $\nu_{\text{O-H}} = 3500 \text{ cm}^{-1}$, $\nu_{\text{C=O}} = 1745 \text{ cm}^{-1}$.

(+) R Hydroxy-2 trifluorométhyl-2 phényl-2 acétamide, 3

2.5 g d' α -hydroxyester (-)2 R précédemment obtenu sont dissous dans 30 ml de méthanol à 0°. On sature la solution par un courant gazeux d'ammoniac et maintient un léger courant de NH_3 pendant 12 h. Après évaporation du méthanol on obtient 2.1 g d'amide 3 que l'on purifie par passage sur une colonne sèche de silice (éluant: ether de pétrole-ether 70-30), Rdt 90%, $[\alpha]_D^{18} = +21.8^\circ$ ($c = 1.02$,

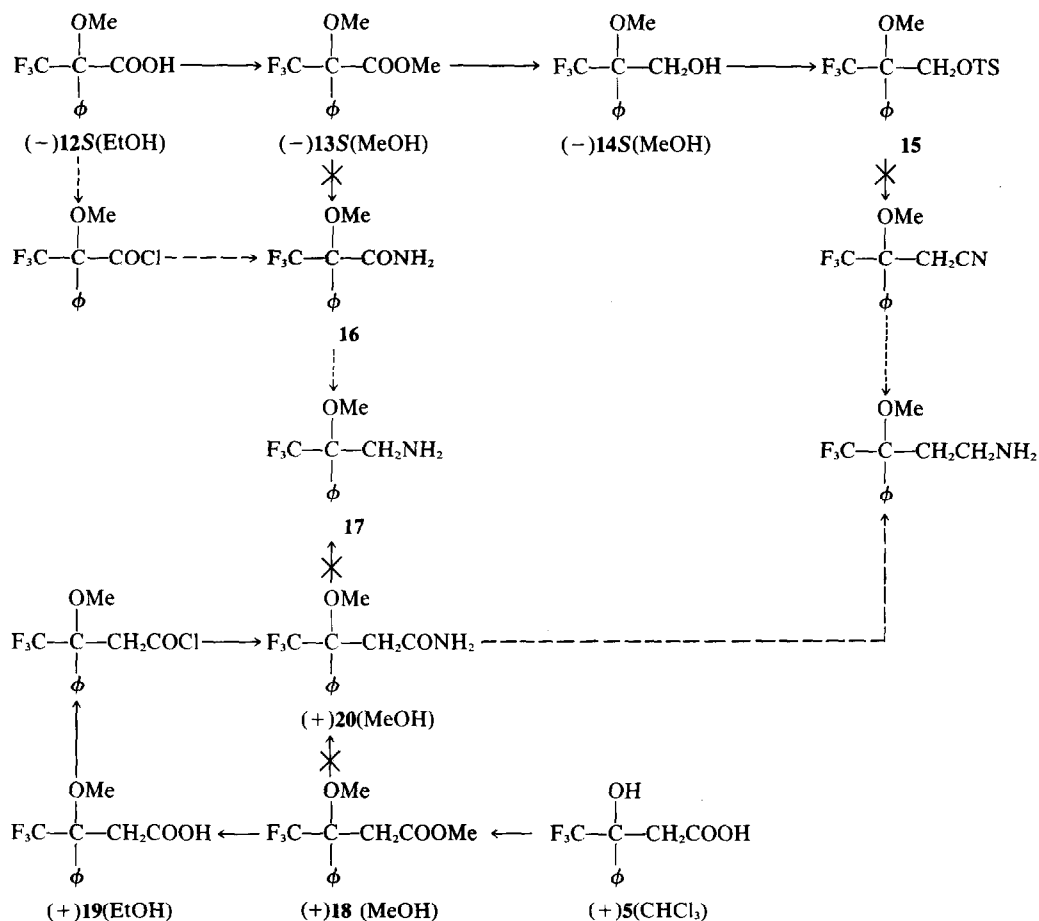


SCHÉMA 3

90% EtOH); IR(CHCl₃): 3520–3400 cm⁻¹, $\nu_{C=O}$ 1705 cm⁻¹.

