

UNIVERSITE DE REIMS CHAMPAGNE-ARDENNE

THESE de DOCTORAT

présentée par

Florent HUGUENOT

En vue d'obtenir le grade de

**DOCTEUR DE L'UNIVERSITE
DE REIMS CHAMPAGNE-ARDENNE**

Spécialité : Chimie Organique

Sujet :

**Réactivité d'imines et d'oxazolidines fluorées chirales.
Application à la synthèse d'acides aminés et d' alcools aminés
fluorés
énantiopurs**

Soutenue le 17 décembre 2004 devant le jury :

Pr Thierry BRIGAUD, Université de Cergy-Pontoise

Dr Norbert HOFFMANN, Université de Reims.

Dr Bernard LANGLOIS, Université Claude Bernard Lyon I. Rapporteur

Pr Charles PORTELLA, Université de Reims.

Dr Jacques ROYER, Université de Paris V. Rapporteur

UNIVERSITE DE REIMS CHAMPAGNE-ARDENNE

THESE de DOCTORAT

présentée par

Florent HUGUENOT

En vue d'obtenir le grade de

**DOCTEUR DE L'UNIVERSITE
DE REIMS CHAMPAGNE-ARDENNE**

Spécialité : Chimie Organique

Sujet :

**Réactivité d'imines et d'oxazolidines fluorées chirales.
Application à la synthèse d'aminoacides et d'aminoalcools fluorés
énantiopurs**

Soutenue le 17 décembre 2004 devant le jury :

Pr Thierry BRIGAUD, Université de Cergy-Pontoise

Dr Norbert HOFFMANN, Université de Reims.

Dr Bernard LANGLOIS, Université Claude Bernard Lyon I. Rapporteur

Pr Charles PORTELLA, Université de Reims.

Dr Jacques ROYER, Université de Paris V. Rapporteur

Ce mémoire est le résultat d'un travail effectué dans l'unité de recherche en Chimie Organique associée au CNRS (UMR 6519) « Réactions Sélectives et Applications », au sein de l'équipe « Hétérochimie Organique » dirigée par Monsieur le Professeur Charles Portella. Je tiens à lui exprimer ma gratitude pour m'avoir accueilli dans son équipe ainsi que pour la grande autonomie qu'il m'a accordée au cours de ces trois années de recherche.

J'adresse mes remerciements les plus sincères au Professeur Thierry Brigaud, directeur de la thèse, pour sa participation active à ces travaux. Je le remercie pour nos discussions et ses encouragements, ainsi que pour la confiance qu'il m'a témoignée concernant la conduite des recherches.

Je tiens également à exprimer ma vive reconnaissance à Messieurs Hoffmann, Langlois et Royer, membres du Jury et Rapporteurs, pour avoir accepté de juger ce travail.

Je remercie l'ensemble des chercheurs, en particulier le Professeur Jean-Philippe Bouillon, et étudiants que j'ai eu le plaisir de côtoyer pour l'ambiance sympathique qu'ils font régner dans le laboratoire. J'adresse des remerciements particuliers à Henri Bailla pour son aide importante en RMN, et j'associe également à ces remerciements tout le personnel technique et administratif du laboratoire.

Je remercie également le Ministère de l'Education Nationale, de l'Enseignement, de la Recherche et de l'Industrie pour l'aide financière dont il m'a fait bénéficier.

A mon épouse.

Sommaire

Introduction	1
I Bibliographie	3
I 1) Effets de l'introduction du fluor sur les molécules organiques	5
I 1) 1. L'atome de fluor	5
a) <u>La liaison C-F</u>	5
b) <u>Les intermédiaires réactionnels</u>	8
c) <u>Influence sur les fonctions organiques</u>	12
I 1) 2. Effets conformationnels	14
a) <u>Effet gauche</u>	15
b) <u>Effet anomérique</u>	15
I 2) Synthèses stéréosélectives de composés aminés fluorés	17
I 2) 1. Synthèses stéréosélectives des amines α-fluoroalkylées	17
a) <u>Réaction de trifluorométhylation</u>	18
b) <u>Synthèses stéréosélectives d'amines fluorométhylées à partir de synthons azotés fluorés chiraux</u>	19
c) <u>Synthèses stéréosélectives d'amines fluorométhylées à partir de synthons azotés fluorés achiraux</u>	23
d) <u>Synthèses stéréosélectives des α-aminoacides α-fluoroalkylés</u>	28
e) <u>Synthèses stéréosélectives des β-aminoacides β-trifluorométhylés</u>	38
I 3) Conclusion	42
II Préparation des synthons chiraux fluorés	45
II 1) Les 2-trifluorométhyle-1,3-oxazolidines dérivées de 1,2-aminoalcools chiraux	47
II 1) 1. Bibliographie	47
II 1) 2. Préparation des 1,3-oxazolidines-2-trifluorométhylées	49
a) <u>A partir de l'acétal du fluoral</u>	49
b) <u>A partir des cétones trifluorométhylées</u>	52
II 1) 3. Isomérisation des 2-trifluorométhyle-1,3-oxazolidines	57
II 1) 4. Détermination des configurations	60
a) <u>Oxazolidines dérivées de l'éphédrine</u>	60
b) <u>Calcul DFT</u>	61

II 2) Les imines α-trifluorométhylées	66
II 2) 1. Imines dérivées d'amines simples	66
II 2) 2. Imines dérivées du (<i>R</i>)-phénylglycinol	67
II 3) Synthèse des oxazolidines et imines difluorométhylées	70
II 3) 1. Préparation des difluoroénoxy-silanes	71
II 3) 2. Synthèse des 1,3-oxazolidines-2-difluorométhylées	72
II 3) 3. Synthèse des imines difluorométhylées	76
a) <u>Réactivité des amines tertiaires</u>	76
b) <u>Réactivité des amines secondaires</u>	76
c) <u>Réactivité des amines primaires</u>	78
d) <u>Proposition mécanistique de la synthèse des imines difluorométhylées</u>	79
II 4) Conclusion	81
III Synthèse stéréosélective d'amines α-fluoroalkylées	83
III 1) Synthèses d'amines α-di- et tri-fluorométhylées	85
III 1) 1. Réaction de tautomérisation des imines difluorométhylées	85
III 1) 2. Réduction des imines difluorométhylées	88
III 1) 3. Réduction des oxazolidines-2-trifluorométhylées	89
III 1) 4. Réduction des oxazolidines difluorométhylées	92
a) <u>Synthèse de la <i>R</i>-(+)-2,2-difluoroisopropylamine</u>	92
b) <u>Synthèse de la (<i>R</i>)-(-) et (<i>S</i>)-(+)-2,2-difluoro-1-phényléthylamine</u>	94
III 2) Synthèse stéréosélective d'amines homoallyliques trifluorométhylées	95
III 2) 1. bibliographie	96
III 2) 2. Réaction d'allylation sur les oxazolidines dérivées du fluoral	98
III 3) Synthèse stéréosélective d'amines propargyliques trifluorométhylées	100
III 3) 1. Bibliographie	101
III 3) 2. Synthèse d'amines propargyliques α -trifluorométhylés	102
III 4) Conclusion	103

IV Préparation et réactivité des α-aminonitriles : Application à la synthèse des α-aminoacides, d'aminoalcools et de diamines énantiopurs.	107
IV 1) Réaction de type Strecker	109
IV 1) 1. Réaction de type Strecker avec les imines α-fluoroalkylées	110
a) <u>Imines dérivées du fluoral</u>	110
b) <u>A partir des imines α-fluoroalkylées-α-substituées</u>	111
c) <u>Réaction de type Strecker avec les imines dérivées du (<i>R</i>) phénylglycinol</u>	113
IV 1) 2. Réaction de type Strecker avec les 1,3-oxazolidines fluorées	115
a) <u>Réaction avec les oxazolidines dérivées du fluoral</u>	116
b) <u>Réaction avec les oxazolidines fluorées substituées en position 2</u>	119
IV 1) 3. Réaction de type Strecker avec les <i>N,O</i>-acétals fluorés	123
IV 1) 4. Conclusion	124
IV 2) Détermination des configurations absolues : corrélation par spectrométrie RMN ^1H	125
IV 2) 1. Série trifluorométhylée	125
IV 2) 2. Série difluorométhylée	126
IV 2) 3. Stéréosélectivité	127
IV 3) Synthèse des α-aminoacides fluorés	129
IV 3) 1. Synthèse de la (<i>R</i>)-(+)-3,3,3-trifluoroalanine	129
IV 3) 2. Synthèse des (<i>R</i>)-(+) et (<i>S</i>)-(-)-2-trifluorométhylalanine	130
IV 3) 3. Synthèse des (<i>R</i>)-(+) et (<i>S</i>)-(-)-2-difluorométhylalanine	132
IV 3) 4. Tentative de synthèse des α-aminoacides dérivés de 91 et 92	133
IV 3) 5. Conclusion	136
IV 4) Réactivité des α-aminonitriles trifluorométhylés	137
IV 4) 1. Réaction des α-aminonitriles avec les organométalliques	137
a) <u>Synthèse des 3,4-déhydro-2H-[1,4]-oxazines</u>	139
b) <u>Réaction avec les α-aminonitriles aromatiques</u>	143
IV 4) 2. Synthèse de 1,2-diamines et d'aminodiols trifluorométhylés	146
a) <u>Synthèse de 1,2-diamines trifluorométhylées</u>	147
b) <u>Synthèse des aminodiols trifluorométhylés</u>	149
IV 4) 3. Conclusion	150

V Synthèse stéréosélective de β-aminoacides et β-aminocétones trifluorométhylés : application à la préparation d'aminoalcools énantiopurs.	155
V 1) Réaction de Reformatsky	157
V 1) 1. Bibliographie	157
V 1) 2. Réaction avec les 1,3-oxazolidines-2-trifluorométhylées	158
V 2) Réaction de type Mannich	161
V 2) 1. Bibliographie	161
a) <u>Réaction de type Mannich à partir d'imines et d'oxazolidines non fluorées</u>	161
b) <u>Réaction à partir de substrats fluorés</u>	162
V 2) 2. Synthèse stéréosélective de β -aminoacides- β -trifluorométhylés	165
a) <u>Préparation des acétals de cétènes silylés</u>	165
b) <u>Réaction des acétals de cétènes silylés avec les oxazolidines</u>	166
V 2) 3. Synthèse de β -aminocétones- β -trifluorométhylées	170
a) <u>Préparation des éthers d'énols triméthylsilylés</u>	170
b) <u>Réactivité des éthers d'énols triméthylsilylés</u>	171
c) <u>Détermination des configurations absolues</u>	174
d) <u>Proposition de mécanisme</u>	175
V 3) Synthèse de 1,3-aminoalcools trifluorométhylés énantiopurs	176
V 4) Conclusion	178
Conclusion générale	181
Partie expérimentale	185
Références bibliographiques	287

Introduction

La chimie des composés fluorés est devenue un axe de recherche important, qui concerne de nombreux domaines comme la pharmacochimie, l'agrochimie, les matériaux, les tensioactifs...

Une des applications importantes des composés organofluorés est la chimie médicinale : depuis la découverte en 1944 par Marais de l'acide fluoroacétique et les travaux de Peters sur sa bioactivité, puis les travaux de Duschinsky et coll.¹ les chercheurs ont développé de nouvelles méthodes de synthèse de produits fluorés, aussi bien pour de petites molécules (aminoacides, anesthésiques) que pour des molécules complexes (stéroïdes).

La chimie du fluor, associée à d'autres hétéroéléments comme le soufre ou le silicium, constitue un centre d'intérêt majeur de notre laboratoire depuis une quinzaine d'année. Cette chimie s'inscrit dans le cadre d'une recherche méthodologique visant à développer et valoriser de nouvelles voies d'accès sélectives à des molécules organofluorées fonctionnalisées. Nous nous sommes proposés au cours de ce travail de synthétiser de manière stéréosélective des synthons aminés fluorés chiraux.

1- Duschinsky, R. ; Plevin, E. ; Heidelberger, C. *J. Am. Chem. Soc.*, **1957**, *79*, 4559.

Chapitre I

Bibliographie

I Bibliographie

Grâce aux propriétés particulières de l'atome de fluor, son introduction sur les molécules organiques modifie significativement les propriétés physico-chimiques et par conséquent peut bouleverser les activités biologiques. De plus, l'incorporation de groupements fluorés dans une molécule ou une macromolécule (peptide, protéine...) permet d'étudier la conformation de celle-ci, principalement par spectroscopie RMN ^{19}F .

Parmi les classes de composés où l'introduction d'un groupement fluoré induit des modifications majeures, les amines α -fluorosubstituées et en particulier les α -et β -aminoacides sont certainement les plus importants. Pour cette raison, le deuxième paragraphe sera consacré aux méthodes stéréosélectives de synthèses des amines fluorées et α -aminoacides- α -fluorosubstitués.

I 1) Effets de l'introduction du fluor sur les molécules organiques

I 1) 1. L'atome de fluor

Le fluor est le second plus petit élément ($\text{rayon}_{\text{Van der Waals}} = 1,35 \text{ \AA}$), derrière l'atome d'hydrogène ($1,20 \text{ \AA}$), et proche de l'oxygène ($1,40 \text{ \AA}$). Il est le plus électronégatif de tous les éléments (4,0 échelle de Pauling) contre 3,5 pour l'oxygène et 3,0 pour le chlore. De plus, le potentiel d'ionisation du fluor est le plus haut, en faisant abstraction de l'hélium et du néon, si bien que les électrons sont fortement attirés par le noyau. Le fluor et les groupements fluorés possèdent donc un fort effet inductif électroattracteur.

d) La liaison C-F

De tous les halogènes, le fluor est celui qui forme la liaison la plus forte avec l'atome de carbone. L'énergie de la liaison C-F varie de 108 à 130 kcal.mol^{-1} .² Le degré de fluoration sur un même atome de carbone augmente l'énergie de liaison et diminue la longueur de cette liaison C-F ($1,38 \text{ \AA}$ pour CH_3F , $1,33 \text{ \AA}$ pour CHF_3). La force relative de la liaison C-F permet

2 - Hudlicky, M. ; Pavlath, A.E. *Chemistry of fluorine compounds Fluorine compounds II*, ACS Washington DC, 1995.

le plus souvent aux composés organofluorés d'accroître leur stabilité, vis-à-vis des dégradations métaboliques par exemple. Ainsi, l'acide fluorocitrique provenant de l'acide fluoroacétique est un inhibiteur suicide par l'impossibilité d'éliminer l'atome de fluor.³

Cependant, certaines molécules fluorées possèdent une bonne activité biologique en raison de l'élimination préférentielle de l'atome de fluor. Par exemple, les α -aminoacides- α -fluorosubstitués sont connus pour être de bons inhibiteurs suicides d'enzymes fonctionnant avec le phosphate de pyridoxal (schéma 1).⁴

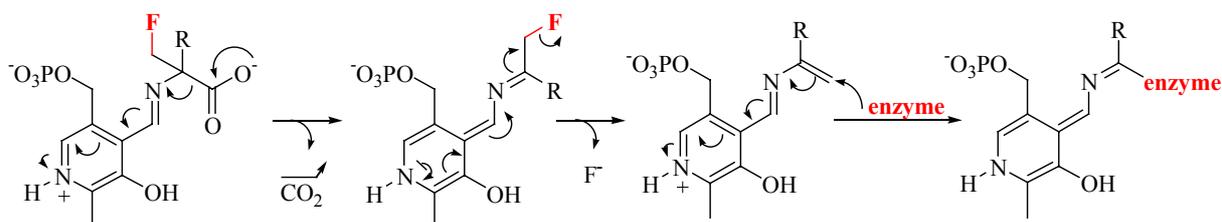


schéma 1.

L'élimination du fluorure génère *in situ* un accepteur de Michael, qui est attaqué de façon irréversible par un groupe fonctionnel nucléophile de l'enzyme. De tels inhibiteurs sont importants pour la régulation de composés comme la dopamine, la sérotonine, l'hystamine ou le G.A.B.A.

Le fluor montre également tout son intérêt pour les molécules à visée biologique, puisque sa grande électronégativité donne à la liaison C-F un fort moment dipolaire, ce qui modifie les propriétés hydrophobes de la molécule. L'hydrophobie intervient, pour les composés bioactifs, au niveau du contrôle de l'absorption, du transport et de la fixation sur les récepteurs. La fluoration augmente de manière générale l'hydrophobie des composés aromatiques.⁵ Sauf quelques molécules ayant une fonction carbonyle, la fluoration adjacente des liaisons π accroît l'hydrophobie. Ainsi, de nombreuses molécules possédant un cycle aromatique fluoré sont développées en pharmacochimie et agrochimie (schéma 2).

3 - Card, R.J. ; Hitz, W.D. *J. Am. Chem. Soc.*, **1984**, *106*, 5348.

4 - Walsh, C. *Tetrahedron*, **1982**, *38*, 871.

5 - Hansch, C. ; Leo, A. ; Taft, R.W. *Chem. Rev.*, **1991**, *91*, 165.
Smart, B.E. *J. Fluorine. Chem.*, **2001**, *109*, 3.

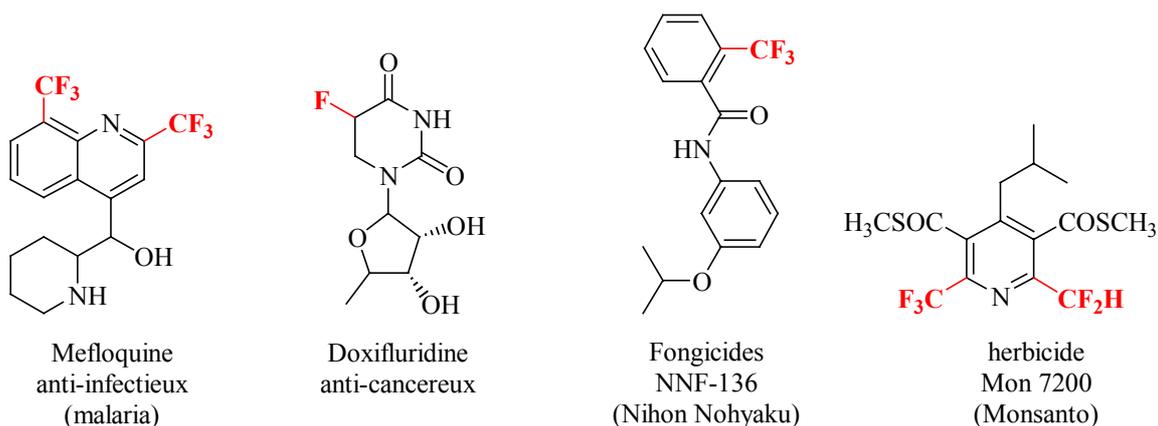


schéma 2.

Les molécules traversent plus facilement les parois des cellules et atteignent leurs cibles avant leur dégradation par l'organisme.

La taille et la structure électronique du fluor lui permettent de remplacer avantageusement un atome d'oxygène ou un groupement hydroxyle (schéma 3). Cet effet de mime est très important pour remplacer dans une molécule un groupement hydrolysable, et ainsi éviter la dégradation de cette molécule.

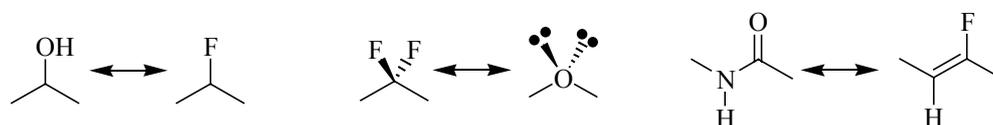


schéma 3.

Ainsi, de nombreuses équipes ont synthétisé des analogues difluorés de phosphonates biologiquement actifs.⁶ Allmendiger et coll.⁷ ont montré une bonne correspondance entre le groupement fluorovinyle et une liaison peptidique. Pour la reconnaissance enzymatique, bien que pour certaines molécules, des liaisons hydrogènes avec les atomes de fluor soient proposées,⁸ c'est principalement les perturbations sur les groupes fonctionnels environnants engendrées par le fluor, qui modifie la reconnaissance enzymatique.

6 - Otaka, A. ; Miyoshi, K. ; Burke, T.R. ; Roller, P. ; Kubota, H. ; Tanamura, H. ; Fujii, N. *Tetrahedron Lett.*, **1995**, 36, 927.

Gordeev, M.F. ; Patel, D.V. ; Barker, P.L. ; Gordon, E.M. *Tetrahedron Lett.*, **1994**, 35, 7585.

Berkowitz, D. ; Shen, Q. ; Maeng, J.-H. *Tetrahedron Lett.*, **1994**, 35, 6645.

Smyth, M. ; Burke, T.R. *Tetrahedron Lett.*, **1994**, 35, 551.

7 - Allmendiger, T. ; Furet, P. ; Hungerbülher, E. *Tetrahedron Lett.*, **1990**, 31, 7297.

8 - Plenis, H. *Chem. Rev.*, **1997**, 97, 3363.

e) Les intermédiaires réactionnels

La grande électronégativité du fluor, ainsi que la présence de paires électroniques libres, vont fortement influencer les des états de transition : le fluor va orienter, accélérer ou réduire la vitesse de réaction, ou encore défavoriser certains intermédiaires de réaction.

Les carbocations

Comme tous les halogènes, le fluor peut stabiliser des charges positives par effet mésomère. Celui-ci est fortement marqué pour le fluor, l'interaction entre l'orbitale p vacante du cation avec l'orbitale occupée du fluor permet un abaissement conséquent de l'énergie du carbocation (schéma 4).

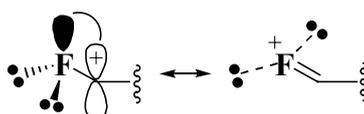


schéma 4.

Jonhson et coll.⁹ ont ainsi montré que l'introduction d'un fluor en position vinylique permet d'augmenter la vitesse de cyclisation intramoléculaire en milieu acide. La stabilisation de la charge positive dans l'état de transition diminuant alors l'énergie d'activation nécessaire à la réaction. La même équipe a également pu contrôler la régiosélectivité et la stéréosélectivité de la cyclisation de polyoléfines pour la synthèse de stéroïdes (schéma 5).

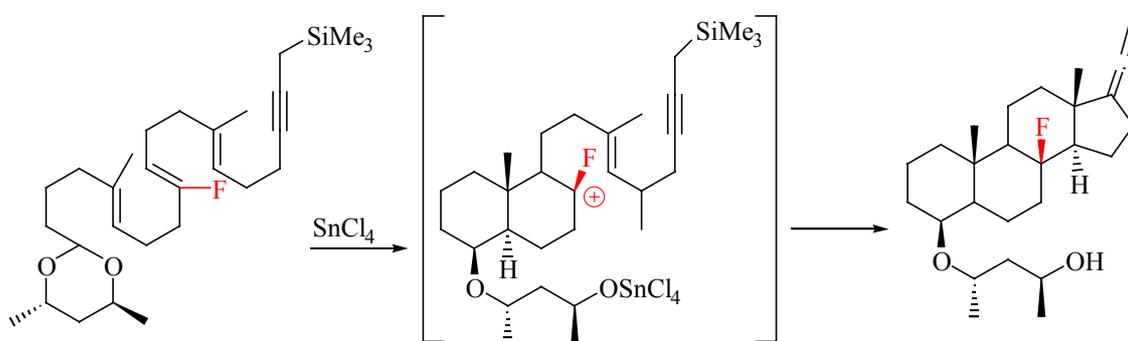


schéma 5.

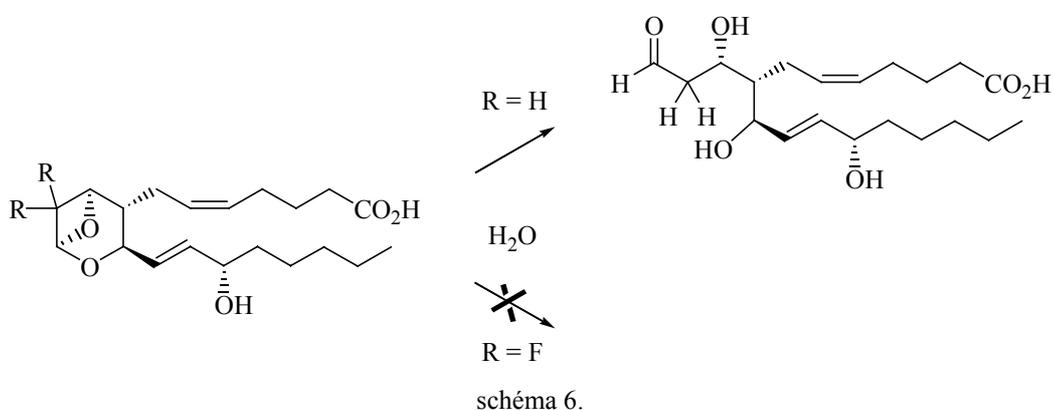
8 - Howard, J. ; Hoy, V. ; O'Hagan, D. ; Smith, G. *Tetrahedron*, **1996**, 52, 12613.

9 - Jonhson, W.S. ; Chenera, B. ; Fletcher, V.R. ; Bartlett, W.R. ; Tham, F.S. ; Kullning, R.K. *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, 115, 497.

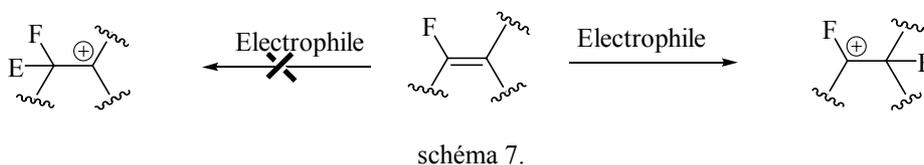
Jonhson, W.S. ; Chenera, B. ; Tham, F.S. ; Kullning, R.K. *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, 115, 493.

Les carbocations α -fluorés

L'effet inductif électroattracteur du fluor déstabilise ce type de carbocations par diminution de la densité électronique sur le carbone portant la charge. A l'inverse, un phénomène d'hyperconjugaison peut apparaître et permettre une stabilisation de la charge. Cependant, cet effet de champ, s'il existe, reste très faible et les carbocations α -fluorés sont très difficiles à générer. Ceci permet d'expliquer la stabilité accrue des 2-fluorosucres et 2-fluoronucléotides vis-à-vis de l'hydrolyse. Ainsi, le 2,2-difluorothromboxane est stable à l'hydrolyse, les atomes de fluor défavorisant l'ouverture de la fonction acétalique (schéma 6).¹⁰



La stabilisation des carbocations au pied du fluor et la déstabilisation en α , explique la régiosélectivité de la réactivité nucléophile des groupements fluorovinyles. L'attaque de l'oléfine sur un électrophile est régiosélective avec formation du cation au pied du fluor (schéma 7).



Les carbanions

Une charge négative au pied de l'atome de fluor est stabilisée par effet inductif électroattracteur, mais l'interaction entre l'orbitale p de l'anion et les orbitales non liantes du fluor tend à augmenter la densité électronique et à déstabiliser le carbanion. Cette interaction engendre un renforcement du caractère pyramidal du carbanion afin de minimiser les répulsions électroniques (schéma 8).

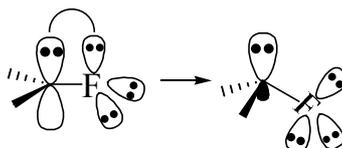


schéma 8.

L'anion trifluorométhyle pyramidal a une barrière d'inversion calculée de $120 \text{ kcal.mol}^{-1}$ contre 2 kcal.mol^{-1} pour l'anion méthyle. Cependant, l'anion trifluorométhyle nu n'est pas stable et se décompose en carbène CF_2 avec élimination d'un ion fluorure.

Les carbanions α -fluoré

Le fort effet inductif électroattracteur du fluor stabilise ce type d'anion, cependant l'interaction entre l'orbitale p du carbanion et l'orbitale σ_{CF}^* peut favoriser la β -élimination du fluorure (schéma 9).

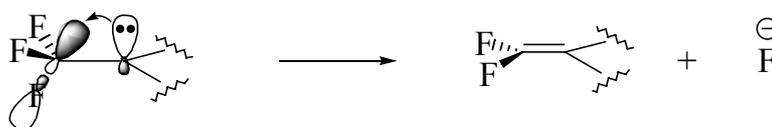


schéma 9.

Cependant, cette β -élimination peut être empêchée si la charge négative du carbanion est stabilisée d'une autre manière. Ainsi le pentakis(trifluorométhyl)cyclopentène est un acide très fort, la base conjuguée aromatique étant stabilisée par résonance (schéma 10).¹¹

10 - Witkowski, S. ; Rao, K. ; Premchandran, R. ; Halushka, P. ; Fried, J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, *114*, 8464.

11 - Laganis, E.D. ; Lemal, D.M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1980**, *102*, 6633.

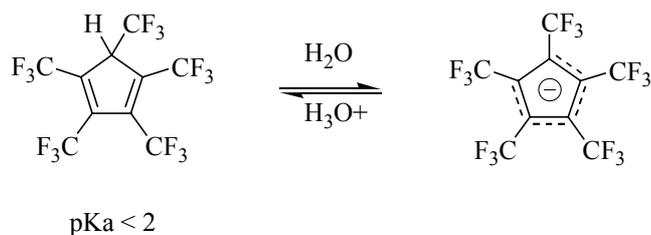


schéma 10.

La β -élimination ne se limite pas aux groupements fluorométhylés ou perfluorés, les fluorooléfines sont, elles aussi, sensibles et leur réactivité vis-à-vis des nucléophiles dépend de la nature de l'oléfine, du nucléophile et des conditions réactionnelles. L'attaque du nucléophile est généralement régiospécifique (schéma 11).

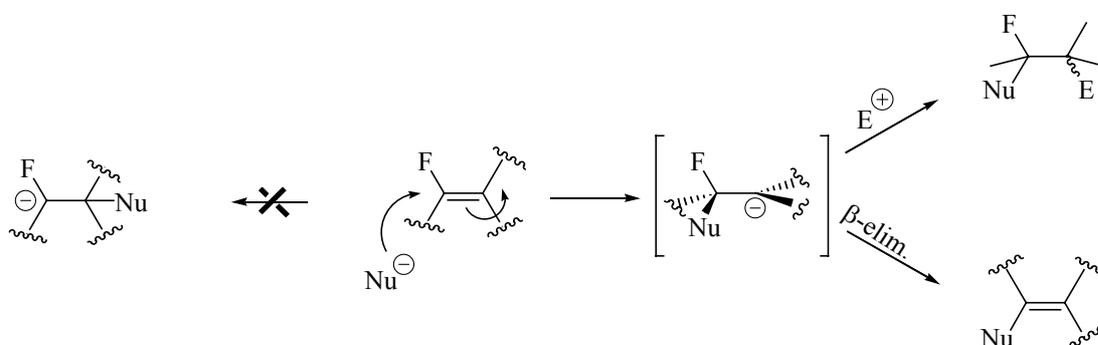


schéma 11.

Les radicaux fluorés

Alors que le radical méthyle est plan, la substitution successive des atomes d'hydrogène par des atomes de fluor génère une pyramidalisation du radical¹² afin de minimiser les répulsions électroniques comme pour le carbanion (schéma 12). La barrière d'inversion du radical trifluorométhyle CF_3 est d'environ $25 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$.¹³

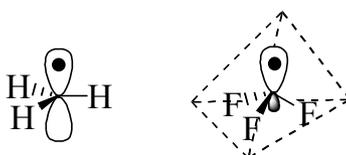


schéma 12.

12 - Dolbier, W.R. *Chem. Rev.*, **1996**, 96, 1557.

13 - Pasto, D.J. ; Kranansky, R. ; Zercher, G. *J. Org. Chem.*, **1987**, 52, 3062.

La pyramidalisation augmentant le caractère σ , elle stabilise le radical par hybridation entre la S.O.M.O. et l'orbitale σ_{CF}^* . Ce sont généralement des radicaux pauvres en électrons, donc des radicaux électrophiles qui réagissent préférentiellement avec des oléfines riches en électrons.¹⁴ Cependant, Motherwell et coll.¹⁵ ont montré, lors de cyclisations intramoléculaires de radicaux difluorométhyléniques, que ces derniers réagissent plus favorablement dans ce cas avec des doubles liaisons pauvres en électrons.

f) Influence sur les fonctions organiques

la fonction carbonyle

L'effet électroattracteur des atomes de fluor est visible en RMN, puisqu'une augmentation de +17 ppm des déplacements chimiques du carbonyle en spectroscopie RMN ^{13}C est observée pour les cétones α -trifluorométhylées.¹⁶ L'introduction d'un groupement fluoré en α d'une fonction carbonylée va accroître son caractère électrophile par abaissement de la LUMO. Une conséquence est la déstabilisation du carbonyle qui subit très facilement une réaction d'hydratation. La stabilisation des hydrates par les atomes de fluor a été exploitée pour l'élaboration d'inhibiteur de protéase par effet de mime de l'état de transition tétraédrique (schéma 13). Il faut également remarquer, dans cette exemple, la liaison hydrogène entre l'atome de fluor et le proton d'une fonction carboxylique de l'enzyme.¹⁷

14 - Avila, O.V. ; Ingold, K.U. ; Dolbier, W.R. ; Pan, H.Q. *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, 115, 1577.

15 - Buttle, L.A. ; Motherwell, W.B. *Tetrahedron Lett.*, **1994**, 35, 3995.

16 - Linderman, R.J. ; Jamois, E.A. *J. Fluorine Chem.*, **1991**, 53, 79.

17 - Ojima, I.; McCarthy J.R. ; Welch, J.T. *Biomedical frontiers of fluorine chemistry*, **1996**, ACS Symposium Series 639.

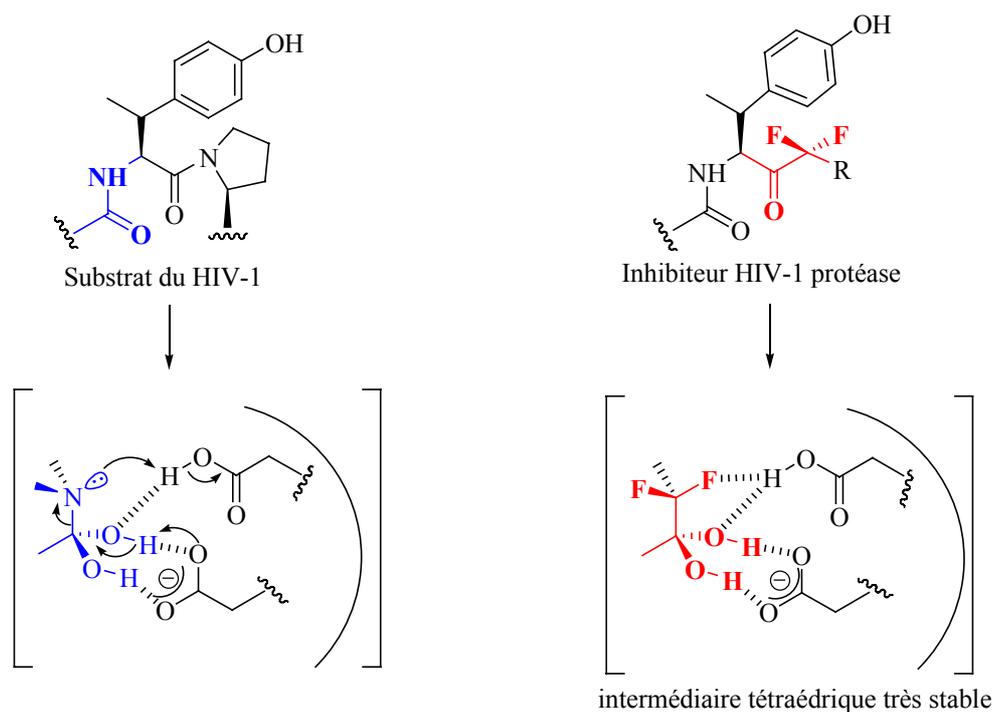


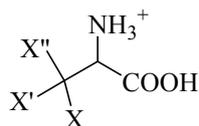
schéma 13.

Après la reconnaissance comme substrat de l'enzyme grâce au carbone hybridé sp^3 , l'inhibiteur reste fixé à l'enzyme à cause de la très grande stabilité de la forme hydratée.

Modification de l'acido-basicité

L'électronégativité du fluor influence grandement l'acidité des acides carboxyliques,¹⁸ et la basicité des amines : la constante d'acidité des fonctions carboxyliques et la basicité de la fonction amine diminuent (schéma 14). Ces effets augmentent selon le degré de fluoration sur le même carbone, et selon la distance séparant la fonction acide ou basique du groupement fluoré : ainsi, les constantes acido-basiques de l'acide 6,6,6-trifluoro- α -aminocaproïque sont encore altérées par rapport à l'analogue non fluoré.

18 - Schlosser, M. *Angew. Chem. Int. ed.*, **1998**, 110, 1496.



X	X'	X''	$\Delta pK_{a \text{ COOH}}$	$\Delta pK_{a \text{ NH}_3}$
H	H	H	0.0	0.0
F	H	H	+0.1	-0.1
F	F	H	-0.8	-1.5
F	F	F	-1.1	-4.5

schéma 14.

Le bouleversement des propriétés acido-basiques joue un rôle non négligeable pour les aminoacides di-ou tri-fluorométhylés au niveau de la reconnaissance enzymatique et du transport de ces molécules. De plus, le doublet libre de l'azote est fortement désactivé, surtout dans le cas d'un groupement trifluorométhyle positionné en α , ce qui entraîne également des difficultés pour les réactions de couplage pour la synthèse de peptide.¹⁹ Inversement, la présence des trois atomes de fluor en β de la fonction amine présente l'avantage d'abaisser la nucléophilie, et n'entrera pas en compétition avec les fonctions amines de la molécule, plus réactive, ce qui permet des couplages sélectifs, sans avoir recours à des réactions de protection. Pour contourner le manque de réactivité des aminoacides fluorés vis à vis du couplage peptidique, Burger et coll.²⁰ ont décrit la synthèse directe de dipeptides trifluorométhylés à partir de dicétopipérazines trifluorométhylées. Des couplages enzymatiques catalysés par des protéases sont également possibles avec les aminoacides α -trifluorométhylés.^{21, 22, 23}

I 1) 2. Effets conformationnels

De manière générale, l'incorporation de groupements fluorés dans les peptides permet d'accroître leur stabilité par rapport aux analogues non fluorés.²⁴ De nombreuses publications traitent des conséquences induites sur la conformation des peptides et des protéines fluorées,²⁵

19 - Kukhar, V.P. *J. Fluorine Chem.* **1994**, *69*, 194

Koksch, B. ; Mutze, K. ; Osipov, S.N. ; Golubev, A.S. ; Burger, K. *Tetrahedron Lett.*, **2000**, *41*, 3825.

20 - Sewald, N. ; Seymour, L.C. ; Burger, K. *Tetrahedron : Asymm.* **1994**, *5*, 1051.

21 - Bordusa, F. ; Dahl, C. ; Jakubke, H.-D. ; Burger, K. ; Koksch, B. *Tetrahedron : Asymm.* **1994**, *10*, 307.

22 - Thust, S. ; Koksch, B. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 1163.

23 - Thust, S. ; Koksch, B. *J. Org. Chem.*, **2003**, *68*, 2290.

24 - Bilgicer, B. ; Kumar, K. *Tetrahedron*, **2002**, *58*, 4105.

Volontario, A. ; Chiva, G. ; Fustero, S. ; Piera, J. ; Rosello, M.S. ; Sani, M. ; Zanda, M. *Tetrahedron Lett.*, **2003**, *44*, 7019.

25 - Yoder, N.C. ; Kumar, K. *Chem. Soc. Rev.*, **2002**, *31*, 335.

en particulier sur l'introduction d'acides aminés fluorés α,α -substitués qui stabilisent les structures secondaires.

a) Effet gauche

Les effets des groupements fluorés ne portent pas uniquement sur la réactivité physico-chimique des composés, mais également sur leur conformation. Ainsi, pour la plupart des chaînes carbonées où l'on introduit un motif CF_2 , la conformation gauche n'est pas moins défavorisée que la conformation 'zigzag' : l'angle dièdre $\text{C-CX}_2\text{-C}$ passant de $109^\circ 5'$ ($\text{X} = \text{H}$) à $115\text{-}119^\circ$ ($\text{X} = \text{F}$) (schéma 15).

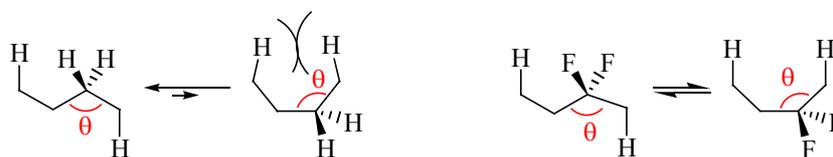


schéma 15.

Cet effet gauche a été prouvé par des études cristallographiques,²⁶ et permet aussi une meilleure flexibilité des chaînes, ce qui produit une diminution du point de fusion par augmentation de la vitesse de rotation des chaînes.²⁷

b) Effet anomérique

L'effet anomérique bien connu pour les sucres s'applique à plus forte raison pour les fluorosucres et azafluorosucres.²⁸ Le fluor en position anomérique s'oriente très préférentiellement en position axiale, en raison de l'hyperconjugaison résultante entre le recouvrement de l'orbitale p de l'atome d'oxygène et l'orbitale antiliante σ^*_{CF} (schéma 16).

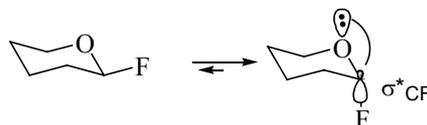


schéma 16.

Martinez, D. ; Gerig, J.T. *Journal of Magnetic Resonance*, **2001**, 152, 269.
 26 - Chambers, R.D. ; O'Hagan, D. ; Lamont, B. ; Jain, S.C. *J. Chem. Soc. Chem. Comm.*, **1990**, 1053.
 27 - Dasaradhi, L. ; O'Hagan, D. ; Petty, M. ; Pearson, C. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2.*, **1995**, 221.
 28 - Senderowitz, H. ; Aped P. ; Fuchs, B. *Tetrahedron*, **1993**, 49, 3879.

Une des conséquences de l'effet anomérique est la faiblesse de la liaison C-F, car la longueur de cette liaison augmente. Les 1-fluorosucres sont ainsi utilisés pour réaliser des réactions de glycosylation.

Des calculs *ab initio* ont également indiqué un effet anomérique sur la 2,2-difluoroglycine.²⁹ La conformation exhibant cet effet anomérique est plus stable de 10 kJ.mol⁻¹ que la glycine dans sa conformation calculée la plus stable (schéma 17).

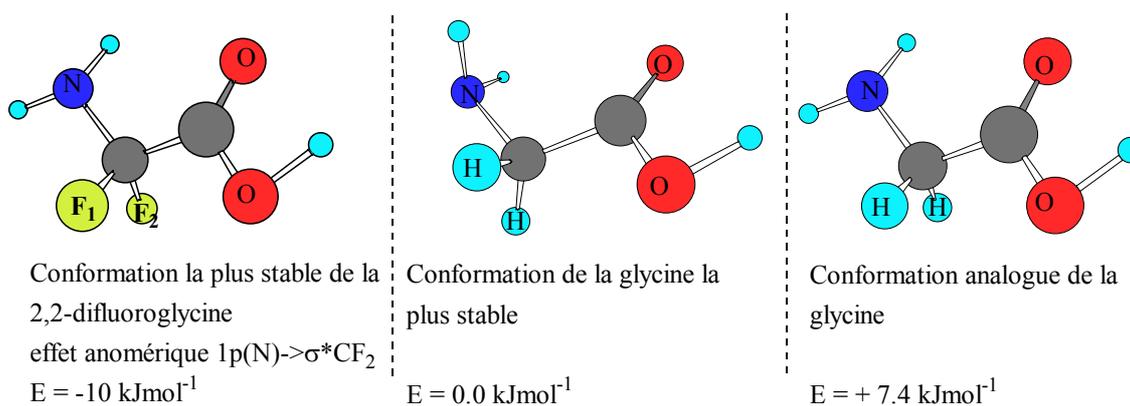


schéma 17.

Pour la 3,3,3-trifluoroalanine, un effet de stabilisation est également observé pour des conformations particulières. La conformation de la 3,3,3-trifluoroalanine calculée la plus stable présente une énergie inférieure à celle calculée pour la conformation la plus stable de l'alanine.³⁰ Dans ce cas, l'effet anomérique engendré par le groupement trifluorométhyle est trop atténué pour expliquer la stabilisation observée, mais la création d'une liaison hydrogène $O \cdots H-N$, en raison de la position du groupement CF_3 , participe à la stabilisation du conformère (schéma 18).

29 - Headley, A.D. ; Starnes, S.D. *Journal of Molecular Structure*, **2000**, 507, 281.

30 - Headley, A.D. ; Starnes, S.D. *Journal of Molecular Structure*, **2001**, 572, 89.

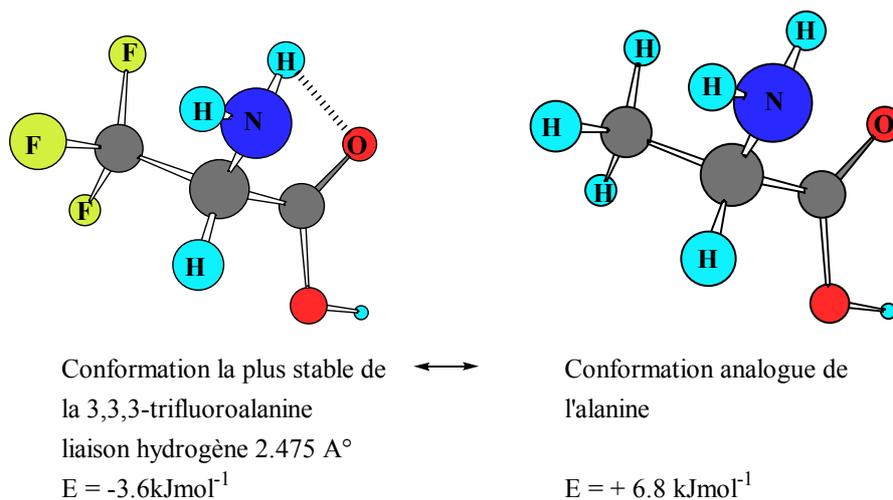


schéma 18.

I 2) Synthèses asymétriques de composés aminés fluorés

I 2) 1. Synthèses stéréosélectives des amines α -fluoroalkylées

Ce paragraphe non exhaustif présente les principales voies d'accès aux composés aminés α -fluoroalkylés fonctionnalisés. Des revues plus complètes ont déjà été publiées sur ce sujet,³¹ et nous nous limiterons aux synthèses asymétriques.

Les deux principales méthodes de synthèse des dérivés aminés α -fluoroalkylés font intervenir la trifluorométhylation d'imines non fluorées (schéma 19, voie a), ou la fonctionnalisation d'imines ou d'oxazolidines fluorées (schéma 19, voie b). Dans la littérature, il n'est pas fait mention de réactifs de difluorométhylation par transfert du groupement difluorométhyle, ainsi seules les réactions de trifluorométhylation seront abordées.

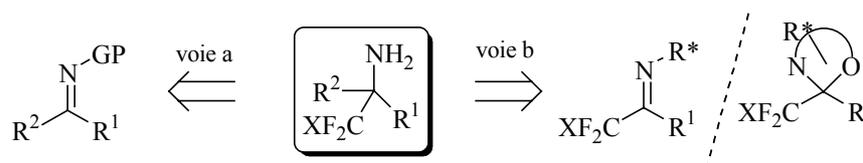


schéma 19.

31 - Welch, J.T., *Tetrahedron*, **1987**, 43, 3123.
Iseki, K., *Tetrahedron*, **1998**, 54, 472.
Qiu, K.-L. ; Meng, W.D. ; Qing, F.-L. *Tetrahedron*, **2004**, 60, 6711.

a) Réaction de trifluorométhylation

Il existe de nombreux systèmes de trifluorométhylation,³² mais ils sont souvent non sélectifs, dépendant du substrat et ils ne s'appliquent pas toujours aux imines.

Les premières réactions stéréosélectives de trifluorométhylation ont été récemment décrites par Prakash et coll. par addition du trifluorométhyltriméthylsilane sur les sulfinimines chirales³³ de Ellman en présence d'ions fluorures (schéma 20). La stéréosélectivité peut être expliquée par le modèle de Cram.

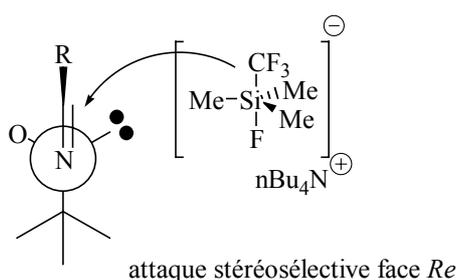
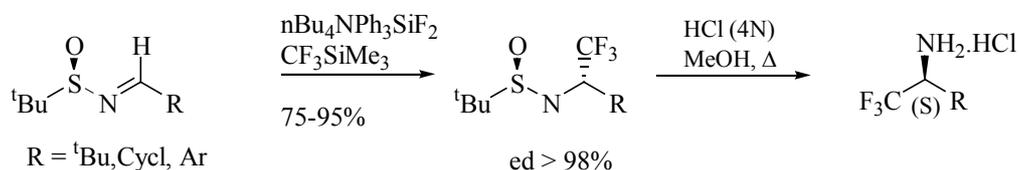


schéma 20.

Cette réaction s'applique aisément aux sulfinimines chirales α,β -insaturées,³⁴ avec la même stéréosélectivité, pour synthétiser les amines allyliques correspondantes (schéma 21). L'utilisation du fluorure de tétraméthylammonium (TMAF) est préférable pour des raisons stériques lors de l'approche du nucléophile trifluorométhylé.

32 - Langlois, B. ; Billard, T. *Synthesis*, **2003**, 2, 185.
Ma, J.A. ; Cahard, D. *J. Org. Chem.*, **2003**, 68, 8726.
Motherwell, W.B. ; Storey, L. *Synlett*, **2002**, 646.

33 - Prakash, G.K. ; Mandal, M. ; Olah, G.A. *Angew. Chem. Int. ed.*, **2001**, 40, 589.

34 - Prakash, G.K. ; Mandal, M. ; Olah, G.A. *Org. Lett.*, **2001**, 3, 2847.

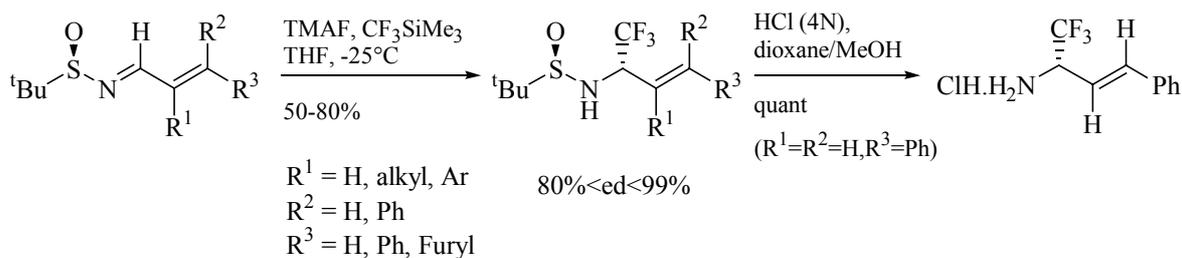


schéma 21.

La même équipe a également préparé de manière stéréosélective des 1,2-diamines trifluorométhylées par la trifluorométhylation des sulfonimines chiraux (schéma 22),³⁵ issues de la condensation de Reetz entre la (*R*)-*N*-*tert*-butanesulfamide et les aminoaldéhydes. La réaction effectuée à partir de la sulfonimine de configuration (*R_S,S*) est pratiquement complètement stéréosélective, alors que la sulfonimine (*R_S,R*) donne un rapport diastéréomérique de 80:20. Après déprotection des atomes d'azotes, les diamines sont obtenues énantiomériquement pures.

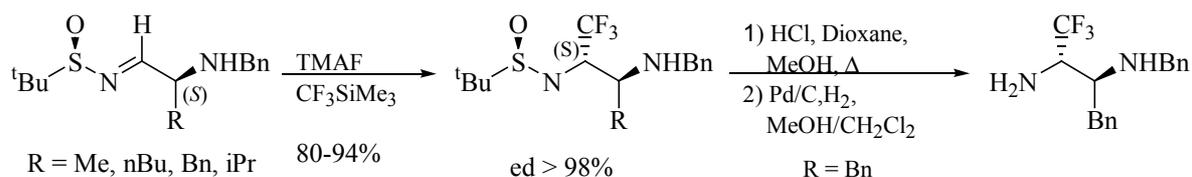


schéma 22.

b) Synthèses stéréosélectives d'amines fluorométhylées à partir de synthons azotés fluorés chiraux

Synthèse d'amines par des réactions de réduction.

Les premières synthèses asymétriques d'amines α -fluoroalkylées ont été réalisées par Pirkle et Hauske,³⁶ il y a presque 30 ans, par la réduction des imines dérivées de perfluoroalkyles phényles cétones et de la benzyle trifluorométhyle cétone avec la (*S*)-(-)-méthylbenzylamine (schéma 23). L'utilisation de la simple (*S*)-(-)-méthylbenzylamine permet d'obtenir de bons excès diastéréoisomériques, en choisissant correctement le réducteur.

35 - Prakash, G.K. ; Mandal, M. *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, *124*, 6538.

36 - Pirkle, W.H. ; Hauske, J.R. *J. Org. Chem.*, **1977**, *42*, 2436.

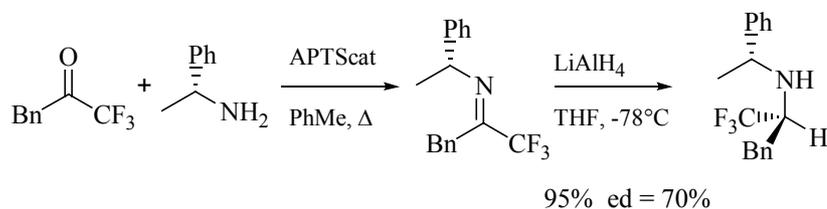
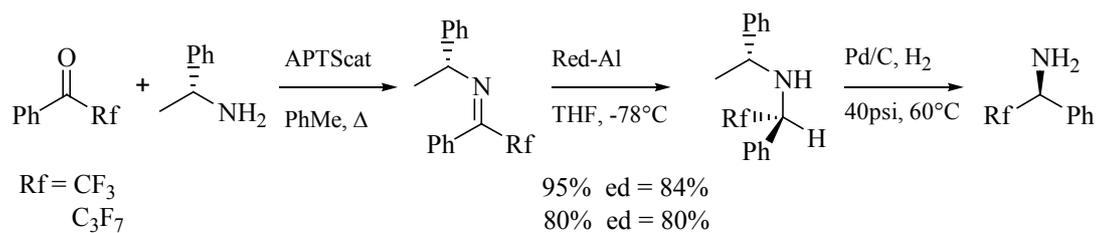


schéma 23.

En prenant une chaîne chirale de type (*R*)-phénylglycinol, Mikami et coll.³⁷ obtiennent un meilleur excès diastéréoisomérique pour la benzyle trifluorométhyle cétone (schéma 24). L'attaque de l'hydrure s'effectue préférentiellement sur la face *Re* de l'imine. Cependant, la préparation de l'imine de départ se fait avec un rendement moyen (43%).

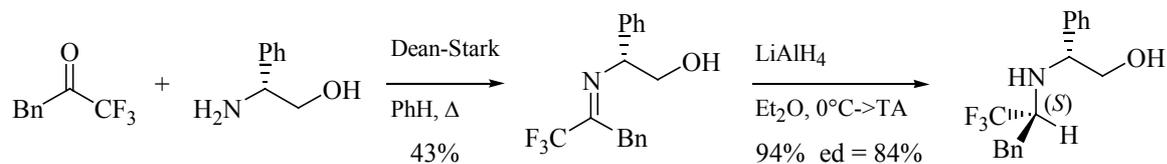
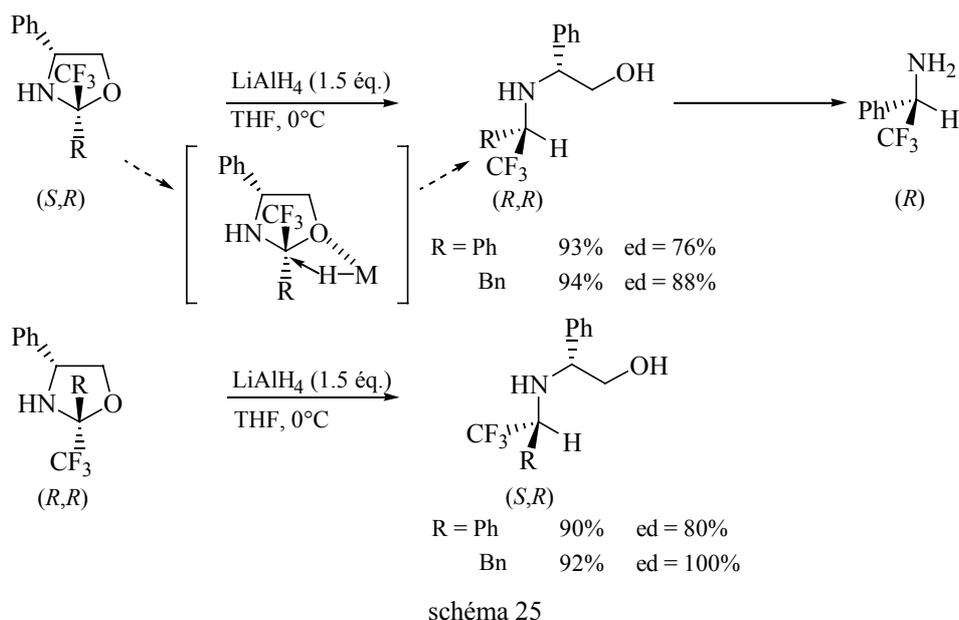


schéma 24.

A partir des 1,3-oxazolidines-2-trifluorométhylées, équivalents cycliques à cinq chaînons des imines, Mikami et coll. obtiennent ces mêmes amines par réduction hautement stéréosélective avec LiAlH₄ (schéma 25).³⁷

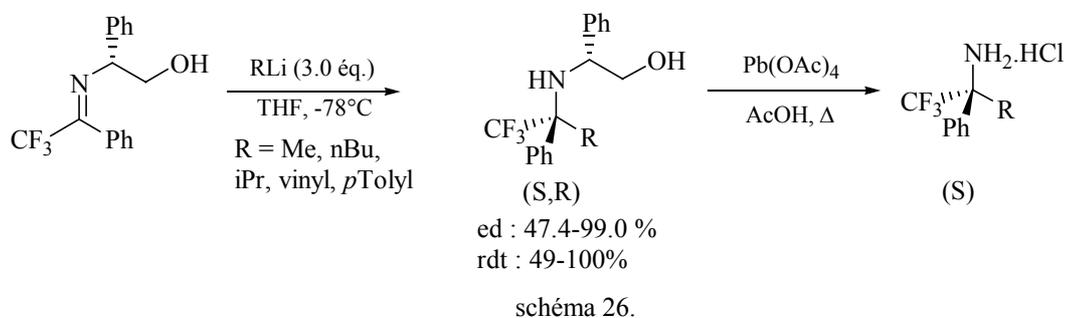
37 - Ishii, A. ; Miyamoto, F. ; Higashiyama, K. ; Mikami, K. *Chem. Lett.*, **1998**, 119.



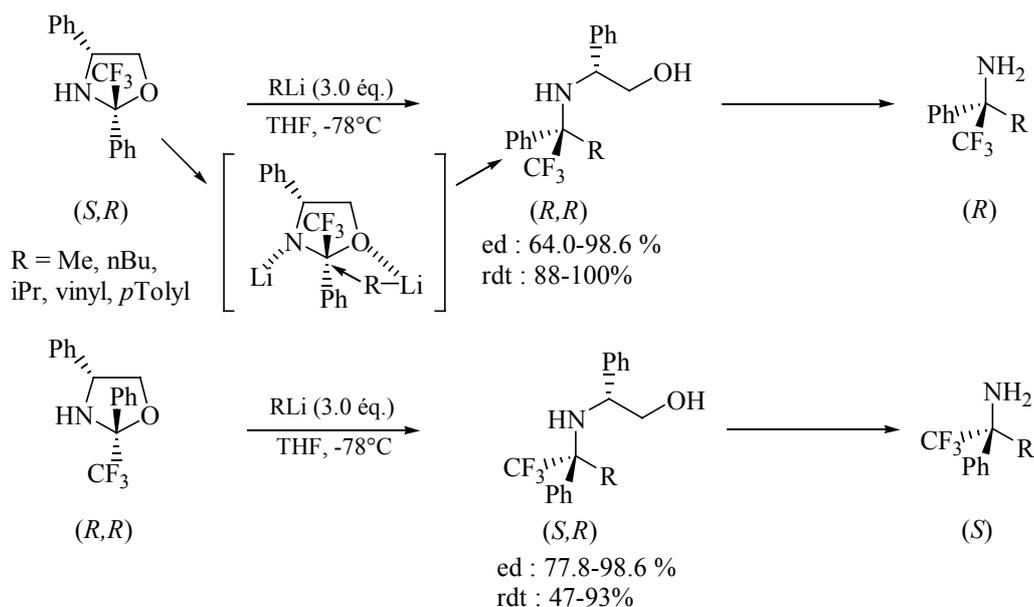
La réaction a lieu avec rétention de configuration, directement sur les oxazolidines et non pas sur les imines correspondantes. Ainsi les deux oxazolidines diastéréoisomères doivent être séparées au préalable.

Addition de nucléophiles organométalliques

Mikami et coll. ont également préparé des amines trifluorométhylées, possédant alors un centre asymétrique quaternaire, par addition de nucléophiles organolithiés sur les imines et les oxazolidines chirales dérivées du (*R*)-phénylglycinol. Comme pour la réduction avec LiAlH_4 , l'attaque des organolithiens a lieu par la face *Re* de l'imine (schéma 26), tandis qu'une rétention de configuration est observée pour chaque oxazolidine diastéréoisomère (schéma 27).³⁸

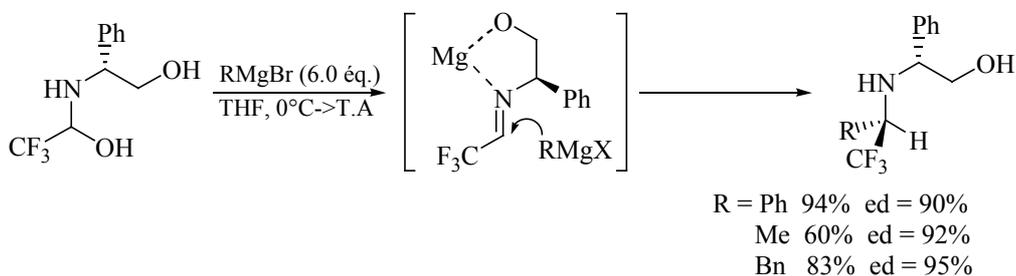


38 - Ishii, A. ; Miyamoto, F. ; Higashiyama, K. ; Mikami, K. *Tetrahedron Lett.*, **1998**, 39, 1199.



sch\u00e9ma 27.

L\u00e0 encore, il est indispensable de s\u00e9parer les deux oxazolidines diast\u00e9roisom\u00e8res de d\u00e9part. Ce probl\u00e8me peut \u00eatre surmont\u00e9 par l'utilisation d'un postul\u00e9 h\u00e9miaminal de fluorol r\u00e9agissant de fa\u00e7on st\u00e9ros\u00e9lective avec les r\u00e9actifs de Grignard via une m\u00e9talloimine (sch\u00e9ma 28).³⁹

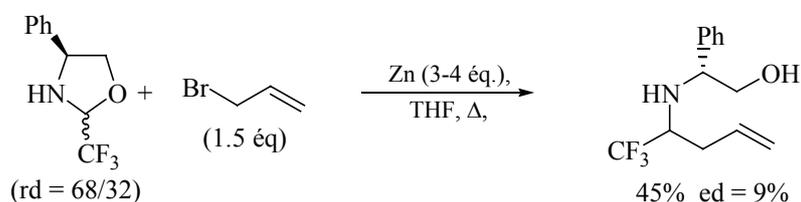
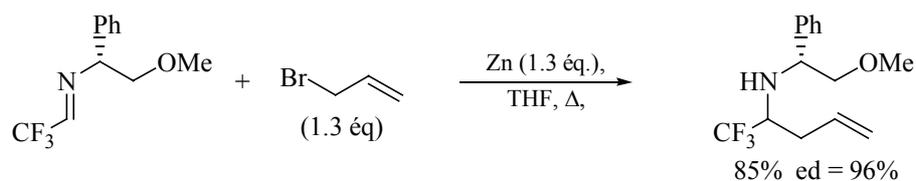


sch\u00e9ma 28.

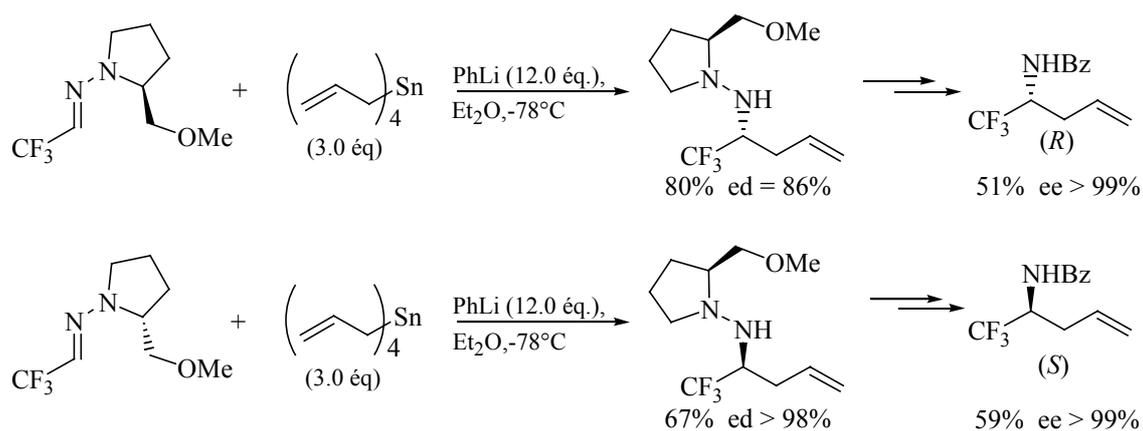
Crousse, Bonnet-Delpon et coll.⁴⁰ ont d\u00e9crit l'allylation st\u00e9ros\u00e9lective d'imines (sch\u00e9ma 29) et d'oxazolidines trifluorom\u00e9thyl\u00e9es par des r\u00e9actions de type Barbier (sch\u00e9ma 30). Les meilleurs exc\u00e8s diast\u00e9roisom\u00e9riques sont obtenus \u00e0 partir des imines poss\u00e9dant une cha\u00eene chirale d\u00e9riv\u00e9e de la (R)-O-m\u00e9thylph\u00e9nylglycinol. La r\u00e9action conduite sur un m\u00e9lange d'oxazolidines n\u00e9cessite un large exc\u00e8s de zinc pour obtenir une bonne conversion, et les exc\u00e8s diast\u00e9roisom\u00e9riques sont tr\u00e8s faibles.

39 - Ishii, A. ; Higashiyama, K. ; Mikami, K., *Synlett*, **1997**, 1381.

40 - Legros, J. ; Meyer, F. ; Coliboeuf, M. ; Crousse, B. ; Bonnet-Delpon, D. ; B\u00e9gu\u00e9, J.-P. *J. Org. Chem.*, **2003**, *68*, 6444.



Peu de temps auparavant, Funabiki et coll.⁴¹ ont présenté la synthèse hautement stéréosélective des deux énantiomères d'une amine homoallylique trifluorométhylée à partir des hydrazones SAMP et RAMP trifluorométhylées (schéma 31).



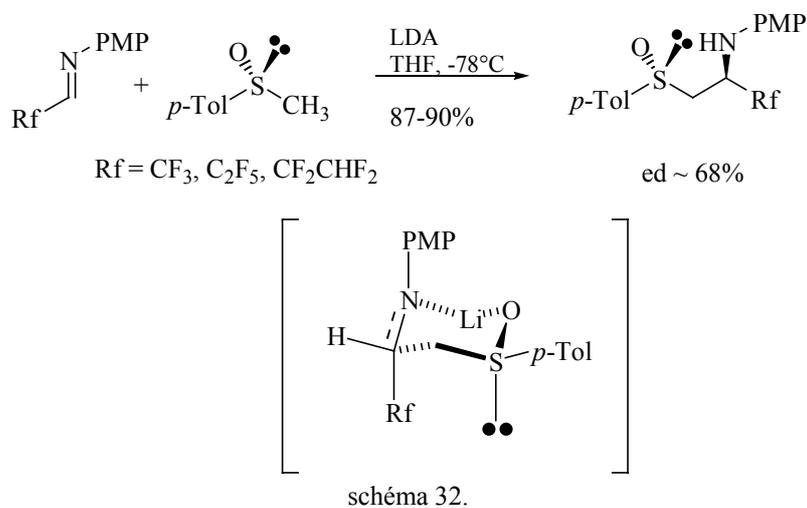
Cependant, cette réaction nécessite un large excès de tétraallylétain, dont les sous-produits sont toxiques, et un très large excès de phényllithium.

c) Synthèses stéréosélectives d'amines fluorométhylées à partir de synthons azotés fluorés achiraux.

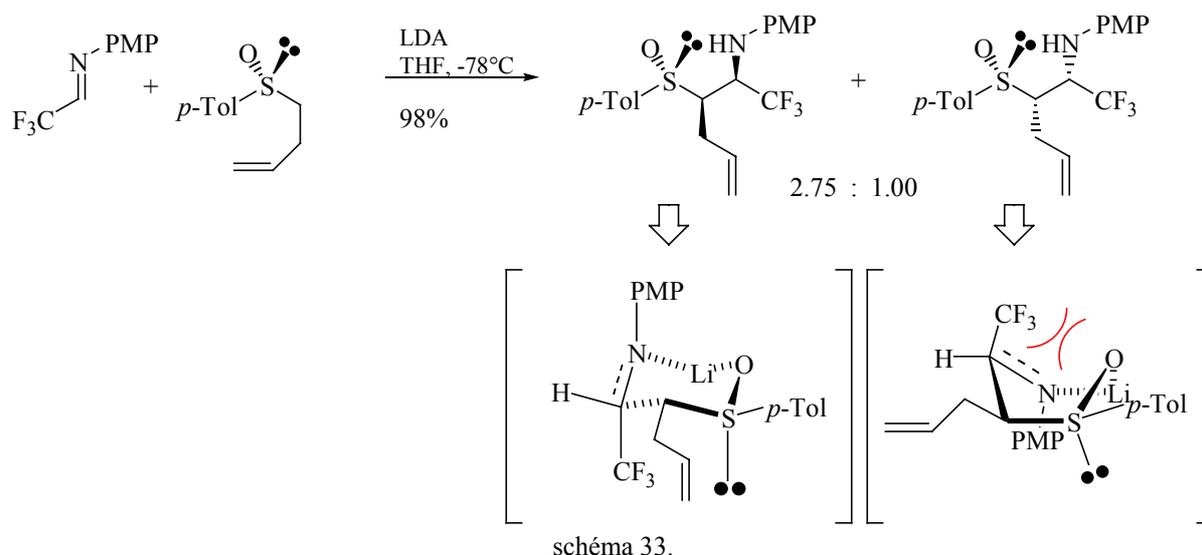
Addition de sulfoxydes chiraux

41 - Funabiki, K. ; Nagamori, M. ; Matsui, M. ; Enders, D. *Synthesis*, **2002**, 17, 2585.

A partir d'imines fluorées achirales, l'addition de dérivés lithiés de sulfoxydes chiraux induit de bons excès diastéréoisomériques (schéma 32).⁴² La stéréosélectivité observée pour ces β -sulfinylamines peut être rationalisée par le modèle de Zimmerman-Traxler.



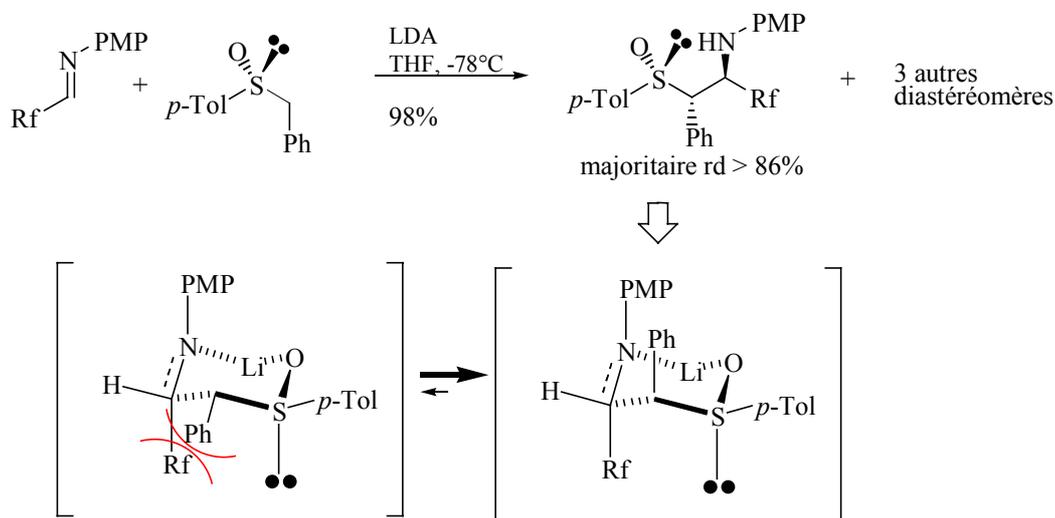
Cette méthodologie a été appliquée avec succès à la synthèse totale d'un analogue bis-trifluorométhylé de la pepstatine,⁴³ inhibiteur naturel de protéase aspartique. Seuls les deux diastéréoisomères *syn* sont obtenus sur les quatre possibles. Là encore, le modèle de Zimmerman-Traxler peut expliquer cette stéréosélectivité, la prédominance du diastéréoisomère (2*S*, 3*R*, *R_S*) étant due au positionnement équatorial des groupements allyle et *para*-tolyle du sulfoxyde. (schéma 33).



42 - Bravo, P. ; Guidetti, M. ; Viani, F. ; Zanda, M. ; Markovxky, A.L. ; Sorochinsky, A.E., Soloshonok, I.V., Soloshonok, V.A. *Tetrahedron*, **1998**, *54*, 12789.

43 - Pesenti, C. ; Arnone, A. ; Bellosta, S. ; Bravo, P. ; Canvesi, M. ; Corradi, E. ; Frigerio, M. ; Meille, S.V. ; Monetti, M. ; Panzeri, W. ; Viani, F. ; Venturini, R. ; Zanda, M. *Tetrahedron*, **2001**, *57*, 6511.

Cependant, le remplacement du groupement allyle par le groupement phényle entraîne une stéréosélectivité complètement différente (schéma 34). Les auteurs expliquent ce phénomène par la position axiale du groupement phényle du sulfoxyde pour minimiser les répulsions stériques avec le groupement fluoré.



La fonctionnalisation du groupement soufré des β -sulfinylamines permet d'accéder à différentes amines fluorées. Ainsi, la coupure de la liaison C-S par hydrogénolyse en présence de nickel de Raney permet la synthèse directe de la (*R*)-1,1,1-trifluoro-*iso*-propylamine (schéma 35).

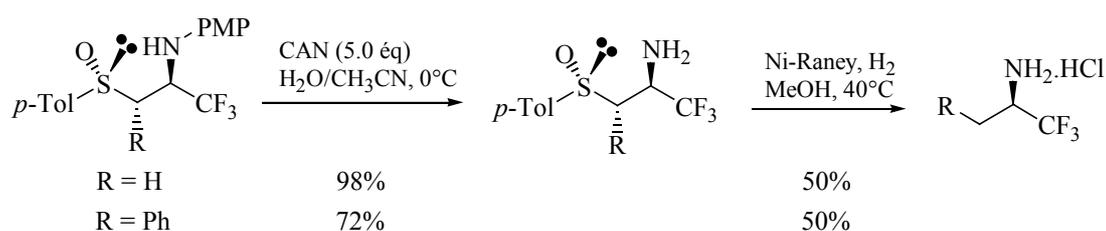
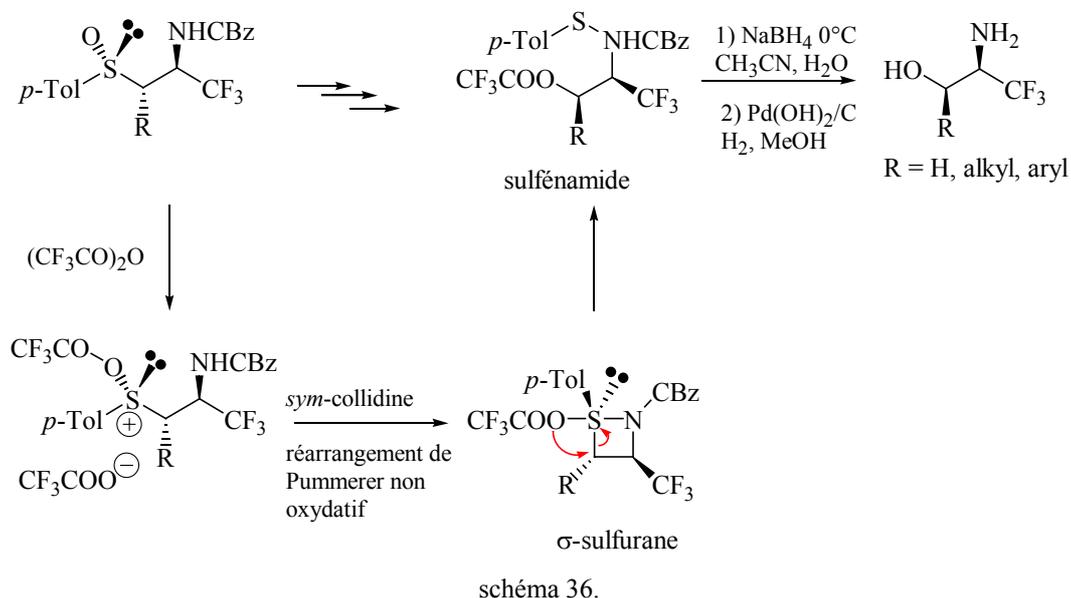


schéma 35.

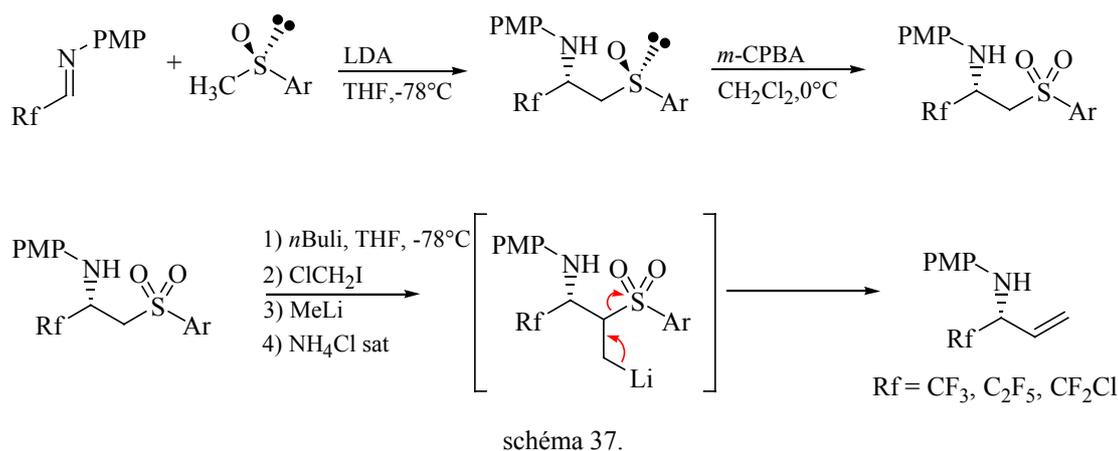
A partir des β -sulfinylamines, un réarrangement non oxydatif de Pummerer⁴⁴ suivi d'une réduction avec NaBH_4 permet d'obtenir les sulfénamides correspondants via un réarrangement stéréospécifique de type $\text{S}_{\text{N}}2$ des σ -sulfuranes intermédiaires (schéma 36). Les aminoalcools

44 - Crucianelli, M. ; Bravo, P. ; Arnone, A. ; Corradi, E. ; Meille, S.V., Zanda, M. *J. Org. Chem.*, **2000**, *65*, 2965.

sont alors facilement préparés par hydrogénolyse.⁴⁵ Cette réaction n'est possible qu'avec l'atome d'azote protégé sous forme d'amide ou de carbamate.



De la même manière, pour la synthèse d'amines allyliques fluorées, Fustero et coll.⁴⁶ utilisent les β -aminosulfoxydes (schéma 37). Leur oxydation permet la préparation des β -aminosulfones correspondantes, l'addition d'un groupement chlorométhylé puis l'échange du chlore avec le lithium permet ensuite l'élimination du groupement sulfone.



45- Armone, A. ; Bravo, P. ; Capelli, S. ; Fronza, G. ; Meille, S.V. ; Zanda, M. *J. Org. Chem.*, **1996**, *61*, 3375.

Addition d'organométallique en présence d'un agent chiral.

Le 4β-morpholinocaran-3α-ol catalyse l'addition énantiosélective du cyclopropylacétylure de lithium sur une imine cyclique trifluorométhylée (schéma 38) pour la formation d'un inhibiteur de transcriptase inverse du HIV-1.⁴⁷

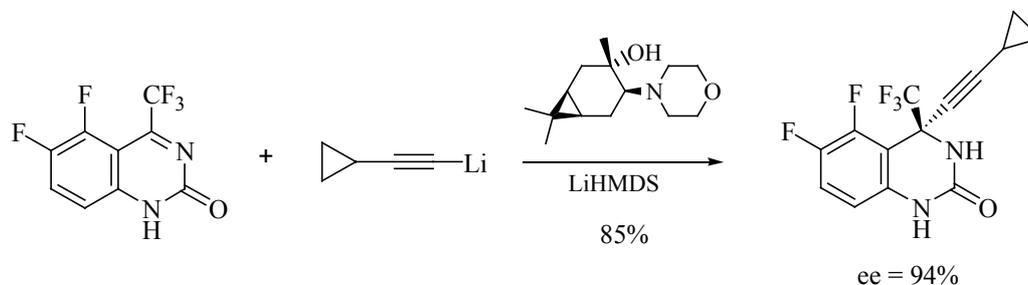
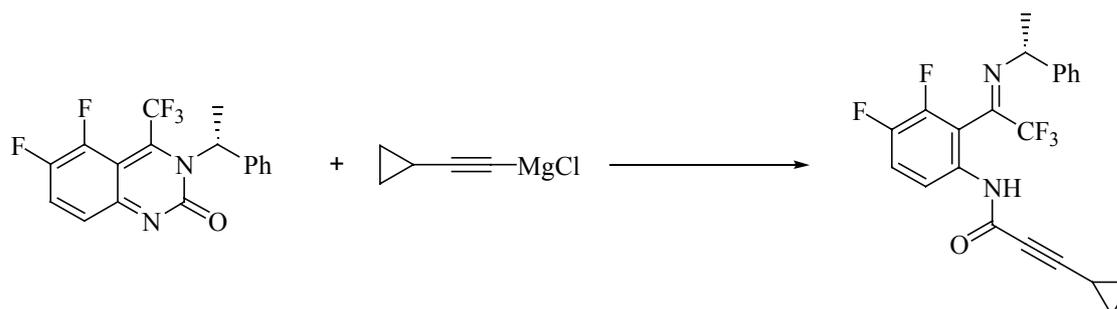


schéma 38.

Cette réaction est d'autant plus intéressante que l'addition du cyclopropylacétylure de magnésium sur l'imine chirale analogue provoque l'ouverture du cycle carbamate (schéma 39).



Réaction de transfert de chiralité

Soloshonok et Ono ont mis au point une méthode de synthèse stéréosélective d'amines fluorées par transfert [1,3] de proton: l'addition d'une base organique forte non nucléophile permet l'isomérisation asymétrique de l'imine et le transfert de chiralité.⁴⁸ Un autre avantage de cette méthode est la préparation directe de l'amine sous forme de chlorhydrate par simple hydrolyse en milieu acide de l'imine générée (schéma 40).

46 - Fustero, S. ; Soler, J.G. ; Bartolomé, A. ; Rosello, M.S. *Org. Lett.*, **2003**, 5, 2707.

47 - Kauffman, G.S. ; Harris, G.D. ; Dorow, R.L. ; Stone B.R.P. ; Parsons, R.L. ; Pesti, J.A. ; Magnus, N.A. ; Fortunak, J.M. ; Confalone, P.N. ; Nugent, W.A. *Org. Lett.*, **2000**, 2, 3119.

48 - Soloshonok, V.A. ; Ono, T. *Tetrahedron*, **1996**, 52, 14708.

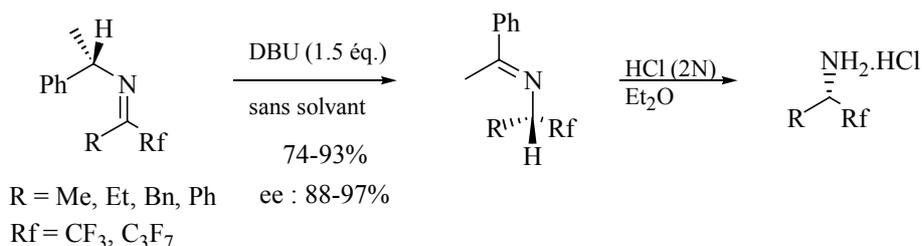


schéma 40.

L'utilisation d'amine chirale, (*R*)-(+)-*N,N*-diméthyl-1-phényléthylamine, (1*R*,2*S*)-(-)-*N*-méthyléphédrine ou (-)-cinchonidine, avec une imine benzylique achirale ne fournit pas de bons excès énantiomériques (schéma 41).⁴⁹ Il est à noter que pour ce type d'imine achirale, la triéthylamine est suffisante pour amorcer la réaction de transfert.

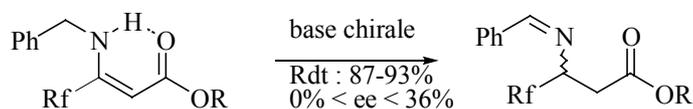


schéma 41.

Cependant, la même équipe a montré qu'une réaction compétitive d'élimination d'halogène se produisait avec les groupements non perfluorés (schéma 42).⁵⁰

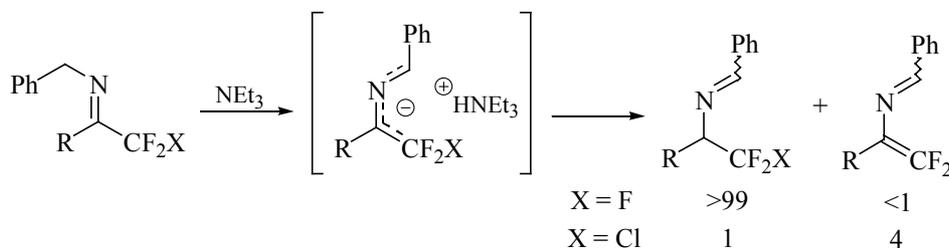


schéma 42.

g) Synthèses stéréosélectives des α -aminoacides α -fluoroalkylés

La synthèse des α -aminoacides fluorés s'est largement développée ces dernières années. Cependant, les recherches se sont principalement orientées sur deux types de synthons : les imino et énamiño-sulfoxyde chiraux et les imines dérivées de pyruvates fluorés (schéma 43) .

49 - Soloshonok, V.A. ; Kukhar, V.P. *Tetrahedron*, **1996**, 52, 6953.

50 - Ono, T. ; Kukhar, V.P. ; Soloshonok, V.A. *J. Org. Chem.*, **1996**, 61, 6563.

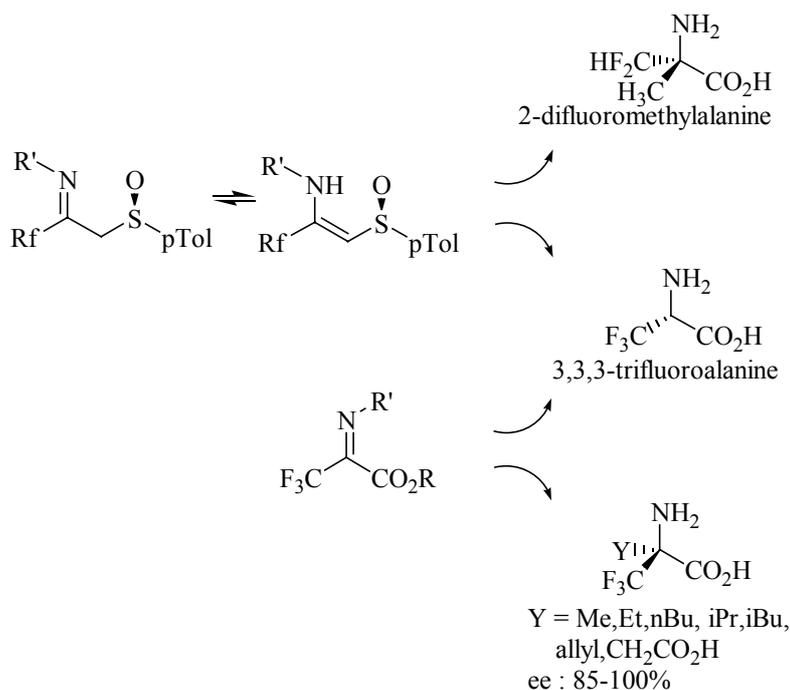


schéma 43.

Réaction à partir des sulfonilimines et sulfonilénamines fluorées.

L'addition des dérivés lithiés de sulfoxydes chiraux sur des esters fluorés donne les β-sulfonilcétone correspondantes. Les β-sulfonilimines et énamines fluorées sont obtenues par une réaction de type aza-Wittig avec les N-CBz-iminophosphoranes (schéma 44).⁴⁵ Notons qu'une fonction amide ou carbamate est nécessaire pour le réarrangement de Pummerer. La réduction de la β-sulfonilimine trifluorométhylée par NaBH₄ donne accès à la β-sulfonilamine trifluorométhylée correspondante avec un excès diastéréoisomérique de 40%.

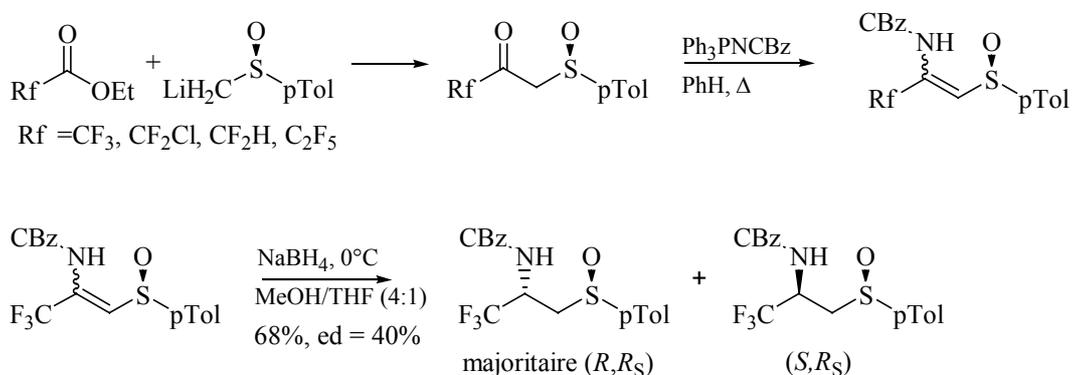


schéma 44.

La β -sulfinylamine majoritaire subit alors un réarrangement non oxydatif de Pummerer pour donner l' aminoalcool correspondant. L'oxydation subséquente en fonction acide carboxylique permet de préparer la (*R*)-3,3,3-trifluoroalanine énantio pure avec un rendement global inférieur à 10% sur 7 étapes (schéma 45).

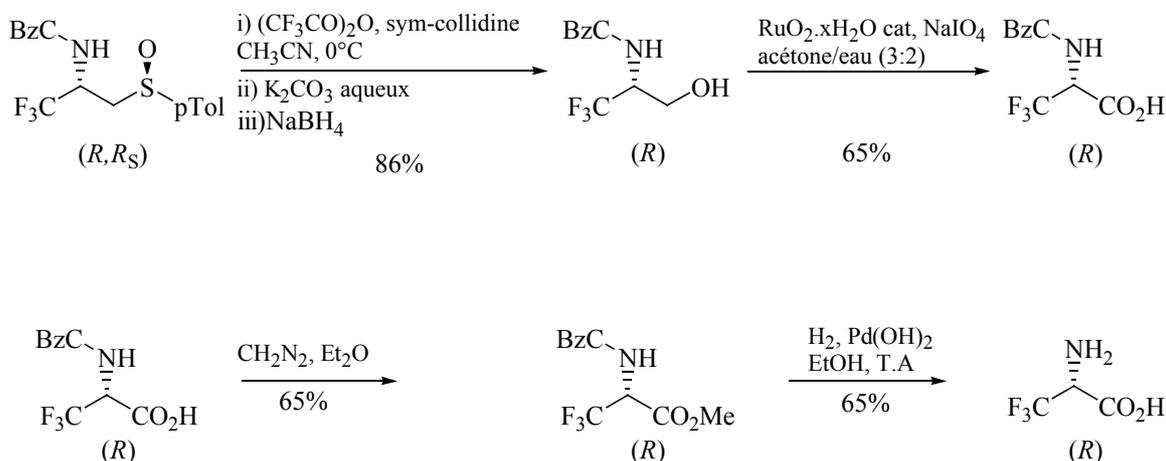


schéma 45.

Une amélioration de la stéréosélectivité de la réduction des β -sulfinylimines fluorées en β -sulfinylamines fluorées a été apportée par l'utilisation d'un groupement naphthyle sur la partie sulfoxyde chiral et un groupement *para*-méthoxyphényle sur l'atome d'azote (schéma 46). Un effet de π -stacking permet d'expliquer la très bonne stéréosélectivité obtenue, par attaque préférentielle par la face *Si* des β -sulfinylimines.⁵¹

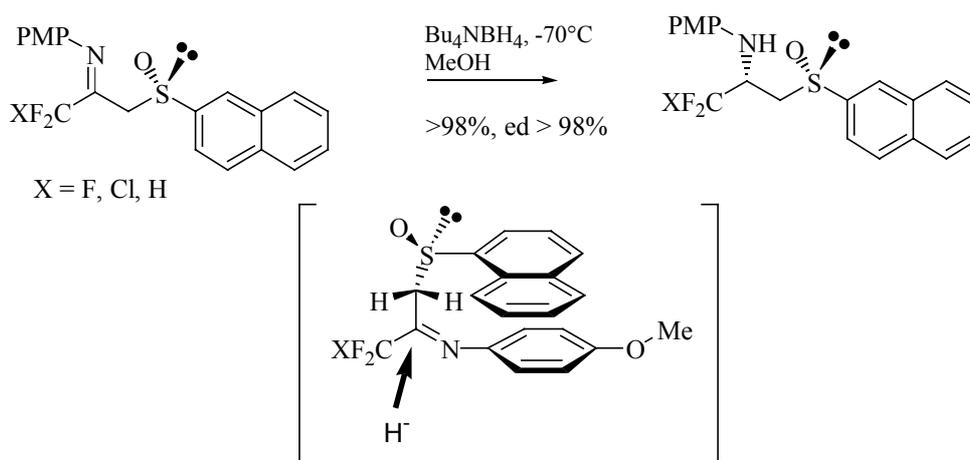


schéma 46.

Les fluoroalanines protégées énantiopures sont ensuite obtenues en deux étapes (schéma 47).

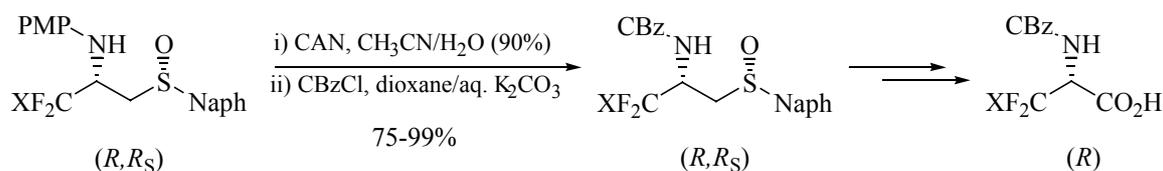


schéma 47.

A partir des β -sulfinylimines, l'addition de nucléophile est possible sur le carbone porteur du groupement fluoré et azoté, les β -sulfinylimines en équilibre avec leurs isomères β -sulfinylénamines réagissant comme des accepteurs de Michael.⁵² Ainsi, Bravo et coll. ont réalisé une réaction de Strecker pour introduire la fonction nitrile qui servira de précurseur à la fonction acide carboxylique (schéma 48).

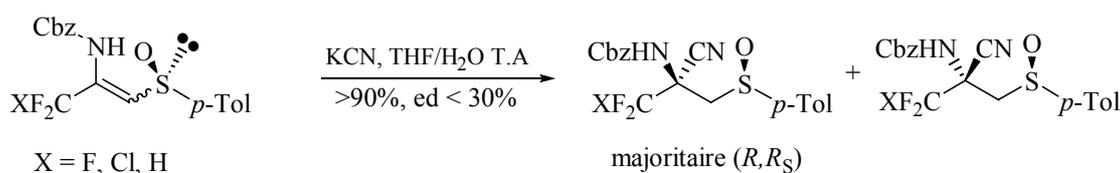


schéma 48.

A partir du diastéréoisomère majoritaire (X = H), les auteurs ont préparé la (*R*)- α -difluorométhylalanine (schéma 49) et la (*S*)- α -difluorométhylsérine (schéma 50) sous forme énantiopure. L'hydrolyse basique de la fonction nitrile conduit à une hydantoïne par attaque intramoléculaire de l'amidure généré *in situ* sur la fonction carbamate. Le traitement au nickel de Raney au reflux du toluène permet en 5 jours la réduction de la liaison C-S. Une hydrolyse basique puis la purification sur résine échangeuse d'ions donne la (*R*)- α -difluorométhylalanine avec un rendement global de 27% à partir de la β -sulfinylénamine (schéma 49).

51 - Fustero, S. ; Navarro, A. ; Pina, B. ; Soler, J.G. ; Bartolomé, A. ; Asensio, A. ; Simon, A. ; Bravo, P. ; Fronza, G. ; Volontario, A. ; Zanda, M. *Org. Lett.*, **2001**, 3, 2621.

52 - Bravo, P. ; Capelli, S. ; Meille, S.V. ; Seresini, P. ; Volontario, A. ; Zanda, M. *Tetrahedron : Asymm.*, **1996**, 7, 2321.

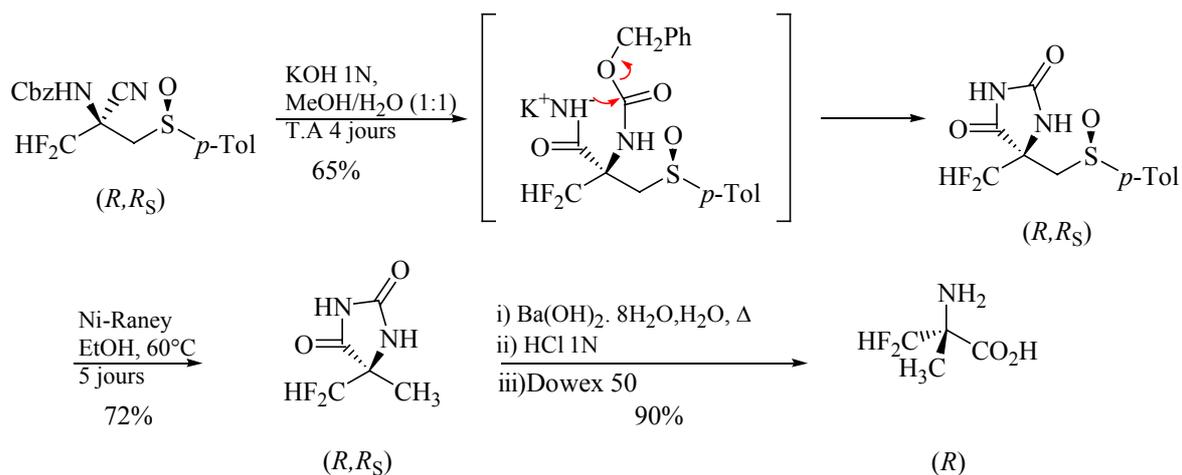


schéma 49.

La transformation du groupement sulfoxyde en fonction hydroxyle via le réarrangement non oxydatif de Pummerer donne également accès à la (*S*)- α -difluorométhylsérine (schéma 50). Après hydrolyse du nitrile en acide carboxylique, avec un rendement global de 17% à partir de la β -sulfinylénamine.

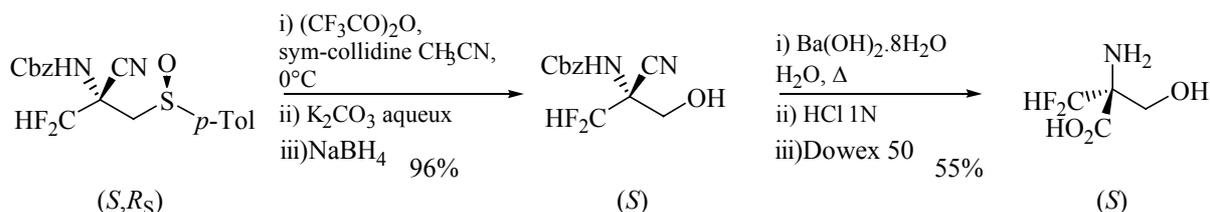


schéma 50.

Réaction à partir des imines dérivées du trifluoropyruvate

La fonction acide carboxylique étant déjà présente sous forme d'esters, les pyruvates fluorés sont de bons substrats de départ pour la synthèse d' α -aminoacides fluorés.

Ainsi, la synthèse des (*R*)- α -trifluorométhylalanine et (*S*)- α -trifluorométhylalanine sous forme énantiopure a été décrite par Bravo et coll.⁵³ L'iminoester est préparé par la réaction de type aza-Wittig avec un *N*-carbamoyliminophosphorane. L'addition du méthyl-*para*-tolylsulfoxyde chiral sur un iminoester du trifluoropyruvate conduit aux deux β -sulfinylaminoesters avec une très faible stéréosélectivité (schéma 51).

53 - Bravo, P. ; Capelli, S. ; Meille, S.V. ; Viani, F. ; Zanda, M. *Tetrahedron : Asymm.*, **1994**, *5*, 2009.

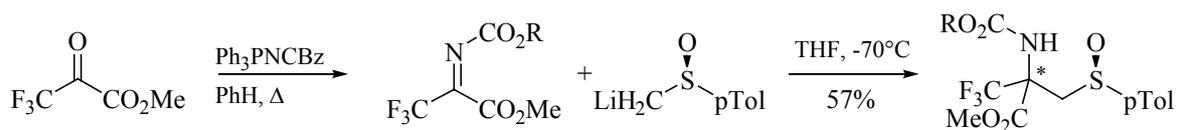


schéma 51.

La séparation des deux diastéréoisomères est possible par une chromatographie sur gel de silice. Chaque diastéréoisomère permet la préparation des trifluorométhylalanines énantiopures (schéma 52).

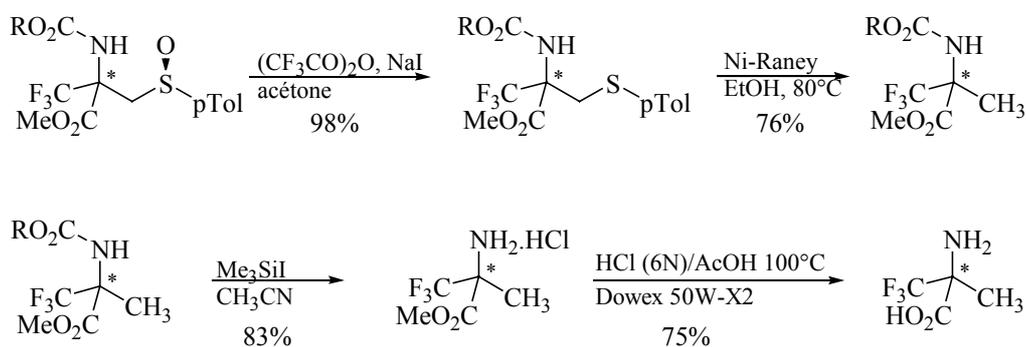


schéma 52.

Le remplacement du groupement carbamate par un groupement sulfinylimine chiral a permis de préparer de nombreux α-aminoacides α-trifluorométhylés non racémiques.^{54, 55, 56} Comme précédemment, une réaction de type aza-Wittig est utilisée pour la synthèse des iminoesters chiraux. L'addition des réactifs de Grignard sur ces iminoesters à basse température s'effectue avec des rendements corrects et une stéréosélectivité qui dépend de la nature de l'organomagnésien (schéma 53).

54 - Asensio, A. ; Bravo, P. ; Crucianelli, M. ; Farina, A. ; Fustero, S. ; Soler, J.G. ; Meille, S.V. ; Panzeri, W. ; Viani, F. ; Volontario, A. ; Zanda, M. *Eur. J.Org. Chem.*, **2001**, 1449.

55 - Bravo, P. ; Crucianelli, M. ; Vergani, B. ; Zanda, M. *Tetrahedron Lett.*, **1998**, 39, 7771.

56 - Lazzaro, F. ; Crucianelli, M. ; De Angelis, F. ; Frigerio, M. ; Malpezzi, L. ; Volontario, A. ; Zanda, M. *Tetrahedron : Asymm.*, **2004**, 15, 889.

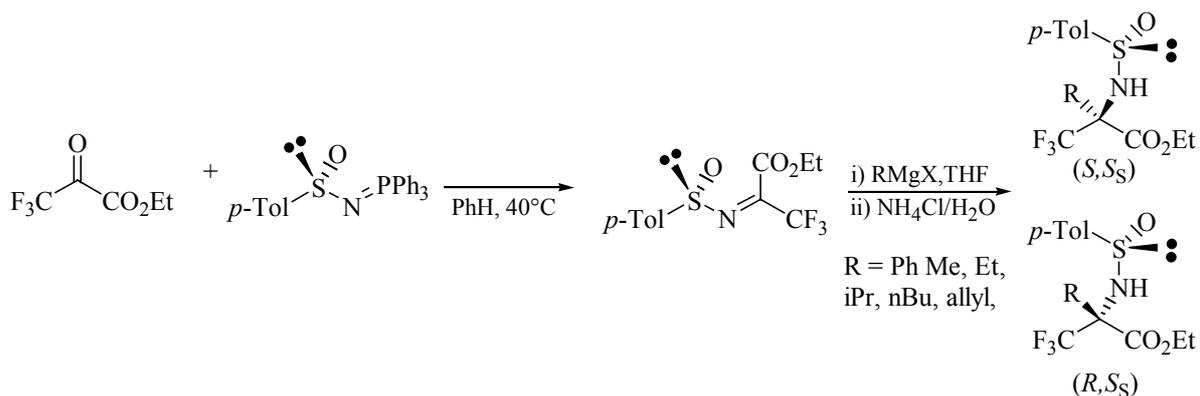


schéma 53.

Un modèle de type chélaté peut expliquer la formation majoritaire du diastéréoisomère (S,S_S) par la chélation du magnésium, alors que le modèle non chélaté donne la formation majoritaire du diastéréoisomère (R,S_S) (schéma 54).

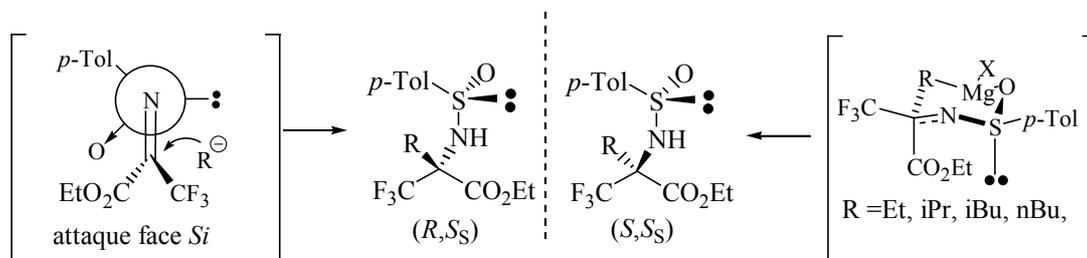


schéma 54.

Un élément essentiel de ces réactions est la récupération du substituant sulfoxyde chiral, qui est recyclé, et réutilisé après recristallisation (schéma 55).

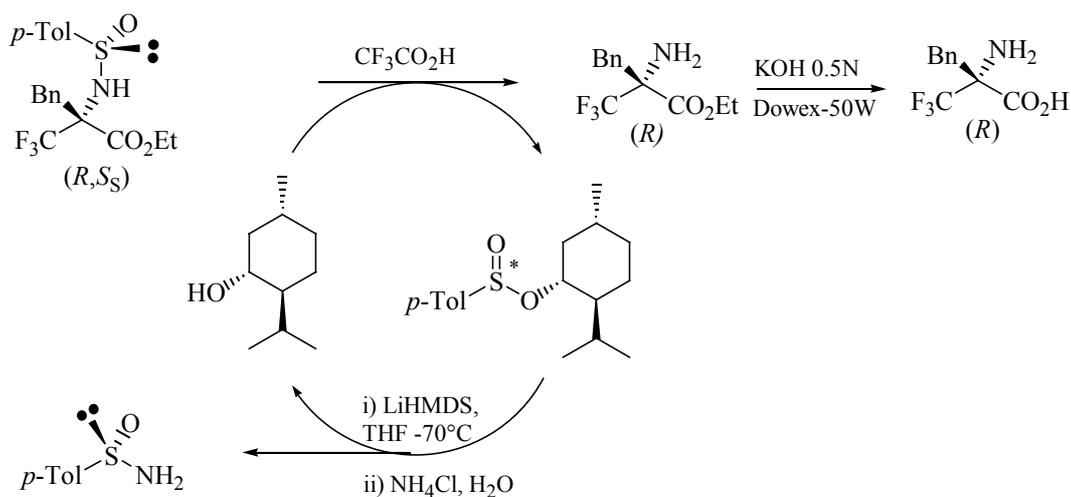


schéma 55.

A partir des oxazolidinones d'Evans en présence de TiCl_4 et d'éthyldiisopropylamine, Zanda et coll.⁵⁷ ont synthétisé un analogue *N,O*-protégé de l'acide α -trifluorométhyl- β -hydroxyaspartique (schéma 56). La chélation du titane à l'oxazolidinone et à l'iminoester du trifluoropyruvate permet d'expliquer l'excellente stéréosélectivité obtenue : seuls les deux produits type 'Evans' sont obtenus.

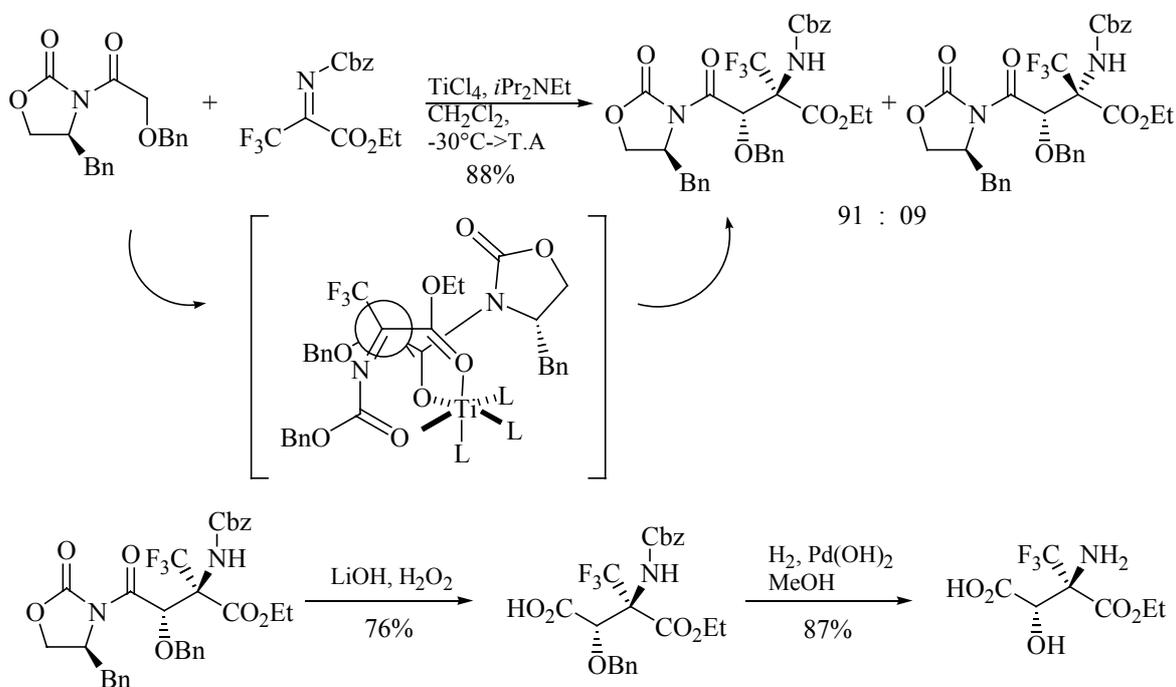


schéma 56.

La réduction asymétrique des iminoesters dérivés du trifluoropyruvate par des oxazaborolidines chirales a permis à Uneyama et coll.⁵⁸ de synthétiser la 3,3,3-trifluoroalanine énantiomériquement enrichie (schéma 57).

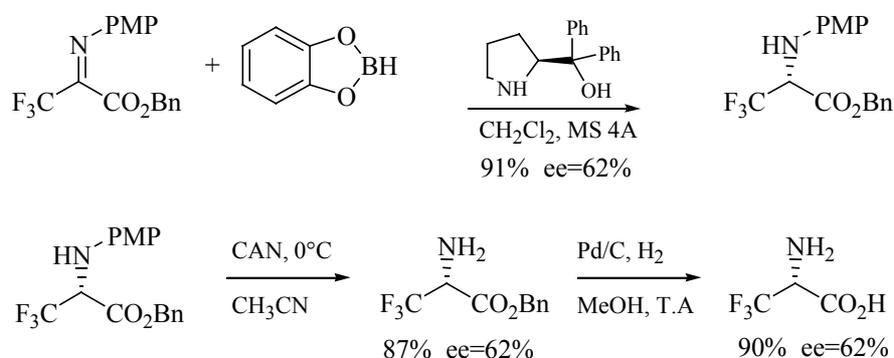


schéma 57.

57 - Bravo, P. ; Fustero, S. ; Guidetti, M. ; Volontario, A. ; Zanda, M. *J. Org. Chem.*, **1999**, *64*, 8731.

La même équipe a réussi à augmenter l'excès énantiomérique par hydrogénation sous très haute pression, en présence d'une quantité catalytique de trifluoroacétate de palladium et de (*R*)-BINAP comme ligand chiral, dans le trifluoroéthanol comme solvant (schéma 58).⁵⁹ Malheureusement, l'excès énantiomérique décroît dramatiquement pour les substituants C₇F₁₅ et CF₂H.

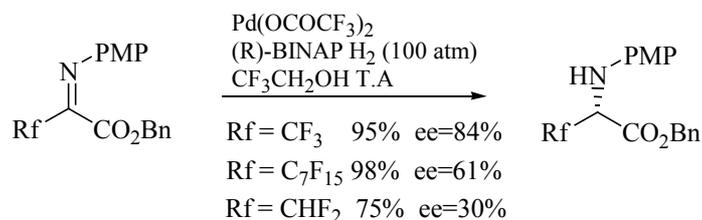


schéma 58.

Une autre méthode de synthèse des 2 énantiomères de la 3,3,3-trifluoroalanine a été proposée par Demir et coll.⁶⁰ à partir de la 2,2,2-trifluoro-1-furan-2-yl-éthanone (schéma 59). La séparation des deux oximes (*Z*) et (*E*) permet d'obtenir majoritairement l'un ou l'autre des énantiomères par réduction de la double liaison C=N par le borane en présence d'un aminoalcool chiral dérivé de la proline. La fonction acide carboxylique est obtenue par ozonolyse de la partie furanone.

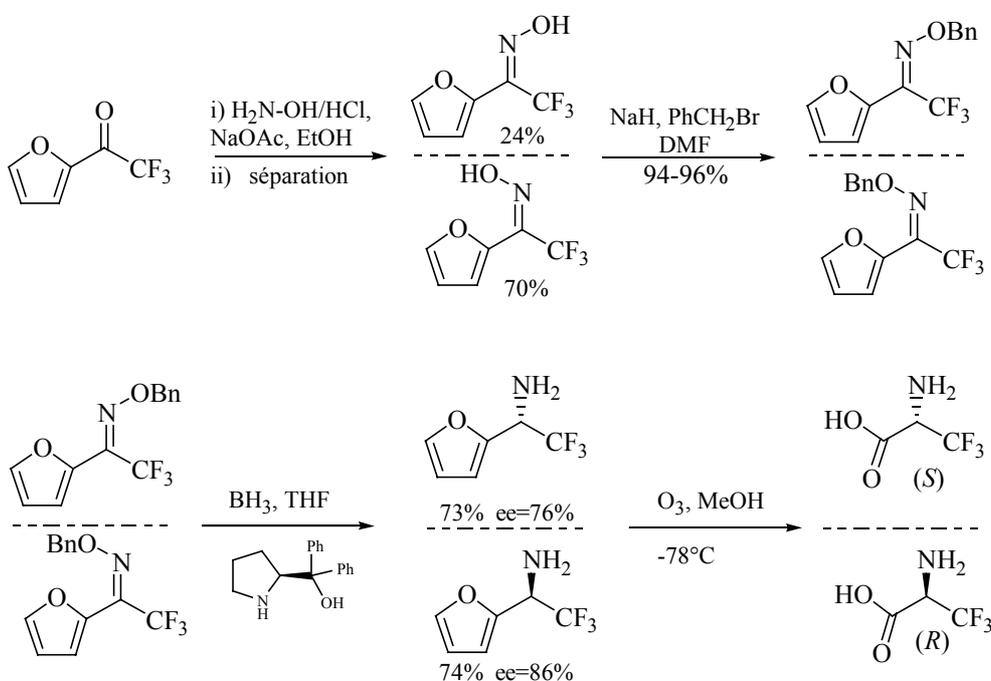


schéma 59.

58 - Sakai, T. ; Yan, F. ; Kashino, S. ; Uneyama, K. *Tetrahedron*, **1996**, 52, 233.

59 - Abe, H. ; Amii, H. ; Uneyama, K. *Org. Lett.* **2001**, 3, 313.

60 - Demir, A.S., Sesenoglu O. ; Gerçek-Arkin, Z. *Tetrahedron : Asymm.* **2001**, 12, 2309.

Le trifluoropyruvate de méthyle a également été utilisé comme substrat pour la préparation de di- et tri-peptides avec la 3,3,3-trifluoroalanine en position terminale via la réduction d'une acylimine intermédiaire (schéma 60).⁶¹ La réaction n'est pas très stéréosélective, mais les diastéréoisomères sont séparables par HPLC.

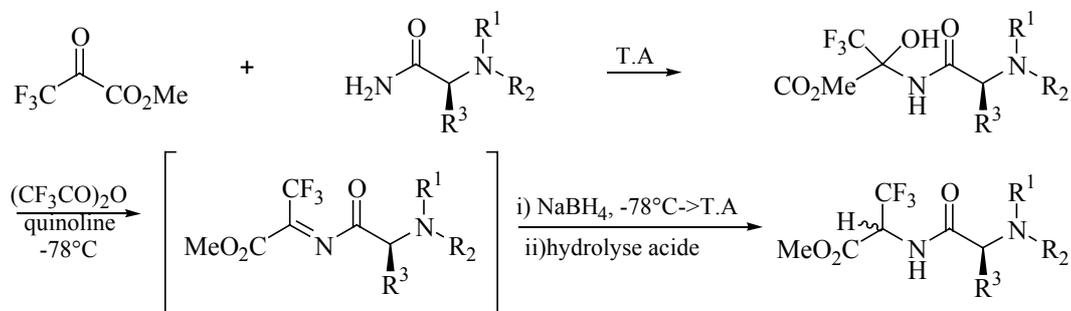


schéma 60.

De même, la synthèse de dipeptides intégrant une unité 2-alkyl-3,3,3-trifluoroalanine est réalisée par addition de réactifs de Grignard à basse température, cependant, la stéréosélectivité est très faible (schéma 61).

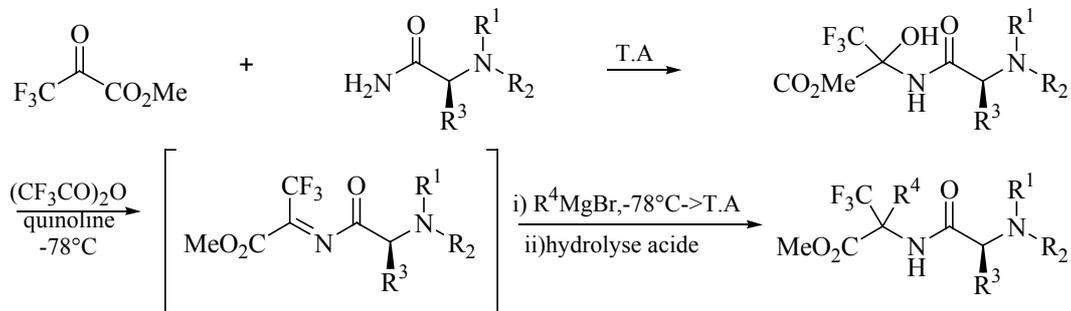
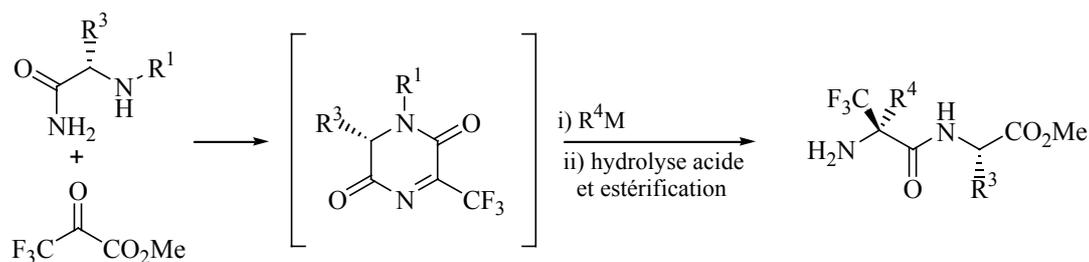


schéma 61.

L'incorporation des 2-alkyl-3,3,3-trifluoroalanines en position *N*-terminale est réalisée avec une meilleure stéréosélectivité par la formation *in situ* de 2,5-dicétopipérazines sur lesquelles sont additionnées des organomagnésiens ou organocadmien (schéma 62).²⁰

61 - Höss, E. ; Rudolph, M. ; Schierlinger, C. ; Burger, K. *J. Fluorine Chem.* **1993**, *61*, 163.

20 - Sewald, N. ; Seymour, L.C. ; Burger, K. ; Osipov, S.N. *Tetrahedron : Asymm.* **1994**, *5*, 1051.



h) Synthèses stéréosélectives des β-aminoacides β-trifluorométhylés

Il existe beaucoup de méthodes de synthèse stéréosélective de β-aminoacides, en série non fluorée,^{62, 63} nombre de ces méthodes permettant la synthèse stéréosélective de β-aminoacides β-fluorés.

Ainsi, une résolution biocatalytique de β-fluoroalkyl-β-aminoacides *N*-acylés par la pénicilline acylase, a permis à Soloshonok et coll.⁶⁴ de préparer différents β-aminoacides énantio purs (schéma 63). L'énantiomère β-aminoacide *N*-acylé non réactif est récupéré et transformé en β-aminoacide par simple hydrolyse au reflux d'une solution d'acide chlorhydrique.

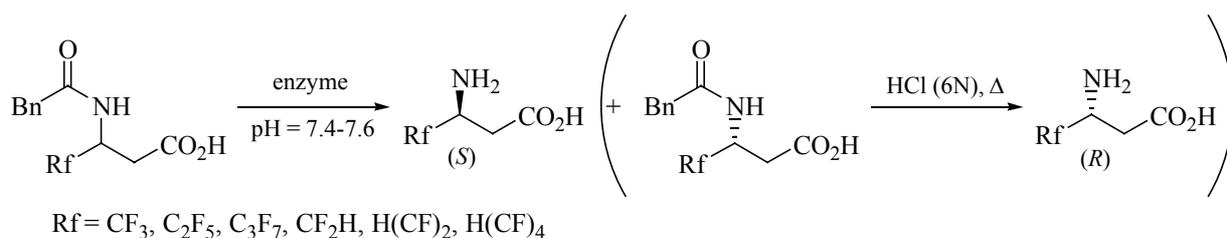


schéma 63.

Très récemment, Funabiki et coll.⁶⁵ ont décrit la préparation de l'acide *N*-benzyl-4,4,4-trifluorobutanoïque par oxydation de la double liaison d'une amine homoallylique (schéma 64).

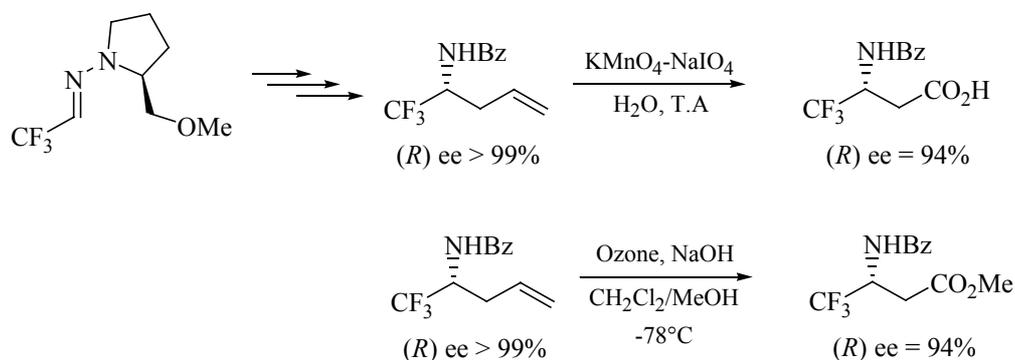
62 - Liu, M. ; Sibi, M.P. *Tetrahedron*, **2002**, 58, 7991.
Cole, D. ; *Tetrahedron*, **1994**, 50, 517.

63 - Juaristi, E. ; Quintana, D. ; Escalante, J. *Aldrichimica Acta*, **1994**, 27, 3.

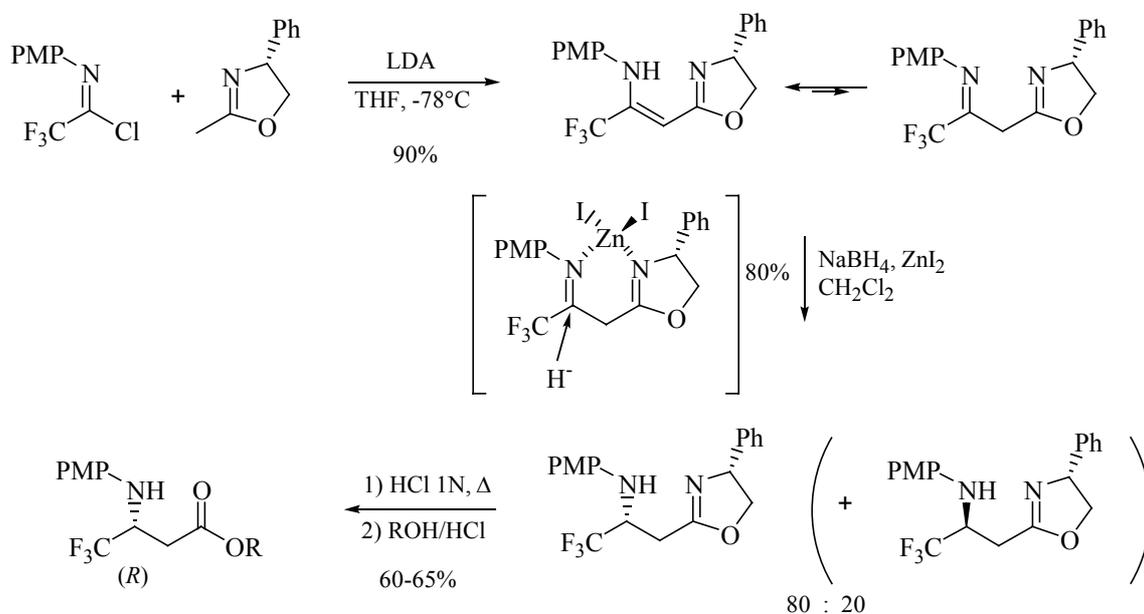
64 - Soloshonok, V.A. ; Kirilenko, A.G. ; Fokina, N.A. ; Shiskina, I.P. ; Galusko, S.V. ; Kukhar, V.P. ; Sveda, V.K. ; Kozlova, E.V. *Tetrahedron : Asymm.*, **1994**, 5, 1119.

65 - Funabiki, K. ; Nagamori, M. ; Matsui, M. *J. Fluorine. Chem.*, **2004**, 125, 1347.

Une légère épimérisation se produit au cours de l'oxydation, même en utilisant une réaction d'ozonolyse.

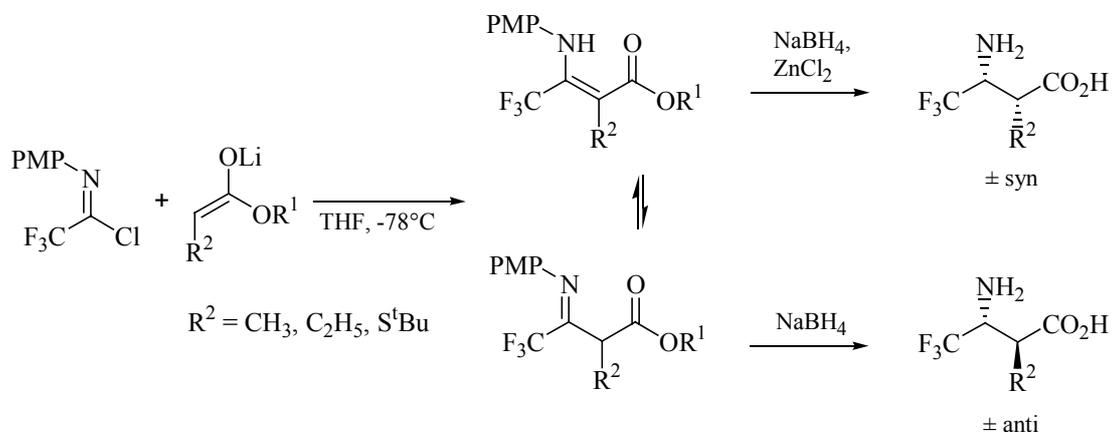


Fustero et coll.⁶⁶ ont décrit la préparation de l'analogue *N,O*-protégé de l'acide 4,4,4-trifluoro- β -aminobutanoïque, par addition de dérivés lithiés d'oxazolines sur un chloro imidoyl trifluorométhylé (schéma 65). La réduction par NaBH_4 du mélange β -imino/énamino oxazoline chirale en présence de ZnI_2 est stéréosélective, du fait de la chélation du zinc avec les deux atomes d'azotes : l'hydrure attaque régiospécifiquement et stéréosélectivement sur la face *Si* de la partie imine fluorée.

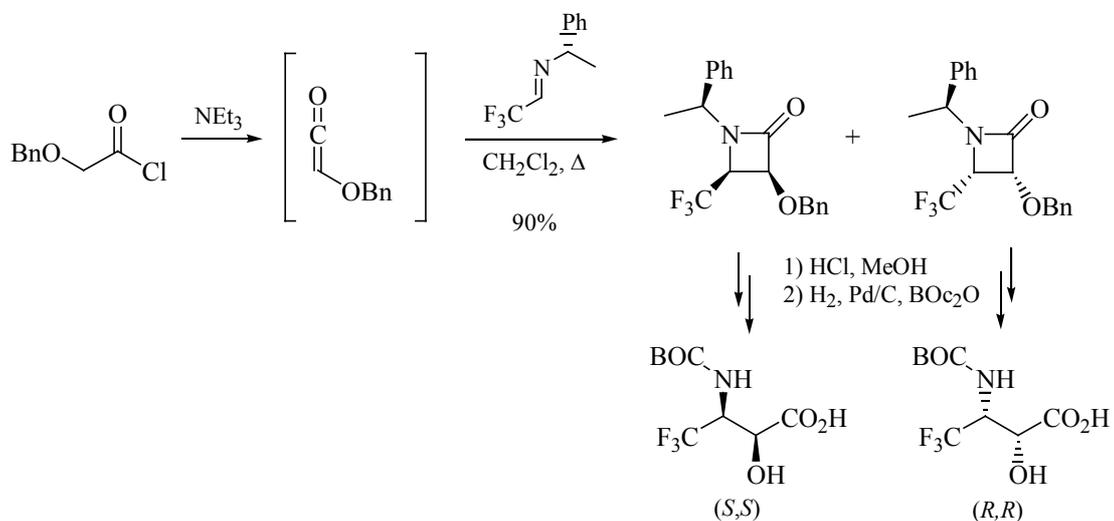


66 - Fustero, S. ; Salavert, E. ; Pina, B. ; Ramirez de Arellano, C. ; Asensio, A. *Tetrahedron*, **2001**, 57, 475.

En série racémique, la réduction des imines/énamines substituées en position 2, conduit selon les conditions opératoires aux β -aminoacides- α -substitué *syn* ou *anti* (schéma 66).⁶⁷



Une approche complètement différente a été proposée par Bégué et coll.⁶⁸ pour la synthèse des 2 énantiomères *syn* de la 3-trifluométhylisoserine par une réaction de Staudinger (schéma 67). Les β -lactames diastéréoisomères sont séparées par cristallisation.



67 - Ohkura, H. ; Handa, M. ; Katagiri, T. ; Uneyama, K. *J. Org. Chem.*, **2002**, *67*, 2692.

Fustero, S. ; Pina, B. ; Salavert, E. ; Navarro, A. ; Ramirez de Arellano, C. ; Fuentes, A.F. *J. Org. Chem.*, **2002**, *67*, 4667.

68 - Abouabdellah, A. ; Bégué, J.-P. ; Bonnet-Delpon, D. ; Thi Thanh Nga, T., *J. Org. Chem.*, **1997**, *62*, 8826.

Des azétidinones trifluorométhylées avaient déjà été synthétisées par Ishihara et coll.⁶⁹ via une réaction de type Mannich à partir des énolates de lithium de thioester et d'imines du fluorale (schéma 68).

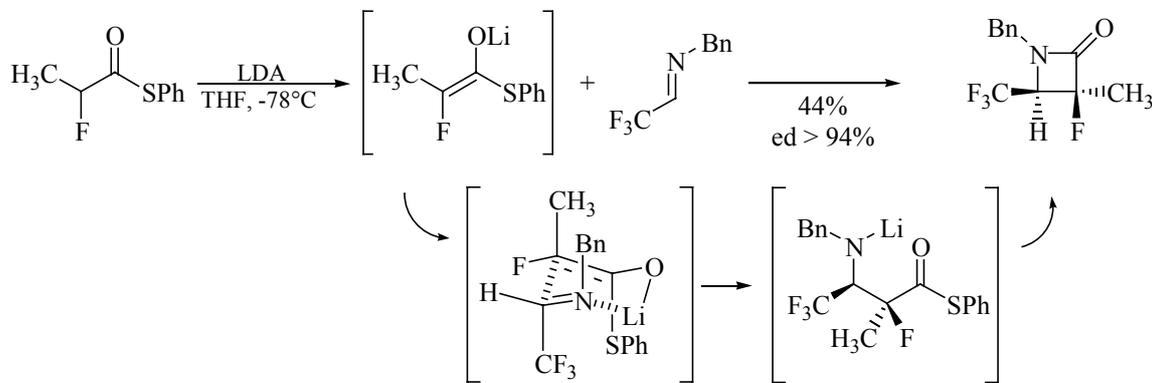


schéma 68.

La stéréochimie observée peut être expliquée par le passage par un intermédiaire de type chaise, donnant les deux énantiomères CF_3/CH_3 *trans*.

Crousse, Bégué et coll. ont décrit la synthèse de 3-trifluométhylisoserine et d'autres β -aminoacides- α -substitués fluorés par ouverture stéréosélective d'aziridines *cis* (schéma 69).⁷⁰

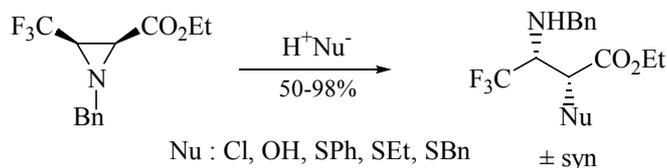


schéma 69.

L'addition de nucléophiles sur les aziridines *trans* avait déjà été étudiée par l'équipe de Prati (schéma 70).⁷¹

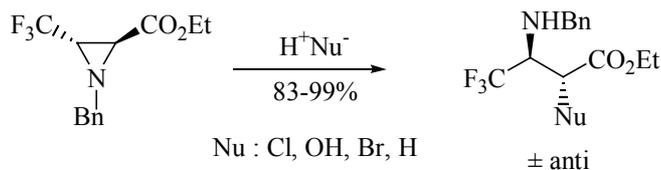
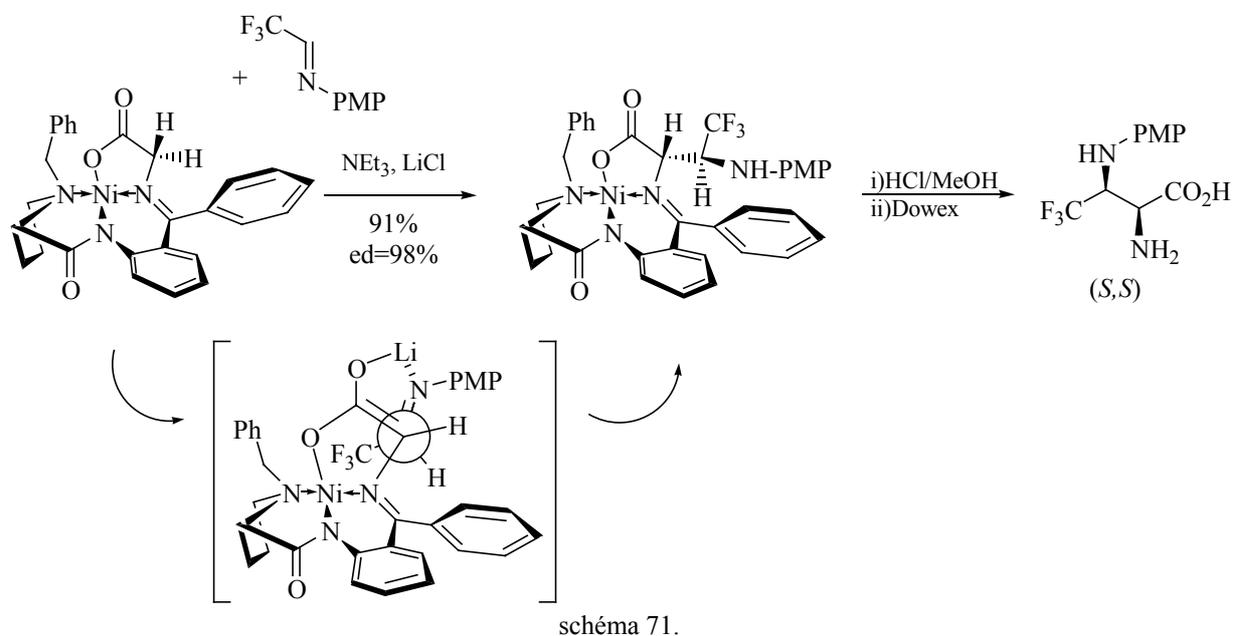


schéma 70.

69 - Ishihara, T. ; Ichihara, K. ; Yamanaka, H. *Tetrahedron*, **1996**, 52, 255.

70 - Crousse, B. ; Narizuka, S. ; Bonnet-Delpon, D. ; Bégué, J.-P. *Synlett*, **2001**, 5, 679.

Une synthèse élégante et hautement stéréosélective de l'acide (*S,S*)-4,4,4-trifluoro-2,3-aminobutanoïque a été décrite par Soloshonok et coll.⁷². Elle consiste en une réaction de type imino-aldol, entre une imine trifluorométhylée achirale et un complexe chiral de glycine et de nickel (schéma 71).



I 3) Conclusion

La préparation stéréosélectives des amines par une réaction de transfert [1,3] n'a été effectuée que pour des groupements perfluoroalkylés, et très peu d'amines énantiopures sont obtenues par des réductions d'imines ou d'oxazolidines fluorées.

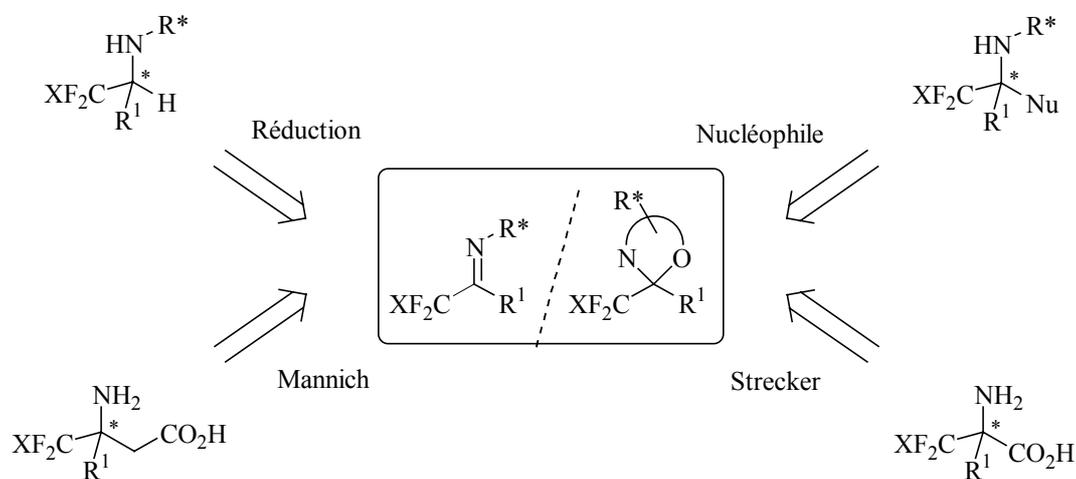
Les méthodes décrites pour la synthèse des α -aminoacides- α -fluorés énantiopurs utilisent des dérivés de sulfoxydes chiraux, sulfinylimines ou sulfinamides. Cependant, la préparation de ces substrats requière quelques étapes, et les réactions ultérieures pour l'obtention des α -aminoacides sont nombreuses, et conduisent aux composés cibles avec de faibles rendements globaux.

71 - Davoli, P. ; Forni, A. ; Franciosi, C. ; Moretti, I. ; Prati F. *Tetrahedron : Asymm.*, **1994**, 5, 1119.

72 - Soloshonok, V.A. ; Avilov, D.V. ; Kukhar, V.P. ; Meervelt, L. ; Mischenko, N. *Tetrahedron Lett.*, **1997**, 38, 4671.

Pour les β -aminoacides- β -trifluorométhylés, les synthèses de ces composés sont plus variées en raison du nombre de précurseurs disponibles pour leurs préparations : imines fluorées substrats des réactions type Mannich, oxydation des amines homoallyliques, ouverture des azétidinones et des aziridines. Cependant, la préparation de β -aminoacides- α -substitués énantiopurs reste encore difficile. La plupart des substrats décrits ne sont pas versatiles puisqu'ils se limitent à la synthèse des aminoacides fluorés.

La synthèse stéréosélective des amines fluorées reste encore à développer, en particulier pour les amines α -difluorométhylées. Nous avons décidé d'utiliser des méthodologies et de développer de nouvelles méthodes efficaces de synthèses stéréosélectives de dérivés aminés α -trifluorométhylés et α -difluorométhylés en peu d'étapes. Ces méthodes feront intervenir comme synthons communs des imines et des oxazolidines fluorées. A partir de ces synthons, des réactions de réduction conduiront aux amines fluorées énantiopures. La mise en œuvre de réactions de type Strecker et Mannich permettrait d'accéder rapidement aux α -aminoacides et β -aminoacides fluorés énantiopurs. De même, l'addition d'autres nucléophiles silylés, via la chimie des iminiums, fournirait une large variété de composés aminés fluorés substitués.



Chapitre II

Préparation des synthons chiraux fluorés

II Préparation des synthons chiraux fluorés

II 1) Les 2-trifluorométhyl-1,3-oxazolidines dérivées de 1,2-aminoalcools chiraux

Les 1,3-oxazolidines non fluorées substituées en position 2 sont connues depuis longtemps et ont permis entre autre les synthèses asymétriques d'amines, d'aminoalcools et d'aminoacides.⁷³ Plus récemment, les 1,3-oxazolidines fluorées sont étudiées et elles présentent de singulières propriétés par rapport à leurs analogues non fluorés.

II 1) 1. Bibliographie

Les 1,3-oxazolidines-2-fluoroalkylées sont connues depuis les années 1970,⁷⁴ mais leur utilisation en synthèse asymétrique n'a été étudiée que récemment par Mikami et coll.^{37, 38, 39} Ils décrivent la préparation de ces 1,3-oxazolidines à partir de (*R*)-(-)-phénylglycinol et de l'hémiacétal du trifluoroacétaldéhyde **1**. Cette même équipe a étendu la réaction aux cétones trifluorométhylées comme la trifluoroacétophénone **2** et la benzyle trifluorométhyle cétone **3** (schéma 72).

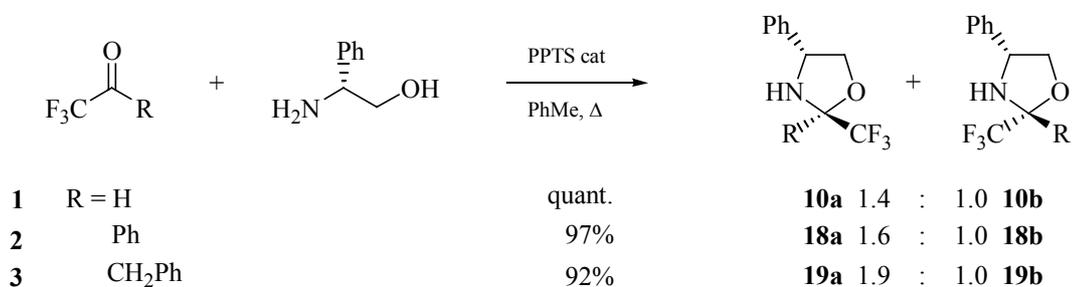


schéma 72

Les 1,3-oxazolidines sont obtenues avec de très bons rendements mais toujours en mélange des deux diastéréoisomères. De même, Jiang et coll.⁷⁵ ont décrit la préparation d'un lactame comportant un cycle d'oxazolidine trifluorométhylée (schéma 73).

-
- 73 - Enders, D. ; Reinhold, U. *Tetrahedron : Asymm.*, **1997**, 8, 1895.
 Beniem, J.F. ; Royer, J. ; Husson, H.P. *J. Org. Chem.*, **1994**, 59, 3765.
 Herdeis, C. ; Aschenbrenner, A. ; Kierfl, A. ; Schwabenländer, F. *Tetrahedron : Asymm.*, **1997**, 8, 2428.
- 74 - Crank, G. ; Harding, D.R.K. ; Szinai, S. *J. Med. Chem.*, **1970**, 13, 1212.
- 37 - Ishii, A. ; Miyamoto, F. ; Higashiyama, K. ; Mikami, K. *Chem. Lett.*, **1998**, 119.
- 38 - Ishii, A. ; Miyamoto, F. ; Higashiyama, K. ; Mikami, K. *Tetrahedron Lett.*, **1998**, 39, 1199.
- 39 - Ishii, A. ; Higashiyama, K. ; Mikami, K. *Synlett*, **1997**, 1381.
- 75 - Jiang, J. ; DeVita, R.J. ; Doss, G.A. ; Goulet, M.T. ; Wyvratt, M.J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1999**, 121, 593.

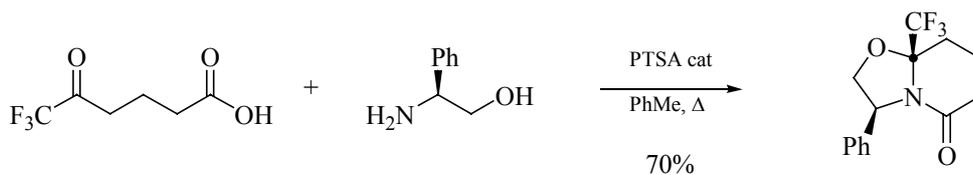


schéma 73

A notre connaissance, au début de la thèse, ces travaux étaient les seuls connus dans le domaine des oxazolidines fluorées dérivées d'aminoalcools.

Cependant, si les *N,O*-acétals cycliques issus de composés carbonylés fluorés sont rares, leurs analogues acycliques sont plus répandus et plus utilisés. Ainsi, Langlois, Billard et coll.⁷⁶ ont réalisé l'addition d'amines secondaires sur l'hémiacétal **1a** pour former l'hémiacétal correspondant avec de bons rendements. Une réaction de silylation permet l'obtention des acétals *N,O*-silylés plus stables (schéma 74).

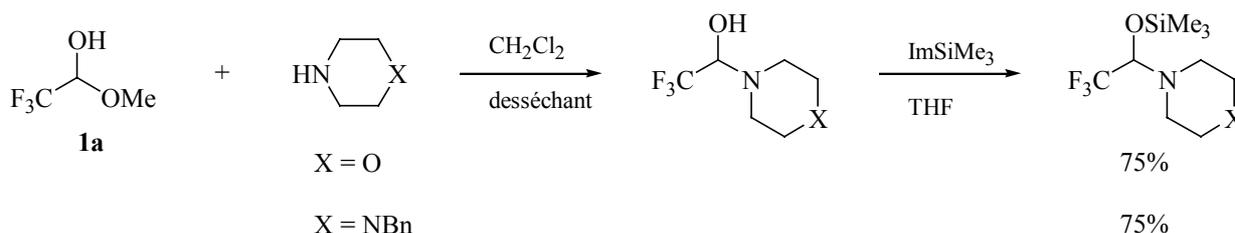


schéma 74.

Akiyama et coll.⁷⁷ ont également montré la bonne réactivité de **1a** avec la *para*-anisidine comme amine (schéma 75).

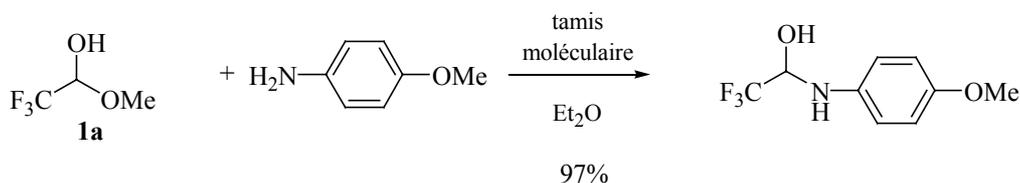


schéma 75.

A partir de la trifluoroacétophénone **2**, Motherwell et coll.^{32c} ont réussi la préparation directe des acétals *N,O*-silylés par addition de *N*-triméthylsilylamine sur la cétone en absence de solvant (schéma 76).

76 - Billard, T. ; Langlois, B. ; Blond, G. *Tetrahedron Lett.*, **2000**, 41, 8777.

77 - Takaya, J. ; Kagoshima, H. ; Akiyama, T. *Org. Lett.*, **2000**, 2, 1577.

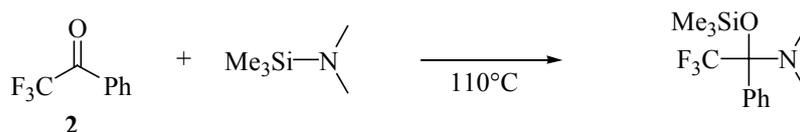


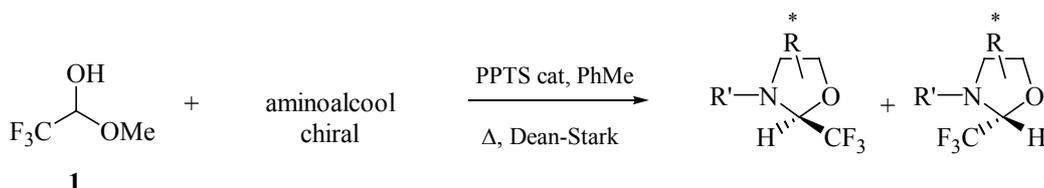
schéma 76.

Compte tenu du potentiel synthétique des oxazolidines fluorées et du peu d'études qui leur est consacrées, nous avons entrepris l'étude de leur synthèse et de leur réactivité en série trifluorométhylée et difluorométhylée.

II 1) 2. Préparation des 1,3-oxazolidines-2-trifluorométhylées

a) A partir de l'acétal du fluorure

Après une légère modification des conditions réactionnelles proposées par Mikami et coll.,³⁹ nous avons synthétisé une grande diversité de 2-trifluorométhyl-1,3-oxazolidines (schéma 77). Un montage avec un appareil de Dean-Stark permet l'entraînement azéotropique de l'eau et déplace l'équilibre vers la formation de l'oxazolidine. Une quantité catalytique de PPTS est nécessaire à la réaction. Différentes variations sur l'aminoalcool ont été réalisées afin d'étudier l'influence de la substitution de l'atome d'azote et de la chaîne carbonée.

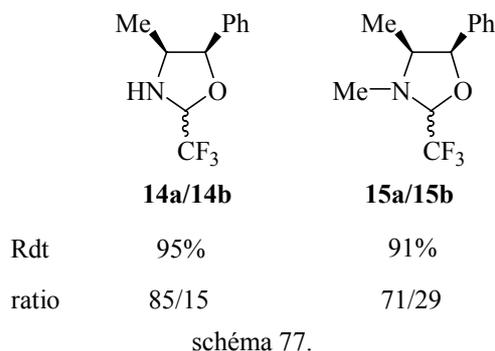


Dérivés du (R)-phénylglycinol

	10a/10b	11a/11b	12a/12b	13a/13b
Rdt	91%	74%	/ a	/ a
ratio	62/38	63/37	/	/
(a) aucune conversion de l'aminoalcool.				

32c- Motherwell, W.B. ; Storey, L. *Synlett*, **2002**, 646.

Dérivés des (*R,S*) éphédrine et noréphédrine



Les oxazolidines sont obtenues avec de très bons rendements, mais toujours en un mélange de deux diastéréoisomères, aussi bien lors de l'utilisation du (*R*)-phénylglycinol que pour l'éphédrine et la noréphédrine. Une étude très récente publiée par Gosselin et coll.⁷⁸ a également montré un manque de diastéréosélectivité pour cette réaction avec d'autres aminoalcools, les excès diastéréoisomériques restant semblables aux nôtres.

Dans les cas où l'azote est engagé dans une fonction amide ou carbamate, aucune transformation n'est observée : l' aminoalcool est intégralement récupéré. Par contre, il est important de signaler la bonne réactivité des aminoalcools possédant une fonction amine secondaire, tel que l'éphédrine et le *N*-benzylphénylglycinol, qui donnent respectivement les oxazolidines **15a,b** et **11a,b**.

A partir des ces constatations, nous proposons le mécanisme suivant pour la formation des 1,3-oxazolidines dérivées du fluorale **1**. (schéma 78).

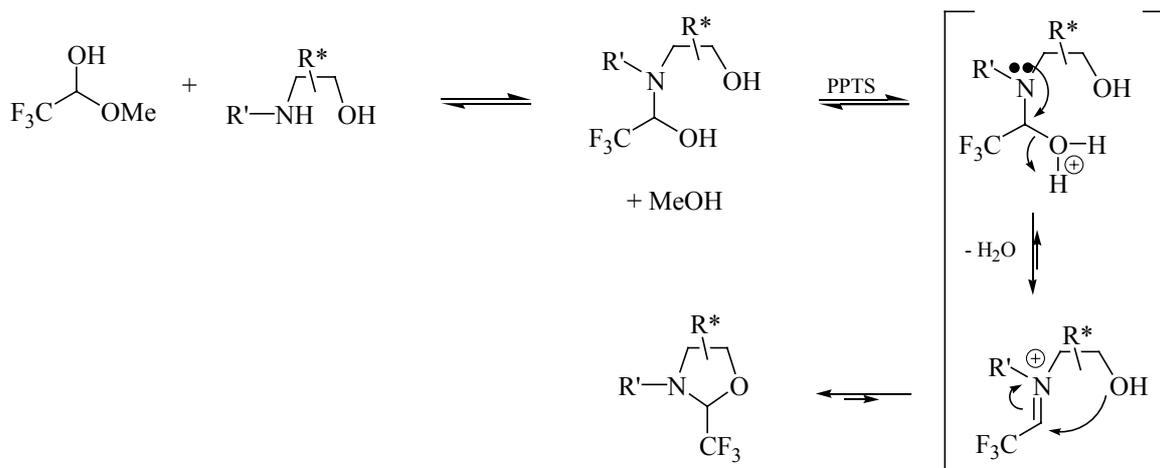


schéma 78.

39 - Ishii, A. ; Higashiyama, K. ; Mikami, K. *Synlett*, **1997**, 1381.

Nous interprétons la grande exothermicité de la réaction de l'aminoalcool avec le fluoral par la formation de l'hémiaminal. La présence de PPTS permet l'activation du groupement hydroxyle de l'hémiaminal et sa déshydratation. Les molécules d'eau et de méthanol sont entraînées hors du milieu réactionnel par le toluène dans le Dean-Stark. L'intermédiaire iminium ainsi formé cyclise en oxazolidine par attaque de l'hydroxyle de la chaîne chirale. La nécessité d'une catalyse acide a déjà été prouvée par Mikami et coll.,³⁹ puisque cette réaction effectuée dans des conditions non acidocatalysées donne uniquement l'hémiaminal.

La préparation de l'oxazolidine **12**, sous la forme d'un seul diastéréoisomère, est réalisée par une réaction de benzylation d'un mélange d'oxazolidine **10a** et **10b** (schéma 79). En série non fluorée, les réactions d'acylations permettent une synthèse stéréosélective d'une oxazolidine,⁷⁹ le doublet libre de l'atome d'azote pour l'isomère, dont les différents substituants sont de configuration *cis*, peut attaquer plus facilement l'électrophile. Dans notre cas, il n'y a pas d'équilibre entre les deux diastéréoisomères **10a** et **10b**, cependant, nous ne pouvons exclure une ouverture des oxazolidines *N*-acylées sous forme d'oxonium, puis un cyclisation qui favorise le diastéréoisomère **12b** pour des raisons stériques (cf chap II 1) 4. b) sur la modélisation moléculaire p 61).

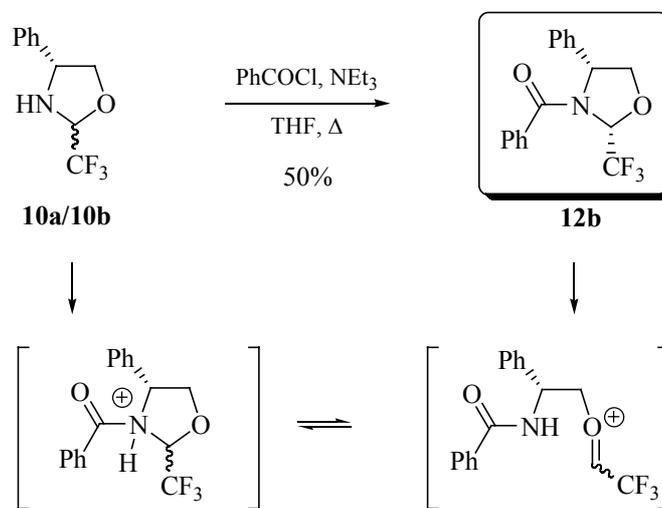


schéma 79.

Les hémiaminaux **16** et **17** ont été préparés à partir du fluoral et de la dibenzylamine, en utilisant le mode opératoire décrit par Langlois et coll.⁷⁶

78 - Gosselin, F. ; Roy, A. ; O'Shea, P.D. ; Chen, C. ; Volante, R.P. *Org. Lett.*, **2004**, 6, 641.

39 - Ishii, A. ; Higashiyama, K. ; Mikami, K. *Synlett*, **1997**, 1381.

79 - Agami, C. ; Couty, F. ; Lam, H. ; Mathieu, H. *Tetrahedron*, **1998**, 54, 8783.

Agami, C. ; Couty, F. ; Lequesne, C. *Tetrahedron Lett.*, **1994**, 35, 3309.

76 - Billard, T. ; Langlois, B. ; Blond, G. *Tetrahedron Lett.*, **2000**, 41, 8777.

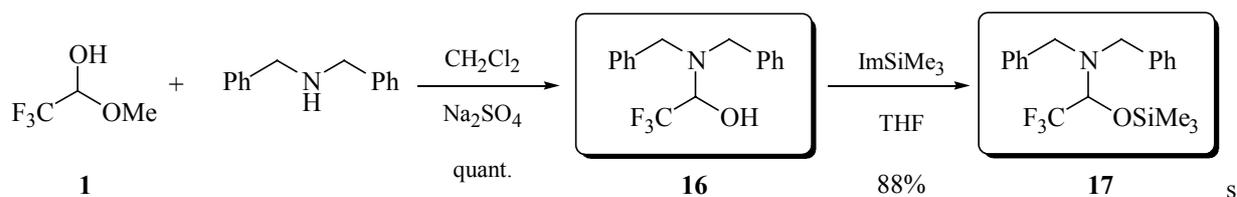


schéma 80.

b) A partir des cétones trifluorométhylées

En ce qui concerne la réactivité des cétones, une différence a été observée entre les cétones simples et les cétones fonctionnalisées telles que le trifluoroacétoacétate d'éthyle.

Cétones trifluorométhylées non fonctionnalisées :

De nombreuses cétones trifluorométhylées sont disponibles commercialement. Nous nous sommes limités aux cétones comportant un groupement phényle, benzyle, éthyle et méthyle. Les 1,3-oxazolidines **18**, **19**, **20** et **21** formées à partir de ces cétones et du (*R*)-phénylglycinol sont obtenues en utilisant les mêmes conditions réactionnelles que pour le fluorol **1** (schéma 81).

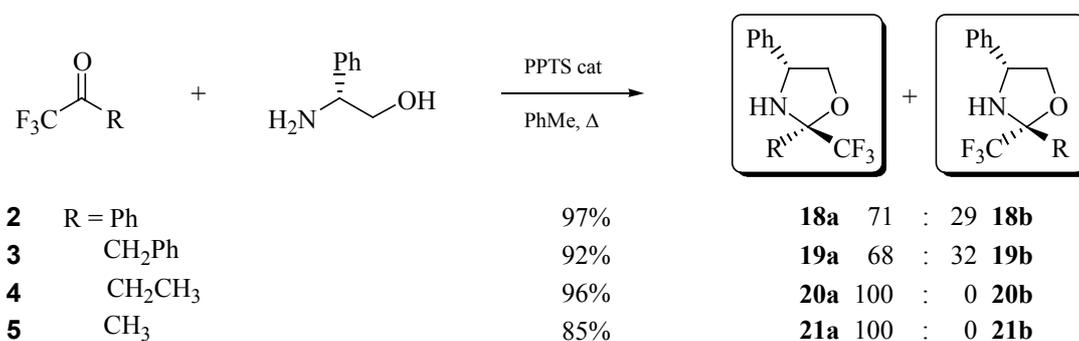


schéma 81.

Les oxazolidines sont obtenues avec de très bons rendements, la légère baisse de rendement observée pour le composé **21a** peut s'expliquer par le point d'ébullition très bas de la trifluoroacétone **5** (Eb = 22°C). Le reflux du toluène nécessaire à la réaction peut entraîner une certaine quantité de cétone **5** dans le Dean-Stark avant qu'elle n'ait pu réagir avec l'aminoalcool. Il est donc important dans ce cas de bien former l'hémiaminal avant de porter le milieu réactionnel au reflux.

Les configurations absolues des oxazolidines **18** et **19** ont été établies préalablement par Mikami et coll.³⁷ L'attribution de la configuration absolue du carbone asymétrique des oxazolidines **20a** et **21a** sera décrite au paragraphe suivant, avec une corrélation des déplacements chimiques observés par RMN et une étude par modélisation moléculaire. Ces oxazolidines éthylée **20a** et méthylée **21a** sont obtenues avec une la stéréosélectivité totale. En revanche, les oxazolidines **18** et **19** comportant un groupement aromatique sont elles obtenues sous la forme d'un mélange de deux diastéréoisomères (schéma 81, cétones **2** et **3**).

Comme dans le cas du fluoral, nous avons cherché à développer la synthèse d'autres oxazolidines en utilisant différents aminoalcools. Cependant, contrairement au fluoral, aucune réaction n'est observée entre les cétones trifluorométhylées et les aminoalcools dont l'atome d'azote est substitué (schéma 82).

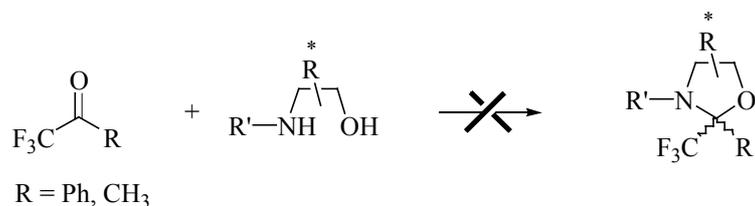


schéma 82.

L' aminoalcool et la cétone, lorsque celle-ci n'est pas trop volatile, sont intégralement récupérés. Un suivi de la réaction par spectroscopie RMN n'a pas permis de mettre en évidence la présence de l'hémiaminal résultant de l'attaque de l'azote de l' aminoalcool sur la fonction carbonyle de la cétone.

Cétones trifluorométhylées fonctionnalisées :

Les esters du trifluoropyruvate et du trifluoroacétoacétate étant disponibles commercialement, leurs réactions avec un aminoalcool chiral donneraient accès en peu d'étapes à des oxazolidines, imines ou énamines intéressantes pour la synthèse stéréosélective des α et β -aminoacides trifluorométhylés. A la vue des résultats précédents, seul le (*R*)-phénylglycinol a été utilisé comme aminoalcool. La réactivité de ces trifluorométhylcétones fonctionnalisées se révèle singulière.

Dans les conditions réactionnelles usuelles, le trifluoroacétoacétate d'éthyle **6**, au reflux du toluène, en présence de (*R*)-phénylglycinol et d'une quantité catalytique de PPTS donne beaucoup de produits de dégradation. La réaction effectuée en absence de PPTS nous a permis d'obtenir avec un faible rendement les deux oxazolidines **22** et **23**, chacune étant énantiomériquement pure (schéma 83).

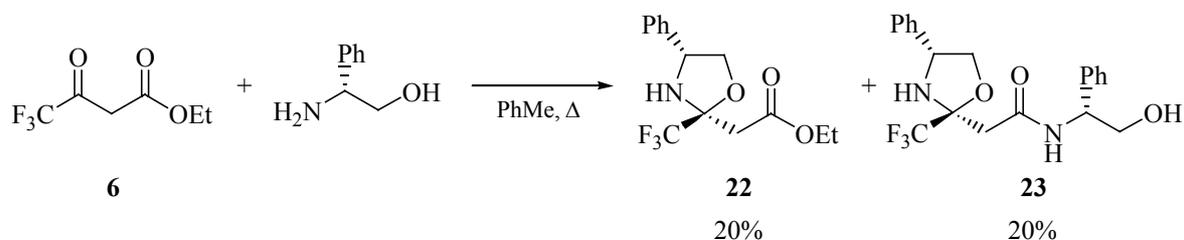


schéma 83.

Le mauvais rendement s'explique par la consommation de trois équivalents de phénylglycinol pour seulement deux équivalents de cétone **6**. Au reflux du toluène, la fonction ester réagit avec le groupement aminé de l'aminoalcool pour former l'amide correspondant. Au cours de l'avancement de nos travaux, Soloshonok et coll.⁸⁰ ont publié un article sur la chimio- et la stéréosélectivité de la réaction entre composés fluorés dicarbonylés et des amines. Différentes conditions opératoires ont été testées, et les résultats sont en accord avec nos expériences. Nous avons donc repris leur meilleure condition opératoire afin d'éviter la réaction d'amidification : reflux du chloroforme en présence d'une quantité stœchiométrique d'acide acétique (schéma 84).

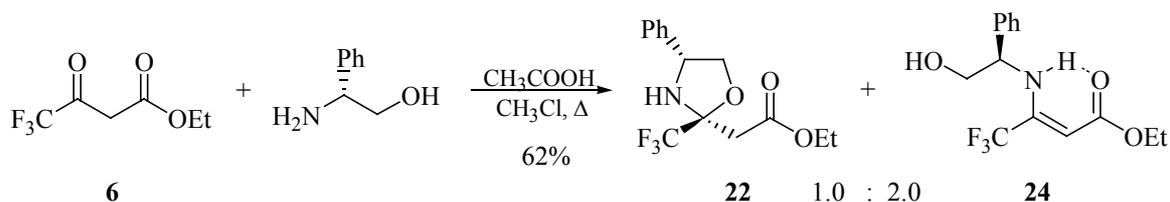


schéma 84.

Cependant, la formation d'une liaison hydrogène entre le proton de l'atome d'azote et l'oxygène de la fonction carbonyle stabilise fortement l'énamine **24** et empêche partiellement la cyclisation en oxazolidine **22**. Les deux composés **22** et **24** sont facilement séparés et purifiés par chromatographie sur gel de silice. En présence de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, l'énamine **24** se transforme

37 - Ishii, A. ; Miyamoto, F. ; Higashiyama, K. ; Mikami, K. *Chem. Lett.*, **1998**, 119.

quantitativement en oxazolidine **22** avec la même configuration du carbone asymétrique (schéma 85), ce qui permet par la suite de préparer stéréosélectivement l'oxazolidine **22** en 2 étapes à partir du trifluoroacétoacétate d'éthyle **6**.

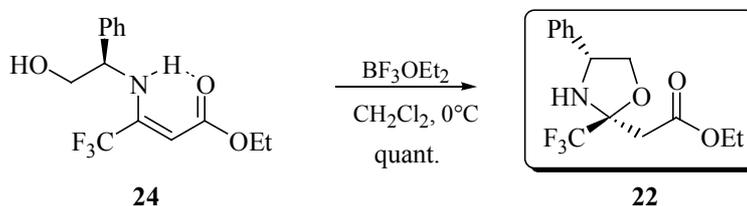


schéma 85.

Forts de ce résultat, nous avons essayé de préparer les oxazolidines dérivées de cétones en présence de $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$. Cependant, le rendement s'avère très faible et la réaction s'effectue avec peu de stéréosélectivité (schéma 86).

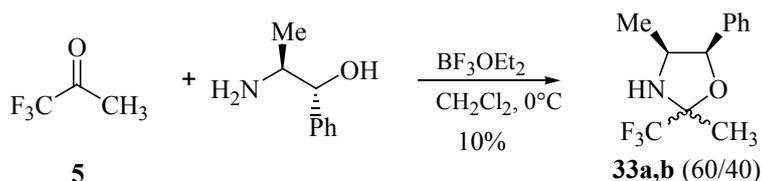


schéma 86.

Il semble que la complexation du bore avec l'aminoalcool empêche ce dernier d'attaquer la cétone.

Proposition de mécanisme :

Comme seules les amines primaires réagissent avec les cétones trifluorométhylées, le mécanisme de synthèse est certainement un peu différent de celui proposé pour le fluoral (schéma 87).

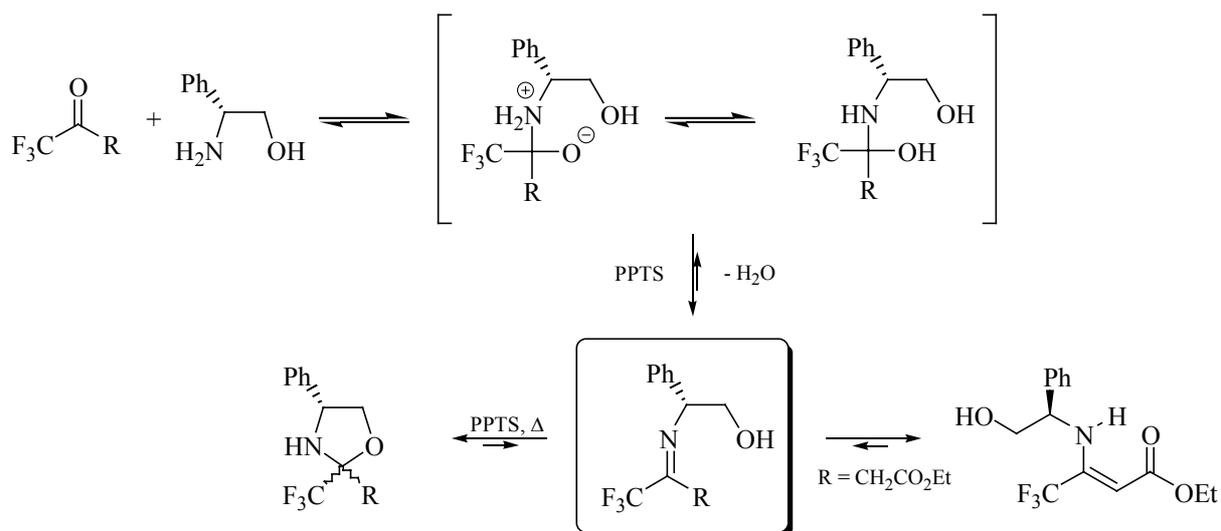


schéma 87.

L'intermédiaire clé est l'imine résultante de la déshydratation de l'hémiaminal. L'entraînement azéotropique de l'eau permet de déplacer l'équilibre vers la formation de l'imine, et comme le milieu réactionnel est au reflux du solvant en présence d'acide, la cyclisation en oxazolidine s'effectue très facilement. Le passage par une imine est clairement mis en évidence par la formation de l'énamime **24** qui est une forme tautomérique de l'imine correspondante.

Cette proposition de mécanisme est corrélée par les résultats de Burger et coll.⁶¹ lors de l'addition d'amide primaire sur le trifluoropyruvate de méthyle (schéma 61, p37). L'hémiaminal est facilement obtenu à température ambiante, par contre la formation de l'imine requiert l'anhydride trifluoroacétique en présence de quinoline à très basse température, car cette imine ne semble pas stable à température ambiante.

Diastéréosélectivité :

La stéréosélectivité de la formation des oxazolidines **20**, **21**, **22** et **23** est totale. Pour le moment, nous n'avons aucune interprétation de cette surprenante diastéréosélectivité au regard des conditions réactionnelles. Nous pouvons toutefois constater que ces quatre oxazolidines sont synthétisées à partir de cétone énolisables ne portant pas de groupement aromatique. Comme nous le démontrerons ultérieurement, la configuration du centre asymétrique crée est majoritairement (*S*), ce qui implique une attaque face *Si* de l'imine intermédiaire.

61 - Höss, E. ; Rudolph, M. ; Schierlinger, C. ; Burger, K. *J. Fluorine. Chem.* **1993**, *61*, 163.

II 1) 3. Isomérisation des 2-trifluorométhyles-1,3-oxazolidines

Les 1,3-oxazolidines NH non fluoroalkylées en position 2 ne sont pas stables et elles subissent une réaction d'ouverture de cycle pour former l'hydroxyimine correspondante. La présence d'un groupement CF₃ induit une forte stabilisation du carbone α en hybridation sp³, favorisant ainsi l'oxazolidine par rapport à l'imine.

A partir de l'hémiacétal du fluoral **1** et des cétones trifluorométhylées aromatiques **2** et **3**, nous obtenons un mélange diastéréoisomérique des oxazolidines correspondantes (**10**, **11**, **14**, **15**, **16** et **17**). Dans le but de disposer d'oxazolidines énantiopures, nous avons cherché à isomériser les 1,3-oxazolidines, et pour cela, la cyclisation préférentielle de l'iminium intermédiaire sous une configuration donnée est l'étape clé (schéma 88).

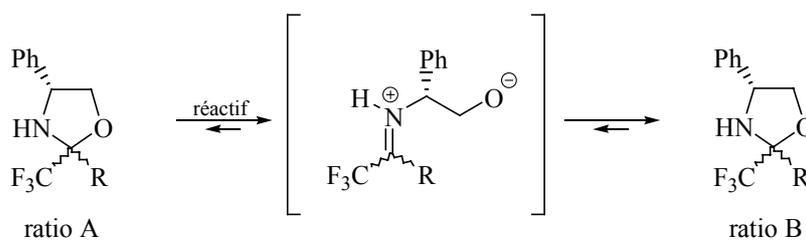


schéma 88.

De nombreuses études portant sur la préparation des ions iminiums ont été réalisées en série non fluorée,⁸¹ incluant des études spectroscopiques et calculs théoriques. Yamamoto et coll.⁸² ont ainsi montré la possibilité de préparer des ions iminiums à partir d'hémiacétal à basse température en présence d'acide de Lewis (schéma 89).

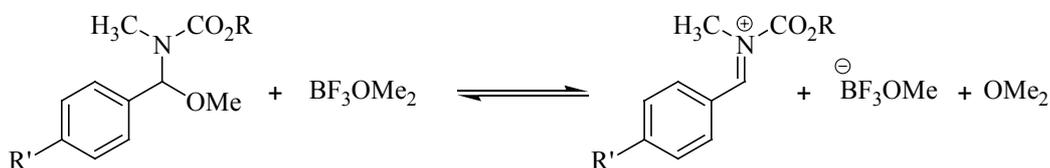
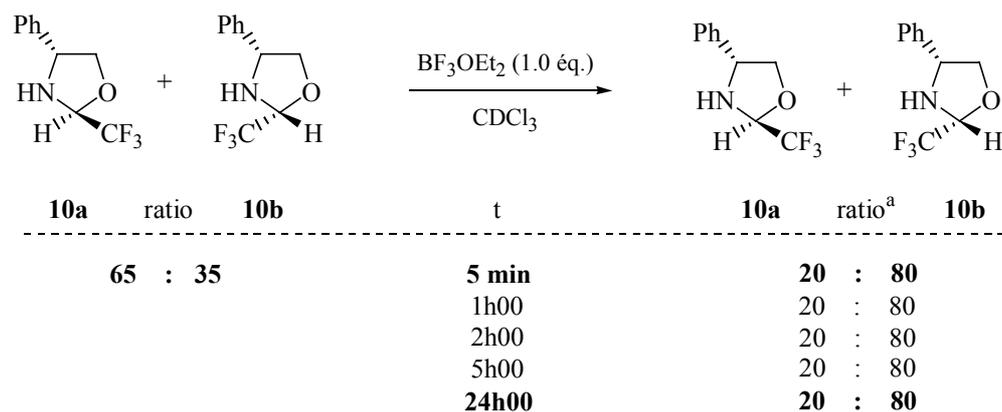


schéma 89.

Nous avons donc reproduit cette réaction à partir des oxazolidines trifluorométhylées en présence de BF₃.OEt₂ comme acide de Lewis (schéma 90).

81 - Royer, J. ; Bonin, M. ; Micouin, L. *Chem. Rev.*, **2004**, *104*, 2311.

82 - Yamamoto, Y. ; Nakada, T. ; Nemoto, H. *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, *114*, 121.



^a intégration par RMN ¹⁹F en solution et après traitement.

schéma 90.

La réaction d'isomérisation est très efficace et très rapide pour les oxazolidines **10a,b** puisqu'elle est achevée en 5 minutes (temps nécessaire pour l'accumulation du spectre RMN ¹⁹F). Cependant, contrairement à nos attentes, il nous a été impossible d'obtenir une oxazolidine énantiopure et la configuration de l'oxazolidine majoritaire est inversée par rapport à celle préparée en présence de PPTS. De plus, même à basse température, l'ion iminium n'a pas été détecté, ce qui prouve l'extrême rapidité de l'ouverture des oxazolidines et la cyclisation de l'iminium. Un point également important est l'indépendance du rapport diastéréoisomérique final vis-à-vis du temps de réaction.

Les oxazolidines **10a,b** ne sont pas une exception puisque la réaction d'isomérisation a été généralisée à chacune des oxazolidines que nous avons en notre possession (schéma 91, 92 et 93). La réaction d'isomérisation des oxazolidines **11a,b** avec un substituant benzyle sur l'atome d'azote est beaucoup plus faible que leur analogue NH (schéma 91). Ceci est probablement due aux contraintes stériques qui favorise les configurations *anti* entre les différents substituants.

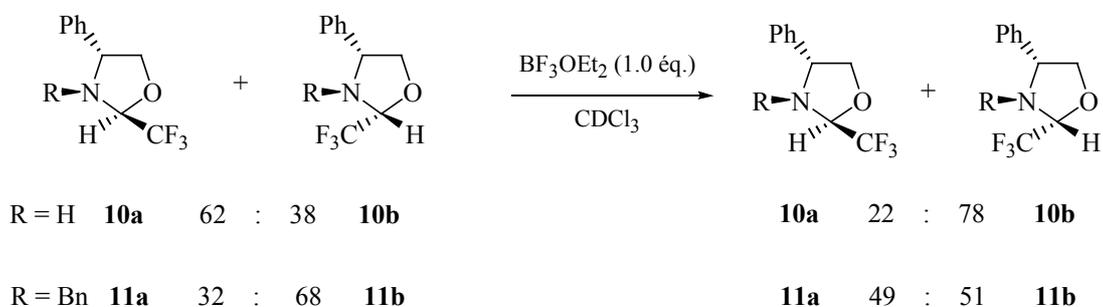


schéma 91.

La même constatation est faite pour les oxazolidines **14a,b** dérivées de la noréphédrine, où la réaction d'isomérisation inverse les proportions de chaque diastéréoisomère. Pour les oxazolidines *N*-méthylées **15a,b** dérivées de l'éphédrine, le rapport diastéréoisomérique varie peu (schéma 92) comme pour les oxazolidines *N*-benzylées **11a,b**.

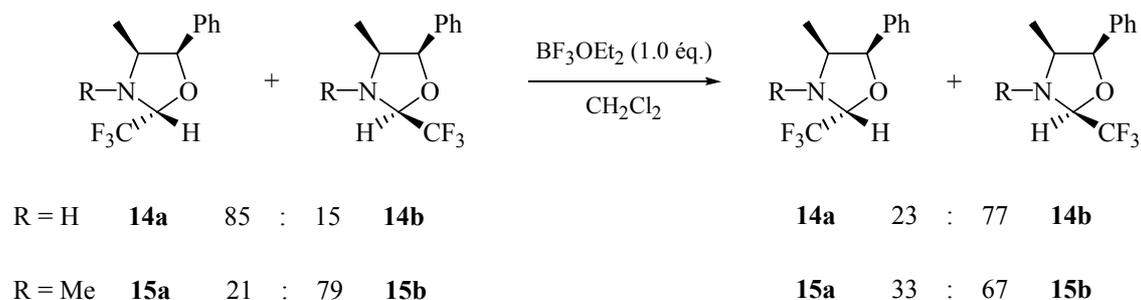


schéma 92.

La réaction d'isomérisation se déroule également pour l'oxazolidine **21a**, ce qui permet de caractériser le diastéréoisomère **21b** (schéma 93). Par contre, la dégradation rapide des oxazolidines **18a,b** en présence de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ n'a pas permis de constater la réaction d'isomérisation.

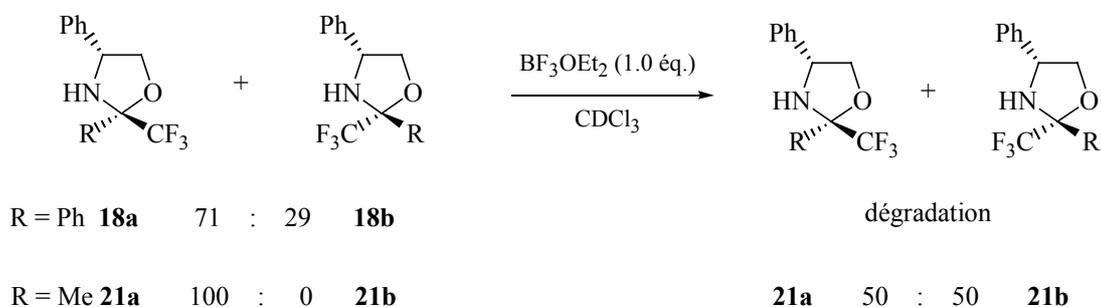


schéma 93.

Une expérience intéressante était de constater la réversibilité de l'isomérisation des oxazolidines. Le mélange d'oxazolidines **10a,b**, issu de l'isomérisation en présence d'acide de Lewis, est remis au reflux du toluène avec une quantité catalytique de PPTS. Après une nuit à reflux, le rapport diastéréoisomérique redevient identique à celui obtenu par réaction de l'hémiaminal du fluoral et du (*R*)-phénylglycinol (schéma 94).

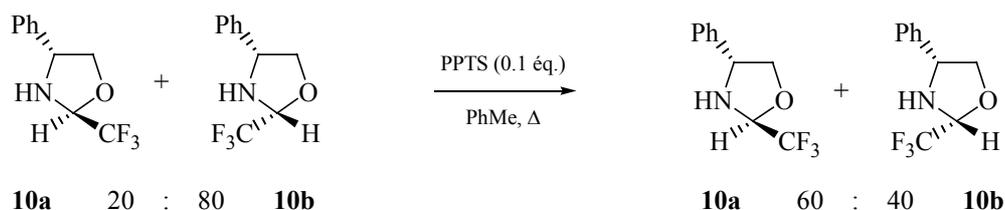


schéma 94.

Des calculs présentés dans la partie suivante montrent que le diastéréoisomère **10a** est thermodynamiquement le plus stable, nous pouvons déduire que la formation des oxazolidines en présence de PPTS à reflux du toluène est sous contrôle thermodynamique. Cependant, la présence d'une quantité au moins stoechiométrique en acide de Lewis étant nécessaire pour l'isomérisation, nous pouvons proposer un contrôle également thermodynamique pour la formation de ces mêmes oxazolidines avec $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, par cyclisation de l'ion iminium.

II 1) 4. Détermination des configurations

a) Oxazolidines dérivées de l'éphédrine

Pour les oxazolidines non trifluorométhylées, il y a longtemps eu des discussions sur la configuration absolue du centre asymétrique créé dans des conditions thermodynamiques. Agami et Rizk⁸³ ont montré à partir de la (-)-éphédrine et d'aldéhyde aromatique la nette préférence pour la configuration (2,4-syn),(2,3-anti) (schéma 95).

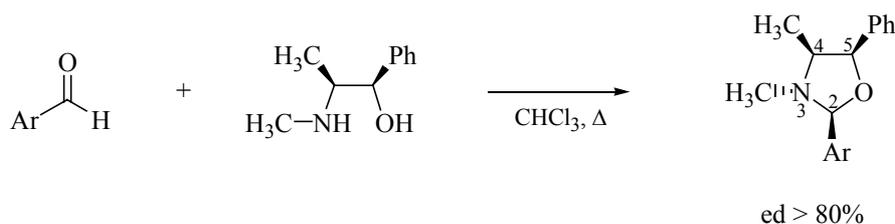


schéma 95.

Dans notre cas, l'utilisation de l'hémiaminal du trifluoroacétaldéhyde **1a** avec la (-)-éphédrine donne un excès diastéréoisomérique de 58%. Des expériences spectroscopiques par RMN NOE diff. nous ont permis de déterminer les configurations absolues de la molécule (schéma 96).

83 - Agami, C. ; Rizk, T. *Tetrahedron*, **1985**, *41*, 537.

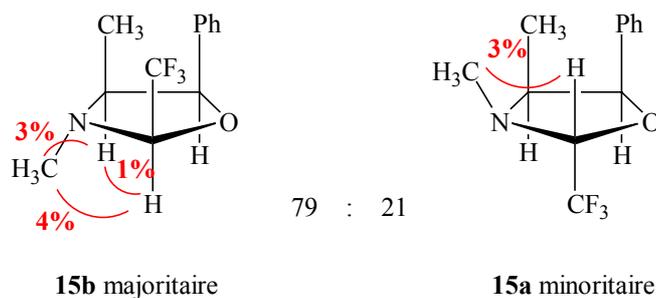


schéma 96.

Ces expériences de spectroscopie RMN ont également montré que pour les deux diastéréoisomères, les groupements CF_3 et CH_3 de l'azote sont en conformation *anti*. Ces résultats sont en accord avec ceux de la littérature décrivant des oxazolidines et thiazolidines non fluorées dérivées de l'éphédrine.⁸⁴

Kuhnert et Danks⁸⁵ ont préparé de nombreuses oxazolidines à partir de (*R*)-phénylglycinol et d'aldéhydes non trifluorométhylés. Cependant, aucune détermination des configurations absolues n'a été possible à cause de l'instabilité de ces oxazolidines non fluorées lorsque l'atome d'azote n'est pas substitué. Pour l'attribution des configurations absolues de nos oxazolidines trifluorométhylés dérivées du (*R*)-phénylglycinol, les expériences RMN NOE diff. se sont révélées inexploitable en raison de la non-séparation des signaux sur les spectres RMN ^1H , les irradiations n'étant pas suffisamment spécifiques. Nous avons donc opté pour un calcul théorique *ab initio* DFT.

b) Calcul DFT

L'analyse conformationnelle de molécule par une étude théorique DFT « Density Functional Theory » est très répandue en raison des très bonnes corrélations entre les résultats des calculs et les résultats expérimentaux. La théorie DFT s'applique à calculer la densité électronique en chaque point d'une molécule, en utilisant un gradient de densité paramétré par des paramètres semi-empirique. L'utilisation du très haut niveau de calcul B3LYP/6-31G(d) est un outil de choix pour le calcul des énergies conformationnelles d'une molécule organométallique ou hétéroatomique.

84 - Cruz, A. ; Vasquez-Badillo, A. ; Ramos-Garcia, I. ; Contreras, R. *Tetrahedron : Asymm.*, **2001**, 12, 711.

85 - Kuhnert, N. ; Danks, T. *Green Chemistry*, **2001**, 3, 68.

Pour chaque oxazolidine dérivée du (*R*)-phénylglycinol, quatre conformations ont été optimisées, afin d'évaluer l'influence du groupement porté par la cétone et par l'atome d'azote (schéma 97). De plus, ces calculs permettront de préciser la configuration et la conformation de la molécule thermodynamiquement plus stable.

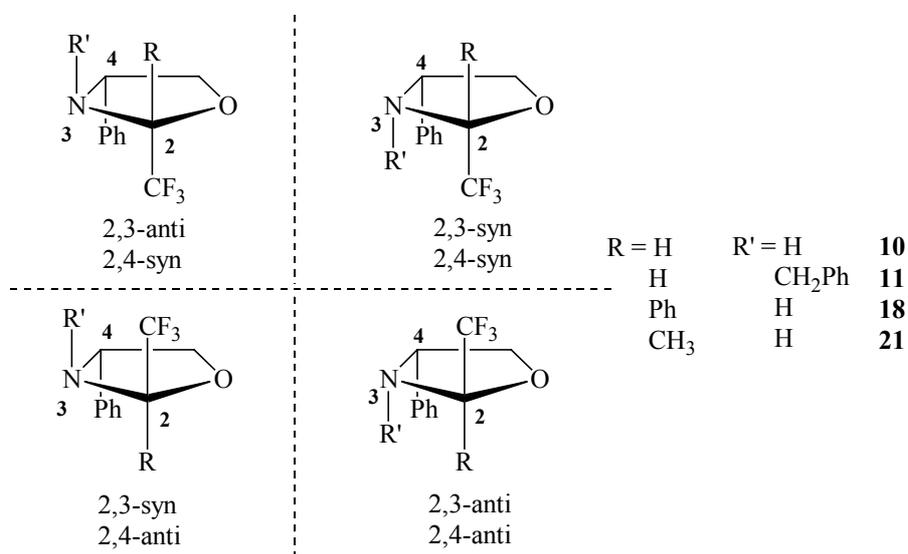


schéma 97.

Les oxazolidines **10** et **18** étant déjà connues, ils nous ont servi de référence pour évaluer la pertinence du calcul théorique. Les premiers calculs ont donc été effectués sur les oxazolidines issues du fluoral **10** et **11** (schéma 98). Pour le composé **10**, les résultats obtenus par le calcul théorique sont en accord avec les résultats expérimentaux et indiquent que le composé **10a** de configuration 2,4-anti, obtenu majoritairement lors de la synthèse catalysée par le PPTS, est le produit thermodynamiquement le plus stable.

A partir des cétones trifluorométhylées, l'oxazolidine méthylée **21** est obtenue sous la forme d'un seul diastéréoisomère, alors que les deux diastéréoisomères **18a/18b** sont synthétisés à partir de la trifluoroacétophénone. Les configurations absolues de **18a** et **18b** sont connues.³⁷

Le rapport diastéréoisomérique **18a/18b** calculé par modélisation est assez proche de celui de l'expérience, et confirme également la configuration 2,4-*anti* du groupement CF₃ par rapport au substituant phényle de la chaîne chirale (schéma 100). D'un point de vue stérique, le groupement CF₃ se situe entre le groupement *iso*-propyle et *tert*-butyle, donc plus volumineux que le groupement phényle.

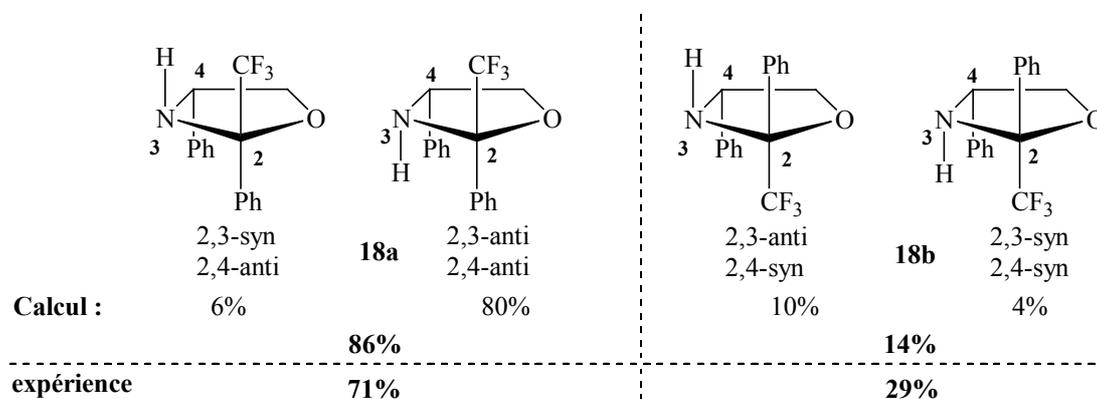
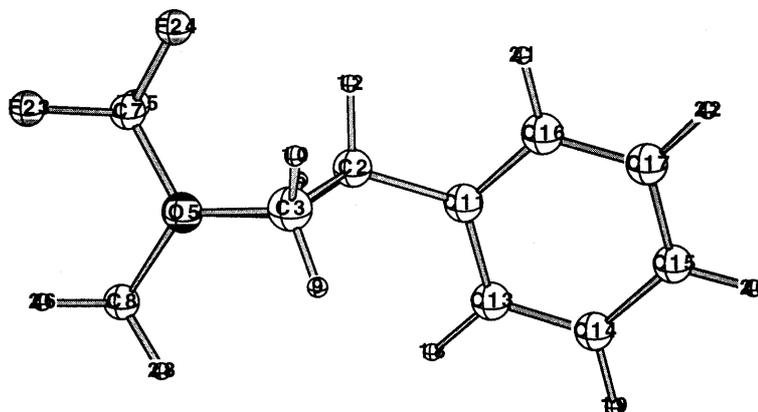
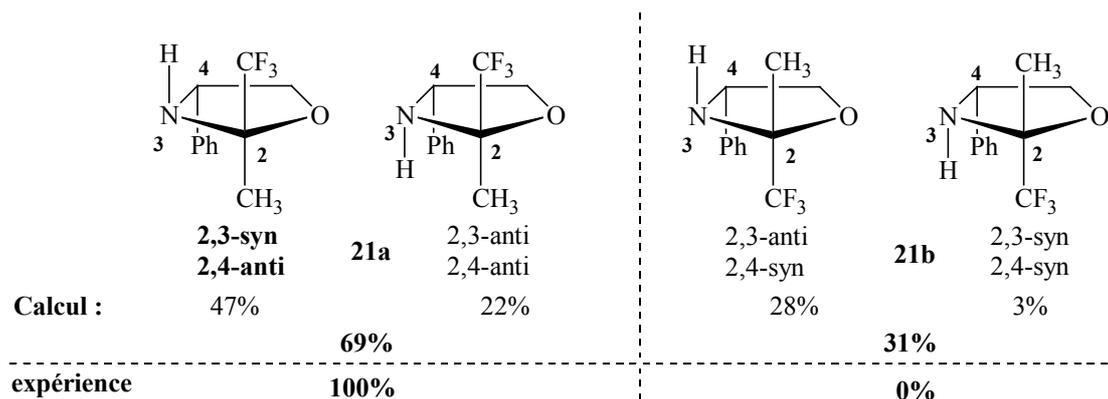


schéma 100.

Pour les oxazolidines méthylées **21a** et **21b**, l'attribution de la configuration absolue est faite de la même manière (2,4-*anti*). Cependant, le calcul indique que l'autre diastéréoisomère devrait être présent, à hauteur de 31%, alors que la réaction catalysés par le PPTS ne fournit que le seul diastéréoisomère **21a** (schéma 101).

37 - Ishii, A. ; Miyamoto, F. ; Higashiyama, K. ; Mikami, K. *Chem. Lett.*, **1998**, 119.



2,3-syn 2,4-anti 21a

schéma 101.

Pour comprendre cet écart, alors que l'atome d'azote n'est pas substitué, nous avons laissé la réaction de formation de ces oxazolidines se dérouler pendant 48h00 et non plus une nuit (schéma 102).

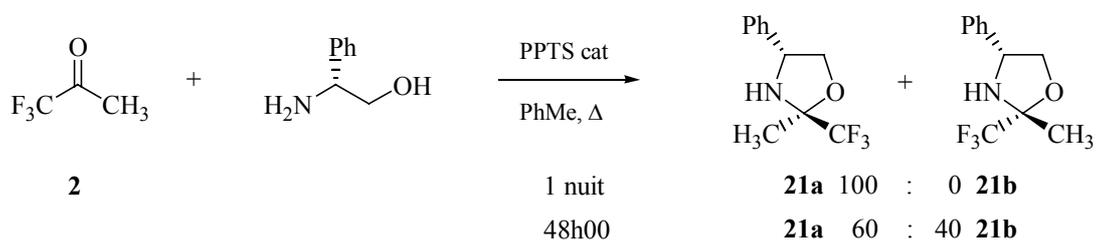


schéma 102.

Dans ce cas les deux oxazolidines diastéréoisomères **21a** et **21b** sont obtenues en proportion 60 : 40, correspondant aux résultats du calcul théorique. Nous pouvons donc conclure que pour ce type de composé, l'équilibre thermodynamique est long à atteindre.

II 2) Les imines α -trifluorométhylées

Les imines α -trifluorométhylées sont facilement accessibles à partir des cétones ou des aldéhydes trifluorométhylés. En synthèse asymétrique, les amines chirales principalement utilisées sont l' α -methylbenzlamine⁸⁶ et les sulfinamides.⁸⁷ L'avantage des imines est la configuration *E* de la double liaison carbone-azote, sauf pour des imines spéciales, ce qui permet de partir d'un synthon énantiomériquement pur.

II 2) 1. Imines dérivés d'amines simples

Les imines que nous avons synthétisées (schéma 103), sont déjà connues dans la littérature, ce qui nous servira de repère pour la compréhension des résultats de nos réactions ultérieures. Nous nous sommes volontairement limités à l'emploi de la (*S*)- α -méthylbenzylamine, afin de rester au plus près de la structure chirale du (*R*)-phénylglycinol.

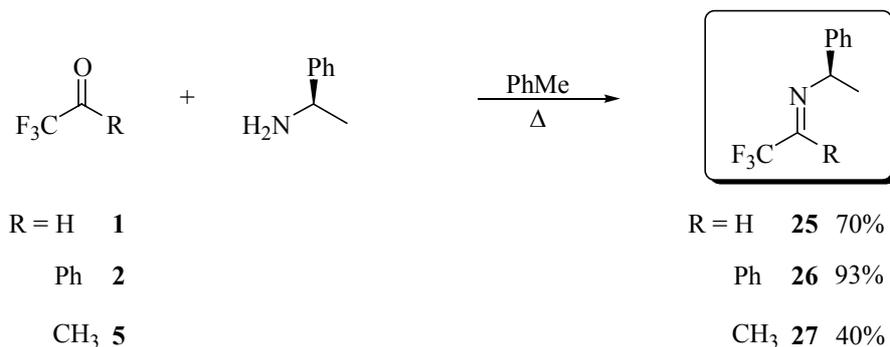


schéma 103.

Le faible rendement pour l'imine **27** s'explique par le faible point d'ébullition de la cétone correspondante ($b_p = 22^\circ\text{C}$). Celle-ci s'évapore avant d'avoir pu réagir avec l'amine.

Nous avons également préparé l'imine **30**, issue de la réaction de l'hémiacétal du fluorol avec le *O*-méthylphénylglycinol (schéma 104), afin de disposer d'un atome oxygène sous forme d'éther et non d'hydroxyle.

86 - Soloshonok, V.A. ; Ono, T. *J. Org. Chem.*, **1997**, 62, 3030.

87 - Davis, F.A. ; Lee, S. ; Zhang, H. ; Fanelli, D.L. *J. Org. Chem.*, **2000**, 65, 8704.

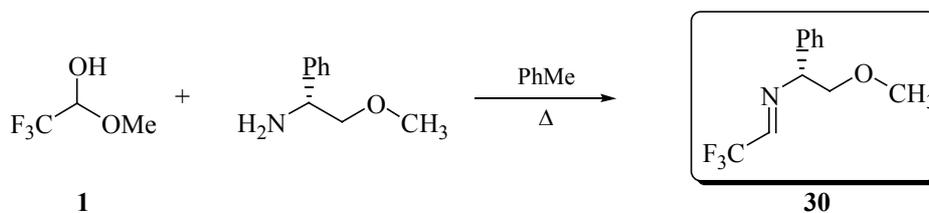


schéma 104.

II 2) 2. Imines dérivés du (R)-phénylglycinol

Afin d'étudier les éventuelles différences de réactivité entre les oxazolidines (carbone 2 hybridé sp^3) et les imines correspondantes (carbone 2 hybridé sp^2), nous avons élaboré une méthode de synthèse de ces imines trifluorométhylées.

Une méthode de synthèse directe à partir des cétones trifluorométhylées a été décrite par Mikami et coll.³⁷ Cependant, les rendements sont assez faibles car les principaux coproduits de la réaction sont les oxazolidines : le chauffage nécessaire à la réaction entraîne la cyclisation partielle de l'imine en oxazolidines (schéma 105).

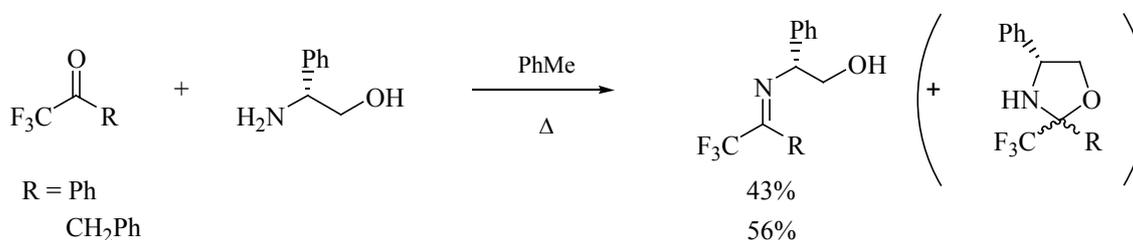


schéma 105.

Nous avons donc testé la réaction à température ambiante en présence d'un desséchant, pour faciliter la déshydratation de l'hémiaminal en imine. Malheureusement, seule l'imine **28** a pu être obtenue après 3 jours. Dans les mêmes conditions, aucune conversion de la trifluoroacétophénone n'a été observée (schéma 106).

37 - Ishii, A. ; Miyamoto, F. ; Higashiyama, K. ; Mikami, K. *Chem. Lett.*, **1998**, 119.

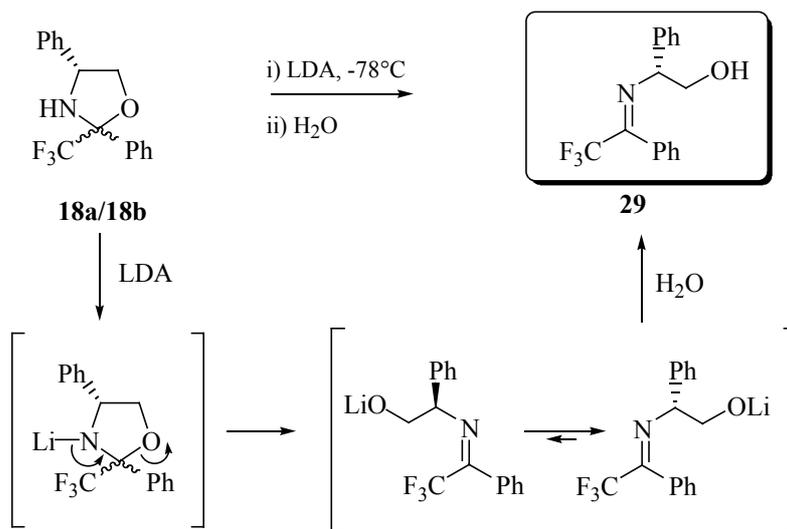


schéma 108.

Un très bon rendement est également obtenu pour la préparation de l'imine trifluorométhylée **28** (schéma 109), la configuration *E* de la double liaison étant la seule formée.

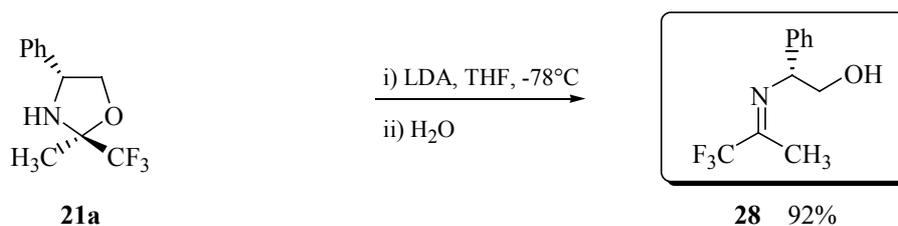


schéma 109.

La transformation fonctionnelle du groupe hydroxyle est parfaitement réalisable (schéma 110). Les imines **31** et **32** sont ainsi préparées par simple silylation électrophile avec de très bons rendements.

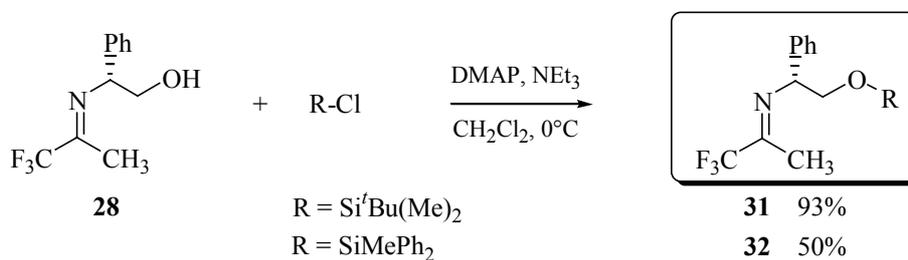


schéma 110.

II 3) 1. Préparation des difluoroénoxysilanes

Dans la littérature, il existe quatre modes de synthèse des difluoroénoxysilanes en dehors de celui du laboratoire (schéma 112).

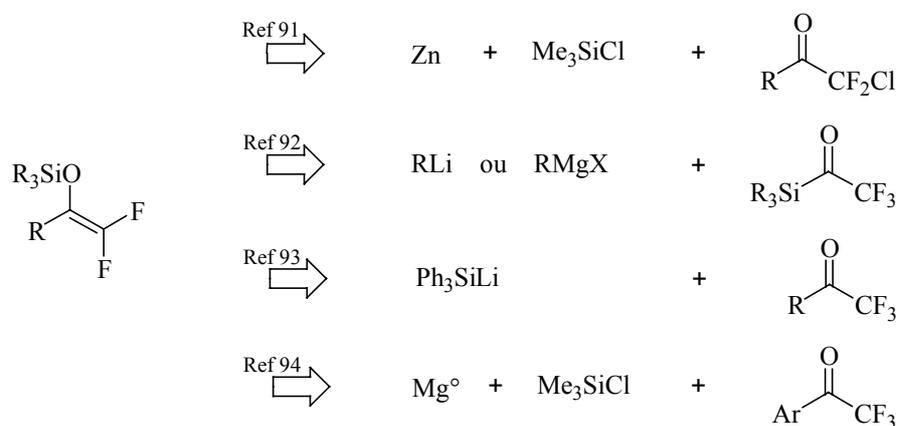


schéma 112.

La première méthode décrite par Ishihara et coll.⁹¹ est certes assez générale (groupement R variable), mais est limitée par la préparation de la cétone chlorodifluorométhylée, et par la séparation du difluoroénoxysilane des sous-produits de la réaction (problème de l'élimination du zinc). Bien que très élégante, la méthode de Xu et coll.⁹² est fortement restreinte par la synthèse du trifluorométhylacylsilane. A partir de cétones trifluorométhylées, l'addition de dérivés silyllithiés par Fleming et coll.⁹³ donne de faibles rendements (<51%). Par contre, la réduction par le magnésium des cétones trifluorométhylées aromatiques en présence de TMSCl,⁹⁴ fournit les difluoroénoxysilanes avec de très bons rendements, mais est intéressante essentiellement avec des cétones non énolisables.

Le laboratoire a mis au point une synthèse très générale des difluoroénoxysilanes à partir d'acylsilanes (schéma 113).⁹⁵

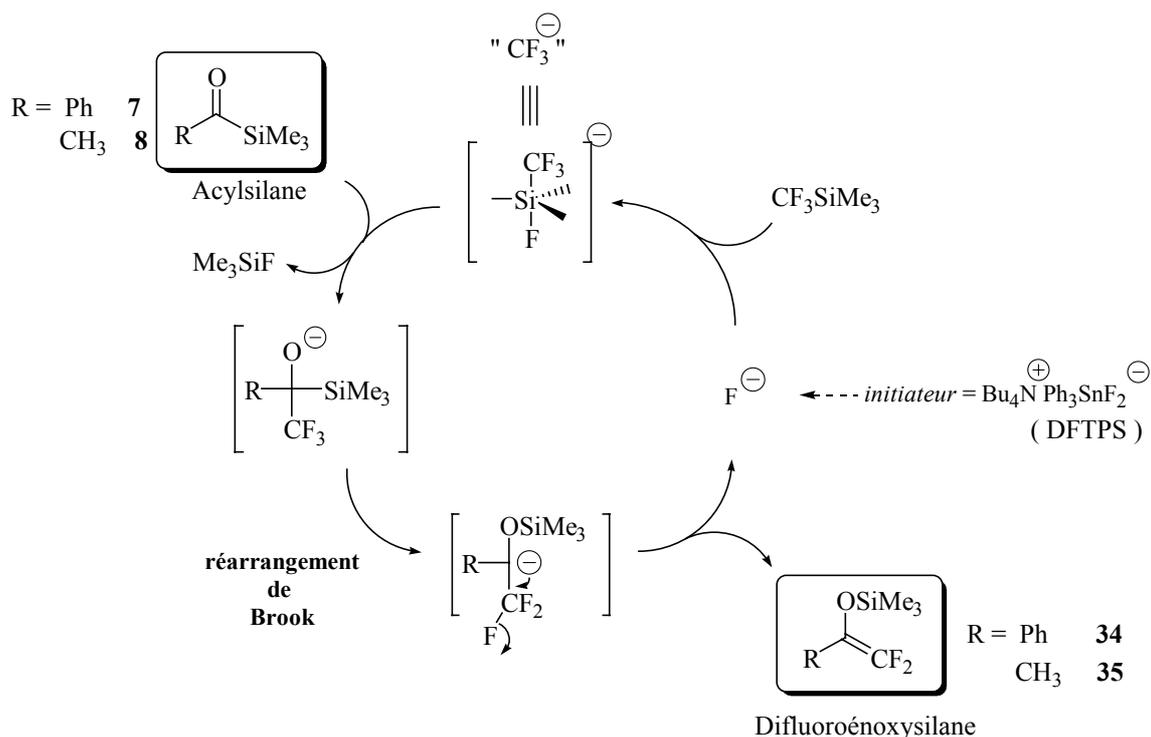
91 - Yamana, M. ; Ishihara, T. ; Ando, T. *Tetrahedron Lett.*, **1983**, 24, 507.

92 - Jim, F. ; Jiang, B. ; Xu, Y. *Tetrahedron Lett.*, **1991**, 32, 83.

93 - Fleming, I. ; Roberts, R.S. ; Smith, S.C. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1998**, 1215.

94 - Ideki, A. ; Kobayashi, T. ; Katamoto, Y. ; Uneyama, K. *Chem. Comm.*, **1999**, 1323.

95 - Brigaud, T. ; Doussot, P. ; Portella, C. *J. Chem. Soc. Chem. Comm.*, **1994**, 2117.



L'étape clé, commune à Xu et Fleming est le réarrangement de Brook, c'est-à-dire la migration du groupement silylé de l'atome de carbone à l'atome d'oxygène. Le carbanion formé élimine un ion fluorure. Comme le seul sous-produit de la réaction est le fluorure de triméthylsilane, composé inerte en raison de l'importante énergie de la liaison Si-F, nous pouvons faire réagir le difluoroénoxy silane, *in situ* dans le dichlorométhane, l'éther ou le tétrahydrofurane, avec des réactifs nucléophiles ou électrophiles.

II 3) 2. Synthèse des 1,3-oxazolidines-2-difluorométhylées

Pour la préparation des 1,3-oxazolidines, nous nous sommes volontairement limités à l'addition du (*R*)-(-)-phénylglycinol comme aminoalcool. La réaction requiert le chauffage au reflux du toluène, mais la formation du difluoroénoxy silane s'est révélée très difficile dans ce solvant. Donc après la conversion complète de l'acylsilane en difluoroénoxy silane **34**, nous avons évaporé l'éther, ajouté le toluène, l'ainoalcool et une quantité catalytique de PPTS, puis nous avons porté à reflux le mélange réactionnel. Deux oxazolidines diastéréoisomères **38a** et **38b** sont obtenues avec un excellent rendement (schéma 114), et sont aisément séparées et purifiées par chromatographie sur gel de silice.

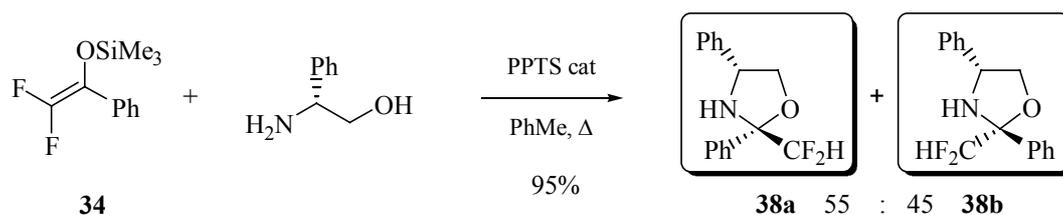


schéma 114.

Les configurations absolues des deux oxazolidinones **38a** et **38b** ont été déterminées par des expériences de spectroscopie RMN NOE diff (schéma 115).

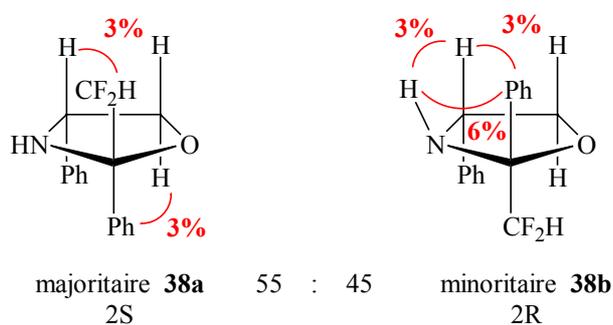


schéma 115.

Pour le difluoroénoxy silane **35**, la grande volatilité du composé nous a incité à réaliser la réaction à froid sans changer de solvant. Le produit de la réaction est étonnant puisque certes nous obtenons une imine mais avec un groupement triméthylsilyle sur l'atome d'oxygène (schéma 116).

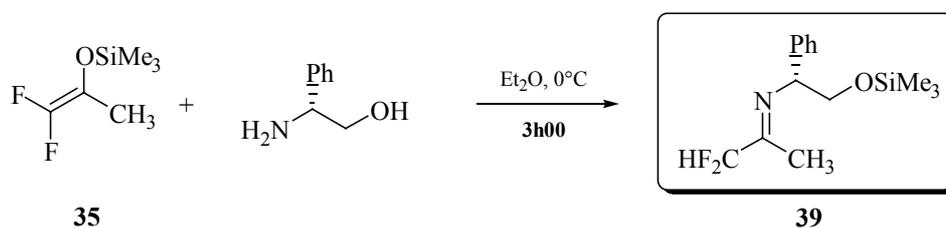


schéma 116.

De plus, la vitesse de réaction est élevée, seulement trois heures pour convertir entièrement le difluoroénoxy silane et le (*R*)-phénylglycinol, même pour une réaction à l'échelle de quatre grammes. Comme pour la série CF₃, l'imine **39** est obtenue sous forme d'un seul isomère de manière quasi quantitative, nous lui avons attribué la configuration *E*. De telles imines ont été

récemment décrites par Gosselin et coll.⁷⁸ Malheureusement, la purification de cette imine s'est révélée impossible aussi bien par chromatographie sur silice ou alumine que par distillation. Un suivi de la réaction par spectroscopie RMN tube a parfaitement démontré l'addition du (*R*)-phénylglycinol sur le difluoroénoxysilane **35** et absolument pas sur la cétone difluorométhylée qui aurait pu résulter de l'hydrolyse du difluoroénoxysilane.

Pour transformer cette imine **39** en oxazolidines, nous avons tout d'abord envisagé la cyclisation catalysée par BF₃.OEt₂ qui donnait de bons résultats en série trifluorométhylée (schéma 117). Cependant, le rendement est médiocre, seulement 40% à partir de l'acylsilane (deux étapes), et les deux oxazolidines **41a,b** sont obtenues, après une purification par chromatographie sur gel de silice, sous la forme d'un mélange presque stœchiométrique. Ces deux oxazolidines n'ont pas pu être séparées.

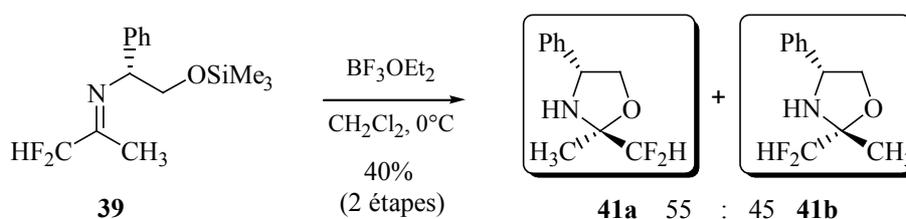
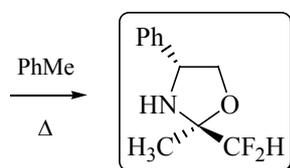
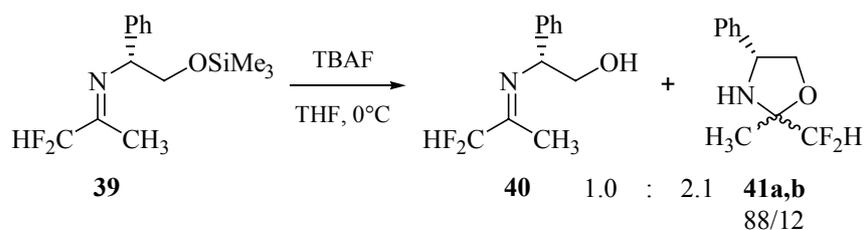


schéma 117.

La stabilité des imines difluorométhylées semble moins importante que celle de leurs analogues trifluorométhylés. L'acide de Lewis entraîne une dégradation de l'imine. Nous avons alors procédé à la cyclisation de l'imine **39** en oxazolidines **41a,b** par déprotection de la fonction hydroxyle silylée par le fluorure de tétrabutylammonium TBAF. Les oxazolidines **41a,b** sont obtenues majoritairement avec un rapport diastéréoisomérique de 7.3 pour 1.0, en mélange avec l'imine **40** possédant la fonction hydroxyle libre. La transformation complète en oxazolidines est réalisée au reflux du toluène (schéma 118).

78 - Gosselin, F. ; Roy, A. ; O'Shea, P.D. ; Chen, C. ; Volante, R.P. *Org. Lett.*, **2004**, 6, 641.



41a,b
ed = 70%

92% (3 étapes)

schéma 118.

Les deux diastéréoisomères sont obtenus en mélange, après une chromatographie sur gel de silice, avec un excellent rendement de 92%, calculé à partir de l'acylsilane. Les configurations absolues ont été déterminées par des expériences de spectroscopie RMN NOE diff. (schéma 119).