(-) R Hydroxy-2 trifluorométhyl-2 phényl-2 ethylamine, 4

2.0 g d'amide (+)3 R en solution dans 30 ml d'éther sont réduits par 0.9 g d'aluminohydrure de lithium dans 100 ml d'éther. Après avoir chauffé le mélange réactionnel 3 h à reflux, on le décompose par addition de 0.9 ml d'eau, puis de 0.9 ml de soude à 15% et enfin de 3 ml d'eau. Après filtration on extrait l'amine par acidification par 30 ml d'HCl 20%. On traite ensuite la phase aqueuse par de la soude à 20% pour libérer l'amine que l'on extrait à l'éther. Après avoir chassé le solvant on isole 1.3 g d'amine 4, F = 70°, rdt 70%, $[\alpha]_D^{20} = -15.1^\circ$ (CHCl₃, c = 0.762); IR(CCl₄) 3430, 3340, 1450, 1400, 1285, 1215, 1195, 1185, 1155, 1070, 985, 945, 695. RMN (CF₃CO₂H): sans référence interne. On distingue dans le spectre un quadruplet (2H) ³J = 6 Hz correspondant aux protons de méthylène couplés avec les H du groupe-NH, et un singulet dans la région des aromatiques (5H).

Chlorhydrate de l'amine (-)4 R: F = sublimation à 180°; $[\alpha]_D^{20} = -6.45^\circ$ (c = 1.66, MeOH), $[\alpha]_D^{18} = +28.6^\circ$ (c = 1.36, Acétone).

Acide (+) β-hydroxy β-trifluorométhyl β-phényl propionique 5, par synthèse asymétrique

Dans un ballon à 3 tubulures on prépare le bromure d'éthyl-magnésium à partir de 16.4 g de bromure d'éthyle, 3.7 g de magnésium et 60 ml d'éther anhydre. On refroidit ensuite la solution de Grignard dans de la glace et ajoute lentement sur $\frac{1}{2}$ h une solution de 11.0 g de diéthylamine dans 20 ml d'éther anhydre. A la fin de l'addition le mélange est ramené à température ambiante pendant $\frac{1}{2}$ h et ensuite chauffé à reflux $\frac{1}{2}$ h également. Le mélange réactionnel est alors refroidi à -10° et on ajoute goutte à goutte une solution non refroidie de 9.9 g d'acétate de (-) menthyle ($[\alpha]_D^{20} = -74.5^\circ$, c = 3, EtOH) et de 6 g de trifluorométhylphénylcétone dans 45 ml de toluène anhydre. Après l'addition, le mélange réactionnel est agité 2 h à -25°. L'hydrolyse de la réaction est effectuée par 15 ml d'une solution de chlorure d'ammonium saturé puis 20 ml d'acide sulfurique à 10%. Après extraction et évaporation des solvants, on recupère l'ester menthyle brut du β-hydroxyacide 5 que l'on saponifie avec KOH aq. 2.5 N additionnée de la quantité nécessaire d'éthanol pour homogénéiser la solution. Après un reflux de 4 h, on évapore l'éthanol sous vide. La phase aqueuse est lavée à l'éther puis acidifiée avec de l'acide chlorhydrique 50%.

Par extraction à l'éther on obtient l'acide (+) β -hydroxy β -trifluorométhyl β -phényl propionique brut que l'on estérifie par le diazométhane. L'ester (-) 6 ainsi obtenu est purifié par distillation: $E_b = 94-99^\circ$, Rdt 33%, $F = 49-50^\circ$, $[\alpha]_D^{25} = -2.32^\circ$ ($c = 2.16$, MeOH), IR(CCl₄): $\nu_{O-H} 3460 \text{ cm}^{-1}$, $\nu_{C=O} 1725 \text{ cm}^{-1}$.

La saponification de cet ester par la potasse conduit au β -hydroxyacide (+)5: $F = 100-105^\circ$, $[\alpha]_D^{25} = +6.6^\circ$ ($c = 1.72$, CHCl₃), $[\alpha]_D^{25} = +3.5^\circ$ ($c = 1.87$, EtOH).

(+) *S* hydroxy-2 trifluorométhyl-2 phényl-2 propionamide, 7

Préparé à partir du β -hydroxyester (-)6 *S* ($[\alpha]_D^{25} = -2.32^\circ$, MeOH) par action de NH₃ selon la technique décrite pour la préparation de l'amide (+)3. Rdt 90%, $F = 130^\circ$, $[\alpha]_D^{25} = +7.6^\circ$ ($c = 0.874$, CHCl₃), IR(CHCl₃) = amide I 1675 cm^{-1} .