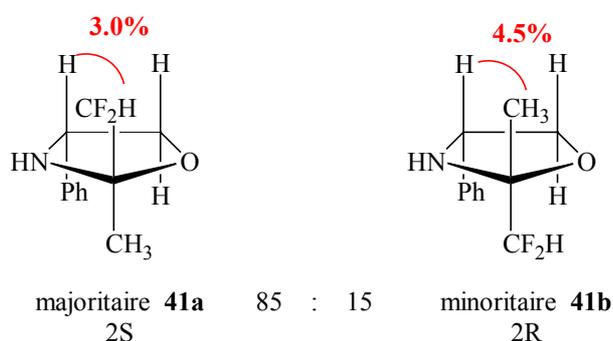


schéma 119.

Afin d'utiliser des synthons énantio-purs, une réaction de benzylation a été réalisée sur le mélange d'oxazolidines **41a,b**. Cette réaction nous a donné deux nouvelles oxazolidines **42a,b** très facilement séparables par chromatographie sur gel de silice (schéma 120).

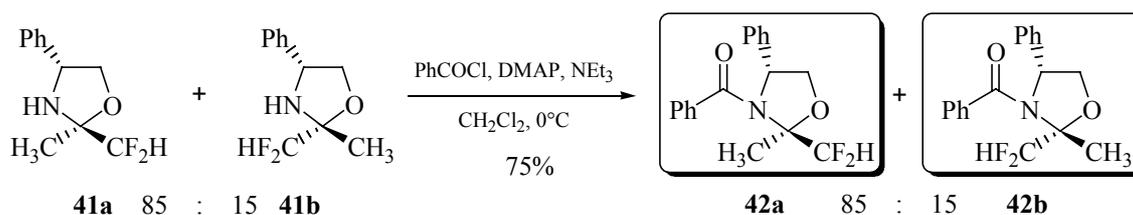


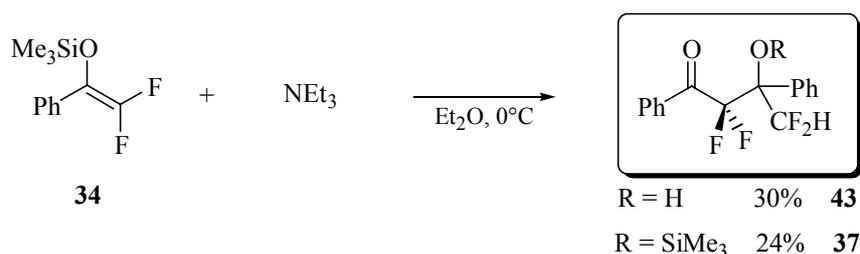
schéma 120.

II 3) 3. Synthèse des imines difluorométhylées

Le travail sur ce sujet de recherche a été commencé par Anne Billac au cours de son DEA.⁹⁰ Contrairement au (*R*)-phénylglycinol, qui conduit facilement oxazolidines difluorométhylées correspondantes, la réaction des amines simples avec les difluoroénoxysilanes semble beaucoup moins sélective.

a) Réactivité des amines tertiaires

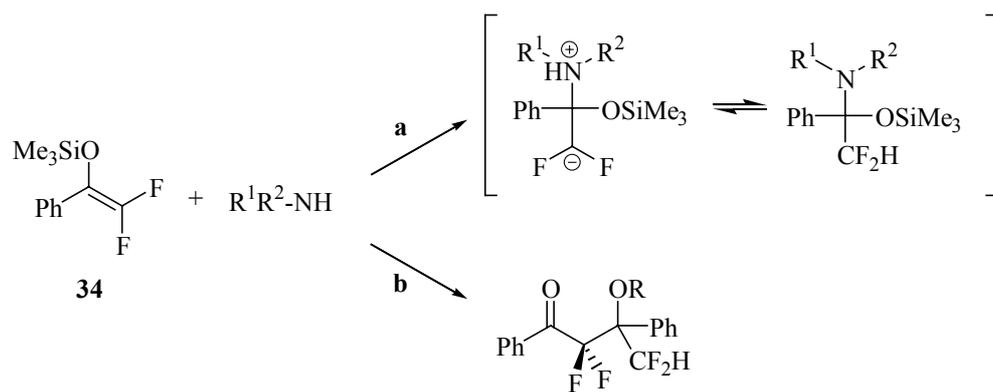
La réaction d'une amine tertiaire telle que la triéthylamine avec le difluoroénoxysilane **34** illustre bien la réactivité électrophile du difluoroénoxysilane. Après une chromatographie sur gel de silice, les deux produits d'auto-condensation **43** et **44** sont isolés avec chacun 21% de rendement (schéma 121). Le mécanisme de formation de **43** et **44** est identique à celui postulé avec TBAF (schéma 33).



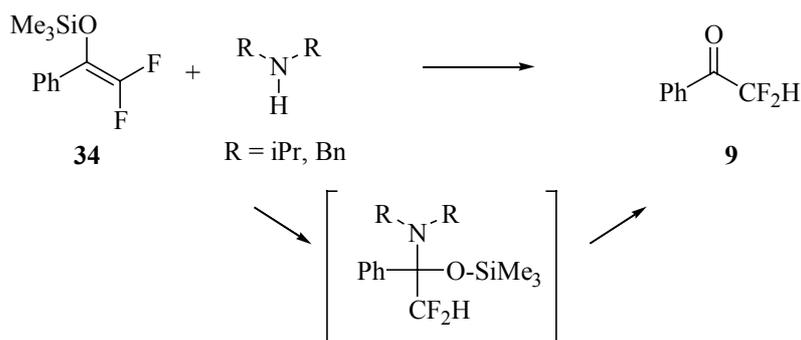
b) Réactivité des amines secondaires

Les amines secondaires étant aussi nucléophiles, deux modes de réactivité sont envisageables (schéma 122) : la réaction d'addition nucléophile (voie a) de l'amine sur le difluoroénoxysilane conduisant à un acétal *N,O*-silylé, et la réaction d'auto-condensation (voie b) déjà observée avec la triéthylamine.

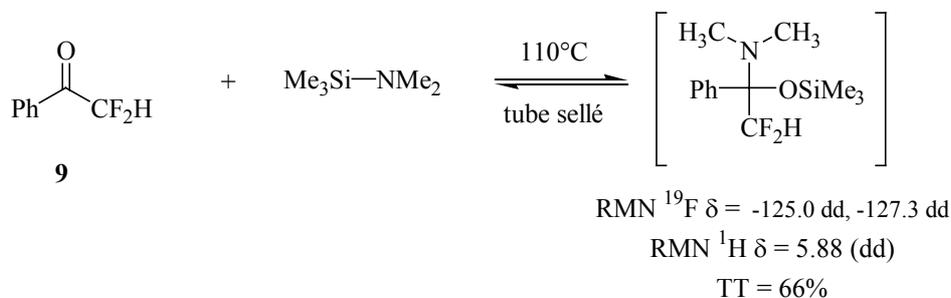
90 - Billac, A. 1996, Rapport de DEA, 'Etude préliminaire de la réactivité électrophile des difluoroénoxysilanes. Réactions avec les amines.', Faculté des Sciences de Reims.



Aucune trace des produits d'auto-condensation n'a été décelée au cours de nos expériences. Cependant, l'unique produit fluoré, caractérisé avec un bon rendement, est la difluoroacétophénone. Ce résultat s'explique par l'instabilité de l'intermédiaire acétalique qui se décompose en cétone et amine (schéma 123).



La caractérisation de l'intermédiaire acétalique a été effectuée par une voie faisant intervenir l'addition de la *N*-triméthylsilyldiméthylamine sur la difluoroacétophénone dans les conditions décrites par Motherwell et coll.^{32c} pour la trifluoroacétophénone (schéma 124).



32c - Motherwell, W.B. ; Storey, L. *Synlett*, **2002**, 646.

Malheureusement, il nous a été impossible d'isoler l'acétal *N,O*-silylé, l'équilibre étant en faveur de la cétone de départ.

c) Réactivité des amines primaires

L'addition du (*R*)-phénylglycinol sur le difluoroénoxysilane **35** a déjà permis la synthèse de l'imine difluorométhylée **39** (schéma 116). L'addition d'amines primaires simples nous a permis de préparer de nouvelles imines difluorométhylées à partir des difluoroénoxysilanes (schéma 125).

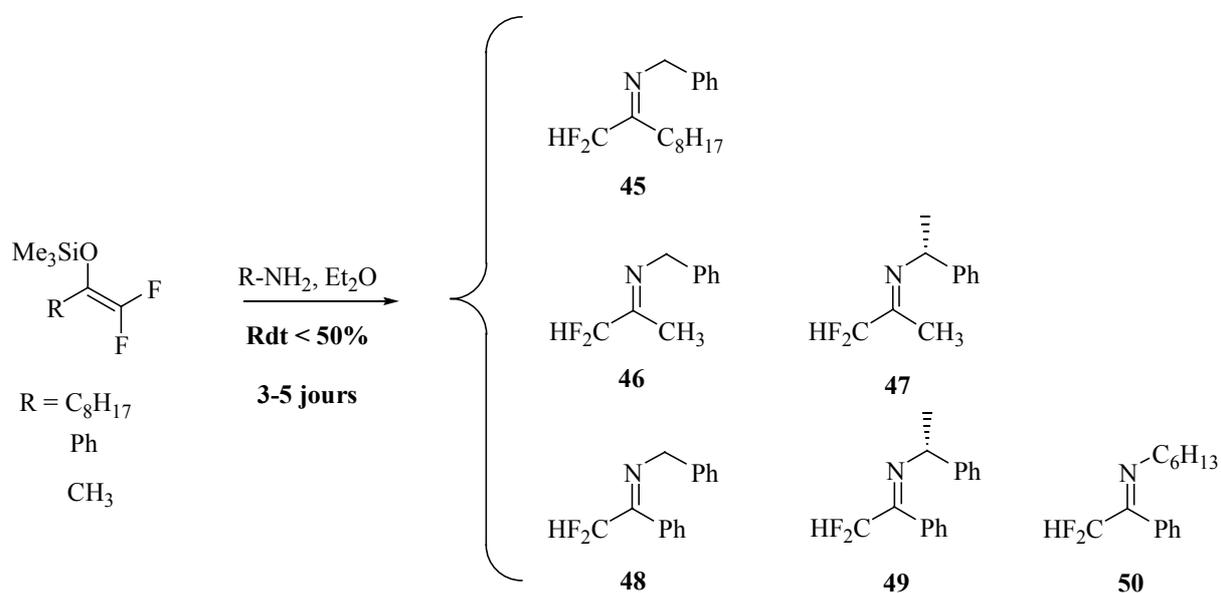


schéma 125.

La réaction est très générale puisque les imines sont obtenues à partir de difluoroénoxysilanes portant un groupement aromatique ou aliphatique. L'addition d'amine ne conduit qu'à une seule configuration de la double liaison pour tous les composés obtenus. En revanche, contrairement à l'addition du (*R*)-phénylglycinol, la cinétique est très lente, jusqu'à 5 jours dans le cas de l'amine chirale pour les imines **47** et **49**.

Comme pour l'imine difluorométhylée **39**, aucune purification des imines n'a été possible, les rendements des réactions ont été calculés par intégration des signaux en spectrométrie RMN ¹⁹F, avec le trifluorotoluène (c = 0.4 mol.L⁻¹) comme étalon interne. Toutes les réactions ont été suivies par RMN et chromatographique gazeuse : l'imine est le seul produit

fluoré des réactions (aucune trace des produits d'auto-condensation), l'amine non consommée étant le seul réactif encore présent dans le brut de réaction.

d) Proposition mécanistique de la synthèse des imines difluorométhylées

Comme les produits d'auto-condensation sont absents des réactions, nous proposons l'attaque directe de l'atome d'azote sur le difluoroénoxysilane pour donner un composé intermédiaire de type zwitterion, qui évolue vers l'acétal *N,O*-silylé (schéma 126).

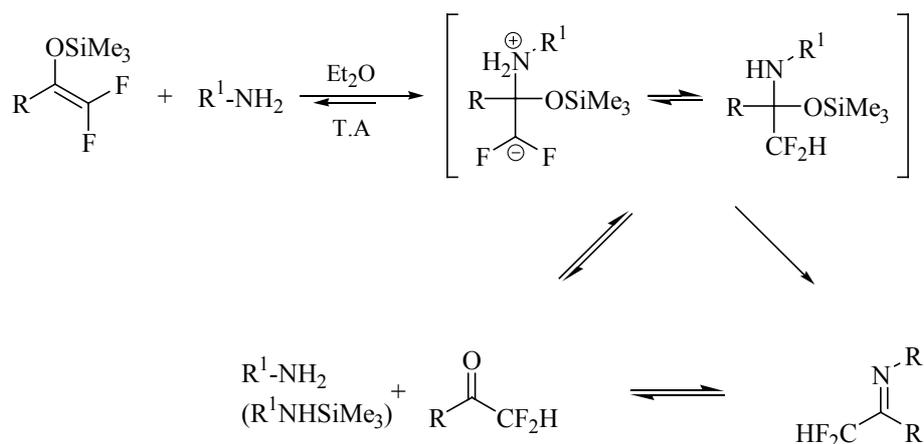


schéma 126.

Les cinétiques des réactions étant lentes, nous supposons que les équilibres entre les espèces et la relative instabilité de l'imine terminale permettent l'hydrolyse du difluoroénoxysilane en cétone, sachant alors que la formation d'une imine à partir des cétones à basse température est très lente. Comme preuve du passage par l'intermédiaire acétalique, l'addition de la benzylamine sur le difluoroénoxysilane **35** dans le THF conduit en six heures à l'acétal **51**, caractérisé par spectrométrie RMN ^{19}F (schéma 127). Cependant, la transformation en imine **46** correspondante nécessite encore trois jours de réaction.

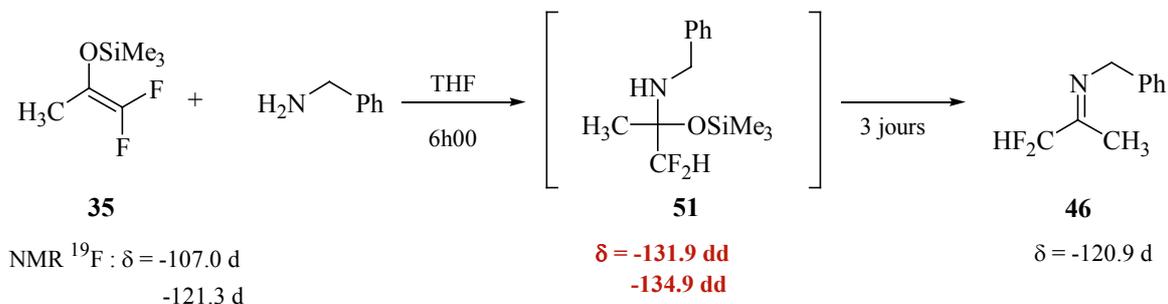


schéma 127.

L'acétal **52**, issu du difluoroénoxysilane **34**, n'a pu être mis directement en évidence par la même réaction, nous avons dû recourir à la méthode décrite par Motherwell (schéma 128). D'après le spectre RMN du fluor, l'acétal **52** est déjà en mélange avec l'imine **48**. Par cette réaction, l'imine **48** est obtenue avec un bon rendement de 86% en 24 heures.

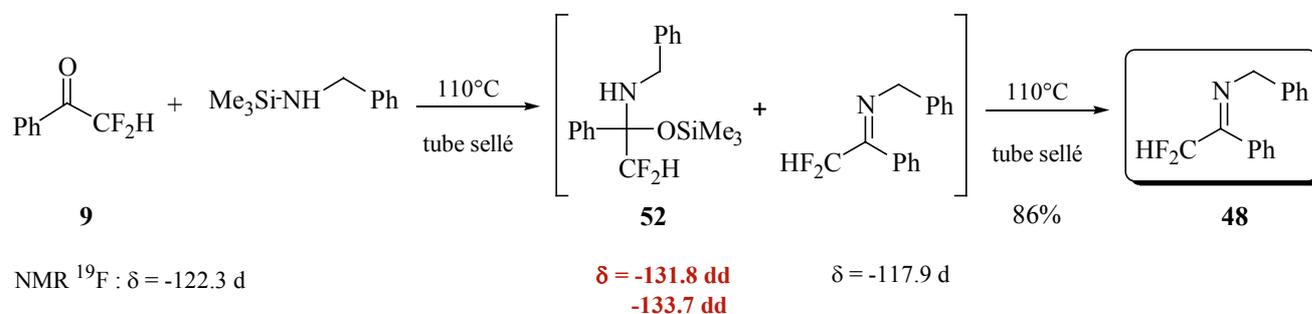


schéma 128.

L'addition d'amine sur la difluoroacétophénone, obtenue par hydrolyse acide du difluoroénoxysilane **34** (schéma 129), nous a permis de préparer en grande quantité avec de bons rendements les imines **48** et **49** (schéma 130). La pureté des imines est suffisante pour les utiliser directement en réaction. Cette préparation est malheureusement limitée aux cétones ayant un point d'ébullition assez élevé.

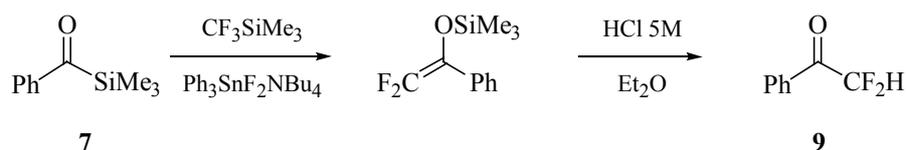


schéma 129.

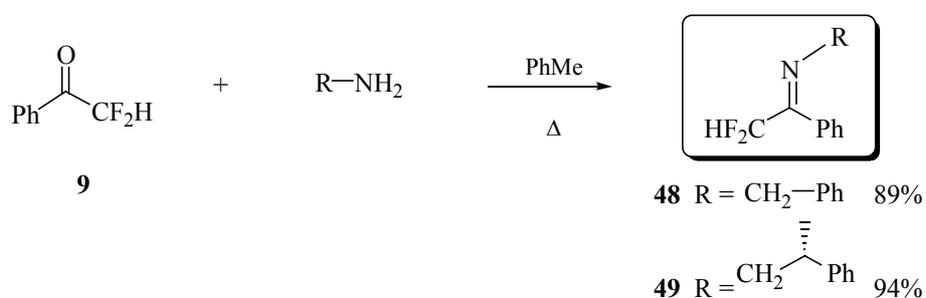


schéma 130.

II 4) Conclusion

En série trifluorométhylée, la synthèse des 1,3-oxazolidines et des imines est réalisée rapidement et efficacement par la condensation respectivement d'un aminoalcool ou d'une amine sur les cétones et aldéhydes trifluorométhylés

La rapport diastéréomérique observé pour les 1,3-oxazolidines trifluorométhylées chirales est déterminé par un contrôle thermodynamique de la réaction. Cependant, ce rapport est modifié en présence de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ comme acide de Lewis. Dans ce cas, un équilibre très rapide a lieu entre les deux oxazolidines diastéréoisomères par le passage par un ion iminium intermédiaire. La réaction de cyclisation de l'iminium dans ce type de condition réactionnelle s'effectue vraisemblablement sous contrôle cinétique.

Une préparation simple des imines trifluorométhylées portant une fonction hydroxyle sur la chaîne chirale est réalisée par ouverture des 1,3-oxazolidines-2-trifluorométhylés avec le LDA comme base. Cette méthode est effectuée à partir d'un mélange des deux oxazolidines diastéréoisomères.

En série difluorométhylée, nous avons préparé et utilisé les difluoroénoxysilanes comme synthons fluorés pour la synthèse des imines et des oxazolidines difluorométhylées. Bien qu'une différence de réactivité soit observée entre les difluoroénoxysilanes aliphatiques et aromatiques, la condensation du (*R*)-phénylglycinol permet de préparer les oxazolidines-2-difluorométhylées. Pour les imines difluorométhylées, leur relative instabilité conduit à des rendements moyens. Cependant, le groupement substituant l'acylsilane étant très variable (chaîne aliphatique, aromatique, ...), de nombreux difluoroénoxysilanes sont alors accessibles en tant qu'équivalents de cétones difluorométhylées.

L'utilisation de ces molécules fluorées s'appuiera sur la chimie récente des iminiums fluorés^{77, 96, 97, 98} (schéma 130), qui ont déjà montré un énorme potentiel pour la synthèse de molécules aminées fluorées.

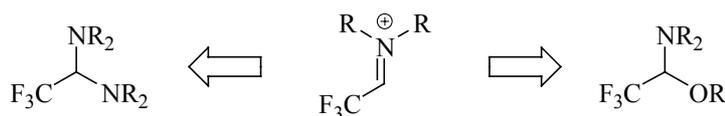


schéma 130.

77 - Takaya, J. ; Kagoshima, H. ; Akiyama, T. *Org. Lett.*, **2000**, 2, 1577.

96 - Fuchigami, T. ; Ichikawa, S. *J. Org. Chem.*, **1994**, 59, 607.

97 - Billard, T., Langlois, J. *J. Org. Chem.*, **2002**, 67, 997.

98 - Xu, Y. ; Dolbier, W.R. *J. Org. Chem.*, **2000**, 65, 2134.

Chapitre III

Synthèse stéréosélective d'amines α - fluoroalkylées

III Synthèse stéréosélective d'amines α -fluoroalkylées

III 1) Synthèses d'amines α -di- et tri-fluorométhylées

Deux modes de préparation ont été envisagés pour la synthèse d'amines fluorées optiquement actives : le premier est basé sur l'isomérisation d'imines α -difluorométhylées par transfert [1,3] de proton, le second est basé sur la réduction par les hydrures métalliques des imines fluorées et des 1,3-oxazolidines-2-fluoroalkylées.

III 1) 1. Réaction de tautomérisation des imines difluorométhylées

Cette méthode mise au point par Soloshonok et coll. permet le transfert du centre chiral des imines *N*-benzyliques trifluorométhylées ou perfluoroalkylées avec une excellente énantiosélectivité (chap I, p 23). Cependant, à notre connaissance, aucun travail n'avait été décrit pour des imines difluorométhylées.

Nous avons d'abord testé cette méthodologie en série achirale à partir de l'imine difluorométhylée **48**. La triéthylamine, utilisée comme base et solvant, permet la synthèse racémique de la 2-difluorométhylbenzylamine **54** en deux étapes (schéma 131).

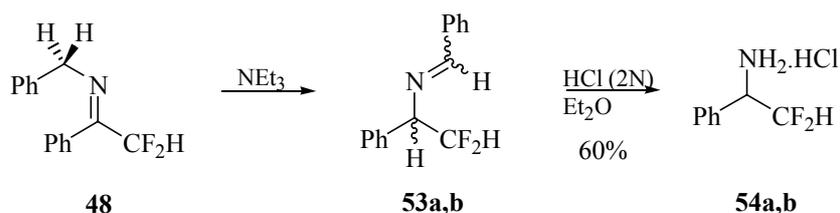


schéma 131.

Bien qu'il soit impossible de purifier les imines **53a,b** par chromatographie sur gel de silice en raison de leur hydrolyse rapide, elles ont été parfaitement caractérisées par spectroscopie RMN, IR et par spectrométrie de masse. Une simple hydrolyse en milieu acide libère la fonction amine.

Pour l'imine difluorométhylée chirale **49**, l'utilisation d'une base organique beaucoup plus forte se révèle nécessaire, comme l'avait observé Soloshonok pour les imines trifluorométhylées. Ainsi, en présence de DBU en quantité stœchiométrique, la conversion de l'imine **49** a lieu. Malheureusement, dans ces conditions, le produit majoritaire de la réaction est l'azadiène **56**, résultant de la déhydrofluoruration du carbanion intermédiaire (schéma 132).

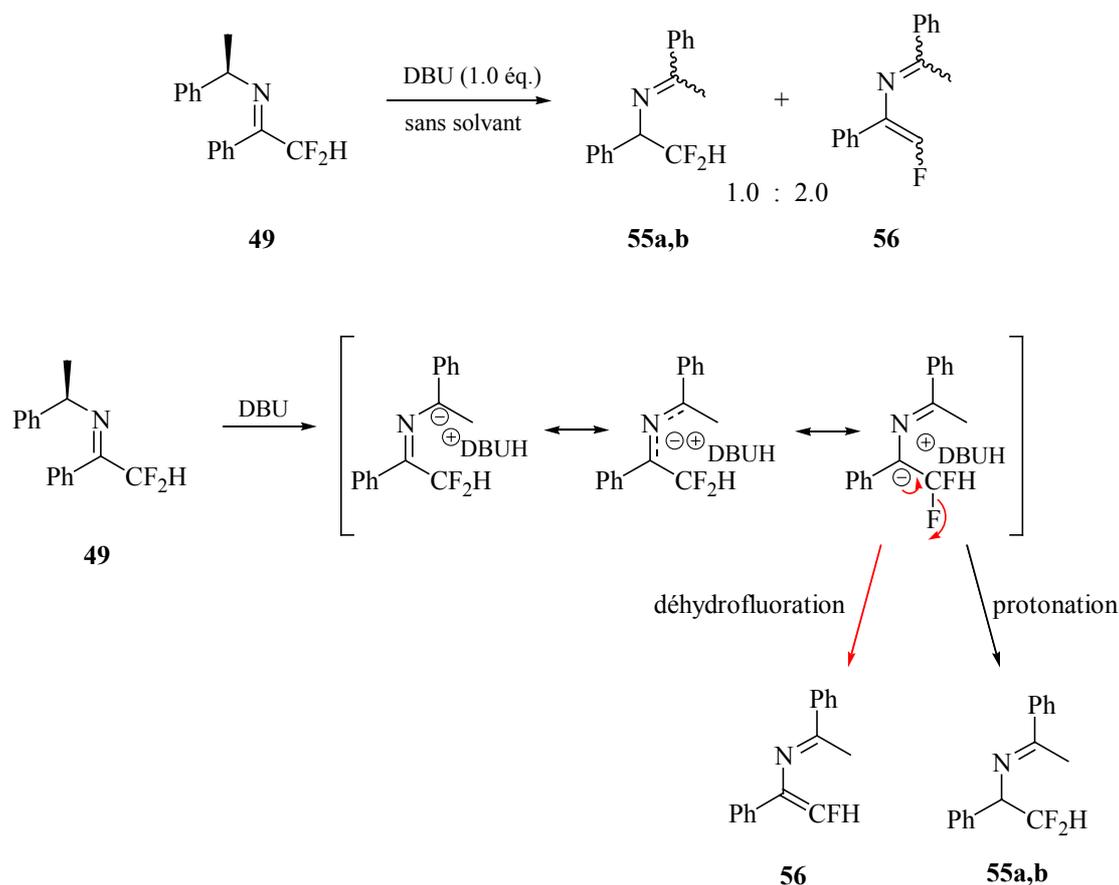


schéma 132.

Une chromatographie sur plaque de silice nous a permis d'isoler une petite quantité d'azadiène **56**, et de le caractériser.

La réaction est beaucoup plus lente lorsqu'elle est effectuée dans un solvant, polaire ou peu polaire, mais le rapport molaire des composés **55** et **56** ne change pas. Même avec une quantité catalytique de DBU, l'azadiène **56** est formé majoritairement, ce qui indique que la réaction de déhydrofluoruration et de protonation sont en compétition. Un suivi par RMN ^{19}F de la réaction

semble confirmer cette hypothèse, puisque les deux composés **55** et **56** se forment en même temps et dans des proportions qui reste constante au cours du temps.

En présence de deux équivalents de DBU, seul l'azadiène **56** est formé. Ce phénomène peut être expliqué par la transformation des imines **55** en diène **56** (schéma 133).

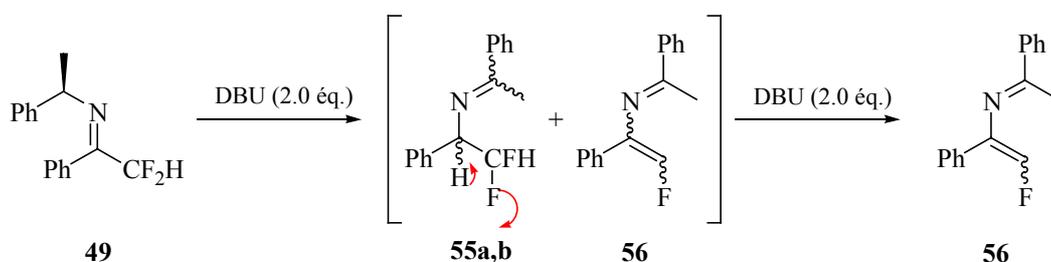


schéma 133.

En effet, le nouveau centre chiral porte un proton plus acide, et comme l'énergie de la liaison C-F d'un groupement difluorométhyle est plus faible que celle d'un groupement trifluorométhyle, l'élimination d'un ion fluorure est plus facile.

Nous espérons éviter cette déhydrofluoruration en utilisant une base un peu plus faible. Malheureusement, ni la quinuclidine, ni le DABCO en large excès n'ont permis la conversion de l'imine **49** (schéma 134).

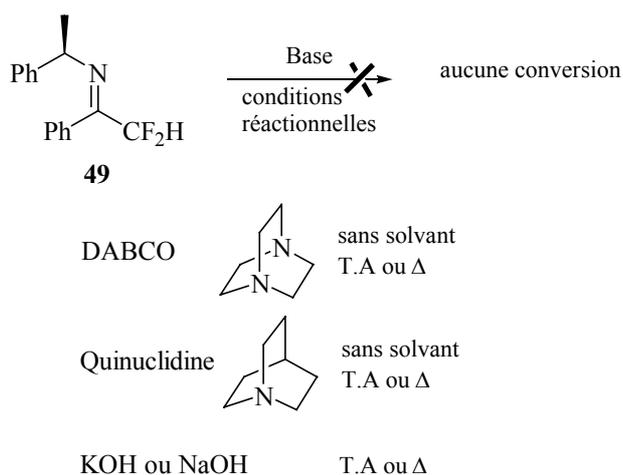


schéma 134.

Ces constatations sont surprenantes, puisque l'équipe de Soloshnok utilisait avec efficacité le DABCO.⁸⁷ Les bases inorganiques du type potasse ou soude ont également été inefficaces, même dans des conditions réactionnelles plus dures.

Pour la série aliphatique, à partir de l'imine difluorométhylée **39**, une base organique forte comme le DBU provoque la conversion de l'imine en oxazolidines correspondantes **41a,b** dans un rapport équimolaire (schéma 135).

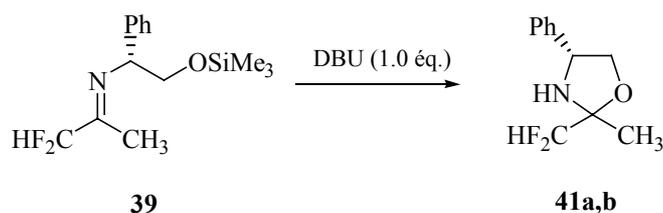


schéma 135.

Cependant, aucune isomérisation n'a été observée. Théoriquement, la formation des oxazolidines **41a,b** nécessite une source protique pour obtenir l'amine sous forme NH. Comme le temps de réaction est long, nous supposons que le milieu réactionnel n'était plus suffisamment anhydre.

La préparation des amines α -fluoroalkylées par la méthode du transfert [1,3] de proton ne semble pas généralisable à la série difluorométhylée. La réaction prépondérante, dans ce cas, est une réaction de déhydrofluoruration, ce qui illustre bien le caractère nucléofuge supérieur des atomes de fluor d'un groupement difluorométhyle par rapport à un groupement trifluorométhyle.

III 1) 2. Réduction des imines difluorométhylées

La réduction de l'imine difluorométhylée **49** par les hydrures d'aluminium permet la synthèse des deux amines diastéréomères **57a** et **57b** avec un rendement correct de 60% et un excès diastéréoisomérique de 60%, semblable à celui obtenu par Pirkle et coll.³⁶ en série trifluorométhylée (schéma 136). Malheureusement, la séparation des deux diastéréoisomères

87 - Soloshnok, V.A. ; Ono, T. *J. Org. Chem.*, **1997**, 62, 3030.

36 - Pirkle, W.H. ; Hauske, J.R. *J. Org. Chem.*, **1977**, 42, 2436.

est difficile et la déprotection de l'atome d'azote semble délicate, à cause de la présence de deux positions benzyliques.

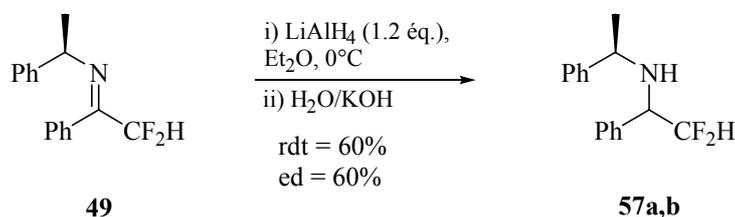


schéma 136.

Nous avons alors voulu vérifier si la présence d'un atome d'oxygène sur la chaîne chirale pouvait augmenter la stéréosélectivité via une complexation. L'imine difluorométhylée **39** a été traitée par LiAlH₄ dans les mêmes conditions réactionnelles (schéma 137).

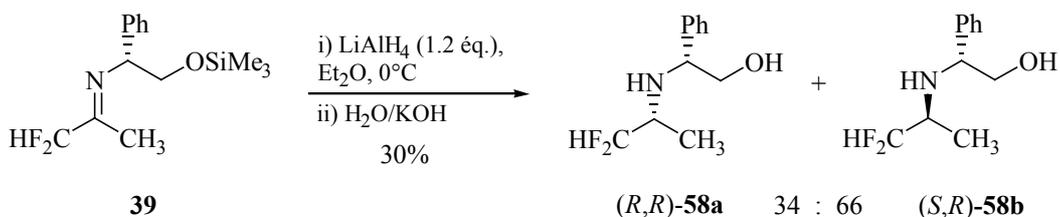


schéma 137.

Cependant, la réduction de l'imine **39** conduit aux deux amines diastéréoisomères **58a** et **58b** avec un rendement médiocre et une faible stéréosélectivité. Nous avons donc décidé d'utiliser les 1,3-oxazolidines comme synthons pour la réduction.

III 1) 3. Réduction des oxazolidines-2-trifluorométhylées

Mikami et coll.³⁷ ont montré tout le potentiel des oxazolidines trifluorométhylées pour la préparation des amines trifluorométhylées optiquement actives, par réduction hautement stéréosélective avec LiAlH₄ (schéma 25, chap.I).

37 - Ishii, A. ; Miyamoto, F. ; Higashiyama, K. ; Mikami, K. *Chem. Lett.*, **1998**, 119.

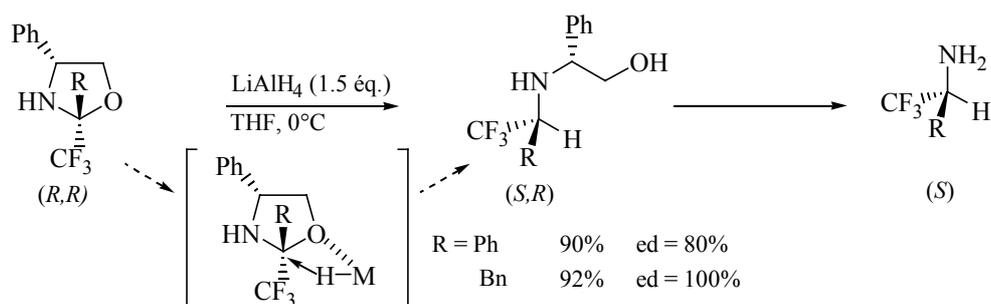


schéma 25.

Cette réaction a été décrite uniquement pour des substituants aromatiques (phényle et benzyle) en position 2 sur l'oxazolidine. Nous avons donc vérifié si une bonne stéréosélectivité pouvait être obtenue avec des substituants aliphatiques. A priori, le modèle proposé par Mikami semble compatible avec ce type de groupement.

En effet, la réduction de l'oxazolidine énantio pure **21a**, dans les conditions exposées par Mikami et coll., est complètement stéréosélective (schéma 138). Aucune trace du diastéréoisomère (*R,S*)-**59b** n'a été décelée.

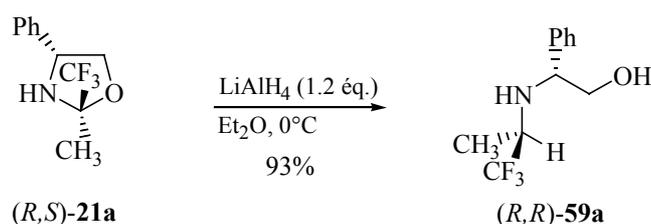


schéma 138.

La configuration absolue du nouveau carbone asymétrique a été déterminée par la préparation de la (*R*)-(+)-2,2,2-trifluoroisopropylamine et comparaison de son pouvoir rotatoire spécifique avec celui reporté dans la littérature (schéma 139).⁴⁵

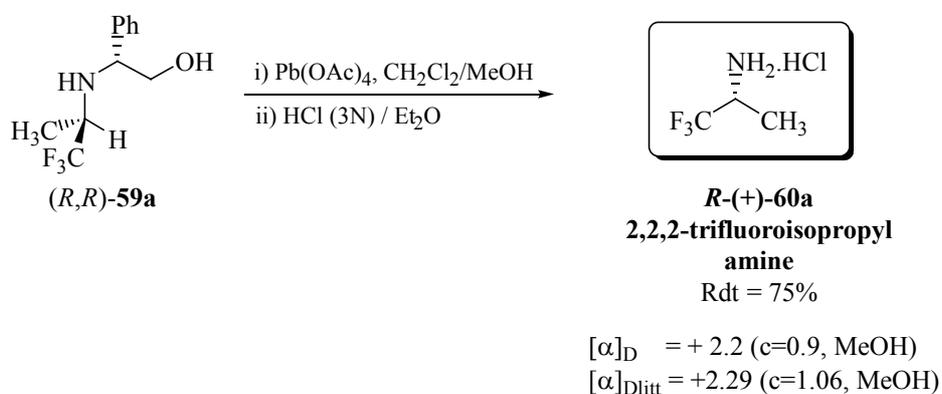
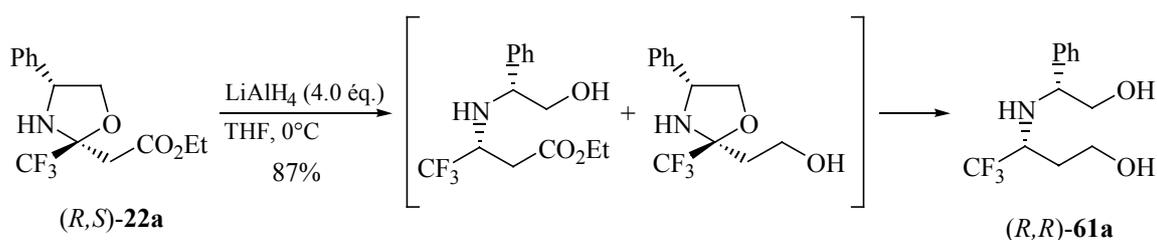


schéma 139.

En présence de tétraacétate de plomb, la liaison carbone-azote est régiospécifiquement oxydée du côté de la chaîne aminoalcool chiral, pour former une imine intermédiaire. Après un traitement en milieu basique, les dérivés de plomb sont filtrés et l'hydrolyse de l'imine s'effectue en milieu acide. Les sous-produits organiques se retrouvant dans la phase étherée, l'amine chirale est récupérée sous forme de chlorhydrate en phase aqueuse. Elle présente un pouvoir rotatoire conforme à celui indiqué dans la littérature, confirmant une rétention de configuration pour la substitution par l'hydrure.

De la même manière, la réduction de l'oxazolidine **22a** conduit uniquement à l'aminodiol **61a**. Un excès de réducteur est nécessaire, la réduction de l'oxazolidine se déroulant en même temps que celle de la fonction ester. Un suivi de la réaction par RMN ^{13}C et ^{19}F a mis en évidence la coexistence des deux intermédiaires de réduction (schéma 140).



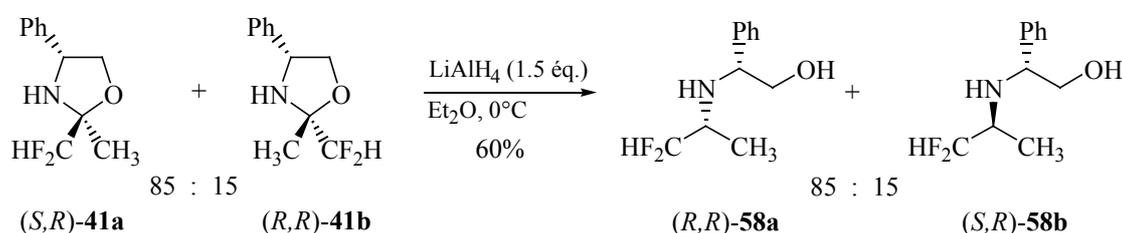
La réduction de l'oxazolidine **22a** a lieu avec rétention de configuration. La configuration absolue (*R*) de l'aminoalcool **61** a été vérifiée à posteriori (chap. V, schéma 270).

La réduction des 1,3-oxazolidines-2-trifluorométhylées est hautement stéréosélective pour des substituants de type aromatique en position 2, et elle est totalement stéréosélective pour les substituants aliphatiques simples ou fonctionnalisés. Nous espérons qu'il en serait de même pour les 1,3-oxazolidines-2-difluorométhylées.

III 1) 4. Réduction des oxazolidines difluorométhylées

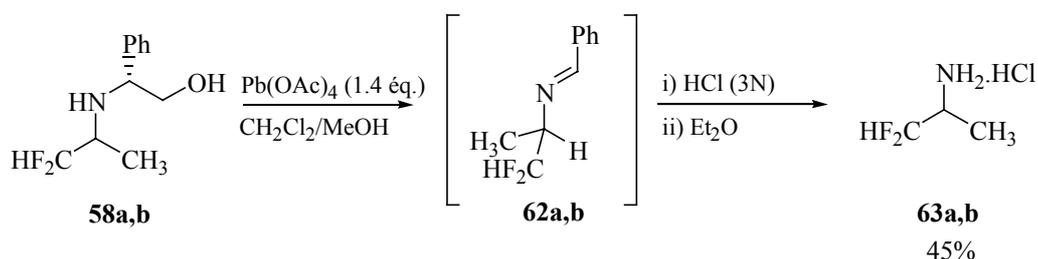
a) Synthèse de la *R*-(+)-2,2-difluoroisopropylamine

Pour vérifier la stéréosélectivité et la faisabilité de la réaction de réduction par LiAlH_4 pour un groupement difluorométhyle, le mélange des oxazolidines difluorométhylées **41a** et **41b** a été soumis aux mêmes conditions réactionnelles. Les deux amines diastéréoisomères **58a** et **58b** sont préparées avec un bon rendement, et avec un rapport diastéréoisomérique identique à celui des oxazolidines de départ (schéma 141).



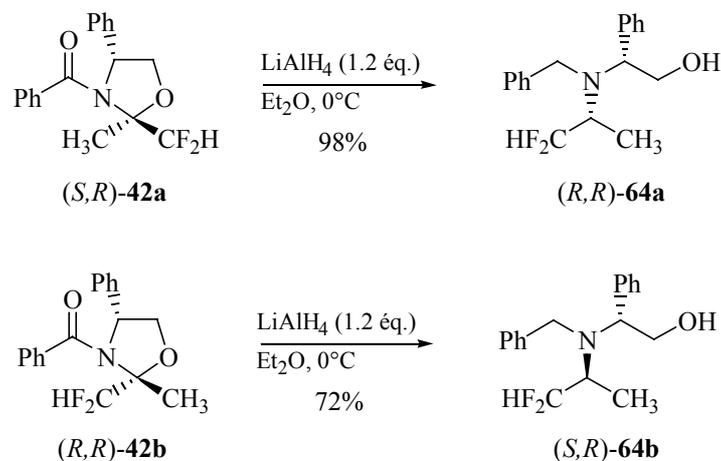
La réaction de réduction des oxazolidines difluorométhylées est donc complètement stéréosélective et une rétention de configuration est à fortiori envisagée.

Malheureusement, les deux amines diastéréoisomères **58a** et **58b** ne sont pas séparables par chromatographie sur gel de silice. Cependant, une synthèse non racémique de la 2,2-difluoroisopropylamine sous forme de chlorhydrate **63a,b** est alors effectuée par oxydation au tétraacétate de plomb, puis hydrolyse acide des imines intermédiaires **62a,b** (schéma 142).

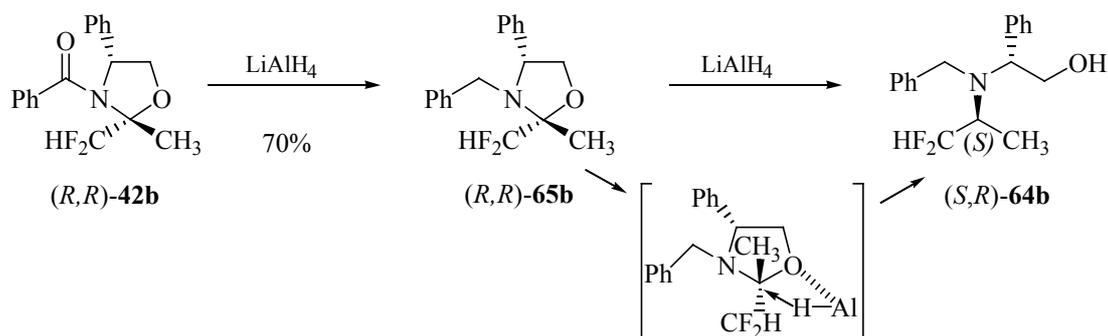


La préparation des deux amines **63a** et **63b** sous forme énantiopure a été réalisée à partir des oxazolidines *N*-benzoylées **42a** et **42b**, qui sont facilement séparées par chromatographie sur gel de silice. La réduction par LiAlH_4 de chacune de ces oxazolidines conduit

stéréosélectivement aux amines *N*-benzylées **64a** et **64b** avec de très bons rendements (schéma 143).



Nous avons également isolé l'oxazolidine *N*-benzylée **65b** comme intermédiaire de la réaction de réduction (schéma 144).



La réduction du carbonyle du groupement amide génère la nouvelle oxazolidine *N*-benzylée **65b**, qui est elle-même réduite par les hydrures comme précédemment pour donner l'amine *N*-benzylée **64b** de configuration (*S,R*).

La *R*-(+)-2,2-difluoroisopropylamine **63a** est alors obtenue énantiomériquement pure par l'hydrogénolyse simultanée des deux groupements benzyliques de l'amine **64a**. La récupération du produit final est réalisée par extraction de l'amine sous forme de chlorhydrate (schéma 145).

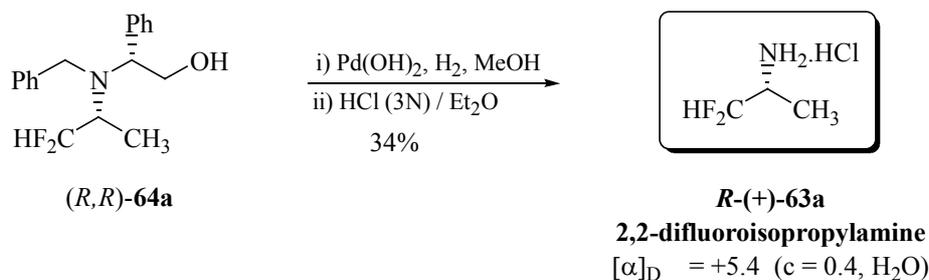


schéma 145.

b) Synthèse de la (*R*)-(-) et (*S*)-(+)-2,2-difluoro-1-phényléthylamine

La réduction des oxazolidines **38a** et **38b** par LiAlH_4 , dans les mêmes conditions réactionnelles, conduit aux amines correspondantes **66a** et **66b** avec une stéréosélectivité totale (schéma 146). Comme pour les analogues trifluorométhylés, nous postulons une rétention de configuration.

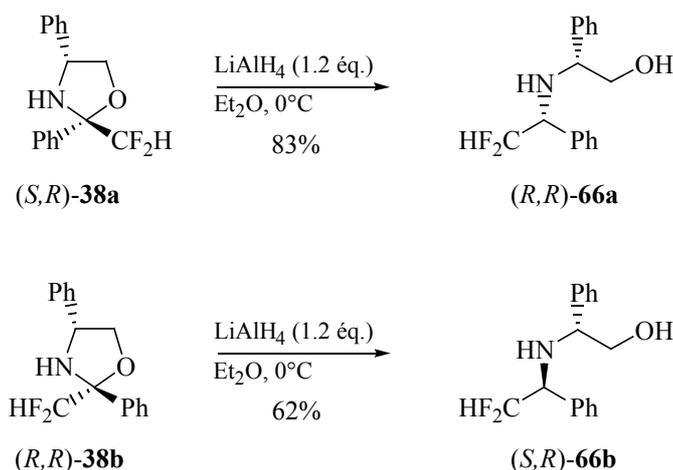
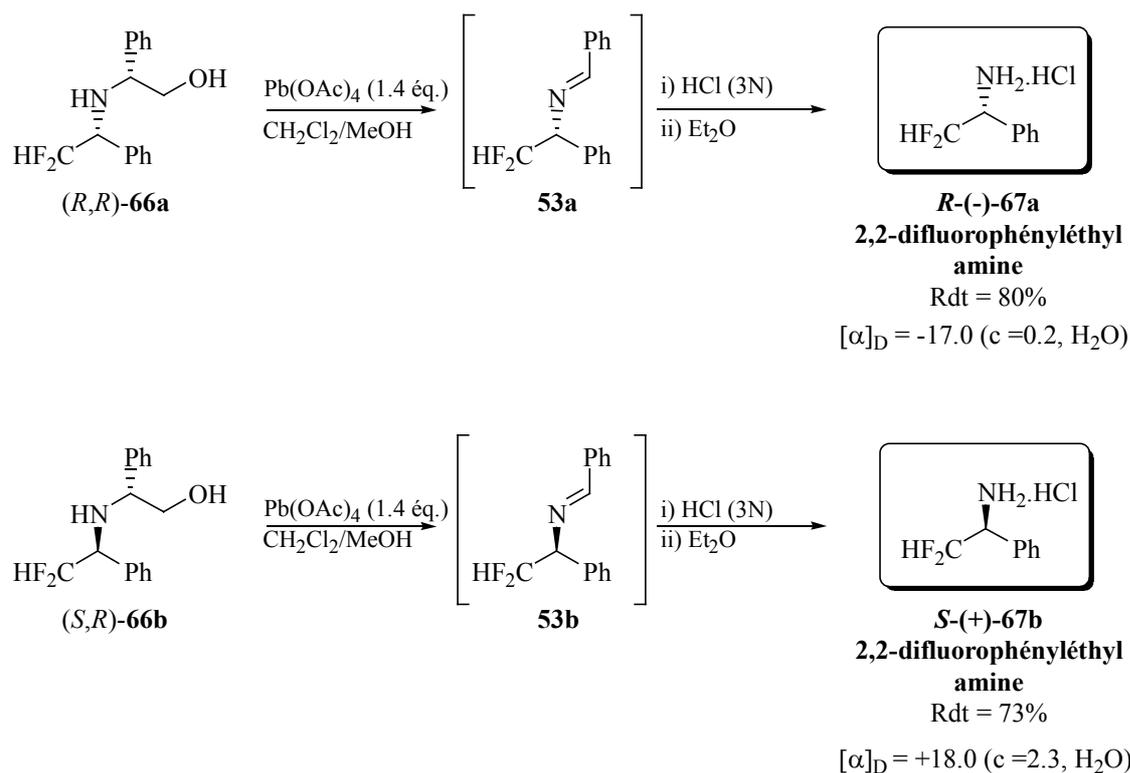


schéma 146.

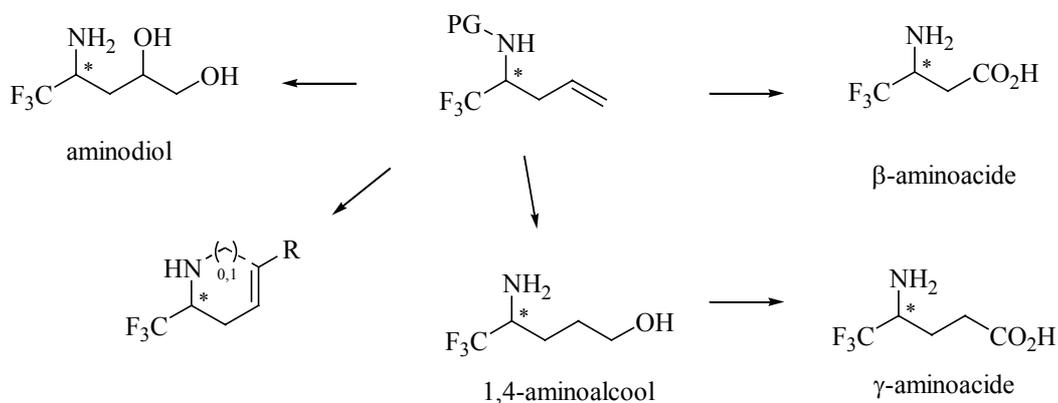
En présence de tétraacétate de plomb, les imines difluorométhylées **53a** et **53b** sont formées. Une hydrolyse en milieu acide permet d'obtenir chacun des deux énantiomères **67a** et **67b** de la 2,2-difluoro-1-phényléthylamine sous forme de chlorhydrate (schéma 147). La mesure du pouvoir rotatoire spécifique des amines **67a** et **67b** a permis de confirmer la relation d'énantiométrie entre elles.



sch\u00e9ma 147.

III 2) Synth\u00e8se st\u00e9ros\u00e9lective d'amines homoallyliques trifluorom\u00e9thyl\u00e9es

Le groupement allyle est tr\u00e8s int\u00e9ressant en synth\u00e8se organique, car il permet de nombreux am\u00e9nagements fonctionnels (sch\u00e9ma 148).



sch\u00e9ma 148.

La dihydroxylation de la double liaison conduirait aux aminodiols correspondants. De même, la transformation de la double liaison en fonction hydroxyle primaire par hydroboration pourrait conduire aux 1,4-aminoalcools, précurseurs des γ -aminoacides. L'oxydation directe de la double liaison permet l'accès aux β -aminoacides.⁶⁵ Le développement important des réactions de métathèse permet d'exploiter de nouvelles perspectives aussi bien pour des molécules linéaires que cycliques.^{99, 100}

III 2) 1. bibliographie

Dès 1989, Fuchigami et coll.¹⁰¹ avaient préparé des amines homoallyliques par addition d'allyltriméthylsilane sur un hémiaminal trifluorométhylé en présence de TiCl_4 à basse température (schéma 149).

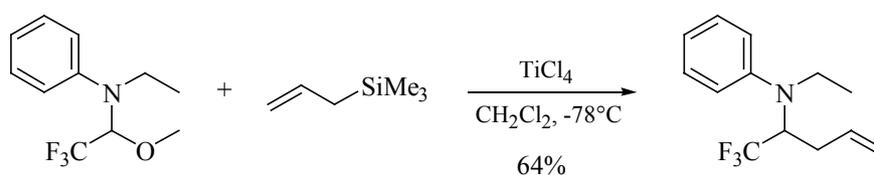


schéma 149.

A partir d'un acétal N,O -silylé, Langlois et Billard ont également obtenu des amines homoallyliques en utilisant l'allyltriméthylsilane comme nucléophile, au reflux du dichlorométhane en présence de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (schéma 150).⁹⁷

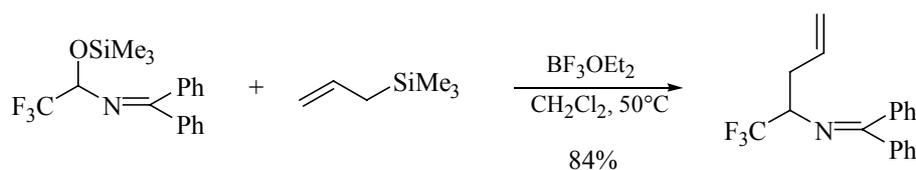


schéma 150.

Nous pouvons constater la très bonne régiospécificité de la réaction, puisque l'attaque de l'allyltriméthylsilane a lieu sur le carbone acétalique porteur du groupement

65 - Funabiki, K. ; Nagamori, M. ; Matsui, M. *J. Fluorine Chem.* **2004**, *125*, 1347.

99 - Gille, S. ; Ferry, A. ; Billard, T. ; Langlois, B. *J. Org. Chem.*, **2003**, *68*, 8932.

100 - Osipov, S.N. ; Artyushin, O.I. ; Kolomiets, A.F. ; Bruneau, C. ; Pichet, M. ; Dixneuf, P.H. *Eur. J. Org. Chem.*, **2001**, 3891.

101 - Fuchigami, T. ; Ichikawa, S. ; Konno, A. *Chem. Lett.*, **1989**, 1987.

97 - Billard, T. ; Langlois, B. *J. Org. Chem.*, **2002**, *67*, 997.

trifluorométhyle et non pas sur l'imine. La présence de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ comme acide de Lewis semble nécessaire pour activer l'acétal et favoriser le départ du groupement oxygéné.

L'addition d'allyltriméthylsilane sur des N,N -acétals trifluorométhylés a également permis à Dolbier et Xu la synthèse racémique d'amines homoallyliques trifluorométhylées (schéma 151).⁹⁸

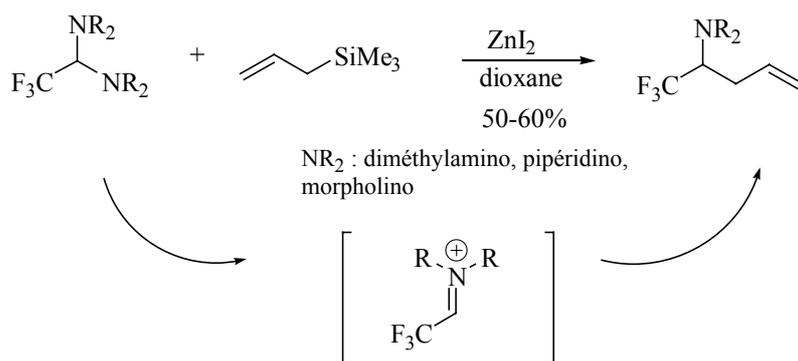


schéma 151.

ZnI_2 joue le rôle d'acide de Lewis, ce qui transforme le N,N -acétal en un iminium réactif, capable de subir l'attaque de l'allyltriméthylsilane.

Par voie organométallique, Fuchigami et coll.¹⁰² avaient réalisé l'addition d'allylmagnésien sur une trifluorosulfénimine, préparée *in situ* par électrooxydation d'amine tertiaire trifluorométhylée (schéma 152).

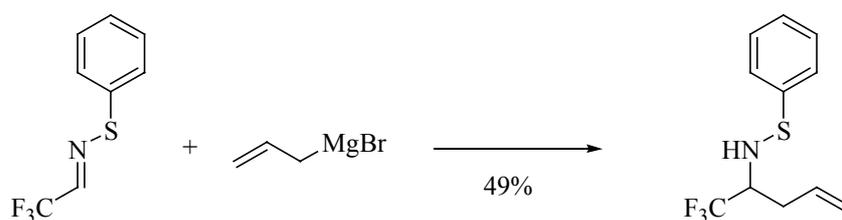


schéma 152.

Un meilleur résultat a été obtenu par Burger et coll.¹⁰³ par la réaction du même réactif de Grignard avec la chlorotrifluoroéthylamine N -benzoylée (schéma 153).

98 - Xu, Y. ; Dolbier, W.R. *J. Org. Chem.*, **2000**, 65, 2134.

102 - Fuchigami, T. ; Ichikawa, S. ; Konno, A. *Chem. Lett.*, **1992**, 2405.

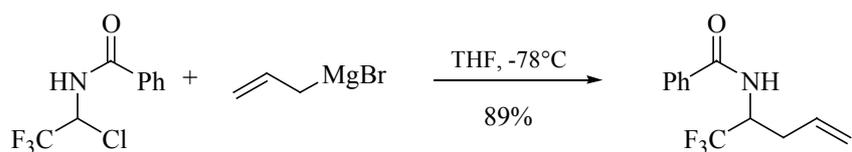


schéma 153.

III 2) 2. Réaction d'allylation sur les oxazolidines dérivées du fluoral

L'addition de l'allyltriméthylsilane sur les oxazolidines **10a,b** et **15a,b** requiert la présence d'un acide de Lewis, tel que $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ pour activer l'oxazolidine (schéma 154). l'excès diastéréomérique est meilleur à partir des oxazolidines **15a,b** avec une copule chirale du type éphédrine, comme cela a été aussi rapporté par Langlois et Billard ⁹⁷ (ed = 90%, Rdt = 35%). Les oxazolidines **10a,b**, avec une copule chirale de type (*R*)-phénylglycinol, conduisent à un excès diastéréomérique de seulement 40%.

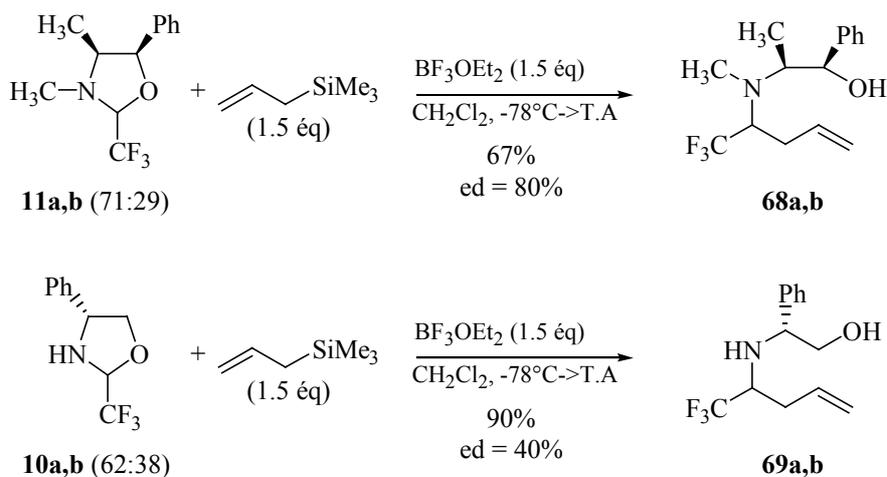


schéma 154.

Dans les deux cas, l'excès diastéréomérique est différent de celui des oxazolidines de départ, ce qui indique bien que l'attaque du nucléophile se déroule sur les iminiums intermédiaires, générés rapidement par la présence d'acide de Lewis (schéma 155).

103 - Sergeeva, N. ; Golubev, A.S. ; Hennig, L. ; Burger, K. *Synthesis*, **2000**, 17, 2579.

97 - Billard, T. ; Langlois, B. *J. Org. Chem.*, **2002**, 67, 997.

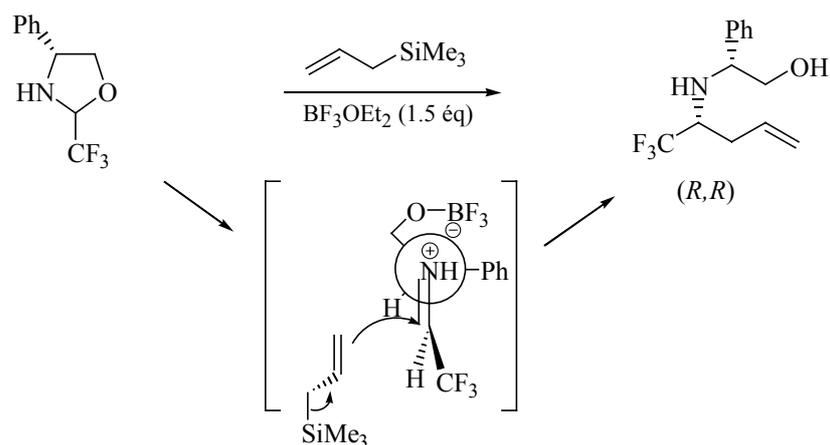


schéma 155.

La stéréosélectivité peut être expliquée par un modèle de type Felkin-Ahn, avec une interaction électrostatique qui pourrait favoriser une conformation particulière de l'iminium. Selon ce modèle, le diastéréoisomère (*R,R*) devrait être majoritaire.

La réaction d'allylation a également été étendue aux oxazolidines **18a,b** et **21a**, possédant un carbone quaternaire en position 2. Seules les amines homoallyliques issues de l'oxazolidines **21a** ont pu être synthétisées (schéma 156), les oxazolidines **18a,b** se dégradant en présence de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (chap II, schéma 93) avant l'attaque de l'allyltriméthylsilane.

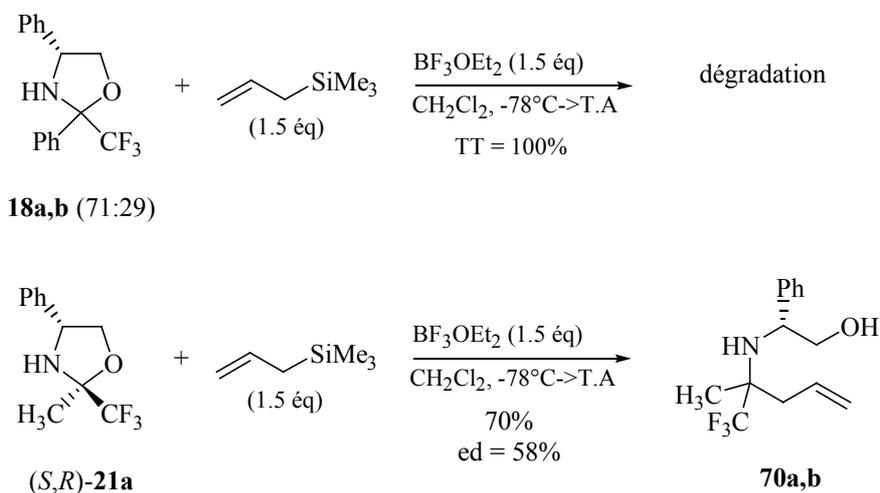


schéma 156.

Les deux amines diastéréoisomères **70a** et **70b** sont aisément séparées par chromatographie sur gel de silice, ce qui permet de disposer des deux amines énantio-pures pour les transformations ultérieures de la double liaison.

III 3) Synthèse stéréosélective d'amines propargyliques trifluorométhylées

Comme pour la double liaison, la fonctionnalisation d'une triple liaison C-C permettrait de préparer de nouveaux composés (schéma 157). La réduction de la triple liaison pourrait fournir les amines énantiopures correspondantes. Les β -aminoacides énantiopurs seraient également accessibles à partir des amines propargyliques.

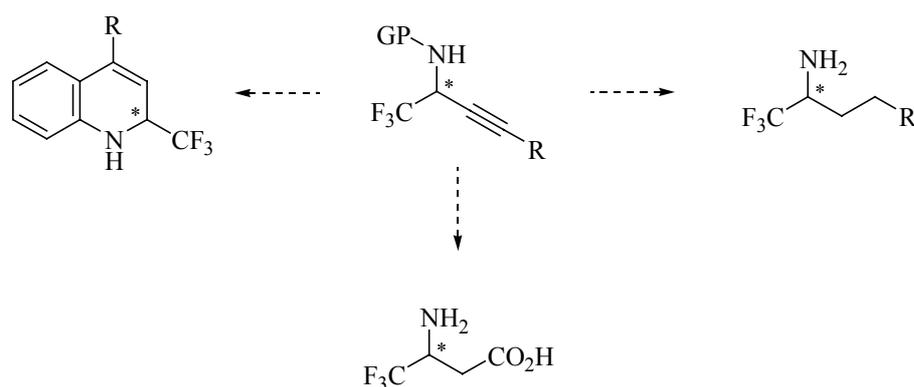


schéma 157.

Selon le choix du substituant R, d'autres transformations seraient possibles, comme la synthèse d'hétérocycles via des réactions de Diels-Alder, de Friedel-Craft (GP = Ph)⁹⁶ ou de métathèse.

III 3) 1. Bibliographie

A part l'addition de dérivés organométalliques sur des imines,^{47, 104} il existe très peu de publications concernant la synthèse d'amines propargyliques trifluorométhylées.

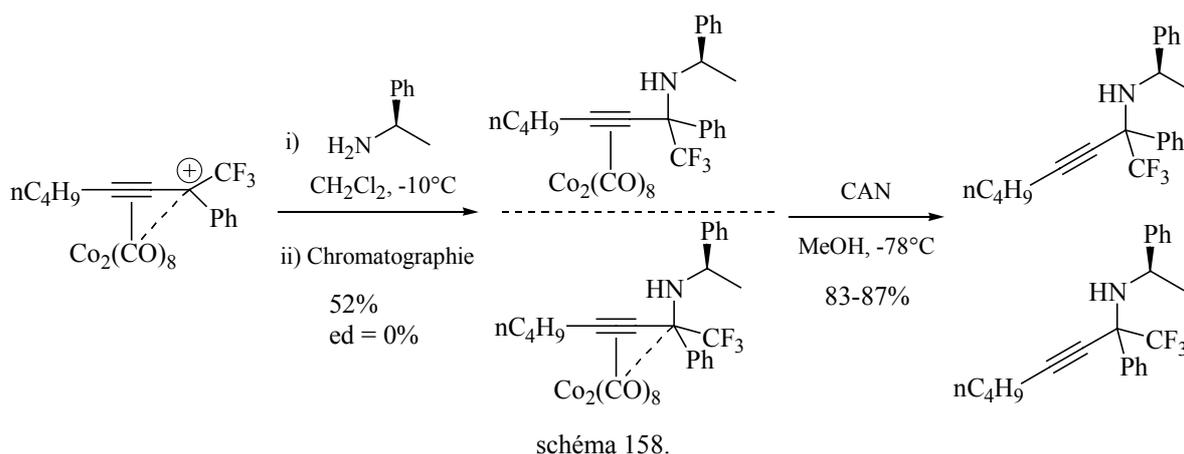
A l'inverse, l'addition de la (*S*)- α -méthylbenzylamine sur un ion propargylium α -trifluorométhylé,¹⁰⁵ formé par complexation d'un dérivé acétylénique trifluorométhylé avec un cluster de cobalt, conduit à la formation de deux amines propargyliques diastéréoisomères (schéma 158).

96 - Fuchigami, T. ; Ichikawa, S. *J. Org. Chem.*, **1994**, 59, 607.

47 - Kauffman, G.S. ; Harris, G.D. ; Dorow, R.L. ; Stone, B.R.P. ; Parsons, R.L. ; Pesti, J.A. ; Magnus, N.A. ; Fortunak, J.M. ; Confalone, P.N. ; Nugent, W.A. *Org. Lett.*, **2000**, 2, 3119.

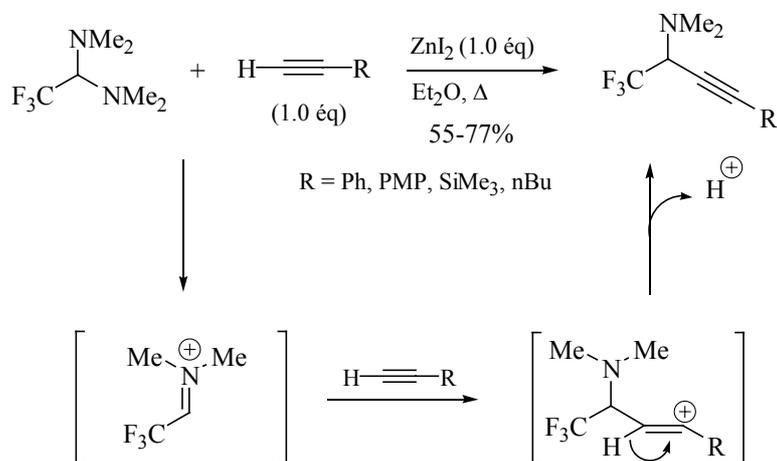
104 - Burger, K. ; Sewald, N. *Synthesis*, **1990**, 2, 115.

105 - Amouri, H. ; Bégué, J.P. ; Chenoufi, A. ; Bonnet-Delpon, D. ; Gruselle, M. ; Malézieux, B. *Org. Lett.*, **2000**, 2, 807.



Fort heureusement, une séparation des deux diastéréomères est possible dans ce cas. La décomplexation du cobalt est effectuée par addition de CAN à basse température. C'est le seul exemple de ce type dans la littérature.

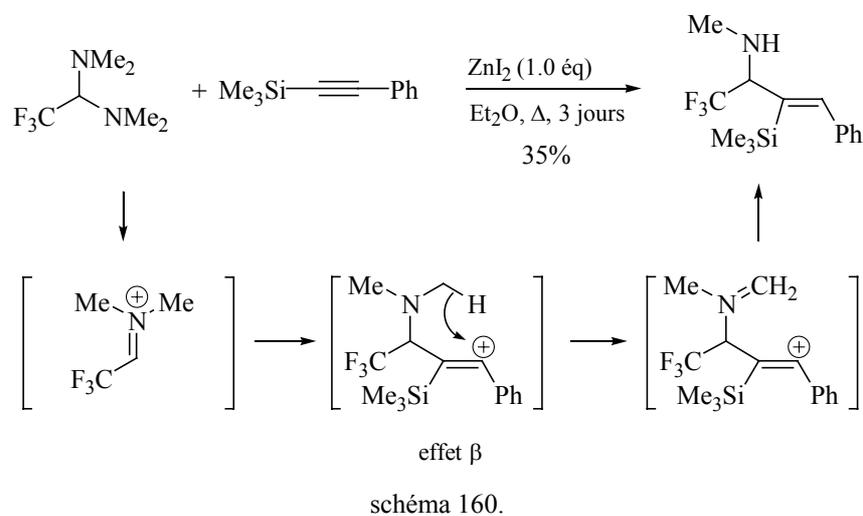
L'addition de composés acétyléniques vrais, sans avoir recours au passage par des organométalliques, est possible sur des *N,N*-acétals trifluorométhylés.⁹⁸ La réaction est effectuée au reflux de l'éther en présence de diiodure de zinc, pour activer l'acétal sous forme d'ion iminium (schéma 159).



Le mécanisme de formation des amines propargyliques est semblable à celui d'une éné-réaction. Conformément au mécanisme des auteurs, l'addition du diphenylacétylène sur l'acétal ne se produit pas. Par contre, l'utilisation du triméthylsilylphénylacétylène permet la

98 - Xu, Y. ; Dolbier, W.R. *J. Org. Chem.*, **2000**, 65, 2134.

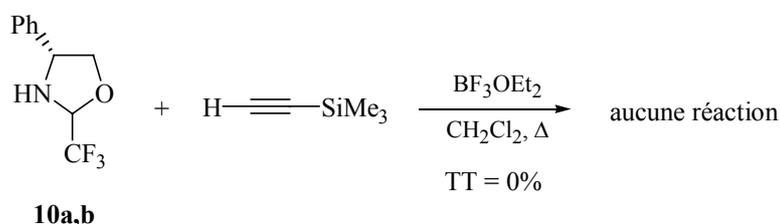
préparation d'une amine allylique par le transfert d'hydrure d'un des deux groupements méthyles de l'azote (schéma 160).



La régiosélectivité de l'addition du dérivé acétylénique s'explique par l'effet β du silicium, stabilisant le carbocation, en position benzylique. Il était donc encourageant de comparer ces résultats avec ceux de l'addition de dérivés acétyléniques silylés sur les oxazolidines trifluorométhylées.

III 3) 2. Synthèse d'amines propargyliques α-trifluorométhylés

Contre toute attente, aucune addition du triméthylsilylacétylène n'est observée en présence de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, même au reflux du dichlorométhane comme solvant (schéma 161). Les oxazolidines **10a,b** sont intégralement récupérées:



En revanche, les deux amines propargyliques diastéréoisomères **71a** et **71b** sont synthétisées avec un bon rendement, par addition du bis-triméthylsilylacétylène sur les oxazolidines **10a,b** en présence de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (schéma 162). Dans ces conditions réactionnelles difficiles (reflux du dichlorométhane pendant 4 jours), un excès diastéréoisomérique de 58% est obtenu.

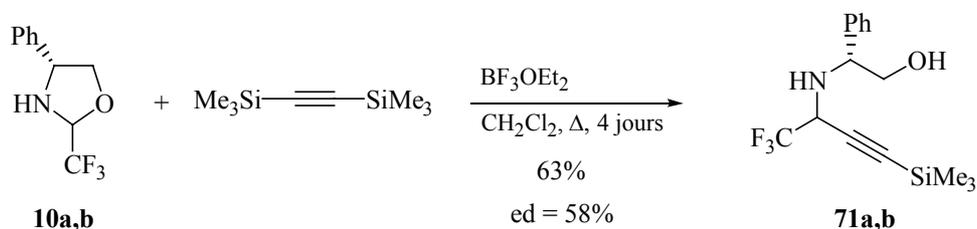
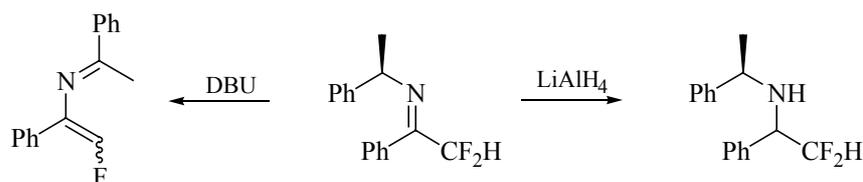


schéma 162.

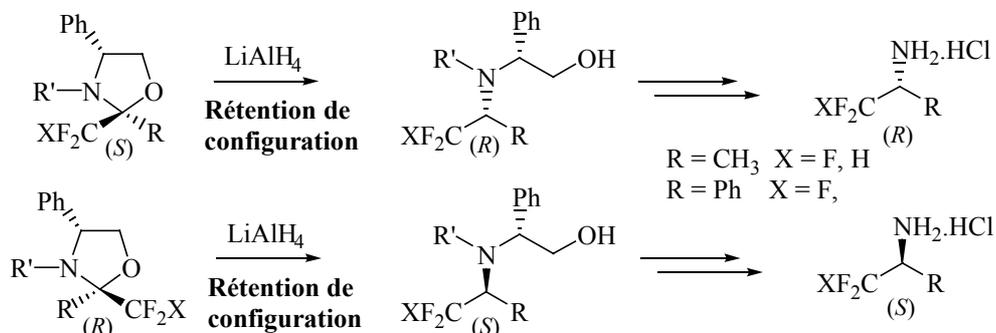
La présence de deux groupements silylés exalte la nucléophilie du carbone acétylénique, qui peut alors attaquer les oxazolidines **10a,b**. Aucune trace d'amine allylique, issue d'un transfert d'hydruire n'a été détectée par spectroscopie RMN. Cependant, la répétition des résultats s'est avérée difficile, l'excès diastéréoisomérique variant fréquemment. Compte tenu de ces problèmes, nous n'avons pas poursuivi la synthèse stéréosélective des amines propargyliques trifluorométhylées avec d'autres oxazolidines.

III 4) Conclusion

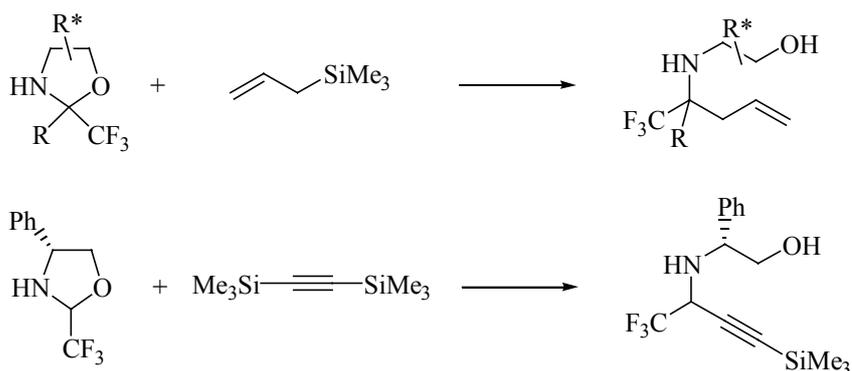
Le produit de la réaction de transfert [1,3] de proton, qui s'effectue de manière hautement stéréosélective pour des imines chirales trifluorométhylées ou perfluoroalkylées, est majoritairement un azadiène, à cause de la β -élimination d'un ion fluorure. Cependant, ce produit pourrait permettre la synthèse d'hétérocycle azoté via des réactions de Diels-Alder. La réduction des imines chirales par des hydrures est limitée, en raison des problèmes de déprotection sélective de l'amine, du fait de la présence de deux positions benzyliques.



La réduction des 1,3-oxazolidines-2-trifluorométhylées et difluorométhylées par LiAlH_4 est complètement stéréosélective avec rétention de configuration, et permet ainsi une synthèse rapide et efficace des deux amines énantiomères à partir des oxazolidines énantiopures.



La synthèse des amines homoallyliques trifluorométhylées s'effectue également à partir des 1,3-oxazolidines-2-trifluorométhylées, par addition d'allyltriméthylsilane. La stéréosélectivité de la réaction est moyenne à partir des oxazolidines dérivées du (*R*)-phénylglycinol, et un peu meilleur lorsque l'oxazolidine porte une chaîne chirale dérivée de l'éphédrine. L'extension de la réaction aux oxazolidines dérivées de cétones trifluorométhylées est pour l'instant très limitée. La préparation stéréosélective des amines propargyliques trifluorométhylées s'est révélée assez difficile. Alors qu'aucune réaction n'est observée pour le triméthylsilylacétylène, l'addition du bis(triméthylsilyl)acétylène a lieu avec un rendement correct.



L'addition de nucléophiles silylés de type allylique et acétylénique sur les 1,3-oxazolidines-2-trifluorométhylées chirales s'effectue, en générale avec de bons rendements, dans des conditions réactionnelles simple à mettre en œuvre en comparaison des nucléophiles organométalliques classiques. Pour généraliser et étendre cette méthodologie, nous avons

utilisé les oxazolidines fluorées chirales comme synthons pour des réactions de type Strecker et Mannich, susceptibles de conduire en très peu d'étapes aux α et β -aminoacides fluorés.

Chapitre IV

Préparation et réactivité des α -aminonitriles

IV Préparation et réactivité des α -aminonitriles : Application à la synthèse des α -aminoacides, d'aminoalcools et de diamines énantiopurs.

Les molécules possédant un motif α -aminonitrile trifluorométhylé ou difluorométhylé sont rares dans la littérature,⁵² alors qu'elles présentent un potentiel synthétique important (schéma 163). En effet, ces synthons sont susceptibles de conduire en très peu d'étapes à une grande variété de composés intéressants : α -aminoacides, aminoalcools, diamines fluorées, ...

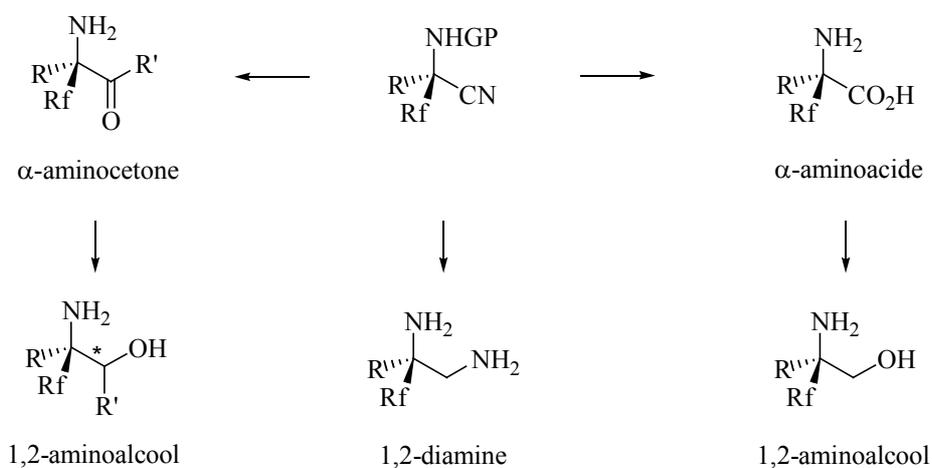


schéma 163.

IV 1) Réaction de type Strecker

Pour la préparation des α -aminonitriles fluorés, nous avons utilisé une réaction tout à fait classique qui est la réaction de type Strecker, faisant intervenir l'addition de cyanotriméthylsilane sur des imines ou des oxazolidines fluorées. L'utilisation de TMS-CN au lieu de HCN ou KCN est une évolution moderne de la réaction de Strecker. Décrite en 1850 par Strecker,¹⁰⁶ la réaction de cyanation et ses analogues sont largement utilisés de nos jours, aussi bien en laboratoire que dans l'industrie. De nombreuses versions asymétriques sont développées pour des substrats très variés.¹⁰⁷

52 - Bravo, P. ; Capelli, S. ; Meille, S.V. ; Seresini, P. ; Volontario, A. ; Zanda, M. *Tetrahedron : Asymm.*, **1996**, 7, 2321.

106 - Strecker, A. *Ann. Chem. Pharm.*, **1850**, 75, 27.

107 - Gröger, H. *Chem. Rev.*, **2003**, 103, 2795.

La description de nos résultats sur la réaction de type Strecker à partir des imines et des oxazolidines fait intervenir les configurations absolues des α -aminonitriles. La détermination de ces configurations absolues sera expliquée dans le sous chapitre IV 2) et IV 3).

IV 1) 1. Réaction de type Strecker avec les imines α -fluoroalkylées

La réactivité des imines non fluorées vis à vis des composés organométalliques est bien documentée, les modèles des états de transition sont bien connus selon les conditions opératoires employées.^{73, 108} Pour les version asymétriques, les excès diastéréoisomériques et énantiomériques sont souvent excellents, donc nous espérons obtenir également de bons excès à partir des imines fluorées, en considérant qu'elles sont présentes sous une seule configuration de la double liaison CN.

a) Imines dérivées du fluoral

La formation des α -aminonitriles **72a,b** par la réaction de type Strecker nécessite la présence d'un acide de Lewis pour activer l'imine, sinon aucune conversion de cet imine n'est observée (schéma 164).

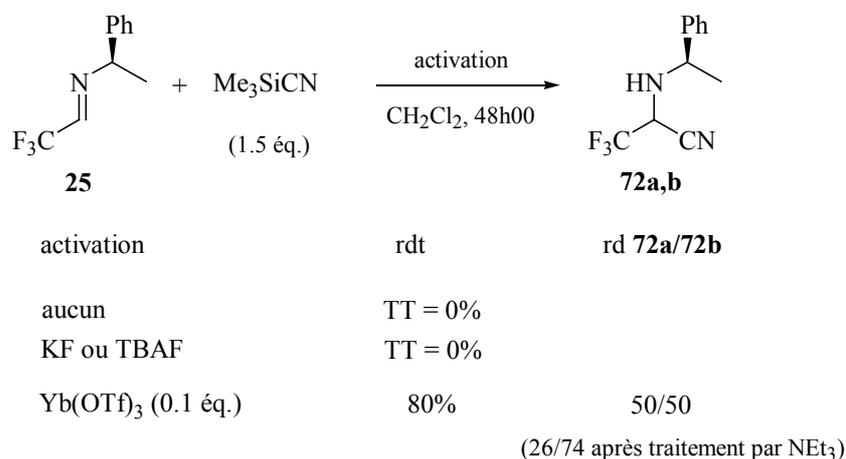


schéma 164.

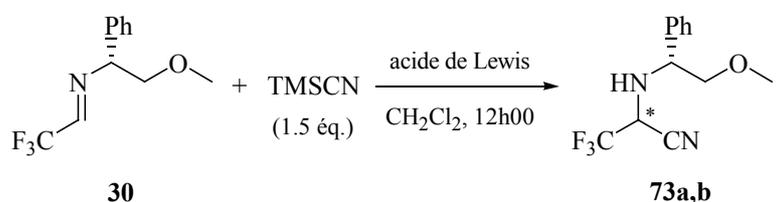
L'activation du nucléophile TMSiCN par des ions fluorures ne permet pas non plus l'addition du cyanure sur l'imine. Par contre, en présence d'une quantité catalytique de triflate

73 - Enders, D.; Reinhold, U. *Tetrahedron : Asymm.*, **1997**, *8*, 1885.

108 - Bloch, R. *Chem. Rev.*, **1998**, *98*, 1467.

d'ytterbium, les α -aminonitriles **72a,b** sont obtenus avec un bon rendement dans des conditions réactionnelles douces. Malheureusement, aucune stéréosélectivité n'est observée, et de plus, les deux diastéréoisomères ne sont pas séparables par chromatographie sur gel de silice. Cependant, en présence de triéthylamine, le rapport des deux diastéréoisomères **72a,b** évolue par l'épimérisation du centre asymétrique. En effet, le proton en α de deux groupements électroattracteurs (fonction nitrile et groupement trifluorométhyle) est rendu très acide. Dans ces conditions, l'épimérisation conduit aux deux diastéréoisomères **72a,b** dans un rapport 26/74.

A partir de l'imine **30**, la même absence de stéréosélectivité est constatée. De la même façon, le traitement par la triéthylamine conduit à un rapport 23/77 des deux isomères (schéma 165).



acide de Lewis	rdt	rd
Yb(OTf) ₃ (0.1 équ.)	58%	50/50
MgBr ₂ (1.5 équ.)	62%	80/20 (23/77 avec NEt ₃)

schéma 165.

Cependant, l'utilisation du dibromure de magnésium comme acide de Lewis améliore nettement la stéréosélectivité, par la chélation du magnésium avec l'atome d'azote et d'oxygène. Il faut noter que dans tous les cas, le diastéréoisomère majoritaire de la réaction de type Strecker devient le diastéréoisomère minoritaire après l'épimérisation.

b) A partir des imines α -fluoroalkylées- α -substituées

Pour les imines difluorométhylées, nous avons préalablement testé la réaction de cyanation sur les imines achirales **46** et **48** pour connaître leur stabilité en présence d'acide de Lewis (schéma 166). Les rendements obtenus, calculés sur deux étapes à partir des acylsilanes correspondants, montrent la faisabilité de la réaction.

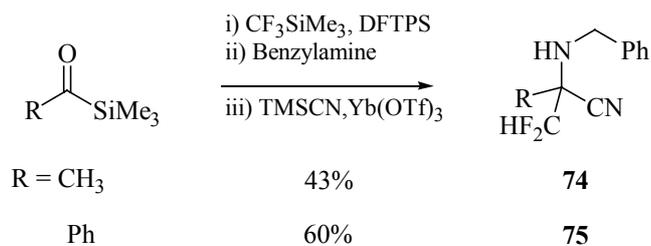


schéma 166.

Les imines chirales ont un comportement indépendant de la nature du groupement fluoré (CF₂H ou CF₃). Ainsi, les imines **27** et **47** donnent respectivement pour la réaction de cyanation les α -aminonitriles trifluorométhylés **76a,b** et les α -aminonitriles difluorométhylés **77a,b** dans un rapport diastéréoisomérique similaire (schéma 167).

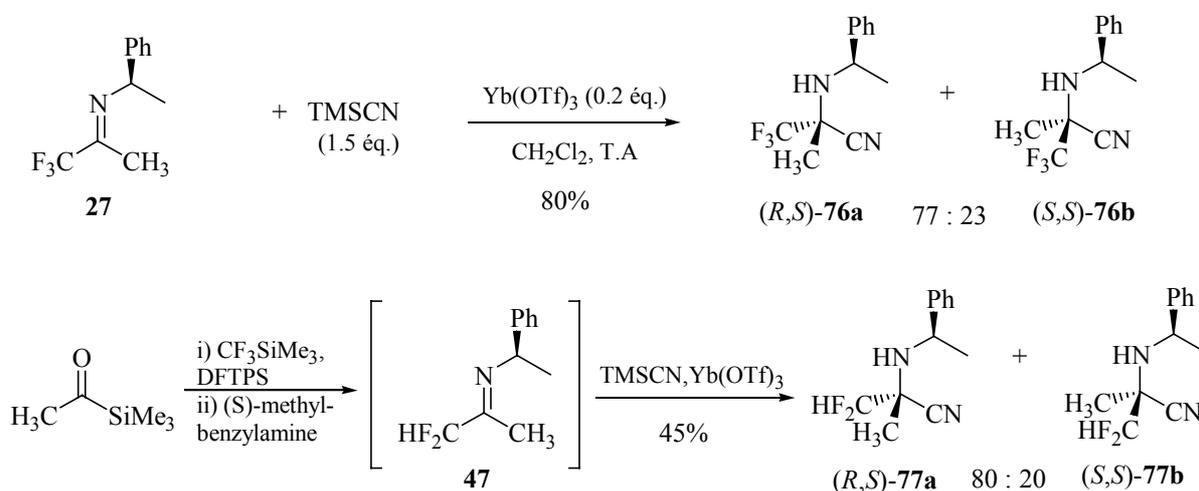
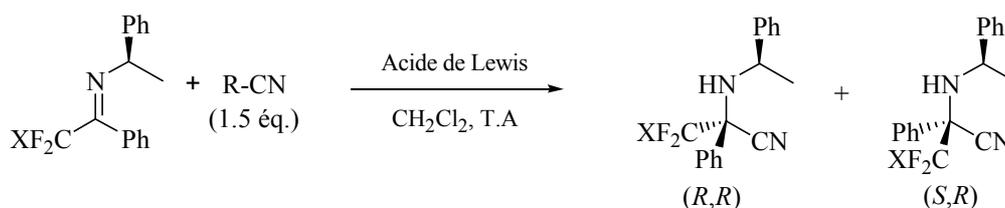


schéma 167.

De même, la réaction de type Strecker pour les imines aromatiques **26** et **49** s'effectue facilement, les α -aminonitriles trifluorométhylés **78a**, **78b** et difluorométhylés **79a**, **79b** sont obtenus avec des rendements corrects. Les excès diastéréoisomériques entre les deux aminonitriles difluorométhylées sont plus faibles que pour les deux aminonitriles trifluorométhylés, le rendement est également moins bon en série difluorométhylée. Nous pouvons remarquer que l'utilisation de MgBr₂.OEt₂ comme acide de Lewis conduit à une stéréosélectivité plus faible, aussi bien en série trifluorométhylée que difluorométhylée (schéma 168).



Imine	X	RCN	Acide de Lewis	Rdt		rd	
26	F	TMSCN	Yb(OTf) ₃ (0.1 éq.)	90%	78a	75 : 25	78b
		TMSCN	MgBr ₂ (1.5 éq.)	93%		67 : 33	
		Et₂AlCN	Yb(OTf)₃ (0.1 éq.)	90%		76 : 24	
49	H	TMSCN	Yb(OTf) ₃ (0.1 éq.)	80%	79a	66 : 34	79b
		TMSCN	MgBr ₂ (1.5 éq.)	67%		54 : 46	

schéma 168.

L'utilisation du cyanodiéthylaluminium Et₂AlCN n'a pas non plus permis une augmentation de l'excès. Avec ce réactif, l'addition de triflate d'ytterbium pour activer l'imine reste nécessaire pour convertir l'imine **26** en α -aminonitriles **78a,b**. De plus, l'extraction des produits est rendue difficile par la formation d'hydroxyde d'aluminium lors de l'hydrolyse du milieu réactionnel. Cependant, il serait intéressant d'effectuer la réaction avec un complexe chiral de cyanoaluminium volumineux pour augmenter la stéréosélectivité.

c) Réaction de type Strecker avec les imines dérivées du (*R*)-phénylglycinol

La présence d'un atome d'oxygène pourrait permettre l'augmentation de la stéréosélectivité par la chélation avec l'acide de Lewis. La réaction de type Strecker a donc été effectuée sur les imines trifluorométhylées **29** (schéma 164), **28**, **31**, **32** (schéma 169) et ainsi que sur l'imine difluorométhylée **39** (schéma 170) dérivées du (*R*)-phénylglycinol.

Aucune réaction n'a eu lieu à partir de l'imine **29**, cette imine étant intégralement récupérée après le traitement du milieu réactionnel (schéma 169).

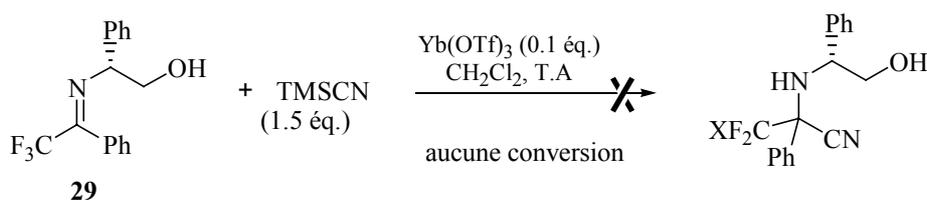
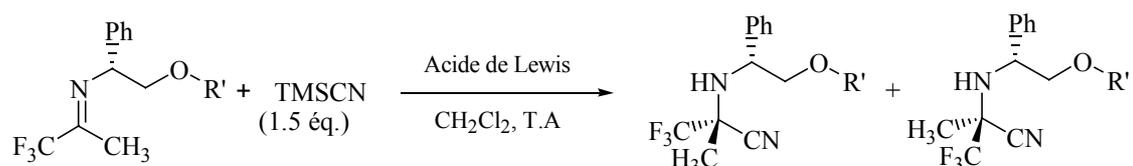


schéma 169.

Nous ne pouvons pas interpréter ce résultat, dans la mesure où l'imine trifluorométhylée **26** conduit bien aux α -aminonitriles **78a,b** dans les mêmes conditions réactionnelles avec un rendement de 90%.

A partir des analogues méthylés, la réaction de cyanation s'effectue avec de très bons rendements, mais avec une stéréosélectivité moyenne, quel que soit le substituant de l'atome d'oxygène (schéma 170).



Imine	R'	Acide de Lewis	Rdt	(<i>R,R</i>)	rd	(<i>S,R</i>)
28	H	Yb(OTf) ₃ (0.1 équ.)	92%	80a	55 : 45	80b
31	Si ^t BuMe ₂	Yb(OTf) ₃ (0.1 équ.)	75%	81a	75 : 25	81b
	Si ^t BuMe ₂	MgBr ₂ (1.5 équ.)	93%		68 : 32	
32	SiMePh ₂	Yb(OTf) ₃ (0.1 équ.)	93%	82a	60 : 40	82b

schéma 170.

La stéréosélectivité augmente avec un groupement silylé, et contrairement à l'imine *O*-méthylée **30**, Yb(OTf)₃ comme acide de Lewis donne un meilleur excès diastéréoisomérique. Cependant, la séparation des deux diastéréoisomères n'est pas possible.

Pour l'imine difluorométhylée **39**, la stéréosélectivité de la réaction est semblable à celle des analogues trifluorométhylés *O*-silylés (schéma 171).

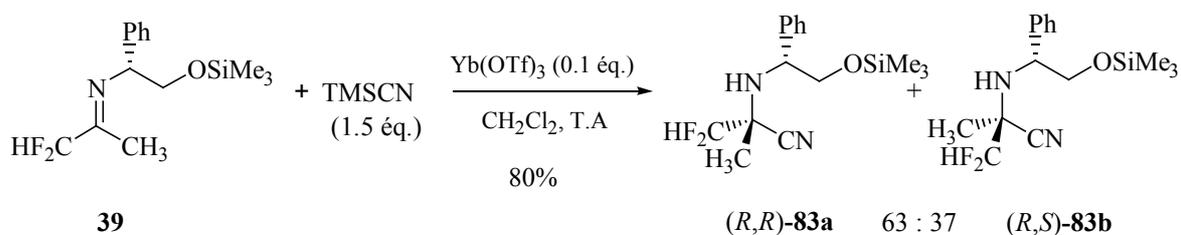


schéma 171.

La séparation des deux diastéréoisomères a été impossible par chromatographie sur gel de silice.

IV 1) 2. Réaction de type Strecker avec les 1,3-oxazolidines fluorées

D'après les travaux de Mikami et coll. concernant les additions hautement stéréosélectives d'organométalliques sur les oxazolidines^{37, 38} et métalloimines³⁹ fluorées (chap I, schéma 26, 27 et 28), ces synthons nous semblent très intéressants à évaluer pour la réaction de type Strecker. Deux modes de réactions sont envisageables : d'une part, l'addition directe du nitrile sur le carbone 2 de l'oxazolidine conduirait à un aminonitrile avec rétention de configuration (schéma 172, voie a), d'autre part, par analogie avec les travaux de Chakraborty et coll.¹⁰⁹ et Warmuth et coll.¹¹⁰ en série non fluorée, l'addition du nitrile sur le côté le moins encombré d'un iminium, résultant de l'ouverture de l'oxazolidine par un acide de Lewis, donnerait l'aminonitrile (schéma 172, voie b). Le grand avantage de cette dernière voie réside dans la formation d'un iminium commun aux deux oxazolidines diastéréoisomères, il ne serait donc pas nécessaire de les séparer pour les mettre en réaction.

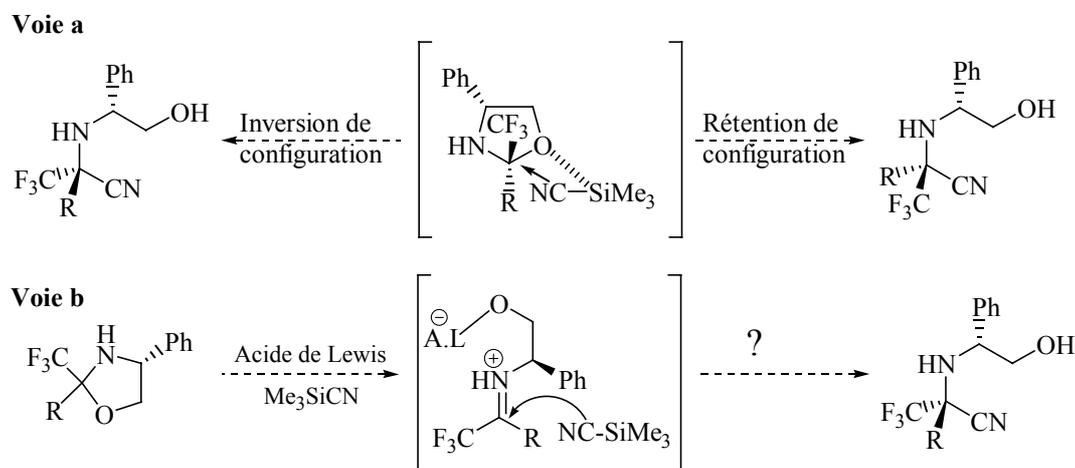


schéma 172.

- 37 - Ishii, A.; Miyamoto, F.; Higashiyama, K.; Mikami, K. *Chem. Lett.*, **1998**, 119.
 38 - Ishii, A.; Miyamoto, F.; Higashiyama, K.; Mikami, K. *Tetrahedron Lett.*, **1998**, 38, 1199.
 39 - Ishii, A.; Higashiyama, K.; Mikami, K. *Synlett*, **1997**, 1381.
 109 - Chakraborty, T.K.; Hussain, K.A.; Reddy, G.V. *Tetrahedron*, **1995**, 51, 9179.
 110 - Warmuth, R.; Munsch, T.E.; Stelker, R.A.; Li, B.; Beatty, A. *Tetrahedron*, **2001**, 57, 6383.

a) Réaction avec les oxazolidines dérivées du fluoral

Les oxazolidines **10a,b** ont été utilisées comme modèle afin de déterminer les meilleures conditions réactionnelles (schéma 173).

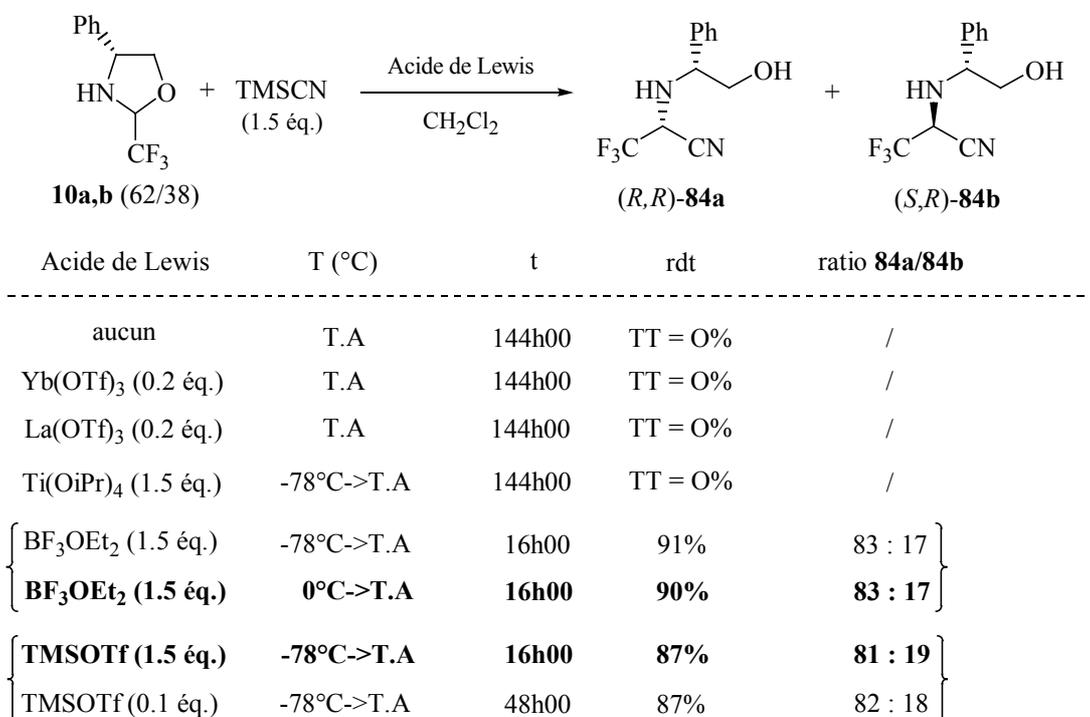


schéma 173.

Comme pour les imines, l'addition directe du cyanotriméthylsilane en absence d'acide de Lewis n'a pas lieu. Il semble donc que la réaction ne suive pas la voie a (schéma 172). Des acides de Lewis doux tels que Yb(OTf)₃, La(OTf)₃ ou Ti(OiPr)₄ ne sont pas suffisants pour amorcer la réaction. Par contre, en présence de 1.5 équivalents de BF₃.OEt₂ ou d'une quantité catalytique de TMSOTf, les α-aminonitriles **84a,b** sont obtenus avec de bons rendements. Un suivi par chromatographie en phase gazeuse de l'évolution des espèces a montré que l'addition du nucléophile s'effectuait à partir d'une température de 0°C.

Pour confirmer la voie b (schéma 172), la réaction de type Strecker a été effectuée sur deux mélanges, où les oxazolidines **10a,b** sont dans un rapport diastéréoisomérique opposé (schéma 174). Le rapport diastéréoisomérique des α-aminonitriles **84a,b** s'avère indépendant de la composition du mélange initial, ce qui indique le passage par un intermédiaire commun de type iminium (voie b). Il devient donc inutile de séparer les deux oxazolidines diastéréoisomères

pour la réaction de type Strecker, et plus généralement pour les réactions impliquant le passage par un iminium.

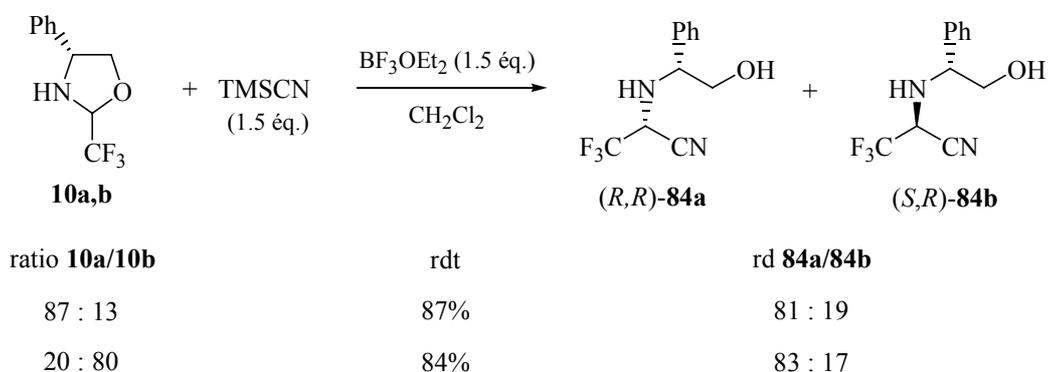


schéma 174.

Nous interprétons l'augmentation de la stéréosélectivité obtenue pour les α -aminonitriles **84a,b** dérivés du phénylglycinol, par rapport aux α -aminonitriles **72a,b** dérivés de la phénéthylamine, par une interaction électrostatique entre l'acide de Lewis chargé négativement et la charge positive portée par l'atome d'azote, conduisant à un intermédiaire réactionnel plus rigide (schéma 175).

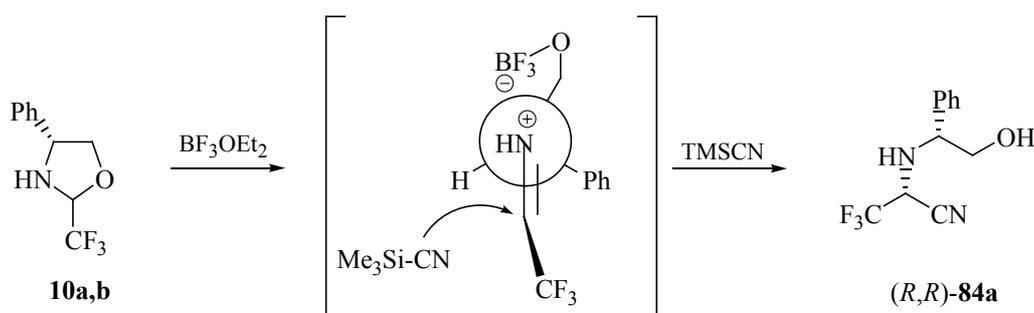


schéma 175.

Dans le cas des oxazolidines dérivées du (*R*)-phénylglycinol, aucune stéréosélectivité n'est observée pour les α -aminonitriles **85a,b** issus des oxazolidines *N*-benzylées **11a,b**. L'oxazolidine *N*-benzoylée **12** ne réagit pas (schéma 176).

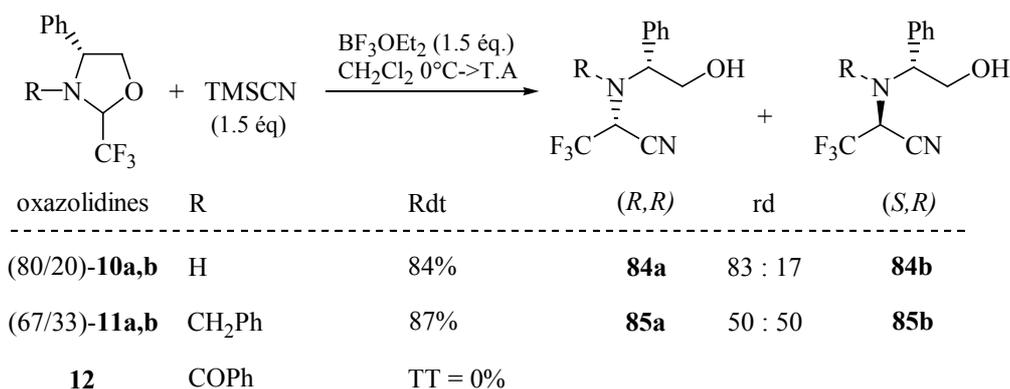


schéma 176.

La présence du groupement benzyle pour les oxazolidines **11a,b** encombre l'atome d'azote au niveau de l'iminium intermédiaire, ceci diminuant éventuellement la possibilité d'interaction entre le bore et l'azote, la différenciation des deux faces de l'iminium est moindre. Pour l'oxazolidine **12**, la désactivation du doublet libre de l'azote de la fonction amide ne permet certainement pas l'ouverture de l'oxazolidine et la formation de l'iminium correspondant, donc aucune conversion des oxazolidines n'est observée.

Les oxazolidines **14a,b** dérivées de la noréphédrine et **15a,b** dérivées de l'éphédrine n'ont pas permis d'augmenter l'excès diastéréoisomérique (schéma 177).

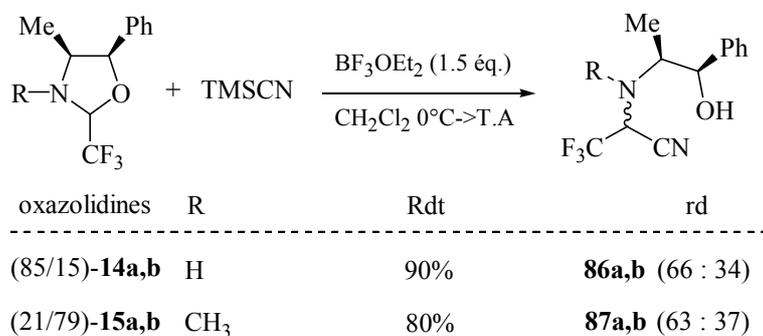


schéma 177.

D'un point de vue générale, la présence d'une fonction hydroxyle libre sur la chaîne chirale des α -aminonitriles permet une séparation assez facile des deux diastéréoisomères formés (composés **84a,b**, **85a,b**, **86a,b** et **87a,b**).

b) Réaction avec les oxazolidines fluorées substituées en position 2

Dans le cas des oxazolidines ayant un carbone quaternaire en position 2, il était intéressant d'étudier les effets produits par des groupements fluorés différents (CF₃ ou CF₂H). Cependant, la stéréosélectivité de la formation des α-aminonitriles **80a,b** et **88a,b** est très similaire et très faible (schéma 178).

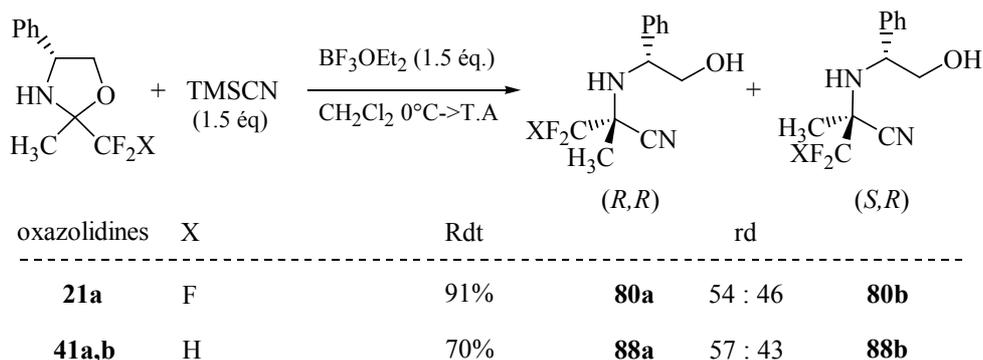


schéma 178.

Le rendement plus faible obtenu en α-aminonitriles **88a,b** est certainement imputable à la relative instabilité de l'iminium difluorométhylé en présence d'un acide de Lewis fort comme BF₃.OEt₂. Bien que l'oxazolidine **21a** soit mise en réaction sous forme énantiopure, les deux α-aminonitriles diastéréoisomères **80a** et **80b** sont obtenus en proportions équivalentes.

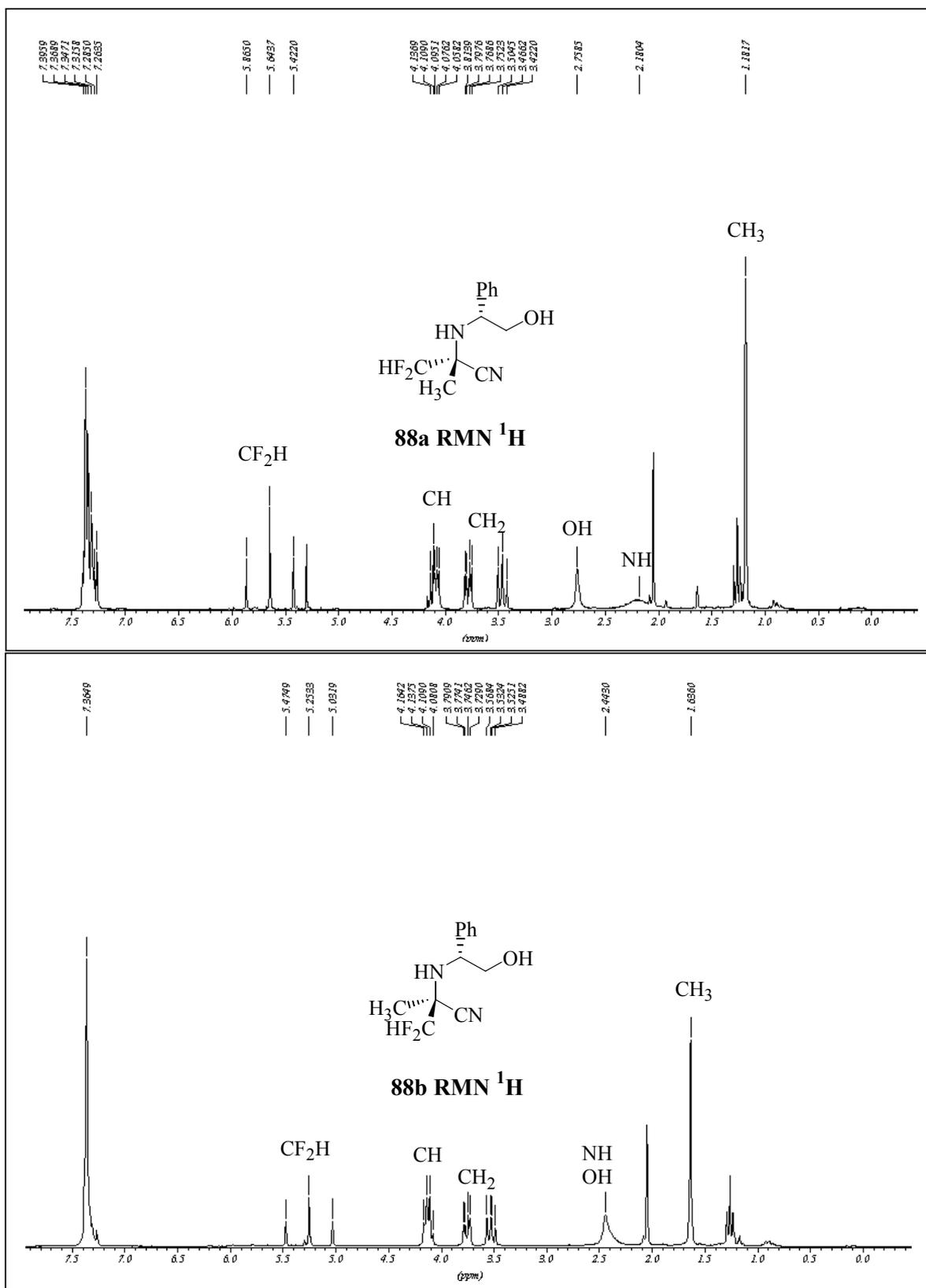
Malgré le manque de stéréosélectivité, les diastéréoisomères **80a,b** et **88a,b** sont très facilement séparés par simple chromatographie sur gel de silice :

80a R_f = 0.46 ; **80b** R_f = 0.19 (Essence G/AcOEt 85/15).

88a R_f = 0.41 ; **88b** R_f = 0.23 (Essence G/AcOEt 80/20).

Nous expliquons cette grande différence de polarité par des conformations très distinctes de chaque diastéréoisomère. Ainsi, les spectres de spectroscopie RMN ¹H (schéma 179) et ¹⁹F (schéma 180) montrent des écarts importants entre les déplacements chimiques de chaque diastéréoisomère, en particulier pour le substituant méthylique du carbone 2 chiral :

- sur les spectres de RMN ¹H, le déplacement chimique du groupement **CH₃** pour chacun des deux diastéréoisomères montre un écart de 0.5 ppm, et un écart de 0.4 ppm est observé pour les déplacements chimiques du proton du groupe CF₂H (schéma 179).



- la différence de déplacement chimique est plus nette sur les spectres de RMN ¹⁹F. Un couplage J_{AB} est fortement prononcé pour le diastéréoisomère (*R,R*)-**88a**, alors que les signaux

correspondants aux deux atomes de fluor du diastéréoisomère (*R,S*)-**88b** sont très éloignés les uns des autres (schéma 180).

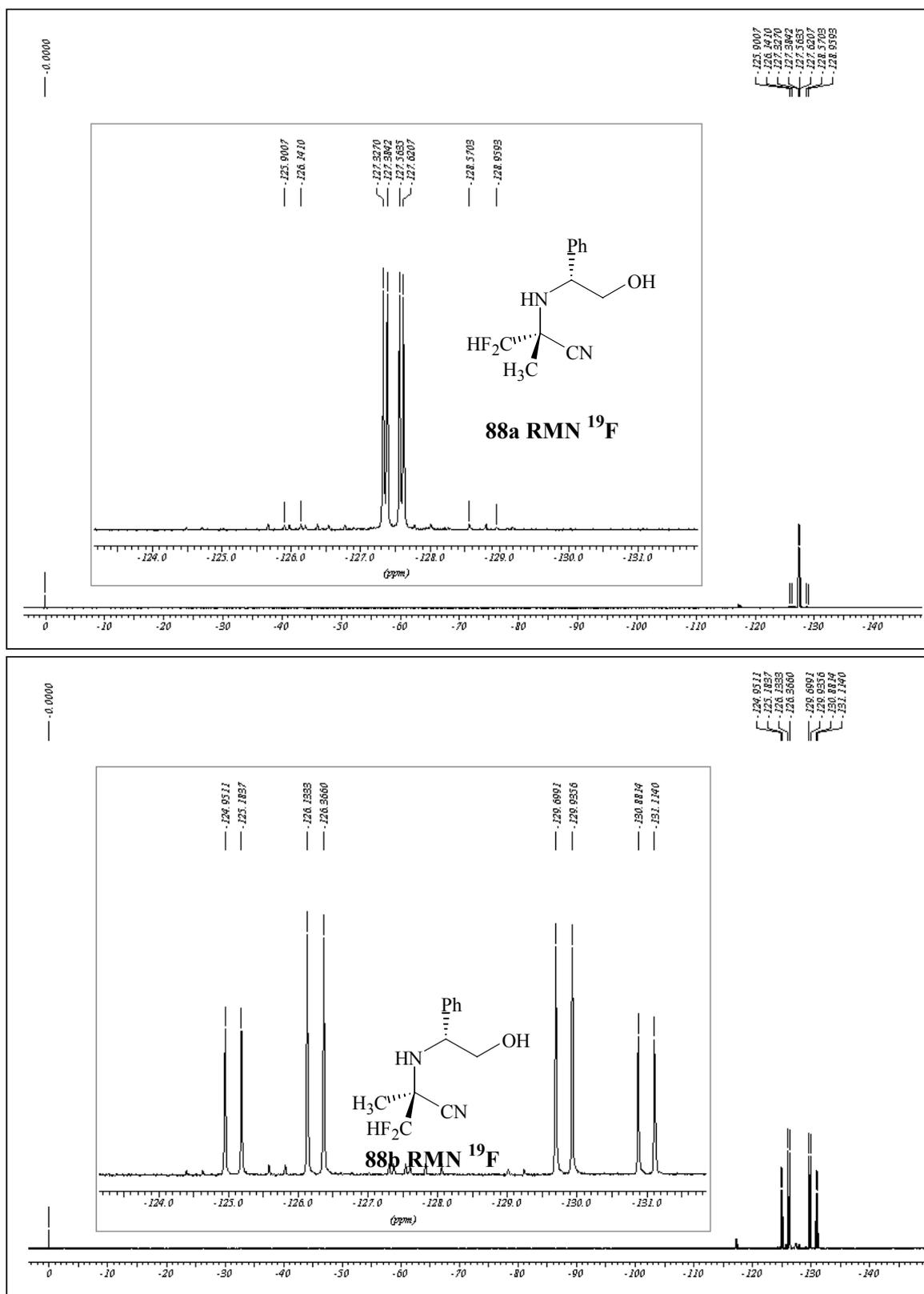


schéma 180.

L'oxazolidine **22a** présente la même réactivité que l'oxazolidine **21a**. Les deux α -aminonitriles diastéréoisomères **89a,b** sont obtenus avec une stéréosélectivité nulle (schéma 181).

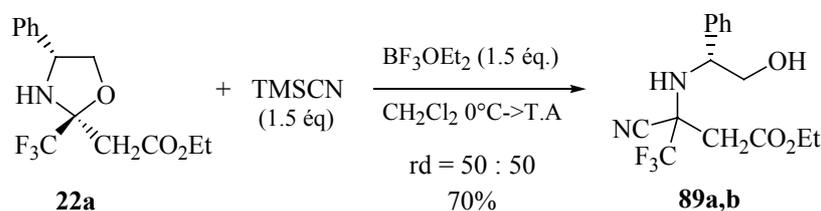


schéma 181.

A partir des oxazolidines **33a,b** possédant une chaîne chirale dérivée de l'éphédrine, une légère augmentation de l'excès diastéréoisomérique est observée pour la formation des α -aminonitriles **90a,b** (schéma 182).

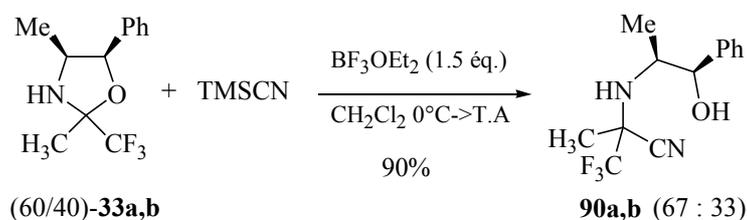


schéma 182.

L'addition de TMSCN sur les oxazolidines aromatiques trifluorométhylées **18a,b** s'effectue avec un excellent rendement de 98%, pour donner les deux α -aminonitriles **91a,b** (schéma 183) avec une stéréosélectivité intéressante, alors qu'il faut rappeler l'inefficacité de cette même réaction sur l'imine **29** (schéma 169). Un très bon rendement est également obtenu pour les α -aminonitriles difluorométhylés **92a,b**, mais avec une perte quasi totale de stéréosélectivité.

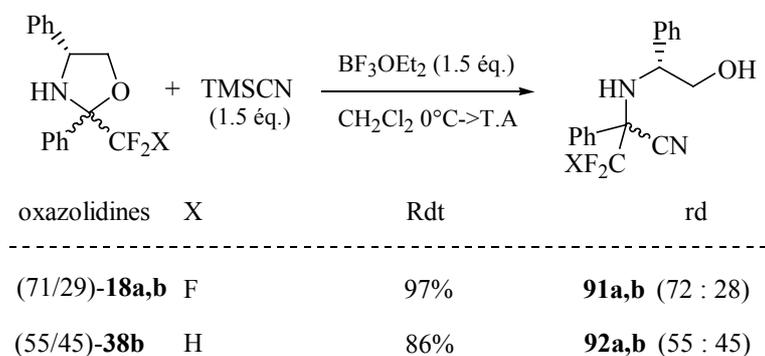
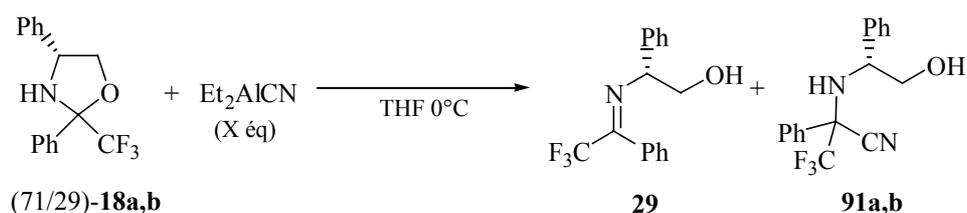


schéma 183.

Pour les oxazolidines trifluorométhylées **18a,b**, nous avons aussi essayé l'addition du cyanodiéthylaluminium comme donneur de fonction nitrile.¹¹¹ Ce nucléophile dérivé d'aluminium pourrait réagir de façon stéréosélective, avec rétention de configuration comme l'ont constaté Mikami et coll.³⁷ avec LiAlH₄. Cependant, le suivi de la réaction révèle ici aussi l'intervention d'un iminium. Le dérivé d'aluminium Et₂AlCN, utilisé en large excès, sert à la fois d'acide de Lewis et de nucléophile (schéma 184).



	X (total)	temps de réaction	ratio 29 : 91a,b ^(a)	(rd 91a,b) ^(a)
+ 1.5 éq.	1.5 éq.	24h00	50 : 50	(50 : 50)
	3.0 éq.	48h00	30 : 70	(56 : 44)
+ 2.0 éq.	5.0 éq.	72h00	0 : 100	(50 : 50)

(a) rapport déterminé par intégration des signaux en RMN ¹⁹F.

schéma 184.

La réactivité et le manque de stéréosélectivité ont été confirmés par addition de Et₂AlCN sur les oxazolidines **14a,b**, possédant une chaîne chirale dérivée de la noréphédrine (schéma 185).

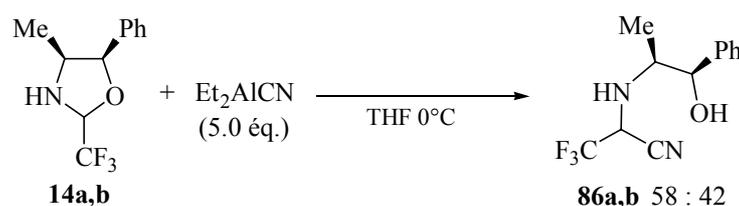


schéma 185.

IV 1) 3. Réaction de type Strecker avec les *N,O*-acétals fluorés

L'addition de TMS-CN sur l'hémiaminal *O*-silylé **17** a été effectuée avec succès. Le composé **17** se comporte comme les oxazolidines, puisqu'il est nécessaire d'utiliser un acide de

111 - Davis, F.A. ; Prasad, K.R. ; Carroll, P.J. *J. Org. Chem.*, **2002**, *67*, 7802.

Lewis fort, tel que $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, alors qu'aucune réaction n'a lieu en présence de $\text{MgBr}_2 \cdot \text{OEt}_2$ (schéma 186).

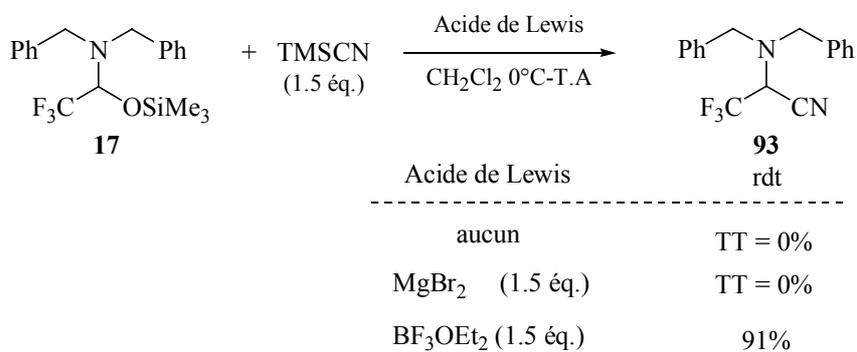
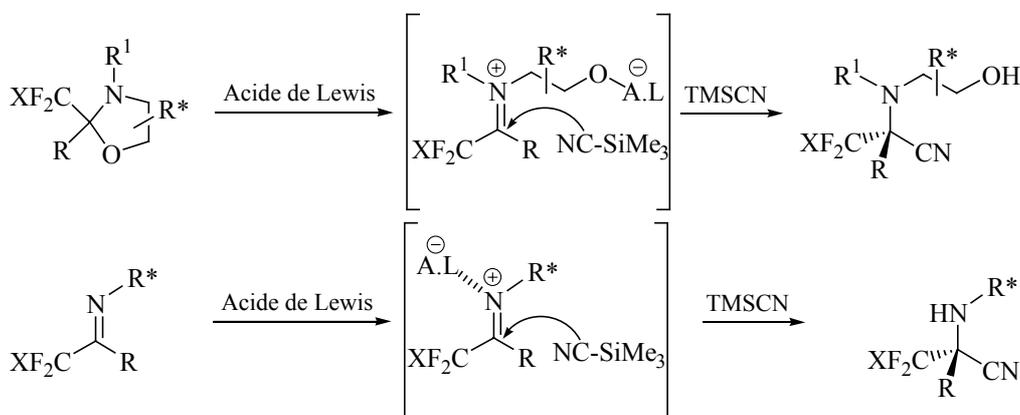


schéma 186.

IV 1) 4. Conclusion

La réaction de type Strecker à partir d'imines, d'oxazolidines et d'aminoacétals fluorés s'effectue avec de très bons rendements, aussi bien en série trifluorométhylée que difluorométhylée. La présence d'un acide de Lewis est nécessaire dans tous les cas, l'addition du nucléophile ayant lieu sur un ion iminium généré *in situ*.



La réaction de type Strecker sur les imines et oxazolidines fluorées n'a jamais présenté de stéréosélectivités totales. Cependant, la séparation très aisée par chromatographie sur silice des α -aminonitriles ayant une copule chirale portant une fonction hydroxyle libre, permet de préparer les deux diastéréoisomères en grande quantité sous forme optiquement pure.

IV 2) Détermination des configurations absolues : corrélation par spectrométrie RMN ^1H

Comme la réaction de type Strecker sur les oxazolidines et imines fluorées est inédite, la détermination des configurations absolues a été réalisée par corrélation avec les α -aminoacides trifluorométhylés et difluorométhylés existants. Ceci nous a permis de confirmer notre hypothèse de travail concernant la stéréosélectivité de l'addition des nucléophiles silylés sur les iminiums. Avant cela, une étude des déplacements chimiques en spectroscopie RMN ^1H nous a permis de proposer une attribution des configurations des nouveaux centres asymétriques créés, par analogie avec les résultats de Chakraborty et coll. pour les α -aminonitriles non fluorés.¹⁰⁹

A cause de l'effet de blindage du noyau aromatique de la chaîne chirale (*R*)-phénylglycinol, nous pouvons attendre une nette différence du déplacement chimique du groupement porté par le carbone 2 chiral, pour chaque α -aminonitrile diastéréoisomère (schéma 187).

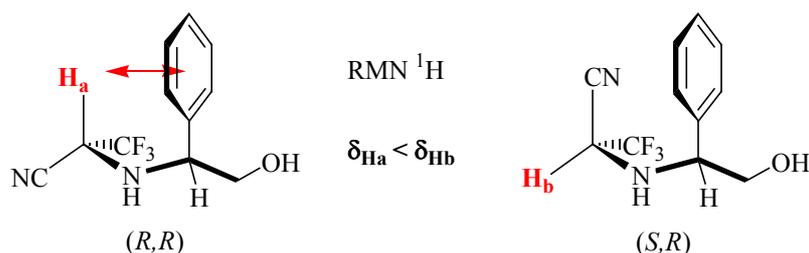
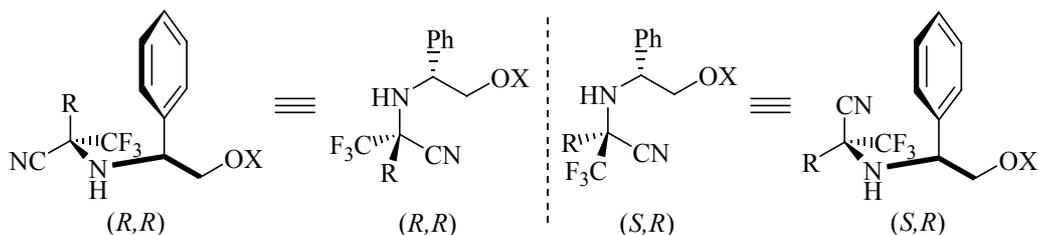


schéma 187.

IV 2) 1. Série trifluorométhylée

la comparaison des déplacements chimiques pour chaque diastéréoisomère est répertoriée dans le tableau 1



109 - Chakraborty, T.K. ; Hussain, K.A. ; Reddy, G.V. *Tetrahedron*, **1995**, *51*, 9179.

schéma 188.

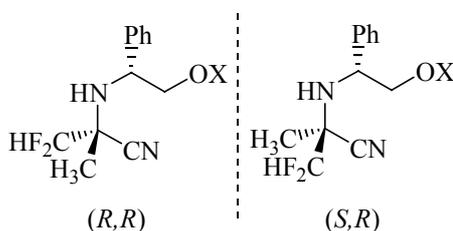
α -aminonitrile	X	R	δR_R (ppm)	δR_S (ppm)	$\Delta\delta$ ($\delta R_S - \delta R_R$)
73	CH ₃	H	4.24	4.47	+ 0.23
80	H	CH ₃	1.22	1.75	+ 0.53
81	Si ^t BuMe ₂	CH ₃	1.13	1.18	+ 0.05
82	SiMePh ₂	CH ₃	1.25	1.60	+ 0.35
84	H	H	3.90	4.35	+ 0.45
89	H	CH ₂ CO ₂ Et	2.78-2.88	2.94-3.12	+ 0.06 < $\Delta\delta$ <+ 0.34

tableau 1.

Sauf pour les α -aminonitriles **81a,b**, l'écart de déplacement chimique est conséquent, et le substituant R en α du groupement nitrile du diastéréoisomère (*R,R*) est toujours le plus blindé. Les configurations absolues des α -aminonitriles **80**, **81**, **82** et **84** ont été confirmées par la préparation des α -aminoacides correspondants, ce qui validera notre analyse spectrométrique. Les configurations absolues (*R,R*) des composés **73a** et **89a** (diastéréoisomères majoritaires de la réaction de type Strecker avec l'imine **30** et l'oxazolidine **22a**) sont attribuées par analyse de leurs déplacements chimiques.

IV 2) 2. Série difluorométhylée

La même étude des déplacements chimiques a été réalisée pour les α -aminonitriles difluorométhylés **83a,b** et **88a,b** (schéma 189).



α -aminonitrile	X	δCH_{3R} (ppm)	δCH_{3S} (ppm)	$\Delta\delta$ ($\delta CH_{3S} - \delta CH_{3R}$)
83	SiMe ₃	1.06	1.56	+ 0.50
88	H	1.15	1.65	+ 0.50

schéma 189.

La synthèse des 2 énantiomères de la 2-difluorométhylalanine a permis de confirmer l'attribution des configurations absolues.

IV 2) 3. Stéréosélectivité

Pour les α -aminonitriles aromatiques **91a,b** et **92a,b**, les déplacements chimiques des protons des deux substituants phényles étant confondus, l'attribution de la configuration absolue de chaque diastéréoisomère est basée sur le mécanisme de la réaction d'addition de TMSCN sur les oxazolidines. Les oxazolidines et les imines dérivées du (*R*)-phénylglycinol conduisant au même α -aminonitrile diastéréoisomère majoritaire de configuration (*R,R*), l'attaque du nucléophile a lieu sur la face *Re* des iminiums intermédiaires (schéma 190).

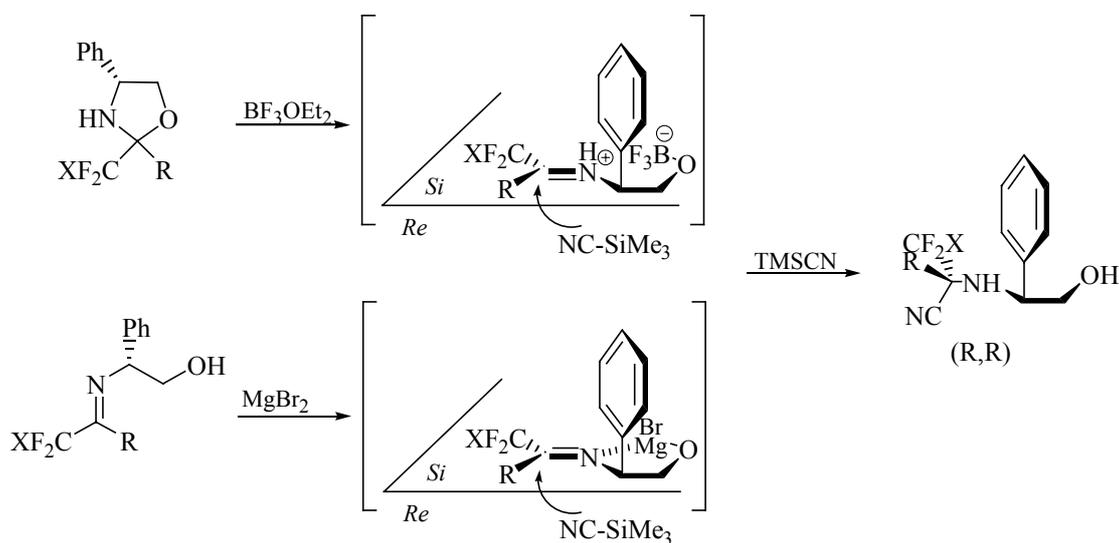


schéma 190.

Il est très probable que pour $R = Ph$, TMSCN s'additionne également sur la face *Re*, d'où l'attribution de la configuration (*R,R*) pour le diastéréoisomère majoritaire **90a**.

Ce mécanisme est valable *a priori* pour les α -aminonitriles ayant une chaîne chirale du type éphédrine, à condition d'inverser la configuration du diastéréoisomère majoritaire, l'attaque de TMSCN étant face *Si* (schéma 191), en raison des configurations absolues des carbones de la chaîne chirale.

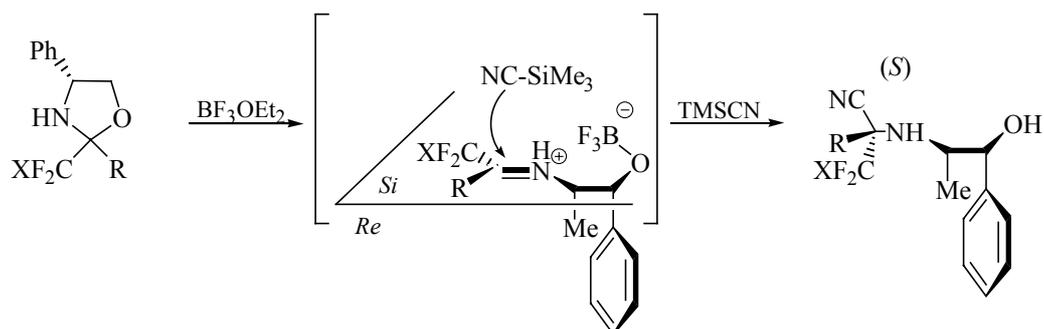


schéma 191.

Dans le cas des imines dérivées de la (*S*)- α -méthylbenzylamine, le modèle de Yamamoto¹¹² permet de rendre compte de la stéréosélectivité obtenue pour les réactions d'additions sur les imines en présence d'acide de Lewis (schéma 192).

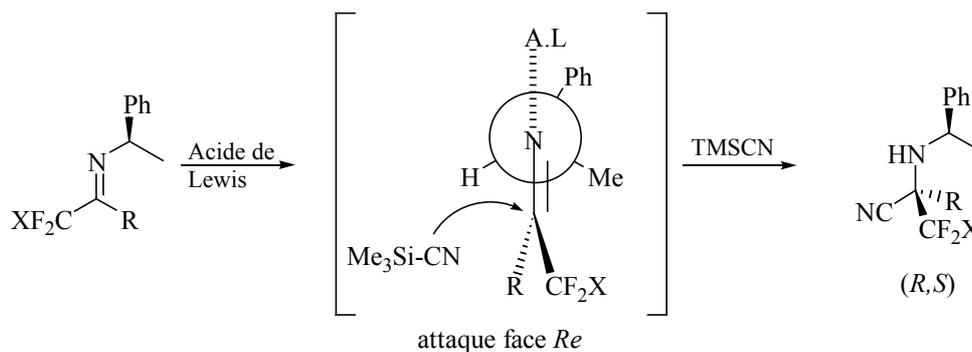


schéma 192.

Le modèle de Yamamoto semble applicable pour toute réaction sur les imines fluorées nécessitant l'assistance d'un acide de Lewis, puisque le modèle rend compte de l'interaction entre l'acide de Lewis et l'atome d'azote (schéma 193).

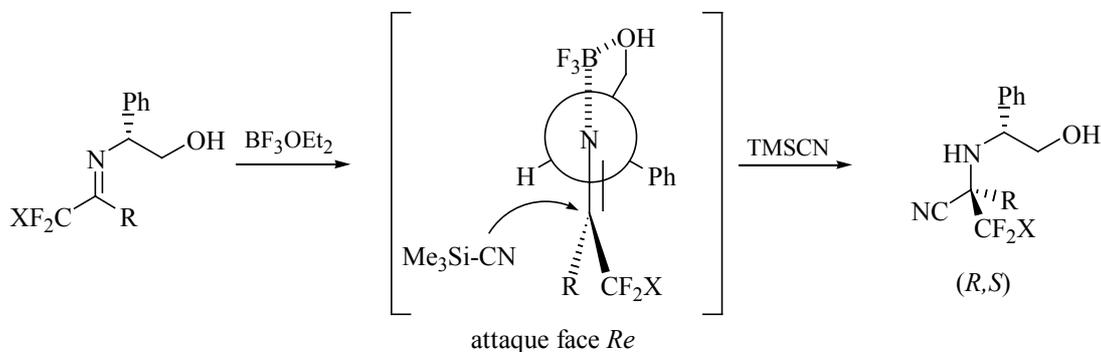


schéma 193.

112 - Yamamoto, Y. ; Komatsu, T. ; Maruyama, K. *J. Am. Chem. Soc.*, **1984**, *106*, 5031.

IV 3) Synthèse des α -aminoacides fluorés

Nous avons préparé les α -aminoacides trifluorométhylés et difluorométhylés, en suivant la méthode décrite par Chakraborty et coll.¹⁰⁴ en série non fluorée. De plus, la comparaison des pouvoirs rotatoires spécifiques permettra de confirmer les configurations absolues et de valider le mécanisme d'addition de TMSCN,

IV 3) 1. Synthèse de la (*R*)-(+)-3,3,3-trifluoroalanine

L' α -aminonitrile **84a** mis en présence de tétraacétate de plomb $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ permet de former une imine intermédiaire, qui est facilement hydrolysée en milieu acide. Le reflux est nécessaire pour transformer la fonction nitrile en acide carboxylique. La (*R*)-(+)-3,3,3-trifluoroalanine est isolée avec un rendement de 70% depuis l' α -aminonitrile **84a** et 48% depuis le fluoral **1** (schéma 194).

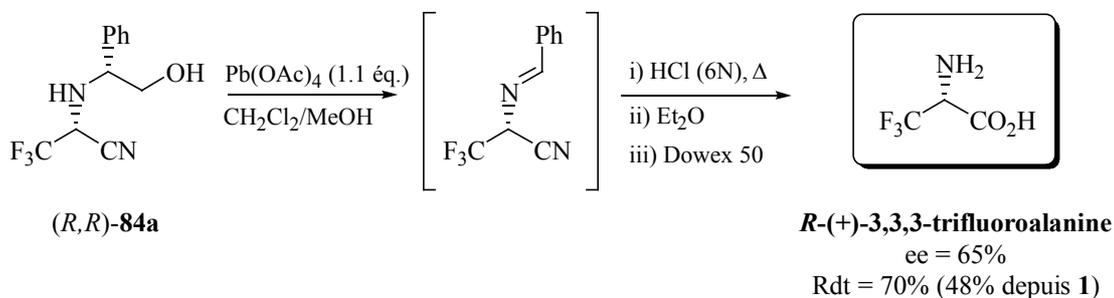


schéma 194.

La comparaison du pouvoir rotatoire spécifique de notre échantillon avec les valeurs de la littérature^{45, 58} montre que nous avons obtenu l'énantiomère (*R*) avec un excès énantiomérique de 65%. Lors du passage sur la résine, une épimérisation partielle a eu lieu en raison de l'instabilité de la trifluoroalanine¹¹³ à $\text{pH} \geq 7$.

-
- Yamamoto, Y. ; Nishii, S. ; Maruyama, K. ; Komatsu, T. ; Ito, W. *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, *108*, 7778.
104 - Chakraborty, T.K. ; Hussain, K.A. ; Reddy, G.V. *Tetrahedron*, **1995**, *51*, 9179.
45 - Armone, A. ; Bravo, P. ; Capelli, S. ; Fronza, G. ; Meille, S.V. ; Zanda, M. *J. Org. Chem.*, **1996**, *61*, 3375.
58 - Sakai, T. ; Yan, F. ; Kashino, S. ; Uneyama, K. *Tetrahedron*, **1996**, *52*, 233.
113 - Dessipiri, E. ; Tirrell, D.A. *Macromolecules*, **1994**, *27*, 5463.

IV 3) 2. Synthèse des (*R*)-(+)- et (*S*)-(-)-2-trifluorométhylalanine

Contrairement au cas précédent, l'addition de $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ sur l' α -aminonitrile **80a** ou **80b** est complètement inefficace même en présence d'un très large excès. Les α -aminonitriles sont intégralement récupérés. Nous n'avons aucune explication satisfaisante pour rendre compte de cette inertie.

Fort heureusement, la chaîne chirale possède une position benzylique qu'il est facile d'hydrogéner en présence de palladium. Cependant, la fonction nitrile doit être préalablement transformée en fonction ester (schéma 195), sinon l'hydrogénation a lieu simultanément sur la fonction nitrile.

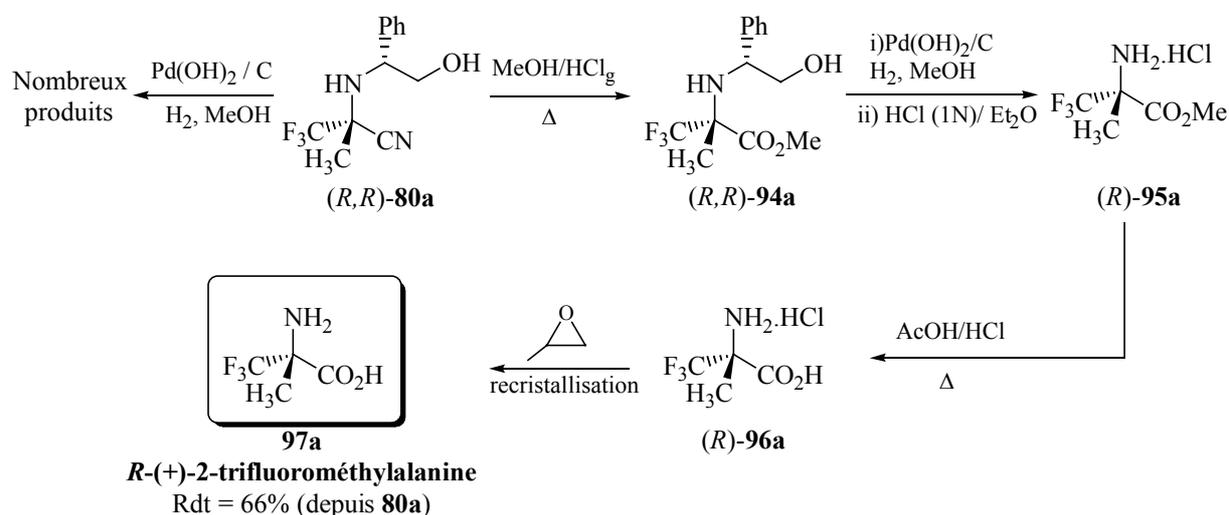


schéma 195.

La transformation de la fonction ester du composé **95a** est réalisée par hydrolyse acide au reflux d'un mélange AcOH/HCl (6 : 1) pour donner le chlorhydrate **96a**. Le passage à l'amine libre est réalisé en présence d'oxyde de propylène, puis par recristallisation de l'acide dans le méthanol. La comparaison du pouvoir rotatoire spécifique des composés **95a** et **97a** avec celui de la littérature nous a permis de confirmer la configuration (*R*).⁵³

95a $[\alpha]_{\text{D}} = + 2.6$ ($c = 0.8$, H_2O) ; $[\alpha]_{\text{D}}^{\text{litt}} = + 2.6$.

97a $[\alpha]_{\text{D}} = + 10.9$ ($c = 0.9$, HCl 1N) ; $[\alpha]_{\text{D}}^{\text{litt}} = + 11.4$.

53 - Bravo, P. ; Capelli, S. ; Meille, S.V. ; Viani, F. ; Zanda, M. ; Kukhar, V.P. *Tetrahedron : Asymm.*, **1994**, 5, 2009.

L' α -aminonitrile **80b** se comporte différemment lors de la réaction de méthanolyse, puisque l' α -aminoester **94b** est obtenu en mélange avec la morpholinone **99b** (schéma 196).

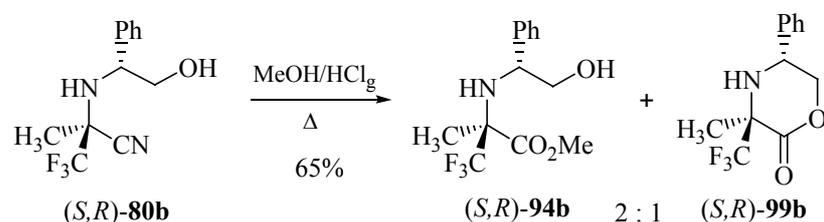
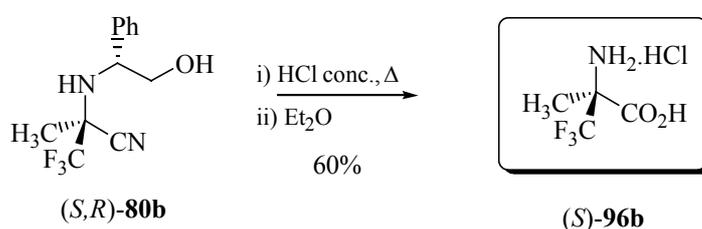


schéma 196.

La formation de la lactone **99b** démontre bien la différence de conformation des deux diastéréoisomères **80a** et **80b**. Afin d'obtenir uniquement la lactone, l' α -aminonitrile **80b** a été traité au reflux d'une solution d'acide chlorhydrique concentré. Dans ces conditions, nous avons eu la chance d'obtenir directement le chlorhydrate **96b** de la (*S*)-(-)-2-trifluorométhylalanine, avec un rendement de 60% (schéma 197). L'hydrolyse de la fonction nitrile et la coupure de la copule chirale ont lieu lors de la même étape.



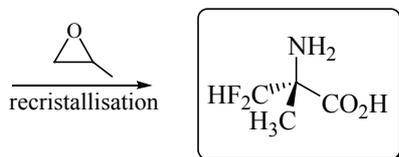
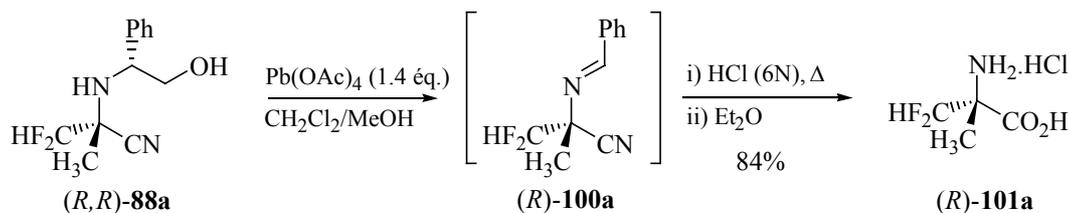
$$[\alpha]_D = -10.4 \text{ (c= 0.50; H}_2\text{O)}$$

$$[\alpha]_{D_{\text{litt}}} = -10.5 \text{ (c= 0.58, H}_2\text{O)}^{53}$$

schéma 197.

IV 3) 3. Synthèse des (*R*)-(+)- et (*S*)-(-)-2-difluorométhylalanine

Pour chacun des diastéréoisomères **88a** et **88b**, l'utilisation de la séquence de réaction appliquée à l'aminonitrile **84a** se révèle efficace. A ce stade, il semble que l'effet électroattracteur du groupement difluorométhyle ne soit pas suffisant pour empêcher la réaction d'oxydation avec $\text{Pb}(\text{OAc})_4$. L'énantiomère (*R*)- **102a** de la 2-difluorométhylalanine est obtenu avec un rendement de 52% après recristallisation dans le méthanol depuis l' α -aminonitrile **88a** (schéma 198).



102a

***R*-(+)-2-difluorométhylalanine**

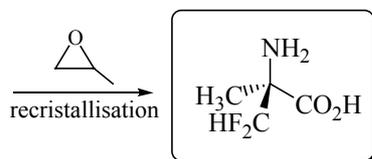
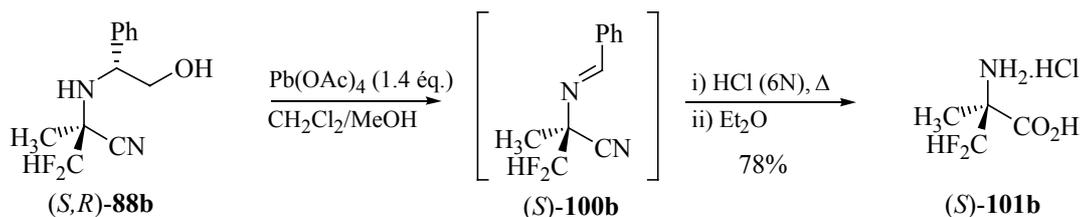
$[\alpha]_{\text{D}} = +14.7$ ($c=0.60$, H_2O)

$[\alpha]_{\text{D}}^{\text{litt}} = +15.35$ ($c=0.85$, H_2O)⁵²

Rdt = 52%

schéma 198.

L'énantiomère (*S*)- **102b** de la 2-difluorométhylalanine est obtenu par la même séquence réactionnelle. Après recrystallisation dans le méthanol, un rendement de 45% est obtenu depuis l' α -aminonitrile **88b** (schéma 199). Il est à noter, que cet énantiomère (*S*)- **102b** de la 2-difluorométhylalanine n'était pas connu dans la littérature, seul l'énantiomère (*R*)- **102a** était décrit.⁵²



102a

***S*-(-)-2-difluorométhylalanine**

$[\alpha]_{\text{D}} = -15.0$ ($c=0.4$, H_2O)

Rdt = 45%

schéma 199.

IV 3) 4. Tentative de synthèse des α -aminoacides dérivés de 91 et 92

Comme pour la série méthylique avec les α -aminonitriles **80a** et **80b**, l'addition de tétraacétate de plomb reste inefficace sur les α -aminonitriles trifluorométhylés **91a** et **91b**, alors que les deux imines énantiomères **103a** et **103b**, issues des α -aminonitriles difluorométhylés **92a** et **92b** sont parfaitement caractérisées. Malheureusement, l'hydrolyse de ces imines **103a** et **103b** conduit seulement à la formation de la difluoroacétophénone **9** (schéma 200).

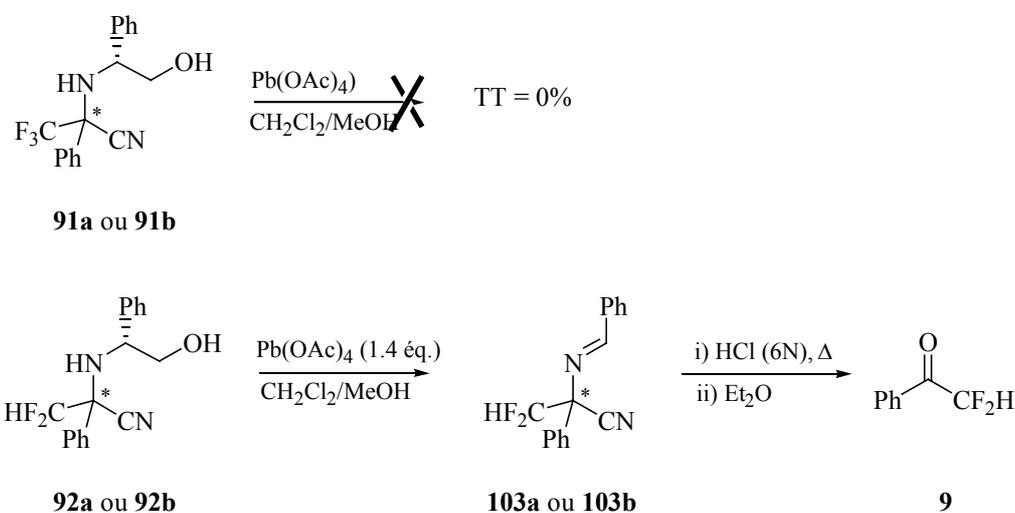


schéma 200.

Ce phénomène avait déjà été décrit par Morris et Hauser pour des α -aminonitriles aromatique non fluorés.¹¹⁴ Une proposition de mécanisme est présentée pour la formation de la difluoroacétophénone (schéma 201). Comme la réaction s'effectue en milieu aqueux acide, nous pouvons supposer la formation d'un hémiaminal par hydrolyse de l'imine. Puis, une activation de la fonction nitrile par un proton acide permettrait l'élimination de la fonction nitrile. L'imine résultante est elle-même hydrolysée pour conduire finalement à la difluoroacétophénone **9**. L'hydrolyse rapide en milieu acide et l'instabilité relative des imines difluorométhylées sont justement évoquées pour expliquer les difficultés de leur préparation et purification (cf. chap II, p 75).

52 - Bravo, P. ; Capelli, S. ; Meille, S.V. ; Seresini, P. ; Volontario, A. ; Zanda, M. *Tetrahedron : Asymm.*, **1996**, 7, 2321.

114 - Morris, G.F.; Hauser, C.R. *J. Am. Chem. Soc.*, **1962**, 84, 465.

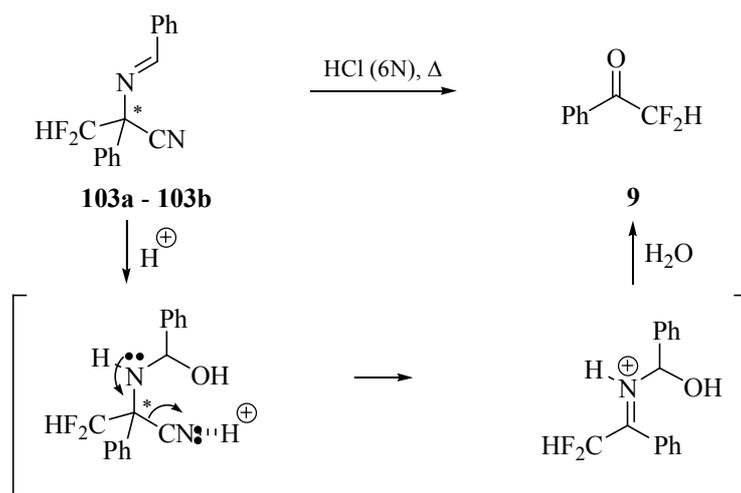


schéma 201.

La réaction de méthanolyse ne mène pas non plus aux α -aminoesters correspondants, mais à la décomposition des α -aminonitriles **91a,b** de départ. L'hydrolyse directe des α -aminonitriles **91** pendant 5 jours au reflux d'une solution concentrée d'acide chlorhydrique nous a permis de caractériser la 2,2,2-trifluorophényléthylamine **104** sous forme de chlorhydrate comme seul produit fluoré de la réaction (schéma 202). Nous ne pouvons pas proposer un mécanisme raisonnable pour cette réaction.

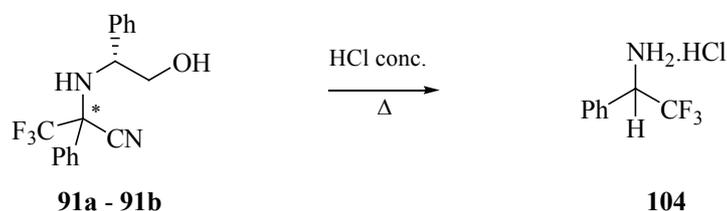


schéma 202.

Les tentatives en milieu acide ayant échoué, l'hydrolyse en milieu basique au reflux d'une solution de potasse donne quantitativement l'imine **29**, aussi bien à partir de l' α -aminonitrile **91a** que **91b**, par une réaction d'élimination d'acide cyanhydrique (schéma 203).

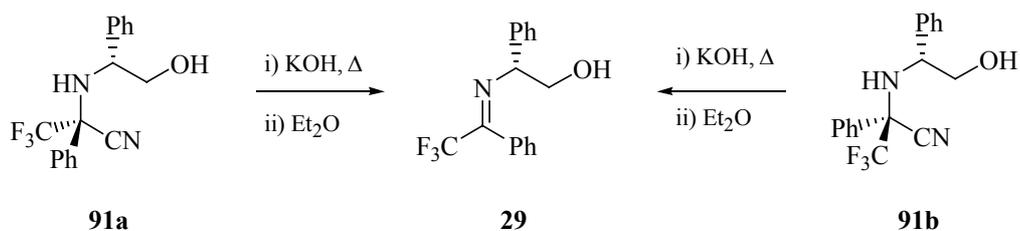


schéma 203.

Afin d'éviter l'élimination du nitrile, nous avons préparé l' α -aminonitrile trifluorométhylé **105** possédant une fonction amine tertiaire. Malheureusement, l'hydrolyse basique avec KOH ou Ba(OH)₂⁵² ne conduit qu'à des produits de dégradation (schéma 204).

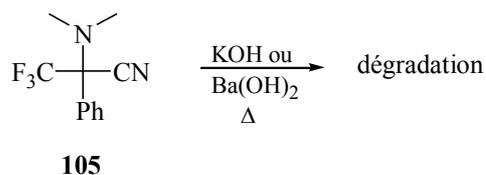
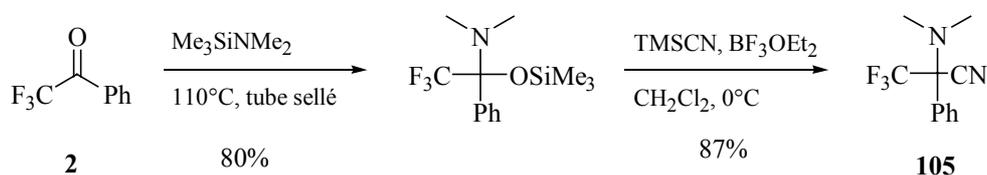


schéma 204.

Finalement, nous avons testé la réaction d'hydratation des α -aminonitriles en présence d'eau oxygénée en solution aqueuse basique. Cette méthode décrite par Taillades et coll.¹¹⁵ permet de transformer des α -aminonitriles en α -aminoacides correspondants, en série non fluorée. L'application du mode opératoire sur l' α -aminonitrile **91a** n'a donné lieu à aucune conversion (schéma 205).

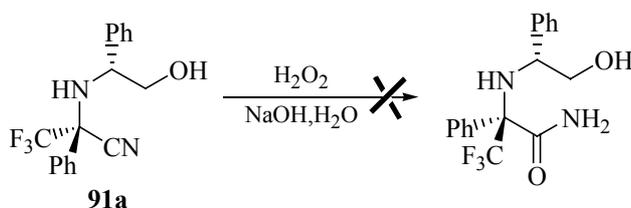
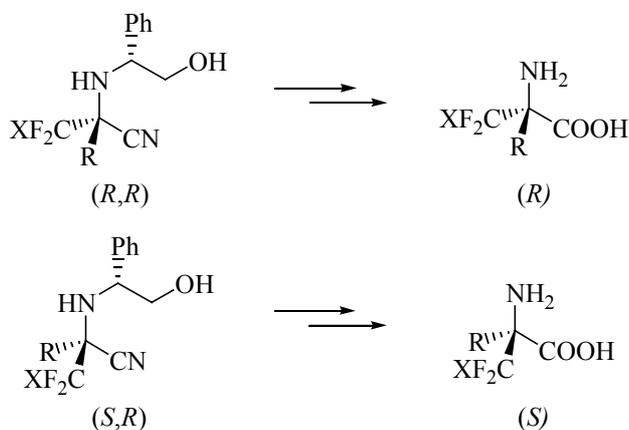


schéma 205.

52 - Bravo, P. ; Capelli, S. ; Meille, S.V. ; Seresini, P. ; Volontario, A. ; Zanda, M. *Tetrahedron : Asymm.*, **1996**, 7, 2321.
 115 - Taillades, J. ; Rossi, J.C. ; Garrel, L. ; Marrell, M. ; Commeyras, A. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1996**, 133, 89.

IV 3) 5. Conclusion

A partir des α -aminonitriles trifluorométhylés et difluorométhylés énantiopurs, à l'exception des composés aromatique **91a**, **91b** et **105**, les α -aminoacides trifluorométhylés et difluorométhylés énantiopurs correspondants ont été rapidement préparés : (*R*)-3,3,3-trifluoroalanine, (*R*)-et (*S*)-2-trifluorométhylalanine, (*R*)-et (*S*)-2-difluorométhylalanine. Pour la formation des α -aminoacides, des différences de réactivité ont été observées entre les α -aminonitriles trifluorométhylés et difluorométhylés, certainement à cause de l'effet électroattracteur plus important pour le groupement CF_3 .



La mesure du pouvoir rotatoire spécifique des α -aminoacides a permis de confirmer l'attribution des configurations absolues des α -aminonitriles précurseurs. Les modèles proposés pour la stéréosélectivité de la réaction de type Strecker avec TMSCN sur les iminiums, issus des imines et des oxazolidines fluorées, sont ainsi validés, tout comme les résultats de l'analyse spectroscopique RMN. Pour les oxazolidines ou imines dérivées du (*R*)-phénylgycol ou de la (*S*)- α -méthylbenzylamine, l'attaque de TMSCN a lieu préférentiellement sur la face *Re* de l'iminium.

IV 4) Réactivité des α -aminonitriles trifluorométhylés

Afin de valoriser les synthons α -aminonitriles trifluorométhylés, un travail de fonctionnalisation de la triple liaison CN a été réalisé.

IV 4) 1. Réaction des α -aminonitriles avec les organométalliques

A partir des α -aminonitriles, comme en série non fluorée¹¹⁴ nous pouvons espérer préparer les α -aminocétone correspondantes par addition nucléophile sur la fonction nitrile. L'hydrolyse du milieu réactionnel aurait libéré la fonction carbonyle, masquée sous forme d'imine (schéma 206). La réduction directe de l'imine permet aussi l'accès à une fonction amine, et des applications en série non fluorée sont nombreuses.¹¹⁶

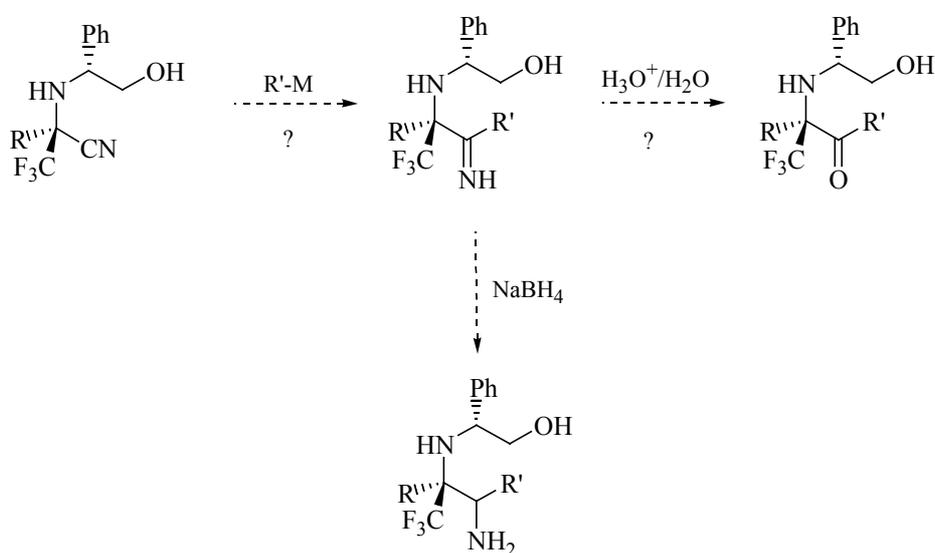


schéma 206.

De plus, pour les α -aminonitriles possédant un atome d'hydrogène en α de la fonction nitrile (R = H schéma 206), nous souhaitons appliquer la méthode CN(R,S),¹¹⁷ afin d'introduire stéréosélectivement un nouveau groupement en lieu et place de l'atome d'hydrogène, ou selon les conditions réactionnelles en lieu et place de la fonction nitrile (schéma 207).

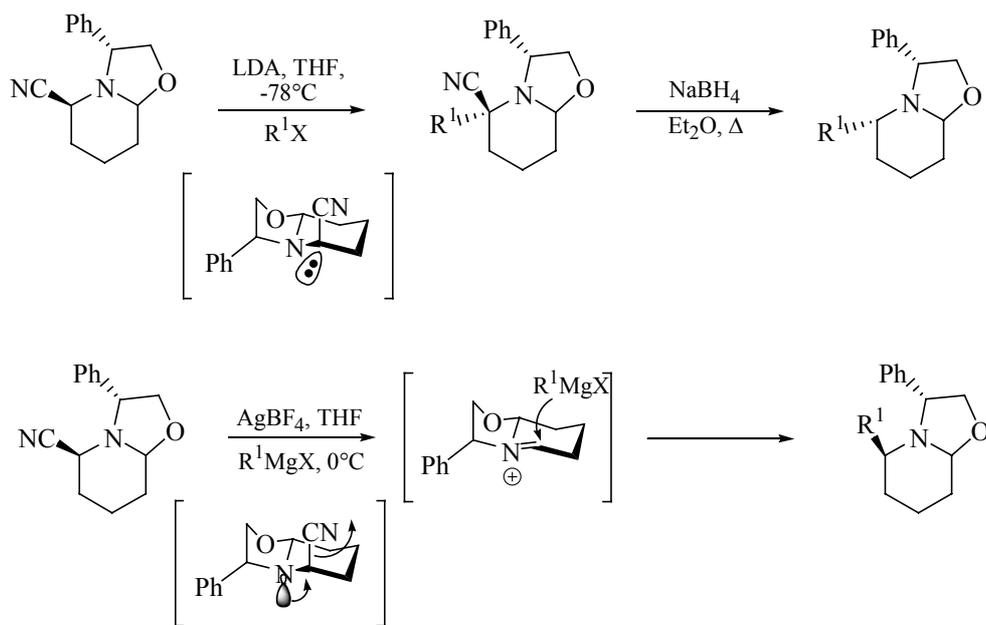
114 - Morris, G.F.; Hauser, C.R. *J. Am. Chem. Soc.*, **1962**, *84*, 465.

116 - Zhu, J.; Quirion J.-C.; Husson, H.-P. *Tetrahedron Lett.*, **1989**, *30*, 5137.

Zhu, J.; Quirion J.-C.; Husson, H.-P. *Tetrahedron Lett.*, **1989**, *30*, 6323.

117 - Guerrier, L.; Royer, J.; Grierson, D.; Husson, H.-P. *J. Am. Chem. Soc.*, **1983**, *105*, 7754.

Yue, C.; Royer, J.; Husson, H.-P. *J. Org. Chem.*, **1990**, *55*, 1140.



Le LDA génère *in situ* un carbanion qui piège le dérivé halogéné introduit ensuite dans le milieu réactionnel. Par contre, en présence d'un acide de Lewis comme AgBF_4 , un iminium intermédiaire se forme stéréosélectivement par élimination de la fonction nitrile. Cette élimination est facilitée par la position antipériplanaire du nitrile et du doublet de l'azote. Le réactif de Grignard attaque alors stéréosélectivement sur la face *Re*. La synthèse énantiosélective de produits naturels a été réalisée par la méthode $\text{CN}(R,S)$.¹¹⁸

Comme cette méthode requiert l'addition de nucléophiles organométalliques, qui peuvent également servir de base, il était nécessaire d'utiliser des α -aminonitriles ayant un atome d'azote complètement substitué. En effet nous avons préalablement montré qu'une élimination de HCN pouvait se produire (schéma 203, p 132). Afin d'éviter cette réaction parasite, nous avons employé les α -aminonitriles trifluorométhylés *N,N*-disubstitués **85a**, **85b**, **87a**, **87b** et **93**.

La protection de l'atome d'azote de l' α -aminonitrile **84a**, sous forme de carbamate s'est révélée impossible à réaliser, la fonction hydroxyle étant beaucoup plus réactive dans ce cas (schéma 208).

118 - Husson, H.-P. ; Royer, J. *Chem. Soc. Rev.*, **1999**, 28, 383.
 Gillaizeau-Gauthier, I. ; Royer, J. ; Husson, H.-P. *Eur. J. Org. Chem.*, **2002**, 1484.
 Yue, C. ; Gauthier, I. ; Royer, J. ; Husson, H.-P. *J. Org. Chem.*, **1996**, 61, 4949.
 Yue, C. ; Royer, J. ; Husson, H.-P. *J. Org. Chem.*, **1992**, 57, 4211.
 Lienard, P. ; Royer, J. ; Quirion, J.-C. ; Husson, H.-P. *Tetrahedron Lett.*, **1991**, 32, 2489.
 Pavé, G. ; Léger, J.-M. ; Jarry, C. ; Viaud-Massuard, M.-C. ; Guillaumet, G. *J. Org. Chem.*, **2003**, 68, 1401.

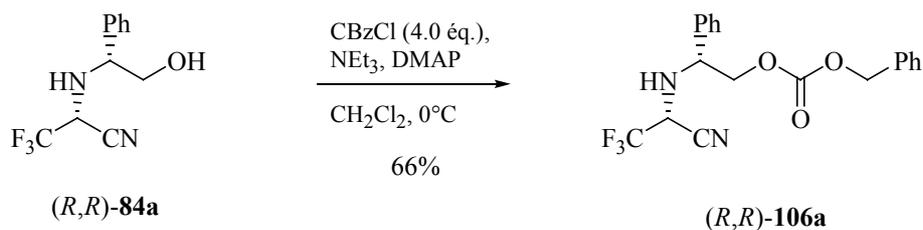


schéma 208.

a) Synthèse des 3,4-déhydro-2H-[1,4]-oxazines

Un premier essai de déprotonation sélective a révélé l'impossibilité d'appliquer la méthode CN(*R,S*) aux synthons α -aminonitriles trifluorométhylés. L'addition de LDA sur le composé **93** conduit par une réaction de déhydrofluoruration à l'énamine difluorée **107**, qui subit ensuite l'addition d'une molécule de LDA pour former l'énamine monofluorée **108** (schéma 209). Cette énamine **108** a été obtenue avec seulement un rendement de 17%, car elle est très instable et il nous a été très difficile de la purifier.

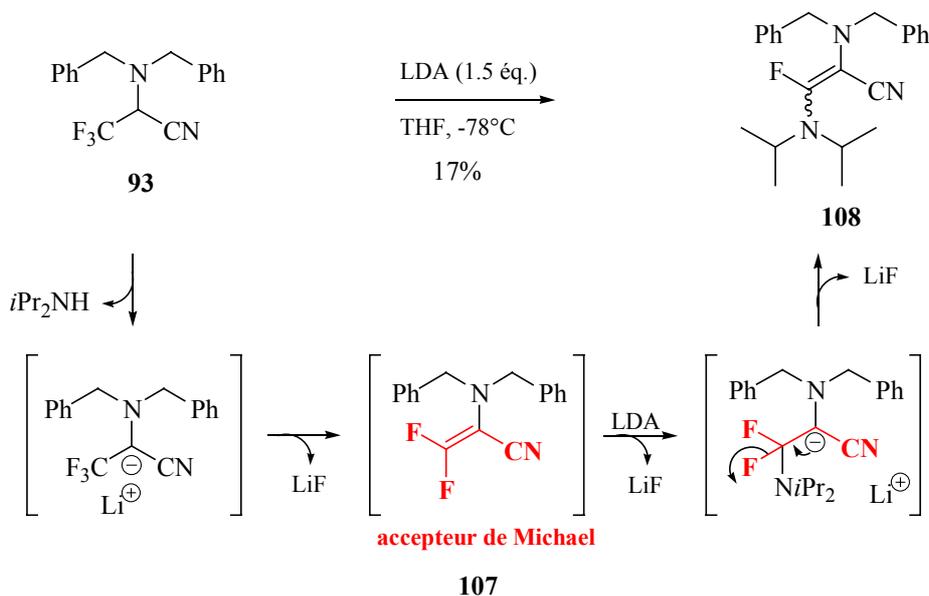


schéma 209.

Bien que le LDA soit très faiblement nucléophile, son addition sur l'énamine **107** se justifie par la réactivité de type accepteur de Michael de celle-ci : la présence de deux atomes de fluor génère une forte polarité positive au niveau du carbone à cause de l'effet électroattracteur du fluor (schéma 209). L'addition du nucléophile puis l'élimination d'un atome de fluor est une réactivité classique des oléfines difluorométhyléniques (chap I, schéma 11) ;

L'énamine **107** a pu être isolée et caractérisée grâce à l'utilisation d'une base non nucléophile susceptible d'effectuer uniquement la première élimination d'un atome de fluor (schéma 210). Malgré l'instabilité de ce produit, un rendement de 25% est obtenu, après chromatographie sur gel de silice.

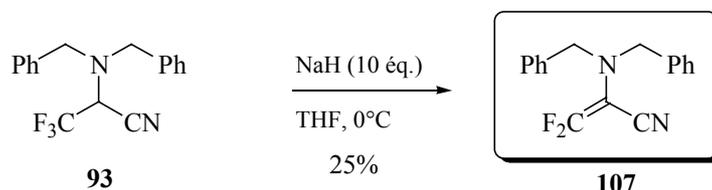


schéma 210.

Nous avons mis à profit la réactivité de type accepteur de Michael pour la préparation de dihydrooxazines par une réaction de cyclisation intramoléculaire, via l'attaque d'un alcoolate généré *in situ* sur la double liaison fluorée (schéma 211).

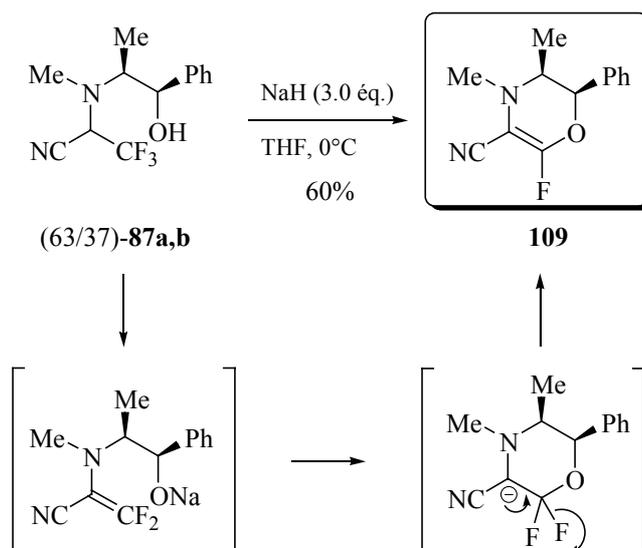


schéma 211.

L'oxazine fluorée **109** est obtenue avec un rendement de 60%. Un point important est l'hybridation sp^2 du carbone 2 pour l'oxazine **109**, ce qui permet de ne pas avoir à séparer les α -aminonitriles diastéréoisomères **87a** et **87b**. Ce type de cyclisation via une réaction d'addition / élimination à partir d'un composé difluorovinyle a été récemment rapporté par Ichikawa et coll.¹¹⁹

119 - Ichikawa, J.; Wada, Y.; Miyazaki, H.; Mori, T.; Kuroki, H. *Org. Lett.*, **2003**, 5, 1455.

L'addition de $n\text{BuMgBr}$ sur les α -aminonitriles trifluorométhylés **85a,b** conduit rapidement à la formation de l'oxazine **110** avec un rendement de 37% pour une conversion des α -aminonitriles de 80% (schéma 212). Malgré le large excès du réactif, aucune nouvelle addition d'organomagnésien n'est détectée sur l'oxazine **110**.

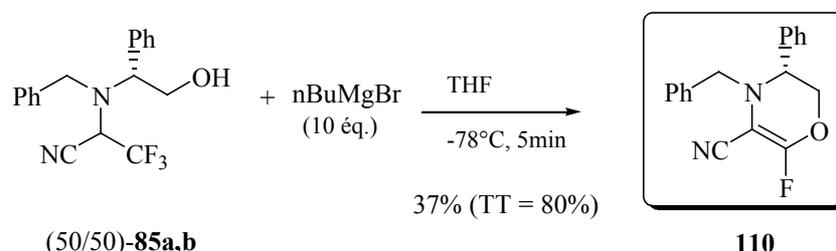


schéma 212.

En revanche, l'addition d'un large excès de $n\text{BuMgBr}$ sur les α -aminonitriles trifluorométhylés **87a,b** ne conduit pas à la formation de l'oxazine **109** mais à l'énamine **111**. Elle est présente sous la forme d'un seul diastéréoisomère, dont nous n'avons pas pu déterminer la configuration (schéma 213). Le mécanisme est semblable à celui de la réaction du LDA avec l' α -aminonitrile trifluorométhylé **93**. La cyclisation semble défavorisée par l'encombrement de la fonction alcool secondaire.

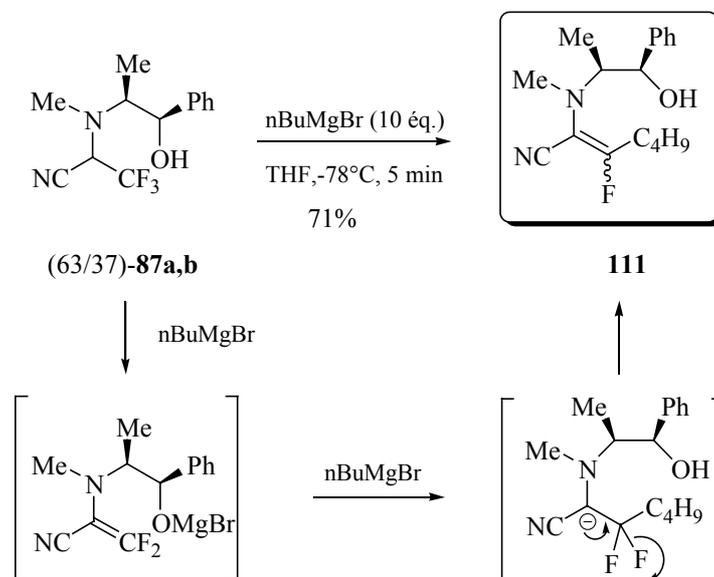


schéma 213.

Une réaction analogue à partir d'iminoesters trifluorométhylés et de réactifs organomagnésiens avait été décrite par Uneyama et coll.¹²⁰ L'intermédiaire accepteur de Michael généré *in situ*, subissait l'attaque du dérivé organométallique pour conduire à une fluorooléfine substituée.

La déprotonation au pied de la fonction nitrile et du groupement trifluorométhyle donne accès à une molécule possédant une forte réactivité de type Michael. L'évolution de l'intermédiaire dépend de ses substituants : une cyclisation intramoléculaire peut se produire, sinon l'addition des organométalliques ayant servi à la déprotonation s'effectue rapidement (schéma 214).

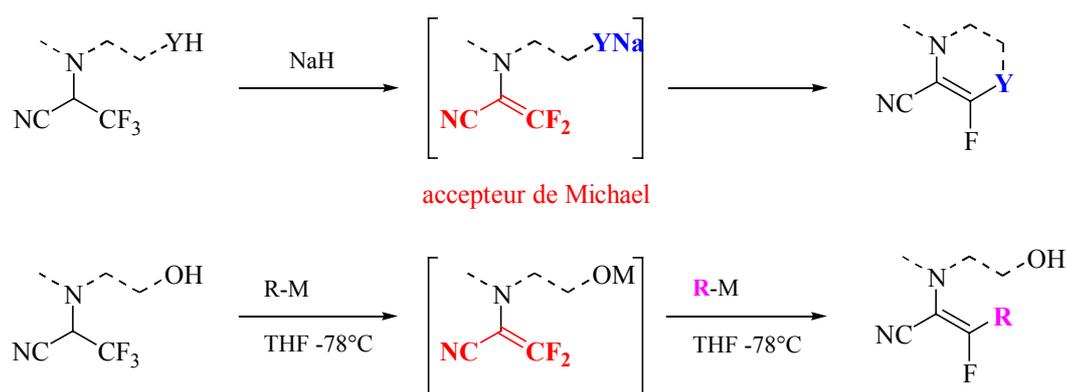
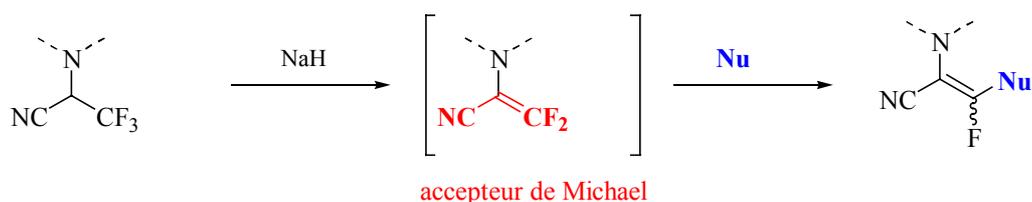


schéma 214.

A partir de l' α -aminonitrile **93** ou analogue, c'est à dire ne possédant pas de fonction nucléophile hydroxyle, thiol ou amine, différents groupements pourraient être introduits aisément (schéma 215), par formation *in situ* de l'accepteur de Michael par une base inorganique non nucléophile (NaH).



120 - Uneyama, K.; Yan, F.; Hiram, S.; Katagiri, T. *Tetrahedron Lett.*, **1996**, 37, 2045.

b) Réaction avec les α -aminonitriles aromatiques

A partir des α -aminonitriles **91a** et **91b**, la réaction de déhydrofluoration est impossible, ce qui pourrait permettre l'addition des nucléophiles organométalliques sur la fonction nitrile.

Cependant, la réaction de nBuMgBr en excès avec les α -aminonitriles **91a** ou **91b** conduit à l'imine trifluorométhylée **29** par élimination d'acide cyanhydrique (schéma 216).

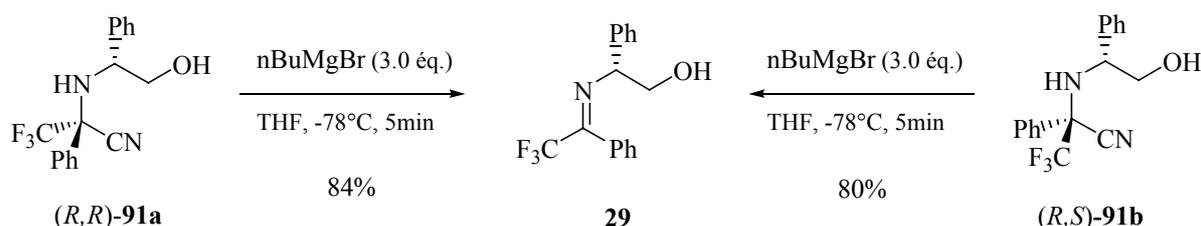
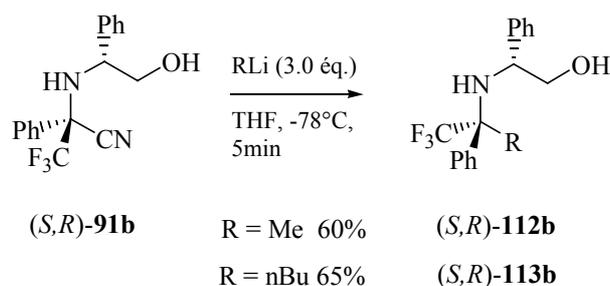


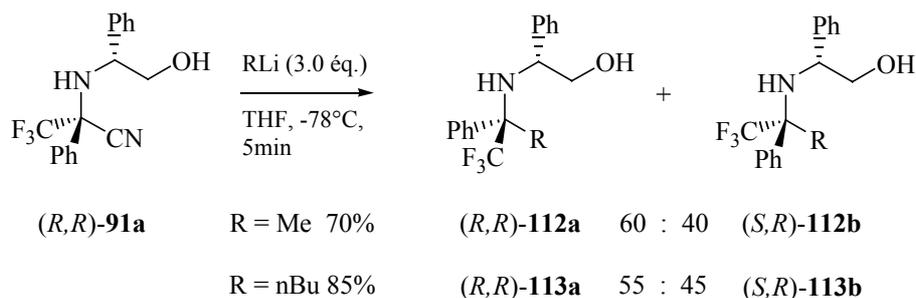
schéma 216.

Aucune trace des oxazolidines correspondantes, ni des produits d'additions sur la double liaison C=N n'ont été détectés, malgré la présence d'un excès des réactifs de Grignard.

La réaction des organolithiens dans les mêmes conditions opératoires conduit à la formation des amines trifluorométhylées **112a,b** et **113a,b**. Plus précisément, l'addition sur l' α -aminonitrile **91b** est complètement stéréosélective pour fournir une seule amine (schéma 217), alors que les deux amines diastéréoisomères sont formées à partir de l' α -aminonitrile **91a** (schéma 218).

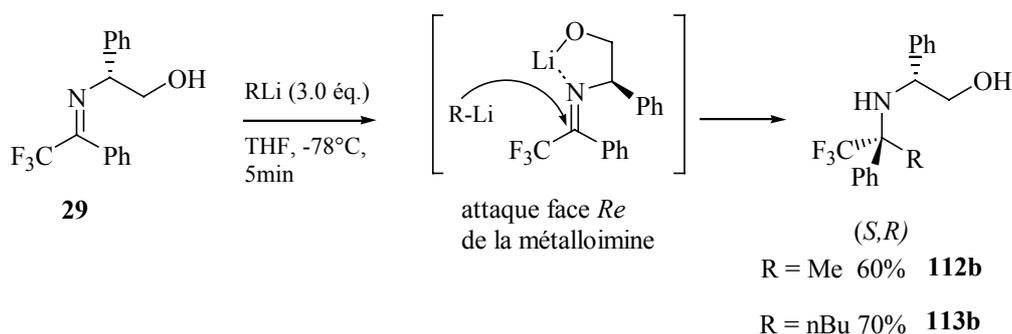


sch\u00e9ma 217.



sch\u00e9ma 218.

Pour proposer une explication \u00e0 la r\u00e9activit\u00e9 diff\u00e9rente des deux α -aminonitriles **91a** et **91b** vis-\u00e0-vis des nucl\u00e9ophiles organolithiens, et aussi pour d\u00e9terminer la configuration absolue des amines form\u00e9es, nous avons reproduit une r\u00e9action d\u00e9j\u00e0 d\u00e9crite par Mikami et coll.³⁸ L'addition des organolithiens sur une imine trifluorom\u00e9thyl\u00e9e **29** (sch\u00e9ma 219), via une m\u00e9talloimine, conduit uniquement \u00e0 l'amine de configuration (*S*). Apr\u00e8s d\u00e9protection de la fonction azote, nous obtenons une amine primaire \u00e9nantio pure. Le changement de configuration de l'aminoolcool utilis\u00e9 pour la pr\u00e9paration de l'imine **29**, donne acc\u00e8s \u00e0 l'autre \u00e9nantiom\u00e8re.



sch\u00e9ma 219.

Pour expliquer la formation des amines **112a** et **113a** de configuration (*R*), nous proposons une r\u00e9action nucl\u00e9ophile $\text{S}_{\text{N}}2$ sur les α -aminonitriles **91a** et **91b**. En effet, pour l' α -aminonitriles

38 - Ishii, A. ; Miyamoto, F. ; Higashiyama, K. ; Mikami, K. *Tetrahedron Lett.*, **1998**, 39, 1199.

91a, l'addition de l'organolithien sur la métalloimine forme l'amine de configuration (*S*), et la substitution nucléophile S_N2 conduit à l'amine de configuration (*R*) (schéma 220). A partir du seul diastéréoisomère (*R,R*)-**91a**, nous obtenons les deux configuration possible du carbone quaternaire.

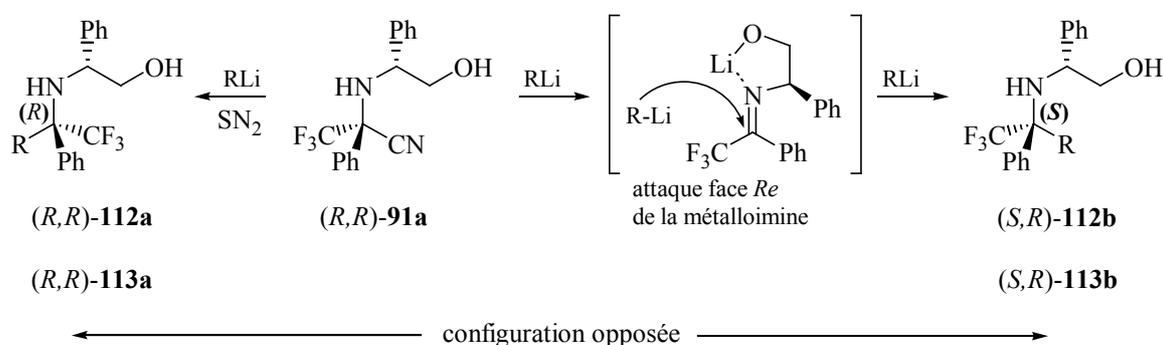


schéma 220.

Le rapport diastéréoisomérique entre les amines **112a** et **112b** d'une part, entre les amines **113a** et **113b** d'autre part, dépend de la cinétique de réaction S_N2 et la formation de la métalloimine.

Dans le cas de l' α -aminonitrile **91b**, l'addition sur la métalloimine et la réaction S_N2 conduisent à la même amine de configuration (*S*) (schéma 221).

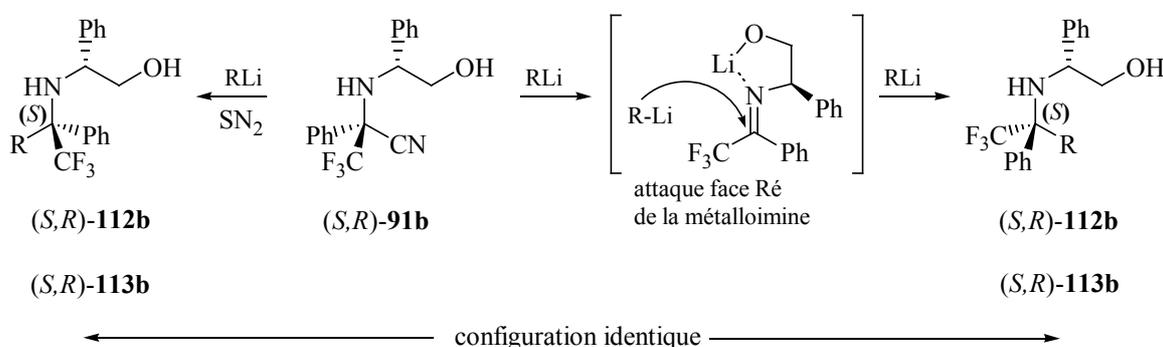


schéma 221.

IV 4) 2. Synthèse de 1,2-diamines et d'aminodiols trifluorométhylés

Les 1,2-diamines sont connues pour être des précurseurs d'une large variété d'hétérocycles, comme les pyrazines, pipérazines, imidazolines et autres. Les aminoalcools sont fréquemment employés en synthèse organique ou inorganique comme synthons ou comme

auxiliaires chiraux (synthèse des oxazolidinones d'Evans par exemple). Les 1,2-aminoalcools non fluorés sont des ligands chiraux efficaces dans beaucoup de réactions asymétriques, impliquant des réactifs achiraux comme les acides de Lewis,¹²¹ les réactifs organométalliques,¹²² et les hydrures.¹²³ En série fluorée, un exemple d'utilisation d'un aminoalcool chiral trifluorométhylé en α de l'azote pour la catalyse de l'addition de diéthyle zinc sur le benzaldéhyde a été publié par Katagiri, Uneyama et coll.¹²⁴

La présence d'un groupement trifluorométhyle en α d'une des fonctions amines peut amener une distinction au niveau de la réactivité et ainsi permettre de transformer régiospécifiquement l'une ou l'autre fonction azotée. D'un point de vue stérique, le groupement trifluorométhyle se situant entre le groupement isopropyle et tertbutyle, nous pouvons espérer une bonne induction asymétrique de ligands dérivés d'aminoalcools trifluorométhylés. De plus, l'électronégativité du groupement fluoré peut également jouer un rôle majeur pour des réactions de synthèse asymétrique.

Dans la littérature, des 1,2-diamines et aminoalcools trifluorométhylés non racémiques sont préparés par ouverture d'aziridines avec une amine ou de l'eau comme nucléophile (schéma 222).¹²⁵

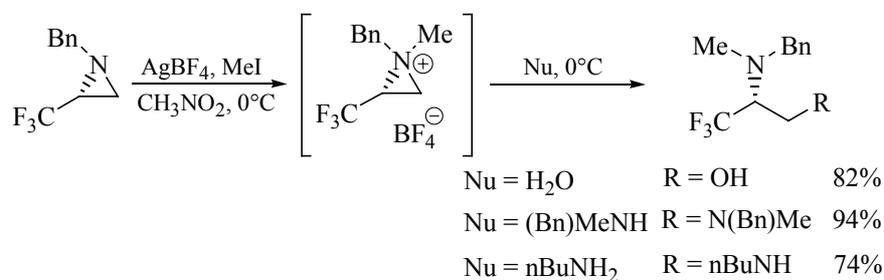


schéma 222.

a) Synthèse de 1,2-diamines trifluorométhylées

- 121 - Kobayashi, S. ; Murakami, M. ; Harada, T. ; Mukayama, T. *Chem. Lett.*, **1991**, 1341.
 Annunziata, R. ; Benaglia, M. ; Cinquini, M. ; Cozzi, F. *Tetrahedron Lett.*, **1995**, 36, 613.
 122 - Gallagher, D.J. ; Wu, S. ; Nikolic, N.A. ; Beak, P. *J. Org. Chem.*, **1995**, 60, 8148.
 123 - Farloni, M. ; Collu, C. ; Giacomelli, G. *Tetrahedron : Asymm.*, **1996**, 7, 2739.
 124 - Katagiri, T. ; Fujiwara, Y. ; Takahashi, S. ; Ozaki, N. ; Uneyama, K. *Chem. Comm.*, **2002**, 986.
 125 - Katagiri, T. ; Ihara, H. ; Takahashi, M. ; Kashino, S. ; Furuhashi, K. ; Uneyama, K. *Tetrahedron : Asymm.*, **1997**, 8, 2933.

Dans notre cas, la réduction de la fonction nitrile a été effectuée avec LiAlH_4 comme réducteur. Les deux diamines diastéréoisomères **114a** et **114b** sont obtenues avec un bon rendement à partir des α -aminonitriles **78a,b** en mélange équimolaire (schéma 223). Il est à noter qu'aucune trace des produits de substitution de la fonction nitrile par un hydruure ou de réduction d'une métalloimine n'a été détectée. Malheureusement, les deux diamines diastéréoisomères **114a** et **114b** n'ont pu être séparées par chromatographie sur gel de silice.

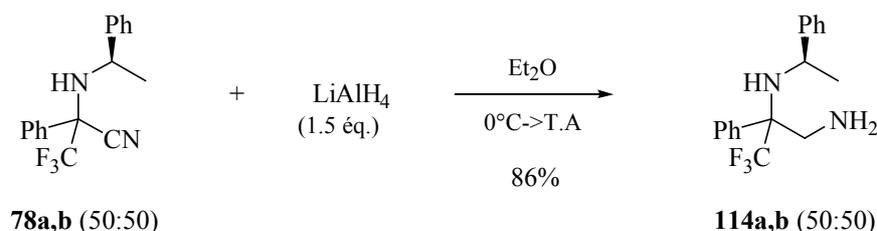


schéma 223.

Afin de former des composés énantiopurs, chacun des α -aminonitriles **80a**, **80b**, **84a**, **91a** et **91b** a été soumis à la réduction de la fonction nitrile (schéma 224 et 225). Les rendements obtenus sont très bons, voir excellents pour les deux diamines méthylées diastéréoisomères **115a** et **115b**. Cependant, à cause de la polarité de ces molécules, aucune condition chromatographique satisfaisante n'a été trouvée pour la purification. Par contre, cette même polarité a permis une recrystallisation aisée des produits dans le pentane.

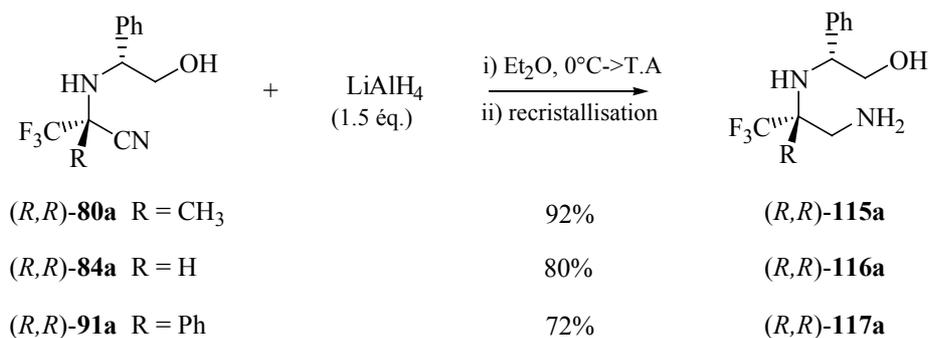
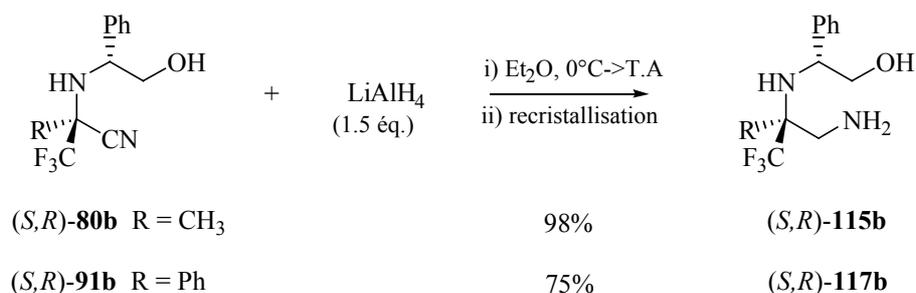
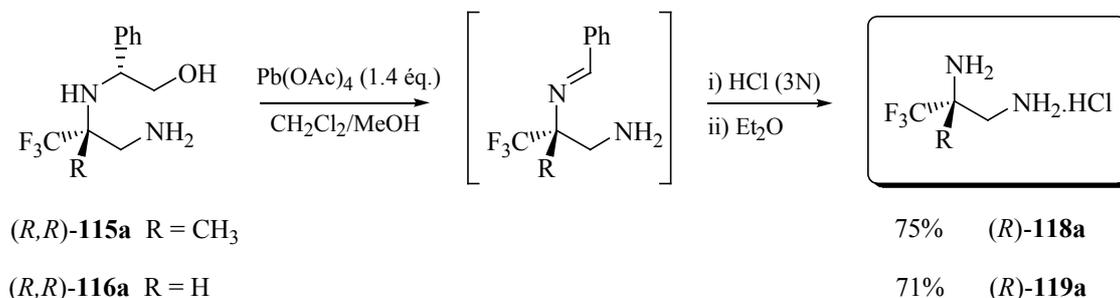


schéma 224.

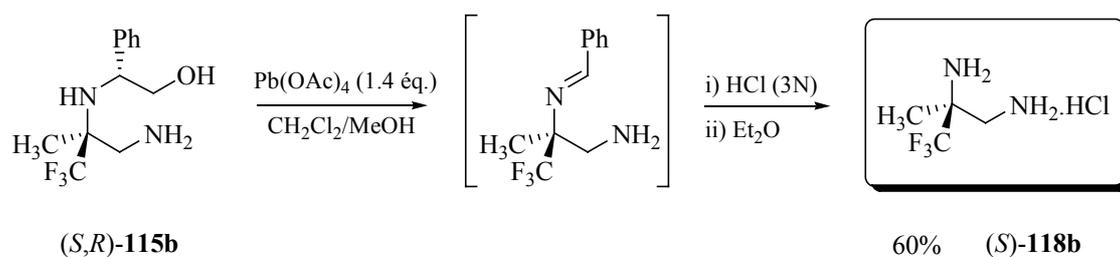


sch\u00e9ma 225.

La d\u00e9protection de l'atome d'azote est effectu\u00e9e en pr\u00e9sence de t\u00e9traac\u00e9tate de plomb, suivie d'une hydrolyse en milieu acide (sch\u00e9ma 226 et 227). Il est \u00e0 noter que cette s\u00e9quence r\u00e9actionnelle fonctionne tr\u00e8s bien pour les diamines **115a** et **115b**, alors qu'elle \u00e9tait inefficace pour leurs pr\u00e9curseurs aminonitriles **80a** et **80b** (chap IV, p 130).



sch\u00e9ma 226.

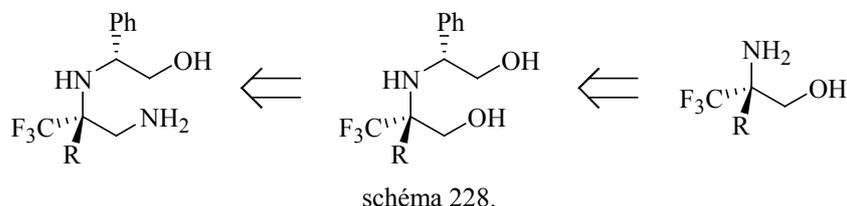


sch\u00e9ma 227.

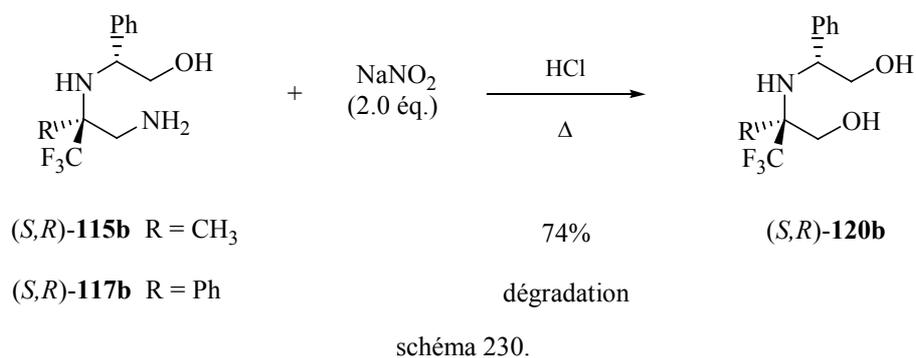
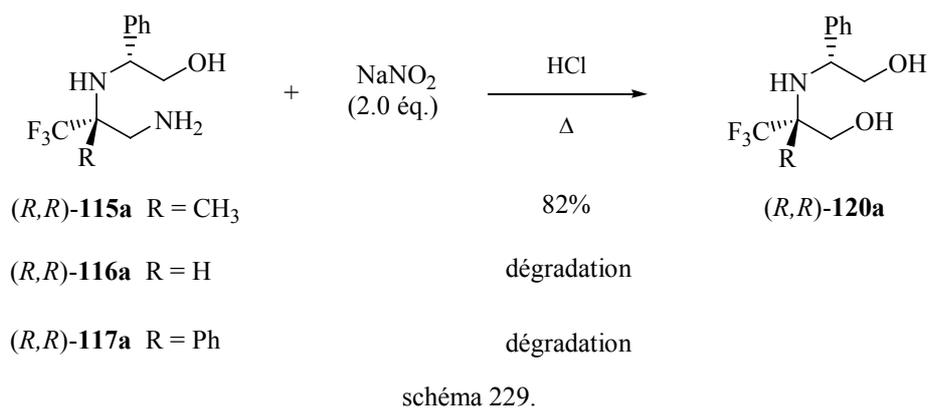
Une \u00e9tude par spectrom\u00e9trie de masse a montr\u00e9 que les diamines **118a**, **118b** et **119a** se trouvent sous la forme d'un monochlorhydrate. Ceci peut se justifier par l'abaissement de la basicit\u00e9 de la fonction amine port\u00e9e par le carbone chiral en raison de l'effet \u00e9lectroattracteur du groupement trifluorom\u00e9thyle.

b) Synth\u00e8se des aminodiols trifluorom\u00e9thyl\u00e9s

Les aminodiols seraient facilement accessibles par réduction des aminoester ou aminoacides correspondants. De façon complémentaire, nous avons étudié leur préparation à partir des diamines par transformation de la fonction amine en fonction hydroxyle (schéma 228).



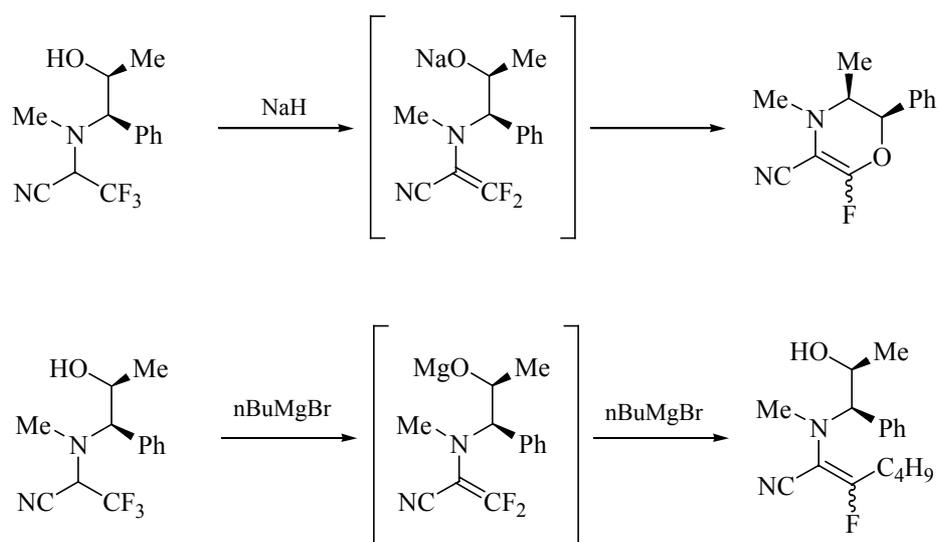
L'addition de nitrite de sodium à une solution d'une diamine énantiopure dans l'acide chlorhydrique au reflux a été seulement efficace pour la synthèse des aminodiols **120a** (schéma 229) et **120b** (schéma 230). Dans tous les autres cas, une dégradation des diamines est constatée. Nous n'avons pas d'hypothèse à formuler pour expliquer ces différences de réactivité.



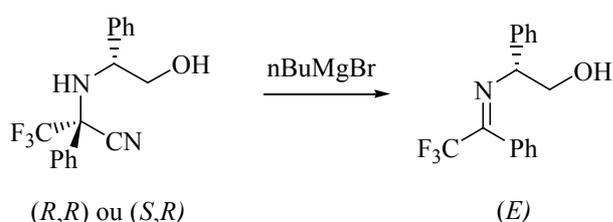
Des analogues non fluorés de ces molécules tridentates ont été utilisés pour la complexation d'atome de vanadium (V).¹²⁶

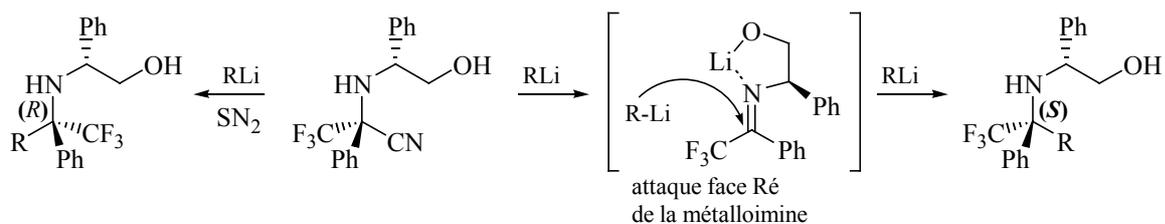
IV 4) 3. Conclusion

La substitution de l'atome d'hydrogène en α de la fonction nitrile et du groupement trifluorométhyle s'est révélée impossible, en raison de l'élimination d'un ion fluorure. Cette réaction forme une molécule possédant une forte réactivité de type accepteur de Michael, qui réagit, soit intramoléculairement avec la fonction hydroxyle de la chaîne chirale, soit avec un nucléophile introduit en excès pour effectuer la déhydrofluoration.

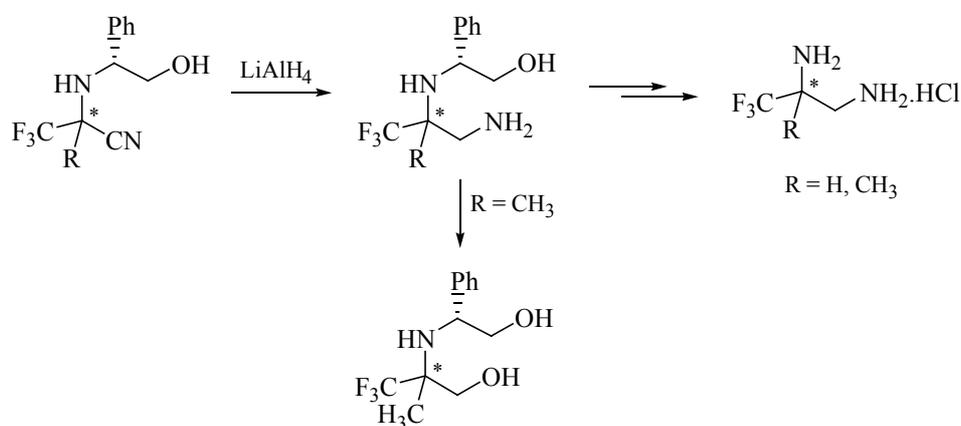


A partir des α -aminonitriles trifluorométhylés aromatiques, la réaction avec les réactifs de Grignard s'arrête à la formation des imines par élimination d'acide cyanhydrique. Avec les organolithiens, ces mêmes α -aminonitriles subissent à la fois une réaction de substitution de la fonction nitrile et une déhydrocyanation. La métalloimine formée *in situ* réagit avec les organolithiens pour former stéréosélectivement l'amine correspondante.





La réduction de la fonction nitrile est facilement réalisée par l'emploi de LiAlH_4 . Une déprotection de l'atome d'azote permet la synthèse des 1,2-diamines trifluorométhylées énantiopures. La transformation de la fonction amine, issue de la réduction de la fonction nitrile, en une fonction hydroxyle est possible dans un seul cas et donne accès à deux aminodiols diastéréoisomères énantiopurs.



Tous ces composés bidentates ou tridentates pourraient être utilisés comme ligand pour des réactions asymétriques. Leurs propriétés de complexation permettraient, peut-être, l'extraction de métaux, pour le dosage ou la purification d'eaux usées.

Chapitre V

Synthèse stéréosélective de β -aminoacides et β -aminocétones trifluorométhylés

V Synthèse stéréosélective de β -aminoacides et β -aminocétones trifluorométhylés : application à la préparation d'aminoalcools énantiopurs.

La synthèse de nombreux composés carbonylés β -aminés est effectuée par des réactions de type Reformatsky¹²⁷ et Mannich.¹²⁸ Ces dernières sont utilisées avec succès en série fluorée pour la synthèse stéréosélective de β -aminoacides- β -trifluorométhylés (chap. I, p 35-38).

V 1) Réaction de Reformatsky

V 1) 1. Bibliographie

La réaction de Reformatsky est largement utilisée pour la synthèse de composés carbonylés β -aminés. En particulier, l'addition de l'organozincique du bromodifluoroacétate d'éthyle sur des *N*-sulfinylimines permet la préparation de β -aminoacides- α,α -difluorés.¹²⁹ La synthèse de peptide à partir de ces β -aminoacides- α,α -difluorés est également bien documentée.¹³⁰ Un exemple intéressant est l'addition du bromodifluoroacétate d'éthyle en présence de zinc sur des oxazolidines non fluorées : une seule azétidinone difluorée est formée, et elle est convertie facilement en acide (*S*)-3-amino-2,2-difluoro-3-phénylpropanoïque (schéma 226).¹³¹

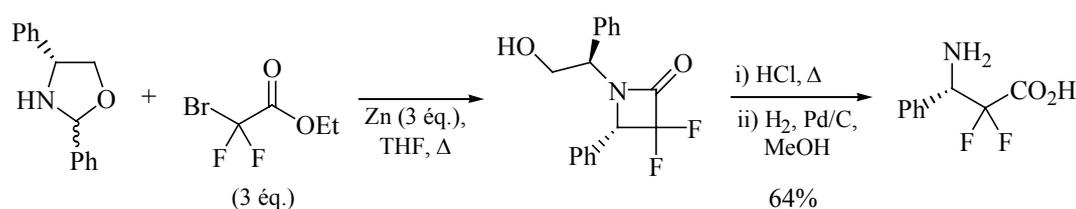


schéma 231.

127 - Ocampo, R. ; Dolbier, W.R. *Tetrahedron*, **2004**, *60*, 9325.

128 - Arend, M. ; Westermann, B. ; Risch, N. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1998**, *37*, 1045.

Tramontini, M. ; Angiolini, L. *Tetrahedron*, **1990**, *46*, 1791.

129 - Sorochinsky, A. ; Voloshin, N. ; Markovsky, A. ; Belik, M. ; Yasuka, N. ; Uekusa, H. ; Ono, T. ; Berbasov, D. ; Soloshonok, V.A. *J. Org. Chem.*, **2003**, *68*, 7448.

Soloshonok, V.A. ; Ohkura, H. ; Sorochinsky, A. ; Voloshin, N. ; Markovsky, A. ; Belik, M. ; Yamazaki, T. *Tetrahedron Lett.*, **2002**, *48*, 5445.

130 - Vidal, A. ; Nefzi, A. ; Houghten, R. *J. Org. Chem.*, **2001**, *66*, 8268.

Staas, D.D. ; Savage, K.L. ; Homnick, C.F. ; Tsou, K.N. ; Ball, R.G. *J. Org. Chem.*, **2002**, *69*, 8276.

131 - Marcotte, S. ; Pannecouke, X. ; Feasson, C. ; Quirion, J.-C. *J. Org. Chem.*, **1998**, *64*, 8461.