(-) *R* hydroxy-2 trifluorométhyl-2 phényl-2 éthylamine, 4, par réaction d'Hofmann sur l'amide (+)7 *S*

1.2 g d'amide (+)7 *S* précédemment obtenu sont ajoutés à une solution préparée à partir de 20 ml d'eau, 0.83 g de soude et 0.83 g de brome. Quand la solution est devenue complètement homogène on chauffe 2 h à reflux. Après refroidissement on acidifie la solution avec H₂SO₄ à 10%, et extrait à l'éther. La phase aqueuse est alcalinisée par de la soude à 20% puis extraite à l'éther. Après avoir séché les éthers sur sulfate de sodium et chassé le solvant, on isole, avec un rendement de 55%, l'amine 4: $F = 68^\circ$, $[\alpha]_D^{25} = -14.5^\circ$ ($c = 1.13$, CHCl₃), IR(CCl₄): superposable à celui de l'amine (-)4 *R* issue de la réduction de l'amide (+)3 *R*. RMN (CF₃CO₂H): identique à celui de l'amine (-)4 *R* issue de la réduction de l'amide (+)3 *R*. Analyse: C₉H₁₀NOF₃, calc C, 52.80; Tr C, 53.04; H, 4.89; N, 4.86; O, 6.84; F, 7.09%. Chlorhydrate: $F =$ sublimation à partir de 180° , $[\alpha]_D^{25} = -7.5^\circ$ ($c = 1.40$, MeOH), $[\alpha]_D^{25} = +22.4^\circ$ ($c = 0.78$, acétone).

(+) *S* α -hydroxy α -trifluorométhyl α -phénylacétate de méthyle, 2

L'estérification habituelle de l'acide (+)1 *S* ($[\alpha]_D^{18} = +9.2^\circ$) précédemment obtenu par résolution partielle conduit à l'ester méthylique (+)2 *S* correspondant avec un rendement de 90%. $[\alpha]_D^{25} = +9.7^\circ$ ($c = 1.65$, CHCl₃), IR (CCl₄) = $\nu_{O-H} 3500 \text{ cm}^{-1}$, $\nu_{C=O} 1745 \text{ cm}^{-1}$.

(+) *S* trifluorométhyl-2 phényl-2 éthane diol 1,2,8

La réduction de 3.5 g d'ester (+)2 *S* par 0.6 g d'alumino-hydrure de lithium dans 100 ml d'éther conduit, après un chauffage de 3 h à reflux et la décomposition habituelle, à 2.4 g de diol 8 liquide. Rdt 80%, $[\alpha]_D^{25} = +9.7^\circ$ ($c = 1.62$, CHCl₃), IR (CHCl₃) = $\nu_{O-H} 3520$ et 3380 cm^{-1} .

Tosylate du (+) *S* trifluorométhyl-2 phényl-2 éthanediol 1,2, 9

2.2 g de diol (+)8 *S* sont dissous dans 30 ml de pyridine. On ajoute 4 g de chlorure de *p*-toluène sulfonyle et abandonne 48 h au frigidaire. Le mélange réactionnel est ensuite versé sur 100 g d'un mélange glace-eau et extrait à l'éther. La phase étherée est lavée 3 fois avec 20 ml d'HCl 1/1, à l'eau, puis séchée sur sulfate de sodium. Après avoir évaporé l'éther à température ambiante on isole 3.45 g de tosylate 9, Rdt 90%, $[\alpha]_D^{25} = -7.8^\circ$ ($c = 2.46$, CHCl₃), IR (CHCl₃): $\nu_{O-H} 3580 \text{ cm}^{-1}$, doublet caractéristique à 1175 et 1190 cm^{-1} .

(+) *R* β -hydroxy β -trifluorométhyl β -phényl propionitrile 10

3.4 g de tosylate (-)9 *S* sont dissous dans 15 ml d'HMPT. On ajoute à cette solution 1 goutte d'eau et 0.75 g de CNK et chauffe 4 h à 80° . Après refroidissement on verse le mélange sur 100 g un mélange eau-glace et extrait à l'éther. La phase étherée est lavée plusieurs fois à l'eau, puis séchée sur sulfate de sodium. Après avoir évaporé le solvant, on purifie le produit par chromatographie sur une colonne sèche de silice, éluant: éther de pétrole-éther 75/25. On obtient ainsi 1.73 g de nitrile 10, $F = 68^\circ$, Rdt 85%, IR (CHCl₃): $\nu_{C-H} 3560$, 3270 cm^{-1} , $\nu_{C-N} 2260 \text{ cm}^{-1}$, $[\alpha]_D^{25} = +6.6^\circ$ ($c = 1.45$, CHCl₃).