Inversement, l'addition du bromoacétate d'éthyle sur une imine trifluorométhylée conduit à un mélange des azémidinones et des β -aminoacides- β -trifluorométhylés correspondants (schéma 232).¹³²

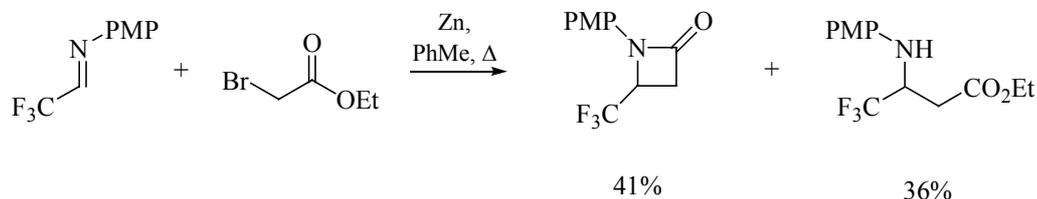


schéma 232.

En revanche, la même réaction effectuée à partir d'hémiaminals trifluorométhylés conduit seulement à la formation des β -aminoacides- β -trifluorométhylés correspondants (schéma 233).¹³³

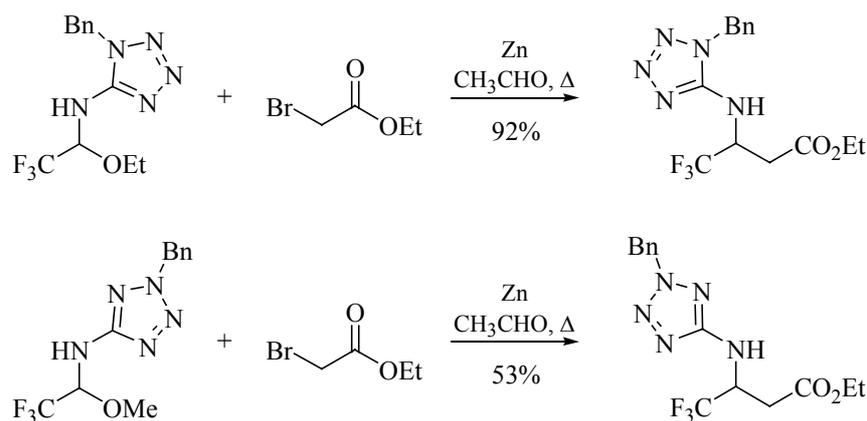


schéma 233.

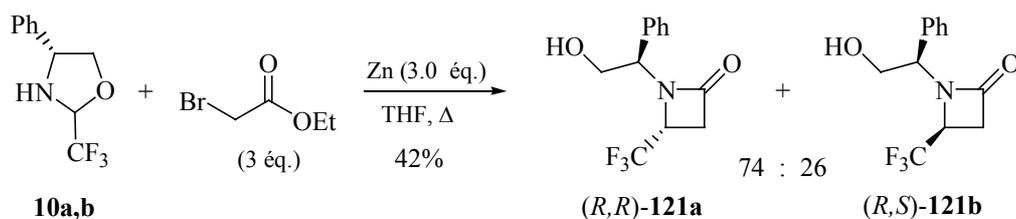
Il était donc très intéressant de comparer les résultats de la réaction de Reformatsky avec des oxazolidines trifluorométhylées comme substrats.

V 1) 2. Réaction avec les 1,3-oxazolidines-2-trifluorométhylées

L'addition du bromoacétate d'éthyle sur les oxazolidines **10a,10b** en présence de zinc au reflux du tétrahydrofurane conduit à la formation des deux azémidinones diastéréoisomères **121a** et **121b** avec un rendement moyen de 42% (schéma 234).

132 - Gong, Y. ; Kato, K. *J. Fluorine Chem.*, **2001**, *111*, 77.

133 - Costerousse, G. ; Teutsch, G. *Tetrahedron*, **1986**, *42*, 2685.



La stéréosélectivité est décevante puisque nous obtenons les deux diastéréoisomères dans des proportions 74/26, alors que la réaction décrite par Quirion et coll. (schéma 231) était totalement stéréosélective avec la même copule chirale. Comme l'ont décrit Pedrosa et coll.¹³⁴, la formation de cycle à sept chaîons par la réaction de Reformatsky est possible. Les données spectrales ont mis en évidence des cyclobutanes et non pas des cycloheptanes (schéma 235).

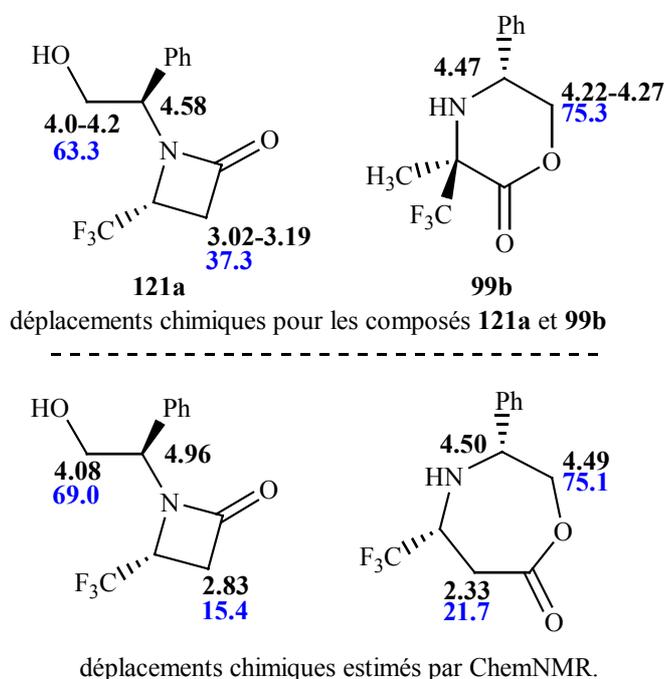


schéma 235.

En RMN ¹H (δ en **noir**), les deux protons en α de la fonction carbonyle sont plus fortement déblindés sur un cycle à quatre chaîons. En RMN ¹³C (δ en **bleu**), les déplacements chimiques des carbones de la chaîne chirale correspondent à ceux obtenus pour une fonction hydroxyle libre et non pas de type ester. Ceci est confirmé par les déplacements chimiques en RMN ¹H et ¹³C de la morpholinone **99b**.

134 - Andrés, C. ; Gonzalez, A. ; Pedrosa, R. ; Pérez-Encabo, A. *Tetrahedron Lett.*, **1992**, 33, 2895.

Contrairement aux imines et aux hémiaminals trifluorométhylés, aucune trace des β -aminoacides- β -trifluorométhylés correspondants n'a été détectée.

L'azétidinone majoritaire **121a** est séparée par chromatographie sur gel de silice, et transformée en β -aminoester **122a** par éthanolyse en milieu acide (schéma 236).

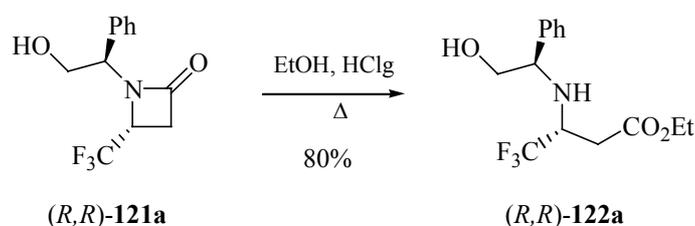


schéma 236.

La configuration absolue du carbone porteur du groupement trifluorométhyle de l'azétidinone **121a** et du β -aminoesters **122a**, a été déterminée par la préparation de l'acide (*R*)-4,4,4-trifluoro-3-aminobutanoïque (schéma 237) avec un excellent rendement de 90%.

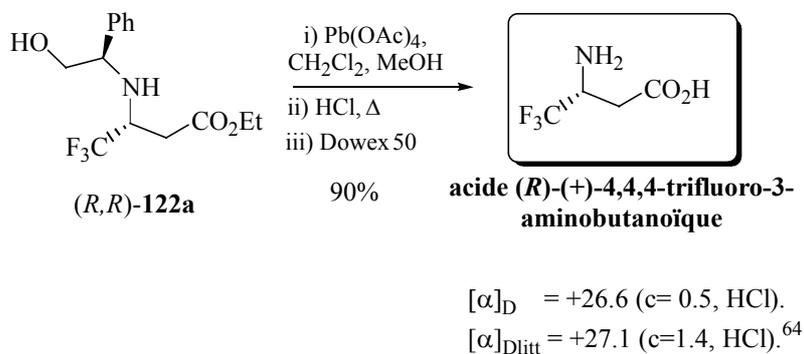
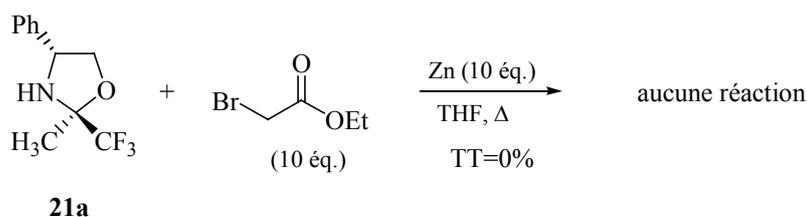


schéma 237.

Malheureusement, appliquée à l'oxazolidine trifluorométhylée **21a** disubstituée en position 2, la réaction de Reformatsky n'a donné lieu à aucune conversion, même en présence d'un large excès de réactif (schéma 238). Il semble donc que la réaction de Reformatsky soit limitée aux oxazolidines dérivées d'aldéhydes fluorés.

64 - Soloshonok, V.A. ; Kirilenko, A.G. ; Fokina, N.A. ; Shiskina, I.P. ; Galuskho, S.V. ; Kukhar, V.P. ; Sveda, V.K. ; Kozlova, E.V. *Tetrahedron : Asymm.*, **1994**, 5, 1119.



sch\u00e9ma 238.

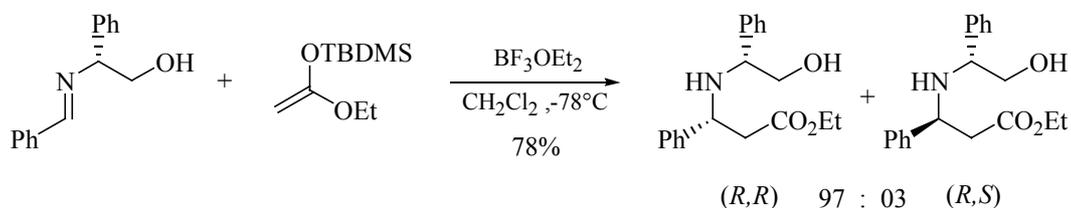
V 2) R\u00e9action de type Mannich

Parmi les diff\u00e9rentes m\u00e9thodes de synth\u00e8se st\u00e9r\u00e9os\u00e9lectives de β -aminoacides fluor\u00e9s d\u00e9crites dans la litt\u00e9rature (chap. I, p 38), \u00e0 notre connaissance, la r\u00e9action de type Mannich n\u2019avait pas encore \u00e9t\u00e9 \u00e9tudi\u00e9e. A partir d\u2019un iminium fluor\u00e9 chiral, la r\u00e9action des ac\u00e9tals de c\u00e9t\u00e8nes silyl\u00e9s conduirait aux β -aminoacides, et la r\u00e9action des \u00e9thers d\u2019\u00e9nols silyl\u00e9s donnerait acc\u00e8s aux β -aminoc\u00e9tones.

V 2) 1. Bibliographie

a) R\u00e9action de type Mannich \u00e0 partir d\u2019imines et d\u2019oxazolidines non fluor\u00e9es

La r\u00e9action d\u00e9crite par Higashiyama et coll.¹³⁵ est tr\u00e8s int\u00e9ressante puisqu\u2019elle pr\u00e9sente une st\u00e9r\u00e9os\u00e9lectivit\u00e9 oppos\u00e9e selon la nature du substrat pour la r\u00e9action de type Mannich avec des ac\u00e9tals de c\u00e9t\u00e8nes silyl\u00e9s. A partir d\u2019une imine portant une cha\u00eene (*R*)-ph\u00e9nylglycinol comme copule chirale, en pr\u00e9sence de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ comme acide de Lewis, le β -aminoester de configuration (*R,R*) est obtenu tr\u00e8s majoritairement (sch\u00e9ma 239).



sch\u00e9ma 239.

135 - Higashiyama, S. ; Kyo, H. ; Takahashi, K. *Synlett*, **1998**, 5, 489.

Par contre, l'addition de l'acétal de cétène silylé sur une oxazolidine, portant la même copule chirale, conduit majoritairement au β -aminoester de configuration (*S,R*) (schéma 240).

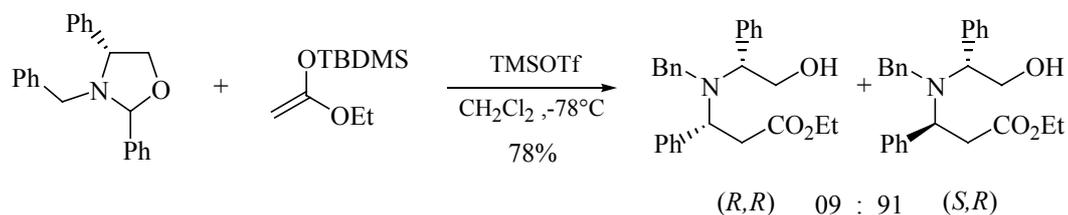


schéma 240.

L'inversion de stéréosélectivité observée entre l'imine et l'oxazolidine peut être due à la présence du groupement benzyle sur l'atome d'azote de l'oxazolidine. L'approche du nucléophile est certainement modifiée, ce qui peut expliquer la stéréosélectivité différente.

b) Réaction à partir de substrats fluorés

L'addition des éthers d'énols silylés sur une imine fluorée, en présence d'un acide de Lewis conduit à la formation des β -aminocétones fluorées. Ainsi Kitazume et coll.¹³⁶ ont décrit la préparation de β -aminocétones et β -aminoester- β -difluorométhylées (schéma 241).

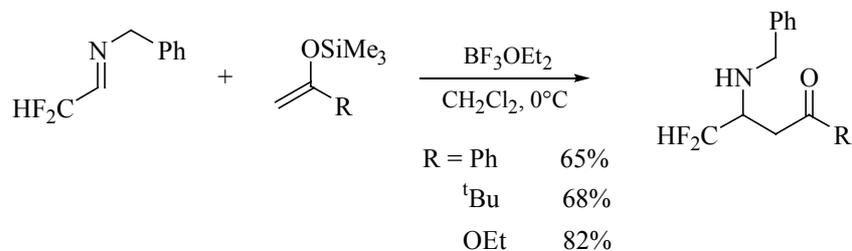


schéma 241.

De la même manière, l'addition d'un énoxysilane cyclique ou acyclique sur une acylimine trifluorométhylée,¹⁰³ formée *in situ* par déhydrohalogénéation, conduit aux β -aminocétones- β -trifluorométhylées (schéma 242). Le temps de réaction pour l'énoxysilane dérivé de la cyclohexanone est trois fois plus long que celui de l'acétophénone, et le rendement est plus faible.

136 - Kaneko, S. ; Yamazaki, T. ; Kitazume, T. *J. Org. Chem.*, **1993**, 58, 2303.

103 - Seergeva, N.N. ; Golubev, A.S. ; Hennig, L. ; Burger, K. *Synthesis*, **2002**, 17, 2579.

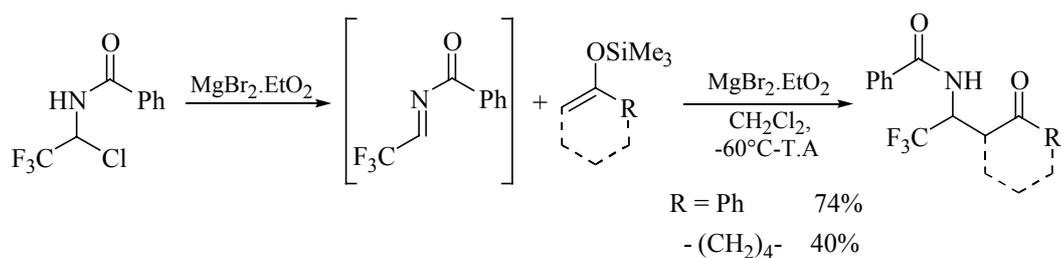


schéma 242.

A partir d'un hémiaminal trifluorométhylé, Akiyama et coll.⁷⁷ ont synthétisé de nombreux composés carbonylés β-aminés sous forme racémique (schéma 243), via des réactions de type Mannich, avec des acétals de cétènes silylés et des éthers d'énols silylés.

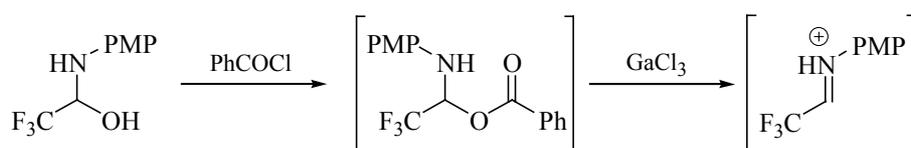
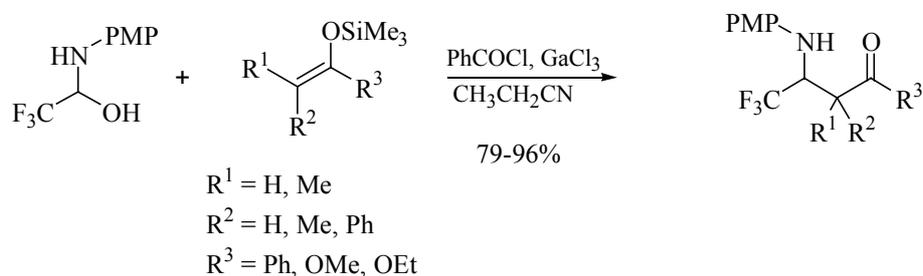


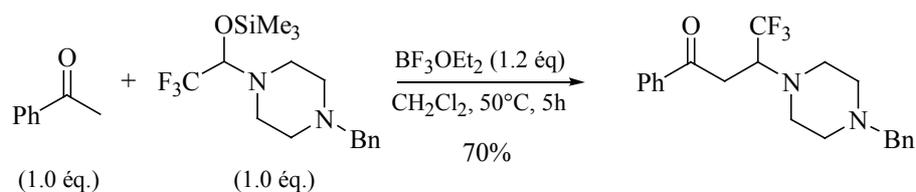
schéma 243.

Le chlorure de benzoyle favorise la formation de l'iminium par benzylation de la fonction hydroxyle, créant ainsi un meilleur groupement nucléofuge. L'iminium est alors préparé *in situ* par GaCl_3 .

A partir de l'acétophénone, Billard, Langlois et coll.¹³⁷ ont étudié et comparé la réactivité des hémiaminaux silylés et non silylés. En présence d'un acide de Lewis, l'hémiaminal *O*-silylé est converti en un iminium qui subit facilement l'attaque de la cétone sous sa forme énol (schéma 244).

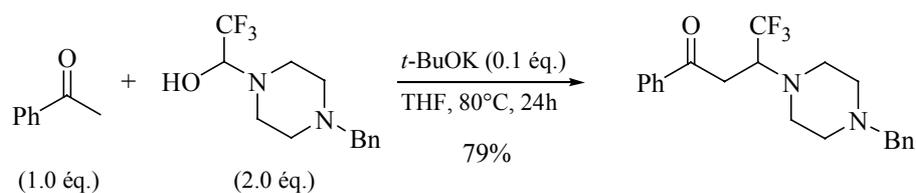
77 - Takaya, J. ; Kagoshima, H. ; Akiyama, T. *Org. Lett.*, **2000**, 2, 1577.

137- Blond, G. ; Billard, T. ; Langlois, B.R. *J. Org. Chem.*, **2001**, 66, 4826.



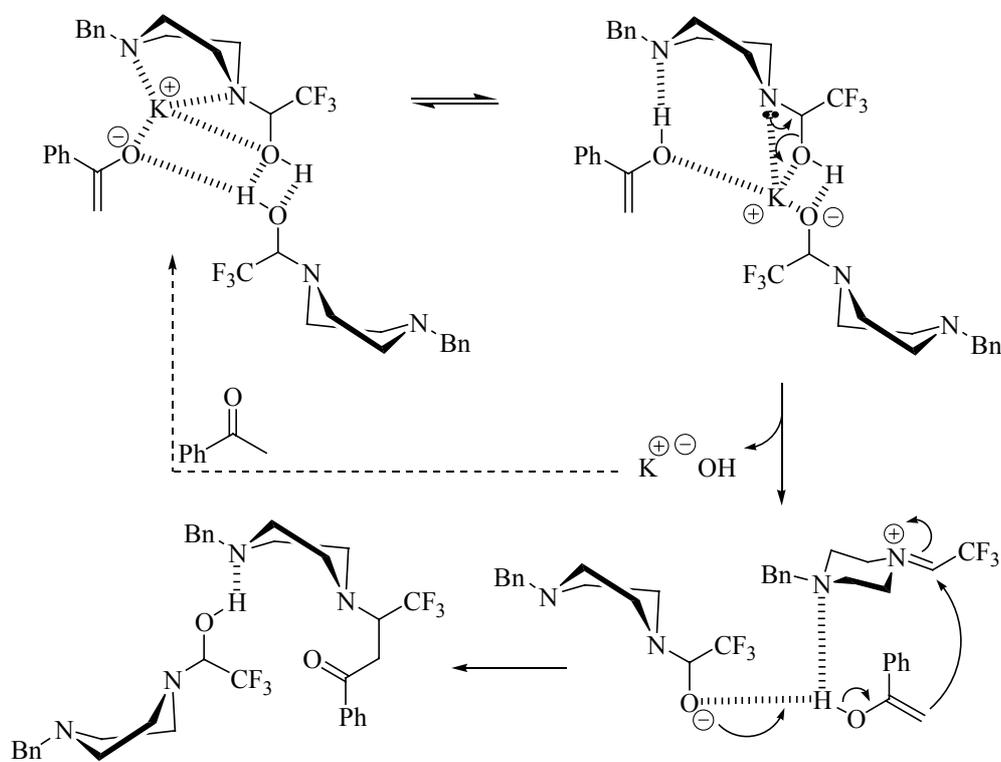
sch\u00e9ma 244.

En revanche, pour les m\u00eames h\u00e9miaminaux non silyl\u00e9s, deux \u00e9quivalents de substrat sont n\u00e9cessaires, ainsi qu'une quantit\u00e9 catalytique de base (sch\u00e9ma 245).



sch\u00e9ma 245.

Pour expliquer la n\u00e9cessit\u00e9 des deux \u00e9quivalent d'h\u00e9miaminal fluor\u00e9, les auteurs ont propos\u00e9 un m\u00e9canisme faisant intervenir la complexation du potassium par les deux atomes d'azote du substrat, et surtout la pr\u00e9sence de l'h\u00e9miaminal sous forme d'un dim\u00e8re (sch\u00e9ma 246).



sch\u00e9ma 246.

Un an auparavant, Xu et Dolbier ⁹⁸ avait obtenu une cétone α,β -insaturée par une réaction de type Mannich entre un éther d'énol triméthylsilylé et un *N,N*-acétal trifluorométhylé (schéma 247). La diméthylamine étant un gaz, son élimination au niveau de la β -aminocétone intermédiaire en est facilitée.

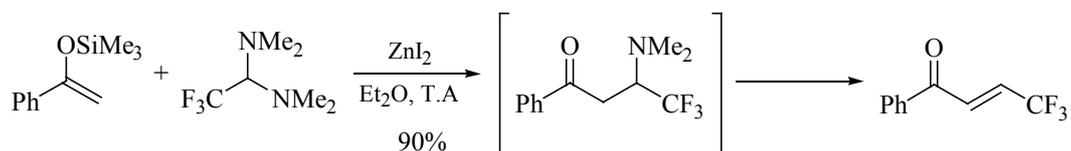


schéma 247.

V 2) 2. Synthèse stéréosélective de β -aminoacides- β -trifluorométhylés

Nous nous sommes proposés de préparer des β -aminoacides- β -trifluorométhylés par des réactions de type Mannich avec les oxazolidines trifluorométhylées chirales comme substrats.

a) Préparation des acétals de cétènes silylés

Malgré l'utilisation de modes opératoires décrits dans la littérature,^{138, 139} la préparation des acétals de cétènes silylés nous a posé quelques problèmes (schéma 248). L'addition du chlorure de *tert*-butyldiméthylsilyle, en présence de HMPA, sur l'énolate de lithium de l'acétate d'éthyle conduit régiospécifiquement à l'acétal de cétène silylé cible **123**. Par contre, un mélange du composé *O*-silylé **124** et *C*-silylé **125** est obtenu à partir du chlorure de triméthylsilyle, l'acétal de cétène triméthylsilylé **124** étant tout de même le produit majoritaire. Inversement, la silylation de l'énolate de lithium de l'acétate de *tert*-butyle avec le chlorure de triméthylsilyle donne régiospécifiquement le produit de *C*-silylation **126**.

98 - Xu, Y. ; Dolbier, W.R. *J. Org. Chem.*, **2000**, *65*, 2134.

138 - Colvin, E. « *Silicon Reagents in organic Synthesis* », **1988**, Academic Press, London.

139 - Ishihara, K. ; Miyata, M. ; Hattori, K. ; Tada, T. ; Yamamoto, Y. *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, *116*, 10520.

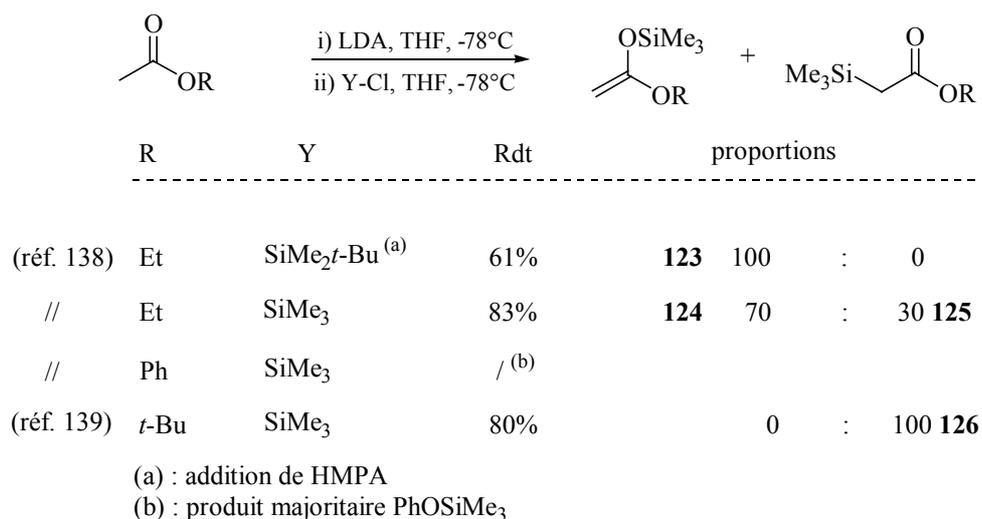


schéma 248.

A partir de l'acétate de phényle, le produit majoritaire obtenu est le phénoxytriméthylsilane, résultant vraisemblablement de la décomposition de l'énolate de lithium en cétène (schéma 249).

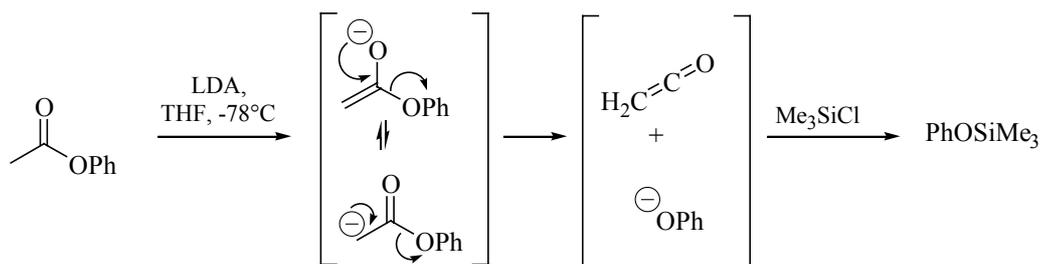


schéma 249.

b) Réaction des acétals de cétènes silylés avec les oxazolidines

Comme l'acétal de cétène **123** comportant un groupement *tert*-butyldiméthylsilylé est le plus facile à obtenir, nous avons tout d'abord étudié sa réactivité. Malheureusement, dans les conditions réactionnelles décrites par Higashiyama (schéma 240, p 156), aucune réaction de l'acétal de cétène silylé **123** n'a eu lieu avec un mélange d'oxazolidines trifluorométhylées **11a,b**, (schéma 250).

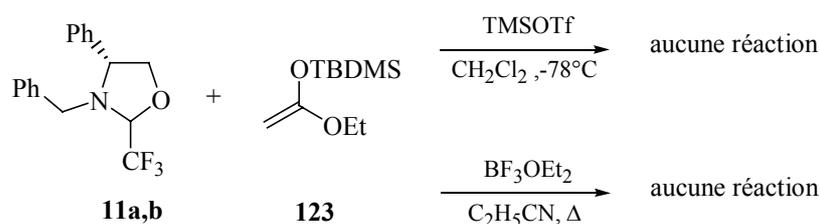
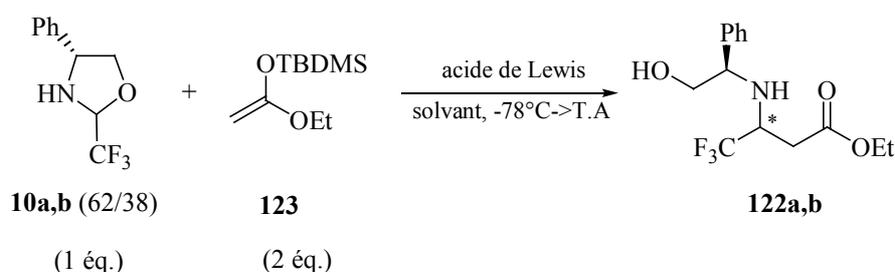


schéma 250.

L'ajout de $n\text{Bu}_4\text{N}^+\text{Ph}_3\text{SiF}_2^-$ comme source d'ion fluorure pour activer l'acétal de cétène silylé n'a pas permis de convertir les oxazolidines en β -aminoesters. Au reflux du propionitrile en présence de $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$, aucune addition de l'acétal de cétène silylé n'a été observée. Nous avons donc décidé d'étudier la réaction à partir des oxazolidines trifluorométhylées **10a,b**, dont l'atome d'azote n'est pas substitué.

Dans ce cas, la formation des β -aminoesters trifluorométhylés **122a,b** reste très difficile, le taux de conversion des oxazolidines **10a,b** étant très faible (schéma 251). Dans les conditions réactionnelles de Akiyama (GaCl_3 dans le propionitrile), un bon taux de transformation des oxazolidines **10a,b** est observé (87%), mais les β -aminoesters trifluorométhylés **122a,b** ne sont pas formés.



acide de Lewis	solvant	TT (10a,b)	% 122a,b	rd 122a/122b
BF_3OEt_2	CH_2Cl_2	22%	9%	71/29
TMSOTf	CH_2Cl_2	19%	19%	61/39
GaCl_3	CH_2Cl_2	35%	traces	/
GaCl_3	$\text{C}_2\text{H}_5\text{CN}$	87%	traces	/

schéma 251.

Comme l'acétal de cétène porteur du groupement *tert*-butyldiméthylsilyle semble peu réactif, nous avons décidé d'utiliser l'équivalent triméthylsilylé. Dans la mesure où l'acétal de cétène triméthylsilylé **124** est toujours obtenu en mélange non séparable avec le produit de C-silylation **125**, nous avons tout d'abord étudié la réactivité de **125** qui est, par ailleurs, commercialement disponible.

Malheureusement, en présence de **125** et de $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ aucune conversion des oxazolidines **10a,b** n'est observée, même au reflux du propionitrile (schéma 252).

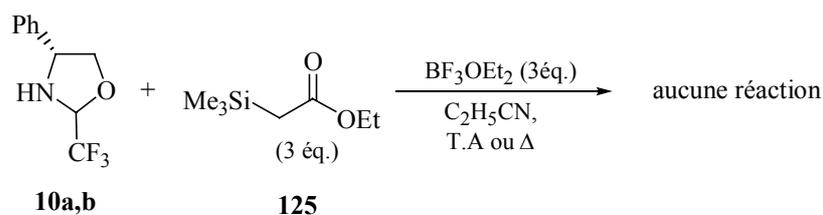


schéma 252.

Le composé C-silylé **125** étant inerte, nous pouvions utiliser le mélange **124/125**. Ainsi à partir de l'acétal de cétène triméthylsilylé **124** en mélange avec 30% de **125**, les deux β-aminoesters trifluorométhylés diastéréoisomères **122a,b** sont obtenus avec une bonne stéréosélectivité (schéma 253). Cependant, pour avoir lieu, la réaction nécessite un excès de nucléophile et la température du reflux du propionitrile.

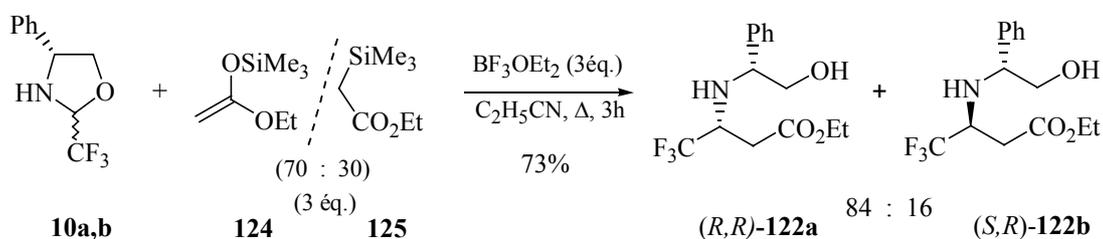


schéma 253.

Le diastéréoisomère majoritaire **121a** est transformé, comme dans le cas du produit résultant de la réaction de Reformatsky, en acide (*R*)-(+)-3-amino-4,4,4-trifluorobutanoïque. Ainsi, nous déduisons que cette configuration absolue est (*R*). La stéréosélectivité peut être expliquée par une attaque préférentielle de la face *Re* de l'iminium intermédiaire (schéma 254).

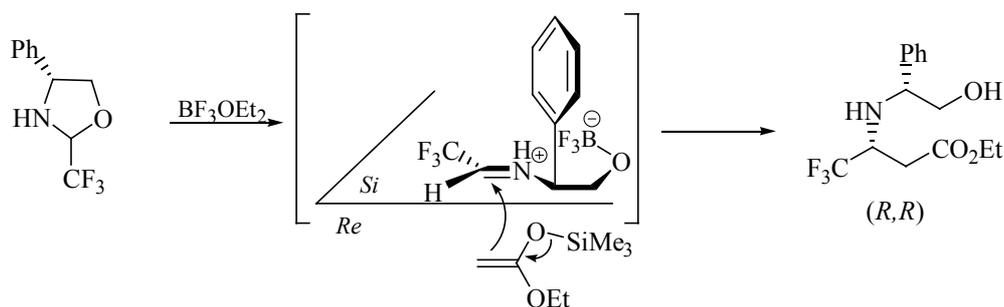
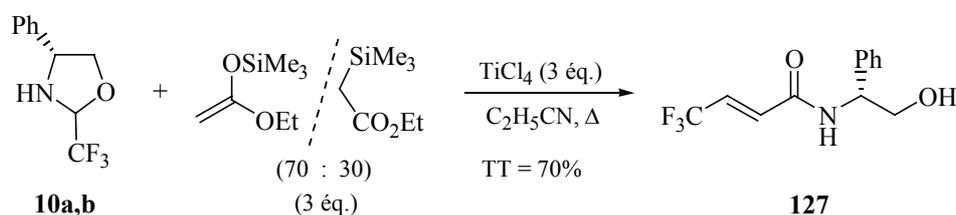


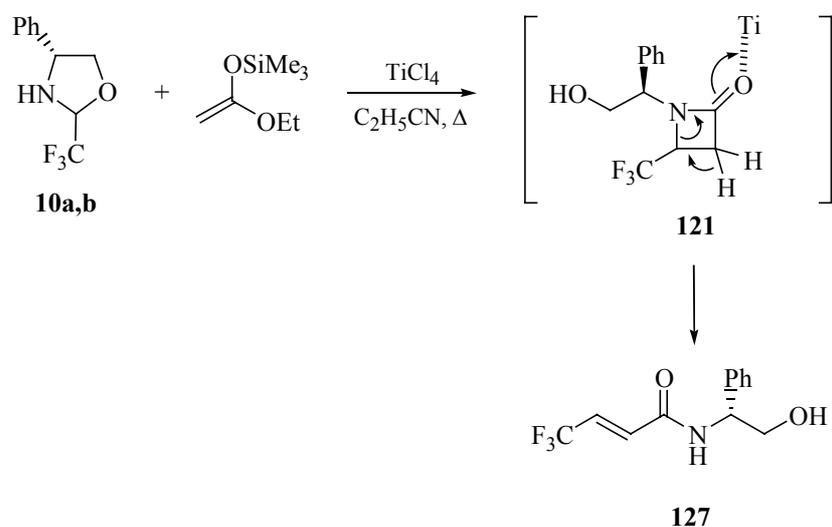
schéma 254.

Afin d'augmenter la stéréosélectivité de la réaction, nous avons utilisé TiCl_4 comme acide de Lewis, afin de permettre une meilleure chélation des différents groupements oxygénés avec le titane. Cependant, aucune trace des β-aminoesters **122** n'a été décelée, le composé

majoritaire **127** est un amide α,β -insaturé, obtenu avec un rendement de 48%, les oxazolidines **10a,b** n'étant pas entièrement converties (schéma 255).



Dans la littérature, des cétones acryliques trifluorométhylées ont déjà été obtenues par Xu et Dolbier⁹⁸ (schéma 247, p 159), par élimination du groupement aminé des β -aminocétones. Les β -aminocétones préparées par Langlois et coll.¹³⁷ (schéma 244, p 158) subissent également l'élimination du groupement aminé en présence d'acide trifluoroacétique. Dans notre cas, nous interprétons la formation de l'amide **127** par une β -élimination au sein de l'azétidinone intermédiaire **121** favorisée par l'activité acide de Lewis de TiCl_4 (schéma 256).



La préparation d'un β -aminoacide- α -alkylé a été tentée à partir de l'énolate *Z* de l'acétal de cétène dérivé du propanoate d'éthyle dont la préparation est décrite dans la littérature.¹⁴⁰ Malheureusement, les quatre β -aminoesters diastéréoisomères semblent se

98 - Xu, Y. ; Dolbier, W.R. *J. Org. Chem.*, **2000**, *65*, 2134.

137 - Blond, G. ; Billard, T. ; Langlois, B.R. *J. Org. Chem.*, **2001**, *66*, 4826.

140 - Otera, J. ; Fujita, Y. ; Fukuzumi, S. *Synlett*, **1994**, *3*, 213.

former dans des proportions équivalentes (schéma 257). Face à ce manque de stéréosélectivité, la préparation des β -aminoacides- α -alkylés a été abandonnée.

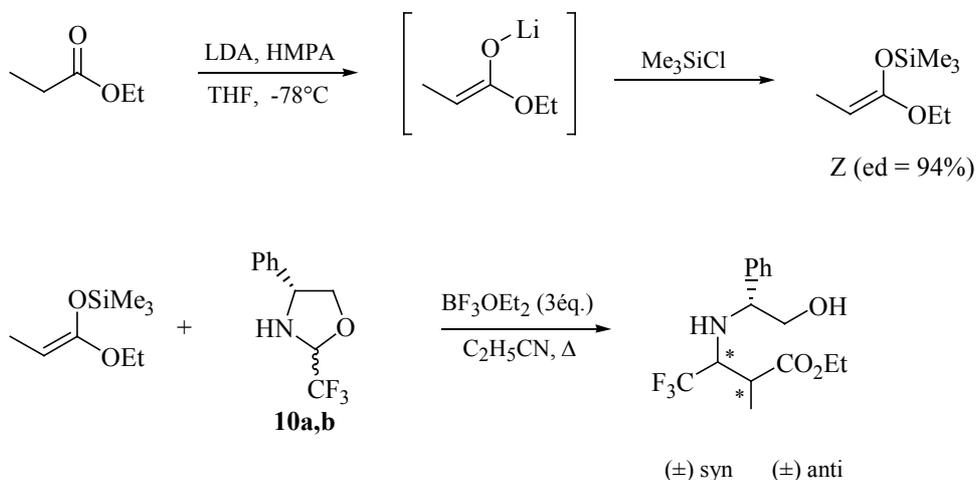


schéma 257.

V 2) 3. Synthèse de β -aminocétone- β -trifluorométhylées

a) Préparation des éthers d'énols triméthylsilylés

La préparation des éthers d'énols triméthylsilylés par la méthode classique LDA/TMSCl n'étant pas facile à mettre en œuvre sur de grandes quantités, nous avons privilégié une méthode très simple, efficace et rapide pour former ce type de composés à partir de cétones énolisables.¹⁴¹ cette méthodologie a été appliquée à l'acétophénone, la pinacolone et à la cyclohexanone (schéma 258).

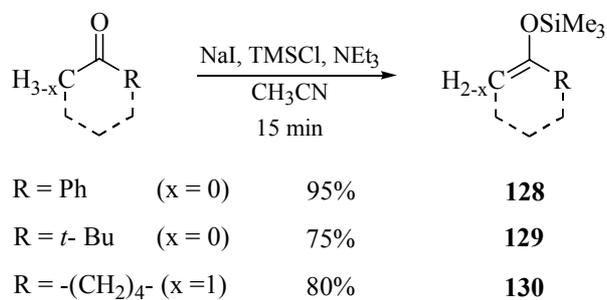


schéma 258.

141 - Cazeau, P. ; Duboudin, F. ; Moulines, F. ; Babot, O. ; Dunogues, J. *Tetrahedron*, **1987**, 43, 2075.

La formation *in situ* de l'iodure de triméthylsilyle (TMSI) et la présence de base (NEt₃) permet le piégeage rapide de l'énol sous forme *O*-silylé, qui est ensuite purifié par distillation sous pression réduite.

b) Réactivité des éthers d'énols triméthylsilylés

Les réactions de type Mannich sont réalisées dans le dichlorométhane, en présence de BF₃.OEt₂ comme acide de Lewis, et à température ambiante. La stéréosélectivité des réactions est excellente, l'excès diastéréoisomérique dans le brut réactionnel est supérieur à 88%. Après une purification par chromatographie sur gel de silice, seul le diastéréoisomère majoritaire de chaque réaction (**131a** et **132a**) a été isolé (schéma 259).

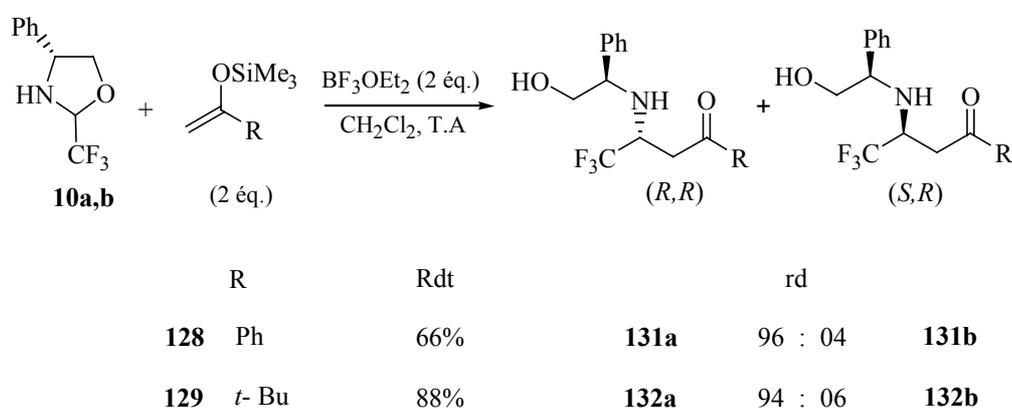


schéma 259.

A partir de l'éther d'énol triméthylsilylé **130**, seuls les deux diastéréoisomères **133a** et **133b** sont obtenus sur les quatre possibles (schéma 260).

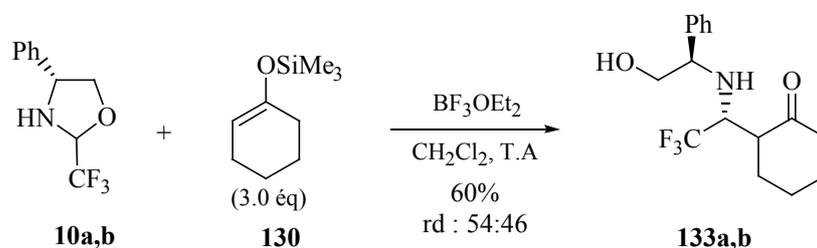


schéma 260.

Afin de déterminer la relation de stéréochimie qui relie les deux composés **133a** et **133b**, les β-aminocétone correspondantes **134a** et **134b** ont été préparées par traitement au tétraacétate

de plomb suivi d'une hydrolyse en milieu acide (schéma 261).

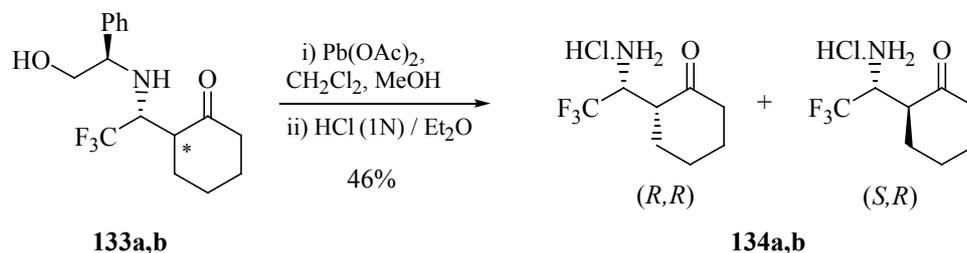


schéma 261.

Les déplacements chimiques en RMN ^1H , ^{13}C et ^{19}F des deux β -aminocétones **134a** et **134b** sont bien distincts, donc **134a** et **134b** sont des diastéréoisomères. L'attribution des configurations absolues est abordée dans le paragraphe suivant (chap. V, 2) 3) d).

A partir des composés **131a** et **132a**, les β -aminocétones- β -trifluorométhylées correspondantes sous forme optiquement pure ont été préparées par la méthode standard au tétraacétate de plomb. Tous les composés intermédiaires ont été caractérisés, et la neutralisation des chlorures **136a** et **139a** a été réalisée en présence d'oxyde de propylène. Les β -aminocétones- β -trifluorométhylées **137a** (schéma 262) et **140a** (schéma 263) sont alors isolées sous forme énantiopure par recristallisation dans l'hexane.

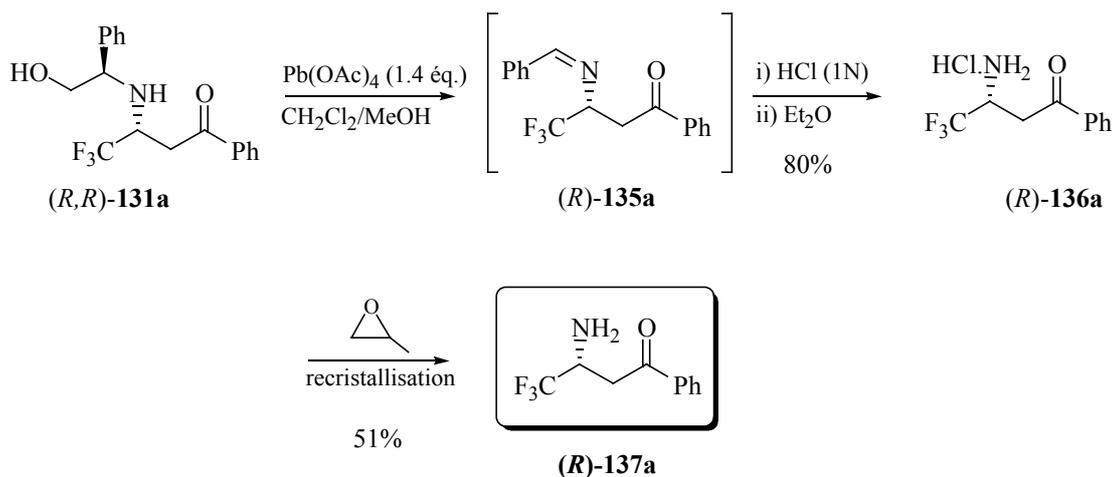
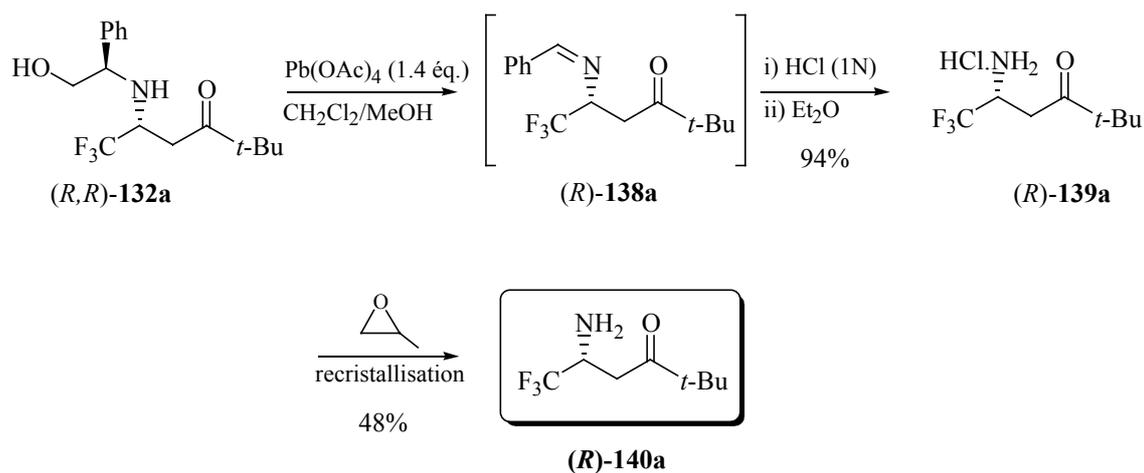
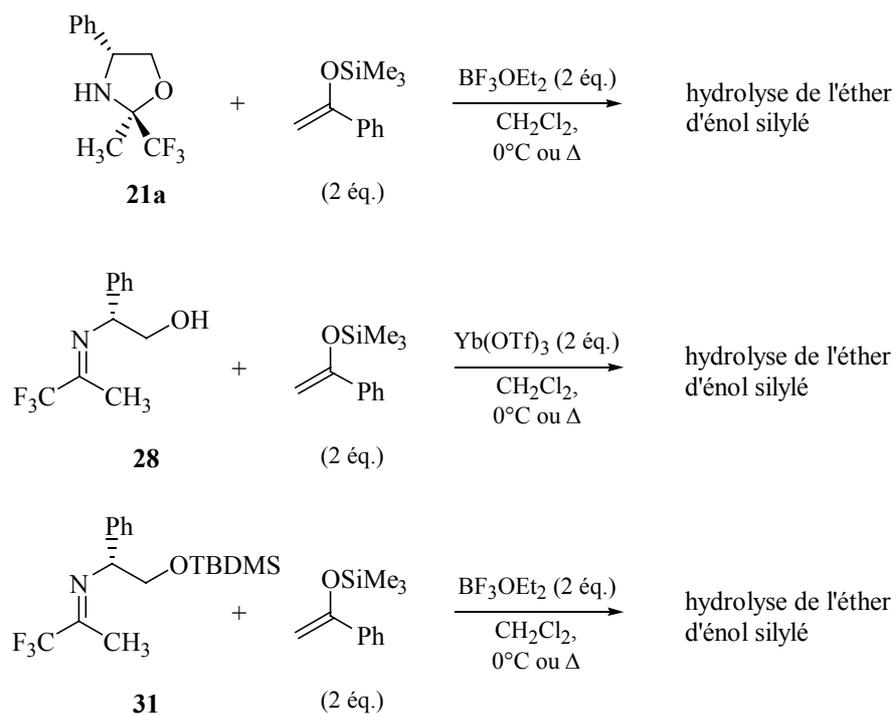


schéma 262.



sch\u00e9ma 263.

Les synth\u00e8ses d'analogues β -aminoc\u00e9tones- α -m\u00e9thyl\u00e9es \u00e0 partir de l'oxazolidine **21a** ou des imines **28** et **31** ont \u00e9chou\u00e9 (sch\u00e9ma 264).

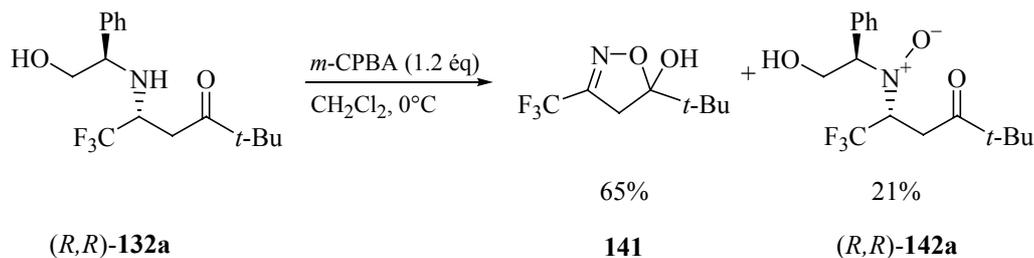


sch\u00e9ma 264.

Aucune conversion des substrats fluor\u00e9s n'a \u00e9t\u00e9 observ\u00e9e, un suivi chromatographique des r\u00e9actions a montr\u00e9 une rapide hydrolyse de l'ether d'\u00e9nol silyl\u00e9 **128**.

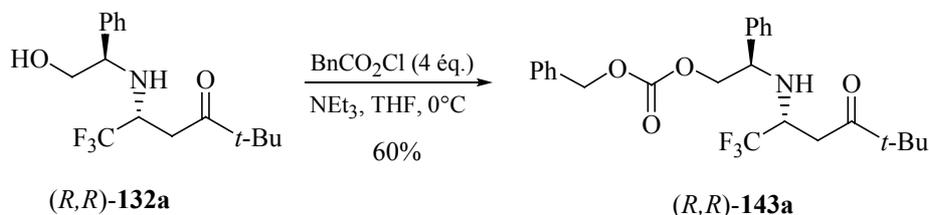
c) Détermination des configurations absolues

Afin de connaître les configurations absolues, nous voulions transformer les β -aminocétones en β -aminoesters correspondants via une oxydation de Bayer-Villiger. Malheureusement, les seuls produits obtenus résultent de l'oxydation de l'atome d'azote (schéma 265).¹⁴²



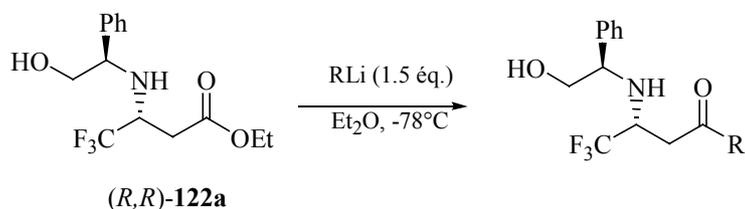
Les composés **141** et **142a** ont été isolés par chromatographie sur gel de silice, et caractérisés par spectroscopie RMN et IR.

Récemment, Uneyama et coll.¹⁴³ ont montré le potentiel de la réaction de Bayer-Villiger pour préparer les β -aminoesters- α,α -difluorés à partir des β -aminocétones- α,α -difluorés correspondantes, à condition que l'atome d'azote tertiaire soit trifluoroacétylé. Une nette accélération de la réaction de Bayer-Villiger est observée en présence d'hexafluoroisopropanol (HFIP) comme co-solvant. Ainsi, afin de désactiver l'azote, sa protection sous forme de carbamate a été tentée, mais c'est la fonction hydroxyle qui a réagi pour former le composé **143a**. Même en présence d'un excès de chlorure de benzoyle, le carbamate n'a jamais été formé (schéma 266).



142 - Bailey, P.D. ; Mc Donald, I.M. ; Rosair, G.M. ; Taylor, D. *J. C. S. Chem. Comm.*, **2000**, 24, 2451.

La détermination des configurations absolues a par contre été effectuée à partir du β -aminoester (R,R) -**122a**, dont nous connaissons parfaitement la configuration absolue. L'addition de phényllithium et de tertbutyllithium a conduit respectivement aux β -aminocétones **131a** et **132a** qui sont donc aussi de configurations (R,R) (schéma 267).



R	Rdt	
Ph	45%	(R,R) - 131a
<i>t</i> -Bu	31%	(R,R) - 132a

schéma 267.

d) Proposition de mécanisme

Comme tous les diastéréoisomères majoritaires de la réaction de type Mannich à partir des oxazolidines **10a,b** sont de configuration absolue (R,R) , l'attaque des acétals de cétènes silylés et des éthers d'énols silylés a lieu préférentiellement sur la face *Re* de l'iminium intermédiaire (schéma 268).

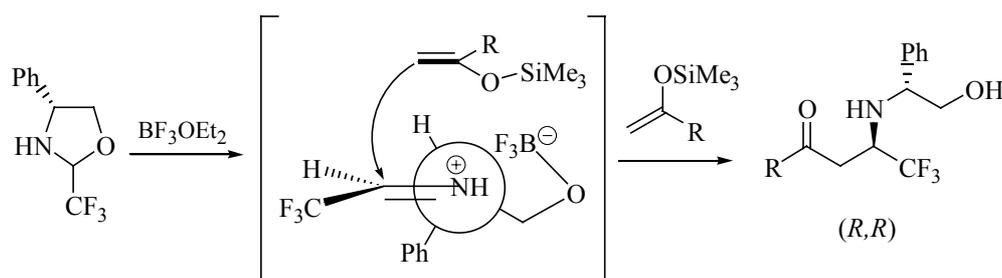


schéma 268.

La très bonne stéréosélectivité peut être attribuée à la complexation du nucléophile oxygéné avec l'acide de Lewis, orientant l'attaque par la face *Re*. De ce fait, l'attribution des configurations absolues des deux diastéréoisomères **133a** et **133b** est la suivante : le contrôle

du carbone 3 par la réaction est total en faveur de la configuration (*R*), le carbone 2 est alors (*R*) pour l'un et (*S*) pour l'autre (schéma 269).

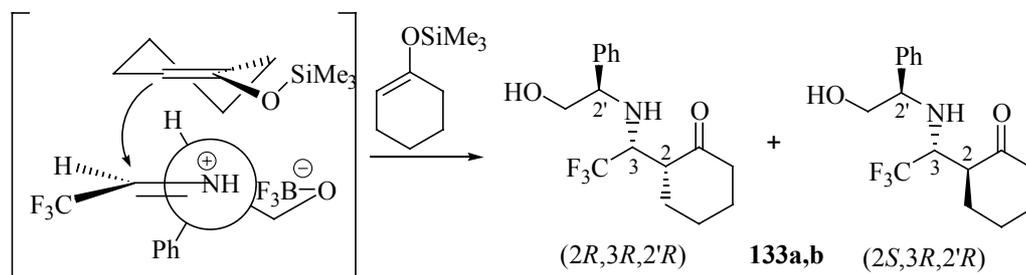


schéma 269.

V 3) Synthèse de 1,3-aminoalcools trifluorométhylés énantiopurs

La réduction des β-aminocétones **131a** et **132a**, ainsi que le β-aminoester **122a** par LiAlH₄ conduit aux aminoalcools trifluorométhylés correspondants avec de très bons rendements : l'aminoalcool optiquement pur (*R*)-**61a** est obtenu avec un rendement de 87% (schéma 270).

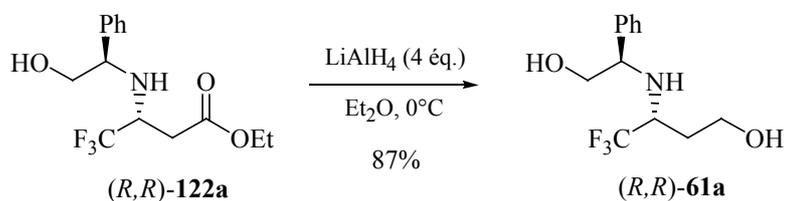


schéma 270.

Une faible stéréosélectivité est observée pour la réduction des β-aminocétones **131a** et **132a** (schéma 271).

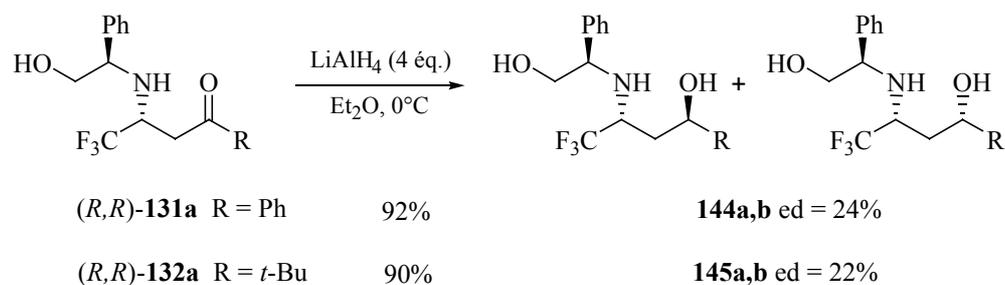


schéma 271.

Bien que la stéréosélectivité soit faible, les deux diastéréoisomères sont séparables, ce qui permet de disposer quantitativement des deux aminoalcools sous forme énantiopure. Les configurations relatives des composés **144a** /**144b** et **145a** /**145b** n'ont pas pu être déterminées. Une chromatographie sur gel de silice permet d'isoler aisément chacun des aminodiols **144a** et **144b**. Le diastéréoisomère minoritaire **145b** cristallise préférentiellement, ce qui permet une séparation efficace des aminodiols **145a** et **145b** par cristallisations successives.

La déprotection de l'atome d'azote est réalisée classiquement en présence de tétraacétate de plomb, suivie d'une hydrolyse en milieu acide. Tous les chlorures d'ammonium des aminoalcools correspondants sont obtenus avec de bons rendements (schéma 272).

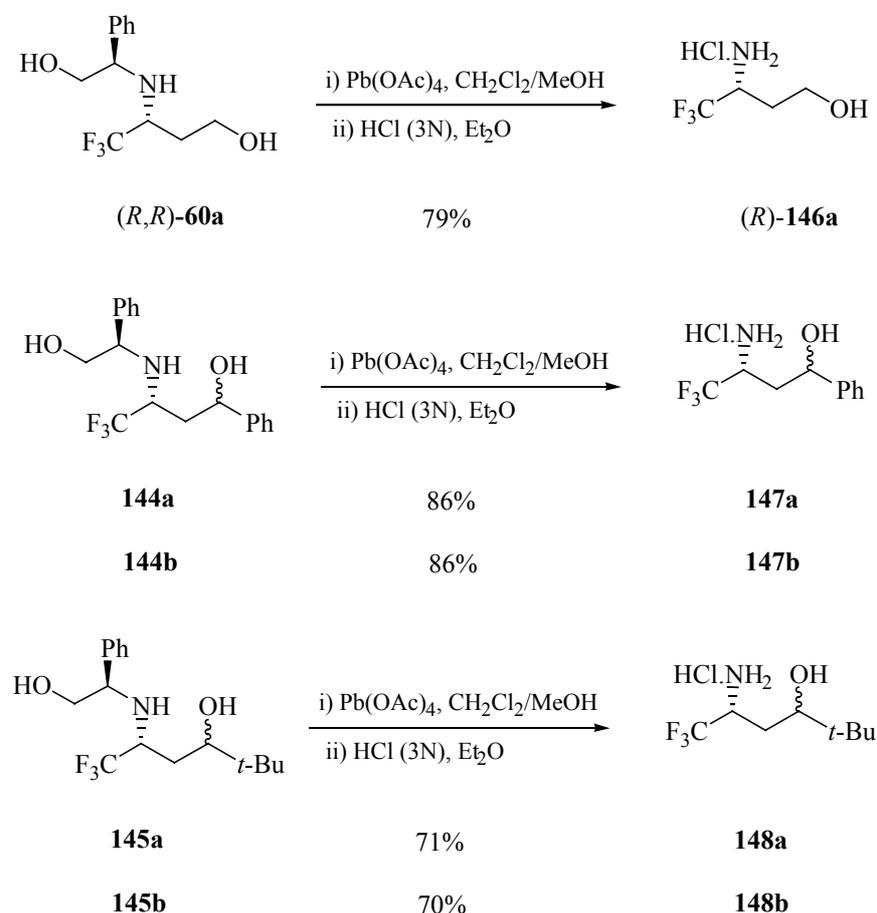
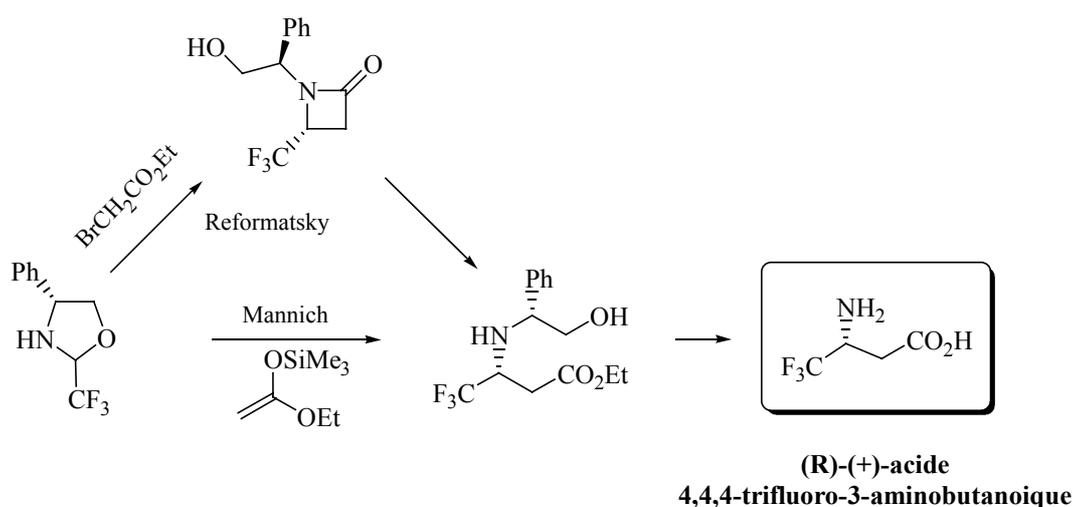


schéma 272.

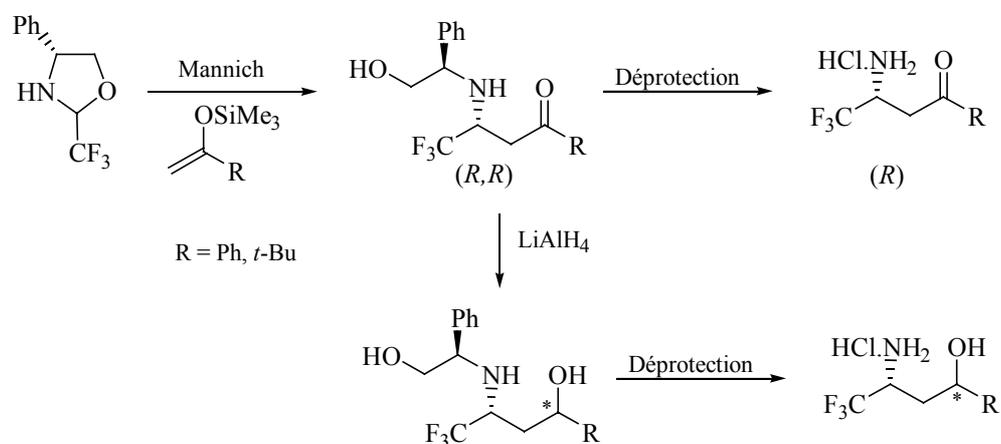
Les configurations absolues des aminoalcools énantiopurs **147a**, **147b**, **148a** et **148b** n'ont pas encore pu être déterminées.

V 4) Conclusion

La synthèse des β -aminoesters- β -trifluorométhylés par la réaction de Reformatsky, via les azétidinones, est efficace mais elle est peu stéréosélective et elle se limite pour l'instant aux oxazolidines dérivées du fluoral. L'acide (*R*)-3-amino-4,4,4-trifluorobutanoïque a été préparé rapidement par cette voie. De même, l'addition des acétals de cétènes triméthylsilylés par la réaction de type Mannich permet d'accéder très rapidement avec une meilleure stéréosélectivité à ce β -aminoacide- β -trifluorométhylé en deux étapes.



La réaction de Mannich avec les éthers d'énols triméthylsilylés conduit aux β -aminocétones- β -trifluorométhylés avec une excellente stéréosélectivité et avec de bons rendements. Après réduction de la fonction carbonyle en hydroxyle, les aminodiols formés sont isolés sous forme énantiopures. La déprotection de l'atome d'azote donne accès aux aminoalcools optiquement actifs.



Conclusion générale

La condensation d'un aminoalcool chiral sur un hémiacétal du trifluoroacétaldéhyde ou une cétone trifluorométhylée conduit avec de très bons rendements, par une catalyse acide, à la synthèse des 1,3-oxazolidines-2-trifluorométhylées sous la forme de deux diastéréoisomères. Le rapport diastéréoisomérique est déterminé, ici, par des conditions thermodynamiques : lorsque l'atome d'azote provenant de l' aminoalcool chiral n'est pas substitué, le groupement trifluorométhyle se place en configuration *trans* par rapport au substituant de la chaîne aminoalcool. Lorsque l'atome d'azote est substitué, c'est ce substituant, qui pour des raisons de contraintes stériques principalement, se place en configuration *trans* par rapport au groupement trifluorométhyle et au substituant de la chaîne aminoalcool : ainsi, le groupement trifluorométhyle et le substituant de la chaîne aminoalcool sont en relation *cis*. Le rapport diastéréoisomérique des 1,3-oxazolidines-2-trifluorométhylées est facilement modifié, voire inversé lorsque l'atome d'azote des 1,3-oxazolidines-2-trifluorométhylées n'est pas substitué, en présence de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ comme acide de Lewis. Pour la préparation des 1,3-oxazolidines-2-difluorométhylées, nous avons utilisé les difluoroénoxysilanes comme parfait équivalent de cétones difluorométhylées. Les configurations absolues de chacune des 1,3-oxazolidines-2-difluorométhylées ont été déterminées par des analyses de RMN NOe. L'emploi d'amines chirales au lieu d'aminoalcools chiraux permet la préparation des imines difluorométhylées et trifluorométhylées de configuration uniquement *E*. La synthèse des hydroxyimines trifluorométhylées chirales est réalisée par ouverture des oxazolidines correspondantes par un amidure de lithium.

Les réactions de réduction des 1,3-oxazolidines fluorées par les hydrures de lithium-aluminium sont complètement stéréosélectives avec rétention de configuration, et permettent ainsi la synthèse d'amines primaires difluorométhylées et trifluorométhylées énantio-pures. La réaction de transfert [1,3] de proton, hautement stéréosélective à partir d' imines trifluorométhylées chirales, produit majoritairement des composé de type azadiène à partir d' imines difluorométhylées chirales, via une réaction de déhydrofluoration.

En présence d'acide de Lewis, les imines et oxazolidines fluorées chirales conduisent à la formation d'ions iminiums fluorés chiraux, qui réagissent alors avec différents types de nucléophiles silylés. Comme le même iminium est formé à partir de chacune des oxazolidines

diastéréoisomères, nous pouvons nous affranchir de la séparation préalable des oxazolidines diastéréoisomères. Des dérivés optiquement actifs d'amines trifluorométhylées homoallyliques et propargyliques sont ainsi synthétisés à partir des oxazolidines trifluorométhylées correspondantes. Les α -aminonitriles difluorométhylés et trifluorométhylés produits par la réaction de type Strecker à partir des oxazolidines ou imines, de TMS-CN en présence d'acide de Lewis, sont obtenus avec de bons rendements et avec une stéréosélectivité variable. Après séparation des diastéréoisomères, les α -aminonitriles conduisent rapidement et facilement aux α -aminoacides et diamines sous forme énantiopure. A partir de certains α -aminonitriles trifluorométhylés, des réactions spécifiques à la présence du groupement fluoré s'effectuent pour former alors des composés fluorooléfiniques cycliques ou acycliques chiraux, et des amines chirales énantiopures.

La synthèse d'autres composés cibles, comme les β -aminoacides et β -aminocétones énantiopurs, via des réactions de type Mannich, est également facilement réalisée avec de bons rendements globaux. La réduction des fonctions carbonyles, puis la déprotection de la fonction amine, conduisent à la préparation des 1,3-aminoalcools fluorés énantiopurs.

De manière tout à fait générale, tous les composés préparés sont obtenus avec de bons rendements par l'utilisation de réactions classiques en chimie organique. La séparation des composés diastéréoisomériques est favorisée par la présence d'une fonction hydroxyle libre sur la chaîne chirale, qui est facilement éliminée pour libérer l'amine libre.

Partie

Expérimentale

INDICATIONS GENERALES

Purification des solvants :

Le THF et l'éther ont été séchés et purifiés par distillation sur sodium/benzophénone sous atmosphère d'argon. Le dichlorométhane a été séché sur CaH_2 et purifié par distillation puis conservé sur tamis moléculaires.

Chromatographies:

L'évolution des réactions a été suivie par chromatographie sur couche mince (CCM) de silice (Merck 60 PF₂₅₄) ou par chromatographie en phase gazeuse (CPG) sur un chromatographe HP 5890 II équipé d'un détecteur à ionisation de flamme et d'une colonne HP ultra I : polydiméthylsiloxane (25 m x 3,2 mm x 0,52 μm d'épaisseur de film).

Les purifications par chromatographie « éclair » ont été réalisées sur silice Merck 60 (0,040-0,063 mm), et les purifications par chromatographie préparative sur couche mince ont été réalisées sur silice 60 Mesh.

Caractérisation des produits :

Les spectres de résonance magnétique nucléaire du proton (RMN ^1H), du carbone (RMN ^{13}C) et du fluor (RMN ^{19}F) ont été enregistrés dans le chloroforme deutérié (CDCl_3) ou alors dans l'eau deutériée (D_2O) sur un appareil Bruker AC 250 (à 250,13 MHz pour ^1H , 62,89 MHz pour le ^{13}C et 235,36 MHz pour ^{19}F) à l'UFR Sciences de Reims. Les déplacements chimiques (δ) sont exprimés en ppm par rapport au CHCl_3 (RMN ^1H , ^{13}C) et au CFCl_3 (RMN ^{19}F) pris comme références internes pour les spectres enregistrés dans CDCl_3 . Les constantes de couplage (J) sont exprimées en Hertz et la multiplicité des signaux est représentée comme suit : s (singulet), d (doublet), t (triplet), q (quadruplet), quint (quintuplet), sex (sextuplet), sept (septuplet), m (multiplet), m (massif). Les abréviations suivantes seront utilisées pour désigner les atomes concernés : H_X (proton n° X), Ar (aromatique), C (carbone quaternaire).

Les spectres infrarouges (IR) ont été réalisés sur un appareil à transformée de Fourier IR™ Plus MIDAC et NICOLET Avatar 320, en film (pour les liquides) ou en pastille KBr (pour les solides). Les nombres d'ondes sont donnés en cm^{-1} .

Les spectres de masse basse résolution ont été enregistrés sur un spectromètre couplé à la chromatographie en phase vapeur (CGSM, Trace MS THERMOQUEST). Les spectres de masse haute résolution ont été réalisés avec un spectromètre de masse Q-TOF de micromass avec une source électrospray.

Les analyses élémentaires ont été effectuées au Service de Microanalyse de l'UFR Sciences de Reims, sur un appareil Perkin-Elmer CHN 2400.

Les pouvoirs rotatoires spécifiques ont été déterminés sur un polarimètre Perkin-Elmer 241.

Les points de fusion (non corrigés) ont été déterminés en tube capillaire à l'aide d'un appareil Büchi.

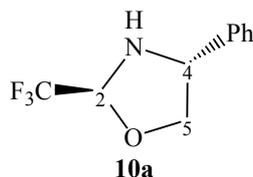
Chapitre II : Préparation des synthons chiraux fluorés

Synthèse des 1,3-oxazolidines trifluorométhylées dérivées du fluoral

Mode opératoire général :

A une solution de méthyle hémiacétal de trifluoroacétaldéhyde (4.73 g, 36.2 mmol) dans du toluène (60 mL), sont additionnés le (*R*)-phénylglycinol (4.96 g, 36.2 mmol) et du paratoluènesulfonate de pyridinium (0.91 g, 3.62 mmol). Le milieu réactionnel est porté à reflux avec un appareil de Dean Stark pendant 12 heures, puis refroidi par un bain de glace et filtré sur verre fritté. Le brut est concentré sous vide, puis purifié par chromatographie sur silice (EssG/AcOEt : 95/05). 7.15g (91%) d'un mélange des deux diastéréoisomères **10a/10b** (71/29) sont obtenus. Une fraction analytique de chacun des deux diastéréoisomères énantiopurs a pu être isolée.

(2*S*,4*R*)-4-phényl-2-trifluorométhyl-1,3-oxazolidine (**10a**)



Huile incolore

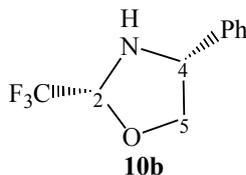
$[\alpha]_D$: -43.0 (c = 1.1, CHCl₃)

RMN ¹H : 2.61 (m, NH), 3.70 (t, ²J_{HH} = ³J_{HH} = 7.4, H₅), 4.35 (t, ²J_{HH} = ³J_{HH} = 7.4, H₅), 4.47 (t, ³J_{HH} = 7.4, H₄), 5.17 (q, ³J_{HF} = 5.7, H₂), 7.2-7.4 (m, 5H, Ar).

RMN ¹³C : 60.8 (s, CH), 73.2 (s, CH₂O), 87.9 (q, ²J_{CF} = 34.5, CHCF₃), 123.5 (q, J_{CF} = 238.5, CF₃), 126.8 (Ar), 128.5 (Ar), 129.1 (Ar), 138.0 (C,Ar).

RMN ¹⁹F : -81.7 (d, ³J_{HF} = 5.7)

(2*R*,4*R*)-4-phényl-2-trifluorométhyl-1,3-oxazolidine (**10b**)



Huile jaune.

$[\alpha]_D$: -56.4 (c = 1.2, CHCl₃)

RMN ¹H : 2.85 (m, NH), 3.77 (dd, ²J_{HH} = 8.0, ³J_{HH} = 6.9, H₅), 4.35 (dd, ²J_{HH} = 8.0, ³J_{HH} = 6.9, H₅), 4.62 (t, ³J_{HH} = 6.9, H₄), 5.11 (quint, ³J_{HF} = 5.0, ³J_{HH} = 5.0, H₂), 7.2-7.4 (m, 5H, Ar).

RMN ¹³C : 61.1 (s, CH), 73.8 (s, CH₂O), 87.0 (q, ²J_{CF} = 34.5, CHCF₃), 123.6 (q, J_{CF} = 238.5, CF₃), 126.7 (Ar), 128.0 (Ar), 128.6 (Ar), 138.4 (C,Ar).

RMN ¹⁹F : -82.0 (d, ³J_{HF} = 5.0).

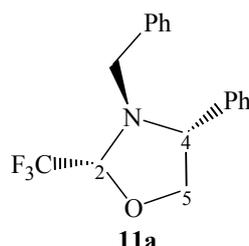
I.R : 3364, , 2896, 1458, 1291, 1152.

CGSM : 218 (M+1), 200, 186 (100), 180, 167, 148, 139, 120.

A.E : C ₁₀ H ₁₀ F ₃ NO	Calculée	C : 55.30%	H : 4.64%	N : 6.46%
	Trouvée	C : 55.67%	H : 4.72%	N : 6.11%

A partir du (*R*)-*N*-benzyl-phénylglycinol (3.00 g, 13.2 mmol) et de trifluoroacétaldéhyde méthyle hémiacétal (1.81g, 13.2 mmol), après chromatographie sur silice (EssG/AcOEt : 95/05), 3.00g (74%) d'un mélange des deux diastéréoisomères **11a/11b** (63/39) sont obtenus. Une fraction analytique du diastéréoisomère **11b** énantiopur a pu être isolée.

(2*R*,4*R*)-*N*-benzyl-4-phényl-2-trifluorométhyl-1,3-oxazolidine (11a**)**



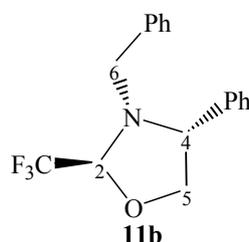
Huile jaune

RMN ¹H : 3.55 (d, ²J_{HH} = 14.1, CH₂Ph), 3.95 (d, ²J_{HH} = 14.1, CH₂Ph), 4.11 (dd, ³J_{HH} = 7.3, 3.0, H₅), 4.26 (dd, ³J_{HH} = 6.5, 3.0, H₅), 4.50 (dd, ³J_{HH} = 7.3, 6.5, H₄), 4.91 (q, ³J_{HF} = 5.0, H₂), 7.1-7.5 (m, 10H, Ar).

RMN ¹³C : 50.4 (s, CH₂Ph), 63.3 (s, CH), 74.4 (s, CH₂O), 88.8 (q, ²J_{CF} = 33.5, CHCF₃), 123.7 (q, J_{CF} = 288.4, CF₃), 127.1 (Ar), 128.0 (Ar), 128.1 (Ar), 128.3 (Ar), 128.7 (Ar), 129.0 (Ar), 137.8 (C,Ar), 138.4 (C,Ar).

RMN ¹⁹F : -79.4 (d, ³J_{HF} = 5.0).

(2*S*,4*R*)-*N*-benzyl-4-phényl-2-trifluorométhyl-1,3-oxazolidine (11b**)**



Huile jaune

[α]_D : -124.5 (c = 0.60, CHCl₃)

RMN ¹H : 3.76 (dd, ²J_{HH} = 16.4, ³J_{HH} = 7.6, H₅), 3.82 (d, ²J_{HH} = 14.2, H₆), 3.91 (d, ²J_{HH} = 14.2, H₆), 4.24 (dd, ²J_{HH} = 16.4, ³J_{HH} = 6.5, H₅), 4.25 (dd, ³J_{HH} = 7.6, 6.5, H₄), 4.77 (q, ³J_{HF} = 4.6, H₂), 7.1-7.5 (m, 10H, Ar).

RMN ¹³C : 55.0 (s, CH₂Ph), 65.5 (s, CH), 74.9 (s, CH₂O), 89.7 (q, ²J_{CF} = 33.5, CHCF₃), 124.1 (q, J_{CF} = 285.5, CF₃), 127.6 (Ar), 127.7 (Ar), 128.0 (Ar), 128.3 (Ar), 128.6 (Ar), 129.7 (Ar), 135.3 (C,Ar), 137.3 (C,Ar).

RMN ¹⁹F : -80.4 (d, ³J_{HF} = 4.6)

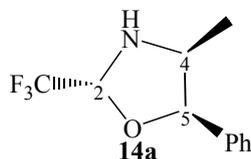
I.R : 3087, 3065, 3030, 2895, 1495, 1456, 1293, 1142.

CGSM : 307 (M⁺), 238, 160, 117, 91 (100).

A.E : C ₁₇ H ₁₆ F ₃ NO	Calculée	C : 66.44%	H : 5.25%	N : 4.56%
	Trouvée	C : 66.87%	H : 5.42%	N : 4.32%

A partir de (1*R*,2*S*)-noréphédrine (0.65 g, 4.3 mmol) et de trifluoroacétaldéhyde méthyle hémiacétal (0.67 g, 4.3 mmol), après chromatographie sur silice normale (EssG/AcOEt : 95/05), 940 mg (95%) d'un mélange des deux diastéréoisomères **14a/14b** (85/15) sont obtenus.

(2*R*,4*S*,5*R*)-4-méthyl-5-phényl-2-trifluorométhyl-1,3-oxazolidine (14a)



Huile jaune.

RMN ¹H : 0.59 (d, ³J_{HH} = 4.6, CH₃), 2.34 (br, NH), 3.64 (dq, ³J_{HH} = 6.8, 4.6, H₄), 5.04 (d, ³J_{HH} = 6.8, H₅), 5.11 (q, ³J_{HF} = 6.3, H₂), 7.1-7.3 (m, 5H, Ar).

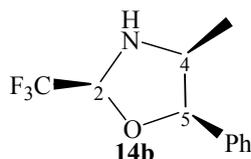
RMN ¹³C : 16.3 (CH₃), 56.4 (CHCH₃), 82.3 (CHPh), 87.8 (q, ²J_{CF} = 34.0, CHCF₃), 123.4 (q, J_{CF} = 283.5, CF₃), 125.8 (Ar), 128.2 (Ar), 127.7 (Ar), 138.3 (C, Ar).

RMN ¹⁹F : -81.3 (d, ³J_{HF} = 6.3).

I.R : 3334, 3034, 2978, 1496, 1455, 1290, 1136.

CGSM : 231 (M+1), 188, 162, 125 (100), 105, 77.

(2*S*,4*S*,5*R*)-4-méthyl-5-phényl-2-trifluorométhyl-1,3-oxazolidine (14b)



Huile jaune.

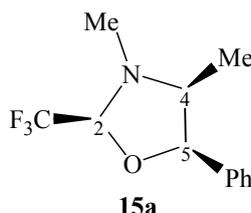
RMN ¹H : 0.82 (d, ³J_{HH} = 6.8, CH₃), 2.7 (m, NH), 3.71 (dq, ³J_{HH} = 6.9, 6.8, H₄), 4.99 (q, ³J_{HF} = 6.3, H₂), 5.09 (d, ³J_{HH} = 6.9, H₅), 7.2-7.5 (m, 5H, Ar).

RMN ¹³C : 16.3 (CH₃), 56.4 (CHCH₃), 82.3 (CHPh), 87.8 (q, ²J_{CF} = 34.0, CHCF₃), 123.4 (q, J_{CF} = 283.5, CF₃), 125.8 (Ar), 128.2 (Ar), 127.7 (Ar), 138.3 (C, Ar).

RMN ¹⁹F : -80.1 (d, ³J_{HF} = 6.3).

A partir de (1*R*,2*S*)-éphédrine (6.0 g, 36.2 mmol) et de trifluoroacétaldéhyde méthyle hémiacétal (5.8 g, 36.2 mmol), après chromatographie sur silice normale (EssG/AcOEt : 95/05), 8.0 g (91%) d'un mélange des deux diastéréoisomères **15a/15b** (79/21) sont obtenus sous forme d'une huile jaune.

(2*S*,4*S*,5*R*)-*N*-méthyl-4-méthyl-5-phényl-2-trifluorométhyl-1,3-oxazolidine (15a)



RMN ¹H : 0.76 (d, ³J_{HH} = 6.9, CH₃), 2.56 (s, 3H, NCH₃), 3.12 (quint, ³J_{HH} = 6.9, H₄), 4.38 (q, ³J_{HF} = 4.2, H₂), 5.16 (d, ³J_{HH} = 6.9, H₅), 7.3-7.4 (m, 5H, Ar).

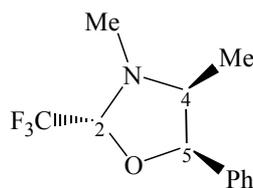
RMN ^{13}C : 15.6 (CH_3), 39.1 (NCH_3), 64.4 (CHCH_3), 82.6 (CHPh), 93.2 (q, $^2J_{\text{CF}} = 33.5$, CHCF_3), 124.0 (q, $J_{\text{CF}} = 281.7$, CF_3), 127.2 (Ar), 128.1 (Ar), 128.3 (Ar), 137.5 (C,Ar).

RMN ^{19}F : -79.5 (d, $^3J_{\text{HF}} = 4.2$).

I.R. : 2973, 2861, 1455, 1279, 1154.

CGSM : 245 (M⁺), 176, 148, 139 (100), 116.

(2*R*,4*S*,5*R*)-*N*-méthyl-4-méthyl-5-phényl-2-trifluorométhyl-1,3-oxazolidine (15b)



15b

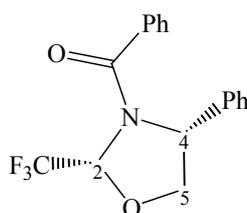
RMN ^1H : 0.69 (d, $^3J_{\text{HH}} = 6.5$, CH_3), 2.59 (s, 3H, NCH_3), 3.66 (quint, $^3J_{\text{HH}} = 6.5$, H_4), 4.67 (q, $^3J_{\text{HF}} = 4.6$, H_2), 5.43 (d, $^3J_{\text{HH}} = 6.5$, H_5), 7.3-7.4 (m, 5H, Ar).

RMN ^{13}C : 9.7 (CH_3), 34.4 (NCH_3), 60.8 (CHCH_3), 83.3 (CHPh), 90.2 (q, $^2J_{\text{CF}} = 33.5$, CHCF_3), 126.2 (Ar), 127.0 (q, $J_{\text{CF}} = 281.6$, CF_3), 127.8 (Ar), 128.0 (Ar), 137.2 (C,Ar).

RMN ^{19}F : -80.4 (d, $^3J_{\text{HF}} = 4.6$).

A une solution d'un mélange des oxazolidines **10a/10b** (1.00 g, 4.6 mmol) dans du THF (30 mL) refroidie par un bain d'eau glacée, sont additionnés la triéthylamine (1.28 mL, 9.2 mmol) et du chlorure de benzoyle (1.1 mL, 9.2 mmol). Le milieu réactionnel est porté à reflux pendant 24 heures. Le brut est filtré sur Célite[®] puis rincé à l'éther, lavé à la saumure, séché sur Na_2SO_4 , filtré et concentré sous vide. Après purification par chromatographie sur gel de silice (EssG/AcOEt : 90/10), et recristallisation dans l'hexane, 990 mg (50%) de l'oxazolidine **12** sont obtenus purs.

(2*R*,4*R*)-*N*-benzoyl-4-phényl-2-trifluorométhyl-1,3-oxazolidine (12b)



12b

Solide blanc.

Pf : 65-67°C

$[\alpha]_{\text{D}}$: -106.9 (c = 1.1, CHCl_3)

RMN ^1H : 4.21 (dd, $^2J_{\text{HH}} = 8.4$, $^3J_{\text{HH}} = 7.6$, H_5), 4.52 (dd, $^2J_{\text{HH}} = 8.4$, $^3J_{\text{HH}} = 7.7$, H_5), 5.13 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 7.7$, 7.6, H_4), 6.08 (q, $^3J_{\text{HF}} = 5.5$, H_2), 7.1-7.5 (m, 10H, Ar).

RMN ^{13}C : 62.3 (s, CHPh), 73.2 (s, CH_2O), 86.0 (q, $^2J_{\text{CF}} = 35.8$, CHCF_3), 123.0 (q, $J_{\text{CF}} = 286.0$, CF_3), 125.3 (Ar), 126.3 (Ar), 128.0 (Ar), 128.0 (Ar), 128.7 (Ar), 130.3 (Ar), 134.7 (C,Ar), 135.3 (C), 173.1 (C=O).

RMN ^{19}F : -76.4 (d, $^3J_{\text{HF}} = 5.5$)

I.R. : 3067, 3029, 2978, 2922, 1670, 1579, 1462, 1451, 1232, 1142.

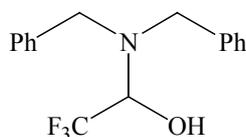
CGSM : 321 (M+), 223, 221, 216, 140, 105, 77(100).

A.E : C ₁₇ H ₁₄ F ₃ NO ₂	Calculée	C : 63.55%	H : 4.39%	N : 4.36%
	Trouvée	C : 63.91%	H : 4.32%	N : 4.21%

Synthèse d'hémiaminals du fluorol

1-dibenzylamino-2,2,2-trifluoroéthanol (**16**)

A une solution de dibenzylamine (0.89 g, 4.5 mmol) dans du CH₂Cl₂ (5 mL), sont additionnés du sulfate de sodium et le trifluoroacétaldéhyde méthyl hémiacétal (0.65 g, 4.95 mmol). Le milieu réactionnel est agité 48 heures à température ambiante, puis il est filtré concentré sous vide. 1.30 g (98%) de l'hémiacétal **16** sont obtenus sous la forme d'une huile jaune.



16

RMN ¹H : 3.87 (d, ²J_{HH} = 14.0, CH₂), 4.13 (d, ²J_{HH} = 14.0, CH₂), 4.75 (q, ³J_{HF} = 6.0, CH), 7.3-7.6 (m, 10H, Ar).

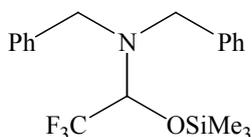
RMN ¹³C : 52.8 (CH₂), 80.2 (q, ²J_{CF} = 32.8, CHCF₃), 123.9 (q, J_{CF} = 285.5, CF₃), 127.3 (Ar), 128.6 (Ar), 130.8 (Ar), 138.5 (C,Ar).

RMN ¹⁹F : -76.8 (d, ³J_{HF} = 6.0)

CGSM : 295 (M+), 196, 120, 106, 91 (100).

Dibenzyl-(2,2,2-trifluoro-1-triméthylsiloxyéthyl)-amine (**17**)

A une solution de l'hémiacétal **16** (1.30 g, 4.4 mmol) à 0°C dans du THF (5 mL), est additionné le N-triméthylsilylimidazole (0.65 g, 4.4 mmol). Le milieu réactionnel est agité 20 minutes à 0°C, puis 5 heures à température ambiante. Le mélange est alors traité avec du pentane et une solution à 6% de NaHCO₃. La phase organique est lavée 2 fois avec une solution à 6% de NaHCO₃, séchée sur Na₂SO₄ puis concentrée sous vide. 1.41g (88%) de l'hémiacétal O-silylé **17** sont obtenus sous la forme d'une huile jaune.



17

RMN ¹H : 0.11 (s, 9H, CH₃), 3.59 (d, ²J_{HH} = 14.2, 2H, CH₂), 3.98 (d, ²J_{HH} = 14.2, 2H, CH₂), 4.52 (q, ³J_{HF} = 6.3, CH), 7.2-7.5 (m, 10H, Ar).

RMN ¹³C : -0.02 (CH₃), 53.2 (CH₂), 80.9 (q, ²J_{CF} = 32.6, CHCF₃), 123.9 (q, J_{CF} = 285.9, CF₃), 126.2 (Ar), 127.2 (Ar), 128.1 (Ar), 128.3 (Ar), 128.6 (Ar), 130.7 (Ar), 138.6 (C,Ar), 139.9 (C,Ar).

RMN ¹⁹F : -77.1 (d, ³J_{HF} = 6.3)

I.R : 3087, 3029, 2958, 2851, 1495, 1454, 1255, 1177.

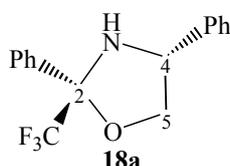
CGSM : 368 (M+), 352, 348, 296, 278, 181, 134, 73 (100).

Synthèse des 1,3-oxazolidines trifluorométhylées dérivées de cétones

Mode opératoire général :

A une solution de trifluoroacétophénone (2.60 g, 14.6 mmol) dans du toluène (50 mL), sont additionnés le (*R*)-phénylglycinol (2.00 g, 14.6 mmol) et du paratoluènesulfonate de pyridinium (0.37 g, 14.6 mmol). Le milieu réactionnel est porté à reflux avec un appareil de Dean Stark pendant 24 heures, puis refroidi par un bain de glace et filtré sur verre fritté. Le filtrat est concentré sous vide. Après chromatographie sur silice (EssG/AcOEt : 97/03), 4.15 g (97%) d'un mélange des deux diastéréoisomères **18a/18b** (71/29) sont obtenus sous la forme d'une huile jaune visqueuse.

(2*S*,4*R*)-2-méthyl-4-phényl-2-trifluorométhyl-1,3-oxazolidine (**18a**)



RMN ¹H : 2.60 (d, ³J_{HH} = 10.1, NH), 3.91 (t, ³J_{HH} = ²J_{HH} = 8.7, H₅), 4.69 (t, ²J_{HH} = ³J_{HH} = 8.7, H₅), 4.89 (dt, ³J_{HH} = 10.1, 7.8, H₄), 7.2-7.6 (m, 8H, Ar), 7.85 (m, 2H, Ar).

RMN ¹³C : 60.7 (CH), 73.3 (CH₂), 96.5 (q, ²J_{CF} = 30.1, CCF₃), 122.1 (t, J_{CF} = 279.5, CF₃), 126.1 (Ar), 126.7 (Ar), 127.9 (Ar), 128.3 (Ar), 128.6 (Ar), 129.4 (Ar), 136.7 (C,Ar), 137.7 (C,Ar).

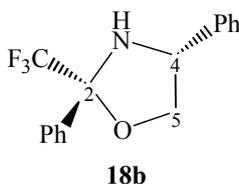
RMN ¹⁹F : -80.7 (s).

I.R : 3378, 3052, 2991, 1459, 1424, 1060.

CGSM : 293 (M⁺), 274, 224, 216, 120 (100), 77.

A.E : C ₁₆ H ₁₄ F ₃ NO	Calculée	C : 62.52%	H : 4.81%	N : 4.78%
	Trouvée	C : 62.84%	H : 4.62%	N : 5.01%

(2*R*,4*R*)-2-méthyl-4-phényl-2-trifluorométhyl-1,3-oxazolidine (**18b**)



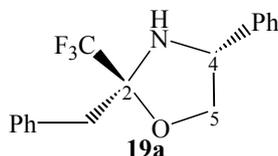
RMN ¹H : 3.16 (d, ³J_{HH} = 7.7, NH), 4.14 (t, ³J_{HH} = ²J_{HH} = 10.5, H₅), 4.65 (m, H₄, H₅), 7.2-7.6 (m, 8H, Ar), 7.84 (m, 2H, Ar).

RMN ¹³C : 62.6 (CH), 74.3 (CH₂), 95.0 (q, ²J_{CF} = 31.1, CCF₃), 122.0 (t, J_{CF} = 279.4, CF₃), 126.4 (Ar), 126.7 (Ar), 128.00 (Ar), 128.4 (Ar), 128.8 (Ar), 129.2 (Ar), 13.1 (C,Ar), 138.4 (C,Ar).

RMN ¹⁹F : -80.3 (s).

A partir de benzyltrifluoroacétone (0.62 g, 3.3 mmol) et de (*R*)-phénylglycinol (0.45 g, 3.3 mmol), après chromatographie sur silice (EssG/AcOEt : 97/03), 0.63 g (62%) de **19a** et 0.30g (30%) de **19b** sont obtenus.

(2*S*,4*R*)-2-benzyl-4-phényl-2-trifluorométhyl-1,3-oxazolidine (19a)



Huile jaune.

$[\alpha]_D$: +41.6 (c = 0.5, CHCl₃)

RMN ¹H : 2.18 (d, ³J_{HH} = 9.8, NH), 2.89 (d, ²J_{HH} = 14.0, CH₂Ph), 3.32 (d, ²J_{HH} = 14.0, CH₂Ph), 3.10 (dd, ²J_{HH} = 8.5, ³J_{HH} = 8.0, H₅), 4.05 (t, ²J_{HH} = ³J_{HH} = 8.5, H₅), 4.28 (ddd, ³J_{HH} = 9.8, 8.5, 8.0, H₄), 6.4 (d, ³J_{HH} = 7.4, 2H, Ar), 6.9-7.2 (m, 3H, Ar), 7.2-7.4 (m, 5H, Ar).

RMN ¹³C : 36.8 (CH₂Ph), 62.4 (CH), 74.5 (CH₂O), 96.4 (q, ²J_{CF} = 29.6, CCF₃), 124.9 (q, J_{CF} = 280.0, CF₃), 126.7 (Ar), 127.8 (Ar), 128.2 (Ar), 128.7 (Ar), 128.9 (Ar), 131.3 (Ar), 133.2 (C,Ar), 137.9 (C,Ar).

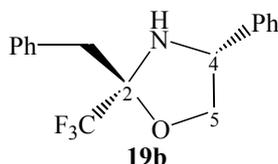
RMN ¹⁹F : -82.6 (s).

I.R : 3327, 3039, 2880, 1604, 1496, 1457, 1157.

CGSM : 308 (M+1), 277, 238, 216, 198, 119, 103, 91(100), 77.

A.E : C ₁₇ H ₁₆ F ₃ NO	Calculée	C : 66.44%	H : 5.25%	N : 4.56%
	Trouvée	C : 66.38%	H : 4.87%	N : 4.46%

(2*R*,4*R*)-2-benzyl-4-phényl-2-trifluorométhyl-1,3-oxazolidine (19b)



Solide jaunâtre

P_f : 96-97°C

$[\alpha]_D$: -95.3 (c = 0.6, CHCl₃)

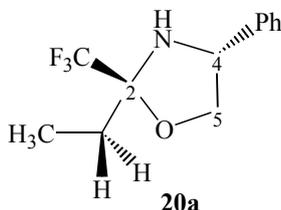
RMN ¹H : 2.54 (br, NH), 2.97 (d, ²J_{HH} = 14.1, CH₂Ph), 3.38 (d, ²J_{HH} = 14.1, CH₂Ph), 3.60 (m, H₄), 3.77 (t, ²J_{HH} = ³J_{HH} = 8.6, H₅), 4.18 (dd, ²J_{HH} = 8.6, ³J_{HH} = 7.3, H₅), 7.2-7.3 (m, 5H, Ar), 7.3-7.5 (m, 5H, Ar).

RMN ¹³C : 38.4 (CH₂Ph), 61.2 (CH), 74.9 (CH₂O), 94.6 (q, ²J_{CF} = 29.6, CCF₃), 123.9 (q, J_{CF} = 280.0, CF₃), 126.6 (Ar), 127.5 (Ar), 127.7 (Ar), 128.3 (Ar), 128.5 (Ar), 130.7 (Ar), 133.4 (C), 139.1 (C).

RMN ¹⁹F : -82.7 (s).

A partir d'éthyltrifluoroacétone (0.24 g, 1.8 mmol) et de (*R*)-phénylglycinol (0.23 g, 1.8 mmol), après chromatographie sur silice (EssG/AcOEt : 95/05), 0.42 g (96%) du diastéréoisomère **20a** sont obtenus purs.

(2*S*,4*R*)-2-éthyl-4-phényl-2-trifluorométhyl-1,3-oxazolidine (20a)



Huile incolore.

$[\alpha]_D$: -9.0 (c = 1.8, CHCl₃)

RMN ¹H : 1.10 (t, ³J_{HH} = 7.4, CH₃), 1.88 (dq, ²J_{HH} = ³J_{HH} = 7.4, CH₂), 2.05 (dq, ²J_{HH} = ³J_{HH} = 7.4, CH₂, CH₂), 2.33 (d, ³J_{HH} = 9.0, NH), 3.76 (dd, ²J_{HH} = 7.4, ³J_{HH} = 8.6, H₅), 4.41 (dd, ²J_{HH} = ³J_{HH} = 7.4, H₅), 4.52 (ddd, ³J_{HH} = 8.6, 8.0, 7.4, H₄), 7.3-7.5 (m, 5H, Ar).

RMN ¹³C : 6.5 (CH₃), 25.1 (CH₂CH₃), 61.8 (s, CH), 74.4 (s, CH₂), 96.3 (q, ²J_{CF} = 29.4, CCF₃), 124.6 (q, J_{CF} = 288.6, CF₃), 126.8 (Ar), 128.3 (Ar), 128.9 (Ar), 138.5 (C,Ar).

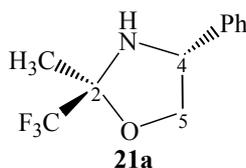
RMN ¹⁹F : -82.3 (s).

I.R : 3362, 3034, 2977, 1459, 1436, 1162.

CGSM : 246 (M+1), 214, 200, 176 (100), 120, 77.

A partir de la trifluoroacétophénone (2.50 g, 17.3 mmol) et de (*R*)-phénylglycinol (2.37 g, 17.3 mmol), après chromatographie sur silice (EssG/AcOEt : 90/10), 2.5 g (63%) du diastéréoisomère **21a** sont obtenus purs.

(2*S*,4*R*)-2-méthyl-4-phényl-2-trifluorométhyl-1,3-oxazolidine (21a)



Huile jaune.

$[\alpha]_D$: -23.2 (c = 1.8, CHCl₃)

RMN ¹H : 1.63 (s, 3H, CH₃), 2.29 (d, ³J_{HH} = 7.9, NH), 3.82 (t, ³J_{HH} = ²J_{HH} = 7.9, H₅), 4.40 (dd, ²J_{HH} = 7.9, ³J_{HH} = 7.6, H₅), 4.59 (dt, ³J_{HH} = 7.9, 7.6, H₄), 7.2-7.5 (m, 5H, Ar).

RMN ¹³C : 20.6 (CH₃), 62.0 (s, CH), 73.6 (s, CH₂), 94.2 (q, ²J_{CF} = 30.8, CCF₃), 124.8 (q, J_{CF} = 287.2, CF₃), 126.7 (Ar), 128.2 (Ar), 128.9 (Ar), 138.8 (C,Ar).

RMN ¹⁹F : -82.9 (s).

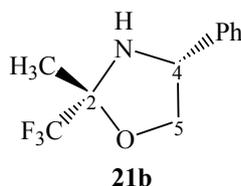
I.R : 3356, 3033, 2999, 1458, 1338, 1156.

CGSM : 232 (M+1), 200, 162 (100), 132, 120, 77.

A.E : C ₁₁ H ₁₂ F ₃ NO	Calculée	C : 57.14%	H : 5.23%	N : 6.06%
	Trouvée	C : 56.80%	H : 5.05%	N : 5.85%

A une solution de l'oxazolidine **21a** (0.23 g, 1.0 mmol) dans du dichlorométhane (5 mL), est additionné BF₃.OEt₂ (0.12 mL, 1.0 mmol). Le milieu réactionnel est hydrolysé avec une solution saturé de NaHCO₃. La phase organique est extraite 2 fois au dichlorométhane, puis concentrée sous vide. Après chromatographie sur silice (EssG/AcOEt : 90/10), 0.23 g (100%) d'un mélange des deux diastéréoisomères **21a/21b** (50/50) sont obtenus. Une fraction analytique du diastéréoisomère **21b** a été isolée.

(2*R*,4*R*)-2-méthyl-4-phényl-2-trifluorométhyl-1,3-oxazolidine (21b)



Huile jaune.

[α]_D : -49.2 (c = 0.5, CHCl₃)

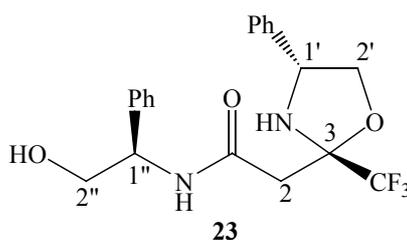
RMN ¹H : 1.49 (s, 3H, CH₃), 2.36 (d, ³J_{HH} = 6.2, NH), 3.71 (dd, ²J_{HH} = 9.2, ³J_{HH} = 8.7, H₅), 4.28 (dd, ²J_{HH} = 9.2, ³J_{HH} = 7.6, H₅), 4.59 (ddd, ³J_{HH} = 8.7, 7.6, 6.2, H₄), 7.1-7.4 (m, 5H, Ar).

RMN ¹³C : 21.5 (CH₃), 60.8 (s, CH), 75.0 (s, CH₂), 92.8 (q, ²J_{CF} = 30.8, CCF₃), 124.5 (q, J_{CF} = 287.0, CF₃), 126.8 (Ar), 127.7 (Ar), 128.6 (Ar), 138.9 (C,Ar).

RMN ¹⁹F : -83.3 (s)

A une solution de trifluoroacétoacétate d'éthyle (0.74 g, 4.0 mmol) dans du toluène (50 mL), est additionné le (*R*)-phénylglycinol (0.55 g éq, 4.0 mmol). Le milieu réactionnel est porté à reflux avec un appareil de Dean Stark pendant 24 heures, puis refroidi par un bain de glace et filtré sur verre fritté. Le brut est concentrée sous vide. Après chromatographie sur silice (EssG/AcOEt : 75/25), 74 mg (20%) du composé **23** sont obtenus purs.

(3*S*,1'*R*,1''*R*)-*N*-(2-hydroxy-1-phényléthyl)-2-(4-phényl-2-trifluorométhyl-oxazolidin-2-yl)-acétamide (23)



Solide jaune.

Pf : 79-82°C.

[α]_D : -28.6 (c = 0.74, CHCl₃).

RMN ¹H : 2.67 (d, ²J_{HH} = 14.2, H₂), 2.71 (d, ²J_{HH} = 14.2, H₂), 3.56 (dd, ²J_{HH} = 8.0, ³J_{HH} = 7.0, H_{2'}), 3.76 (d, ³J_{HH} = 5.0, H_{2''}), 4.20 (dd, ²J_{HH} = ³J_{HH} = 8.0, H_{2'}), 4.45 (dd, ³J_{HH} = 8.0, 7.0, H_{1'}), 5.02 (dt, ³J_{HH} = 6.0, 5.0, H_{1''}), 6.78 (d, ³J_{HH} = 6.0, NH), 7.1-7.4 (m, 10H, Ar).

RMN ¹³C : 36.3 (CH₂), 56.4 (CH), 62.2 (CH), 65.1 (CH₂), 74.2 (CH₂), 95.2 (q, ²J_{CF} = 30.6, CCF₃), 123.9 (q, J_{CF} = 287.5, CF₃), 126.6 (Ar), 127.0 (Ar), 127.6 (Ar), 128.2 (Ar), 128.5 (Ar), 128.7 (Ar), 136.5 (C,Ar), 138.4 (C,Ar), 168.4 (CO).

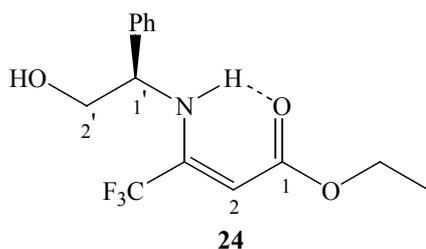
RMN ¹⁹F : -83.1 (s).

I.R : 3608, 3429, 3012, 2929, 1667, 1518, 1160..

CGSM : 395 (M+), 364, 325, 243, 200, 161 (100), 105, 77.

A une solution d'acide acétique (0.63 mL, 11.0 mmol) dans le chloroforme (50 mL) est additionné le (*R*)-phénylglycinol (1.37 g, 11.0 mmol). Après 5 minutes, le trifluoroacétoacétate d'éthyle (1.84 g, 10.0 mmol) dans du chloroforme (60 mL) est ajouté. Le milieu réactionnel est porté à reflux pendant 3 heures, puis le solvant est évaporé sous vide. Après chromatographie sur silice (EssG/AcOEt : 90/10), 1.26 g (41%) du β -énamioester **24** et 0.63 g (20%) de l'oxazolidine **22** sont obtenus purs.

(*R,Z*)-4,4,4-trifluoro-3-(2-hydroxy-1-phényléthylamino)-but-2-énoate d'éthyle (24**)**



Huile jaune.

$[\alpha]_D$: +400 (c = 1.0, CHCl₃)

RMN ¹H : 1.17 (t, ³J_{HH} = 7.1, CH₃), 3.64 (dd, ²J_{HH} = 11.4, ³J_{HH} = 5.7, H_{2'}), 3.74 (dd, ²J_{HH} = 11.4, ³J_{HH} = 4.4, H_{2'}), 4.06 (q, ³J_{HH} = 7.1, CH₃CH₂), 4.60 (ddd, ³J_{HH} = 10.3, 5.7, 4.4, CHPh), 5.09 (s, H₂), 7.0-7.3 (m, 5H, Ar), 8.82 (d, ³J_{HH} = 10.3, NH).

RMN ¹³C : 14.6 (CH₃), 60.3 (CH), 60.4 (CH₂), 67.4 (CH₂), 87.2 (q, ³J_{CF} = 5.9, CHCCF₃), 120.6 (q, J_{CF} = 277.2, CF₃), 126.6 (Ar), 128.1 (Ar), 129.1 (Ar), 140.1 (C,Ar), 148.5 (q, ²J_{CF} = 31.2, CCF₃), 170.4 (CO).

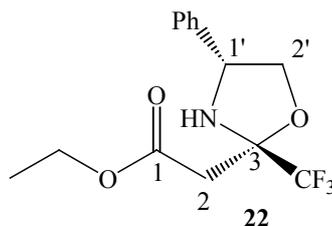
RMN ¹⁹F : -66.7 (s, CF₃).

I.R : 3424, 3285, 3032, 2983, 1672, 1629, 1367, 1295, 1113.

CGSM : 303 (M+), 272, 234, 226 (100), 138, 120, 103, 91, 77.

A une solution de l'énamine **24** (0.61 g, 2.2 mmol) dans le dichlorométhane à 0°C sous atmosphère inerte, l'acide de Lewis BF₃OEt₂ (0.28 mL, 2.2 mmol) est additionné lentement. Après 5 minutes d'agitation, le milieu réactionnel est hydrolysé en le versant dans un bêcher rempli d'une solution saturée de NaHCO₃. La phase organique est extraite 3 fois par CH₂Cl₂, séchée sur Na₂SO₄, filtrée et concentrée sous vide. Après purification par chromatographie sur gel de silice (AcOEt/EssG 05/95), l'oxazolidine **22** est obtenue pure quantitativement.

(3*S*,1'*R*)-(4-phényl-2-trifluorométhylloxazolidin-2-yl)-acétate d'éthyle (22**)**



Huile jaune.

$[\alpha]_D$: +20 (c = 2.0, CHCl₃)

RMN ¹H : 1.18 (t, ³J_{HH} = 7.1, CH₃CH₂), 2.71 (d, ²J_{HH} = 15.3, H₂), 2.91 (d, ²J_{HH} = 15.3, H₂), 3.57 (dd, ²J_{HH} = 11.5, ³J_{HH} = 7.6, H₂'), 3.75 (dd, ²J_{HH} = 11.5, ³J_{HH} = 5.4, H₂'), 4.12 (q, ³J_{HH} = 7.1, CH₃CH₂), 4.43 (dd, ³J_{HH} = 7.6, ³J_{HH} = 5.4, H₁'), 7.1-7.4 (m, 5H, Ar).

RMN ¹³C : 14.0 (CH₃), 35.4 (CH₂), 61.5 (CH₂), 62.7 (CH), 74.6 (CH₂), 95.1 (q, ²J_{CF} = 30.4, CCF₃), 124.0 (q, J_{CF} = 287.5, CF₃), 127.3 (Ar), 128.4 (Ar), 128.9 (Ar), 137.1 (C,Ar), 169.4 (CO).

RMN ¹⁹F : -83.1 (s, CF₃).

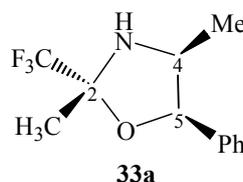
I.R : 3338, 2938, 2898, 1727, 1469, 1162.

CGSM : 304 (M+1), 273, 234, 185, 120 (100).

A.E : C ₁₄ H ₁₆ F ₃ NO ₃	Calculée	C : 55.64%	H : 5.32%	N : 4.62%
	Trouvée	C : 56.01%	H : 5.44%	N : 4.62%

Sous atmosphère d'argon à 0°C, à une solution de trifluoroacétone (0.53 g, 4.8 mmol) dans du CH₂Cl₂ (10 mL), sont additionnés la (1*R*,2*S*)-noréphédrine (0.60 g, 4.0 mmol) et du BF₃OEt₂ (0.6 mL, 4.8 mmol). Après 48 heures d'agitation, le milieu réactionnel est hydrolysé par addition d'une solution saturée de NaHCO₃. La phase organique est extraite avec du CH₂Cl₂, séchée sur Na₂SO₄, filtrée puis concentrée sous vide. Après chromatographie sur silice (EssG/AcOEt : 95/05), 64 mg (6.6%) du diastéréoisomère **33a** et 45 mg (4.6%) du diastéréoisomère **33b** sont obtenus purs.

(2*R*,4*S*,5*R*)-2,4-diméthyl-5-phényl-2-trifluorométhyl-1,3-oxazolidine (**33a**)



Huile jaune.

[α]_D : -74.0 (c = 1.1, CHCl₃)

RMN ¹H : 0.66 (d, ³J_{HH} = 6.9, CH₃CH), 1.49 (s, 3H, CH₃), 2.45 (m, NH), 3.76 (dq, ³J_{HH} = 6.9, 6.5, H₄), 5.10 (d, ³J_{HH} = 6.5, H₅), 7.1-7.4 (m, 5H, Ar).

RMN ¹³C : 17.2 (CHCH₃), 20.96 (CH₃), 56.4 (CHCH₃), 82.2 (CHPh), 93.2 (q, ²J_{CF} = 31.2, CCF₃), 123.9 (q, J_{CF} = 283.0, CF₃), 126.2 (Ar), 127.7 (Ar), 128.2 (Ar), 137.0 (C,Ar).

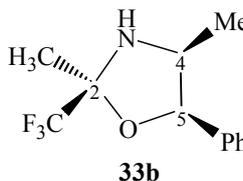
RMN ¹⁹F : -82.7 (s)

I.R : 3330, 3032, 2931, 1455, 1164.

CGSM : 246 (M+1), 227, 201, 176, 158, 139 (100), 124, 77.

A.E : C ₁₂ H ₁₄ F ₃ NO	Calculée	C : 58.77%	H : 5.75%	N : 5.71%
	Trouvée	C : 59.06%	H : 6.11%	N : 5.03%

(2*S*,4*S*,5*R*)-2,4-diméthyl-5-phényl-2-trifluorométhyl-1,3-oxazolidine (**33b**)



Huile jaune.

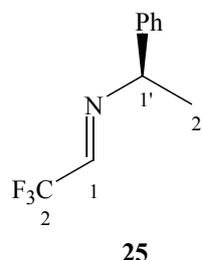
[α]_D : -36.5 (c = 0.9, CHCl₃)

RMN ^1H : 0.63 (d, $^3J_{\text{HH}} = 6.6$, CHCH₃), 1.67 (s, 3H, CH₃), 1.93 (br, NH), 3.90 (dq, $^3J_{\text{HH}} = 7.6$, 6.6, H₄), 5.20 (d, $^3J_{\text{HH}} = 7.6$, H₅), 7.0-7.4 (m, 5H, Ar).
 RMN ^{13}C : 17.3 (CHCH₃), 20.8 (CH₃), 57.4 (CHCH₃), 83.5 (CHPh), 93.5 (q, $^2J_{\text{CF}} = 30.3$, CCF₃), 125.0 (q, $J_{\text{CF}} = 283.6$, CF₃), 126.2 (Ar), 127.6 (Ar), 128.2 (Ar), 138.7 (C).
 RMN ^{19}F : -82.0 (s)

Synthèse des imines trifluorométhylées

(1'S,E)-N-(1-phényléthyl)-2,2,2-trifluoroéthylidèneamine (25)

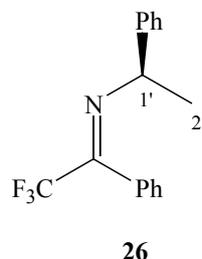
A une solution du fluoral **1** (3 g, 20 mmol) dans du toluène (50 mL), sont additionnés la (*S*)- α -méthylbenzylamine (1.8 g, 14.8 mmol) et du paratoluènesulfonate de pyridinium (0.37 g, 1.5 mmol). Le milieu réactionnel est porté à reflux avec un appareil de Dean Stark pendant 24 heures, puis refroidi par un bain de glace et filtré sur verre fritté. Le filtrat est concentré sous vide. 3.5 g (70%) de l'imine **25** sont obtenus sous la forme d'une huile jaune.



RMN ^1H : 1.56 (d, $^3J_{\text{HH}} = 6.6$, H_{2'}), 4.57 (q, $^3J_{\text{HH}} = 6.6$, H_{1'}), 7.2-7.4 (m, 5H, Ar), 7.67 (q, $^3J_{\text{HF}} = 3.5$).
 RMN ^{13}C : 23.8 (CH₃), 68.6 (CH), 118.9 (q, $J_{\text{CF}} = 284.0$, CF₃), 126.5 (Ar), 127.5 (Ar), 128.6 (Ar), 142.1 (C,Ar), 148.1 (q, $^2J_{\text{CF}} = 38.2$).
 RMN ^{19}F : -71.8 (d, $^3J_{\text{HF}} = 3.5$).
 CGSM : 201(M⁺), 186, 182, 132, 105 (100), 77.

(1'S,E)-N-(1-phényléthyl)-1-trifluorométhyl-benzylidèneamine (26)

A partir de la trifluoroacétophénone (1.78 g, 10.0 mmol), 2.57 g (93%) de l'imine **26** sont obtenus sous la forme d'une huile jaune pâle.

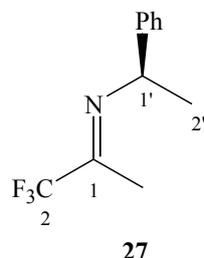


RMN ^1H : 1.44 (d, $^3J_{\text{HH}} = 6.6$, H_{2'}), 4.54 (q, $^3J_{\text{HH}} = 6.6$, H_{1'}), 7.1-7.4 (m, 5H, Ar).
 RMN ^{13}C : 24.5 (CH₃), 61.38 (CH), 119.8 (q, $J_{\text{CF}} = 279.4$, CF₃), 127.6 (Ar), 128.6 (Ar), 128.8 (Ar), 130.0 (Ar), 130.6 (C, Ar), 143.7 (C, Ar), 156.86 (q, $^2J_{\text{CF}} = 33.2$, CN).
 RMN ^{19}F : -71.6 (s).

I.R : 3090, 3000, 1672, 1506, 1460, 1220, 1164.
CGSM : 277 (M+), 262, 105 (100), 77.

(1'S,E)-N-(1-phényléthyl)-2,2,2-trifluoroisopropylidèneamine (27)

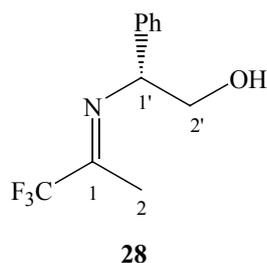
A partir de la trifluoroacétone (1.1 g, 10.0 mmol), 0.86 g (40%) de l'imine **27** sont obtenus sous la forme d'une huile jaune pâle.



RMN ¹H : 1.44 (d, ³J_{HH} = 6.6, H_{2'}), 2.03 (s, 3H, CH₃), 4.71 (q, ³J_{HH} = 6.6, H_{1'}), 7.1-7.4 (m, 5H, Ar).
RMN ¹³C : 12.6 (CH₃), 24.3 (CH), 60.0 (CH), 119.9 (q, J_{CF} = 278.5, CF₃), 126.4 (Ar), 127.2 (Ar), 128.7 (Ar), 143.7 (C, Ar), 154.6 (q, ²J_{CF} = 33.4, CN).
RMN ¹⁹F : -74.8 (s).
CGSM : 215 (M+), 200, 105 (100), 77.

(1'R,E)-N-(2-hydroxy-1-phényléthyl)-1-trifluorométhyl éthylidèneamine (28)

Une solution de LDA (1.1 mmol) dans du THF (5 mL), préparée à 0°C, est refroidie à -78°C, puis une solution de l'oxazolidine **21a** (0.23 g, 1.0 mmol) dans le THF (1mL/1.0 mmol) est ajoutée. Après conversion totale de l'oxazolidine, le milieu réactionnel est hydrolysé par une solution saturée de NaHCO₃, la phase organique est extraite à l'éther, séchée sur Na₂SO₄, filtrée et concentrée sous vide. La réaction étant quasi quantitative, les imines obtenues sont utilisées sans autre purification.



Huile jaune pâle

[α]_D = -69.0 (c = 1.4, CHCl₃).

RMN ¹H : 2.55 (s, 3H, CH₃), 2.30 (br, 1H, OH), 3.70 (dd, ²J_{HH} = 10.1, ³J_{HH} = 8.7, H_{2'}), 3.79 (dd, ²J_{HH} = 10.1, ³J_{HH} = 4.4, H_{2'}), 4.71 (dd, ³J_{HH} = 8.7, 4.4, H_{1'}), 7.1-7.4 (m, 5H, Ar).
RMN ¹³C : 13.6 (CH₃), 66.6 (CH), 67.8 (CH₂), 119.7 (q, J_{CF} = 278.3, CF₃), 127.2 (Ar), 127.8 (Ar), 128.7 (Ar), 138.7 (C,Ar), 158.5 (q, ²J_{CF} = 33.3).

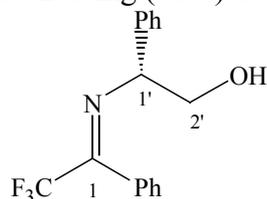
RMN ¹⁹F : -74.8 (s).

SMCG : 232 (M+1), 214, 200, 103 (100), 77.

IR : 3364, 3032, 2934, 1688, 1454, 1126.

(1'R,E)-N-(2-hydroxy-1-phényléthyl)-1-trifluorométhyl-benzylidèneamine (29)

Une solution de LDA (1.1 mmol) dans du THF (5 mL), préparée à 0°C, est refroidie à -78°C, puis une solution des oxazolidines **18a,b** (0.29 g, 1.0 mmol) dans le THF (1mL/1.0 mmol) est ajoutée. Après conversion totale des oxazolidines, le milieu réactionnel est hydrolysé par une solution saturée de NaHCO₃, la phase organique est extraite à l'éther, séchée sur Na₂SO₄, filtrée et concentrée sous vide. 265 mg (90%) de l'imine **29** sont obtenus purs.



29

Huile jaune

$[\alpha]_D = -175.5$ ($c = 1.0$, CHCl₃).

RMN ¹H : 2.29 (br, 1H, OH), 3.63 (dd, ²J_{HH} = 11.1, ³J_{HH} = 4.3, H_{2'}), 3.83 (dd, ²J_{HH} = 11.1, ³J_{HH} = 8.1, H_{2'}), 4.47 (dd, ³J_{HH} = 8.1, 4.3, H_{1'}), 7.0-7.4 (m, 10H, Ar).

RMN ¹³C : 67.6 (CH₂), 67.9 (CH), 119.6 (q, J_{CF} = 279.9, CF₃), 127.1 (Ar), 127.7 (Ar), 127.8 (Ar), 128.6 (Ar), 128.7 (Ar), 130.0 (Ar), 130.1 (C,Ar), 139.1 (C,Ar), 159.8 (q, ²J_{CF} = 33.6).

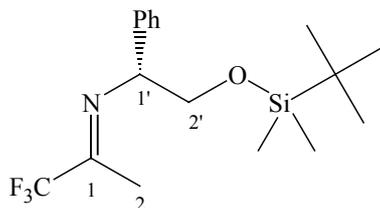
RMN ¹⁹F : -71.3 (s).

SMCG : 294 (M+1), 262, 224 (100), 193, 165, 105, 77.

IR : 3386, 3064, 3031, 2928, 1677, 1493, 1453, 1198.

(1'R,E)-1-trifluorométhyl-N-(2-tertbutyldiméthylsilyloxy-1-phényléthyl)-éthylidèneamine (31)

A une solution d'imine **28** (0.23 g, 1.0 mmol), de triéthylamine (0.28 mL, 2.0 mmol) et de DMAP (10 mg, 0.1 mmol) dans CH₂Cl₂ (5 mL), est additionnée une solution de TBDMSCl (0.16 g, 1.1 mmol) dans du dichlorométhane. Le milieu réactionnel est laissé agité 24 heures à température ambiante, puis il est filtré sur silice normale avec élution à l'éther. Le filtrat est concentré sous vide, et l'imine *O*-silylé **31** est obtenue sous forme d'une huile jaune.



31

Huile jaune

$[\alpha]_D = -17.3$ ($c = 1.6$, CHCl₃).

RMN ¹H : 0.13 (s, 3H, SiCH₃), 0.14 (s, 3H, SiCH₃), 1.00 (s, 9H, C(CH₃)₃), 2.18 (s, 3H, H₂), 3.63 (dd, ²J_{HH} = 10.1, ³J_{HH} = 8.5, H_{2'}), 4.00 (dd, ²J_{HH} = 10.1, ³J_{HH} = 4.5, H_{2'}), 4.91 (dd, ³J_{HH} = 8.5, 4.5, H_{1'}), 7.3-7.5 (m, 5H, Ar).

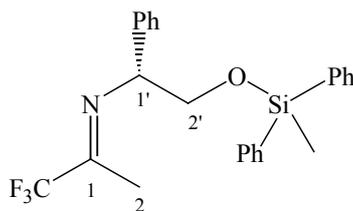
RMN ¹³C : -5.9 (SiCH₃), -5.7 (SiCH₃), 13.0 (CH₃), 18.0 (C, CCH₃), 25.6 (C(CH₃)₃), 66.7 (CH), 68.6 (CH₂), 119.8 (q, J_{CF} = 278.4, CF₃), 127.3 (Ar), 127.5 (Ar), 128.4 (Ar), 139.1 (C,Ar), 156.0 (q, ²J_{CF} = 33.2).

RMN ¹⁹F : -75.1 (s).

SMCG : 345 (M+), 288, 200, 177, 118 (100), 89, 77.
IR : 3064, 2955, 2930, 1604, 1338, 1200, 1128.

(1'R,E)-1-trifluorométhyl-N-(2-méthyl-diphénylsilyloxy-1-phényléthyl)-éthylidèneamine (32)

A partir de Ph_2MeSiCl (0.25 mL, 1.2 mmol), après purification par chromatographie sur gel de silice (EssG/AcOEt : 97/03), 184 mg (50%) du diastéréoisomère **32** sont obtenus purs sous la forme d'une huile jaune pâle.



32

$[\alpha]_D = -4.8$ ($c = 1.8$, CHCl_3).

RMN ^1H : 0.82 (s, 3H, SiCH_3), 2.21 (s, 3H, H_2), 4.18 (d, $^3J_{\text{HH}} = 6.4$, H_2'), 5.02 (t, $^3J_{\text{HH}} = 6.4$, H_1'), 7.3-7.6 (m, 10H, Ar), 7.7-7.9 (m, 5H, Ar).

RMN ^{13}C : -3.4 (SiCH_3), 13.3 (CH_3), 66.7 (CH), 68.7 (CH_2), 119.9 (q, $J_{\text{CF}} = 278.5$, CF_3), 127.4 (Ar), 127.7 (Ar), 127.9 (Ar), 128.6 (Ar), 129.6 (C,Ar), 129.9 (Ar), 133.9 (Ar), 134.2 (Ar), 134.3 (Ar), 137.5 (C,Ar), 139.0 (C,Ar), 156.7 (q, $^2J_{\text{CF}} = 33.1$).

RMN ^{19}F : -75.0 (s).

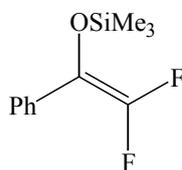
SMCG : 427 (M+), 350, 227, 197 (100), 103, 90, 77.

IR : 3070, 2924, 1692, 1429, 1201, 1121.

Préparation des énoxysilanes 34 et 35

Sous atmosphère d'argon à 0°C , à une solution d'acylsilane (23.0 mmol) dans Et_2O (50 mL), sont additionnés le CF_3SiMe_3 (5.3 mL, 28.0 mmol) et du sel de Gingras ($n\text{Bu}_4\text{NPh}_3\text{SnF}_2$) (0.13 g, 0.2 mmol). Le milieu réactionnel passe du jaune pâle à l'orange, lors de la formation du difluoroénoxysilane.

1,1-difluoro-2-phényl-2-triméthylsilyloxypropène (34)



34

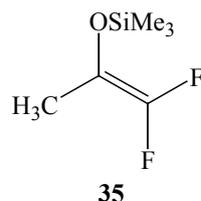
Huile jaune

RMN ^1H : 0.26 (s, 9H, CH_3), 7.36 (t, $^3J_{\text{HH}} = 7.1$, $^4J_{\text{HH}} = 1.3$, H-p), 7.45 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 7.1$, 6.0, H-m), 7.57 (t, $^3J_{\text{HH}} = 6.0$, $^4J_{\text{HH}} = 1.3$, H-o).

RMN ^{13}C : -0.01 (CH_3), 114.0 (dd, $^2J_{\text{CF}} = 24.7$, 19.5, CCF_2), 125.9 (dd, $J_{\text{CF}} = 6.9$, 3.7, Ar-o), 127.7 (Ar), 128.2 (Ar), 132.6 (dd, $^3J_{\text{CF}} = 6.9$, 1.8, C Ar), 154.8 (t, $J_{\text{CF}} = 285.9$, CF_2).

RMN ^{19}F : -100.3 (d, $^2J_{\text{FF}} = 67.3$), -112.1 (d, $^2J_{\text{FF}} = 67.3$).

1,1-difluoro-2-triméthylsilyloxypropène (35)



RMN ^{19}F : -100.3 (d, $^2J_{\text{FF}} = 67.3$), -112.1 (d, $^2J_{\text{FF}} = 67.3$).

Produits d'autocondensation (37) et (43)

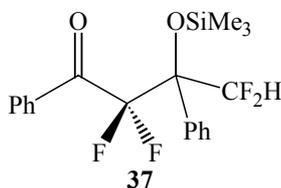
Mode opératoire avec le fluorure de tétrabutylammonium

Sous atmosphère d'argon, à une solution formée de difluoroénoxysilane **34** (0.23 g, 1.0 mmol) dans l'éther (10 mL), est additionné le fluorure de tétrabutylammonium (0.32 g, 1.0 mmol). Après 30 min d'agitation, le milieu réactionnel est concentré sous vide. Le brut est repris par un mélange d'éther et de saumure. La phase organique est extraite 3 fois par Et₂O séchée sur Na₂SO₄, filtrée et concentrée sous vide. Après une purification par chromatographie sur gel de silice (EssG/ AcOEt : 80/20) 0.23mg (60%) du composé *O*-silylé **37** sont obtenus purs.

Mode opératoire avec la triéthylamine

Sous atmosphère d'argon, à une solution formée de difluoroénoxysilane **34** (0.23 g, 1.0 mmol) dans l'éther (10 mL), est additionnée la triéthylamine (0.14 mL, 1.0 mmol). Après 30 min d'agitation, le milieu réactionnel est concentré *in vacuo*. Le brut est repris par un mélange d'éther et de saumure. La phase organique est extraite 3 fois par Et₂O séchée sur Na₂SO₄, filtrée et concentrée sous vide. Après une purification par chromatographie sur gel de silice (EssG/ AcOEt : 70/30), 92 mg (24%) du composé *O*-silylé **37** et 94 mg (30%) du composé hydroxylé **43** sont obtenus purs.

2,2,4,4-tétrafluoro-1,3-diphenyl-3-triméthylsilyloxy-butanone (37)



Huile jaune.

RMN ^1H : 0.08 (s, 9H, Si(CH₃)₃), 6.56 (t, $^2J_{\text{HF}} = 53.8$, CHF₂), 7.35 (m, 6H, Ar), 7.47 (m, 2H, Ar), 7.95 (m, 2H, Ar).

RMN ^{13}C : 1.55 (CH₃), 81.2 (tt, $^2J_{\text{CF}} = 25.0$, 21.5, C-CF₂H), 114.1 (tt, $J_{\text{CF}} = 250.4$, $^3J_{\text{CF}} = 3.5$, CHF₂), 116.4 (t, $J_{\text{CF}} = 267.9$, CF₂), 126.2 (dd, $J_{\text{CF}} = 5.7$, 3.5, CH, Ar), 127.6 (Ar), 127.9 (Ar), 128.2 (Ar), 129.1 (Ar), 130.6 (t, $J_{\text{CF}} = 3.9$, Ar), 133.6 (C,Ar), 133.8 (Ar), 134.0 (C,Ar), 189.2 (t, $^2J_{\text{CF}} = 27.6$).

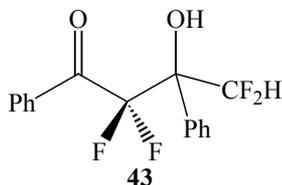
RMN ^{19}F : -107.7 (t, $J_{\text{FF}} = 8.1$, CF₂), -125.6 (ddt, $^2J_{\text{FF}} = 288.5$, $^2J_{\text{HF}} = 53.8$, $^4J_{\text{FF}} = 8.1$, CF₂H), -127.5 (ddt, $^2J_{\text{FF}} = 288.5$, $^2J_{\text{HF}} = 53.8$, $^4J_{\text{FF}} = 8.1$, CF₂H).

SMCG : 384 (M+), 369, 333, 229, 213, 137, 105 (100), 77, 73, 51.

IR : 3064, 2960, 1702, 1598, 1450, 1147.

AE : C ₁₇ H ₁₆ F ₂ N ₂	Trouvé	C : 70.95%	H : 5.91%	N : 9.34%
	Calculée	C : 71.31%	H : 5.63%	N : 9.78%

2,2,4,4-tétrafluoro-1,3-diphényl-3-hydroxybutanone (43)



Huile jaune.

RMN ¹H : 4.25 (s, 1H, OH), 6.40 (t, ²J_{HF} = 54.6, CHF₂), 7.3-7.5 (m, 8H, Ar), 8.0 (m, 2H, Ar).

RMN ¹³C : 78.0 (quint, ²J_{CF} = 21.7, CCF₂H), 113.9 (tt, J_{CF} = 250.0, ³J_{CF} = 3.9, CHF₂), 115.1 (t, J_{CF} = 268.0, CF₂), 126.3 (Ar), 128.4 (Ar), 128.5 (Ar), 129.3 (Ar), 130.2 (Ar), 130.2 (C,Ar), 130.3 (Ar), 134.7 (C,Ar), 190.4 (t, ²J_{CF} = 29.5, CO).

RMN ¹⁹F : -106.1 (dt, ²J_{FF} = 293.7, ⁴J_{FF} = 7.6, CF₂), -107.1 (dt, ²J_{FF} = 293.7, ⁴J_{FF} = 7.6, CF₂), -129.3 (ddt, ²J_{FF} = 290.0, ²J_{HF} = 53.4, ⁴J_{FF} = 7.6, CF₂H), -130.8 (ddt, ²J_{FF} = 290.0, ²J_{HF} = 53.4, ⁴J_{FF} = 7.6, CF₂H).

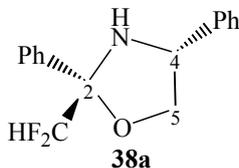
SMCG : 314 (M+), 369, 333, 229, 213, 137, 105 (100), 77, 73, 51.

IR : 3468, 3067, 1687, 1134, 694.

Synthèse des 1,3-oxazolidines-2-difluorométhylées

A une solution de difluoroénoxyasilane **34** (1.5 g, 6.0 mmol), dans du toluène (40 mL), sont additionnés le (*R*)-phénylglycinol (0.90 g, 6.0 mmol) et du paratoluènesulfonate de pyridinium (0.15 g, 0.6 mmol). Le milieu réactionnel est porté à reflux avec un appareil de Dean Stark pendant 24 heures, puis refroidi par un bain de glace et filtré sur verre fritté. Le brut est concentré sous vide. Après chromatographie sur silice (EssG/AcOEt : 95/05), 0.87 g (50%) du diastéréoisomère **38a** et 0.70g (45%) du diastéréoisomère **38b** sont obtenus purs.

(2*S*,4*R*)-2,4-diphényl-2-trifluorométhyl-1,3-oxazolidine (38a)



Huile jaune.

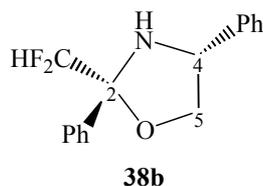
[α]_D : -14.7 (c = 0.74, CHCl₃).

RMN ¹H : 2.63 (d, ³J_{HH} = 8.0, NH), 3.78 (dd, ³J_{HH} = 8.7, ²J_{HH} = 7.9, H₅), 4.56 (dd, ²J_{HH} = 8.7, ³J_{HH} = 6.7, H₅), 4.71 (ddd, ³J_{HH} = 8.0, 7.9, 6.7, H₄), 5.87 (t, ²J_{HF} = 55.6, CF₂H), 7.2-7.5 (m, 8H, Ar), 7.68 (m, 2H, Ar).

RMN ¹³C : 62.4 (CH), 72.9 (CH₂), 96.5 (t, ²J_{CF} = 22.5, CCHF₂), 115.1 (t, J_{CF} = 250.9, CF₂H), 125.9 (Ar), 126.7 (Ar), 128.0 (Ar), 128.4 (Ar), 128.7 (Ar), 128.9 (Ar), 137.9 (C,Ar), 138.0 (C,Ar).

RMN ¹⁹F : -128.6 (dd, ²J_{FF} = 275.5, ²J_{HF} = 55.6), -130.9 (dd, ²J_{FF} = 275.5, ²J_{HF} = 55.6).

(2*R*,4*R*)-2,4-diphényl-2-trifluorométhyl-1,3-oxazolidine (38b)



Huile jaune.

$[\alpha]_D$: -86.8 ($c = 0.84$, CHCl_3).

RMN ^1H : 2.94 (br, 1H, NH), 3.73 (t, $^3J_{\text{HH}} = ^2J_{\text{HH}} = 6.4$, H_5), 3.91 (t, $^2J_{\text{HH}} = ^3J_{\text{HH}} = 6.4$, H_5), 3.93 (t, $^3J_{\text{HH}} = 7.4$, H_4), 5.85 (t, $^2J_{\text{HF}} = 55.6$, CF_2H), 7.2-7.5 (m, 8H, Ar), 7.7 (m, 2H, Ar).

RMN ^{13}C : 60.7 (CH), 72.9 (CH_2), 96.0 (t, $^2J_{\text{CF}} = 22.5$, CCHF_2), 114.6 (t, $J_{\text{CF}} = 250.5$, CF_2H), 126.6 (Ar), 126.7 (Ar), 127.8 (Ar), 128.2 (Ar), 128.6 (Ar), 128.7 (Ar), 137.9 (C,Ar), 138.8 (C,Ar).

RMN ^{19}F : -129.0 (dd, $^2J_{\text{FF}} = 277.4$, $^2J_{\text{HF}} = 55.6$), -131.5 (dd, $^2J_{\text{FF}} = 277.4$, $^2J_{\text{HF}} = 55.6$).

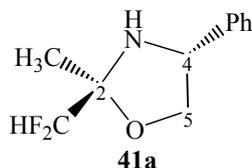
I.R : 3354, 3061, 2972, 1450, 1435, 1074.

CGSM : 276 (M+), 245, 224 (100), 193, 165, 104.

A.E : $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{F}_2\text{NO}$	Calculée	C : 69.81%	H : 5.49%	N : 5.09%
	Trouvée	C : 69.46%	H : 5.61%	N : 4.80%

A une solution d'imine **39** (2.85 g, 10.0 mmol) dans le THF à 0°C sous atmosphère inerte, est additionné le fluorure de tétrabutylammonium (3.2 g, 10.0 mmol). Après transformation complète de l'imine **39**, le milieu réactionnel est hydrolysé en le versant dans un bêcher rempli de NaHCO_3 . La phase organique est extraite 3 fois par Et_2O , séchée sur Na_2SO_4 , filtrée et concentrée sous vide pour donner un mélange de l'imine **40** et des oxazolidines 41a/41b (88/12). Le mélange est repris dans le toluène, puis porté à reflux pendant 1 nuit. Après refroidissement du ballon, le milieu réactionnel est concentré sous vide. Après chromatographie sur silice (EssG/AcOEt : 90/10), 1.96 g (92%) d'un mélange des deux diastéréoisomères **41a/41b** (85/15) sont obtenus sous la forme d'une huile jaune.

(2*S*,4*R*)-4-phényl-2méthyl-2-trifluorométhyl-1,3-oxazolidine (41a)



Huile jaune.

RMN ^1H : 1.37 (s, 3H, CH_3), 2.20 (br, 1H, NH), 3.64 (dd, $^2J_{\text{HH}} = 8.9$, $^2J_{\text{HH}} = 7.5$, H_5), 4.23 (dd, $^2J_{\text{HH}} = 8.9$, $^3J_{\text{HH}} = 7.4$, H_5), 4.53 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 7.5$, 7.4, H_4), 5.44 (dd, $^2J_{\text{HF}} = 56.5$, 55.6, CF_2H), 7.2-7.5 (m, 5H, Ar).

RMN ^{13}C : 19.8 (CH_3), 60.5 (CH), 73.7 (CH_2), 93.4 (t, $^2J_{\text{CF}} = 23.4$, CCHF_2), 115.0 (t, $J_{\text{CF}} = 249.1$, CF_2H), 126.5 (Ar), 127.7 (Ar), 128.5 (Ar), 139.6 (C,Ar).

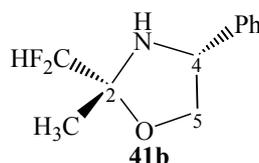
RMN ^{19}F : -128.9 (dd, $^2J_{\text{FF}} = 279.1$, $^2J_{\text{HF}} = 56.6$), -132.4 (dd, $^2J_{\text{FF}} = 279.1$, $^2J_{\text{HF}} = 55.6$).

I.R : 3356, 3031, 2987, 2880, 1456, 1070.

CGSM : 213 (M+), 212, 182, 162, 120 (100), 103, 77.

A.E : $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{F}_2\text{NO}$	Calculée	C : 61.96%	H : 6.15%	N : 6.57%
	Trouvée	C : 61.89%	H : 6.25%	N : 6.22%

(2*R*,4*R*)-4-phényl-2-méthyl-2-trifluorométhyl-1,3-oxazolidine (41b)



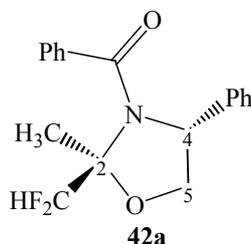
RMN ^1H : 1.41 (s, 3H, CH₃), 2.20 (br, 1H, NH), 3.64 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 8.3$, $^2J_{\text{HH}} = 7.2$, H₅), 4.19 (dd, $^2J_{\text{HH}} = 8.3$, $^3J_{\text{HH}} = 7.5$, H₅), 4.39 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 7.5$, 7.2, H₄), 5.51 (t, $^2J_{\text{HF}} = 55.6$, CF₂H), 7.1-7.4 (m, 5H, Ar).

RMN ^{13}C : 19.9 (CH₃), 62.0 (CH), 72.9 (CH₂), 94.4 (t, $^2J_{\text{CF}} = 22.7$, CCHF₂), 114.8 (t, $J_{\text{CF}} = 248.8$, CF₂H), 126.6 (Ar), 128.1 (Ar), 128.8 (Ar), 138.8 (C,Ar).

RMN ^{19}F : -129.7 (dd, $^2J_{\text{FF}} = 279.1$, $^2J_{\text{HF}} = 55.6$), (dd, $^2J_{\text{FF}} = 279.1$, $^2J_{\text{HF}} = 55.6$).

A une solution d'oxazolidine **41a,b** (0.64 g, 3.0 mmol) dans du dichlorométhane (10 mL) refroidie par un bain d'eau glacée, sont additionnés la triéthylamine (0.63 mL, 4.5 mmol), la DMAP (0.55 g, 4.5 mmol) et le chlorure de benzoyle (0.53 mL, 4.5 mmol). Après complète réaction des oxazolidines **41a,b**, le milieu réactionnel est filtré sur Célite[®] puis rincé à l'éther, lavé avec une solution saturée de NaCl, séché sur Na₂SO₄, filtré et concentrée sous vide. Après purification par chromatographie sur gel de silice (AcOEt/EssG : 10/90), et recristallisation dans l'hexane, 0.67 g (70%) du diastéréoisomère **42a** et 0.14 g (15%) du diastéréoisomère **42b** sont obtenus purs.

(2*S*,4*R*)-*N*-benzoyl-4-phényl-2-méthyl-2-trifluorométhyl-1,3-oxazolidine (42a)



Solide blanc

Pf : 75-76°C.

$[\alpha]_{\text{D}}$: -211.0 (c = 1.0, CHCl₃).

RMN ^1H : 2.03 (s, CH₃), 4.03 (dd, $^2J_{\text{HH}} = 8.5$, $^3J_{\text{HH}} = 1.2$, H₅), 4.53 (dd, $^2J_{\text{HH}} = 8.5$, $^3J_{\text{HH}} = 7.0$, H₅), 4.97 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 7.0$, 1.2, H₄), 6.57 (t, $^2J_{\text{HF}} = 56.5$, CF₂H), 6.7-7.6 (m, 8H, Ar), 8.03 (m, 2H, Ar).

RMN ^{13}C : 19.8 (CH₃), 62.9 (CH), 74.1 (CH₂), 94.6 (dd, $^2J_{\text{CF}} = 22.0$, 19.3, CCHF₂), 113.7 (t, $J_{\text{CF}} = 248.0$, CF₂H), 125.8 (Ar), 126.4 (Ar), 128.1 (Ar), 128.4 (Ar), 128.6 (Ar), 130.1 (Ar), 136.6 (C,Ar), 140.5 (C,Ar), 170.3 (C=O).

RMN ^{19}F : -134.2 (dd, $^2J_{\text{FF}} = 280.9$, $^2J_{\text{HF}} = 56.5$), -137.1 (dd, $^2J_{\text{FF}} = 280.9$, $^2J_{\text{HF}} = 56.5$).

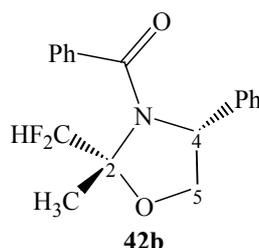
I.R : 3087, 3007, 2912, 1635, 1577, 1394, 1252, 1062.

CGSM : 317 (M⁺), 266, 222, 131, 105 (100), 77.

SMHR : Calculée : 318.1309

Trouvée : 318.1306

(2*R*,4*R*)-*N*-benzoyl-4-phényl-2-méthyl-2-trifluorométhyl-1,3-oxazolidine (42b)



Solide blanc

Pf : 105-107°C

$[\alpha]_D$: -187.1 (c = 1.1, CHCl₃).

RMN ¹H : 1.86 (s, CH₃), 4.19 (t, ²J_{HH} = ³J_{HH} = 8.3, H₅), 4.42 (t, ²J_{HH} = ³J_{HH} = 8.3, H₅), 5.01 (t, ³J_{HH} = 8.3, H₄), 6.57 (t, ²J_{HF} = 55.6, CF₂H), 6.9-7.6 (m, 8H, Ar), 8.15 (m, 2H, Ar).

RMN ¹³C : 19.4 (CH₃), 63.1 (CH), 74.9 (CH₂), 95.1 (t, ²J_{CF} = 2.7, CCHF₂), 114.7 (t, J_{CF} = 248.7, CF₂H), 126.0 (Ar), 127.2 (Ar), 127.9 (Ar), 128.3 (Ar), 128.4 (Ar), 130.1 (Ar), 136.7 (C,Ar), 137.9 (C,Ar), 170.2 (C=O).

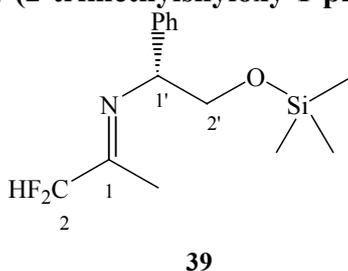
RMN ¹⁹F : -131.8 (dd, ²J_{FF} = 281.8, ²J_{HF} = 55.6), -132.1 (dd, ²J_{FF} = 281.8, ²J_{HF} = 55.6).

Synthèse des imines difluorométhylées

Mode opératoire général :

Sous atmosphère d'argon à 0°C, à une solution d'acétyltriméthylsilane (2.7 g, 23.0 mmol) dans Et₂O (50 mL), sont additionnés le CF₃SiMe₃ (5.3 mL, 28.0 mmol) et du sel de Gingras (nBu₄NPh₃SnF₂) (0.13 g, 0.2 mmol). Après contrôle de la formation du difluoroénoxyasilane au bout de 45 minutes, le (*R*)-phénylglycinol (2.75 g, 20.0 mmol) est ajouté. Après conversion totale du difluoroénoxyasilane, le milieu réactionnel est concentré sous vide pour donner quantitativement l'imine difluorométhylée **39**.

(1'*R*,*E*)-2,2-difluoro-1-méthyl-N-(2-triméthylsilyloxy-1-phényléthyl)-éthylidèneamine (39)



Huile jaune.

$[\alpha]_D$ = -30.3 (c = 2.0, CHCl₃).

RMN ¹H : 0.08 (s, 9H, Si(CH₃)₃), 2.01 (s, CH₃), 3.78 (dd, ²J_{HH} = 10.1, ³J_{HH} = 8.4, H_{2'}), 3.86 (dd, ²J_{HH} = 10.1, ³J_{HH} = 4.5, H_{2'}), 4.76 (dd, ³J_{HH} = 8.4, 4.5, H_{1'}), 5.99 (t, ²J_{HF} = 55.6, H₂), 7.2-7.5 (m, 5H, Ar).

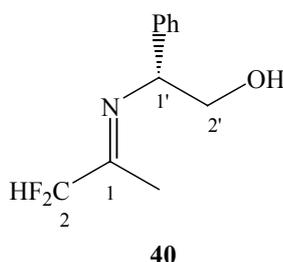
RMN ¹³C : -0.7 (Si(CH₃)₃), 11.5 (CH₃), 66.3 (CH), 68.1 (CH₂), 115.8 (t, J_{CF} = 243.4, CF₂H), 127.4 (Ar), 127.5 (Ar), 128.4 (Ar), 139.8 (C,Ar), 162.7 (dd, ²J_{CF} = 28.5, 27.9, CCF₂H).

RMN ¹⁹F : -120.4 (dd, ²J_{FF} = 322.2, ²J_{HF} = 55.6), -121.9 (dd, ²J_{FF} = 323.1, ²J_{HF} = 55.6)

IR : 3064, 3031, 2958, 2865, 1682, 1494, 1252, 105
 HRMS : Calculée : 286,1435
 Trouvé : 286,1439

(1'R,E)-2,2-difluoro-1-méthyl-N-(2-hydroxy-1-phényléthyl)-éthylidèneamine (40)

A une solution d'imine **39** (2.85 g, 10.0 mmol) dans le THF à 0°C sous atmosphère inerte, est additionné le fluorure de tétrabutylammonium (3.2 g, 10.0 mmol). Après transformation complète de l'imine **39**, le milieu réactionnel est hydrolysé en le versant dans un bêcher rempli de NaHCO₃. La phase organique est extraite 3 fois par Et₂O, séchée sur Na₂SO₄, filtrée et concentrée sous vide pour donner un mélange des oxazolidines **41a** et **41b** et l'imine **40**.



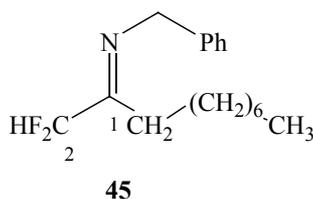
RMN ¹H : 1.93 (s, 3H, CH₃), 3.73 (dd, ²J_{HH} = 11.2, ³J_{HH} = 6.4, H_{2'}), 3.85 (dd, ²J_{HH} = 11.2, ³J_{HH} = 7.4, H_{2'}), 4.62 (q, ³J_{HH} = 7.4, 6.4, H_{1'}), 5.91 (t, ²J_{HF} = 55.6, CHF₂), 7.2-7.5 (m, 5H, Ar).

RMN ¹³C : 11.6 (CH₃), 65.9 (CH), 67.7 (CH₂), 115.1 (t, J_{CF} = 243.3, CF₂H), 127.1 (Ar), 127.7 (Ar), 128.4 (Ar), 139.2 (C, Ar), 164.1 (q, ²J_{CF} = 28.2, CCF₂H).

RMN ¹⁹F : -121.2 (d, ²J_{HF} = 55.6), -121.3 (d, ²J_{HF} = 55.6).

(E)-N-benzyl-2,2-difluoro-1-nonylidèneamine (45)

A partir du nonanoylacysilane (0.22 g, 1.0 mmol) et de benzylamine (0.13 mL, 1.0 mmol), l'imine **45** est obtenue avec un rendement de 49%, déterminé par intégration en RMN ¹⁹F avec le trifluorotoluène comme étalon.



Huile jaune.

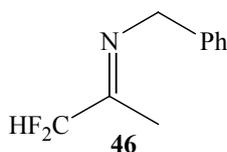
RMN ¹H : 0.85 (t, ³J_{HH} = 6.7, CH₃), 1.10-1.70 (m, 12H, (CH₂)₆CH₃), 2.40 (t, 2H, ³J_{HH} = 7.6, CH₂), 4.60 (s, 2H, CH₂Ph), 5.90 (t, ²J_{HF} = 55.7, CHF₂), 7.1-7.4 (m, 5H, Ar).

RMN ¹³C : 13.8 (CH₃), 22.4, 26.1, 28.9, 29.8, 30.2, 31.6 ((CH₂)₆CH₃), 46.2 (CH₂), 54.4 (CH₂Ph), 116.1 (t, J_{CF} = 244.1, CF₂H), 126.5 (Ar), 127.5 (Ar), 129.1 (Ar), 138.7 (C,Ar), 166.1 (t, ²J_{CF} = 27.6, CN).

RMN ¹⁹F : -119.8 (d, ²J_{HF} = 55.7).

(E)-N-2,2-difluoro-1-méthyl-N-benzyl éthylidèneamine (46)

A partir de l'acétyltriméthylsilane (0.17 g, 1.5 mmol) et de benzylamine (0.18 mL, 1.5 mmol), l'imine **45** est obtenue avec un rendement de 42%, déterminé par intégration en RMN ^{19}F avec le trifluorotoluène comme étalon.



Huile jaune pâle

RMN ^1H : 1.85 (s, 3H, CH_3), 4.39 (s, 2H, CH_2Ph), 5.85 (t, $^2J_{\text{HF}} = 55.9$, CHF_2), 7.1-7.4 (m, 5H, Ar).

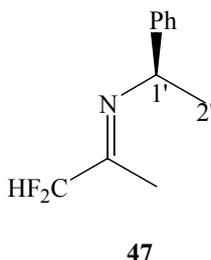
RMN ^{13}C : 11.6 (CH_3), 55.5 (CH_2), 116.2 (t, $J_{\text{CF}} = 242.5$, CF_2H), 127.5 (Ar), 128.5 (Ar), 129.3 (Ar), 136.8 (C, Ar), 163.4 (t, $^2J_{\text{CF}} = 28.5$, CN).

RMN ^{19}F : -120.9 (d, $^2J_{\text{HF}} = 55.9$).

SMCG : 183 (M⁺), 132, 90 (100), 77, 51.

(1'S,E)-2,2-difluoro-1-méthyl- N-(1-phényléthyl)-éthylidèneamine (47)

A partir de l'acétyltriméthylsilane (0.17 g, 1.5 éq) et de la (*S*)- α -méthylbenzylamine (0.19 mL, 1.5 mmol), l'imine **45** est obtenue avec un rendement de 40%, déterminé par intégration en RMN ^{19}F avec le trifluorotoluène comme étalon.



Huile jaune pâle

RMN ^1H : 1.32 (d, $^3J_{\text{HH}} = 6.4$, H_2'), 1.82 (s, 3H, CH_3), 4.56 (q, $^3J_{\text{HH}} = 6.4$, H_1'), 5.79 (t, $^2J_{\text{HF}} = 56.0$, CHF_2), 7.0-7.3 (m, 5H, Ar).

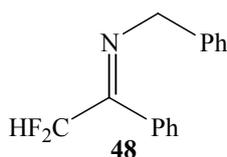
RMN ^{13}C : 23.8 (CH_3), 51.0 (CH), 59.2 (CH_3), 115.6 (t, $J_{\text{CF}} = 243.3$, CF_2H), 125.8 (Ar), 126.6 (Ar), 128.4 (Ar), 143.9 (C,Ar), 160.3 (q, $^2J_{\text{CF}} = 28.2$).

RMN ^{19}F : -121.1 (d, 2F, $^2J_{\text{HF}} = 56.0$).

SMCG : 197 (M⁺), 182, 146, 105, 103, 77, 51.

(E)-2,2-difluoro-N-benzyl-1-phényléthylidèneamine (48)

A une solution de difluoroacétophénone **9** (3.2 g, 21.0 mmol) dans du toluène (50 mL), est additionnée la benzylamine (2.1g, 20.0 mmol). Le milieu réactionnel est porté à reflux avec un appareil de Dean Stark pendant 24 heures, puis refroidit par un bain de glace et filtré sur verre fritté. Le brut est concentré sous vide, et 4.4 g (89%) de l'imine **48** sont obtenus.



Huile jaune pâle

RMN ¹H : 4.92 (s, CH₂Ph), 6.61 (t, ²J_{HF} = 55.6, CHF₂), 7.5-7.7 (m, 8H, Ar), 7.77 (m, 2H, Ar).

RMN ¹³C : 56.6 (CH₂), 115.3 (t, J_{CF} = 243.6, CF₂H), 127.0 (Ar), 127.6 (Ar), 127.7 (Ar), 128.4 (Ar), 128.6 (Ar), 129.6 (Ar), 138.4 (C, Ar), 164.2 (q, ²J_{CF} = 27.6).

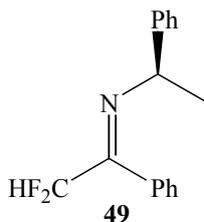
RMN ¹⁹F : -117.9 (d, ²J_{HF} = 55.6).

SMCG : 245 (M⁺), 225, 193, 167, 90.

IR : 3061, 2849, 1657, 1215, 754.

(1'S,E)-2,2-difluoro-N-(1-phényléthyl)-1-phényléthylidèneamine (49)

A une solution de difluoroacétophénone **9** (3.2 g, 21.0 mmol) dans du toluène (50 mL), est additionnée la (S)-α-méthylbenzylamine (2.4 g, 20.0 mmol). Le milieu réactionnel est porté à reflux avec un appareil de Dean Stark pendant 24 heures, puis refroidit par un bain de glace et filtré sur verre fritté. Le brut est concentré sous vide. 4,8 g (94%) de l'imine **49** sont obtenus.



Huile jaune pâle

RMN ¹H : 1.32 (d, ³J_{HH} = 6.5, CH₃), 4.49 (q, ³J_{HH} = 6.5, CH), 6.23 (t, ²J_{HF} = 55.6, CHF₂), 7.0-7.4 (m, 10H, Ar).

RMN ¹³C : 56.6 (CH₂), 115.3 (t, J_{CF} = 243.6, CF₂H), 127.0 (Ar), 127.6 (Ar), 127.7 (Ar), 128.4 (Ar), 128.6 (Ar), 129.6 (Ar), 138.4 (C, Ar), 164.2 (q, ²J_{CF} = 27.6).

RMN ¹⁹F : -118.1 (d, ²J_{HF} = 55.6), -118.2 (d, ²J_{HF} = 55.6).

SMCG : 259 (M⁺), 258 (100), 244, 239, 208, 181, 77.

IR : 3240, 3062, 2976, 1656, 1493, 1450, 1127.

Chapitre III : Synthèse stéréosélective d'amines α -fluoroalkylées

Réaction de transfert [1,3] de proton

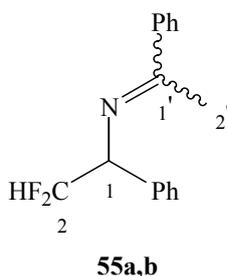
Réaction avec NEt_3

Sous atmosphère d'argon, l'imine difluorométhylée **48** (0.24 g, 1.0 mmol) est dissoute dans la triéthylamine (5 mL). Après conversion totale de l'imine de départ, la triéthylamine est évaporée sous pression réduite. Le brut de réaction repris par un mélange $\text{HCl}(1\text{N}) / \text{Et}_2\text{O}$ (1:1). Après 2 heure d'agitation, la phase aqueuse est extraite, puis concentrée sous vide. 112 mg (60%) du chlorhydrate de la 2,2-difluoro-1-phényléthylamine **54** sont obtenus purs.

Réaction avec DBU

Sous atmosphère d'argon, à l'imine difluorométhylée **49** (0.26 g, 1.0 mmol) est additionnée du DBU (0.3 mL, 2.0 mmol). Après conversion totale de l'imine de départ, le DBU est éliminé par un passage rapide sur silice. Après une chromatographie sur plaque de silice (EssG/AcOEt : 96/04), 180 mg (76%) d'un mélange des composé **55a,b** (89/11) et du composé **56** sont obtenus.

2,2-difluoro-*N*-(1-phényléthylidène)-1-phényléthylamine (**55a**) et (**55b**)



Isomère majoritaire **55a**

RMN ^1H : 2.10 (s, H_2), 4.91 (ddd, $^3\text{J}_{\text{HF}} = 11.7, 9.0, ^3\text{J}_{\text{HH}} = 5.6, \text{H}_1$), 6.25 (td, $^2\text{J}_{\text{HF}} = 56.5, ^3\text{J}_{\text{HH}} = 5.6, \text{H}_2$), 7.3-7.5 (m, 5H, Ar), 7.7 (m, 2H, Ar), 8.34 (m, 3H, Ar).

RMN ^{13}C : 17.0 (CH_3), 67.2 (dd, $^2\text{J}_{\text{CF}} = 24.5, 22.7, \text{CHCF}_2\text{H}$), 117.2 (dd, $\text{J}_{\text{CF}} = 246.0, 244.3, \text{CF}_2\text{H}$), 126.8 (Ar), 127.3 (Ar), 127.9 (Ar), 128.2 (Ar), 128.3 (Ar), 128.4 (Ar), 132.9 (C,Ar), 139.0 (Ar), 169.7 (CN).

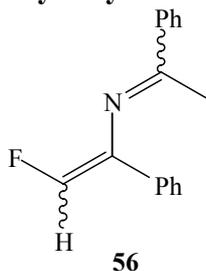
RMN ^{19}F : -122.0 (ddd, $^2\text{J}_{\text{FF}} = 274.7, ^2\text{J}_{\text{HF}} = 56.5, ^3\text{J}_{\text{HF}} = 11.7$), -125.6 (ddd, $^2\text{J}_{\text{FF}} = 274.7, ^2\text{J}_{\text{HF}} = 56.5, ^3\text{J}_{\text{HF}} = 9.0$).

SMCG : 259 (M^+), 258, 208 (100), 140, 77.

Isomère minoritaire **55b**

RMN ^{19}F : -124.6 (ddd, $^2\text{J}_{\text{FF}} = 278.2, ^2\text{J}_{\text{HF}} = 56.5, ^3\text{J}_{\text{HF}} = 9.9$), -127.8 (ddd, $^2\text{J}_{\text{FF}} = 278.5, ^2\text{J}_{\text{HF}} = 56.5, ^3\text{J}_{\text{HF}} = 13.0$).

2-fluoro-*N*-(1-phényléthylidène)-1-phénylvinylamine (56)



RMN ^1H : 2.36 (s, CH_3), 6.75 (d, $^2J_{\text{HF}} = 79.9$, CHF), 7.24 (m, 3H, Ar), 7.35 (m, 5H, Ar), 7.94 (m, 2H, Ar).

RMN ^{13}C : 17.9 (CH_3), 125.2 (Ar), 127.3 (Ar), 128.1 (Ar), 128.3 (Ar), 128.6 (Ar), 130.6 (Ar), 133.5 (d, $J_{\text{CF}} = 254.8$, CHF), 133.9 (C,Ar), 134.0 (d, $^2J_{\text{CF}} = 22.3$, CCFH), 138.9 (C,Ar), 167.8 (CN).

RMN ^{19}F : -147.6 (d, $^2J_{\text{HF}} = 79.9$).

SMCG : 239 (M^+), 224, 219, 162, 136, 121, 77.

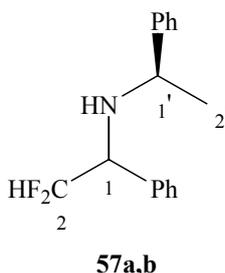
IR : 3080, 3060, 2924, 1654, 1626, 1445, 1334, 1120.

Réduction des imines et des oxazolidines fluorées

Mode opératoire générale

A une solution d'imine **49** (0.26 g, 1.0 mmol) dans de l'éther (5 mL) à 0°C, est additionné LiAlH_4 (0.45 g, 1.2 mmol) en une seule portion. Après la conversion complète réaction de l'imine, 0,2 mL d'eau, une solution aqueuse de KOH à 15% (0.2 mL) et encore de l'eau (0.6 mL) sont successivement additionnées au milieu réactionnel. La mixture est filtrée sur Célite[®], le filtrat est séché sur Na_2SO_4 , filtré et concentré sous vide. Après chromatographie sur gel de silice (EssG/AcOEt : 95/05), 60 mg (48%) d'un diastéréoisomère **57a** et 15 mg (12%) de l'autre diastéréoisomère **57b** sont obtenus purs.

2,2-difluoro-*N*-(1-phényléthyl)-1-phényléthylamine **57a** et **57b**



diastéréoisomère majoritaire **57a**

Liquide jaune

$[\alpha]_{\text{D}} = +10.9$ ($c = 0.7$, CHCl_3).

RMN ^1H : 1.27 (d, $^3J_{\text{HH}} = 6.6$, H_2), 1.75 (br, 1H, NH), 3.80 (q, $^3J_{\text{HH}} = 6.6$, H_1), 3.86 (ddd, $^3J_{\text{HF}} = 12.5$, 11.5, $^3J_{\text{HH}} = 4.3$, H_1), 5.79 (dt, $^2J_{\text{HF}} = 56.4$, $^3J_{\text{HH}} = 4.3$, H_2), 7.0-7.4 (m, 10H, Ar).

RMN ^{13}C : 22.8 (CH_3), 55.1 (CHCH_2), 61.8 (t, $^2J_{\text{CF}} = 22.1$, CHCF_2H), 117.3 (t, $J_{\text{CF}} = 245.5$, CF_2H), 126.6 (Ar), 127.1 (Ar), 128.2 (Ar), 128.3 (Ar), 128.5 (Ar), 128.6 (Ar), 136.4 (C,Ar), 145.1 (Ar).

RMN ^{19}F : -123.5 (ddd, $^2J_{\text{FF}} = 280.6$, $^2J_{\text{HF}} = 56.4$, $^3J_{\text{HF}} = 12.5$), -124.8 (ddd, $^2J_{\text{FF}} = 280.6$, $^2J_{\text{HF}} = 56.4$, $^3J_{\text{HF}} = 11.5$).

SMCG : 261 (M⁺), 246, 210, 184, 141, 105 (100), 104, 91, 77.

I.R : 3343, 3030, 2968, 1453, 1114, 1060, 700.

diastéréoisomère minoritaire **57b**

Liquide jaune

$[\alpha]_{\text{D}} = +44.1$ (c = 0.3, CHCl_3).

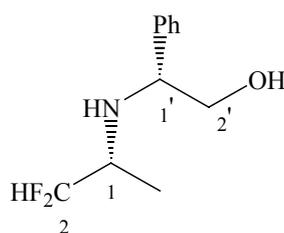
RMN ^1H : 1.25 (d, $^3J_{\text{HH}} = 6.7$, H_2), 3.49 (q, $^3J_{\text{HH}} = 6.7$, H_1), 3.57 (ddd, $^3J_{\text{HF}} = 14.9$, 10.9, $^3J_{\text{HH}} = 4.0$, H_1), 5.68 (dt, $^2J_{\text{HF}} = 56.6$, $^3J_{\text{HH}} = 4.0$, H_2), 7.0-7.5 (m, 10H, Ar).

RMN ^{13}C : 25.2 (CH_3), 54.8 (CHCH_2), 62.3 (t, $^2J_{\text{CF}} = 22.0$, CHCF_2H), 117.2 (t, $J_{\text{CF}} = 245.2$, CF_2H), 127.1 (Ar), 127.6 (Ar), 128.8 (Ar), 128.8 (Ar), 129.0 (Ar), 129.0 (Ar), 136.2 (C, Ar), 144.7 (Ar).

RMN ^{19}F : -124.6 (ddd, $^2J_{\text{FF}} = 280.7$, $^2J_{\text{HF}} = 56.6$, $^3J_{\text{HF}} = 10.9$), -127.1 (ddd, $^2J_{\text{FF}} = 280.7$, $^2J_{\text{HF}} = 56.6$, $^3J_{\text{HF}} = 14.9$).

(2*R*,2'*R*)-2,2-difluoro-*N*-(-2-hydroxy-1-phényléthyl)-1-méthyléthylamine (**58a**)

A partir des oxazolidines **41a,b** (0.21 g, 1.0 mmol), après chromatographie sur silice et recristallisation dans le pentane, 0.13 g (60%) d'un mélange des amines diastéréoisomères **58a/58b** (85/15) sont obtenus sous la forme d'une huile jaune.



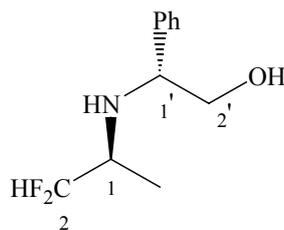
58a

RMN ^1H : 1.07 (d, $^3J_{\text{HH}} = 6.6$, CH_3), 2.35 (br, 1H, NH), 2.54 (dddq, $^3J_{\text{HF}} = 17.2$, 9.5, $^3J_{\text{HH}} = 6.6$, 3.4, H_1), 3.56 (dd, $^2J_{\text{HH}} = 10.7$, $^3J_{\text{HH}} = 8.7$, H_2), 3.72 (dd, $^2J_{\text{HH}} = 10.7$, $^3J_{\text{HH}} = 4.3$, H_2), 3.97 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 8.7$, 4.3, H_1), 5.50 (dt, $^2J_{\text{HF}} = 56.9$, $^3J_{\text{HH}} = 3.4$, H_2), 7.1-7.4 (m, 5H, Ar).

RMN ^{13}C : 12.5 (t, $^3J_{\text{CF}} = 3.8$, CH_3), 51.9 (t, $^2J_{\text{CF}} = 22.3$, CHCF_3), 61.3 (CH), 67.1 (CH_2), 117.4 (t, $J_{\text{CF}} = 243.7$, CF_2H), 127.2 (Ar), 127.9 (Ar), 128.7 (Ar), 139.7 (C, Ar).

RMN ^{19}F : -125.58 (ddd, $^2J_{\text{FF}} = 281.0$, $^2J_{\text{HF}} = 56.9$, $^3J_{\text{HF}} = 9.5$), -131.5 (ddd, $^2J_{\text{FF}} = 281.0$, $^2J_{\text{HF}} = 56.9$, $^3J_{\text{HF}} = 17.2$).

(2*S*,2'*R*)-2,2-difluoro-*N*-(-2-hydroxy-1-phényléthyl)-1-méthyléthylamine (**58b**)



58b

RMN ¹H : 1.07 (d, ³J_{HH} = 6.8, CH₃), 2.4 (br, 2H, NH, OH), 2.90 (dddq, ³J_{HF} = 12.6, 10.8, ³J_{HH} = 6.8, 3.7, H₁), 3.51 (dd, ²J_{HH} = 10.8, ³J_{HH} = 8.1, H_{2'}), 3.68 (dd, ²J_{HH} = 10.8, ³J_{HH} = 4.4, H_{2'}), 3.98 (dd, ³J_{HH} = 8.1, 4.4, H_{1'}), 5.65 (dt, ²J_{HF} = 56.5, ³J_{HH} = 3.7, H₂), 7.2-7.5 (m, 5H, Ar).

RMN ¹³C : 15.0 (t, ³J_{CF} = 4.8, CH₃), 52.4 (t, ²J_{CF} = 22.1, CHCF₃), 63.0 (CH), 66.9 (CH₂), 117.7 (t, J_{CF} = 244.5, CF₂H), 127.0 (Ar), 127.8 (Ar), 128.7 (Ar), 140.5 (C, Ar).

RMN ¹⁹F : -125.8 (ddd, ²J_{FF} = 280.0, ²J_{HF} = 56.5, ³J_{HF} = 10.8), -127.4 (ddd, ²J_{FF} = 280.0, ²J_{HF} = 56.5, ³J_{HF} = 12.6).

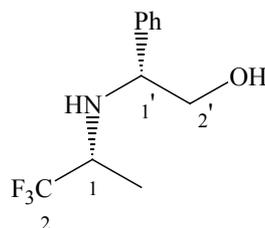
IR : 3512, 3067, 2987, 1512, 1478, 1123, 1078.

CGSM : 216 (M+1), 196, 184 (100), 164, 132, 103, 91, 77.

AE : C ₁₁ H ₁₅ F ₂ NO	Trouvée	C : 60.95%	H : 7.85%	N : 6.35%
	Calculée	C : 61.38%	H : 7.82%	N : 6.51%

(2*R*,2'*R*)-*N*-(2-hydroxy-1-phényléthyl)-1-méthyl-2,2,2-trifluoroéthylamine (59a)

A partir de l'oxazolidine **21a** (0.23 g, 1.0 mmol), après chromatographie sur silice et recristallisation dans le pentane, 93 mg (93%) de l'amine **59a** sont obtenus purs.



59a

Solide blanc.

P_f : 83-84 °C.

[α]_D = -144,6 (c = 1.0, CHCl₃).

RMN ¹H : 1.26 (d, ³J_{HH} = 6.6, CH₃), 3.08 (dq, ³J_{HF} = 7.2, ³J_{HH} = 6.6, H₁), 3.58 (dd, ²J_{HH} = 10.7, ³J_{HH} = 8.7, H_{2'}), 3.74 (dd, ²J_{HH} = 10.7, ³J_{HH} = 4.1, H_{2'}), 3.99 (dd, ³J_{HH} = 8.7, 4.1, H_{1'}), 7.2-7.5 (m, 5H, Ar).

RMN ¹³C : 13.3 (q, ³J_{CF} = 1.8, CH₃), 52.1 (q, ²J_{CF} = 28.9, CHCF₃), 61.3 (CH), 67.1 (CH₂), 126.5 (q, J_{CF} = 279.9, CF₃), 127.4 (Ar), 127.9 (Ar), 128.7 (Ar), 139.2 (C, Ar).

RMN ¹⁹F : -77.9 (d, ³J_{HF} = 7.2)

IR : 3291, 3226, 3031, 2946, 1604, 1492, 1272, 1177.

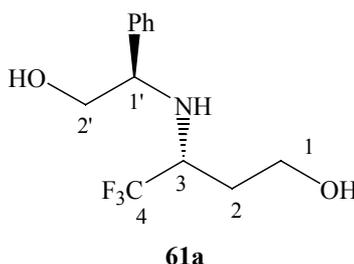
CGSM : 234 (M+1), 214, 202 (100), 162, 132, 61, 77.

AE : C ₁₁ H ₁₄ F ₃ NO	Trouvée	C : 56.52%	H : 6.07%	N : 6.03%
	Calculée	C : 56.65%	H : 6.05%	N : 6.01%

(3*R*,1'*R*)-3-(2-hydroxy-1-phényléthylamino)-4,4,4-trifluorobutanol (61a)

A une solution de l'oxazolidine **22a** (0.30 g, 1.0 mmol) dans de l'éther (40 mL) à 0°C, est additionné LiAlH₄ (0.15 g, 4.0 mmol). Après 24 heures d'agitation, le milieu réactionnel est hydrolysé par ajout d'eau (0.2 ml/ 1.0 mmol), d'une solution à 15% de KOH (0.2 mL/ 1.0 mmol) et encore de l'eau (0.4 mL/ 1.0 mmol). Le précipité obtenu est filtré sur Célite®, puis le filtrat est séché sur Na₂SO₄, filtré puis concentré sous vide. Après

chromatographie sur silice (EssG/AcOEt : 75/25), 229 mg (87%) de l'aminodiol **61a** sont obtenus purs.



Huile jaune

$[\alpha]_D$: -11.2 (c = 1.3, CHCl₃)

RMN ¹H : 1.57 (ddt, ²J_{HH} = 14.3, ³J_{HH} = 14.3, 5.5, 3.8, H₂), 1.89 (m, 1H, H₂), 3.51 (m, 1H, H₃), 3.6-3.9 (m, 3H, H₁, H₂'), 4.0-4.2 (m, 2H, H₁', H₂'), 7.1-7.5 (m, 10H, Ar).

RMN ¹³C : 30.8 (CH₂), 55.5 (q, ²J_{CF} = 27.6, CHCF₃), 58.7 (CH₂), 62.5 (CH), 67.0 (CH₂), 126.8 (q, J_{CF} = 283.6, CF₃), 127.2 (Ar), 127.7 (Ar), 128.8 (Ar), 140.3 (C, Ar).

RMN ¹⁹F : -76.0 (d, ³J_{HF} = 7.2).

I.R : 3355, 2933, 2881, 1454, 1129.

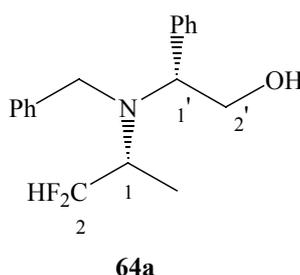
SMHR : Calculée : 264.1211

Trouvée : 264.1210

A.E : C ₁₂ H ₁₆ F ₃ NO ₂	Calculée	C : 54.75%	H : 6.13%	N : 5.32%
	Trouvée	C : 54.29%	H : 6.13%	N : 5.08%

(2R,2'R)-N-[benzyl-(2-hydroxy-1-phényléthyl)]-2,2-difluoro-1-méthyléthylamine (**64a**)

A une solution de l'oxazolidine **42a** (0.31 g, 1.0 mmol) dans de l'éther (5 mL) à 0°C, est additionné LiAlH₄ (0.45 g, 1.2 mmol) en une seule portion. Après la conversion complète réaction de l'imine, 0,2 mL d'eau, une solution aqueuse de KOH à 15% (0.2 mL) et encore de l'eau (0.6 mL) sont successivement additionnées au milieu réactionnel. La mixture est filtrée sur Célite[®], le filtrat est séché sur Na₂SO₄, filtré et concentré sous vide. Après chromatographie sur gel de silice (EssG/AcOEt : 85/15), 0.3 g (98%) de l'amine **64a** sont obtenus purs.



Huile jaune.

$[\alpha]_D$ = -173.7 (c = 1.5, CHCl₃).

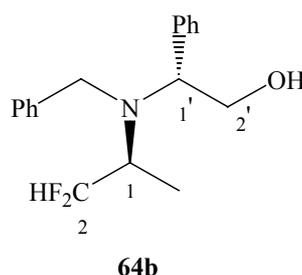
RMN ¹H : 0.68 (d, ³J_{HH} = 6.8, CH₃), 2.54 (d, ³J_{HH} = 7.5, OH), 3.38 (dddq, ³J_{HF} = 13.4, 12.6, ³J_{HH} = 6.8, 4.3, H₁), 3.54 (ddd, ²J_{HH} = 10.2, ³J_{HH} = 10.2, 7.5, H₂'), 3.70 (d, ²J_{HH} = 13.8, CH₂Ph), 3.83 (dd, ³J_{HH} = 10.2, 4.6, H₁'), 3.96 (d, ²J_{HH} = 13.8, CH₂Ph), 4.00 (dd, ²J_{HH} = 10.2, ³J_{HH} = 4.6, H₂'), 5.65 (dt, ²J_{HF} = 56.5, ³J_{HH} = 4.3, H₂), 7.2-7.5 (m, 10H, Ar).

RMN ¹³C : 9.2 (CH₃), 51.2 (CH₂Ph), 54.4 (t, ²J_{CF} = 21.0, CHCF₂H), 60.7 (CH₂OH), 63.0 (CHPh), 117.3 (t, J_{CF} = 244.5, CF₂H), 127.3 (Ar), 127.9 (Ar), 128.0 (Ar), 128.4 (Ar), 128.5 (Ar), 128.7 (Ar), 137.1 (C, Ar), 139.1 (C, Ar).

RMN ^{19}F : -122.7 (ddd, $^2J_{\text{FF}} = 278.2$, $^2J_{\text{HF}} = 56.5$, $^3J_{\text{HF}} = 13.4$), -127.4 (ddd, $^2J_{\text{FF}} = 278.2$, $^2J_{\text{HF}} = 56.5$, $^3J_{\text{HF}} = 12.6$).
 IR : 3441, 3029, 2981, 1499, 1458, 1066.
 CGSM : 305(M+1), 287, 274, 265, 238, 134 (100), 91.
 SMHR : Calculée : 306.1677
 Trouvé : 306.1679

(2*S*,2'*R*)-*N*-[benzyl-(2-hydroxy-1-phényléthyl)]-2,2-difluoro-1-méthyléthylamine (64b)

A partir de l'oxazolidine **42b** (0.31 g, 1.0 mmol), après chromatographie sur silice (EssG/AcOEt : 85/15), 0.22 mg (72%) de l'amine **64b** sont obtenus purs.



Huile jaune.

$[\alpha]_{\text{D}} = -112$ (c = 1.0, CHCl_3).

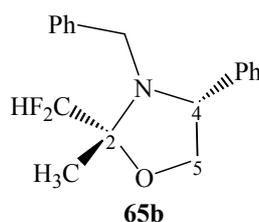
RMN ^1H : 0.80 (d, $^3J_{\text{HH}} = 6.4$, CH_3), 2.54 (br, 1H, OH), 3.32 (dddq, $^3J_{\text{HF}} = 13.0$, 11.5, $^3J_{\text{HH}} = 6.4$, 4.3, H_1), 3.60 (dd, $^2J_{\text{HH}} = 9.8$, $^3J_{\text{HH}} = 8.0$, H_2), 3.70 (d, $^2J_{\text{HH}} = 13.4$, CH_2Ph), 3.8-4.2 (m, 3H, CHPh , CH_2Ph , CH_2OH), 5.45 (dt, $^2J_{\text{HF}} = 55.6$, $^3J_{\text{HF}} = 4.3$, H_2), 7.2-7.5 (m, 10H, Ar).

RMN ^{13}C : 11.4 (CH_3), 50.7 (CH_2Ph), 54.0 (t, $^2J_{\text{CF}} = 22.4$, CHCF_2H), 62.0 (CH_2OH), 62.9 (CHPh), 117.4 (t, $J_{\text{CF}} = 244.4$, CF_2H), 127.2 (Ar), 127.5 (Ar), 127.8 (Ar), 128.3 (Ar), 128.5 (Ar), 128.8 (Ar), 136.5 (C, Ar), 139.4 (C, Ar).

RMN ^{19}F : -122.7 (ddd, $^2J_{\text{FF}} = 278.2$, $^2J_{\text{HF}} = 55.6$, $^3J_{\text{HF}} = 13.0$), -127.4 (ddd, $^2J_{\text{FF}} = 278.2$, $^2J_{\text{HF}} = 55.6$, $^3J_{\text{HF}} = 11.5$).

(2*R*,4*R*)-3-benzyl-2-difluorométhyl-2-méthyl-4-phényl-1,3-oxazolidine (65b)

A une solution d'oxazolidine **42b** (0.18 g, 0.57 mmol) dans de l'éther (5 mL) à 0°C, est additionné LiAlH_4 (0.86 g, 2.3 mmol) en une seule portion. Après la conversion complète réaction de l'oxazolidines **42b**, 0.2 mL de l'eau (0.2 mL), une solution aqueuse de KOH à 15% (0.2 mL) et encore de l'eau (0.6 mL) sont successivement additionnées au milieu réactionnel. Le mélange est filtré sur Célite[®], le filtrat est séché sur Na_2SO_4 , filtré et concentré sous vide. Après purification par chromatographie sur gel de silice (EssG/AcOEt : 80/20), et recristallisation dans le pentane, 96 mg (70%) du diastéréoisomère **65b** sont obtenus purs.



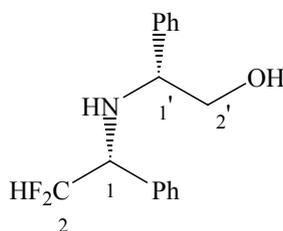
Solide blanc

Pf = 115-118°C

$[\alpha]_D$: -42.5 ($c = 0.4$, CHCl_3).
 RMN ^1H : 1.46 (s, CH_3), 3.82 (d, $^2J_{\text{HH}} = 14.0$, CH_2Ph), 3.88 (dd, $^2J_{\text{HH}} = 9.1$, $^3J_{\text{HH}} = 7.3$, CH_2O),
 3.91 (d, $^2J_{\text{HH}} = 14.0$, CH_2Ph), 4.19 (dd, $^2J_{\text{HH}} = 9.1$, $^3J_{\text{HH}} = 6.4$, CH_2O), 4.27 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 7.3$,
 6.4, CHPh), 5.23 (t, $^2J_{\text{HF}} = 55.6$, CF_2H), 7.1-7.3 (m, 8H, Ar), 7.46 (m, 2H, Ar).
 RMN ^{19}F : -131.7 (dd, $^2J_{\text{FF}} = 274.7$, $^2J_{\text{HF}} = 55.6$), -133.3 (dd, $^2J_{\text{FF}} = 274.7$, $^2J_{\text{HF}} = 55.6$).
 RMN ^{13}C : 16.1 (CH_3), 52.1 (CH_2Ph), 68.3 (CH), 73.6 (CH_2O), 94.6 (t, $^2J_{\text{CF}} = 21.6$, CCHF_2),
 115.6 (t, $J_{\text{CF}} = 249.4$, CF_2H), 127.1 (Ar), 127.9 (Ar), 128.0 (Ar), 128.1 (Ar), 128.4 (Ar),
 128.9 (Ar), 138.4 (C,Ar), 138.6 (C,Ar).
 I.R : 3444, 3028, 2883, 1491, 1183, 1060.
 CGSM : 303 (M⁺), 288, 252, 225, 196, 92 (100), 77.

(2*R*,2'*R*)-*N*-(2-hydroxy-1-phényléthyl)-1-phényl-2,2,2-trifluoroéthylamine (66a)

A partir de l'oxazolidine **38a** (0.28 g, 1.0 mmol), après chromatographie sur silice (EssG/AcOEt : 75/25), 0.27 g (98%) de l'amine **66a** sont obtenus purs.



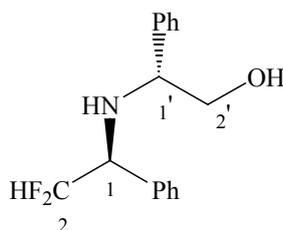
66a

Huile jaune

$[\alpha]_D = -150.3$ ($c = 2.2$, CHCl_3).
 RMN ^1H : 2.24 (br, 2H, NH, OH), 3.6 (m, 3H, $\text{H}_{1'}$, $\text{H}_{2'}$), 3.78 (ddd, $^3J_{\text{HF}} = 12.6$, 11.7, $^3J_{\text{HH}} = 4.4$, H_1), 5.81 (td, $^2J_{\text{HF}} = 56.6$, $^3J_{\text{HH}} = 4.4$, H_2), 7.1-7.5 (m, 10H, Ar).
 RMN ^{13}C : 60.5 (CH), 61.3 (t, $^2J_{\text{CF}} = 22.1$, CHCF_3), 66.8 (CH_2), 116.5 (t, $J_{\text{CF}} = 245.2$, CF_2H),
 127.3 (Ar), 127.9 (Ar), 128.4 (Ar), 128.5 (Ar), 128.6 (Ar), 128.6 (Ar), 135.0 (C, Ar),
 139.1 (C, Ar).
 RMN ^{19}F : -122.2 (ddd, $^2J_{\text{FF}} = 280.9$, $^2J_{\text{HF}} = 56.6$, $^3J_{\text{HF}} = 11.7$), -126.3 (ddd, $^2J_{\text{FF}} = 280.9$, $^2J_{\text{HF}} = 56.6$, $^3J_{\text{HF}} = 12.6$).

(2*S*,2'*R*)-*N*-(2-hydroxy-1-phényléthyl)-1-phényl-2,2,2-trifluoroéthylamine (66b)

A partir de l'oxazolidine **38b** (0.28 g, 1.0 mmol), après chromatographie sur silice (EssG/AcOEt : 75/25), 0.17 g (62%) de l'amine **66b** sont obtenus purs.



66b

Huile jaune

$[\alpha]_D = -18.9$ ($c = 1.7$, CHCl_3).

RMN ¹H : 2.18 (br, 2H, NH, OH), 3.60 (dd, ²J_{HH} = 11.0, ³J_{HH} = 7.3, H₂'), 3.78 (dd, ²J_{HH} = 11.0, ³J_{HH} = 4.4, H₂'), 3.93 (td, ³J_{HF} = 11.7, ³J_{HH} = 4.3, H₁'), 4.04 (dd, ³J_{HH} = 7.3, 4.4, H₁'), 5.91 (dt, ²J_{HF} = 56.5, ³J_{HH} = 4.3, H₂), 7.1-7.5 (m, 10H, Ar).

RMN ¹³C : 61.7 (dd, ²J_{CF} = 23.0, 21.6, CHCF₃), 62.4 (CH), 66.2 (CH₂), 117.2 (t, J_{CF} = 245.9, CF₂H), 127.1 (Ar), 127.6 (Ar), 127.9 (Ar), 128.3 (Ar), 128.5 (Ar), 128.6 (Ar), 136.5 (C, Ar), 140.1 (C, Ar).

RMN ¹⁹F : -122.2 (ddd, ²J_{FF} = 280.9, ²J_{HF} = 56.5, ³J_{HF} = 4.3), -125.3 (ddd, ²J_{FF} = 280.9, ²J_{HF} = 56.5, ³J_{HF} = 4.3).

IR : 3347, 3034, 2929, 1604, 1494, 1454, 1058

CGSM : 278 (M+1), 246 (100), 226, 194, 141, 106, 91, 77.

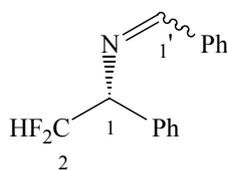
AE : C ₁₆ H ₁₇ F ₂ NO	Trouvé	C : 64.14%	H : 6.27%	N : 4.45%
	Calculée	C : 64.30%	H : 6.17%	N : 5.05%

Réaction avec le tétraacétate de plomb

Mode opératoire général :

A une solution d'amine **66a** (0.28 g, 1.0mmol) dans 10 mL d'un mélange MeOH/CH₂Cl₂ (2 : 1) est additionné à 0°C du tétraacétate de plomb Pb(OAc)₄ (0.62 g, 1.4 mmol). Le milieu réactionnel est agité durant 20 minutes à 0°C, puis une solution tampon de pH=7 (10 mL) est versée. Le mélange est laissé agité pendant 30 minutes à température ambiante, puis est filtré sur Célite[®]. La phase organique est extraite au dichlorométhane, séchée sur Na₂SO₄ et concentrée sous vide, pour fournir l'imine **53a**.

(R)-N-benzylidène-2,2-difluoro-1-phényléthylamine (53a)



53a

RMN ¹H : 4.61 (ddd, ³J_{HF} = 12.6, 9.9, ³J_{HH} = 5.6, H₁'), 6.06 (ddd, ²J_{HF} = 56.5, 55.6, ³J_{HH} = 5.6, CF₂H), 7.2-7.6 (m, 8H, Ar), 7.84 (m, 2H, Ar), 8.42 (s, H₁').

RMN ¹³C : 76.3 (dd, ²J_{CF} = 23.9, 21.6, CHCF₂H), 116.1 (dd, J_{CF} = 246.8, 244.0, CF₂H), 128.2 (Ar), 128.3 (Ar), 128.5 (Ar), 128.6 (Ar), 128.6 (Ar), 131.3 (Ar), 135.5 (C, Ar), 136.7 (C, Ar), 164.4 (CH).

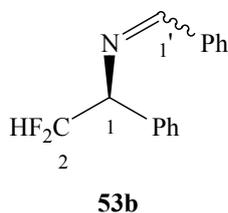
RMN ¹⁹F : -122.6 (ddd, ²J_{FF} = 277.3, ²J_{HF} = 56.5, ³J_{HF} = 12.6), -125.7 (ddd, ²J_{FF} = 277.3, ²J_{HF} = 55.6, ³J_{HF} = 9.9).

CGSM : 245 (M+), 244, 194 (100), 167, 141, 116, 91, 77.

IR : 3062, 3030, 2870, 1645, 1453, 1071.

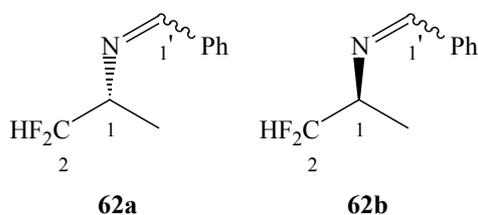
(S)-N-benzyldène-2,2-difluoro-1-phényléthylamine (53b)

A partir de l'amine **66b**, l'imine **53b** est obtenue. Ce composé possède les mêmes caractéristiques spectrales et chromatographiques que **53a**.



N-benzyldène-2,2-difluoro-1-méthyléthylamine (62a) et (62b)

A partir des amines **58a,b**, un mélange des imines **62a** et **62b** est obtenu. Ces deux composés possèdent les mêmes caractéristiques spectrales et chromatographiques, ils sont énantiomères.



RMN ^1H : 1.27 (d, $^3J_{\text{HH}} = 6.7$, CH_3), 3.50 (dddq, $^3J_{\text{HF}} = 11.7$, 9.8, $^3J_{\text{HH}} = 6.7$, 5.2, H_1), 5.73 (td, $^2J_{\text{HF}} = 56.5$, $^3J_{\text{HH}} = 5.2$, H_2), 7.1-7.5 (m, 5H, Ar), 8.25 (s, 1H, $\text{H}_{1'}$).

RMN ^{13}C : 16.3 (dd, $^3J_{\text{CF}} = 5.9$, 3.2, CH_3), 68.0 (dd, $^2J_{\text{CF}} = 23.9$, 21.1, CHCF_3), 117.6 (t, $J_{\text{CF}} = 243.3$, CF_2H), 128.8 (Ar), 129.1 (Ar), 131.6 (Ar), 134.9 (C, Ar), 163.7 (HCN).

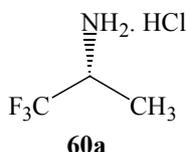
RMN ^{19}F : -123.4 (ddd, $^2J_{\text{FF}} = 279.1$, $^2J_{\text{HF}} = 56.5$, $^3J_{\text{HF}} = 11.7$), -128.4 (ddd, $^2J_{\text{FF}} = 279.1$, $^2J_{\text{HF}} = 56.5$, $^3J_{\text{HF}} = 9.8$).

CGSM : 183 (M⁺), 168, 132 (100), 105, 77.

Synthèse des chlorhydrates d'amines énantiopures

Chlorhydrate de (R)-(+)-2,2,2-trifluoroisopropylamine (60a)

A une solution de l'amine **59a** (93 mg, 0.93 mmol) dans 10 mL d'un mélange MeOH/ CH_2Cl_2 (2 : 1) est additionné à 0°C du tétraacétate de plomb $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ (0.62 g, 1.4 mmol). Le milieu réactionnel est agité durant 20 minutes à 0°C, puis une solution tampon de pH=7 (10 mL) est versée. Le mélange est laissé agité pendant 30 minutes à température ambiante, puis est filtré sur Célite[®]. La phase organique est extraite au dichlorométhane, séchée sur Na_2SO_4 et concentrée sous vide. Le brut de réaction repris par un mélange HCl(1N) / Et_2O (1:1). Après 2 heures d'agitation, la phase aqueuse est extraite, puis concentrée sous vide. 103 mg (75%) du chlorhydrate de la (R)-(+)-2,2,2-trifluoroisopropylamine **60a** sont obtenus pur.



Solide blanc

$P_f > 195^\circ\text{C}$.

$[\alpha]_D = +2.2$ ($c = 0.90$, MeOH) $[\alpha]_{D_{\text{Litt}}} = +2.29$ ($c = 1.06$, MeOH).

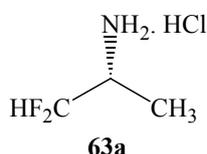
RMN ^1H (D_2O) : 1.40 (d, $^3J_{\text{HH}} = 6.9$, CH_3), 4.01 (m, CHCF_3).

RMN ^{13}C (D_2O) : 15.7 (CH_3), 49.0 (q, $^2J_{\text{CF}} = 33.0$, CHCF_3), 117.7 (q, $J_{\text{CF}} = 280.0$, CF_3).

RMN ^{19}F (D_2O) : -75.0 (d, $^3J_{\text{HF}} = 6.9$).

Chlorhydrate de (*R*)-(+)-2,2-difluoroisopropylamine (**63a**)

A une solution de l'amine **64a** (0.31 g, 1.0 mmol) dans le méthanol (5 mL) est additionné en une seule portion $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ à 20% (0.50 g, 0.5 mmol). Le milieu réactionnel est agité sous atmosphère de H_2 et après conversion complète, le catalyseur est éliminé par filtration. Le brut de réaction repris par un mélange $\text{HCl}(1\text{N}) / \text{Et}_2\text{O}$ (1:1). Après 2 heures d'agitation, la phase aqueuse est extraite, puis concentrée sous vide. 57 mg (35%) du chlorhydrate d'amine **63a** sont obtenus pur.



Solide blanc

$P_f = \text{décomposition}$

$[\alpha]_D = +5.4$ ($c = 0.4$, H_2O).

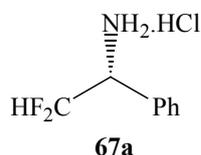
RMN ^1H (D_2O) : 1.36 (d, $^3J_{\text{HH}} = 6.9$, CH_3), 3.77 (dddq, $^3J_{\text{HF}} = 18.8$, 8.1, $^3J_{\text{HH}} = 6.9$, 2.0, CHCF_2H), 6.10 (td, $^2J_{\text{HF}} = 53.9$, $^3J_{\text{HH}} = 2.0$, CF_2H)

RMN ^{13}C (D_2O) : 11.9 (dd, $^3J_{\text{CF}} = 5.5$, 2.8, CH_3), 48.9 (t, $^2J_{\text{CF}} = 22.1$, CHCF_3), 114.7 (t, $J_{\text{CF}} = 243.1$, CF_2H).

RMN ^{19}F (D_2O) : -125.7 (ddd, $^2J_{\text{FF}} = 286.3$, $^2J_{\text{HF}} = 53.9$, $^3J_{\text{HF}} = 8.1$), -133.8 (ddd, $^2J_{\text{FF}} = 286.3$, $^2J_{\text{HF}} = 53.9$, $^3J_{\text{HF}} = 18.8$).

Chlorhydrate de (*R*)-(-)-2,2-difluoro-1-phényléthylamine (**67a**)

L'imine **53a** (0.25 g, 1.0 mmol) est dissoute dans un mélange $\text{Et}_2\text{O}/\text{HCl}$ (3N) (5 mL). Après 24 heures d'agitation, la phase aqueuse est lavée 3 fois par Et_2O et concentrée sous vide. 0.15 g (80%) du chlorhydrate d'amine **67a** sont obtenus purs.



Solide blanc

$P_f = \text{décomposition}$

$[\alpha]_D = -17.0$ ($c = 0.2$, H_2O).

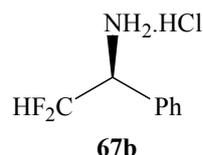
RMN ^1H (D_2O) : 4.8 (m, 1H, CH), 6.22 (ddd, $^2J_{\text{HF}} = 53.9$, 52.9, $^3J_{\text{HH}} = 2.8$, CF_2H), 7.37 (m, 5H, Ar).

RMN ^{13}C (D_2O) : 56.2 (dd, $^2J_{\text{CF}} = 23.8$, 21.2, CHCF_2H), 114.2 (t, $J_{\text{CF}} = 245.7$, CHF_2), 128.5 (Ar), 129.9 (Ar), 130.9 (Ar), 138.1 (C, Ar).

RMN ^{19}F (D_2O) : -123.3 (ddd, $^2J_{\text{FF}} = 285.4$, $^2J_{\text{HF}} = 52.9$, $^3J_{\text{HF}} = 9.0$), -130.5 (ddd, $^2J_{\text{FF}} = 285.4$, $^2J_{\text{HF}} = 53.9$, $^3J_{\text{HF}} = 8.0$)

Chlorhydrate de (S)-(+)-2,2-difluorophényléthylamine (67b)

L'imine **53b** (0.25 g, 1.0 mmol) est dissoute dans un mélange $\text{Et}_2\text{O}/\text{HCl}$ (3N) (5 mL). Après 24 heures d'agitation, la phase aqueuse est lavé 3 fois par Et_2O et concentrée sous vide. 0.13 g (73%) du chlorhydrate d'amine **67a** sont obtenus purs.



Solide blanc

P_f = décomposition

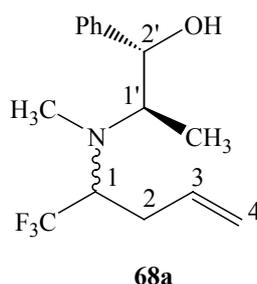
$[\alpha]_D = +18.0$ ($c = 2.3$, H_2O).

Caractéristiques spectrales identique à **67a**.

Amines homoallyliques trifluorométhylées

N-[méthyl-(2-hydroxy-1-méthyl-2-phényléthyl)]-1-trifluorométhylbut-3-énylamine (68a)

Sous atmosphère d'argon, à un mélange d'oxazolidine **15a,b** (0.37 g, 1.5 mmol) dans du CH_2Cl_2 (10 mL), est additionné de l'allyltriméthylsilane (0.29 mL, 1.8 mmol). Le milieu réactionnel est refroidi à -78°C , puis $\text{BF}_3\text{Et}_2\text{O}$ (0.23 mL, 1.8 mmol) est ajouté. Le mélange est laissé remonté à température ambiante, et après 24 heures, il est hydrolysé en le versant dans un bêcher empli de NaHCO_3 . La phase organique est extraite 3 fois par CH_2Cl_2 , séchée sur Na_2SO_4 , filtrée et concentrée sous vide. Après chromatographie sur gel de silice (EssG/AcOEt 95/05), 284 mg (67%) du diastéréoisomère majoritaire **68a** sont obtenus purs.



Liquide incolore

$[\alpha]_D = +30.7$ ($c = 0.54$, CHCl_3).

RMN ^1H : 0.84 (d, $^3J_{\text{HH}} = 6.9$, CH_3), 1.27 (s, OH), 2.18 (s, NCH_3), 2.52 (m, H_2), 3.09 (dq, $^3J_{\text{HH}} = 6.9$, 3.1 , $\text{H}_{1'}$), 3.51 (Tq, $^3J_{\text{HH}} = ^3J_{\text{HF}} = 8.1$, H_1), 4.97 (d, $^3J_{\text{HH}} = 3.1$, $\text{H}_{2'}$), 5.19 (m, 2H , H_4), 5.80 (m, 1H, H_3), 7.2-7.3 (m, 5H, Ar).

RMN ^{13}C : 11.9 (CH_3), 31.0 (CH_2), 33.0 (NCH_3), 60.2 (q, $^2J_{\text{CF}} = 25.6$, CHCF_3), 63.8 (CH), 72.3 (CH), 118.5 (C), 125.6 (Ar), 126.9 (Ar), 127.0 (q, $J_{\text{CF}} = 290.4$, CF_3), 128.1 (Ar), 134.3 (Ar), 141.4 (C, Ar).

RMN ^{19}F : -69.9 (d, $^3J_{\text{HF}} = 8.1$).

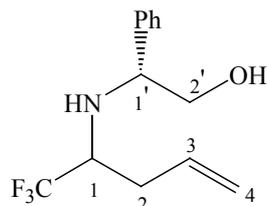
IR : 3450, 3029, 2984, 2932, 1272, 1166, 1111.

SMCG : 288 (M+1), 270, 246, 180 (100).

AE : C ₁₅ H ₂₀ F ₃ NO	Trouvée	C : 63.03%	H : 7.16%	N : 4.76%
	Calculée	C : 62.70%	H : 7.02%	N : 4.87%

N-(2-hydroxy-1-phényléthyl)-1-trifluorométhylbut-3-énylamine (**69a**) et (**69b**)

A partir des oxazolidines **10a,b** (0.33 g, 1.5 mmol), après chromatographie sur silice (EssG/AcOEt : 95/05), 347 mg (90%) d'un mélange des deux diastéréoisomères **69a/69b** (70/30) sont obtenus. Une fraction pure du diastéréoisomère énantiopur **69b** a été isolée.



69a,b

diastéréoisomère majoritaire **69a**

RMN ¹H : 2.3-2.5 (m, 4H, H₂, OH, NH), 3.00 (qdd, ³J_{HF} = 7.6, ³J_{HH} = 3.8, 1.5, H₁), 3.55 (m, H_{1'}), 3.67 (dd, ³J_{HH} = 7.3, ²J_{HH} = 4.2, H_{2'}), 4.01 (dd, ³J_{HH} = 8.0, ²J_{HH} = 4.2, H_{2'}), 5.11 (dd, ³J_{HHtrans} = 16.3, ²J_{HH} = 1.5, H₄), 5.13 (dq, ³J_{HHcis} = 9.1, ²J_{HH} = 1.5, H₄), 5.52 (ddt, ³J_{HHtrans} = 16.3, ³J_{HHcis} = 9.1, ³J_{HH} = 2.3, H₃), 7.2-7.3 (m, 5H, Ar).

RMN ¹³C : 33.9 (CH₂), 55.6 (q, ²J_{CF} = 27.6, CHCF₃), 63.3 (CH₂), 67.0 (CH), 119.5 (C), 128.0 (Ar), 128.1 (Ar), 128.2 (q, J_{CF} = 282.6, CF₃), 128.7 (Ar), 132.9 (CH=), 139.5 (C, Ar).

RMN ¹⁹F : -74.8 (d, ³J_{HF} = 7.6).

Diastéréoisomère minoritaire **69b**

[α]_D = +70.0 (c = 0.16, CHCl₃).

RMN ¹H : 2.3-2.6 (m, 4H, H₂', OH, NH), 3.08 (qdd, ³J_{HF} = 7.6, ³J_{HH} = 4.9, 1.2, H₁'), 3.58 (dd, ³J_{HH} = 10.7, 8.2, H₂'), 3.71 (dd, ³J_{HH} = 10.7, ²J_{HH} = 4.2, H₁'), 4.02 (dd, ³J_{HH} = 8.2, ²J_{HH} = 4.2, H₁'), 5.21 (dd, ³J_{HHcis} = 11.5, ²J_{HH} = 1.2, H₄'), 5.22 (dq, ³J_{HHtrans} = 16.1, ²J_{HH} = 1.5, H₄'), 5.85 (ddt, ³J_{HHtrans} = 16.1, ³J_{HHcis} = 11.5, ³J_{HH} = 1.5, H₃'), 7.3-7.4 (m, 5H, Ar).

RMN ¹³C : 33.2 (CH₂), 57.6 (q, ²J_{CF} = 27.6, CHCF₃), 62.1 (CH₂), 67.1 (CH), 119.4 (C), 127.6 (Ar), 127.7 (q, J_{CF} = 282.6, CF₃), 128.0 (Ar), 128.6 (Ar), 132.7 (CH=), 139.5 (C, Ar).

RMN ¹⁹F : -74.9 (d, ³J_{HF} = 7.6).

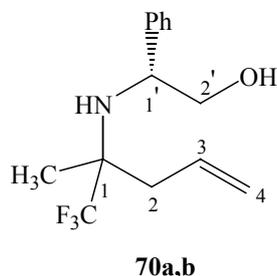
IR : 3355, 3084, 2930, 2875, 1264, 1147.

SMCG : 260 (M+1), 242, 228, 131 (100).

AE : C ₁₃ H ₁₅ F ₃ NO	Trouvée	C : 60.22%	H : 6.22%	N : 5.40%
	Calculée	C : 60.08%	H : 6.23%	N : 5.02%

N-(2-hydroxy-1-phényléthyl)-1-méthyl-1-trifluorométhylbut-3-énylamine (**70a**) et (**70b**)

A partir de l'oxazolidine **21a** (0.32 g, 1.5 mmol), après chromatographie sur silice (EssG/AcOEt : 95/05), 210 mg (51%) du diastéréoisomère majoritaire **70a** et 90 mg (22%) du diastéréoisomère minoritaire **70b** sont obtenus purs.



diastéréoisomère majoritaire **70a**

Huile jaune.

$[\alpha]_D = -8.8$ ($c = 0.7$, CHCl_3).

RMN ^1H : 1.18 (s, CH_3), 2.38 (m, 3H, H_2 , NH), 3.39 (dd, $^2J_{\text{HH}} = 10.7$, $^3J_{\text{HH}} = 8.5$, H_2'), 3.59 (dd, $^2J_{\text{HH}} = 10.7$, $^3J_{\text{HH}} = 4.8$, H_2'), 4.60 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 8.5$, 4.8, H_1'), 5.11 (ddd, $^3J_{\text{HHtrans}} = 17.1$, $^2J_{\text{HH}} = 1.8$, $^4J_{\text{HH}} = 1.4$, H_4), 5.14 (ddd, $^3J_{\text{HHcis}} = 9.4$, $^2J_{\text{HH}} = 1.8$, $^4J_{\text{HH}} = 1.0$, H_4), 5.75 (ddt, $^3J_{\text{HHtrans}} = 17.2$, $^3J_{\text{HHcis}} = 9.4$, $^3J_{\text{HH}} = 7.4$, H_3), 7.2-7.4 (m, 5H, Ar).

RMN ^{13}C : 19.3 (CH_3), 40.0 (CH_2), 58.0 (q, $^2J_{\text{CF}} = 24.4$, CCF_3), 67.5 (CH_2), 119.5 ($=\text{CH}_2$), 126.8 (Ar), 128.4 (Ar), 128.8 (q, $J_{\text{CF}} = 289.0$, CF_3), 129.5 (Ar), 131.5 ($\text{CH}=\text{}$), 142 (C,Ar).

RMN ^{19}F : -77.6 (s).

IR : 3355, 3028, 2948, 1642, 1455, 1141.

SMCG : 274 (M^+), 256, 242, 131 (100), 91, 77.

AE : $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{NO}$	Trouvée	C : 61.37%	H : 6.88%	N : 5.03%
	Calculée	C : 61.53%	H : 6.64%	N : 5.17%

diastéréoisomère minoritaire **70b**

Huile jaune.

$[\alpha]_D = -20.1$ ($c = 1.2$, CHCl_3).

RMN ^1H : 1.0 (s, CH_3), 2.3-2.5 (m, 1H, NH), 2.29 (dd, $^2J_{\text{HH}} = 14.2$, $^3J_{\text{HH}} = 7.2$, H_2), 2.35 (dd, $^2J_{\text{HH}} = 14.2$, $^3J_{\text{HH}} = 7.5$, H_2), 3.40 (m, 2H, H_2'), 4.1 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 3.5$, 1.8, H_1'), 5.11 (ddd, $^3J_{\text{HHtrans}} = 17.2$, $^2J_{\text{HH}} = 1.8$, $^4J_{\text{HH}} = 1.3$, H_4), 5.13 (ddd, $^3J_{\text{HHcis}} = 9.4$, $^2J_{\text{HH}} = 1.8$, $^4J_{\text{HH}} = 0.9$, H_4), 5.80 (dddd, $^3J_{\text{HHtrans}} = 17.2$, $^3J_{\text{HHcis}} = 9.4$, $^3J_{\text{HH}} = 7.5$, 7.2, H_3), 7.2-7.4 (m, 5H, Ar).

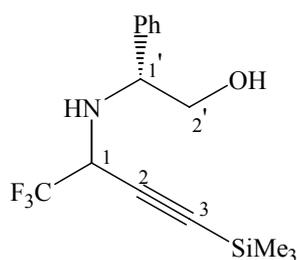
RMN ^{13}C : 18.5 (CH_3), 40.5 (CH_2), 58.0 (q, $^2J_{\text{CF}} = 24.6$, CCF_3), 67.5 (CH_2), 67.0 (CH), 120 ($=\text{CH}_2$), 126.5 (Ar), 127.5 (Ar), 127.6 (q, $J_{\text{CF}} = 288.0$, CF_3), 128.5 (Ar), 131.8 ($\text{CH}=\text{}$), 143 (C,Ar).

RMN ^{19}F : -78.4 (s).

Amines propargyliques trifluorométhylées

N-(2-hydroxy-1-phényléthyl)-1-trifluorométhyl-3-triméthylsilylprop-2-ynamine (**71a,b**)

Sous atmosphère d'argon, à un mélange d'oxazolidines **10a,b** (0.33g, 1.5 mmol) dans du CH₂Cl₂ (10 mL), est additionné le bis-triméthylsilylacétylène (0.38 g, 2.25 mmol). Le milieu réactionnel est refroidi à -78°C, puis BF₃.OEt₂ (0.28 mL, 2.25 mmol) est ajouté. Le mélange est laissé remonté à température ambiante, puis porté à reflux. Après 4 jours, le mélange réactionnel est hydrolysé en le versant dans un bêcher empli de NaHCO₃. La phase organique est extraite 3 fois par CH₂Cl₂, séchée sur Na₂SO₄, filtrée et concentrée sous vide. Après chromatographie sur gel de silice (EssG/AcOEt : 90/10), 304 mg (63%) d'un mélange des deux diastéréoisomères **71a/71b** (79/21) sont obtenus.



71a,b

Diastéréoisomère majoritaire **71a**

liquide jaune

RMN ¹H : 0.13 (s, 9H, Si(CH₃)₃), 2.0-2.4 (m, 2H, OH, NH), 3.62 (dd, ²J_{HH} = 10.9, ³J_{HH} = 7.6, H₂'), 3.76 (dd, ²J_{HH} = 10.9, ³J_{HH} = 4.4, H₂'), 3.92 (q, ³J_{HF} = 6.5, H₁), 4.01 (dd, ³J_{HH} = 7.6, 4.4, H₁'), 7.3-7.4 (m, 5H, Ar).

RMN ¹³C : -0.48 (Si(CH₃)₃), 51.8 (q, ²J_{CF} = 32.5, CHCF₃), 63.4 (CH₂), 66.4 (CH), 91.8 (C), 97.4 (C), 123.8 (q, J_{CF} = 232.7, CF₃), 127.3 (Ar), 127.8 (Ar), 128.8 (Ar), 139.4 (C, Ar).

RMN ¹⁹F : -75.9 (d, ³J_{HF} = 6.5).

Diastéréoisomère minoritaire **71b**

liquide jaune

RMN ¹H : 0.21 (s, 9H, Si(CH₃)₃), 1.8-2.2 (m, 2H, OH, NH), 3.69 (q, ³J_{HF} = 6.9, H₁), 3.80 (dd, ²J_{HH} = 10.7, ³J_{HH} = 4.2, H₂'), 3.65 (dd, ²J_{HH} = 10.7, ³J_{HH} = 9.2, H₂'), 4.15 (dd, ³J_{HH} = 9.2, 4.2, H₁'), 7.2-7.5 (m, 5H, Ar).

RMN ¹³C : -0.30 (Si(CH₃)₃), 51.0 (q, ²J_{CF} = 33.5, CHCF₃), 61.8 (CH₂), 67.4 (CH), 92.0 (C), 97.2 (C), 123.5 (q, J_{CF} = 279.5, CF₃), 127.8 (Ar), 128.2 (Ar), 128.8 (Ar), 138.1 (C, Ar).

RMN ¹⁹F : -75.4 (d, ³J_{HF} = 6.9).

IR : 334, 3031, 2961, 2182, 1253, 1138, 1025.

SMCG : 316 (M+1), 284 (100), 214, 121, 115.

A.E : C ₁₅ H ₂₂ F ₃ NOSi	Calculée	C : 56.95%	H : 6.03%	N : 4.14%
	Trouvée	C : 57.12%	H : 6.39%	N : 4.44%

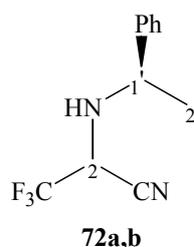
Chapitre IV : Préparation et réactivité des α -aminonitriles

Réaction de type Strecker sur les imines fluorées

Mode opératoire général

Sous atmosphère d'argon, à une solution de l'imine **25** (0.2 g, 1.0 mmol) dans du CH_2Cl_2 (5 mL), est additionné du cyanotriméthylsilane (0.14 mL, 1.5 mmol). Le milieu réactionnel est refroidi à 0°C , puis l'acide de Lewis $\text{MgBr}_2\cdot\text{OEt}_2$ (0.38 g, 1.5 mmol) ou $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ (0.12 g, 0.2 mmol) est ajouté. Le mélange est laissé remonté à température ambiante, et après conversion totale de l'imine, il est hydrolysé en le versant dans un bêcher empli de NaHCO_3 . La phase organique est extraite 3 fois par CH_2Cl_2 , séchée sur Na_2SO_4 , filtrée et concentrée sous vide. Après chromatographie sur gel de silice (EssG/AcOEt : 95/05), 91 mg (40%) du diastéréoisomère **72a** et 91 mg (40%) du diastéréoisomère **72b** sont obtenus purs.

(2*R*,1'*S*) et (2*S*,1'*S*) 2-(1-phényléthylamino)-3,3,3-trifluoropropionitrile (72a,b)



diastéréoisomère **72a**

huile incolore

$[\alpha]_D = +192.6$ ($c = 1.4$, CHCl_3).

RMN ^1H : 1.37 (d, $^3J_{\text{HH}} = 6.8$, H_2), 1.92 (d, $^3J_{\text{HH}} = 13.1$, NH), 3.71 (dq, $^3J_{\text{HH}} = 13.1$, $^3J_{\text{HF}} = 7.2$, H_2), 4.02 (q, $^3J_{\text{HH}} = 6.8$, H_1), 7.2-7.4 (m, 5H, Ar).

RMN ^{13}C : 24.7 (CH_3), 51.1 (q, $^2J_{\text{CF}} = 34.4$, CCF_3), 56.2 (CHCH_3), 113.6 (CN), 121.6 (q, $J_{\text{CF}} = 279.9$, CF_3), 126.8 (Ar), 128.3 (Ar), 129.1 (Ar), 141.2 (C, Ar).

RMN ^{19}F : -74.4 (d, $^3J_{\text{HF}} = 7.2$)

SMCG : 228 (M+), 213 (100), 202, 151, 135, 105, 77.

IR : 3334, 2972, 1605, 1451, 1150.