(+) *R* hydroxy-3 trifluorométhyl-3 phényl-3 amino-1 propane, 11

1.5 g de nitrile (+)10 *R* en solution dans 50 ml d'éther sont ajoutés à 1.1 g d'alumino-hydrure de lithium en suspension dans 100 ml d'éther. Après un reflux de 3 h, la décomposition habituelle suivie d'une purification par l'intermédiaire du chlorhydrate, conduit à 1.3 g d'amine 11: $F = 110^\circ$, Rdt 85%, $[\alpha]_D^{25} = +18.0^\circ$ ($c = 0.97$, CHCl₃), IR (CCl₄): 3400, 3150, 1450, 1350, 1270, 1220, 1180, 1160, 1120, 1070, 995, 700 cm^{-1} , RMN (CDCl₃): multiplet entre 2.05 et 3.2 ppm: 4H 3.7 ppm: 3H, multiplet aromatique entre 7.2 et 7.8 ppm: 5H (réf TMS); Analyse: C₁₀H₁₂NOF₃, Calc C, 54.80; H, 5.48; N, 6.38; Tr C, 54.8, H, 5.64; N, 6.71%.

(-) *S* hydroxy-3 trifluorométhyl-3 phényl-3 amino-1 propane 11, par réduction de l'amide (+)7

La technique, déjà utilisée pour réduire l'amide (+)3 *R*, appliquée à 1.2 g d'amide (+)7 conduit, après la purification habituelle par passage au chlorhydrate, à l'amine 11 avec un rendement de 80%. $F = 111^\circ$, $[\alpha]_D^{25} = -13.9^\circ$ ($c = 1.58$, CHCl₃). Les spectres IR (CCl₄) et RMN (CDCl₃) sont totalement superposables à ceux de l'échantillon d'amine (+)11 issue de la réduction du nitrile 10. Analyse: C₁₀H₁₂NOF₃, Calc C, 54.80; H, 5.48; N, 6.38; Tr C, 54.89; H, 5.63; N, 6.51%.

Acide (-) *S* α -méthoxy α -trifluorométhyl α -phényl acétique, 12

Cet acide a été préparé et dédoublé par la (-) α -phényléthylamine selon la technique de ref 5. $F = 30^\circ$, $[\alpha]_D^{25} = -72^\circ$ ($c = 1.51$, EtOH), IR (CCl₄): $\nu_{C=O} 1730 \text{ cm}^{-1}$.

(-) *S* α -méthoxy α -trifluorométhyl α -phényl acétate de méthyle 13

6 g d'acide (-)12 *S* estérifié, dans les conditions habituelles, par le diazométhane conduit à 6 g (rdt 95%) d'ester (-)13 *S* liquide qui est purifié par passage sur une colonne sèche de silice, éluant éther de pétrole éther 90/10. $[\alpha]_D^{25} = 57.5^\circ$ ($c = 1.17$ MeOH), IR (CHCl₃): $\nu_{C=O} 1745 \text{ cm}^{-1}$.

(-) *S* méthoxy-2 trifluorométhyl-2 phényl-2 éthanol, 14

6 g d'ester (-)13 *S* précédemment obtenu sont réduits par 1.32 g d'alumino-hydrure de lithium dans 200 ml d'éther dans les conditions habituelles; reflux 3 h. On obtient ainsi 5.4 g d'alcool (-)14 *S*. $E_{b20} = 125^\circ$, $[\alpha]_D^{25} = -13.4^\circ$ ($c = 1.55$, MeOH), IR (CCl₄): 3600, 3490, 2820, 1450, 1290, 1270, 1165, 1125, 950, 700 cm^{-1} .

Tosylate du (-) *S* méthoxy-2 trifluorométhyl-2 phényl-2 éthanol, 15

4 g d'alcool (-)14 *S* sont dissous dans 70 ml de pyridine anhydre à 0° . On additionne 6.9 g de chlorure de *p*-toluène

sulfonyl et abandonne la solution 48 h au frigidaire. Le mélange réactionnel est ensuite versé sur un mélange d'eau et de glace et extrait à l'éther. La phase étherée froide est lavée 3 fois avec 20 ml d'acide chlorhydrique à 50%, à l'eau et séchée. Par évaporation du solvant on obtient le tosylate **15** (rdt 70%). $F = 50^\circ$, IR (CCl₄): doublet caractéristique à 1180–1190 cm⁻¹.