AE : $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{N}_2$	Trouvée	C : 58.29%	H : 4.92%	N : 12.28%
	Calculée	C : 57.89%	H : 4.86%	N : 11.86%

diastéréoisomère **72b**

huile incolore

$[\alpha]_D = -8.8$ ($c = 0.8$, CHCl_3).

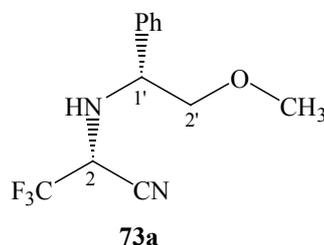
RMN ^1H : 1.33 (d, $^3J_{\text{HH}} = 6.5$, H_2), 2.00 (d, $^3J_{\text{HH}} = 12.0$, NH), 3.97 (dq, $^3J_{\text{HH}} = 12.0$, $^3J_{\text{HF}} = 6.3$, H_2), 3.99 (q, $^3J_{\text{HH}} = 6.5$, H_1), 7.1-7.4 (m, 5H, Ar).

RMN ^{13}C : 22.8 (CH_3), 50.6 (q, $^2J_{\text{CF}} = 34.4$, CCF_3), 56.5 (CHCH_3), 113.5 (CN), 122.1 (q, $J_{\text{CF}} = 282.4$, CF_3), 126.7 (Ar), 128.2 (Ar), 129.0 (Ar), 142.2 (C, Ar).

RMN ^{19}F : -74.2 (d, $^3J_{\text{HF}} = 6.3$)

A partir de l'imine **30** (0.23 g, 1.0 mmol), après chromatographie sur silice (EssG/AcOEt : 95/05), 128 mg (50%) du diastéréoisomère **73a** et 32 mg du diastéréoisomère **73b** sont obtenus purs.

(2*R*,1'*R*)-2-(2-méthoxy-1-phényléthylamino)-3,3,3-trifluoropropionitrile (73a)



Liquide jaune

$[\alpha]_D = -176.2$ ($c = 1.1$, CHCl_3).

RMN ^1H : 2.85 (d, $^3J_{\text{HH}} = 13.4$, NH), 3.45 (dd, $^2J_{\text{HH}} = 9.7$, $^3J_{\text{HH}} = 9.5$, H_2), 3.53 (dd, $^2J_{\text{HH}} = 9.7$, $^3J_{\text{HH}} = 4.3$, H_2), 3.86 (s, CH_3), 3.89 (dq, $^3J_{\text{HH}} = 13.4$, $^3J_{\text{HF}} = 6.3$, H_2), 4.24 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 9.5$, 4.3, H_1), 7.3-7.5 (m, 5H, Ar).

RMN ^{13}C : 50.8 (q, $^2J_{\text{CF}} = 34.4$, CHCF_3), 58.6 (CH_3), 59.9 (CH), 76.4 (CH_2), 113.3 (CN), 121.6 (q, $J_{\text{CF}} = 280.0$, CF_3), 127.6 (Ar), 128.9 (Ar), 129.1 (Ar), 136.2 (C, Ar).

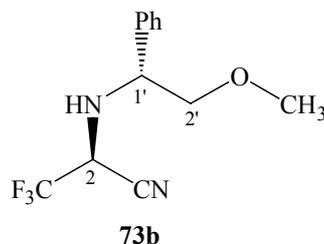
RMN ^{19}F : -74.3 (d, $^3J_{\text{HF}} = 6.3$).

SMCG : 259 (M+1), 232, 212 (100), 186, 135, 103, 77.

IR : 3337, 3031, 2933, 1604, 1456, 1349, 1150.

AE : $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}$	Trouvée	C : 55.81%	H : 5.07%	N : 10.85%
	Calculée	C : 56.06%	H : 5.31%	N : 10.41%

(2*S*,1'*R*)-2-(2-méthoxy-1-phényléthylamino)-3,3,3-trifluoropropionitrile (73b)



Liquide jaune

$[\alpha]_D = -2.8$ ($c = 0.6$, CHCl_3).

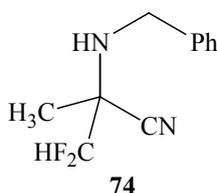
RMN ^1H : 2.63 (d, $^3J_{\text{HH}} = 11.8$, NH), 3.43 (s, 3H, CH_3), 3.4-3.6 (m, 2H, H_2), 4.27 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 8.7$, 3.8, H_1), 4.47 (dq, $^3J_{\text{HH}} = 11.8$, $^3J_{\text{HF}} = 6.3$, H_2), 7.3-7.5 (m, 5H, Ar).

RMN ^{13}C : 50.9 (q, $^2J_{\text{CF}} = 33.9$, CHCF_3), 58.9 (CH_3), 60.0 (CH), 77.8 (CH_2), 113.8 (CN), 122.3 (q, $J_{\text{CF}} = 283.1$, CF_3), 127.5 (Ar), 128.7 (Ar), 129.0 (Ar), 137.5 (C, Ar).

RMN ^{19}F : -73.8 (d, $^3J_{\text{HF}} = 6.3$).

A partir de l'imine **46** (0.18 g, 1.0 mmol), après chromatographie sur silice (EssG/AcOEt : 96/06), 190 mg (90%) de l' α -aminonitrile **74** sont obtenus purs.

2-benzylamino-3,3-difluoro-2-méthylpropionitrile (**74**)



Liquide jaune pâle

RMN ¹H : 1.47 (s, 3H, CH₃), 1.67 (m, 1H, NH), 3.83 (s, CH₂Ph), 5.62 (t, ²J_{HF} = 55.6, CH), 7.1-7.4 (m, 5H, Ar).

RMN ¹³C : 19.3 (CH₃), 48.7 (CH₂), 58.4 (t, ²J_{CF} = 21.7, CCHF₂), 114.6 (t, J_{CF} = 251.5, CHF₂), 116.9 (CN), 127.6 (Ar), 128.1 (Ar), 128.5 (Ar), 138.0 (C, Ar).

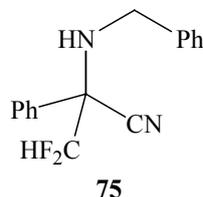
RMN ¹⁹F : -125.7 (dd, ²J_{FF} = 280.0, ²J_{HF} = 55.6), -127.0 (dd, ²J_{FF} = 280.0, ²J_{HF} = 55.6).

SMCG : 210 (M⁺), 184, 159, 132, 104, 91 (100).

AE : C ₁₁ H ₁₂ F ₂ N ₂	Trouvé	C : 62.85%	H : 5.75%	N : 13.33%
	Calculée	C : 63.27%	H : 6.20%	N : 13.00%

A partir de l'imine **48** (0.24 g, 1.0 mmol), après chromatographie sur silice (EssG/AcOEt : 95/05), 0.25 g (92%) de l' α -aminonitrile **75** sont obtenus purs.

3,3-difluoro-2-phényl-2-(1-phényléthylamino)-propionitrile (**75**)



Solide blanc

P_f = 74-75°C.

RMN ¹H : 2.15 (m, 1H, NH), 3.47 (dd, ²J_{HH} = 12.3, ³J_{HH} = 11.0, CH₂Ph), 3.74 (dd, ²J_{HH} = 12.3, ³J_{HH} = 13.1, CH₂Ph), 5.67 (dd, ²J_{HF} = 56.6, 54.7, CH), 7.25 (m, 5H, Ar), 7.40 (m, 3H, Ar), 7.67 (m, 2H, Ar).

RMN ¹³C : 48.2 (CH₂), 67.8 (t, ²J_{CF} = 21.0, CCHF₂), 114.7 (t, J_{CF} = 254.3, CHF₂), 115.7 (CN), 127.2 (Ar), 127.6 (Ar), 128.2 (Ar), 128.5 (Ar), 129.3 (Ar), 130.2 (Ar), 131.0 (C, Ar), 137.8 (C, Ar).

RMN ¹⁹F : -124.2 (dd, ²J_{FF} = 276.5, ²J_{HF} = 56.6), -125.6 (dd, ²J_{FF} = 276.5, ²J_{HF} = 54.7).

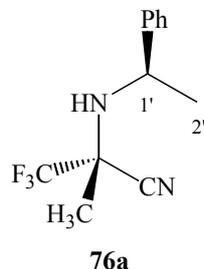
SMCG : 272 (M⁺), 271, 244, 220, 193 (100), 166, 165, 116, 103.

IR : 3331, 3025, 2864, 2241, 1460, 1110, 746, 716.

AE : C ₁₆ H ₁₄ F ₂ N ₂	Trouvée	C : 70.38%	H : 5.33%	N : 09.97%
	Calculée	C : 70.58%	H : 5.18%	N : 10.29%

A partir de l'imine **27** (0.21 g, 1.0 mmol), après chromatographie sur silice (EssG/AcOEt : 95/05), 145 mg (63%) du diastéréoisomère **76a** et 40 mg (17%) du diastéréoisomère **76b** sont obtenus purs.

(2*R*,1'*S*)-2-méthyl-2-(1-phényléthylamino)-3,3,3-trifluoropropionitrile (76a)



Solide blanc

$P_f = 58^\circ\text{C}$.

$[\alpha]_D = +112.0$ ($c = 1.5$, CHCl_3).

RMN ^1H : 1.21 (s, 3H, CH_3), 1.34 (d, $^3J_{\text{HH}} = 6.8$, $\text{H}_{2'}$), 1.85 (br, NH), 4.05 (q, $^3J_{\text{HH}} = 6.8$, $\text{H}_{1'}$), 7.0-7.4 (m, 5H, Ar).

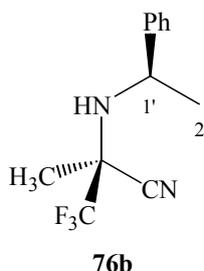
RMN ^{13}C : 20.0 (CH_3), 26.8 (CHCH_3), 54.7 (CHCH_3), 59.5 (q, $^2J_{\text{CF}} = 30.1$, CCF_3), 116.5 (CN), 123.6 (q, $J_{\text{CF}} = 283.7$, CF_3), 126.1 (Ar), 127.3 (Ar), 128.6 (Ar), 145.5 (C, Ar).

RMN ^{19}F : -80.0 (s)

SMCG : 242 (M⁺), 227, 216, 200, 165, 122, 105(100), 77.

IR : 3360, 3030, 2973, 2361, 1454, 1174.

(2*S*,1'*S*)-2-méthyl-2-(1-phényléthylamino)-3,3,3-trifluoropropionitrile (76b)



Liquide jaune pâle

$[\alpha]_D = +47.3$ ($c = 0.9$, CHCl_3).

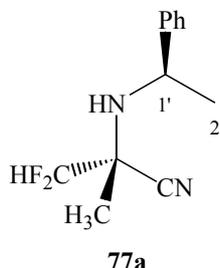
RMN ^1H : 1.39 (d, $^3J_{\text{HH}} = 6.7$, $\text{H}_{2'}$), 1.61 (s, 3H, CH_3), 4.05 (q, $^3J_{\text{HH}} = 6.7$, $\text{H}_{1'}$), 7.1-7.4 (m, 5H, Ar).

RMN ^{13}C : 20.2 (CH_3), 25.5 (CHCH_3), 54.4 (CHCH_3), 58.0 (q, $^2J_{\text{CF}} = 30.6$, CCF_3), 116.3 (CN), 123.8 (q, $J_{\text{CF}} = 285.3$, CF_3), 126.1 (Ar), 127.5 (Ar), 128.6 (Ar), 143.9 (C, Ar).

RMN ^{19}F : -79.2 (s)

A partir de l'imine **47** (0.20 g, 1.0 mmol), après chromatographie sur silice (EssG/AcOEt : 95/05), 143 mg (64%) du diastéréoisomère **77a** et 36 mg (16%) du diastéréoisomère **77b** sont obtenus purs.

(2*R*,1'*S*)-3,3-difluoro-2-méthyl-2-(1-phényléthylamino)-propionitrile (77a)



Liquide jaune pâle

$[\alpha]_D = +118.2$ ($c = 1.6$, CHCl_3).

RMN ^1H : 1.01 (s, 3H, CH_3), 1.27 (d, $^3J_{\text{HH}} = 6.7$, H_2'), 1.72 (br, NH), 3.99 (m, 1H, $\text{H}_{1'}$), 5.41 (t, $^2J_{\text{HF}} = 55.5$, H_3), 7.0-7.3 (m, 5H, Ar).

RMN ^{13}C : 19.9 (CH_3), 26.2 (CHCH_3), 54.5 (CHCH_3), 59.1 (t, $^2J_{\text{CF}} = 20.6$, CCHF_2), 114.7 (t, $J_{\text{CF}} = 251.4$, CHF_2), 117.6 (CN), 126.1 (Ar), 127.2 (Ar), 128.5 (Ar), 146.0 (C, Ar).

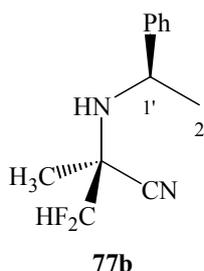
RMN ^{19}F : -127.0 (dd, $J_{\text{FF}} = 279.1$, $^2J_{\text{HF}} = 55.5$), -128.3 (dd, $J_{\text{FF}} = 279.1$, $^2J_{\text{HF}} = 55.5$).

SMCG : 225 (M+1), 209, 198, 146, 105, 103, 77, 51.

IR : 3354, 2974, 2232, 1452, 1071.

AE : $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{F}_2\text{N}_2$	Trouvé	C : 64.60%	H : 6.46%	N : 12.73%
	Calculée	C : 64.27%	H : 6.29%	N : 12.49%

(2*S*,1'*S*)-3,3-difluoro-2-méthyl-2-(1-phényléthylamino)-propionitrile (77b)



Liquide jaune pâle

$[\alpha]_D = +133.3$ ($c = 0.3$, CHCl_3).

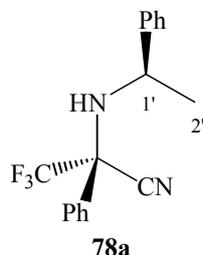
RMN ^1H : 1.37 (d, $^3J_{\text{HH}} = 6.7$, H_2'), 1.51 (s, 3H, CH_3), 1.63 (br, NH), 4.08 (m, 1H, $\text{H}_{1'}$), 5.12 (dd, $^2J_{\text{HF}} = 56.0$, 55.2 , H_3), 7.1-7.4 (m, 5H, Ar).

RMN ^{13}C : 19.9 (CH_3), 26.2 (CHCH_3), 54.5 (CHCH_3), 59.1 (t, $^2J_{\text{CF}} = 20.6$, CCHF_2), 114.7 (t, $J_{\text{CF}} = 251.4$, CHF_2), 117.6 (CN), 126.1 (Ar), 127.2 (Ar), 128.5 (Ar), 146.0 (C, Ar).

RMN ^{19}F : -126.5 (dd, $J_{\text{FF}} = 277.6$, $^2J_{\text{HF}} = 55.2$), -130.7 (dd, $J_{\text{FF}} = 277.6$, $^2J_{\text{HF}} = 56.0$).

A partir de l'imine **26** (0.28 g, 1.0 mmol), après chromatographie sur silice (EssG/AcOEt : 95/05), 205 mg (67%) du diastéréoisomère **78a** et 68 mg (23%) du diastéréoisomère **78b** sont obtenus purs.

(2*R*,1'*S*)-2-phényl-2-(1-phényléthylamino)-3,3,3-trifluoropropionitrile (78a)



Huile jaune.

$[\alpha]_D = +108.6$ ($c = 1.4$, CHCl_3).

RMN ^1H : 1.61 (d, $^3J_{\text{HH}} = 6.7$, $\text{H}_{2'}$), 2.35 (br, NH), 3.98 (q, $^3J_{\text{HH}} = 6.7$, $\text{H}_{1'}$), 7.1-7.4 (m, 8H, Ar), 7.4-7.6 (m, 2H, Ar).

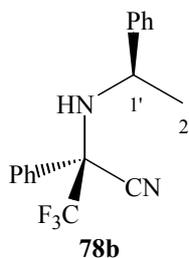
RMN ^{13}C : 24.4 (CHCH_3), 54.7 (CHCH_3), 67.9 (q, $^2J_{\text{CF}} = 29.6$, CCF_3), 116.3 (CN), 122.5 (q, $J_{\text{CF}} = 285.3$, CF_3), 126.3 (Ar), 126.9 (Ar), 128.2 (Ar), 128.3 (Ar), 128.4 (Ar), 129.0 (C, Ar), 130.3 (Ar), 144.5 (C, Ar), .

RMN ^{19}F : -76.8 (s)

SMCG : 304 (M+), 285, 277, 235, 184, 105(100), 77.

IR : 3336, 3030, 2974, 1963, 1493, 1452, 1174.

(2*S*,1'*S*)-2-phényl-2-(1-phényléthylamino)-3,3,3-trifluoropropionitrile (78b)



Liquide jaune pâle

$[\alpha]_D = +65.7$ ($c = 1.0$, CHCl_3).

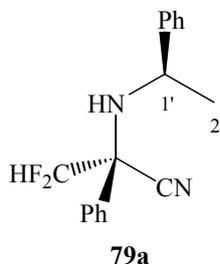
RMN ^1H : 1.35 (d, $^3J_{\text{HH}} = 6.8$, $\text{H}_{2'}$), 2.38 (br, NH), 3.94 (q, $^3J_{\text{HH}} = 6.8$, $\text{H}_{1'}$), 7.1-7.3 (m, 6H, Ar), 7.4-7.6 (m, 4H, Ar).

RMN ^{13}C : 24.7 (CHCH_3), 54.7 (CHCH_3), 66.8 (q, $^2J_{\text{CF}} = 30.1$, CCF_3), 114.7 (CN), 122.5 (q, $J_{\text{CF}} = 285.3$, CF_3), 126.3 (Ar), 126.5 (Ar), 127.0 (Ar), 127.8 (Ar), 128.5 (Ar), 130.3 (C, Ar), 130.6 (Ar), 143.0 (C, Ar).

RMN ^{19}F : -76.7 (s)

A partir de l'imine **49** (0.27 g, 1.0 mmol), après chromatographie sur silice (EssG/AcOEt : 95/05), 151 mg (53%) du diastéréoisomère **79a** et 77 mg (27%) du diastéréoisomère **79b** sont obtenus purs.

(2*R*,1'*S*)-3,3-difluoro-2-phényl-2-(1-phényléthylamino)-propionitrile (79a)



Solide blanc

$P_f = 66-68\text{ }^\circ\text{C}$.

$[\alpha]_D = +105.9$ ($c = 0.84$, CHCl_3).

RMN ^1H : 1.55 (d, $^3J_{\text{HH}} = 6.8$, H_2), 2.29 (d, $^3J_{\text{HH}} = 3.6$, NH), 3.87 (qd, $^3J_{\text{HH}} = 6.8$, 3.6, $\text{H}_{1'}$), 5.76 (dd, $^2J_{\text{HF}} = 55.6$, 54.7, CHF_2), 7.1 (m, 2H, Ar), 7.1-7.3 (m, 6H, Ar), 7.4 (m, 2H, Ar).

RMN ^{13}C : 24.4 (CH_3), 54.3 (CHCH_3), 67.7 (dd, $^2J_{\text{CF}} = 20.4$, 19.9, CCHF_2), 114.8 (t, $J_{\text{CF}} = 254.7$, CHF_2), 116.9 (CN), 126.3 (Ar), 126.8 (Ar), 127.7 (Ar), 128.1 (Ar), 128.6 (Ar), 129.6 (Ar), 130.6 (C, Ar), 146.0 (C, Ar).

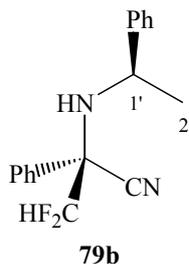
RMN ^{19}F : -124.6 (dd, $^2J_{\text{FF}} = 274.7$, $^2J_{\text{HF}} = 55.6$), -125.8 (dd, $^2J_{\text{FF}} = 274.7$, $^2J_{\text{HF}} = 54.7$).

SMCG : 286 (M⁺), 285, 271, 259, 208, 165, 105 (100), 77.

IR : 3334, 3020, 2970, 2363, 1492, 1449, 1369, 1080.

AE : $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{F}_2\text{N}_2$	Trouvée	C : 70.95%	H : 5.91%	N : 9.34%
	Calculée	C : 71.31%	H : 5.63%	N : 9.78%

(2*S*,1'*S*)-3,3-difluoro-2-phényl-2-(1-phényléthylamino)-propionitrile (79b)



liquide incolore

$[\alpha]_D = +81.4$ ($c = 1.1$, CHCl_3).

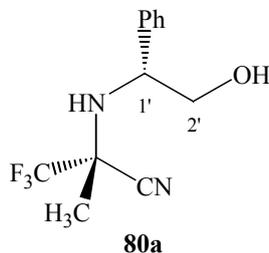
RMN ^1H : 1.49 (d, $^3J_{\text{HH}} = 6.8$, H_2), 2.48 (d, $^3J_{\text{HH}} = 6.8$, NH), 4.10 (quint, $^3J_{\text{HH}} = 6.8$, $\text{H}_{1'}$), 5.86 (t, $^2J_{\text{HF}} = 55.4$, H_3), 7.44 (m, 2H, Ar), 7.52 (m, 3H, Ar), 7.70 (m, 3H, Ar), 7.89 (m, 2H, Ar).

RMN ^{13}C : 24.7 (CH_3), 54.4 (CHCH_3), 66.6 (dd, $^2J_{\text{CF}} = 20.2$, 19.8, CCHF_2), 114.5 (t, $J_{\text{CF}} = 254.8$, CHF_2), 115.3 (CN), 126.6 (Ar), 127.6 (Ar), 127.8 (Ar), 128.7 (Ar), 129.1 (Ar), 130.1 (Ar), 131.9 (C, Ar), 143.5 (C, Ar).

RMN ^{19}F : -124.3 (dd, $^2J_{\text{FF}} = 274.0$, $^2J_{\text{HF}} = 55.4$), -125.8 (dd, $^2J_{\text{FF}} = 274.0$, $^2J_{\text{HF}} = 55.4$).

A partir de l'imine **28** (1.15 g, 5.0 mmol), après chromatographie sur silice (EssG/AcOEt : 85/15), 0.62 mg (48%) du diastéréoisomère **80a** et 0.55 mg (43%) du diastéréoisomère **80b** sont obtenus purs.

(2*R*,1'*R*)-2-(2-hydroxy-1-phényléthylamino)-2-méthyl-3,3,3-trifluoropropionitrile (80a)



Liquide jaune

$[\alpha]_D = -144,6$ ($c = 1.0$, CHCl_3).

RMN ^1H : 1.33 (s, 3H, CH_3), 1.86 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 7.3, 4.4$, OH), 2.84 (br, NH), 3.51 (ddd, $^2J_{\text{HH}} = 11.2, ^3J_{\text{HH}} = 9.2, 7.3$, H_2'), 3.81 (dt, $^2J_{\text{HH}} = 11.2, ^3J_{\text{HH}} = 4.4$, H_2'), 4.12 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 9.2, 4.4$, H_1'), 7.2-7.5 (m, 5H, Ar).

RMN ^{13}C : 20.2 (CH_3), 59.9 (q, $^2J_{\text{CF}} = 30.3$, CCF_3), 61.2 (CH), 66.8 (CH_2), 116.5 (C, CN), 123.1 (q, $J_{\text{CF}} = 283.6$, CF_3), 127.0 (Ar), 128.0 (Ar), 128.7 (Ar), 140.3 (C, Ar).

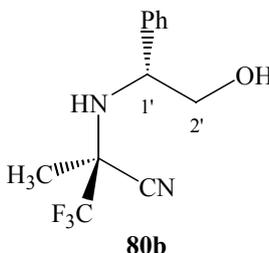
RMN ^{19}F : -79.8 (s).

SMCG : 258 (M⁺), 227, 200 (100), 162, 120, 77.

IR : 3329, 3032, 2937, 1603, 1455, 1174.

AE : $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}$	Trouvée	C : 55,45%	H : 5.15%	N : 10.51%
	Calculée	C : 55.81%	H : 5.07%	N : 10.85%

(2*S*,1'*R*)-2-(2-hydroxy-1-phényléthylamino)-2-méthyl-3,3,3-trifluoropropionitrile (80b)



Solide jaune

$P_f = 81-83^\circ\text{C}$.

$[\alpha]_D = -93.0$ ($c = 0.6$, CHCl_3).

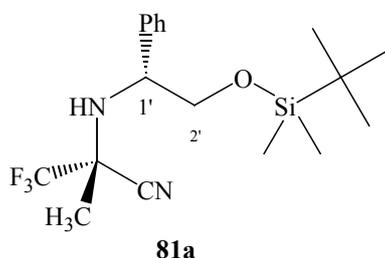
RMN ^1H : 1.75 (s, 3H, CH_3), 1.88 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 6.6, 5.6$, OH), 2.46 (d, $^3J_{\text{HH}} = 6.0$, NH), 3.59 (ddd, $^2J_{\text{HH}} = 11.3, ^3J_{\text{HH}} = 7.8, 5.6$, H_2'), 3.83 (ddd, $^2J_{\text{HH}} = 11.3, ^3J_{\text{HH}} = 6.6, 4.5$, H_2'), 4.15 (ddd, $^3J_{\text{HH}} = 7.8, 6.0, 4.5$, H_1'), 7.3-7.5 (m, 5H, Ar).

RMN ^{13}C : 20.3 (CH_3), 58.3 (q, $^2J_{\text{CF}} = 30.3$, CCF_3), 60.9 (CH), 66.8 (CH_2), 116.2 (C, CN), 123.0 (q, $J_{\text{CF}} = 285.0$, CF_3), 126.9 (Ar), 127.9 (Ar), 128.5 (Ar), 139.2 (C, Ar).

RMN ^{19}F : -78.6 (s).

A partir de l'imine **31** (0.35 g, 1.0 mmol), après chromatographie sur silice (EssG/AcOEt : 98/02), 0.28 mg (75%) d'un mélange des deux diastéréoisomères **81a/81b** (75/25) sont obtenus purs.

(2*R*,1'*R*)-2-méthyl-2-[2-(tertbutyldiméthylsilyloxy)-1-phényléthylamino]-3,3,3-trifluoropropionitrile (81a)



Liquide jaune

RMN ¹H : 0.01 (s, 3H, SiCH₃), 0.02 (s, 3H, SiCH₃), 0.85 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 1.13 (s, 3H, CH₃), 1.60 (br, NH), 3.33 (dd, ²J_{HH} = 10.4, ³J_{HH} = 9.7, H_{2'}), 3.58 (dd, ²J_{HH} = 10.4, ³J_{HH} = 4.2, H_{2'}), 3.95 (dd, ³J_{HH} = 9.7, 4.2, H_{1'}), 7.1-7.4 (m, 5H, Ar).

RMN ¹³C : -5.7 (SiCH₃), -5.5 (SiCH₃), 17.9 (C), 20.2 (CH₃), 60.3 (q, ²J_{CF} = 29.9, CCF₃), 61.3 (CH), 67.2 (CH₂), 116.2 (C, CN), 123.2 (q, J_{CF} = 283.1, CF₃), 127.2 (Ar), 127.9 (Ar), 128.6 (Ar), 140.7 (C, Ar).

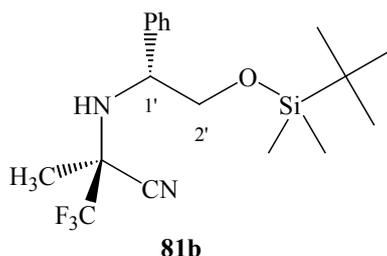
RMN ¹⁹F : -80.2 (s).

SMCG : 372 (M⁺), 346, 288, 227, 200, 177 (100), 118, 89, 73.

IR : 3332, 2930, 2859, 1604, 1455, 1280, 1176.

AE : C ₁₈ H ₂₇ F ₃ N ₂ OSi Trouvée	C : 58.04%	H : 7.31%	N : 7.52%
Calculée	C : 58.10%	H : 7.64%	N : 6.71%

(2*S*,1'*R*)-2-méthyl-2-[2-(tertbutyldiméthylsilyloxy)-1-phényléthylamino]-3,3,3-trifluoropropionitrile (81b)



Liquide jaune

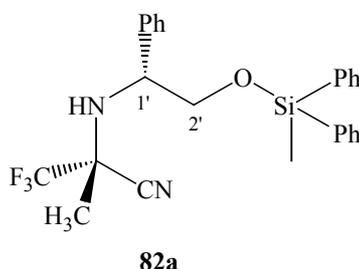
RMN ¹H : -0.02 (s, 3H, SiCH₃), -0.01 (s, 3H, SiCH₃), 0.82 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 1.18 (s, 3H, CH₃), 1.50 (br, NH), 3.44 (dd, ²J_{HH} = 10.3, ³J_{HH} = 8.5, H_{2'}), 3.75 (dd, ²J_{HH} = 10.3, ³J_{HH} = 4.4, H_{2'}), 4.13 (dd, ³J_{HH} = 8.8, 4.4, H_{1'}), 7.2-7.4 (m, 5H, Ar).

RMN ¹³C : -5.7 (SiCH₃), -5.5 (SiCH₃), 18.1 (C), 21.0 (CH₃), 58.6 (q, ²J_{CF} = 31.2, CCF₃), 61.5 (CH), 67.4 (CH₂), 115.9 (C, CN), 123.2 (q, J_{CF} = 284.9, CF₃), 127.6 (Ar), 128.0 (Ar), 128.2 (Ar), 140.0 (C, Ar).

RMN ¹⁹F : -78.1 (s).

A partir de l'imine **32** (0.43 g, 1.0 mmol), après chromatographie sur silice (EssG/AcOEt : 97/03), 253 mg (56%) du diastéréoisomère **82a** et 170 mg (37%) du diastéréoisomère **82b** sont obtenus purs.

(2*R*,1'*R*)-2-méthyl-2-[2-(méthyldiphénylesilyloxy)-1-phényléthylamino]-3,3,3-trifluoropropionitrile (82a)



Huile jaune pâle

$[\alpha]_D = -39.6$ ($c = 0.9$, CHCl_3).

RMN ^1H : 0.59 (s, 3H, SiCH_3), 1.15 (s, 3H, CH_3), 2.99 (br, NH), 3.44 (t, $^2J_{\text{HH}} = ^3J_{\text{HH}} = 10.1$, H_2'), 3.66 (dd, $^2J_{\text{HH}} = 10.1$, $^3J_{\text{HH}} = 4.1$, H_2'), 4.00 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 10.1$, 4.1, H_1'), 7.1-7.3 (m, 11H, Ar), 7.4-7.6 (m, 4H, Ar).

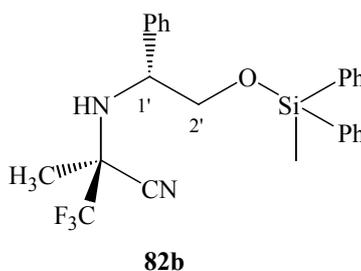
RMN ^{13}C : -3.3 (SiCH_3), 20.9 (CH_3), 58.6 (q, $^2J_{\text{CF}} = 31.2$, CCF_3), 61.3 (CH), 67.6 (CH_2), 116.6 (CN), 123.1 (q, $J_{\text{CF}} = 285.3$, CF_3), 127.2 (Ar), 127.7 (Ar), 128.0 (Ar), 128.3 (Ar), 130.1 (Ar), 134.3 (Ar), 134.3 (Ar), 135.0 (C), 135.1 (C), 139.8 (C).

RMN ^{19}F : -80.1 (s).

SMCG : 454 (M^+), 427, 350, 227, 197 (100), 181, 113, 91.

IR : 3351, 3070, 2926, 1725, 1429, 1120.

(2*S*,1'*R*)-2-méthyl-2-[2-(méthyldiphénylesilyloxy)-1-phényléthylamino]-3,3,3-trifluoropropionitrile (82b)



Huile jaune pâle

$[\alpha]_D = -44.7$ ($c = 0.3$, CHCl_3).

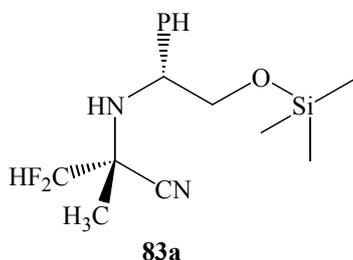
RMN ^1H : 0.61 (s, 3H, SiCH_3), 1.60 (s, 3H, CH_3), 2.51 (d, $^3J_{\text{HH}} = 3.0$, NH), 3.56 (dd, $^2J_{\text{HH}} = 10.5$, $^3J_{\text{HH}} = 8.3$, H_2'), 3.82 (dd, $^2J_{\text{HH}} = 10.5$, $^3J_{\text{HH}} = 4.0$, H_2'), 4.13 (ddd, $^3J_{\text{HH}} = 8.3$, 4.0, 3.0, H_1'), 7.2 (m, 6H, Ar), 7.3 (m, 5H), 7.4 (m, 4H, Ar).

RMN ^{13}C : -3.3 (SiCH_3), 20.9 (CH_3), 58.6 (q, $^2J_{\text{CF}} = 31.2$, CCF_3), 61.3 (CH), 67.6 (CH_2), 116.6 (CN), 123.1 (q, $J_{\text{CF}} = 285.3$, CF_3), 127.2 (Ar), 127.7 (Ar), 128.0 (Ar), 128.3 (Ar), 130.1 (Ar), 134.3 (Ar), 134.3 (Ar), 135.0 (C), 135.1 (C), 139.8 (C).

RMN ^{19}F : -78.2 (s).

A partir de l'imine **39** (0.28 g, 1.0 mmol), après chromatographie sur silice (EssG/AcOEt : 95/05), 50 mg (16%) du diastéréoisomère **83a** et 200 mg (64%) d'un mélange des deux diastéréoisomère **83a/83b** (54/46) sont obtenus purs.

(2*R*,1'*R*)-3,3-difluoro-2-méthyl-2-(1-phényl-2-triméthylsilyloxyéthylamino)-propionitrile (83a)



Huile jaune.

$[\alpha]_D = -54.8$ ($c = 1.0$, CHCl_3).

RMN ^1H : 0.10 (s, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 1.06 (s, CH_3), 2.84 (br, 1H, NH), 3.34 (dd, $^2J_{\text{HH}} = 10.5$, $^3J_{\text{HH}} = 9.7$, H_2'), 3.60 (dd, $^2J_{\text{HH}} = 10.5$, $^3J_{\text{HH}} = 4.0$, H_2'), 3.99 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 9.7$, 4.0, H_1'), 5.56 (t, $^2J_{\text{HF}} = 55.6$, CHF_2), 7.1-7.4 (m, 5H, Ar).

RMN ^{13}C : -0.7 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 21.1 (CH_3), 60.0 (t, $^2J_{\text{CF}} = 20.7$, CCF_2H), 61.2 (CH), 66.8 (CH_2), 114.8 (t, $J_{\text{CF}} = 250.7$, CF_2H), 117.1 (C, CN), 127.3 (Ar), 127.8 (Ar), 128.6 (Ar), 141.2 (C, Ar).

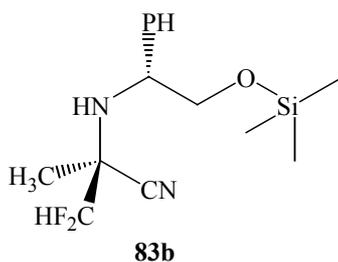
RMN ^{19}F : -127.2 (dd, $^2J_{\text{FF}} = 279.1$, $^2J_{\text{HF}} = 55.6$), -128.6 (dd, $^2J_{\text{FF}} = 279.1$, $^2J_{\text{HF}} = 55.6$)

IR : 3330, 3031, 2995, 2864, 1455, 1253, 1084.

CGSM : 312 (M⁺), 285, 209, 182 (100), 103, 73.

AE : $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}$	Trouvée	C : 57.67%	H : 6.84%	N : 8.70%
	Calculée	C : 57.67%	H : 7.00%	N : 8.97%

(2*S*,1'*R*)-3,3-difluoro-2-méthyl-2-(1-phényl-2-triméthylsilyloxyéthylamino)-propionitrile (83b)



RMN ^1H : 0.08 (s, 9H, SiMe_3), 1.56 (s, CH_3), 2.44 (br, 1H, NH), 3.63 (dd, $^2J_{\text{HH}} = 10.4$, $^3J_{\text{HH}} = 9.0$, H_2'), 3.81 (dd, $^2J_{\text{HH}} = 10.4$, $^3J_{\text{HH}} = 3.8$, H_2'), 4.07 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 9.0$, 3.8, H_1'), 5.08 (t, $^2J_{\text{HF}} = 55.6$, CHF_2), 7.2-7.5 (m, 5H, Ar).

RMN ^{13}C : -0.6 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 21.1 (CH_3), 58.5 (dd, $^2J_{\text{CF}} = 26.3$, 23.1, CCF_2H), 62.0 (CH), 67.5 (CH_2), 112.6 (dd, $J_{\text{CF}} = 252.5$, 248.8, CF_2H), 117.0 (C, CN), 127.6 (Ar), 128.1 (Ar), 128.6 (Ar), 139.9 (C, Ar).

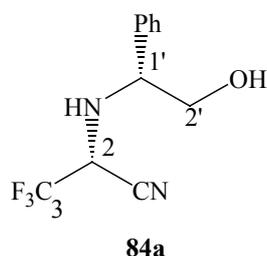
RMN ^{19}F : -125.3 (dd, $^2J_{\text{FF}} = 277.4$, $^2J_{\text{HF}} = 55.6$), -132.2 (dd, $^2J_{\text{FF}} = 277.4$, $^2J_{\text{HF}} = 55.6$).

Réaction de type Strecker sur les 1,3-oxazolidines fluorées

Mode opératoire général

Sous atmosphère d'argon à 0°C, à un mélange des oxazolidines **10a,b** (3.0 g, 13.8 mmol) dans du CH₂Cl₂ (100 mL), sont additionnés le cyanotriméthylsilane (2.76 mL, 20.7 mmol) et BF₃Et₂O (2.6 mL, 20.7 mmol). Le mélange est laissé remonté à température ambiante, et après conversion totale des oxazolidines, il est hydrolysé en le versant dans un bêcher rempli de NaHCO₃. La phase organique est extraite 3 fois par CH₂Cl₂, séchée sur Na₂SO₄, filtrée et concentrée sous vide. Après purification par chromatographie sur gel de silice (EssG/AcOEt : 85/15), 1.7 g (46%) du diastéréoisomère **84a** et 1.25 g (37%) d'un mélange des deux diastéréoisomères **84a/84b** (54/46) sont obtenus.

(2*R*,1'*R*)-2-(2-hydroxy-1-phényléthylamino)-3,3,3-trifluoropropionitrile (**84a**)



Liquide jaune

$[\alpha]_D = +203$ ($c = 0.76$, CHCl₃).

RMN ¹H : 1.83 (dd, ³J_{HH} = 6.6, 3.6, OH), 2.87 (d, ³J_{HH} = 13.2, NH), 3.65 (dt, ²J_{HH} = 9.9, ³J_{HH} = 6.6, H_{2'}), 3.82 (ddd, ²J_{HH} = 9.9, ³J_{HH} = 9.8, 3.6, H_{2'}), 3.90 (dq, ³J_{HH} = 13.2, ³J_{HF} = 6.7, H₂), 4,13 (dd, ³J_{HH} = 6.6, 3.6, H_{1'}), 7.2-7.4 (m, 5H, Ar).

RMN ¹³C : 50.9 (q, ²J_{CF} = 34.5, CHCF₃), 62.5 (CH₂), 66,9 (CH), 113.4 (C, CN), 121.6 (q, J_{CF} = 281.3, CF₃), 126.8 (Ar), 127.5 (Ar), 129.2 (Ar), 136.3 (C, Ar).

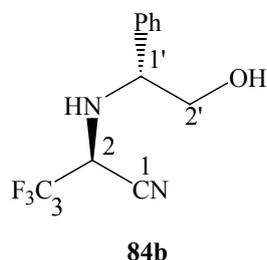
RMN ¹⁹F : -74.2 (d, ³J_{HF} = 6.7).

SMCG : 245 (M+1), 227, 218, 213 (100), 193, 180, 143, 135, 121.

IR : 3338, 3020, 2934, 1216, 1150.

AE : C ₁₁ H ₁₁ F ₃ N ₂ O	Trouvée	C : 54,23%	H : 4,52%	N : 11,13%
	Calculée	C : 54,10%	H : 4,54%	N : 11,17%

(2*S*,1'*R*)-2-(2-hydroxy-1-phényléthylamino)-3,3,3-trifluoropropionitrile (**84b**)



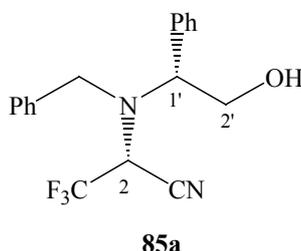
RMN ¹H : 2.05 (s, OH), 2.60 (d, ³J_{HH} = 12.5, NH), 3.72 (dd, ²J_{HH} = 10.8, ³J_{HH} = 8.4, H_{2'}), 3.80 (dd, ²J_{HH} = 10.8, ³J_{HH} = 3.8, H_{2'}), 4.12 (dd, ³J_{HH} = 8.4, 3.8, H_{1'}), 4.35 (dq, ³J_{HH} = 12.5, ³J_{HF} = 6.4, H₂), 7.3-7.5 (m, 5H, Ar).

RMN ¹³C : 51.0 (q, ²J_{CF} = 34.5, CHCF₃), 62.9 (CH₂), 67.2 (CH), 122.2 (q, J_{CF} = 281.3, CF₃), 127.5 (Ar), 128.3 (Ar), 129.3 (Ar), 135.9 (C, CN), 138.6 (C, Ar).

RMN ¹⁹F : -73.9 (d, ³J_{HF} = 6.4).

A partir des oxazolidines **11a,b** (0.31 g, 1.0 mmol), après chromatographie sur silice (EssG/AcOEt : 85/15), 291 mg (87%) d'un mélange des deux diastéréoisomères **85a/85b** (50/50) sont obtenus. Une fraction analytique du diastéréoisomère **85a** a pu être isolée.

(2*R*,1'*R*)-2-[benzyl-(2-hydroxy-1-phényléthyl)amino]-3,3,3-trifluoropropionitrile (85a)



Huile jaune.

$[\alpha]_D = +80$ ($c = 0.1$, CHCl_3).

RMN ^1H : 3.92 (t, $^3J_{\text{HH}} = 4.1$, $\text{H}_{1'}$), 4.12 (d, $^2J_{\text{HH}} = 14.1$, CH_2Ph), 4.17 (dd, $^2J_{\text{HH}} = 11.6$, $^3J_{\text{HH}} = 4.1$, $\text{H}_{2'}$), 4.27 (dd, $^2J_{\text{HH}} = 14.1$, CH_2Ph), 4.34 (dd, $^2J_{\text{HH}} = 11.6$, $^3J_{\text{HH}} = 4.1$, $\text{H}_{2'}$), 4.56 (q, $^3J_{\text{HF}} = 7.0$, H_2), 7.2-7.5 (m, 10H, Ar).

RMN ^{13}C : 53.8 (CH_2Ph), 54.2 (q, $^2J_{\text{CF}} = 34.4$, CHCF_3), 59.8 (CH_2), 61.4 (CH), 113.1 (C, CN), 122.1 (q, $J_{\text{CF}} = 283.7$, CF_3), 128.0 (Ar), 128.1 (Ar), 128.5 (Ar), 128.7 (Ar), 128.8 (Ar), 128.8 (Ar), 137.1 (C, Ar), 137.2 (C, Ar).

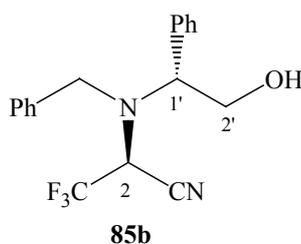
RMN ^{19}F : -72.5 (d, $^3J_{\text{HF}} = 7.0$).

SMCG : 334 (M⁺), 304, 302, 238, 187, 91 (100).

IR : 3454, 3032, 2942, 1604, 1496, 1454, 1195, 700.

AE : $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}$	Trouvée	C : 64.27%	H : 5.45%	N : 7.99%
	Calculée	C : 64.66%	H : 5.13%	N : 8.38%

(2*S*,1'*R*)-2-(benzyl-2-hydroxy-1-phényléthylamino)-3,3,3-trifluoropropionitrile (85b)



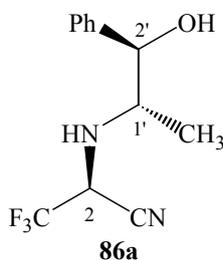
RMN ^1H : 3.9 (m, $\text{H}_{1'}$), 4.1 (m, 2H, $\text{H}_{2'}$), 4.13 (d, $^2J_{\text{HH}} = 14.6$, CH_2Ph), 4.33 (d, $^2J_{\text{HH}} = 14.6$, CH_2Ph), 4.74 (q, $^3J_{\text{HF}} = 7.0$, H_2), 7.2-7.5 (m, 10H, Ar).

RMN ^{13}C : 53.3 (q, $^2J_{\text{CF}} = 34.0$, CHCF_3), 54.9 (CH_2Ph), 62.3 (CH_2), 63.8 (CH), 111.9 (C, CN), 122.4 (q, $J_{\text{CF}} = 282.7$, CF_3), 127.8 (Ar), 127.9 (Ar), 128.3 (Ar), 128.4 (Ar), 129.0 (Ar), 129.1 (Ar), 134.3 (C, Ar), 136.8 (C, Ar).

RMN ^{19}F : -72.3 (d, $^3J_{\text{HF}} = 7.0$).

A partir des oxazolidines **14a,b** (245 mg, 1.0 mmol), après chromatographie sur silice (EssG/AcOEt : 85/15), 232 mg (90%) d'un mélange des deux diastéréoisomères **86a/86b** (66/34) sont obtenus sous la forme d'une huile jaune.

(2*S*,1'*S*,2'*R*)-2-(2-hydroxy-1-méthyl-2-phényléthylamino)-3,3,3-trifluoropropionitrile (86a)



RMN ¹H : 0.85 (d, ³J_{HH} = 6.6, CH₃), 1.83 (dd, ³J_{HH} = 11.1, 5.1, NH), 2.8 (br, OH), 3.08 (m, 1H, H_{1'}), 4.15 (dq, ³J_{HF} = 6.3, ³J_{HH} = 11.1, H₂), 4.55 (d, ³J_{HH} = 4.2, H_{2'}), 7.1-7.3 (m, 5H, Ar).

RMN ¹³C : 14.6 (CH₃), 51.2 (q, ²J_{CF} = 34.5, CHCF₃), 56.9 (CHCH₃), 76.3 (CHPh), 113.6 (CN), 121.8 (q, J_{CF} = 281.3, CF₃), 126.4 (Ar), 127.9 (Ar), 128.3 (Ar), 140.0 (C, Ar).

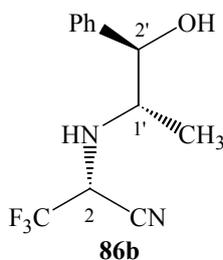
RMN ¹⁹F : -75.0 (d, ³J_{HF} = 6.3).

SMGC : 259 (M+1), 241, 232, 214, 151 (100), 124, 108, 77.

IR : 3345, 3035, 2978, 1605, 1453, 1241, 1152.

AE : C ₁₂ H ₁₈ F ₃ N ₂ O	Trouvée	C : 55.86%	H : 5.07%	N : 10.85%
	Calculée	C : 56.29%	H : 5.27%	N : 10.67%

(2*R*,1'*S*,2'*R*)-2-(2-hydroxy-1-méthyl-2-phényléthylamino)-3,3,3-trifluoropropionitrile (86b)



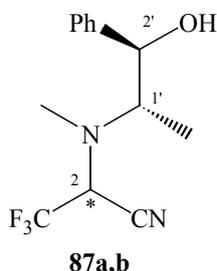
RMN ¹H : 0.89 (d, ³J_{HH} = 6.8, CH₃), 1.60 (dd, ³J_{HH} = 11.8, 3.8, NH), 2.8 (br, OH), 3.08 (m, 1H, H_{1'}), 4.15 (q, ³J_{HF} = 6.3, ³J_{HH} = 11.8, H₂), 4.51 (d, ³J_{HH} = 3.7, H_{2'}), 7.1-7.3 (m, 5H, Ar).

RMN ¹³C : 15.4 (CH₃), 51.7 (q, ²J_{CF} = 34.5, CHCF₃), 56.9 (CHCH₃), 75.5 (CHPh), 114.2 (CN), 121.5 (q, J_{CF} = 280.8, CF₃), 126.5 (Ar), 127.8 (Ar), 128.3 (Ar), 139.9 (C, Ar).

RMN ¹⁹F : -74.8 (d, ³J_{HF} = 6.3).

A partir des oxazolidines **15a,b** (0.736 g, 3.0 mmol), après chromatographie sur silice (EssG/AcOEt : 90/10), 654 mg (80%) d'un mélange des deux diastéréoisomères **87a/87b** sont obtenus sous la forme d'un solide brun.

2-[(2-hydroxy-1-méthyl-2-phényléthyl)-méthylamino]-3,3,3-trifluoropropionitrile (87a,b)



Diastéréoisomère majoritaire 87a

RMN ¹H : 1.02 (d, ³J_{HH} = 6.9, CH₃), 2.04 (s, OH), 2.84 (s, NCH₃), 2.62 (m, H_{1'}), 4.11 (q, ³J_{HF} = 7.2, H₂), 5.20 (m, H_{2'}), 7.2-7.4 (m, 5H, Ar).

RMN ¹³C : 6.2 (CH₃), 29.1 (NCH₃), 54.4 (q, ²J_{CF} = 33.5, CHCF₃), 64.9 (CH), 71.0 (CH), 112.3 (CN), 122.8 (q, J_{CF} = 282.5, CF₃), 125.0 (Ar), 125.4 (Ar), 127.7 (Ar), 142.4 (C, Ar).

RMN ¹⁹F : -72.3 (d, ³J_{HF} = 7.2).

IR : 3485, 2941, 2886, 1229, 1121.

Diastéréoisomère minoritaire 87b

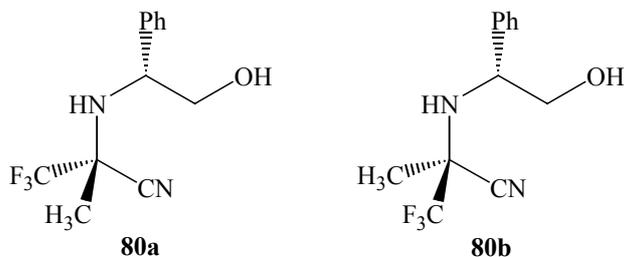
RMN ¹H : 1.06 (d, ³J_{HH} = 7.3, CH₃), 1.64 (s, OH), 2.64 (s, CH₃N), 2.90 (dq, ³J_{HH} = 7.3, 7.2, H_{1'}), 4.87 (q, ³J_{HF} = 7.2, H₂), 5.05 (d, ³J_{HH} = 7.2, H_{2'}), 7.3-7.4 (m, 5H, Ar).

RMN ¹³C : 10.7 (CH₃), 38.6 (NCH₃), 54.0 (q, ²J_{CF} = 34.5, CHCF₃), 65.3 (CH), 77.8 (CH), 112.4 (CN), 122.2 (q, J_{CF} = 282.5, CF₃), 125.0 (Ar), 127.7 (Ar), 128.4 (Ar), 142.2 (C, Ar).

RMN ¹⁹F : -73.2 (d, ³J_{HF} = 7.2).

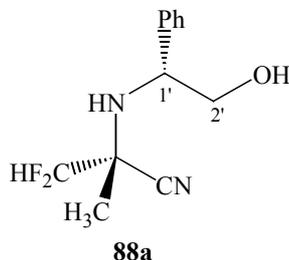
(2R,1'R) et (2S,1'R)-2-(2-hydroxy-1-phényléthylamino)-2-méthyl-3,3,3-trifluoropropionitrile (80a) et (80b)

A partir de l'oxazolidine **21a** (1.15 g, 5.0 mmol), après chromatographie sur silice (EssG/AcOEt : 85/15), 634 mg (49%) du diastéréoisomère **80a** et 540 mg (42%) du diastéréoisomère **80b** sont obtenus purs. Les caractéristiques spectrales et chromatographiques sont données en page 234.



A partir des oxazolidines **41a,b** (0.54 g, 2.5 mmol), après chromatographie sur silice (EssG/AcOEt : 80/20), 0.24 g (40%) du diastéréoisomère **88a** et 0.18 g (30%) du diastéréoisomère **88b** sont obtenus purs.

(2*R*,1'*R*)-3,3-difluoro-2-(2-hydroxy-1-phényléthylamino)-propionitrile (88a)



Huile jaune.

$[\alpha]_D = -127.5$ ($c = 2.4$, CHCl_3).

RMN ^1H : 1.19 (s, CH_3), 2.19 (br, 1H, OH), 2.77 (br, 1H, NH), 3.48 (dd, $^2J_{\text{HH}} = 11.3$, $^3J_{\text{HH}} = 9.3$, H_2'), 3.70 (dd, $^2J_{\text{HH}} = 11.3$, $^3J_{\text{HH}} = 4.1$, H_2'), 4.10 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 9.3$, 4.1, H_1'), 5.56 (t, $^2J_{\text{HF}} = 55.6$, H_3), 7.2-7.5 (m, 5H, Ar).

RMN ^{13}C : 20.1 (CH_3), 59.4 (t, $^2J_{\text{CF}} = 30.8$, CCF_2H), 61.1 (CH), 66.7 (CH_2), 114.6 (t, $J_{\text{CF}} = 251.4$, CF_2H), 118.6 (C, CN), 127.0 (Ar), 127.8 (Ar), 128.5 (Ar), 140.9 (C, Ar).

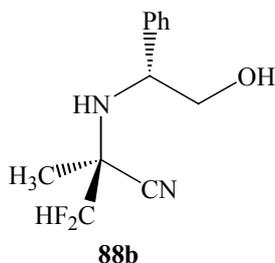
RMN ^{19}F : -126.8 (dd, $^2J_{\text{FF}} = 279.1$, $^2J_{\text{HF}} = 55.6$), -128.1 (dd, $^2J_{\text{FF}} = 279.1$, $^2J_{\text{HF}} = 55.6$)

IR : 3455, 3282, 3025, 2946, 2881, 1456, 1353, 1070.

CGSM : 240 (M⁺), 212, 182 (100), 162, 120, 103, 91, 77.

AE : $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{F}_2\text{NO}$	Trouvée	C : 59.68%	H : 5.98%	N : 11.48%
	Calculée	C : 59.94%	H : 5.87%	N : 11.30%

(2*S*,1'*R*)-3,3-difluoro-2-(2-hydroxy-1-phényléthylamino)-propionitrile (88b)



Solide blanc

$P_f = 78-79$ °C.

$[\alpha]_D = -96.1$ ($c = 1.6$, CHCl_3).

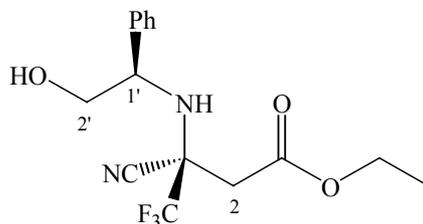
RMN ^1H : 1.65 (s, CH_3), 2.46 (br, 1H, OH), 3.54 (dd, $^2J_{\text{HH}} = 11.2$, $^3J_{\text{HH}} = 8.9$, H_2'), 3.77 (dd, $^2J_{\text{HH}} = 11.2$, $^3J_{\text{HH}} = 4.3$, H_2'), 4.10 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 8.9$, 4.3, H_1'), 5.27 (dd, $^2J_{\text{HF}} = 55.6$, 54.7, H_3), 7.2-7.5 (m, 5H, Ar).

RMN ^{13}C : 19.1 (CH_3), 58.1 (dd, $^2J_{\text{CF}} = 25.7$, 22.1, CCF_2H), 61.4 (CH), 66.6 (CH_2), 112.9 (dd, $J_{\text{CF}} = 252.8$, 249.6, CF_2H), 117.3 (C, CN), 127.2 (Ar), 128.1 (Ar), 128.6 (Ar), 139.5 (C, Ar).

RMN ^{19}F : -125.7 (dd, $^2J_{\text{FF}} = 278.2$, $^2J_{\text{HF}} = 54.7$), -130.4 (dd, $^2J_{\text{FF}} = 278.2$, $^2J_{\text{HF}} = 55.6$).

A partir de l'oxazolidine **22** (1.1 g, 3.6 mmol), après chromatographie sur silice (EssG/AcOEt : 85/15), 832 mg (70%) d'un mélange des deux diastéréoisomères **89a/89b** (50/50) sont obtenus sous la forme d'une huile jaune pâle.

(3*R*,1'*R*)-3-cyano-3-(2-hydroxy-1-phényléthylamino)-4,4,4-trifluorobutanoate d'éthyle (89a)



89a

RMN ¹H : 1.20 (t, ³J_{HH} = 7.1, CH₃), 2.78 (d, ²J_{HH} = 15.5, H₂), 2.88 (d, ²J_{HH} = 15.5, H₂), 3.56 (dd, ²J_{HH} = 11.3, ³J_{HH} = 8.4, H_{2'}), 3.73 (dd, ²J_{HH} = 11.3, ³J_{HH} = 4.7, H_{2'}), 4.13 (q, ³J_{HH} = 7.1, CH₂CH₃), 4.21 (dd, ³J_{HH} = 8.4, 4.7, H_{1'}), 7.2-7.4 (m, 5H, Ar).

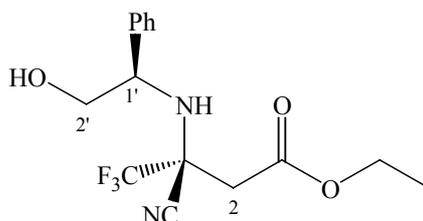
RMN ¹³C : 13.7 (CH₃), 38.1 (CH₂), 59.4 (q, ²J_{CF} = 30.1, CCF₃), 61.3 (CH₂CH₃), 62.1 (CH), 66.9 (CH₂OH), 113.8 (CN), 122.8 (q, J_{CF} = 286.9, CF₃), 127.3 (Ar), 128.2 (Ar), 128.6 (Ar), 138.8 (C), 167.2 (C=O).

RMN ¹⁹F : -76.7 (s).

I.R : 3345, 3050, 2984, 1943, 1740, 1270, 1108.

CGSM : 331 (M⁺), 299, 286, 261, 226, 185, 118 (100), 104, 91, 77.

(3*S*,1'*R*)-3-cyano-3-(2-hydroxy-1-phényléthylamino)-4,4,4-trifluorobutanoate d'éthyle (89b)



89b

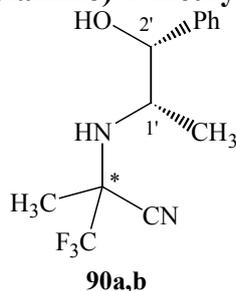
RMN ¹H : 1.35 (t, ³J_{HH} = 7.1, CH₃), 2.94 (d, ²J_{HH} = 16.3, H₂), 3.12 (d, ²J_{HH} = 16.3, H₂), 3.62 (dd, ²J_{HH} = 11.6, ³J_{HH} = 7.6, H_{2'}), 3.73 (dd, ²J_{HH} = 11.6, ³J_{HH} = 4.2, H_{2'}), 4.22 (dd, ³J_{HH} = 7.6, 4.2, H_{1'}), 4.27 (q, ³J_{HH} = 7.1, CH₂CH₃), 7.2-7.5 (m, 5H, Ar).

RMN ¹³C : 13.9 (CH₃), 37.7 (CH₂), 60.6 (q, ²J_{CF} = 30.6, CCF₃), 61.9 (CH), 62.3 (CH₂CH₃), 67.0 (CH₂OH), 114.3 (CN), 122.3 (q, J_{CF} = 286.4, CF₃), 127.4 (Ar), 128.3 (Ar), 129.1 (Ar), 139.9 (C), 167.8 (C=O).

RMN ¹⁹F : -76.7 (s).

A partir des oxazolidines **33a,b** (245 mg, 1.0 mmol), après chromatographie sur silice (EssG/AcOEt : 85/15), 218 mg (80%) d'un mélange des deux diastéréoisomères **90a,b** (67/33) sont obtenus.

2-(2-hydroxy-1-méthyl-2-phényléthylamino)-2-méthyl-3,3,3-trifluoropropionitrile (90a,b)



Diastéréoisomère majoritaire **90a**

RMN ¹H : 0.93 (d, ³J_{HH} = 6.5, H_{1'}), 1.64 (s, CH₃), 2.4 (br, NH), 3.12 (m, 1H, H_{1'}), 4.82 (m, 1H, H_{2'}), 7.1-7.4 (m, 5H, Ar).

RMN ¹³C : 15.4 (CHCH₃), 21.2 (CH₃), 56.0 (CHCH₃), 57.8 (q, ²J_{CF} = 30.6, CCF₃), 75.4 (CHPh), 116.6 (CN), 123.3 (q, J_{CF} = 284.7, CF₃), 125.8 (Ar), 127.5 (Ar), 128.3 (Ar), 140.7 (C, Ar).

RMN ¹⁹F : -79.1 (s).

SMCG : 272 (M⁺), 246, 201, 139 (100), 124, 77.

IR : 3358, 2982, 1604, 1453, 1178.

AE : C ₁₃ H ₁₅ F ₃ N ₂ O	Trouvée	C : 58.04%	H : 7.31%	N : 7.52%
	Calculée	C : 58.10%	H : 7.64%	N : 6.71%

Diastéréoisomère minoritaire **90b**

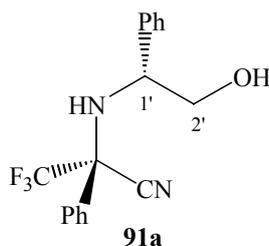
RMN ¹H : 0.96 (d, ³J_{HH} = 6.0, CHCH₃), 1.58 (s, CH₃), 3.20 (m, H_{1'}), 4.78 (m, 1H, H_{2'}), 7.1-7.4 (m, 5H, Ar).

RMN ¹³C : 15.2 (CHCH₃), 20.3 (CH₃), 55.2 (CHCH₃), 57.8 (q, ²J_{CF} = 30.6, CCF₃), 75.8 (CHPh), 117.0 (CN), 123.3 (q, J_{CF} = 284.7, CF₃), 125.6 (Ar), 127.5 (Ar), 128.3 (Ar), 140.7 (C, Ar).

RMN ¹⁹F : -79.8 (s).

A partir des oxazolidines **18a,b** (1.9 g, 6.4 mmol), après chromatographie sur silice (EssG/AcOEt : 85/15), 1.43 g (70%) du diastéréoisomère **91a** et 556 mg (27%) du diastéréoisomère **91b** sont obtenus purs.

(2R,1'R)-2-(2-hydroxy-1-phényléthylamino)-2-phényl-3,3,3-trifluoropropionitrile (91a)



Huile jaune

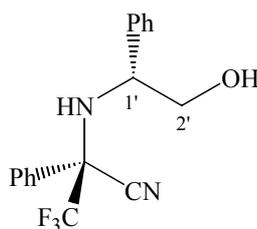
[α]_D = -101.5 (c = 0.9, CHCl₃).

RMN ^1H : 2.00 (br, 1H), 2.84 (br, 1H), 3.43 (dd, $^2J_{\text{HH}} = 11.3$, $^3J_{\text{HH}} = 8.0$, H_2), 3.54 (dd, $^2J_{\text{HH}} = 11.3$, $^3J_{\text{HH}} = 4.7$, H_2), 3.54 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 8.0$, 4.7, H_1), 7.0-7.3 (m, 5H, Ar), 7.4 (m, 3H, Ar), 7.7 (m, 2H, Ar).

RMN ^{13}C : 59.7 (CH), 65.8 (CH_2), 65.9 (q, $^2J_{\text{CF}} = 30.3$, CCF_3), 114.1 (CN), 121.7 (q, $J_{\text{CF}} = 285.3$, CF_3), 126.6 (Ar), 127.3 (Ar), 127.5 (Ar), 127.8 (Ar), 129.1 (Ar), 129.7 (C), 129.7 (Ar), 137.9 (C,Ar).

RMN ^{19}F : -76.1 (s).

(2*S*,1'*R*)-3,3,3-trifluoro-2-(2-hydroxy-1-phényléthylamino)-2-phenyl-propionitrile (91b)



91b

Huile jaune

$[\alpha]_{\text{D}} = -121.7$ ($c = 0.6$, CHCl_3).

RMN ^1H : 1.96 (br, 1H), 3.17 (br, 1H), 3.61 (dd, $^2J_{\text{HH}} = 13.0$, $^3J_{\text{HH}} = 8.8$, H_2), 3.83 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 8.8$, 4.2, H_1), 3.86 (dd, $^2J_{\text{HH}} = 13.0$, $^3J_{\text{HH}} = 4.2$, H_2), 6.9-7.2 (m, 8H, Ar), 7.4 (m, 2H, Ar).

RMN ^{13}C : 60.9 (CH), 65.9 (CH_2), 116.1 (CN), 68.4 (q, $^2J_{\text{CF}} = 29.9$, CCF_3), 122.5 (q, $J_{\text{CF}} = 285.4$, CF_3), 127.3 (Ar), 127.5 (Ar), 128.2 (Ar), 128.3 (Ar), 128.5 (Ar), 129.0 (Ar), 130.3 (C, Ar), 139.7 (C,Ar).

RMN ^{19}F : -76.6 (s).

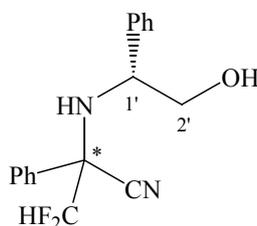
SMCG : 320 (M⁺), 289, 262, 224, 192, 105, 91 (100), 77.

IR : 3333, 3031, 2925, 1603, 1492, 1453, 1174.

AE : $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}$	Calculée	C : 63.75%	H : 4.72%	N : 8.75%
	Trouvée	C : 63.51%	H : 4.79%	N : 8.74%

A partir des oxazolidines **38** (275 mg, 1.0 mmol), après chromatographie sur silice (EssG/AcOEt : 80/20), 145 mg (48%) du diastéréoisomère **92a** et 115 mg (38%) du diastéréoisomère **92b** sont obtenus purs.

3,3-difluoro-2-(2-hydroxy-1-phényléthylamino)-2-phénylpropionitrile (92a)



92a-92b

Diastéréoisomère **92a**

Huile jaune.

$[\alpha]_{\text{D}} = -123.6$ ($c = 1.1$, CHCl_3).

RMN ^1H : 2.43 (br, 1H, OH), .22 (br, 1H, NH), 3.68 (dd, $^2J_{\text{HH}} = 12.0$, $^3J_{\text{HH}} = 8.7$, H_2), 3.91 (m, 2H, H_1 , H_2), 5.87 (dd, $^2J_{\text{HF}} = 55.6$, 54.7, CF_2H), 7.0-7.3 (m, 8H, Ar), 7.4 (m, 2H, Ar).

RMN ^{13}C : 60.8 (CH), 65.8 (CH_2), 69.8 (dd, $^2J_{\text{CF}} = 21.6$, 20.2, CCHF_2), 114.7 (t, $J_{\text{CF}} = 254.2$, CHF_2), 116.7 (CN), 127.2 (Ar), 127.3 (Ar), 127.7 (Ar), 128.0 (Ar), 128.4 (Ar), 129.7 (Ar), 130.5 (C, Ar), 140.0 (C, Ar).

RMN ^{19}F : -124.4 (dd, $^2J_{\text{FF}} = 275.6$, $^2J_{\text{HF}} = 55.6$), -125.7 (dd, $^2J_{\text{FF}} = 275.6$, $^2J_{\text{HF}} = 54.7$).

SMCG : 302 (M⁺), 276, 244, 224 (100), 193, 165, 105, 77.

IR : 3331, 3088, 2940, 1494, 1454, 1075.

Diastéréoisomère **92b**

Huile jaune.

$[\alpha]_{\text{D}} = -105.3$ (c = 1.5, CHCl_3).

RMN ^1H : 2.47 (br, 1H, OH), 2.83 (d, $^3J_{\text{HH}} = 6.8$, NH), 3.58 (dd, $^2J_{\text{HH}} = 11.2$, $^3J_{\text{HH}} = 8.5$, H_2), 3.67 (dd, $^2J_{\text{HH}} = 11.2$, $^3J_{\text{HH}} = 4.8$, H_2), 3.91 (ddd, $^3J_{\text{HH}} = 8.5$, 6.8, 4.8, H_1), 5.73 (dd, $^2J_{\text{HF}} = 55.6$, 54.7, CF_2H), 7.30 (m, 2H, Ar), 7.4 (m, 3H, Ar), 7.53 (m, 3H, Ar), 7.74 (m, 2H, Ar).

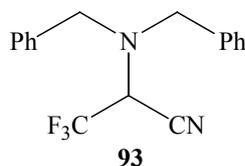
RMN ^{13}C : 60.2 (CH), 66.3 (dd, $^2J_{\text{CF}} = 23.4$, 20.2, CCHF_2), 66.5 (CH_2), 114.1 (t, $J_{\text{CF}} = 254.2$, CHF_2), 115.5 (CN), 127.4 (Ar), 127.5 (Ar), 128.3 (Ar), 128.7 (Ar), 129.1 (Ar), 130.2 (Ar), 131.2 (C, Ar), 138.9 (C, Ar).

RMN ^{19}F : -123.9 (dd, $^2J_{\text{FF}} = 275.5$, $^2J_{\text{HF}} = 55.6$), -125.6 (dd, $^2J_{\text{FF}} = 275.5$, $^2J_{\text{HF}} = 54.7$).

Réaction de type Strecker sur les hémiaminals trifluorométhylés

2-dibenzylamino-3,3,3-trifluoropropionitrile (**93**)

Sous atmosphère d'argon, à une solution d'hémiaminal *O*-silylé **17** (0.37 g, 1.0 mmol) dans du CH_2Cl_2 (5 mL) à 0°C, sont additionnés du cyanotriméthylsilane (0.2 mL, 1.5 mmol) et $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (0.19 mL, 1.5 mmol). Le mélange est laissé remonté à température ambiante, et après conversion totale de l'hémiaminal, il est hydrolysé en le versant dans un bêcher rempli de NaHCO_3 . La phase organique est extraite 3 fois par CH_2Cl_2 , séchée sur Na_2SO_4 , filtrée et concentrée sous vide. Après purification par chromatographie sur gel de silice (EssG/AcOEt : 95/05), 277 mg (91%) de l' α -aminonitrile **93** sont obtenus purs.



Huile jaune.

RMN ^1H : 3.70 (d, $^2J_{\text{HH}} = 13.7$, CH_2Ph), 4.24 (d, $^2J_{\text{HH}} = 13.7$, CH_2Ph), 4.39 (q, $^3J_{\text{HF}} = 7.2$, CH), 7.4-7.6 (m, 10H, Ar).

RMN ^{13}C : 54.8 (q, $^2J_{\text{CF}} = 34.0$, CHCF_3), 56.1 (CH_2Ph), 110.1 (d, $^2J_{\text{CF}} = 1.8$, CN), 122.1 (q, $J_{\text{CF}} = 284.1$, CF_3), 128.0 (Ar), 128.6 (Ar), 128.7 (Ar), 136.1 (C, Ar).

RMN ^{19}F : -70.4 (d, $^3J_{\text{HF}} = 7.2$).

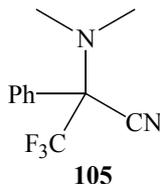
SMCG : 304 (M⁺), 278, 235, 213, 91 (100).

IR : 3032, 2926, 1604, 1361, 1196.

AE : $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{N}_2$	Trouvée	C : 67.21%	H : 5.31%	N : 8.71%
	Calculée	C : 67.20%	H : 4.97%	N : 9.21%

2-diméthylamino-2-phényl-3,3,3-trifluoropropionitrile (**105**)

Sous atmosphère d'argon, un mélange de trifluoroacétophénone (0.44 g, 2.5 mmol) et de *N*-triméthylsilyldiméthylamine est chauffé à 110°C dans un tube scellé. Après 24h00, le milieu réactionnel est redroïdi à 0°C et 5 mL de CH₂Cl₂ sont ajoutés. Ensuite, le cyanotriméthylsilane (0.5 mL, 3.75 mmol) et BF₃.OEt₂ (0.48 mL, 3.75 mmol) sont additionnés. Le mélange est laissé remonté à température ambiante, et après 24h00 d'agitation, il est hydrolysé en le versant dans un b cher empli de NaHCO₃. La phase organique est extraite 3 fois par CH₂Cl₂, séchée sur Na₂SO₄, filtrée et concentrée sous vide. Après purification par chromatographie sur gel de silice (EssG/AcOEt : 97/03), 496 mg (87%) de l'α-aminonitrile **105** sont obtenus purs.



Huile jaune.

RMN ¹H : 2.38 (s, 6H, CH₃), 7.46 (m, 3H, Ar), 7.72 (m, 2H, Ar).

RMN ¹³C : 41.7 (CH₃), 74.9 (q, ²J_{CF} = 29.0, CCF₃), 116.7 (CN), 122.4 (q, J_{CF} = 286.3, CF₃), 127.7 (Ar), 128.9 (Ar), 130.3 (Ar), 132.1 (C).

RMN ¹⁹F : -68.5 (s).

SMCG : 228 (M⁺), 209, 202, 184, 159 (100), 151, 134, 77.

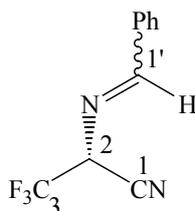
IR : 3030, 2973, 2847, 1452, 1172.

Préparation des α-aminoacides fluorés

3,3,3-trifluoroalanine

(*R*)-2-(benzylidèneamino)-3,3,3-trifluoropropionitrile

A une solution d'α-aminonitrile **84a** (0.24 g, 1.0mmol) dans 10 mL d'un mélange MeOH/CH₂Cl₂ (2 : 1) est additionné à 0°C du tétraacétate de plomb Pb(OAc)₄ (0.62 g, 1.4 mmol). Le milieu réactionnel est agité durant 20 minutes à 0°C, puis une solution tampon de pH=7 (10 mL) est versée. Le mélange est laissé agité pendant 30 minutes à température ambiante, puis est filtré sur Célite[®]. La phase organique est extraite avec CH₂Cl₂, séchée sur Na₂SO₄ et concentrée sous vide, pour donner quantitativement l'imino-nitrile.



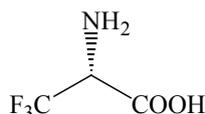
Huile jaune

RMN ¹H : 5.05 (q, ³J_{HF} = 6.4, H₂), 7.2-7.5 (m, 3H, Ar), 7.70 (dd, ³J_{HH} = 8.3, 1.2, 2H), 8.47 (s, H₁).

RMN ^{13}C : 50.9 (q, $^2J_{\text{CF}} = 34.5$, CHCF_3), 62.5 (CH_2), 66.9 (CH), 121.6 (q, $J_{\text{CF}} = 281.3$, CF_3), 126.8 (Ar), 127.5 (Ar), 129.2 (Ar), 136.3 (C, CN), 137.5 (C, Ar).
 RMN ^{19}F : -73.1 (d, $^3J_{\text{HF}} = 6.4$).

(R)-(+)-3,3,3-trifluoroalanine

5 mL d'une solution de l'iminoitrile précédent dans HCl (6M) sont portés à reflux pendant 14 heures. Après refroidissement, 5 mL de Et₂O sont ajoutés, la phase aqueuse est alors extraite, concentrée sous vide pour donner le chlorhydrate de la 3,3,3-trifluoroalanine. Après neutralisation sur une résine Dowex-50, 0.1 g (70%) de la 3,3,3-trifluoroalanine sont obtenus.



Solide blanc

$[\alpha]_{\text{D}} = +10.0$ (c = 1.5, MeOH) ee = 65%

$[\alpha]_{\text{D}}^{\text{Litt}} = +15.4$ (c = 0.78, MeOH, Zanda et coll. *J. Org. Chem.*, **1996**, 61, 3375).

RMN ^1H (D₂O) : 4.35 (q, $^3J_{\text{HF}} = 9.0$, H₂).

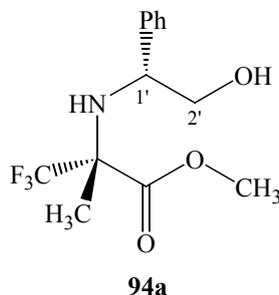
RMN ^{13}C (D₂O) : 55.0 (q, $^2J_{\text{CF}} = 30.5$, CHCF_3), 122.6 (q, $J_{\text{CF}} = 280.3$, CF_3), 164.7 (C, CO₂H).

RMN ^{19}F (D₂O) : -91.0 (d, $^3J_{\text{HF}} = 9.0$).

(R)-(+)- et (S)-(-)-2-trifluorométhylalanine

(2R,1'R)-2-méthyl-(2-hydroxy-1-phényléthylamino)-3,3,3-trifluoropropanoate de méthyle (94a)

A 0°C, à une solution de l' α -aminonitrile **80a** (0.37, 1.4 mmol) dans du MeOH (5 mL) est additionnée goutte à goutte une solution de MeOH saturée en HCl(g). Le milieu réactionnel est porté à reflux pendant 6 heures, puis il est concentré sous vide. Le brut est repris à l'éther et avec une solution de NaHCO₃ à 10%. La phase organique est lavée avec de l'eau, puis avec une solution de NaCl saturée, séchée sur MgSO₄ et concentrée sous vide. Après une chromatographie sur gel de silice (EssG/AcOEt : 80/20), 325 mg (80%) de l' α -aminoester **94a** sont obtenus purs.



Huile jaune

$[\alpha]_{\text{D}} = -113.4$ (c = 0.7, CHCl₃).

RMN ^1H : 1.19 (s, 3H, CH₃), 3.38 (dd, $^2J_{\text{HH}} = 11.0$, $^3J_{\text{HH}} = 9.1$, H_{2'}), 3.58 (dd, $^2J_{\text{HH}} = 11.0$, $^3J_{\text{HH}} = 4.4$, H_{2'}), 3.64 (s, 3H, OCH₃), 3.77 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 9.1$, 4.4, H_{1'}), 7.1-7.3 (m, 5H, Ar).

RMN ^{13}C : 17.4 (CH_3), 53.1 (OCH_3), 60.2 (CH), 65.8 (q, $^2J_{\text{CF}} = 27.1$, CCF_3), 67.7 (CH_2), 124.6 (q, $J_{\text{CF}} = 284.9$, CF_3), 126.7 (Ar), 127.5 (Ar), 128.5 (Ar), 141.6 (C, Ar), 170.7 (CO).

RMN ^{19}F : -77.7 (s).

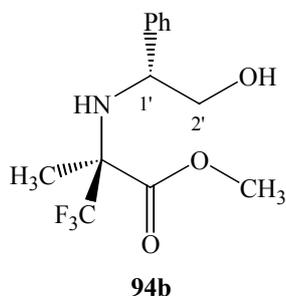
SMCG : 318 ($\text{M}+\text{NH}_3$), 277, 217 (100), 189, 137.

IR : 3334, 3029, 2957, 1740, 1436, 1165.

AE : $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{NO}_3$	Calculée	C : 54.61%	H : 5.54%	N : 4.81%
	Trouvée	C : 54.24%	H : 5.37%	N : 4.78%

A 0°C , à une solution du l' α -aminonitrile **80b** (0.39, 1.5 mmol) dans du MeOH (5 mL) est additionnée goutte à goutte une solution de MeOH saturée en $\text{HCl}_{(\text{g})}$. Le milieu réactionnel est porté à reflux pendant 4 heures, puis il est concentré sous vide. Le brut est repris à l'éther et avec une solution de NaHCO_3 à 10%. La phase organique est lavée à l'eau, puis à la saumure, séchée sur MgSO_4 et concentrée sous vide. Après une chromatographie sur gel de silice (EssG/AcOEt : 80/20), 280 mg d'un mélange de l' α -aminoester **94b** et de *R*-(+)-morpholinone **99b** sont obtenus dans un rapport 2 : 1.

(2*S*,1'*R*)-2-méthyl-(2-hydroxy-1-phényléthylamino)-3,3,3-trifluoropropanoate de méthyle (94b)

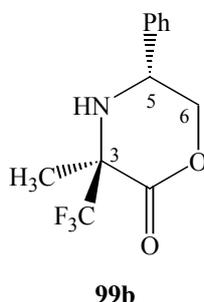


RMN ^1H : 1.35 (s, 3H, CH_3), 3.28 (s, 3H, OCH_3), 3.37 (dd, $^2J_{\text{HH}} = 11.0$, $^3J_{\text{HH}} = 8.9$, H_2'), 3.40 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 8.9$, 4.7, H_1'), 3.47 (dd, $^2J_{\text{HH}} = 11.0$, $^3J_{\text{HH}} = 4.7$, H_2'), 7.1-7.4 (m, 5H, Ar).

RMN ^{13}C : 16.1 (CH_3), 52.5 (OCH_3), 59.1 (CH), 64.2 (q, $^2J_{\text{CF}} = 27.1$, CCF_3), 66.5 (CH_2), 124.6 (q, $J_{\text{CF}} = 285.4$, CF_3), 126.8 (Ar), 128.5 (Ar), 129.3 (Ar), 140.8 (C, Ar), 169.5 (CO).

RMN ^{19}F : -77.6 (s).

(3*S*,5*R*)-3-méthyl-5-phényl-3-trifluorométhylmorpholin-2-one (99b)



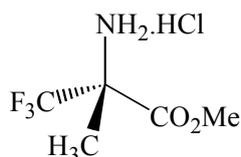
RMN ^1H : 1.17 (s, 3H, CH_3), 4.22 (dd, $^2J_{\text{HH}} = ^3J_{\text{HH}} = 10.9$, H_6), 4.27 (dd, $^2J_{\text{HH}} = 10.9$, $^3J_{\text{HH}} = 2.0$, H_6), 4.47 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 10.9$, 2.0, H_5), 7.0-7.5 (m, 5H, Ar).

RMN ^{13}C : 21.6 (CH_3), 59.1 (CH), 62.7 (q, $^2J_{\text{CF}} = 25.7$, CCF_3), 75.3 (CH_2), 125.4 (q, $J_{\text{CF}} = 290.4$, CF_3), 126.0 (Ar), 126.7 (Ar), 127.8 (Ar), 135.7 (C, Ar), 164.0 (CO).

RMN ^{19}F : -74.6 (s).

Chlorhydrate de l'ester méthylique de la (*R*)-2-trifluométhylalanine (**95a**)

A une solution de l'ainoester **94a** (0.23, 0.8 mmol) dans le méthanol (7 mL) est additionné Pd(OH)₂/C à 20% en une seule portion. Le milieu réactionnel est agité sous atmosphère de H₂ et après conversion complète, la catalyseur est éliminé par filtration. Le brut est concentré sous vide puis repris dans un mélange HCl(1N) / Et₂O (1:1). La phase aqueuse est concentrée sous vide pour donner quantitativement le chlorhydrate de l'ester méthylique de la (*R*)-2-trifluométhylalanine **95a**.



95a

Solide jaune pâle

P_f = 84-86°C

[α]_D = +2.6 (c = 0.80, H₂O). [α]_D^{Litt} = +2.6 (c = 0.72, H₂O).

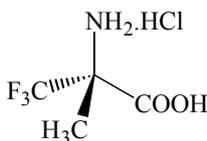
RMN ¹H (D₂O) : 1.80 (s, 3H, CH₃), 3.93 (s, 3H, OCH₃).

RMN ¹³C (D₂O) : 18.9 (CH₃), 57.6 (OCH₃), 64.2 (q, ²J_{CF} = 31.2, CCF₃), 124.9 (q, J_{CF} = 283.1, CF₃), 168.0 (CO₂H).

RMN ¹⁹F (D₂O) : -74.9 (s).

Chlorhydrate de (*R*)-(+)-2-trifluorométhylalanine (**96a**)

10 mL d'une solution glaciale d'un mélange (6 :1) de HCl(6N)/AcOH sont additionnés au chlorhydrate **95a** puis le milieu réactionnel est porté à reflux pendant 8 heures. Le solvant est évaporé sous pression réduite pour donner quantitativement le chlorhydrate de la (*R*)-2-trifluorométhylalanine **96a**.



96a

Solide jaune.

P_f > 220°C

[α]_D = +10.9 (c = 0.90, H₂O). [α]_D^{Litt} = +11.4 (c = 1.04, H₂O).

RMN ¹H (D₂O) : 1.76 (s, 3H, CH₃).

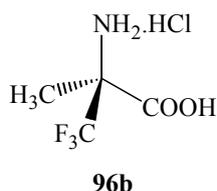
RMN ¹³C (D₂O) : 19.2 (CH₃), 64.7 (q, ²J_{CF} = 28.0, CCF₃), 125.9 (q, J_{CF} = 281.0, CF₃), 170.3 (CO₂H).

RMN ¹⁹F (D₂O) : -74.7 (s).

Chlorhydrate de (*S*)-(-)-2-trifluorométhylalanine (**96b**)

5 mL d'une solution de l'α-aminoester **80b** (0.26 g, 1.0 mmol) dans HCl concentré sont portés à reflux pendant 14 heures. Après refroidissement, 5 mL de Et₂O sont ajoutés, la

phase aqueuse est alors extraite, concentrée sous vide, et 116 mg (60%) du chlorhydrate de la (S)-2-trifluorométhylalanine (S)-**96b** sont obtenus purs.



Solide jaune.

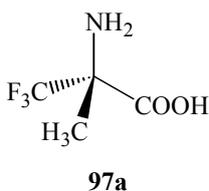
$[\alpha]_D = -10.4$ ($c = 0.50$, H_2O).

$[\alpha]_{D \text{ Litt}} = -10.5$ ($c = 0.58$, H_2O).

Caractéristiques spectrales identique à **96a**

(R)-(+)-2-trifluorométhylalanine (97a)

5 mL d'oxyde de propylène sont additionnés au chlorhydrate **97a** (0.16 g, 1.0 mmol). Après 24 heures, le milieu réactionnel concentré sous vide. Après une recrystallisation dans le méthanol, 99 mg (82%) de la (R)-(+)-3,3,3-trifluorométhylalanine (97a) sont obtenus purs.



Solide blanc.

Sublimation du composé.

$[\alpha]_D = +11.2$ ($c = 0.9$, HCl 1N) ($[\alpha]_{D \text{ Litt}} = +11.4$).

RMN 1H (D_2O) : 1.55 (s, 3H, CH_3).

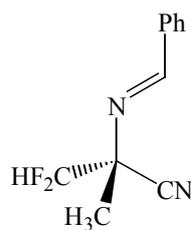
RMN ^{13}C (D_2O) : 20.9 (CH_3), 64.1 (q, $^2J_{CF} = 27.0$, CCF_3), 127.5 (q, $J_{CF} = 281.0$, CF_3), 174.7 (CO_2H).

RMN ^{19}F (D_2O) : -75.8 (s).

(R)-(+)-2-difluorométhylalanine

A une solution d' α -aminonitrile **88a** (0.24 g, 1.0mmol) dans 10 mL d'un mélange $MeOH/CH_2Cl_2$ (2 : 1) est additionné à 0°C du tétraacétate de plomb $Pb(OAc)_4$ (0.62 g, 1.4 mmol). Le milieu réactionnel est agité durant 20 minutes à 0°C, puis 10 mL d'une solution tampon ($pH = 7$) sont versés. Le mélange est laissé agité pendant 30 minutes à température ambiante, puis est filtré sur Célite[®]. La phase organique est extraite avec CH_2Cl_2 , séchée sur Na_2SO_4 et concentrée sous vide, pour donner quantitativement l'iminoitrile **100a**.

(R)-2-(benzylidèneamino)-2-difluorométhylpropionitrile (100a)



100a

Liquide jaune pâle

RMN ^1H : 1.75 (s, 3H, CH_3), 5.87 (t, $^2J_{\text{HF}} = 54.7$, CHF_2), 7.50 (m, 3H, Ar), 7.82 (m, 2H, Ar), 8.63 (s, 1H, =CH).

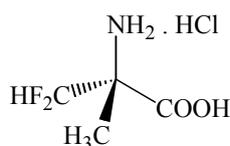
RMN ^{13}C : 21.9 (CH_3), 66.4 (dd, $^2J_{\text{CF}} = 23.4$, 19.8, CCHF_2), 114.1 (t, $J_{\text{CF}} = 251.8$, CHF_2), 115.0 (CN), 128.7 (Ar), 129.0 (Ar), 132.2 (Ar), 134.1 (C, Ar), 163.6 (CH).

RMN ^{19}F : -124.8 (dd, $^2J_{\text{FF}} = 274.7$, $^2J_{\text{HF}} = 54.7$), -128.3 (dd, $^2J_{\text{FF}} = 274.7$, $^2J_{\text{HF}} = 54.7$).

SMCG : 208 (M⁺), 193, 182, 157 (100), 130, 103, 77, 51.

Chlorhydrate de (*R*)-(+)-2-difluorométhylalanine (**101a**)

5 mL d'une solution d'iminoitrile **100a** (0.21 g, 1.0 mmol) et HCl (6M) sont portés à reflux pendant 14 heures. Après refroidissement, 5 mL de Et_2O sont ajoutés, la phase aqueuse est alors extraite, puis concentrée sous vide. 147 mg (84%) du chlorhydrate **101a** sont obtenus purs.



101a

Solide blanc

$[\alpha]_{\text{D}} = +3.7$ ($c = 1.0$, H_2O).

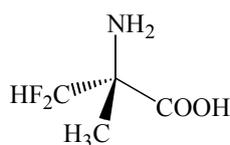
RMN ^1H (D_2O) : 1.58 (s, 3H, CH_3), 6.30 (t, $^2J_{\text{HF}} = 53.8$, CHF_2).

RMN ^{13}C (D_2O) : 17.3 (dd, $^3J_{\text{CF}} = 4.3$, 1.6, CH_3), 62.2 (dd, $^2J_{\text{CF}} = 20.4$, 18.8, CCHF_2), 115.2 (dd, $J_{\text{CF}} = 250.0$, 245.5, CHF_2), 170.5 (CO_2H).

RMN ^{19}F (D_2O) : -127.2 (dd, $^2J_{\text{FF}} = 280.4$, $^2J_{\text{HF}} = 53.8$), -133.8 (dd, $^2J_{\text{FF}} = 280.0$, $^2J_{\text{HF}} = 53.8$).

(*R*)-(+)-2-difluorométhylalanine (**102a**)

5 mL d'oxyde de propylène sont additionnés au chlorhydrate d' α -aminoacide **101a** (147 mg, 0.84 mmol). Après 24 heures, le milieu réactionnel concentré sous vide. Après une recristallisation dans le méthanol, 72 mg (62%) de la (*R*)-(+)-2-trifluorométhylalanine (**102a**) sont obtenus purs.



102a

Solide blanc

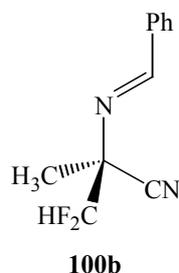
Décomposition $T > 194^\circ\text{C}$.

$[\alpha]_D = +14.70$ (c = 0.60, H₂O) $[\alpha]_{D, \text{Litt}} = +15.35$ (c = 0.85, H₂O).
 RMN ¹H : 1.51 (s, 3H, CH₃), 6.19 (t, ²J_{HF} = 53.1, CHF₂).
 RMN ¹³C : 20.0 (t, ³J_{CF} = 43.8, CH₃), 64.4 (t, ²J_{CF} = 19.7, CCHF₂), 118.4 (t, J_{CF} = 246.5, CHF₂),
 175.0 (CO₂H).
 RMN ¹⁹F : -126.2 (dd, ²J_{FF} = 275.6, ²J_{HF} = 53.1), -132.0 (dd, ²J_{FF} = 275.6, ²J_{HF} = 53.1).

(S)-(-)-2-difluorométhylalanine

(S)-2-(benzylidèneamino)-2-difluorométhylpropionitrile (100b)

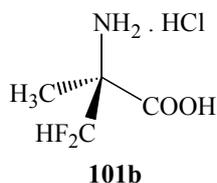
A une solution d'α-aminonitrile **88b** (0.24 g, 1.0 mmol) dans 10 mL d'un mélange MeOH/CH₂Cl₂ (2 : 1) est additionné à 0°C du tétraacétate de plomb Pb(OAc)₄ (0.62 g, 1.4 mmol). Le milieu réactionnel est agité durant 20 minutes à 0°C, puis 10 mL d'une solution tampon (pH = 7) sont versés. Le mélange est laissé agité pendant 30 minutes à température ambiante, puis est filtré sur Célite[®]. La phase organique est extraite avec CH₂Cl₂, séchée sur Na₂SO₄ et concentrée sous vide, pour donner quantitativement l'imino-nitrile **100b**.



les caractéristiques spectrales de **100b** sont identique à celles de **100a**.

Chlorhydrate de (S)-(-)-2-difluorométhylalanine (101b)

5 mL d'une solution d'imino-nitrile **100b** (0.21 g, 1.0 mmol) et HCl (6M) sont portés à reflux pendant 14 heures. Après refroidissement, 5 mL de Et₂O sont ajoutés, la phase aqueuse est alors extraite, puis concentrée sous vide. 136 mg (78%) du chlorhydrate **101b** sont obtenus purs.



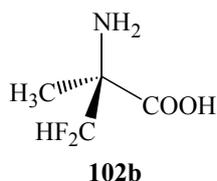
Solide blanc

$[\alpha]_D = -3.8$ (c = 0.7, H₂O).

Caractéristiques spectrales identiques à **101a**

(S)-(-)-2-difluorométhylalanine (102b)

5 mL d'oxyde de propylène sont additionnés au chlorhydrate d'α-aminoacide **101b** (136 mg, 0.77 mmol). Après 24 heures, le milieu réactionnel concentré sous vide. Après une recristallisation dans le méthanol, 62 mg (58%) de la (S)-(-)-2-trifluorométhylalanine **102b** sont obtenus purs.



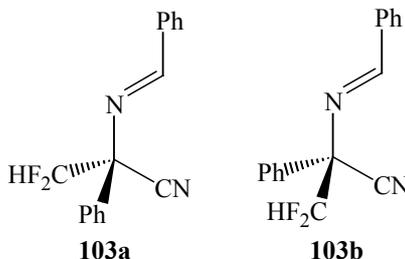
Solide blanc

$[\alpha]_D = -15.0$ ($c = 0.40$, H_2O).

Caractéristiques spectrales identiques à **102a**

(R)-et (S)-2-(benzylidèneamino)-3,3-difluoro-2-phénylpropionitrile (103a) et (103b)

A une solution d' α -aminonitrile **92a** ou **92b** (0.28 g, 1.0mmol) dans 10 mL d'un mélange MeOH/ CH_2Cl_2 (2 : 1) est additionné à 0°C du tétraacétate de plomb $Pb(OAc)_4$ (0.62 g, 1.4 mmol). Le milieu réactionnel est agité durant 20 minutes à 0°C, puis 10 mL d'une solution tampon (pH = 7) sont versés. Le mélange est laissé agité pendant 30 minutes à température ambiante, puis est filtré sur Célite[®]. La phase organique est extraite avec CH_2Cl_2 , séchée sur Na_2SO_4 et concentrée sous vide, pour donner quantitativement l'imino-nitrile **103a** ou **103b**. Les caractéristiques spectrales de **103a** sont identique à celles de **103b**.



RMN 1H : 6.03 (t, $^2J_{HF} = 54.7$, CF_2H), 7.4-7.6 (m, 6H, Ar), 7.79 (m, 2H, Ar), 7.94 (m, 2H, Ar), 8.76 (s, 1H, CH).

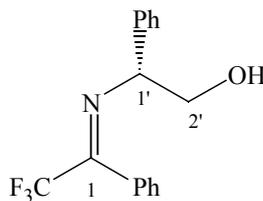
RMN ^{13}C : 73.9 (dd, $^2J_{CF} = 22.6$, 20.2, $CCHF_2$), 114.0 (CN), 114.0 (dd, $J_{CF} = 257.1$, 253.1, CHF_2), 127.6 (Ar), 129.4 (Ar), 129.5 (Ar), 129.8 (Ar), 130.5 (Ar), 133.0 (Ar), 133.5 (C, Ar), 134.3 (C, Ar), 164.2 (CH).

RMN ^{19}F : -123.3 (dd, $^2J_{FF} = 269.3$, $^2J_{HF} = 54.7$), -126.6 (dd, $^2J_{FF} = 269.3$, $^2J_{HF} = 54.7$).

SMCG : 270 (M⁺), 269, 244, 219 (100), 192, 165, 77.

Réaction de déhydrocyanation avec la potasse

A une solution de l' α -aminonitrile **91a** ou **91b** (0.32 mg, 1.0 mmol) dans l'eau, est additionnée la potasse (0.11 g, 2.0 mmol). Le milieu réactionnel est porté à reflux pendant 3h00. La phase organique est extraite avec de l'éther, séchée sur Na_2SO_4 et concentrée sous vide, pour fournir quantitativement l'imine **29**. (p 202 pour les caractéristiques spectrales).

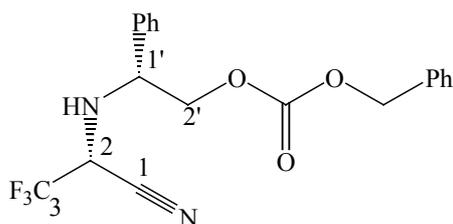


29

Réactivité des α -aminonitriles trifluorométhylés

(2*R*,1'*R*)-3,3,3-trifluoro-2-(2-carboxybenzyloxy-1-phényléthylamino)-propionitrile (**106a**)

Sous atmosphère d'argon, à une solution de l' α -aminonitrile **84a** (0.24 g, 1.0 mmol) dans du CH₂Cl₂ (10 mL), sont additionnées la triéthylamine (0.3 mL, 2.0 mmol) et la diméthylaminopyridine (0.24g, 2.0 mmol). Le milieu réactionnel est refroidi à 0°C et le chlorure de carboxybenzoyle (0.58 mL, 4.0 mmol) est ajouté goutte à goutte sur 10 min. Après conversion complète, le mélange est hydrolysé, la phase organique est extraite 3 fois par CH₂Cl₂, lavé 2 fois par 2 mL de HCl (1M), séchée sur Na₂SO₄, filtrée et concentrée sous vide. Après chromatographie sur gel de silice (EssG/AcOEt : 95/05), 249 mg (66%) du composé **106a** sont obtenus purs.



106a

Huile jaune.

$[\alpha]_D = -86.5$ ($c = 1.3$, CHCl₃).

RMN ¹H : 2.77 (d, ³J_{HH} = 13.1, NH), 3.90 (dq, ³J_{HH} = 13.1, ³J_{HF} = 6.0, H₂), 4.15 (dd, ²J_{HH} = 10.6, ³J_{HH} = 9.5, H_{2'}), 4.41 (dd, ²J_{HH} = 10.6, ³J_{HH} = 3.4, H_{2'}), 4.37 (dd, ³J_{HH} = 9.5, 3.4, H_{1'}), 5.23 (s, 2H, CH₂Ph), 7.3-7.5 (m, 10H, Ar).

RMN ¹³C : 50.4 (q, ²J_{CF} = 34.9, CHCF₃), 59.4 (CH), 70.1 (CH₂), 70.8 (CH₂), 121.5 (q, J_{CF} = 280.4, CF₃), 127.7 (Ar), 128.4 (Ar), 128.6 (Ar), 128.7 (Ar), 129.4 (Ar), 129.4 (Ar), 134.6 (C, CN), 134.7 (C, Ar), 154.4 (OCOO).

RMN ¹⁹F : -74.0 (d, ³J_{HF} = 6.0).

SMCG : 379 (M+1), 226, 213 (100), 186, 135, 91.

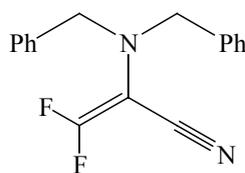
IR : 3343, 3020, 1749, 1264.

AE : C ₁₉ H ₁₇ F ₃ N ₂ O ₃	Trouvée	C : 60.32%	H : 4,58%	N : 7.06%
	Calculée	C : 60.32%	H : 4,53%	N : 7.40%

Réaction avec les organométalliques

2-dibenzylamino-3,3-difluoro-acrylonitrile (**107**)

Sous atmosphère d'argon, à une solution de l' α -aminonitrile **93** (0.3 g, 1.0 mmol) dans du THF (5 mL) refroidie à 0°C, est additionné NaH à 60% (0.4 g, 10.0 mmol) . Après conversion complète de l' α -aminonitrile, le milieu réactionnel est hydrolysé par addition de NaHCO₃, la phase organique est extraite 3 fois par de l'éther, séchée sur Na₂SO₄, filtrée puis concentrée sous vide. Après chromatographie sur gel de silice (EssG/AcOEt : 97/03), 71 mg (25%) de la difluoroénamine **107** sont obtenus purs.



107

Huile jaune.

RMN ¹H : 3.89 (s, 4H, CH₂Ph), 7.2-7.4 (m, 10H, Ar).

RMN ¹³C : 58.8 (CH₂), 86.8 (dd, ²J_{CF} = 33.4, 29.9, C=CF₂), 110.1 (t, ³J_{CF} = 6.5, CN), 128.0 (Ar), 128.6 (Ar), 129.0 (Ar), 136.3 (C, Ar), 162.9 (t, J_{CF} = 303.2, CF₂).

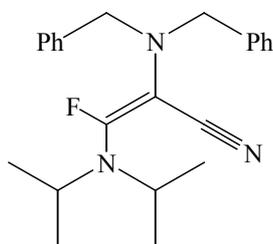
RMN ¹⁹F : -71.3 (d, ²J_{FF} = 12.6), -81.6 (d, ²J_{FF} = 12.6).

SMCG : 284 (M⁺), 207, 193, 173, 127, 91 (100).

IR : 3065, 3032, 2925, 2220, 1727, 1496, 1455, 1327, 1102.

2-dibenzylamino-3-diisopropylamino-3-fluoro-acrylonitrile (108)

Sous atmosphère d'argon, à une solution de L.D.A. (1.5 mmol) fraîchement préparée dans du THF (5 mL) refroidie à -78°C, est additionné goutte à goutte l' α -aminonitrile **93** (0.3 g, 1.0 mmol). Après 5 min, le milieu réactionnel change de coloration et il est concentré sous vide. Après chromatographie sur gel de silice (EssG/AcOEt : 95/05), 62 mg (17%) du composé **108** sont obtenus purs.



108

Huile incolore.

RMN ¹H : 1.05 (d, ³J_{HH} = 6.7, 12H, 4xCH₃), 3.50 (hept, ³J_{HH} = 6.7, 2H, CH(CH₃)₂), 3.95 (s, 4H, CH₂Ph), 7.4-7.5 (m, 6H, Ar), 7.54 (m, 4H, Ar).

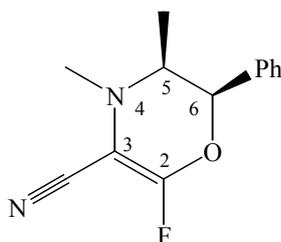
RMN ¹³C : 21.4 (CH₃), 21.5 (CH₃), 49.9 (CH), 59.2 (CH₂), 85.9 (d, ²J_{CF} = 44.1, C=CF), 116.6 (d, ³J_{CF} = 5.9, CN), 127.1 (Ar), 128.0 (Ar), 129.3 (Ar), 138.4 (C, Ar), 165.5 (d, J_{CF} = 275.1, CF).

RMN ¹⁹F : -62.4 (s).

IR : 3081, 3064, 2977, 2825, 2180, 1636, 1494, 1372.

(5*S*,6*R*)-3-cyano-2-fluoro-4,5-diméthyl-6-phényl-5,6-dihydro-2H-[1,4]-oxazine (109)

Sous atmosphère d'argon, à une solution des α -aminonitriles **87a,b** (0.27 g, 1.0 mmol) dans du THF (5 mL) refroidie à -78°C, est additionné NaH à 60% (0.12 g, 3.0 mmol). Après conversion totale de l' α -aminonitrile, le milieu réactionnel est hydrolysé par addition de NaHCO₃, et la phase organique est extraite avec du CH₂Cl₂, séchée sur Na₂SO₄ puis concentrée sous vide. Après chromatographie sur gel de silice (EssG/AcOEt : 90/10), 139 mg (60%) de l'oxazine **109** sont obtenus purs.



109

Huile jaune.

$[\alpha]_D = +52.0$ ($c = 1.0$, CHCl_3).

RMN ^1H : 0.71 (d, $^3J_{\text{HH}} = 6.9$, CH_3), 2.66 (s, NCH_3), 3.00 (qd, $^3J_{\text{HH}} = 6.9$, 2.5, H_5), 5.01 (d, $^3J_{\text{HH}} = 2.5$, H_6), 7.1-7.4 (m, 5H, Ar).

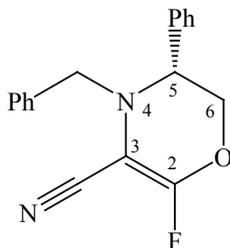
RMN ^{13}C : 10.9 (CH_3), 43.6 (d, $J_{\text{CF}} = 1.8$, NCH_3), 57.8 (d, $J_{\text{CF}} = 1.4$, CH), 76.7 (d, $^3J_{\text{CF}} = 1.9$, CH), 81.6 (d, $^2J_{\text{CF}} = 25.7$, CCF), 113.5 (C, CN), 125.1 (Ar), 128.2 (Ar), 128.6 (Ar), 134.9 (C), 158.7 (d, $J_{\text{CF}} = 266.1$, CF).

RMN ^{19}F : -93.6 (s).

IR : 2988, 2934, 2904, 2222, 1681, 1204, 1103

(5R)-4-benzyl-3-cyano-2-fluoro-5-phényl-5,6-dihydro-2H-[1,4]-oxazine (110)

Sous atmosphère d'argon, à une solution de $n\text{BuMgBr}$ (3.0 mL, 10.0 mmol) préparée dans du THF (5 mL) refroidie à -78°C , est additionnée via une canule une solution froide d' α -aminonitrile **85a,b** (0.17 g, 0.5 mmol) dans du THF (3 mL). Après conversion totale de l' α -aminonitrile, le milieu réactionnel est hydrolysé par ajout de NaHCO_3 , et la phase organique est extraite avec du CH_2Cl_2 , séchée sur Na_2SO_4 et concentrée sous vide. Après chromatographie sur gel de silice (EssG/AcOEt : 85/15), 75 mg (37%) de l'oxazine **110** sont obtenus purs.



110

Huile jaune.

$[\alpha]_D = -305.4$ ($c = 1.1$, CHCl_3).

RMN ^1H : 3.86 (d, $^2J_{\text{HH}} = 14.7$, CH_2Ph), 3.91 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 4.2$, 2.8, H_5), 4.12 (d, $^2J_{\text{HH}} = 14.7$, CH_2Ph), 4.15 (dd, $^2J_{\text{HH}} = 11.0$, $^3J_{\text{HH}} = 2.8$, H_6), 4.43 (dd, $^2J_{\text{HH}} = 11.0$, $^3J_{\text{HH}} = 4.2$, H_6), 7.1-7.4 (m, 10H, Ar).

RMN ^{13}C : 55.6 (CH), 57.1 (CH_2Ph), 68.5 (CH_2), 82.9 (d, $^2J_{\text{CF}} = 27.1$, CCF), 113.4 (C, CN), 126.8 (Ar), 128.1 (Ar), 128.2 (Ar), 128.6 (Ar), 128.8 (Ar), 129.1 (Ar), 134.9 (C), 135.4 (C), 159.5 (d, $J_{\text{CF}} = 266.1$, CF).

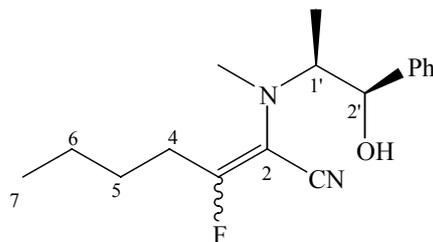
RMN ^{19}F : -92.0 (s).

SMCG : 294 (M⁺), 203, 103, 91 (100), 77.

IR : 3030, 2927, 2851, 2220, 1680, 1494, 1310, 1156.

(1'S,2'R)-3-fluoro-2-[(2-hydroxy-1-méthyl-2-phényléthyl)-méthylamino]-hept-2-ènenitrile (111)

Sous atmosphère d'argon, à une solution de nBuMgBr (6.0 mL, 10.0 mmol) préparée dans du THF (5 mL) refroidie à -78°C , est additionnée via une canule une solution froide des α -aminonitriles **87a,b** (0.27 g, 1.0 mmol) dans du THF (3 mL). Après conversion totale de l' α -aminonitrile le milieu réactionnel est hydrolysé par addition de NaHCO_3 , et la phase organique est extraite avec CH_2Cl_2 , séchée sur Na_2SO_4 puis concentrée sous vide. Après chromatographie sur gel de silice (EssG/AcOEt : 80/20), 206 mg (71%) de l'énamine **111** sont obtenus purs.



111

Huile jaune

$[\alpha]_D = +41.2$ ($c = 0.7$, CHCl_3).

RMN ^1H : 0.83 (t, $^3J_{\text{HH}} = 7.2$, H_7), 0.86 (d, $^3J_{\text{HH}} = 6.7$, CH_3), 1.23 (m, 2H, H_6), 1.47 (m, 2H, H_5), 2.28 (dt, $^3J_{\text{HF}} = 22.4$, $^3J_{\text{HH}} = 7.2$, H_4), 2.49 (s, 3H, NCH_3), 2.78 (qd, $^3J_{\text{HH}} = 6.7$, 3.7, $\text{H}_{1'}$), 4.73 (q, $^3J_{\text{HH}} = 3.7$, $\text{H}_{2'}$), 7.0-7.4 (m, 5H, Ar).

RMN ^{13}C : 10.6 (CH_3), 13.5 (CH_2), 22.1 (CH_2), 27.1 (CH_2), 27.5 (d, $^2J_{\text{CF}} = 21.6$, CH_2CF), 39.6 (NCH_3), 64.5 (CH), 72.8 (CH), 108.1 (d, $^2J_{\text{CF}} = 31.2$, CCF), 112.2 (CN), 125.7 (Ar), 127.2 (Ar), 128.1 (Ar), 141.4 (C, Ar), 174.0 (d, $J_{\text{CF}} = 276.6$, CF).

RMN ^{19}F : -99.1 (t, $^3J_{\text{HF}} = 22.4$).

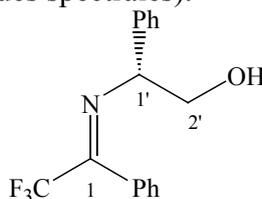
SMCG : 291 (M^+), 270, 183 (100), 106, 77.

IR : 3491, 2960, 2934, 2221, 1676, 1453.