Tentative de déplacement du tosylate **15** par CN⁻

On agite à 70°–80° une solution de 1 g de tosylate **15** dans 8 cm³ d'HMPT, 2 gouttes d'eau, et 0.24 g de cyanure de potassium. Après une semaine de réaction on verse sur de la glace, extrait à l'éther. La phase étherée est lavée plusieurs fois à l'eau et séchée. On récupère ainsi le tosylate **15**. La même réaction conduite à 140° pendant 2 jours ne conduit pas davantage au nitrile.

Acide (+) β-méthoxy β-trifluorométhyl β-phényl propionique, **19**

4 g de (-) β-hydroxy β-trifluorométhyl β-phényl propionate de méthyle **6**, sont agités à température ambiante en présence de 12 g de drierite, 30 ml d'iodure de méthyle, 7 g d'Ag₂O et 18 g de billes de verre pendant 24 h. On ajoute alors 100 ml d'éther et filtre le solide qui est abondamment lavé à l'éther. Après avoir évaporé le solvant, le β-méthoxy ester **18** est purifié par passage sur une colonne sèche de silice, éluant éther de pétrole-éther 80/20. Rdt 85%, $F = 56^\circ$, $[\alpha]_D^{25} = +4.8^\circ$ ($c = 1.81$, MeOH), IR $\nu_{C=O}$ 1750 cm⁻¹.

3.5 g de β-méthoxyester (+)**18** sont hydrolysés par 100 ml de KOH 2.5N et 60 ml d'EtOH à reflux durant 4 h. L'extraction habituelle conduit au β-méthoxy-acide **19**, rdt 75%. $[\alpha]_D^{25} = +3.85^\circ$ ($c = 3.46$, EtOH), IR (CHCl₃): $\nu_{C=O}$ 1720 cm⁻¹.

(+) Méthoxy-2 trifluorométhyl-2 phényl-2 propionamide, **20**

On chauffe 2 g d'acide (+)**19** précédemment obtenu avec 10 ml de chlorure de thionyle et un cristal de NaCl pendant 50 h sous reflux. L'excès de chlorure de thionyle est chassé sous vide. Le chlorure d'acide brut ainsi obtenu est dilué dans 50 ml d'éther. On refroidit la solution par un bain de glace—sel et on fait barbotter un courant de NH₃ pendant 1 h. On ajoute ensuite 100 ml d'eau pour dissoudre le précipité de chlorure d'ammonium. La phase organique est séparée puis séchée. L'amide est purifié par chromatographie sur une colonne sèche de silice, éluant éther de pétrole-éther 80/20. Rdt 70%, $[\alpha]_D^{25} = +4.76^\circ$ ($c = 1.8$, MeOH), IR (CHCl₃): amide I 1685 cm⁻¹.

Réaction d'Hofmann sur l'amide (+)**20**

1 g d'amide (+)**20** est ajouté à une solution contenant 20 ml d'eau, 0.83 g de soude et 0.83 g de sodium. On chauffe 2 h à reflux. On constate que le mélange réactionnel reste hétérogène. La décomposition habituelle de la réaction montre que l'amide (+)**20** n'a pas réagi. Le même résultat est obtenu après 6 h de reflux.

BIBLIOGRAPHIE

- ¹E. B. Dongala, D. L. Dull, C. Mioskowski et G. Solladie, *Tetrahedron Letters*, à paraître
- ²E. B. Dongala, A. Solladie-Cavallo et G. Solladie, *Tetrahedron Letters* 4233 (1972)
- ³A. Horeau et J. P. Guette, communication personnelle.
- ⁴L. Hub et H. S. Mosher, *J. Org. Chem.* **35**, 3691 (1970)
- ⁵J. A. Dale, D. L. Dull et H. S. Mosher, *J. Org. Chem.* **34**, 2543 (1969)
- ⁶B. Stephenson, G. Solladie et H. S. Mosher, *J. Am. Chem. Soc.* **94**, 4184 (1972)
- ⁷K. T. Dishart et R. Levine, *J. Am. Chem. Soc.* **78**, 2268 (1956)