Réaction de déhydrocyanation avec nBuMgBr

Sous atmosphère d'argon, à une solution de nBuMgBr (2.0 mL, 3.0 mmol) préparée dans du THF (5 mL) refroidie à -78°C , est additionnée via une canule une solution froide de l' α -aminonitrile **91a** (0.32 g, 1.0 mmol) dans du THF (3 mL). Après conversion totale de l' α -aminonitrile le milieu réactionnel est hydrolysé par addition de NaHCO_3 , et la phase organique est extraite avec CH_2Cl_2 , séchée sur Na_2SO_4 puis concentrée sous vide. 0.74 g (84%) de l'imine **29** sont obtenus. (p 202 pour les caractéristiques spectrales)

A partir de l' α -aminonitrile **91a** (0.32 g, 1.0 mmol). 0.70 g (80%) de l'imine **29** sont obtenus. (p 202 pour les caractéristiques spectrales).

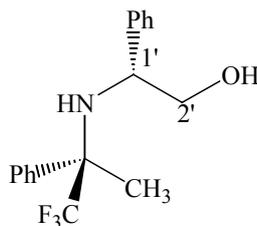


29

Réaction avec les organolithiens

Sous atmosphère d'argon, à une solution de MeLi (3 mL, 3.3 mmol) dans du THF (5 mL) refroidie à -78°C , est additionnée via une canule une solution froide de l' α -aminonitrile **91a** (0.38 g, 1.1 mmol). Après conversion totale de l' α -aminonitrile le milieu réactionnel est hydrolysé par addition de NaHCO_3 , et la phase organique est extraite avec du CH_2Cl_2 , séchée sur Na_2SO_4 puis concentrée sous vide. Après chromatographie sur gel de silice (EssG/AcOEt : 85/15), 130 mg (42%) de l'amine **112a** et 86 mg (28%) l'amine **112b** sont obtenus purs.

(1*R*,1'*R*)- 1-phényl-*N*-(2-hydroxy-1-phényléthyl)-2,2,2-trifluoroisopropylamine (112a)



112a

Huile jaune

$[\alpha]_D = -136.6$ ($c = 0.6$, CHCl_3).

RMN ^1H : 1.27 (s, 3H, CH_3), 2.06 (br, 2H, NH, OH), 3.40 (dd, $^2J_{\text{HH}} = 11.1$, $^3J_{\text{HH}} = 8.7$, H_2'), 3.48 (dd, $^2J_{\text{HH}} = 11.1$, $^3J_{\text{HH}} = 4.6$, H_2'), 3.54 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 8.7$, 4.6, H_1'), 7.15 (m, 5H, Ar), 7.23 (m, 3H, Ar), 7.5 (m, 2H, Ar).

RMN ^{13}C : 21.2 (CH_3), 58.7 (CH), 63.4 (q, $^2J_{\text{CF}} = 25.4$, CCF_3), 67.6 (CH_2), 126.2 (q, $J_{\text{CF}} = 281.4$, CF_3), 127.0 (Ar), 127.4 (Ar), 128.1 (Ar), 128.3 (Ar), 128.4 (Ar), 128.5 (Ar), 137.3 (C, Ar), 148.7 (C,Ar).

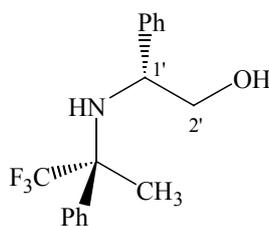
RMN ^{19}F : -78.9 (s).

SMCG : 320 (M⁺), 278, 208, 120, 103, 91 (100), 77.

IR : 3356, 3062, 3028, 2928, 1494, 1447, 1154.

AE : $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{NO}$	Calculée	C : 66.01%	H : 5.87%	N : 4.53%
	Trouvée	C : 66.46%	H : 6.19%	N : 4.29%

(1*S*,1'*R*)- 1-phényl-*N*-(2-hydroxy-1-phényléthyl)-2,2,2-trifluoroisopropylamine (112b)



112b

Huile jaune

$[\alpha]_D = -28.1$ ($c = 0.3$, CHCl_3).

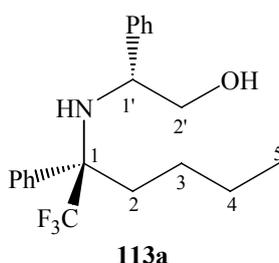
RMN ^1H : 1.56 (s, 3H, CH_3), 2.26 (br, 2H, NH, OH), 3.44 (dd, $^2J_{\text{HH}} = 10.9$, $^3J_{\text{HH}} = 7.4$, H_2'), 3.87 (dd, $^2J_{\text{HH}} = 10.9$, $^3J_{\text{HH}} = 5.1$, H_2'), 3.87 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 7.4$, 5.1, H_1'), 7.10 (m, 2H, Ar), 7.20 (m, 6H, Ar), 7.40 (m, 2H, Ar).

RMN ^{13}C : 20.8 (CH_3), 59.0 (CH), 62.8 (q, $^2J_{\text{CF}} = 25.8$, CCF_3), 67.4 (CH_2), 126.8 (Ar), 127.0 8 (q, $J_{\text{CF}} = 286.9$, CF_3), 127.2 (Ar), 127.3 (Ar), 128.1 (2xAr), 128.5 (Ar), 138.7 (C, Ar), 142.3 (C,Ar).

RMN ^{19}F : -76.7 (s).

Sous atmosphère d'argon, à une solution de *n*BuLi (0.6 mL, 1.5 mmol) dans du THF (5 mL) refroidie à -78°C , est additionnée via une canule une solution froide de l' α -aminonitrile **92a** (0.16 g, 0.5 mmol). Après conversion totale de l' α -aminonitrile le milieu réactionnel est hydrolysé par addition de NaHCO_3 , et la phase organique est extraite avec du CH_2Cl_2 , séchée sur Na_2SO_4 puis concentrée sous vide. Après chromatographie sur gel de silice (EssG/AcOEt : 90/10), 82 mg (47%) de l'amine **113a** et 67 mg (38%) de l'amine **113b** sont obtenus purs.

(1*R*,1'*R*)- 1-phényl-*N*-(2-hydroxy-1-phényléthyl)-1-trifluorométhylpentylamine (113a)



Huile jaune

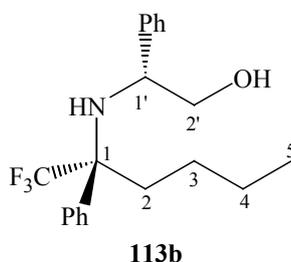
$[\alpha]_D = -53.6$ ($c = 0.9$, CHCl_3).

RMN ^1H : 0.69 (t, $^3J_{\text{HH}} = 6.7$, H_5), 0.6-0.9 (m, 2H, CH_2), 1.1-1.3 (m, 2H, CH_2), 1.7-1.9 (m, 2H, CH_2), 2.20 (br, 2H, NH, OH), 3.4-3.6 (m, 2H, H_2'), 3.74 (t, $^3J_{\text{HH}} = 5.7$, H_1'), 7.0-7.5 (m, 10H, Ar).

RMN ^{13}C : 13.8 (CH_3), 22.9 (CH_2), 25.1 (CH_2), 35.2 (CH_2), 58.2 (CH), 66.3 (q, $^2J_{\text{CF}} = 24.3$, CCF_3), 67.2 (CH_2), 126.9 (Ar), 127.0 (Ar), 127.3 (Ar), 127.4 (q, $J_{\text{CF}} = 289.1$, CF_3), 127.8 (Ar), 127.9 (Ar), 128.4 (Ar), 136.9 (C, Ar), 142.7 (C,Ar).

RMN ^{19}F : -71.6 (s).

(1*S*,1'*R*)- 1-phényl-*N*-(2-hydroxy-1-phényléthyl)-1-trifluorométhylpentylamine (113b)



Huile jaune

$[\alpha]_D = -33.3$ ($c = 1.4$, CHCl_3).

RMN ^1H : 0.48 (t, $^3J_{\text{HH}} = 5.4$, H_5), 0.6-0.9 (m, 2H, CH_2), 1.1-1.3 (m, 2H, CH_2), 1.7-1.9 (m, 2H, CH_2), 2.29 (br, 2H, NH, OH), 3.51 (dd, $^2J_{\text{HH}} = 7.3$, $^3J_{\text{HH}} = 5.8$, H_2'), 3.63 (dd, $^2J_{\text{HH}} = 7.3$, $^3J_{\text{HH}} = 6.9$, H_2'), 4.25 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 6.9$, 5.8, H_1'), 7.1-7.5 (m, 10H, Ar).

RMN ^{13}C : 13.6 (CH_3), 22.6 (CH_2), 25.1 (CH_2), 33.2 (CH_2), 58.5 (CH), 65.8 (q, $^2J_{\text{CF}} = 23.9$, CCF_3), 67.6 (CH_2), 127.0 (Ar), 127.3 (Ar), 127.4 (q, $J_{\text{CF}} = 290.0$, CF_3), 127.4 (Ar), 127.8 (Ar), 128.1 (Ar), 128.3 (Ar), 137.8 (C, Ar), 142.5 (C,Ar).

RMN ^{19}F : -71.9 (s).

SMCG : 352 (M+1), 320, 242, 174 (100), 91, 77.

IR : 3364, 3062, 3028, 2959, 1494, 1454, 1245.

AE : $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{F}_3\text{NO}$	Calculée	C : 68.34%	H : 6.88%	N : 3.99%
	Trouvée	C : 68.07%	H : 7.08%	N : 3.78%

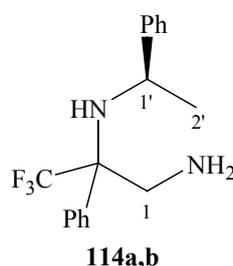
Synthèse de 1,2-diamines et d'aminodiols trifluorométhylés

Synthèse des diamines

Mode opératoire général pour la réduction du nitrile

A une solution des α -aminonitriles **78a,b** (0.45 g, 1.5 mmol) dans de l'éther (40 mL) est additionné à 0°C LiAlH₄ (0.24 g, 6.0 mmol). Après 24 heures d'agitation, le milieu réactionnel est hydrolysé par ajout d'eau (0.2 ml/ 1.0 mmol), d'une solution à 15% de KOH (0.2 mL/ 1.0 mmol) et encore de l'eau (0.4 mL/ 1.0 mmol). Le précipité obtenu est filtré sur Célite[®], puis le filtrat est séché sur Na₂SO₄, filtré puis concentré sous vide. 398 mg (86%) d'un mélange des deux diastéréoisomères **114a/114b** (50/50) sont obtenus.

2-phényl-2N-(1-phényléthyl)-3,3,3-trifluoropropane-1,2-diamine (**114a**) et (**114b**)



Un diastéréoisomère :

RMN ¹H : 1.40 (d, ³J_{HH} = 6.7, H_{2'}), 2.60 (d, ²J_{HH} = 14.1, H₁), 3.23 (d, ²J_{HH} = 14.1, H₁), 3.77 (q, ³J_{HH} = 6.7, H_{1'}), 7.1-7.5 (m, 10H, Ar).

RMN ¹³C : 26.3 (CH₃), 47.0 (CH₂NH₂), 52.5 (CH), 67.4 (q, ²J_{CF} = 22.6, CCF₃), 126.0 (Ar), 126.5 (Ar), 126.8 (Ar), 127.3 (q, J_{CF} = 289.9, CF₃), 127.5 (Ar), 128.1 (Ar), 128.3 (Ar), 135.8 (C, Ar), 147.8 (C, Ar).

RMN ¹⁹F : -70.6 (s).

SMCG : 309 (M+1), 278, 259, 239, 205, 174, 120, 104 (100), 77.

I.R : 3355, 3062, 3028, 2968, 1493, 1450, 1148.

Autre diastéréoisomère :

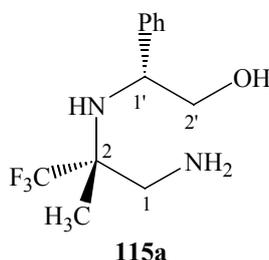
RMN ¹H : 1.36 (d, ³J_{HH} = 6.7, H_{2'}), 3.05 (d, ²J_{HH} = 14.3, H₁), 3.29 (d, ²J_{HH} = 14.3, H₁), 4.17 (q, ³J_{HH} = 6.7, H_{1'}), 7.1-7.5 (m, 10H, Ar).

RMN ¹³C : 26.7 (CH₃), 45.5 (CH₂NH₂), 52.7 (CH), 67.4 (q, ²J_{CF} = 22.6, CCF₃), 126.0 (Ar), 126.7 (Ar), 127.4 (q, J_{CF} = 291.5, CF₃), 127.5 (Ar), 128.0 (Ar), 128.3 (Ar), 128.5 (Ar), 137.0 (C, Ar), 147.2 (C, Ar).

RMN ¹⁹F : -70.3 (s).

(2*R*,1'*R*)-2*N*-(2-hydroxy-1-phényléthyl)-2-trifluorométhylpropane-1,2-diamine (**115a**)

A partir de l' α -aminonitrile **80a** (0.26 g, 1.0 mmol), après recristallisation dans le pentane, 0.24 g (92%) du composé **115a** sont obtenus purs.



Solide blanc

$P_f = 61-62^\circ\text{C}$

$[\alpha]_D = -81.7$ ($c = 0.8$, CHCl_3).

RMN ^1H : 0.98 (s, 3H, CH_3), 2.68 (d, $^2J_{\text{HH}} = 14.1$, H_1), 2.83 (d, $^2J_{\text{HH}} = 14.1$, H_1), 3.35 (dd, $^2J_{\text{HH}} = 10.5$, $^3J_{\text{HH}} = 9.0$, H_2'), 3.56 (dd, $^2J_{\text{HH}} = 10.5$, $^3J_{\text{HH}} = 3.5$, H_2'), 3.92 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 9.0$, 3.5 , H_1'), 7.1-7.5 (m, 5H, Ar).

RMN ^{13}C : 17.8 (CH_3), 43.6 (CH_2NH_2), 58.2 (CH), 60.2 (q, $^2J_{\text{CF}} = 23.4$, CCF_3), 67.5 (CH_2), 126.7 (Ar), 127.1 (Ar), 127.4 (q, $J_{\text{CF}} = 286.8$, CF_3), 129.7 (Ar), 142.6 (C, Ar).

RMN ^{19}F : -77.4 (s).

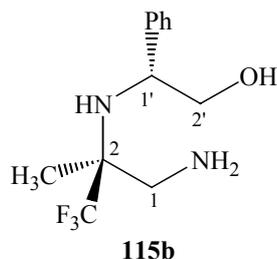
SMCG : 263 (M+1), 231 (100), 200, 153, 121, 112, 103, 77.

I.R : 3376, 3303, 3029, 2885, 1461, 1160.

AE : $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}$	Calculée	C : 54.61%	H : 5.54%	N : 4.81%
	Trouvée	C : 54.24%	H : 5.37%	N : 4.78%

(2*S*,1'*R*)-2*N*-(2-hydroxy-1-phényléthyl)-2-trifluorométhylpropane-1,2-diamine (**115b**)

A partir de l' α -aminonitrile **80b** (0.26 g, 1.0 mmol), après recristallisation dans le pentane, 0.26 mg (98%) du composé **115b** sont obtenus purs.



Solide blanc

$P_f = 64-66^\circ\text{C}$

$[\alpha]_D = -25.9$ ($c = 0.3$, CHCl_3).

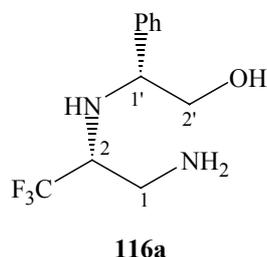
RMN ^1H : 1.08 (s, 3H, CH_3), 2.60 (d, $^2J_{\text{HH}} = 13.3$, CH_2NH_2), 2.95 (d, $^2J_{\text{HH}} = 13.3$, CH_2NH_2), 3.39 (dd, $^2J_{\text{HH}} = 10.8$, $^3J_{\text{HH}} = 9.4$, H_2'), 3.61 (dd, $^2J_{\text{HH}} = 10.8$, $^3J_{\text{HH}} = 4.3$, H_2'), 4.07 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 9.4$, 4.3 , H_1'), 7.1-7.4 (m, 5H, Ar).

RMN ^{13}C : 17.4 (CH_3), 44.9 (CH_2NH_2), 59.1 (CH), 59.9 (q, $^2J_{\text{CF}} = 23.6$, CCF_3), 67.9 (CH_2), 126.6 (Ar), 127.3 (Ar), 127.7 (q, $J_{\text{CF}} = 288.0$, CF_3), 129.5 (Ar), 142.6 (C, Ar).

RMN ^{19}F : -77.8 (s).

(2*R*,1'*R*)-2*N*-(2-hydroxy-1-phényléthyl)-3,3,3-trifluoropropane-1,2-diamine (**116a**)

A partir de l' α -aminonitrile **84a** (0.24 g, 1.0 mmol), après recristallisation dans le pentane, 198 mg (80%) du composé **116a** sont obtenus purs.



Solide blanc

$P_f = 95-96^\circ\text{C}$

$[\alpha]_D = -38.7$ ($c = 1.1$, CHCl_3).

RMN ^1H : 2.84 (dd, $^2J_{\text{HH}} = 13.2$, $^3J_{\text{HH}} = 7.6$, H_1), 3.09 (dd, $^2J_{\text{HH}} = 13.2$, $^3J_{\text{HH}} = 4.2$, H_1), 3.25 (qdd, $^3J_{\text{HF}} = 8.1$, $^3J_{\text{HH}} = 7.6$, 4.2 , H_1), 3.68 (dd, $^2J_{\text{HH}} = 11.3$, $^3J_{\text{HH}} = 7.8$, H_2), 3.80 (dd, $^2J_{\text{HH}} = 11.3$, $^3J_{\text{HH}} = 3.8$, H_2), 4.00 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 7.8$, 3.8 , CHPh), 7.2-7.5 (m, 5H, Ar).

RMN ^{13}C : 38.9 (CH_2NH_2), 58.6 (q, $^2J_{\text{CF}} = 26.5$, CCF_3), 62.6 (CH), 67.1 (CH_2), 126.1 (q, $J_{\text{CF}} = 282.7$, CF_3), 127.3 (Ar), 127.6 (Ar), 128.4 (Ar), 140.2 (C, Ar).

RMN ^{19}F : -75.4 (d, $^3J_{\text{HF}} = 8.1$).

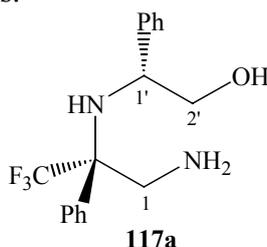
SMCG : 248 (M⁺), 217, 189, 168 (100), 121, 77.

I.R. : 3625, 3344, 3010, 2930, 1454, 1219.

AE : $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}$	Calculée	C : 53.22%	H : 6.09%	N : 11.28%
	Trouvée	C : 53.48%	H : 6.27%	N : 11.18%

(2R,1'R)-2N-(2-hydroxy-1-phényléthyl)-2-phényl-3,3,3-trifluoropropane-1,2-diamine (117a)

A partir de l' α -aminonitrile **91a** (0.32 g, 1.0 mmol), 233 mg (72%) du diaminoalcool **117a** sont obtenus purs.



Huile visqueuse jaune

$[\alpha]_D = -11.5$ ($c = 0.9$, CHCl_3).

RMN ^1H : 2.30 (br, 4H, NH_2 , OH, NH), 3.32 (d, $^2J_{\text{HH}} = 14.0$, H_1), 3.45 (d, $^2J_{\text{HH}} = 14.0$, H_1), 3.49 (dd, $^2J_{\text{HH}} = 11.0$, $^3J_{\text{HH}} = 9.0$, H_2), 3.62 (dd, $^2J_{\text{HH}} = 11.0$, $^3J_{\text{HH}} = 3.5$, H_2), 4.05 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 9.0$, 3.5 , H_1), 7.1-7.5 (m, 10H, Ar).

RMN ^{13}C : 40.7 (CH_2NH_2), 58.7 (CH), 66.1 (q, $^2J_{\text{CF}} = 23.5$, CCF_3), 67.9 (CH_2OH), 126.1 (q, $J_{\text{CF}} = 287.8$, CF_3), 126.8 (Ar), 126.9 (Ar), 127.8 (Ar), 128.0 (Ar), 128.4 (Ar), 128.5 (Ar), 135.6 (C, Ar), 142.4 (C, Ar).

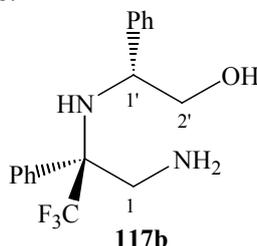
RMN ^{19}F : -73.5 (s).

SMCG : 324 (M⁺), 304, 293 (100), 274, 243, 173, 121, 77.

I.R. : 3363, 3023, 2927, 1454, 1148, 702.

(2*S*,1'*R*)-2-phényl-3,3,3-trifluoro-*N*-(2-hydroxy-1-phényléthyl)-propane-1,2-diamine (117b)

A partir de l' α -aminonitrile **91b** (0.4 g, 1.25 mmol), 304 mg (75%) du diaminoalcool **117b** sont obtenus purs.



Huile visqueuse jaune

$[\alpha]_D = -64.2$ ($c = 2.0$, CHCl_3).

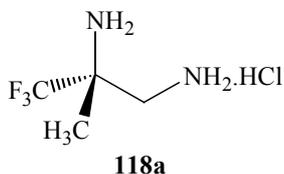
RMN ^1H : 2.30 (br, 4H, NH_2 , OH, NH), 3.22 (d, $^2J_{\text{HH}} = 14.0$, H_1), 3.48 (d, $^2J_{\text{HH}} = 14.0$, H_1), 3.49 (dd, $^2J_{\text{HH}} = 9.7$, $^3J_{\text{HH}} = 7.0$, H_2'), 3.52 (dd, $^2J_{\text{HH}} = 9.7$, $^3J_{\text{HH}} = 3.5$, H_2'), 3.72 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 7.0$, 3.5, H_1'), 7.0-7.4 (m, 10H, Ar).

RMN ^{13}C : 43.5 (CH_2NH_2), 58.9 (CH), 66.3 (q, $^2J_{\text{CF}} = 22.5$, CCF_3), 67.7 (CH_2OH), 126.7 (q, $J_{\text{CF}} = 289.0$, CF_3), 126.8 (Ar), 127.0 (Ar), 127.9 (Ar), 128.0 (Ar), 128.1 (Ar), 128.2 (Ar), 135.4 (C, Ar), 142.8 (C, Ar).

RMN ^{19}F : -72.7 (s).

(2*R*)-2-trifluorométhylpropane-1,2-diamine (118a)

A une solution du diaminoalcool **115a** (0.24 g, 0.92 mmol) dans 10 mL d'un mélange $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (2 : 1) est additionné à 0°C du tétraacétate de plomb $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ (0.56 g, 1.4 mmol). Le milieu réactionnel est agité durant 20 minutes à 0°C , puis 10 mL d'une solution tampon ($\text{pH}=7$) sont versés. Le mélange est laissé agité pendant 30 minutes à température ambiante, puis est filtré sur Célite[®]. La phase organique est extraite avec CH_2Cl_2 , séchée sur Na_2SO_4 et concentrée sous vide. Le brut est repris par 5 mL d'une solution de HCl (3M) et 5 mL de Et_2O . Après une nuit d'agitation, la phase aqueuse est alors extraite, puis concentrée sous vide. 145 mg (75%) du chlorhydrate de diamine **118a** sont obtenus purs



Solide blanc.

$[\alpha]_D = -3.1$ ($c = 0.5$, HCl 1N).

RMN ^1H (D_2O) : 1.87 (s, 3H, CH_3), 3.72 (d, $^2J_{\text{HH}} = 14.6$, CH_2), 3.84 (d, $^2J_{\text{HH}} = 14.6$, CH_2)

RMN ^{13}C (D_2O) : 16.6 (CH_3), 41.7 (CH_2), 57.5 (q, $^2J_{\text{CF}} = 30.1$, CCF_3), 122.6 (q, $J_{\text{CF}} = 284.2$, CF_3).

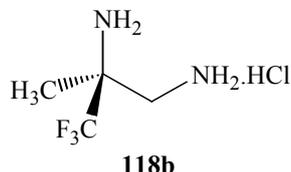
RMN ^{19}F (D_2O) : -77.9 (s).

SMCG : 180 (M - Cl)

I.R. : 3425, 2924, 1621, 1192.

(2S)-2-trifluorométhylpropane-1,2-diamine (118b)

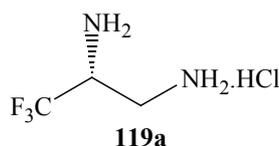
A partir du diaminoalcool **115b** (0.26 g, 0.98 mmol), 123 mg (60%) du chlorhydrate de diamine **118b** sont obtenus purs



$[\alpha]_D = +3.2$ (c = 1.0, HCl 1N).
caractéristiques spectrales identiques à **118a**

(2R)-3,3,3-trifluoropropane-1,2-diamine (119a)

A partir du diaminoalcool **116a** (198 mg, 0.8 mmol), 93 mg (71%) du chlorhydrate de diamine **119a** sont obtenus purs.

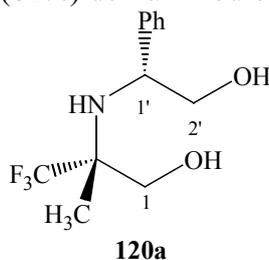


Solide orangé.

$[\alpha]_D = +1.2$ (c = 1.1, HCl 1N).
RMN ^1H (D_2O) : 3.81 (dd, $^2J_{\text{HH}} = 14.6$, $^3J_{\text{HH}} = 5.9$, CH_2), 3.94 (dd, $^2J_{\text{HH}} = 14.6$, $^3J_{\text{HH}} = 6.5$, CH_2), 4.86 (ddq, $^3J_{\text{HH}} = 6.5$, 5.9 , $^3J_{\text{HF}} = 6.3$, CH).
RMN ^{13}C (D_2O) : 36.8 (CH_2), 50.7 (q, $^2J_{\text{CF}} = 32.8$, CH), 123.3 (q, $J_{\text{CF}} = 281.0$, CF_3).
RMN ^{19}F (D_2O) : -72.8 (d, $^3J_{\text{HF}} = 6.3$).
SMCG : 129 (M-Cl)
I.R : 3483, 2952, 1581, 1216, 1184.

(2R,1'R)-2-(2-hydroxy-1-phényléthylamino)-2-trifluorométhylpropanol (120a)

A une solution de diaminoalcool **115a** (0.26 g, 1.0 mmol) dans 5 mL de HCl (10M) au reflux, est additionné du nitrite de sodium (138 mg, 2.0 mmol). Après 2h00 de reflux, le milieu réactionnel est laissé en agitation pendant une nuit. La phase organique est extraite avec Et_2O , séchée sur Na_2SO_4 et concentrée sous vide. Après une chromatographie sur plaque de silice (Essg/AcOEt : 75/25), 214 mg (82%) de l'aminodiol **120a** sont obtenus purs.



Solide blanc
 $P_f = 87-88^\circ\text{C}$

$[\alpha]_D = -41.2$ ($c = 0.8$, CHCl_3).

RMN ^1H : 1.19 (s, 3H, CH_3), 3.38 (dd, $^2J_{\text{HH}} = 10.9$, $^3J_{\text{HH}} = 8.6$, H_2'), 3.52 (s, 2H, H_1), 3.56 (dd, $^2J_{\text{HH}} = 10.9$, $^3J_{\text{HH}} = 4.6$, H_2'), 3.96 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 8.6$, 4.6, H_1'), 7.1-7.4 (m, 5H, Ar).

RMN ^{13}C : 18.3 (CH_3), 47.2 (CCH_2OH), 58.6 (CH), 60.5 (q, $^2J_{\text{CF}} = 25.3$, CCF_3), 67.7 (CH_2), 126.4 (q, $J_{\text{CF}} = 288.0$, CF_3), 126.8 (Ar), 127.6 (Ar), 128.5 (Ar), 141.5 (C, Ar).

RMN ^{19}F : -76.7 (s).

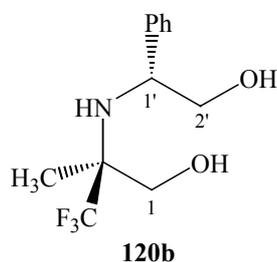
SMCG : 263 (M⁺), 248, 214 (100), 154, 103, 77.

I.R : 3607, 3360, 3018, 2924, 1445, 1150.

AE : $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{NO}_2$	Calculée	C : 54.75%	H : 6.13%	N : 5.32%
	Trouvée	C : 54.74%	H : 5.90%	N : 5.21%

(2*S*,1'*R*)-2-(2-hydroxy-1-phényléthylamino)-2-trifluorométhylpropanol (**120b**)

A une solution de diaminoalcool **115b** (0.26 g, 1.0 mmol), Après une chromatographie sur plaque de silice (Essg/AcOEt : 75/25), 193 mg (74%) de l'aminodiol **120b** sont obtenus purs.



Huile visqueuse :

$[\alpha]_D = -7.7$ ($c = 1.0$, CHCl_3).

RMN ^1H : 1.09 (s, 3H, CH_3), 3.31 (d, $^2J_{\text{HH}} = 11.8$, H_1), 3.57 (d, $^2J_{\text{HH}} = 11.8$, H_1), 3.36 (dd, $^2J_{\text{HH}} = 11.0$, $^3J_{\text{HH}} = 9.0$, H_2'), 3.51 (dd, $^2J_{\text{HH}} = 11.0$, $^3J_{\text{HH}} = 4.5$, H_2'), 3.94 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 9.0$, 4.5, H_1'), 7.0-7.4 (m, 5H, Ar).

RMN ^{13}C : 17.6 (CH_3), 47.3 (CCH_2OH), 59.4 (CH), 60.6 (q, $^2J_{\text{CF}} = 25.3$, CCF_3), 67.1 (CH_2), 126.8 (Ar), 126.9 (q, $J_{\text{CF}} = 287.8$, CF_3), 127.8 (Ar), 128.6 (Ar), 140.9 (C, Ar).

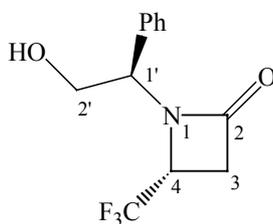
RMN ^{19}F : -76.7 (s).

Chapitre V : Synthèse de β -aminoacides et de β -aminocétones trifluorométhylés

Réaction de Reformatsky

(4*R*,1'*R*)-*N*-(2-hydroxy-1-phényléthyl)-4-trifluorométhylazétidin-2-one (121a)

Sous atmosphère d'argon, à une suspension de zinc (0.92 g, 15.0 mmol) à reflux dans du THF (10 mL), est additionnée lentement une solution d'oxazolidines **10a,b** (0.65 g, 3.0 mmol) et de bromoacétate d'éthyle (1.2 mL, 10.5 mmol) dans 1.5 mL de THF anhydre. Après trois heures de reflux, le milieu réactionnel est refroidi, puis hydrolysé en le versant dans un bêcher rempli d'une solution saturée de NH_4Cl . La phase organique est extraite 4 fois par CH_2Cl_2 , séchée sur Na_2SO_4 , filtrée et concentrée sous vide. Après chromatographie sur gel de silice (EssG/AcOEt : 70/30), 160 mg (17%) du diastéréoisomère **121a** et 225 mg (25%) d'un mélange des deux diastéréoisomères **121a/121b** (55/45) sont obtenus.



121a

Solide jaunâtre.

Pf = 82-86°C.

$[\alpha]_D$: +68.0 (c = 0.6, CHCl_3)

RMN ^1H : 2.87 (m, 1H, OH), 3.02 (dd, $^2J_{\text{HH}} = 15.1$, $^3J_{\text{HH}} = 2.4$, H_3), 3.19 (dd, $^2J_{\text{HH}} = 15.1$, $^3J_{\text{HH}} = 5.5$, H_3), 3.8-4.0 (m, 2H, H_4 , H_2), 4.2 (m, 1H, H_2), 4.58 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 8.9$, 4,6, $\text{H}_{1'}$), 7.2-7.4 (m, 5H, Ar).

RMN ^{13}C : 37.3 (s, CH_2), 52.4 (q, $^2J_{\text{CF}} = 35.4$, CHCF_3), 63.3 (s, CH_2), 63.5 (s, CH), 123.9 (q, $^3J_{\text{CF}} = 280.0$, CF_3), 127.3 (Ar), 128.1 (Ar), 128.6 (Ar), 135.8 (C,Ar), 166.7 (C=O).

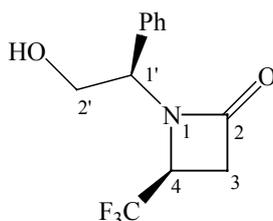
I.R : 3439, 3032, 2945, 1750, 1138.

RMN ^{19}F : -75.6 (d, $^3J_{\text{HF}} = 5.4$).

CGSM : 259 (M⁺), 241, 224, 228 (100), 186, 104, 77.

A.E : $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{NO}_2$	Calculée	C : 55.60%	H : 4.67%	N : 5.40%
	Trouvée	C : 55.93%	H : 4.83%	N : 5.36%

(4*S*,1'*R*)-*N*-(2-hydroxy-1-phényléthyl)-4-trifluorométhylazétidin-2-one (121b)



121b

RMN ¹H : 2.90 (dd, ²J_{HH} = 15.2, ³J_{HH} = 2.3, H₃), 3.08 (dd, ²J_{HH} = 15.2, ³J_{HH} = 5.5, H₃), 3.63 (ddq, ²J_{HH} = ³J_{HH} = 5.5, ³J_{HH} = 2.3, H₄), 3.80 (dd, ²J_{HH} = 8.6, ³J_{HH} = 3.9, H₂), 4.04 (dd, ²J_{HH} = 8.6, ³J_{HH} = 7.9, H₂), 4.31 (dd, ³J_{HH} = 7.9, 3.1, H_{1'}), 7.2-7.5 (m, 5H, Ar).
 RMN ¹³C : 36.9 (s, CH₂), 49.1 (q, ²J_{CF} = 34.9, CHCF₃), 64.3 (s, CH₂), 64.5 (s, CH), 124.1 (q, ³J_{CF} = 279.4, CF₃), 126.3 (Ar), 128.5 (Ar), 128.9 (Ar), 135.0 (C,Ar), 166.5 (C=O).
 RMN ¹⁹F : -75.2 (d, ³J_{HF} = 5.5).

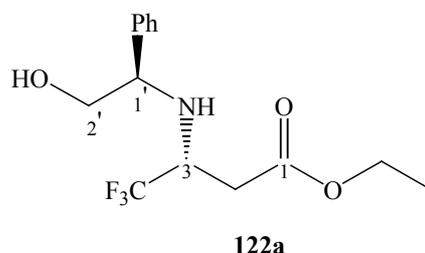
(3*R*,1'*R*)-4,4,4-trifluoro-3-(2-hydroxy-1-phényléthylamino)-butanoate d'éthyle (**122a**)

Ethanololyse de l'azétidinone **121a** :

Sous atmosphère d'argon, l'azétidinone **121a** (0.26 g, 1.0 éq.) est mélangée avec une solution d'éthanol acidifié avec du HCl sec (5 mL). Après 48 heures d'agitation à température ambiante, le mélange est neutralisé dans un bêcher contenant une solution saturée de NaHCO₃. La phase organique est extraite 4 fois par du CH₂Cl₂, séchée sur Na₂SO₄, filtrée et concentré sous vide. Après chromatographie sur gel de silice (EssG/AcOEt : 85/15), 245 mg (80%) de l'ainoester **122a** sont obtenus purs.

Réaction de type Mannich :

Sous atmosphère d'argon, à un mélange d'oxazolidine **10a,b** (0.860 g, 4 mmol) dans du propionitrile (10 mL), sont additionnés le 1-triméthylsilyloxy-1-éthoxyéthène (1.61 g, 12 mmol) puis BF₃Et₂O (1,45 mL, 12 mmol). Le milieu réactionnel est porté à reflux pendant 1H30, et il est hydrolysé en le versant dans un bêcher rempli de NaHCO₃. La phase organique est extraite 4 fois par CH₂Cl₂, séchée sur Na₂SO₄, filtrée et concentrée sous vide. Après chromatographie sur gel de silice (EssG/AcOEt : 85/15), 748 mg (84%) du diastéréoisomère **122a** et 142 mg (16%) du diastéréoisomère **122b** sont obtenus purs.



Huile jaune.

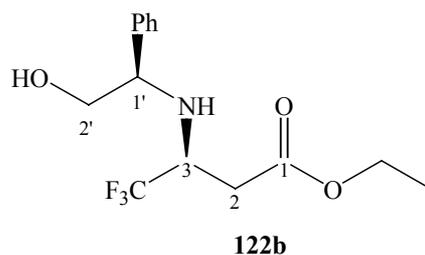
[α]_D : -15.9 (c = 0.96, CHCl₃)

RMN ¹H : 1.27 (t, ³J_{HH} = 7.3, CH₃), 2.53 (dd, ²J_{HH} = 16.2, ³J_{HH} = 8.4, H₂), 2.73 (dd, ²J_{HH} = 16.2, ³J_{HH} = 4.4, H₂), 3.57 (dd, ²J_{HH} = 11.0, ³J_{HH} = 8.2, H₂), 3.70 (ddq, ³J_{HH} = 8.2, 4.4, ³J_{HF} = 8.1, H₃), 3.72 (dd, ²J_{HH} = 11.0, ³J_{HH} = 3.4, H₂), 4.00 (dd, ³J_{HH} = 8.2, 3.4, H_{1'}), 4.18 (q, ³J_{HH} = 7.3, CH₂CH₃), 7.2-7.4 (m, 5H, Ar).

RMN ¹³C : 13.9 (s, CH₃), 34.5 (s, CH₂), 54.7 (q, ²J_{CF} = 28.5, CHCF₃), 61.3 (s, CH₂), 62.3 (s, CH), 67.1 (s, CH₂), 125.9 (q, J_{CF} = 283.5, CF₃), 127.3 (Ar), 127.8 (Ar), 128.5 (Ar), 140.0 (C, Ar), 170.9 (C=O).

RMN ¹⁹F : -75.5 (d, ³J_{HF} = 8.1).

(3*S*,1'*R*)-4,4,4-trifluoro-3-(2-hydroxy-1-phényléthylamino)-butanoate d'éthyle (122b)



Huile jaune.

$[\alpha]_D$: -22.0 (c = 0.72, CHCl₃)

RMN ¹H : 1.18 (t, ³J_{HH} = 7.3, CH₃), 2.40 (dd, ²J_{HH} = 14.9, ³J_{HH} = 9.2, H₂), 2.60 (dd, ²J_{HH} = 14.9, ³J_{HH} = 4.2, H₂), 3.52 (dq, ³J_{HH} = 9.2, ³J_{HF} = 8.1, ³J_{HH} = 4.2, H₃), 3.54 (dd, ²J_{HH} = 11.4, ³J_{HH} = 10.3, H₂'), 3.68 (dd, ²J_{HH} = 11.4, ³J_{HH} = 3.8, H₂'), 4.10 (dd, ³J_{HH} = 10.3, 3.8, H₁'), 4.11 (q, ³J_{HH} = 7.3, CH₂), 7.2-7.4 (m, 5H, Ar).

RMN ¹³C : 13.9 (s, CH₃), 35.7 (s, CH₂), 53.9 (q, ²J_{CF} = 28.5, CHCF₃), 61.0 (s, CH₂), 62.7 (s, CH), 67.4 (s, CH₂), 125.6 (q, J_{CF} = 285.5, CF₃), 127.6 (Ar), 128.0 (Ar), 128.5 (Ar), 139.1 (C, Ar), 169.9 (C=O).

RMN ¹⁹F : -74.1 (d, ³J_{HF} = 8.1).

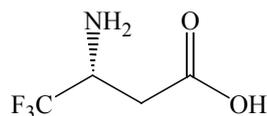
I.R. : 3345, 3064, 2984, 2938, 2875, 2735, 1735, 1268, 1127, 1026.

CGSM : 306 (M⁺), 274, 259, 201, 186, 104 (100).

A.E : C ₁₄ H ₁₈ F ₃ NO ₂	Calculée	C : 55.08%	H : 5.94%	N 4.59%
	Trouvée	C : 55.19%	H : 5.89%	N 4.48%

acide (*R*)-3-amino-4,4,4-trifluorobutanoïque :

A une solution d'aminoester **122a** (1.0 eq, 1mmol) dans 10 mL d'un mélange MeOH/CH₂Cl₂ (2 : 1) est additionné à 0°C du tétraacétate de plomb Pb(OAc)₄ (0.62 g, 1.4mmol). Le milieu réactionnel est agité durant 20 minutes à 0°C, puis une solution tampon de pH=7 (10 mL) est versée. Le mélange est laissé agité pendant 30 minutes à température ambiante, puis est filtré sur Célite. Le filtrat est extrait avec CH₂Cl₂, la phase organique est séchée sur Na₂SO₄ et concentrée sous vide. Le résidu est repris dans 5 mL de HCl (6N) et porté à reflux pendant 4 heures. La phase organique est extraite à l'ether et la phase aqueuse est évaporée sous vide pour donner le chlorhydrate de l'acide (*R*)-3-amino-4,4,4-trifluorobutanoïque. Ce chlorhydrate est dissous dans 10 mL d'oxyde de propylène et la solution est agitée pendant une heure à température ambiante, puis le mélange est concentré sous vide. L'aminoacide est recristallisé dans le méthanol pour donner l'acide (*R*)-3-amino-4,4,4-trifluorobutanoïque énantiopur.



Solide blanc

$[\alpha]_D$ = +26.6 (c = 0.5, HCl)

$[\alpha]_{D^{litt}}$ = +27.1 (c = 1.4, HCl)

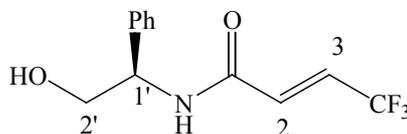
RMN ¹H (D₂O) : 2.48 (dd, ²J_{HH} = 16.0, ³J_{HH} = 4.4, H₂), 2.69 (dd, ²J_{HH} = 16.0, ³J_{HH} = 3.9, H₂), 4.05 (ddq, ³J_{HF} = 8.7, ³J_{HH} = 4.4, 3.9, H₃).

RMN ^{13}C (D_2O) : 37.2 (CH_2), 53.2 (q, $^2\text{J}_{\text{CF}} = 31.5$, CHCF_3), 121.5 (q, $\text{J}_{\text{CF}} = 280.1$, CF_3), 170.4 (CO_2H).
 RMN ^9F (D_2O) : -73.5 (d, $^3\text{J}_{\text{HF}} = 8.7$).

Réactions de type Mannich

(1'R)-N-(2-hydroxy-1-phényléthyl)-4,4,4-trifluorobut-2-énamide (127)

Sous atmosphère d'argon, à un mélange d'oxazolidine **10a,b** (0.430 g, 2.0 mmol) dans du propionitrile (10 mL), sont additionnés le 1-triméthylsilyloxy-1-éthoxyéthène (0.962 g, 6.0 mmol) puis TiCl_4 (0.66 mL, 6.0 mmol). Le milieu réactionnel est porté à reflux pendant 24 heures, et il est hydrolysé en le versant dans un bêcher empli de NaHCO_3 . La phase organique est extraite 4 fois par Et_2O , séchée sur Na_2SO_4 , filtrée et concentrée sous vide. Après chromatographie sur gel de silice (EssG/AcOEt : 90/10), 434 mg (48%) de l'énamide acrylique **127** sont obtenus.



127

huile visqueuse

RMN ^1H : 3.87 (dd, $^2\text{J}_{\text{HH}} = 11.5$, $^3\text{J}_{\text{HH}} = 5.8$, H_2'), 3.91 (dd, $^2\text{J}_{\text{HH}} = 11.5$, $^3\text{J}_{\text{HH}} = 5.2$, H_2'), 5.41 (ddd, $^3\text{J}_{\text{HH}} = 7.8$, 5.8, 5.2, H_1'), 6.54 (dq, $^3\text{J}_{\text{HH}} = 15.4$, $^4\text{J}_{\text{HF}} = 1.7$, H_2), 6.78 (dq, $^3\text{J}_{\text{HH}} = 15.4$, $^3\text{J}_{\text{HF}} = 6.0$, H_3), 7.2-7.5 (m, 5H, Ar).

RMN ^{13}C : 47.1 (CH_2), 54.0 (CH), 122.1 (q, $\text{J}_{\text{CF}} = 269.6$, CF_3), 126.6 (Ar), 128.5 (Ar), 129.0 (Ar), 129.5 (q, $^2\text{J}_{\text{CF}} = 36.4$, CHCF_3), 130.0 (q, $^3\text{J}_{\text{CF}} = 5.9$, CH), 137.5 (C, Ar), 162.0 (C=O).

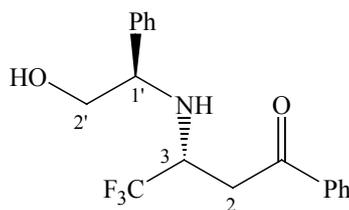
RMN ^{19}F : -75.4 (d, $^3\text{J}_{\text{HF}} = 7.6$).

SMCG : 452 (M+1), 382, 352, 298, 286, 242, 180, 91 (100), 57.

IR : 3348, 3066, 2986, 2930, 1745, 1710, 1478, 1377, 1246.

Sous atmosphère d'argon, à un mélange d'oxazolidines **10a,b** (1.0 g, 4.6 mmol) dans du CH_2Cl_2 (20 mL), est additionné l'éther d'énol silylé **128** (1.3 g, 6.9 mmol). Le milieu réactionnel est refroidi à -78°C , puis $\text{BF}_3\text{Et}_2\text{O}$ (0.9 mL, 6.9 mmol) est ajouté. Le mélange est laissé remonté à température ambiante, et après 24 heures, il est hydrolysé en le versant dans un bêcher empli de NaHCO_3 . La phase organique est extraite 4 fois par CH_2Cl_2 , séchée sur Na_2SO_4 , filtrée et concentrée sous vide. Après chromatographie sur gel de silice (EssG/AcOEt : 80/20), 1.03 g (66%) de l'aminocétone **131a** sont obtenus purs.

(3R,1'R)-4,4,4-trifluoro-3-(2-hydroxy-1-phényléthylamino)-1-phénylbutanone (131a)



131a

Huile incolore.

$[\alpha]_D$: -27.0 (c = 1.1, CHCl₃)

RMN ¹H : 1.78 (m, 2H), 3.24 (dd, ²J_{HH} = 12.5, ³J_{HH} = 2.0, H₂), 3.33 (d, ²J_{HH} = 12.5, H₂), 3.58 (dd, ²J_{HH} = 11.3, ³J_{HH} = 7.9, H₂'), 3.79 (dd, ²J_{HH} = 11.3, ³J_{HH} = 3.8, H₂'), 4.04 (qd, ³J_{HF} = 7.2, ³J_{HH} = 2.0, H₃), 4.07 (dd, ³J_{HH} = 7.9, 3.8, H₁'), 7.2-7.4 (m, 5H, Ar), 7.49 (dd, ³J_{HH} = 7.3, ⁴J_{HH} = 5.2, 2H, Ar), 7.62 (tt, ³J_{HH} = 5.2, ⁴J_{HH} = 1.2, 1H, Ar), 7.95 (td, ³J_{HH} = 7.3, ⁴J_{HH} = 1.2, 2H, Ar).

RMN ¹³C : 38.6 (s, CH₂), 54.0 (q, ²J_{CF} = 28.6, CHCF₃), 62.4 (s, CH), 67.0 (s, CH₂), 126.5 (q, ³J_{HH} = 274.7, CF₃), 127.3 (Ar), 127.7 (Ar), 128.2 (Ar), 128.6 (Ar), 128.8 (Ar), 133.9(Ar), 136.2 (Ar), 140.4 (Ar), 196.9 (C=O).

RMN ¹⁹F : -74.9 (d, ³J_{HF} = 7.2).

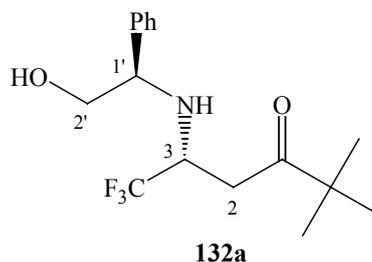
I.R : 3349, 3030, 2928, 2932, 1686, 1266.

CGSM : 338 (M+1), 320, 306, 225, 218, 200, 186 (100).

A.E : C ₁₈ H ₁₈ F ₃ NO ₂	Calculée	C : 64.09%	H : 5.38%	N : 4.15%
	Trouvée	C : 64.13%	H : 5.59%	N : 3.90%

(3*R*,1'*R*)-4,4,4-trifluoro-2-(2-hydroxy-1-phényléthylamino)-1-tertbutylbutanone (132a)

A partir des oxazolidines **10a,b** (1.0 g, 4.6 mmol) et de l'éther d'énol silylé **129** (1.6 g, 6.9 mmol), après chromatographie sur gel de silice (EssG/AcOEt : 85/15), 1.3 g (88%) de l'aminocétone **132a** sont obtenus purs.



Solide jaunâtre.

Pf : 58-60°C.

$[\alpha]_D$: -16.4 (c = 0.64, CHCl₃)

RMN ¹H : 1.18 (s, 9H, 3x CH₃), 2.73 (d, ²J_{HH} = 18.0, H₂), 2.83 (d, ²J_{HH} = 18.0, H₂), 3.58 (dd, ²J_{HH} = 10.9, ³J_{HH} = 7.6, H₂'), 3.78 (dd, ²J_{HH} = 10.9, ³J_{HH} = 3.5, H₂'), 3.86 (q, ³J_{HF} = 7.3, H₃), 4.03 (dd, ³J_{HH} = 7.6, 3.5, H₅), 7.2-7.4 (m, 5H, Ar).

RMN ¹³C : 26.1 (s, CH₃), 36.9 (s, CH₂), 44.5 (C⁴), 53.7 (q, ²J_{CF} = 30.0, CHCF₃), 62.3 (s, CH₂), 67.1 (s, CH), 126.6 (q, J_{CF} = 283.3, CF₃), 127.3 (Ar), 127.8 (Ar), 128.6 (Ar), 140.5 (C, Ar), 213.3 (C=O).

RMN ¹⁹F : -75.0 (d, ³J_{HF} = 7.3).

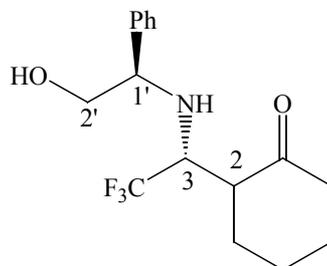
I.R : 3495, 3384, 3031, 2964, 2904, 1701, 1430, 1272, 1142.

CGSM : 318 (M+1), 286, 200, 104, 69, 57 (100).

A.E : C ₁₆ H ₂₂ F ₃ NO ₂	Calculée	C : 60.56%	H : 6.99%	N : 4.41%
	Trouvée	C : 60.64%	H : 7.11%	N : 4.43%

2-[2,2,2-trifluoro-1-(2-hydroxy-1-phényléthylamino)-éthyl]-cyclohexanone (**133a**) et (**133b**)

A partir des oxazolidines **10a,b** (0.5 g, 2.3 mmol) et de l'éther d'énol silylé **130** (1.2 g, 6.9 mmol), après chromatographie sur gel de silice (EssG/AcOEt : 80/20), 235 mg (32%) du diastéréoisomère **133a** et 200 mg (28%) du diastéréoisomère **133b** sont obtenus purs.



133a,b

Diastéréoisomère **133a**

Huile jaune.

$[\alpha]_D$: -16.5 (c = 1.04, CHCl₃)

RMN ¹H : 1.6-1.8 (m, 3H), 1.9-2.4 (m, 4H), 2.5-2.7 (m, 2H), 3.57 (dd, ²J_{HH} = 11.1, ³J_{HH} = 7.6, H_{2'}), 3.73 (dd, ²J_{HH} = 11.1, ³J_{HH} = 4.4, H_{2'}), 4.02 (dd, ³J_{HH} = 7.6, 4.4, H_{1'}), 4.06 (qd, ³J_{HF} = 7.6, ³J_{HH} = 1.5, H₃), 7.2-7.5 (m, 5H, Ar).

RMN ¹³C : 24.5 (s, CH₂), 26.7 (s, CH₂), 26.7 (s, CH₂), 41.8 (s, CH₂), 49.8 (s, CH), 53.8 (q, ²J_{CF} = 26.6, CHCF₃), 62.3 (s, CH), 66.9 (s, CH₂), 127.3 (Ar), 127.5 (Ar), 128.9 (Ar), 129.1 (q, J_{CF} = 284.6, CF₃), 140.6 (C, Ar), 210.2 (C=O).

RMN ¹⁹F : -71.7 (d, ³J_{HF} = 7.6).

I.R : 3372, 3063, 3031, 2943, 2863, 1708, 1450, 1426, 1149, 1039.

Diastéréoisomère **133b**

Huile jaune.

RMN ¹H : 1.5-1.8 (m, 4H), 1.8-2.1 (m, 2H), 2.1-2.4 (m, 2H), 2.44 (d, ³J_{HH} = 12.2, 1H), 2.70 (m, 1H), 3.52 (dd, ²J_{HH} = 10.7, ³J_{HH} = 8.0, H_{2'}), 3.68 (dd, ²J_{HH} = 10.7, ³J_{HH} = 3.8, H_{2'}), 3.70 (qd, ³J_{HF} = 7.6, ³J_{HH} = 5.0, H₃), 3.95 (dd, ³J_{HH} = 8.0, 3.8, H_{1'}), 7.1-7.5 (m, 5H, Ar).

RMN ¹³C : 24.8 (s, CH₂), 27.0 (s, CH₂), 29.5 (s, CH₂), 41.9 (s, CH₂), 50.8 (s, CH), 56.3 (q, ²J_{CF} = 27.6, CHCF₃), 62.2 (s, CH), 66.9 (s, CH₂), 126.1 (q, J_{CF} = 284.5, CF₃), 127.3 (Ar), 127.6 (Ar), 128.3 (Ar), 140.0 (C, Ar), 210.3 (C=O).

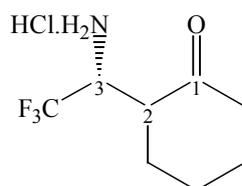
RMN ¹⁹F : -69.5 (d, ³J_{HF} = 7.6).

I.R : 3378, 3033, 2942, 2868, 1692, 1451, 1261, 1165.

Chlorhydrate de 2-(2,2,2-trifluoroéthylamino)-cyclohexanone (**134a,b**)

A une solution des aminocétones **133a/134b** (60/40) (0.3 g, 1.0 mmol) dans 10 mL d'un mélange MeOH/CH₂Cl₂ (2 : 1) est additionné à 0°C du tétraacétate de plomb Pb(OAc)₄ (0.62 g, 1.4 mmol). Le milieu réactionnel est agité durant 20 minutes à 0°C, puis une solution tampon de pH=7 (10 mL) est versée. Le mélange est laissé agité pendant 30 minutes à température ambiante, puis est filtré sur Célite®. Le filtrat est extrait avec CH₂Cl₂, la phase organique est séchée sur Na₂SO₄ et concentrée sous vide. Le résidu est repris par 5 mL d'une solution de HCl (3M) et Et₂O (5 mL) sont ajoutés. Après 24h00 d'agitation, la phase aqueuse

est alors extraite, puis concentrée sous vide. 106 mg (46%) d'un mélange des chlorhydrates d'aminocétone **134a/134b** (60/40) sont obtenus.



134a,b

solide blanc.

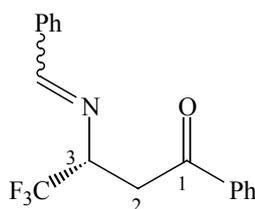
RMN ^1H (D_2O) : 1.5-2.5 (m, 16H), [3.15 (dm, $^3J_{\text{HH}} = 7.6$, 1H) et 3.36 (dm, $^3J_{\text{HH}} = 5.5$, 1H), H_2], [4.36 (qu, $^3J_{\text{HH}} = ^3J_{\text{HF}} = 7.6$, 2H), H_3].

RMN ^{13}C (D_2O) : 26.2 (s, CH_2), 26.4 (s, CH_2), 29.3 (s, CH_2), 29.7 (s, CH_2), 29.7 (s, CH_2), 29.8 (s, CH_2), 32.8 (s, CH_2), 43.7 (s, CH_2), 44.3 (s, CH), 49.1 (s, CH), 52.5 (q, $^2J_{\text{CF}} = 31.5$, CHCF_3), 54.7 (q, $^2J_{\text{CF}} = 31.5$, CHCF_3) 125.4 (q, $J_{\text{CF}} = 279.5$, CF_3), 126.3 (q, $J_{\text{CF}} = 279.3$, CF_3), 214.5 (C=O), 215.8 (C=O)

RMN ^{19}F (D_2O) : -67.1 (d, $^3J_{\text{HF}} = 7.6$)
-69.2 (d, $^3J_{\text{HF}} = 7.6$).

(3R)-3-(benzylidèneamino)-4,4,4-trifluoro-1-phénylbutanone (**135a**)

A une solution d'aminocétone **131a** (338 mg, 1.0 mmol) dans 10 mL d'un mélange MeOH/ CH_2Cl_2 (2 : 1) est additionné à 0°C du tétraacétate de plomb $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ (0.62 g, 1.4 mmol). Le milieu réactionnel est agité durant 20 minutes à 0°C, puis une solution tampon pH=7 (10 mL) est versée. Le mélange est laissé agité pendant 30 minutes à température ambiante, puis est filtré sur Célite[®]. Le filtrat est extrait avec CH_2Cl_2 , la phase organique est séchée sur Na_2SO_4 et concentrée sous vide pour donner quantitativement l'imino-cétone **135a**.



135a

Huile jaune.

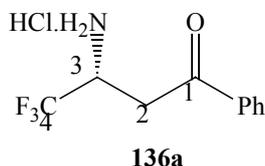
RMN ^1H : 3.43 (dd, $^2J_{\text{HH}} = 7.9$, $^3J_{\text{HH}} = 1.9$, H_2), 3.84 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 9.4$, $^2J_{\text{HH}} = 7.9$, H_2), 4.66 (qdd, $^3J_{\text{HF}} = 7.6$, $^3J_{\text{HH}} = 9.4$, 1.9, H_3), 7.3-7.6 (m, 6H, Ar), 7.78 (m, 2H, Ar), 7.95 (m, 2H, Ar), 8.64 (s, 1H).

RMN ^{13}C : 37.7 (s, CH_2), 66.6 (q, $^2J_{\text{CF}} = 28.6$, CHCF_3), 125.5 (q, $^3J_{\text{CF}} = 280.0$, CF_3), 128.4 (Ar), 128.5 (Ar), 128.6 (Ar), 129.5 (Ar), 131.5 (Ar), 133.5 (Ar), 135.1 (C, Ar), 136.2 (C, Ar), 195.4 (C=O).

RMN ^{19}F : -74.5 (d, $^3J_{\text{HF}} = 7.6$).

Chlorhydrate de (*R*)-3-amino-4,4,4-trifluoro-1-phénylbutanone (**136a**)

L'iminocétone **135a** (0.29 g, 1.0 mmol) est repris dans 5 mL d'une solution de HCl (3M) et 5 mL de Et₂O sont ajoutés. Après 24h00 d'agitation, la phase aqueuse est alors extraite, puis concentrée sous vide. 202 mg (80%) du chlorhydrate d'aminocétone **136a** sont obtenus purs.



Solide jaunâtre.

$[\alpha]_D$: +23.4 (c = 0.80, HCl 1N)

RMN ¹H (D₂O) : 3.53 (dd, ²J_{HH} = 19.1, ³J_{HH} = 9.5, H₂), 3.72 (dd, ²J_{HH} = 19.1, ³J_{HH} = 2.3, H₂), 4.6 (dq, ³J_{HH} = 9.5, ³J_{HF} = 7.7, ³J_{HH} = 2.3, H₃), 7.3 (m, 2H, Ar), 7.5 (m, 1H, Ar), 7.8 (m, 2H, Ar).

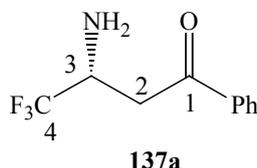
RMN ¹³C (D₂O) : 37.6 (s, CH₂), 51.3 (q, ²J_{CF} = 32.5, CH), 126.1 (q, J_{CF} = 279.6, CF₃), 130.8 (Ar), 131.5 (Ar), 137.1 (C, Ar), 137.4 (C, Ar), 199.5 (C=O).

RMN ¹⁹F (D₂O) : -71.8 (d, ³J_{HF} = 7.7).

I.R : 3382, 2950, 2920, 1694, 1685, 1596, 1205.

(*3R*)-(+)-3-amino-1-phényl-4,4,4-trifluorobutanone (**137a**)

Le chlorhydrate **136a** (202 mg, 0.8 mmol) est dissous dans 10 mL d'oxyde de propylène et agité pendant une heure à température ambiante, puis le mélange est concentré sous vide. Après chromatographie sur gel de silice (Hexane/AcOEt: 85/15) et recristallisation dans l'héxane, 88 mg (51%) de l'aminocétone **137a** sont obtenus purs.



Solide jaunâtre.

Pf : 30°C.

$[\alpha]_D$: +23.5 (c = 0.4, HCl 1N)

RMN ¹H : 1.56 (m, 2H), 3.09 (dd, ²J_{HH} = 17.5, ³J_{HH} = 9.5, H₂), 3.24 (dd, ²J_{HH} = 17.5, ³J_{HH} = 3.0, H₂), 3.93 (dq, ³J_{HH} = 9.5, ³J_{HF} = 7.8, ³J_{HH} = 3.0, H₃), 7.40 (dd, ³J_{HH} = 8.8, 6.3, 2H), 7.52 (dd, ³J_{HH} = 6.3, ⁴J_{HH} = 1.3, 1H), 7.87 (dd, ³J_{HH} = 8.8, ⁴J_{HH} = 1.3, 2H).

RMN ¹³C : 38.2 (CH₂), 51.3 (q, ²J_{CF} = 24.7, CHCF₃), 125.4 (q, J_{CF} = 280.3, CF₃), 127.1 (Ar), 127.8 (Ar), 132.7 (C, Ar), 135.3 (C, Ar), 195.2 (C=O).

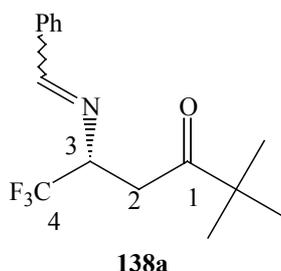
RMN ¹⁹F : -78.6 (d, ³J_{HF} = 7.8).

I.R : 3382, 2950, 2920, 1694, 1685, 1596, 1205.

A.E : C ₁₀ H ₁₀ F ₃ NO	Calculée	C : 55.84%	H : 4.64%	N : 6.45%
	Trouvée	C : 55.47%	H : 4.55%	N : 6.34%

(*R*)-3-(benzylidèneamino)-4,4,4-trifluoro-1-tertbutylbutanone (**138a**)

A une solution d'aminocétone **132a** (318 mg, 1.0mmol) dans 10 mL d'un mélange MeOH/CH₂Cl₂ (2 : 1) est additionné à 0°C du tétraacétate de plomb Pb(OAc)₄ (0.62 g, 1.4mmol). Le milieu réactionnel est agité durant 20 minutes à 0°C, puis une solution tampon de pH=7 (10 mL) est versée. Le mélange est laissé agité pendant 30 minutes à température ambiante, puis est filtré sur Célite[®]. Le filtrat est extrait avec CH₂Cl₂, la phase organique est séchée sur Na₂SO₄ et concentrée sous vide pour donner quantitativement l'imino-cétone **138a**.



Huile jaune pâle.

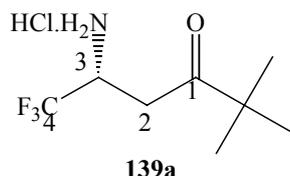
RMN ¹H : 1.09 (s, 9H, tBu), 2.84 (dd, ²J_{HH} = 17.2, ³J_{HH} = 2.3, H₂), 3.32 (dd, ²J_{HH} = 17.2, ³J_{HH} = 9.6, H₂), 4.40 (dq, ³J_{HH} = 9.6, ³J_{HF} = 7.6, ³J_{HH} = 2.3, H₃), 7.3-7.5 (m, 4H, *o-m*-Ar), 7.76 (dd, ³J_{HH} = 7.6, ⁴J_{HH} = 2.0, *p*-Ar), 8.40 (s, H₅).

RMN ¹³C : 25.7 (CH₃), 36.1 (CH₂), 44.2 (C), 67.0 (q, ²J_{CF} = 28.5, CHCF₃), 124.4 (q, ¹J_{CF} = 279.6, CF₃), 128.5 (Ar), 128.6 (Ar), 131.4 (Ar), 135.2 (C, Ar), 167.1 (C=N), 211.2 (C=O).

RMN ¹⁹F : -75.1 (d, ³J_{HF} = 7.6).

Chlorhydrate de (*R*)-(+)-3-amino-4,4,4-trifluoro-1-tertbutylbutanone (**139a**)

L'imino-cétone **138a** (0.28 g, 1.0 mmol) est repris dans 5 mL d'une solution de HCl (3M) et 5 mL de Et₂O sont ajoutés. Après 24h00 d'agitation, la phase aqueuse est alors extraite, puis concentrée sous vide. 219 mg (94%) du chlorhydrate d'aminocétone **139a** sont obtenus purs.



Solide jaunâtre.

[α]_D : +24.6 (c = 0.82, HCl 1N)

RMN ¹H (D₂O) : 0.64 (s, 9H, 3x CH₃), 2.74 (dd, ²J_{HH} = 19.4, ³J_{HH} = 8.9, H₂), 2.84 (dd, ²J_{HH} = 19.4, ³J_{HH} = 3.4, H₂), 4.01 (dq, ³J_{HH} = 8.9, ³J_{HF} = 7.7, ³J_{HH} = 3.4, H₃).

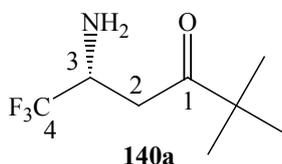
RMN ¹³C (D₂O) : 27.7 (CH₃), 35.9 (CH₂), 46.4 (C), 51.1 (q, ²J_{CF} = 32.7, CH), 125.8 (q, J_{CF} = 280.1, CF₃), 217.1 (C=O).

RMN ¹⁹F (D₂O) : -72.1 (d, ³J_{HF} = 7.7).

I.R : 2969, 2879, 1715, 1371, 1199.

(3R)-(+)-3-amino-1-tert-butyl-4,4,4-trifluorobutanone (140a)

Le chlorhydrate **139a** (219 mg, 0.94 mmol) est dissous dans 10 mL d'oxyde de propylène et agité pendant une heure à température ambiante, puis le mélange est concentré sous vide. Après chromatographie sur gel de silice (Hexane/AcOEt: 85/15) et recristallisation dans l'héxane, 89 mg (48%) de l'aminocétone **140a** sont obtenus purs.



Solide jaunâtre.

P_f = 26°C.

[α]_D : +24.5 (c = 0.60, HCl)

RMN ¹H : 1.12 (s, 9H, 3x CH₃), 1.48 (m, 2H, NH₂), 2.66 (dd, ²J_{HH} = 17.7, ³J_{HH} = 8.4, H₂), 2.76 (dd, ²J_{HH} = 17.7, ³J_{HH} = 4.0, H₂), 3.78 (dq, ³J_{HH} = 8.4, ³J_{HF} = 7.7, ³J_{HH} = 4.0, H₃).

RMN ¹³C : 27.7 (CH₃), 35.9 (CH₂), 46.4 (C), 51.1 (q, ²J_{CF} = 32.7, CH), 125.8 (q, J_{CF} = 280.1, CF₃), 217.1 (C=O).

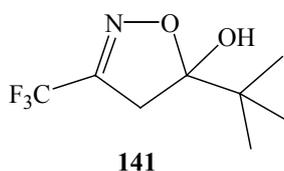
RMN ¹⁹F : -72.1 (d, ³J_{HF} = 7.7).

I.R : 2969, 2879, 1715, 1371, 1199.

Réaction avec m-CPBA

A une solution de l'aminocétone **132a** (0.5 g, 1.6 mmol) dans CH₂Cl₂ (25 mL) à 0°C, est additionné le m-CPBA (0.83 g, 4.8 mmol). Le mélange est laissé remonté à température ambiante, et après 24 heures, il est hydrolysé en le versant dans un bêcher rempli de NaHCO₃. La phase organique est extraite 4 fois par CH₂Cl₂, séchée sur Na₂SO₄, filtrée et concentrée sous vide. Après chromatographie sur gel de silice (EssG/AcOEt : 85/15), 220 mg (65%) du composé **141** et 113 mg (21%) du composé **142a** sont obtenus purs.

5-tertbutyl-3-trifluorométhyl-4,5-dihydroisoxazol-5-ol (141)



Huile.

RMN ¹H : 1.06 (s, 9H, 3x CH₃), 2.92 (d, ²J_{HH} = 18.3, CH₂), 3.35 (d, ²J_{HH} = 18.3, CH₂), 3.42 (br, OH).

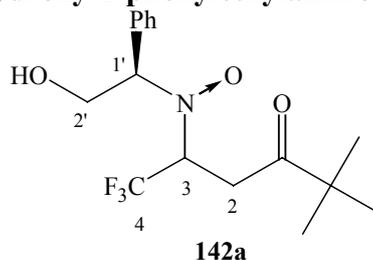
RMN ¹³C : 24.5 (CH₃), 37.4 (CH₂), 38.8 (C), 115.4 (CO(OH)), 119.4 (q, J_{CF} = 271.7, CF₃), 148.9 (q, ²J_{CF} = 37.4, CCF₃).

RMN ¹⁹F : -66.6 (s).

I.R : 3592, 2967, 1707, 1628, 1398, 1256, 1194.

SMCG : 212 (M+1), 195, 154, 138, 57 (100).

(3*R*,1'*R*)-4,4,4-trifluoro-2-(2-hydroxy-1-phényléthylaminoxy)-1-tertbutylbutanone (142a)



Huile.

RMN ^1H : 1.06 (s, 9H, 3x CH₃), 2.68 (dd, $^2J_{\text{HH}} = 18.7$, $^3J_{\text{HH}} = 1.7$, H₂), 2.83 (dd, $^2J_{\text{HH}} = 18.7$, $^3J_{\text{HH}} = 6.8$, H₂'), 3.75 (dd, $^2J_{\text{HH}} = 11.8$, $^3J_{\text{HH}} = 3.8$, H₂'), 4.05 (dd, $^2J_{\text{HH}} = 11.8$, $^3J_{\text{HH}} = 7.6$, H₂'), 4.12 (dd, $^3J_{\text{HF}} = 7.6$, 3.8, H_{1'}), 4.20 (m, 1H, H₃), 7.1-7.5 (m, 5H, Ar).

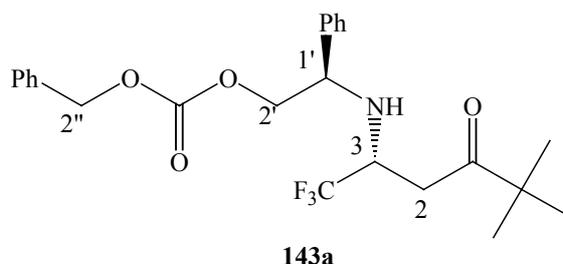
RMN ^{13}C : 26.1 (CH₃), 30.7 (CH₂), 44.0 (C), 58.4 (q, $^2J_{\text{CF}} = 28.5$, CHCF₃), 64.3 (CH₂), 71.9 (CH), 125.3 (q, $J_{\text{CF}} = 280.6$, CF₃), 128.0 (Ar), 128.5 (Ar), 128.6 (Ar), 136.0 (C, Ar), 210.7 (CO).

RMN ^{19}F : -73.7 (m).

I.R : 3586, 3030, 2971, 1731, 577, 1478, 1290.

(3*R*,1'*R*)-4,4,4-trifluoro-3-(2-carboxybenzyloxy)-1-phényléthylamino)-1-tertbutylbutanone (143a)

Sous atmosphère d'argon, à une solution de β -aminocétone **132a** (1.0 g, 1.0 mmol) dans du CH₂Cl₂ (10 mL), sont additionnées la triéthylamine (2.0 éq., 2.0 mmol) puis la diméthylaminopyridine (2.0 éq, 2.0 mmol). Le milieu réactionnel est refroidi à 0°C et le chlorure de carboxybenzoyle (4.0 éq, 4.0 mmol) est ajouté goutte à goutte sur 10 min. Après conversion complète de l'aminocétone, le mélange est hydrolysé, la phase organique est extraite 3 fois par CH₂Cl₂, lavé 2 fois par 2 mL de HCl (1M), séchée sur Na₂SO₄, filtrée et concentrée sous vide. Après sur gel de silice (EssG/AcOEt : 95/05), 271 mg de composé **143a** sont obtenus purs.



Huile incolore

$[\alpha]_{\text{D}} = -14.4$ (c = 1.0, CHCl₃).

RMN ^1H : 1.15 (s, 9H, CH₃), 2.71 (dd, $^2J_{\text{HH}} = 17.6$, $^3J_{\text{HH}} = 7.1$, H₂), 2.83 (dd, $^2J_{\text{HH}} = 17.6$, $^3J_{\text{HH}} = 5.0$, H₂'), 3.6-3.8 (qdd, $^3J_{\text{HF}} = 7.6$, $^3J_{\text{HH}} = 7.1$, 5.0, H₃), 4.12 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 9.5$, 4.7, H_{1'}), 4.15 (dd, $^2J_{\text{HH}} = 15.3$, $^3J_{\text{HH}} = 4.7$, H₂'), 4.25 (dd, $^2J_{\text{HH}} = 15.3$, $^3J_{\text{HH}} = 9.5$, H₂'), 5.18 (s, 2H, H_{2''}), 7.2-7.5 (m, 10H, Ar).

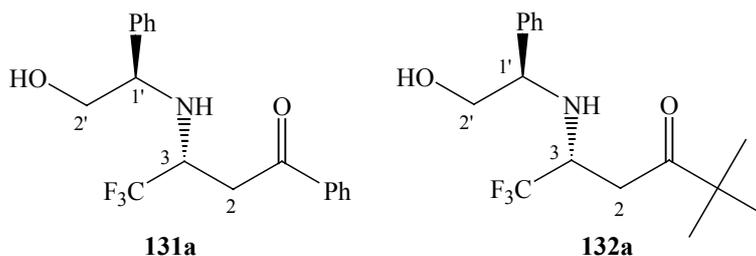
RMN ^{13}C : 26.0 (CH₃), 40.0 (CH₂), 44.3 (C), 52.4 (q, $^2J_{\text{CF}} = 28.6$, CHCF₃), 59.6 (CH), 69.8 (CH₂), 71.4 (CH₂), 126.3 (q, $J_{\text{CF}} = 281.5$, CF₃), 127.8 (Ar), 128.1 (Ar), 128.3 (Ar), 128.4 (Ar), 128.6 (Ar), 128.7 (Ar), 135.0 (C, Ar), 138.5 (C, Ar), 154.6 (COO), 211.5 (CO).

RMN ^{19}F : -65.5 (d, $^3J_{\text{HF}} = 7.6$).

IR : 3284, 3061, 1642, 1551, 1308, 1120.

Détermination de la configuration des aminocétones **131a** et **132a**

Sous atmosphère d'argon, à une solution d'aminocétones **122a** (0.3 g, 1.0 mmol) dans Et₂O (5 mL) anhydre à -78°C, est très lentement additionnée soit une solution à 20% de phenyllithium dans le dibutylether (0.6 mL, 1.0 mmol), soit une solution de tertbutyllithium (1.5 M dans le pentane). Après 45 minutes à -78°C, le milieu réactionnel est versé dans un bêcher contenant une solution molaire de HCl. Le mélange est ensuite neutralisé par addition d'une solution saturée de NaHCO₃. La phase organique est extraite 4 fois par du CH₂Cl₂, séchée sur Na₂SO₄, filtrée et concentrée sous vide. Une chromatographie sur gel de silice permet d'isoler les aminocétones (*R,R*)-**131a** ou (*R,R*)-**132a** correspondantes.

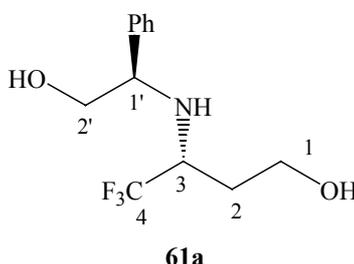


Les données spectrales des aminocétones (*R,R*)-**131a** et (*R,R*)-**132a** sont disponibles en page 271.

Synthèse des 1,3-aminoalcools trifluorométhylés

(3*R*,1'*R*)-3-(2-hydroxy-1-phényléthylamino)-4,4,4-trifluorobutanol (**61a**)

A une solution du β-aminocétones **122a** (0.31 g, 1.0 mmol) dans de l'éther (40 mL) à 0°C, est additionné LiAlH₄ (0.15 g, 4.0 mmol). Après 24 heures d'agitation, le milieu réactionnel est hydrolysé par ajout d'eau (0.2 ml/ 1.0 mmol), d'une solution à 15% de KOH (0.2 mL/ 1.0 mmol) et encore de l'eau (0.4 mL/ 1.0 mmol). Le précipité obtenu est filtré sur Célite®, puis le filtrat est séché sur Na₂SO₄, filtré puis concentré sous vide. Après chromatographie sur silice (EssG/AcOEt : 75/25), 229 mg (87%) de l'aminodiols **61a** sont obtenus purs.



Huile jaune

[α]_D : -11.2 (c = 1.3, CHCl₃)

RMN ¹H : 1.57 (dddd, ²J_{HH} = 14.3, ³J_{HH} = 14.3, 5.5, 3.8, H₂), 1.89 (m, 1H, H₂), 3.51 (m, 1H, H₃), 3.6-3.9 (m, 3H, H₁, H₂'), 4.0-4.2 (m, 2H, H₁', H₂'), 7.1-7.5 (m, 10H, Ar).

RMN ¹³C : 30.8 (CH₂), 55.5 (q, ²J_{CF} = 27.6, CHCF₃), 58.7 (CH₂), 62.5 (CH), 67.0 (CH₂), 126.8 (q, J_{CF} = 283.6, CF₃), 127.2 (Ar), 127.7 (Ar), 128.8 (Ar), 140.3 (C, Ar).

RMN ¹⁹F : -76.0 (d, ³J_{HF} = 7.2).

I.R : 3355, 2933, 2881, 1454, 1129.

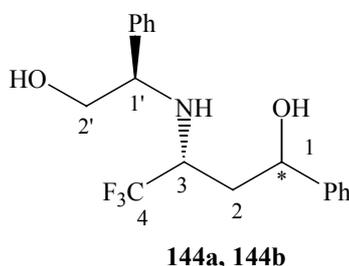
SMHR : Calculée : 264.1211

Trouvée : 264.1210

A.E : C ₁₂ H ₁₆ F ₃ NO ₂	Calculée	C : 54.75%	H : 6.13%	N : 5.32%
	Trouvée	C : 54.29%	H : 6.13%	N : 5.08%

1-phényl-3-(2-hydroxy-1-phényléthylamino)-4,4,4-trifluorobutanol (**144a**) et (**144b**).

A une solution de la β -aminocétone **131a** (0.34 g, 1.0 mmol) dans de l'éther (40 mL) à 0°C, est additionné LiAlH₄ (0.15 g, 4.0 mmol). Après 24 heures d'agitation, le milieu réactionnel est hydrolysé par ajout d'eau (0.2 ml/ 1.0 mmol), d'une solution à 15% de KOH (0.2 mL/ 1.0 mmol) et encore de l'eau (0.4 mL/ 1.0 mmol). Le précipité obtenu est filtré sur Célite®, puis le filtrat est séché sur Na₂SO₄, filtré puis concentré sous vide. Après chromatographie sur silice (EssG/AcOEt : 80/20), 194 mg (57%) du diastéréoisomère **144a** et 119 mg (35%) du diastéréoisomère **144b** sont obtenus purs.



Diastéréoisomère **144a**

Huile jaune

$[\alpha]_D$: -46.8 (c = 1.0, CHCl₃)

RMN ¹H : 1.82 (ddd, ²J_{HH} = 14.6, ³J_{HH} = 10.4, 3.0, H₂), 2.00 (ddd, ²J_{HH} = 14.6, ³J_{HH} = 8.1, 2.7, H₂), 2.9 (br, 3H, NH, OH), 3.60 (ddq, ³J_{HH} = 10.4, 2.7, ³J_{HF} = 7.2, H₃), 3.67 (dd, ²J_{HH} = 10.7, ³J_{HH} = 8.6, H₂'), 3.74 (dd, ²J_{HH} = 10.7, ³J_{HH} = 4.1, H₂'), 4.13 (dd, ³J_{HH} = 8.6, 4.1, H₁), 4.95 (dd, ³J_{HH} = 8.1, 3.0, H₁'), 7.1-7.5(m, 10H, Ar).

RMN ¹³C : 37.7 (CH₂), 53.0 (q, ²J_{CF} = 26.7, CHCF₃), 62.6 (CH), 66.8 (CH₂), 70.1 (CH), 125.3 (Ar), 127.0 (q, J_{CF} = 285.8, CF₃), 127.2 (Ar), 127.9 (Ar), 128.1 (Ar), 128.7 (Ar), 129.3 (Ar), 138.9 (C, Ar), 143.5 (C, Ar).

RMN ¹⁹F : -73.9 (d, ³J_{HF} = 7.2).

I.R : 3315, 3032, 2926, 1455, 1259, 1126.

CGSM : 340 (M+1), 309, 308 (100), 233, 230, 187, 121, 104, 77.

Diastéréoisomère **144b**

Huile jaune

$[\alpha]_D$: -38.5 (c = 1.0, CHCl₃)

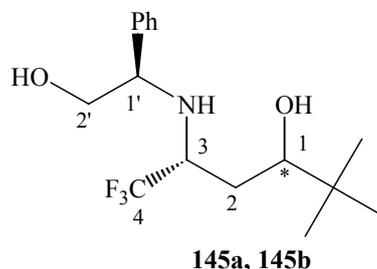
RMN ¹H : 1.76 (m, H₂), 2.00 (m, H₂), 3.28 (m, H₃), 3.71 (dd, ²J_{HH} = 10.4, ³J_{HH} = 9.0, H₂'), 3.80 (dd, ²J_{HH} = 10.4, ³J_{HH} = 3.9, H₂'), 4.28 (dd, ³J_{HH} = 9.0, 3.9, H₁), 4.64 (dd, ³J_{HH} = 9.9, 1.7, H₁'), 7.1-7.5(m, 10H, Ar).

RMN ¹³C : 37.3 (CH₂), 56.0 (q, ²J_{CF} = 27.4, CHCF₃), 62.3 (CH), 67.1 (CH₂), 73.6 (CH), 124.8 (q, J_{CF} = 284.9, CF₃), 126.1 (Ar), 127.7 (Ar), 128.2 (Ar), 128.6 (Ar), 128.9 (Ar), 129.5 (Ar), 137.7 (C, Ar), 143.3 (C, Ar).

RMN ¹⁹F : -73.7 (d, ³J_{HF} = 6.3).

1-tertbutyl-3-(2-hydroxy-1-phényléthylamino)- 4,4,4-trifluorobutanol (145a) et (145b)

A partir de la β -aminocétone **132a** (0.31 g, 1.0 mmol), après séparation par recristallisation dans le pentane, 110 mg (35%) du diastéréoisomère **145b** sous forme d'un solide et 172 mg (55%) du diaminoalcool **145a** sous forme d'une huile sont obtenus purs.



Diastéréoisomère **145a**

Huile jaune

$[\alpha]_D$: + 3.6 (c=1.0, CHCl₃)

RMN ¹H : 0.96 (s, 9H, 3x CH₃), 1.58 (ddd, ²J_{HH} = 14.3, ³J_{HH} = 11.3, 3.3, H₂), 1.75 (ddd, ²J_{HH} = 14.3, ³J_{HH} = 10.5, 2.7, H₂), 3.5-3.9 (m, 4H, H₁, H₂, H₃), 4.25 (dd, ³J_{HH} = 6.7, 3.4, H_{1'}), 7.2-7.5 (m, 5H, Ar).

RMN ¹³C : 25.6 (CH₃), 29.4 (CH₂), 34.5 (C), 55.2 (q, ²J_{CF} = 26.8, CHCF₃), 62.2 (CHPh), 67.3 (CH₂OH), 74.7 (CHOH), 127.2 (Ar), 127.3 (q, J_{CF} = 284.2, CF₃), 127.7 (Ar), 128.5 (Ar), 140.8 (C, Ar).

RMN ¹⁹F : -75.4 (d, ³J_{HF} = 7.2).

I.R : 3377, 3275, 3034, 2964, 2874, 1604, 1475, 1162.

CGSM : 320 (M+1), 288, 230, 200, 186 (100), 166, 121, 103, 77.

Diastéréoisomère **145b**

Solide jaunâtre.

Pf : 91-92°C.

$[\alpha]_D$: +8.0 (c = 0.6, CHCl₃)

RMN ¹H : 0.92 (s, 9H, 3x CH₃), 1.41 (dt, ²J_{HH} = 14.4, ³J_{HH} = 10.3, H₂), 1.93 (ddd, ²J_{HH} = 14.4, ³J_{HH} = 3.0, 1.7, H₂), 2.60 (t, ³J_{HH} = 5.9, OH), 3.52 (dd, ³J_{HH} = 10.3, 1.7, H₁), 3.60 (ddq, ³J_{HH} = 10.3, 3.0, ³J_{HF} = 7.2, H₃), 3.75 (ddd, ²J_{HH} = 11.0, ³J_{HH} = 6.7, 5.9, H₂), 3.85 (ddd, ²J_{HH} = 11.0, ³J_{HH} = 5.9, 5.1, H₂), 4.14 (dd, ³J_{HH} = 6.7, 5.1, H₁), 7.4 (m, 5H, Ar).

RMN ¹³C : 25.5 (CH₃), 30.3 (CH₂), 34.9 (C), 58.8 (q, ²J_{CF} = 27.4, CHCF₃), 62.6 (CHPh), 67.2 (CH₂OH), 79.5 (CHOH), 126.0 (q, J_{CF} = 284.7, CF₃), 127.2 (Ar), 128.4 (Ar), 128.8 (Ar), 140.0 (C).

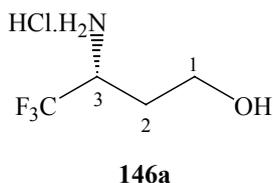
RMN ¹⁹F : -75.8 (d, ³J_{HF} = 7.2).

A.E : C ₁₆ H ₂₂ F ₃ O ₂ N	Calculée	C : 60.17%	H : 7.57%	N : 4.39%
	Trouvée	C : 60.46%	H : 7.40%	N : 4.21%

Chlorhydrate de (*R*)-(+)-3-amino-4,4,4-trifluorobutanol (**146a**)

A une solution d'aminoalcool **61a** (0.26 g, 1.0 mmol) dans 5 mL d'un mélange MeOH/CH₂Cl₂ (2 : 1) est additionné à 0°C du tétraacétate de plomb Pb(OAc)₄ (0.31 g, 1.4mmol). Le milieu réactionnel est agité durant 20 minutes à 0°C, puis une solution tampon de pH=7 (10 mL) est versée. Le mélange est laissé agité pendant 30 minutes à température ambiante, puis est filtré sur Célite[®]. Le filtrat est extrait avec CH₂Cl₂, la phase organique est

séchée sur Na₂SO₄ et concentrée sous vide. 141 mg (79%) du chlorhydrate **146a** sont obtenus purs.



Solide blanc.

$[\alpha]_D$: +11.4 (c = 0.5, HCl 1N)

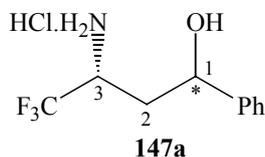
RMN ¹H (D₂O) : 1.82 (dddd, ²J_{HH} = 15.3, ³J_{HH} = 8.4, 6.6, 5.7, H₂), 1.95 (dddd, ²J_{HH} = 15.3, ³J_{HH} = 6.6, 5.7, 4.7, H₂), 3.58 (dd, ³J_{HH} = 6.6, 5.7, H₁), 4.02 (ddq, ³J_{HH} = 8.4, 4.7, ³J_{HF} = 7.2, H₃).

RMN ¹³C (D₂O) : 27.2 (CH₂), 49.9 (q, ²J_{CF} = 32.2, CHCF₃), 56.3 (CH), 122.7 (q, J_{CF} = 279.9, CF₃).

RMN ¹⁹F (D₂O) : -75.1 (d, ³J_{HF} = 7.2).

Chlorhydrate de 3-amino-4,4,4-trifluoro-1-phénylbutanol (147a)

A une solution d'aminoalcool **144a** (0.2 g, 0.5mmol) dans 5 mL d'un mélange MeOH/CH₂Cl₂ (2 : 1) est additionné à 0°C du tétraacétate de plomb Pb(OAc)₄ (0.31 g, 1.4mmol). Le milieu réactionnel est agité durant 20 minutes à 0°C, puis une solution tampon de pH=7 (10 mL) est versée. Le mélange est laissé agité pendant 30 minutes à température ambiante, puis est filtré sur Célite[®]. Le filtrat est extrait avec CH₂Cl₂, la phase organique est séchée sur Na₂SO₄ et concentrée sous vide. 110 mg (86%) du chlorhydrate **147a** sont obtenus purs.



Solide jaune.

$[\alpha]_D$: -32.9 (c = 0.5, HCl 1N)

RMN ¹H (D₂O) : 2.19 (ddd, ²J_{HH} = 15.3, ³J_{HH} = 9.1, 4.4, H₂), 3.32 (ddd, ²J_{HH} = 15.3, ³J_{HH} = 8.5, 3.8, H₂), 4.12 (ddq, ³J_{HH} = 9.1, 3.8, ³J_{HF} = 6.3, H₃), 4.96 (dd, ³J_{HH} = 8.5, 4.4, H₁), 7.4 (m, 10H, Ar).

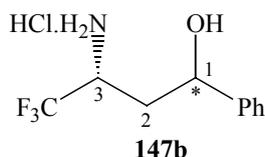
RMN ¹³C (D₂O) : 34.4 (CH₂), 50.1 (q, ²J_{CF} = 31.7, CHCF₃), 68.9 (CH), 123.9 (q, J_{CF} = 279.9, CF₃), 125.9 (Ar), 128.6 (Ar), 129.2 (Ar), 142.9 (Ar).

RMN ¹⁹F (D₂O) : -75.0 (d, ³J_{HF} = 6.3).

I.R. : 3382, 3030, 2914, 1602, 1538, 1280, 1205.

Chlorhydrate de 3-amino-4,4,4-trifluoro-1-phénylbutanol (147b)

A partir de l'aminocétone **144b** (0.2 g, 0.5mmol), 110 mg (86%) du chlorhydrate **147b** sont obtenus purs.



Solide jaune.

$[\alpha]_D$: +27.1 (c = 1.0, HCl 1N)

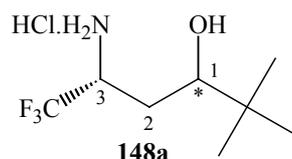
RMN ^1H (D_2O) : 2.15 (ddd, $^2J_{\text{HH}} = 15.0$, $^3J_{\text{HH}} = 9.3$, 3.5, H_2), 2.35 (ddd, $^2J_{\text{HH}} = 15.0$, $^3J_{\text{HH}} = 10.3$, 3.9, H_2), 4.35 (ddq, $^3J_{\text{HH}} = 9.3$, 3.9, $^3J_{\text{HF}} = 6.3$, H_3), 4.98 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 10.3$, 3.5, H_1), 7.3-7.5 (m, 10H, Ar).

RMN ^{13}C (D_2O) : 31.9 (CH_2), 50.1 (q, $^2J_{\text{CF}} = 32.2$, CHCF_3), 69.5 (CH), 121.7 (q, $J_{\text{CF}} = 280.0$, CF_3), 123.9 (Ar), 126.6 (Ar), 127.0 (Ar), 140.7 (C, Ar).

RMN ^{19}F (D_2O) : -75.3 (d, $^3J_{\text{HF}} = 6.3$).

Chlorhydrate de 3-amino-1-tertbutyl-4,4,4-trifluorobutanol (148a)

A partir de l'aminocétone **145b** (117 mg, 0.5mmol), 83 mg (71%) du chlorhydrate **148a** sont obtenus purs.



Solide blanc

$[\alpha]_{\text{D}}$: +35.7 (c = 1.6, HCl 1N)

RMN ^1H (D_2O) : 0.78 (s, 9H, 3x CH_3), 1.82 (ddd, $^2J_{\text{HH}} = 15.0$, $^3J_{\text{HH}} = 10.8$, 2.6, H_2), 1.97 (ddd, $^2J_{\text{HH}} = 15.0$, $^3J_{\text{HH}} = 10.0$, 2.0, H_2), 3.36 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 10.8$, 2.0, H_1), 4.14 (ddq, $^3J_{\text{HH}} = 10.0$, 2.6, $^3J_{\text{HF}} = 7.2$, H_3).

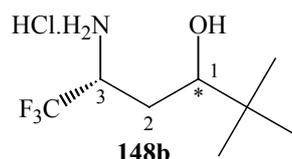
RMN ^{13}C (D_2O) : 24.9 (CH_3), 28.1 (CH_2), 34.6 (C), 50.7 (q, $^2J_{\text{CF}} = 31.7$, CHCF_3), 73.9 (CHOH), 124.9 (q, $J_{\text{CF}} = 279.9$, CF_3).

RMN ^{19}F (D_2O) : -75.0 (d, $^3J_{\text{HF}} = 7.2$).

I.R. : 3494, 2965, 2877, 1565, 1202, 1145.

Chlorhydrate de 3-amino-1-tertbutyl-4,4,4-trifluorobutanol (148b)

A partir de l'aminocétone **145b** (117 mg, 0.5mmol), 81 mg (70%) du chlorhydrate **148b** sont obtenus purs.



Solide blanc

$[\alpha]_{\text{D}}$: -2.4 (c = 1.0, HCl 1N)

RMN ^1H (D_2O) : 0.84 (s, 9H, CH_3), 1.74 (ddd, $^2J_{\text{HH}} = 14.9$, $^3J_{\text{HH}} = 10.4$, 10.0, H_2), 2.17 (ddd, $^2J_{\text{HH}} = 14.9$, $^3J_{\text{HH}} = 2.8$, 1.4, H_2), 3.55 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 10.4$, 1.4, H_1), 4.21 (ddq, $^3J_{\text{HH}} = 10.0$, 3.8, $^3J_{\text{HF}} = 7.2$, H_3).

RMN ^{13}C (D_2O) : 27.5 (CH_3), 30.2 (CH_2), 37.4 (C), 55.4 (q, $^2J_{\text{CF}} = 31.7$, CHCF_3), 80.3 (CHOH), 126.6 (q, $J_{\text{CF}} = 281.0$, CF_3).

RMN ^{19}F (D_2O) : -75.1 (d, $^3J_{\text{HF}} = 7.2$).

Références

Bibliographiques

- 1- Duschinsky, R. ; Plevin, E. ; Heidelberger, C. *J. Am. Chem. Soc.*, **1957**, 79, 4559.
- 2- Hudlicky, M. ; Pavlath, A.E. *Chemistry of fluorine compounds Fluorine compounds II*, ACS Washington DC, **1995**.
- 3- Card, R.J. ; Hitz, W.D. *J. Am. Chem. Soc.*, **1984**, 106, 5348.
- 4- Walsh, C. ; *Tetrahedron*, **1982**, 38, 871.
Smart, B.E. *J. Fluorine Chem.*, **2001**, 109, 3.
- 5- Hansch, C. ; Leo, A. ; Taft, R.W. *Chem. Rev.*, **1991**, 91, 165.
- 6- Otaka, A. ; Miyoshi, K. ; Burke, T.R. ; Roller, P. ; Kubota, H. ; Tanamura, H. ; Fujii, N. *Tetrahedron Lett.*, **1995**, 36, 927.
Gordeev, M.F. ; Patel, D.V. ; Barker, P.L. ; Gordon, E.M. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 7585.
Berkowitz, D. ; Shen, Q. ; Maeng, J.-H. *Tetrahedron Lett.*, **1994**, 35, 6645.
Smyth, M. ; Burke, T.R. *Tetrahedron Lett.*, **1994**, 35, 551.
- 7- Allmendiger, T. ; Furet, P. ; Hungerbülher, E. *Tetrahedron Lett.*, **1990**, 31, 7297.
- 8- Plenis, H. *Chem. Rev.*, **1997**, 97, 3363.
Howard, J. ; Hoy, V. ; O'Hagan, D. ; Smith, G. *Tetrahedron*, **1996**, 52, 12613.
- 9- Jonhson, W.S. ; Chenera, B. ; Fletcher, V.R. ; Bartlett, W.R. ; Tham, F.S. ; Kullning, R.K. *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, 115, 497.
Jonhson, W.S. ; Chenera, B. ; Tham, F.S. ; Kullning, R.K. *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, 115, 493.
- 10- Witkowski, S. ; Rao, K. ; Premchandran, R. ; Halushka, P. ; Fried, J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, 114, 8464.
- 11- Laganis, E.D. ; Lemal, D.M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1980**, 102, 6633.
- 12- Dolbier, W.R. *Chem. Rev.*, **1996**, 96, 1557.
- 13- Pasto, D.J. ; Kranansky, R. ; Zercher, G. *J. Org. Chem.*, **1987**, 52, 3062.
- 14- Avila, O.V. ; Ingold, K.U. ; Dolbier, W.R. ; Pan, H.Q. *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, 115, 1577.
- 15- Buttle, L.A. ; Motherwell, W.B. *Tetrahedron Lett.*, **1994**, 35, 3995.
- 16- Linderman, R.J. ; Jamois, E.A. *J. Fluorine Chem.*, **1991**, 53, 79.
- 17- Ojima, I. ; McCarthy J.R. ; Welch, J.T. *Biomedical frontiers of fluorine chemistry*, **1996**, ACS Symposium Series 639.
- 18- Schlosser, M. *Angew. Chem. Int. ed.*, **1998**, 110, 1496.
- 19- Kukhar, V.P. *J. Fluorine Chem.*, **1994**, 69, 194.
Kochsch, B. ; Mutze, K. ; Osipov, S.N. ; Golubev, A.S. ; Burger, K. *Tetrahedron Lett.*, **2000**, 41, 3825.
- 20- Sewald, N. ; Seymour, L.C. ; Burger, K. *Tetrahedron : Asymm.*, **1994**, 5, 1051.
- 21- Bordusa, F. ; Dahl, C. ; Jakubke, H.-D. ; Burger, K. ; Kochsch, B. *Tetrahedron : Asymm.*, **1994**, 10, 307.
- 22- Thust, S. ; Kochsch, B. *Tetrahedron Lett.*, **2004**, 45, 1163.
- 23- Thust, S. ; Kochsch, B. *J. Org. Chem.*, **2003**, 68, 2290.
- 24- Bilgicer, B. ; Kumar, K. *Tetrahedron*, **2002**, 58, 4105.
Volontario, A. ; Chiva, G. ; Fustero, S. ; Piera, J. ; Rosello, M.S. ; Sani, M. ; Zanda, M. *Tetrahedron Lett.*, **2003**, 44, 7019.
- 25- Yoder, N.C. ; Kumar, K. *Chem. Soc. Rev.*, **2002**, 31, 335.
Martinez, D. ; Gerig, J.T. *Journal of Magnetic Resonance*, **2001**, 152, 269.
- 26- Chambers, R.D. ; O'Hagan, D. ; Lamont, B. ; Jain, S.C. *J. Chem. Soc. Chem. Comm.*, **1990**, 1053.
- 27- Dasaradhi, L. ; O'Hagan, D. ; Petty, M. ; Pearson, C. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2.*, **1995**, 221.

- 28- Senderowitz, H. ; Aped P. ; Fuchs, B. *Tetrahedron*, **1993**, *49*, 3879.
- 29- Headley, A.D. ; Starnes, S.D., *Journal of Molecular Structure*, **2000**, *507*, 281.
- 30- Headley, A.D. ; Starnes, S.D., *Journal of Molecular Structure*, **2001**, *572*, 89.
- 31- Welch, J.T. *Tetrahedron*, **1987**, *43*, 3123.
Iseki, K. *Tetrahedron*, **1998**, *54*, 472.
Qiu, K.-L. ; Meng, W.D. ; Qing, F.-L. *Tetrahedron*, **2004**, *60*, 6711.
- 32- a Langlois, B. ; Billard, T. *Synthesis*, **2003**, *2*, 185.
b Ma, J.A. ; Cahard, D. *J. Org. Chem.*, **2003**, *68*, 8726.
c Motherwell, W.B. ; Storey, L. *Synlett*, **2002**, 646.
- 33- Prakash, G.K. ; Mandal, M. ; Olah, G.A. *Angew. Chem. Int. ed.*, **2001**, *40*, 589.
- 34- Prakash, G.K. ; Mandal, M. ; Olah, G.A. *Org. Lett.*, **2001**, *3*, 2847.
- 35- Prakash, G.K. ; Mandal, M. *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, *124*, 6538.
- 36- Pirkle, W.H. ; Hauske, J.R. *J. Org. Chem.*, **1977**, *42*, 2436.
- 37- Ishii, A. ; Miyamoto, F. ; Higashiyama, K. ; Mikami, K. *Chem. Lett.*, **1998**, 119.
- 38- Ishii, A. ; Miyamoto, F. ; Higashiyama, K. ; Mikami, K. *Tetrahedron Lett.*, **1998**, *39*, 1199.
- 39- Ishii, A. ; Higashiyama, K. ; Mikami, K. *Synlett*, **1997**, 1381.
- 40- Legros, J. ; Meyer, F. ; Coliboeuf, M. ; Crousse, B. ; Bonnet-Delpon, D. ; Bégué, J.-P. *J. Org. Chem.*, **2003**, *68*, 6444.
- 41- Funabiki, K. ; Nagamori, M. ; Matsui, M. ; Enders, D. *Synthesis*, **2002**, *17*, 2585.
- 42- Bravo, P. ; Guidetti, M. ; Viani, F. ; Zanda, M. ; Markovxky, A.L. ; Sorochinsky, A.E. ; Soloshonok, I.V. ; Soloshonok, V.A. *Tetrahedron*, **1998**, *54*, 12789.
- 43- Pesenti, C. ; Arnone, A. ; Bellostà, S. ; Bravo, P. ; Canvesi, M. ; Corradi, E. ; Frigerio, M. ; Meille, S.V. ; Monetti, M. ; Panzeri, W. ; Viani, F. ; Venturini, R. ; Zanda, M. *Tetrahedron*, **2001**, *57*, 6511.
- 44- Crucianelli, M. ; Bravo, P. ; Arnone, A. ; Corradi, E. ; Meille, S.V., Zanda, M. *J. Org. Chem.*, **2000**, *65*, 2965.
- 45- Armone, A. ; Bravo, P. ; Capelli, S. ; Fronza, G. ; Meille, S.V. ; Zanda, M. *J. Org. Chem.*, **1996**, *61*, 3375.
- 46- Fustero, S. ; Soler, J.G. ; Bartolomé, A. ; Rosello, M.S. *Org. Lett.*, **2003**, *5*, 2707.
- 47- Kauffman, G.S. ; Harris, G.D. ; Dorow, R.L. ; Stone B.R.P. ; Parsons, R.L. ; Pesti, J.A. ; Magnus, N.A. ; Fortunak, J.M. ; Confalone, P.N. ; Nugent, W.A. *Org. Lett.*, **2000**, *2*, 3119.
- 48- Soloshonok, V.A. ; Ono, T. ; *Tetrahedron*, **1996**, *52*, 14708.
- 49- Soloshonok, V.A. ; Kukhar, V.P. *Tetrahedron*, **1996**, *52*, 6953.
- 50- Ono, T. ; Kukhar, V.P. ; Soloshonok, V.A. *J. Org. Chem.*, **1996**, *61*, 6563.
- 51- Fustero, S. ; Navarro, A. ; Pina, B. ; Soler, J.G. ; Bartolomé, A. ; Asensio, A. ; Simon, A. ; Bravo, P. ; Fronza, G. ; Voluntario, A. ; Zanda, M. *Org. Lett.*, **2001**, *3*, 2621.
- 52- Bravo, P. ; Capelli, S. ; Meille, S.V. ; Seresini, P. ; Voluntario, A. ; Zanda, M. *Tetrahedron : Asymm.*, **1996**, *7*, 2321.
- 53- Bravo, P. ; Capelli, S. ; Meille, S.V. ; Viani, F. ; Zanda, M. *Tetrahedron : Asymm.*, **1994**, *5*, 2009.
- 54- Asensio, A. ; Bravo, P. ; Crucianelli, M. ; Farina, A. ; Fustero, S. ; Soler, J.G. ; Meille, S.V. ; Panzeri, W. ; Viani, F. ; Voluntario, A. ; Zanda, M. *Eur. J. Org. Chem.*, **2001**, 1449.
- 55- Bravo, P. ; Crucianelli, M. ; Vergani, B. ; Zanda, M. *Tet. Lett.*, **1998**, *39*, 7771.
- 56- Lazzaro, F. ; Crucianelli, M. ; De Angelis, F. ; Frigerio, M. ; Malpezzi, L. ; Voluntario, A. ; Zanda, M. *Tetrahedron : Asymm.*, **2004**, *15*, 889.
- 57- Bravo, P. ; Fustero, S. ; Guidetti, M. ; Voluntario, A. ; Zanda, M. *J. Org. Chem.*, **1999**, *64*, 8731.
- 58- Sakai, T. ; Yan, F. ; Kashino, S. ; Uneyama, K. *Tetrahedron*, **1996**, *52*, 233.

- 59- Abe, H. ; Amii, H. ; Uneyama, K. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 313.
- 60- Demir, A.S., Sesenoglu O. ; Gerçek-Arkin, Z. *Tetrahedron : Asymm.*, **2001**, *12*, 2309.
- 61- Höss, E. ; Rudolph, M. ; Schierlinger, C. ; Burger, K. *J. Fluorine Chem.*, **1993**, *61*, 163.
- 62- Liu, M. ; Sibi, M.P. *Tetrahedron*, **2002**, *58*, 7991.
Cole, D. *Tetrahedron*, **1994**, *50*, 517.
- 63- Juaristi, E. ; Quintana, D. ; Escalante, J. *Aldrichimica Acta*, **1994**, *27*, 3.
- 64- Soloshonok, V.A. ; Kirilenko, A.G. ; Fokina, N.A. ; Shiskina, I.P. ; Galusko, S.V. ; Kukhar, V.P. ; Sveda, V.K. ; Kozlova, E.V. *Tetrahedron : Asymm.*, **1994**, *5*, 1119.
- 65- Funabiki, K. ; Nagamori, M. ; Matsui, M. *J. Fluorine Chem.* **2004**, *125*, 1347.
- 66- Fustero, S. ; Salavert, E. ; Pina, B. ; Ramirez de Arellano, C. ; Asensio, A. *Tetrahedron*, **2001**, *57*, 475.
- 67- Ohkura, H. ; Handa, M. ; Katagiri, T. ; Uneyama, K. *J. Org. Chem.*, **2002**, *67*, 2692.
Fustero, S. ; Pina, B. ; Salavert, E. ; Navarro, A. ; Ramirez de Arellano, C. ; Fuentes, A.F. *J. Org. Chem.*, **2002**, *67*, 4667.
- 68- Abouabdellah, A. ; Bégué, J.-P. ; Bonnet-Delpon, D. ; Thi Thanh Nga, T., *J. Org. Chem.*, **1997**, *62*, 8826.
- 69- Ishihara, T. ; Ichihara, K. ; Yamanaka, H. *Tetrahedron*, **1996**, *52*, 255.
- 70- Crousse, B. ; Narizuka, S. ; Bonnet-Delpon, D. ; Bégué, J.-P. *Synlett*, **2001**, *5*, 679.
- 71- Davoli, P. ; Forni, A. ; Franciosi, C. ; Moretti, I. ; Prati F. *Tetrahedron : Asymm.*, **1994**, *5*, 1119.
- 72- Soloshonok, V.A. ; Avilov, D.V. ; Kukhar, V.P. ; Meervelt, L. ; Mischenko, N. *Tetrahedron Lett.*, **1997**, *38*, 4671.
- 73- Enders, D. ; Reinhold, U. *Tetrahedron : Asymm.*, **1997**, *8*, 1895.
Beniem, J.F. ; Royer, J. ; Husson, H.P. *J. Org. Chem.*, **1994**, *59*, 3765.
Herdeis, C. ; Aschenbrenner, A. ; Kierfl, A. ; Schwabenländer, F. *Tetrahedron : Asymm.*, **1997**, *8*, 2428.
- 74- Crank, G. ; Harding, D.R.K. ; Szinai, S. *J. Med. Chem.*, **1970**, *13*, 1212.
- 75- Jiang, J. ; DeVita, R.J. ; Doss, G.A. ; Goulet, M.T. ; Wyvratt, M.J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1999**, *121*, 593.
- 76- Billard, T. ; Langlois, B. ; Blond, G. *Tetrahedron Lett.*, **2000**, *41*, 8777.
- 77- Takaya, J. ; Kagoshima, H. ; Akiyama, T. *Org. Lett.*, **2000**, *2*, 1577.
- 78- Gosselin, F. ; Roy, A. ; O'Shea, P.D. ; Chen, C. ; Volante, R.P. *Org. Lett.*, **2004**, *6*, 641.
- 79- Agami, C. ; Couty, F. ; Lam, H. ; Mathieu, H. *Tetrahedron*, **1998**, *54*, 8783.
Agami, C. ; Couty, F. ; Lequesne, C. *Tetrahedron Lett.*, **1994**, *35*, 3309.
- 80- Ohkura, H. ; Berbasov, D. ; Soloshonok, V. *Tetrahedron*, **2003**, *59*, 1647.
- 81- Royer, J. ; Bonin, M. ; Micouin, L. *Chem. Rev.*, **2004**, *104*, 2311.
- 82- Yamamoto, Y. ; Nakada, T. ; Nemoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 121.
- 83- Agami, C. ; Rizk, T. *Tetrahedron*, **1985**, *41*, 537.
- 84- Cruz, A. ; Vasquez-Badillo, A. ; Ramos-Garcia, I. ; Contreras, R. *Tetrahedron : Asymm.*, **2001**, *12*, 711.
- 85- Kuhnert, N. ; Danks, T. *Green Chemistry*, **2001**, *3*, 68.
- 86- Soloshonok, V.A., Ono, T. *J. Org. Chem.*, **1997**, *62*, 3030.
- 87- Davis, F.A. ; Lee, S. ; Zhang, H. ; Fanelli, D.L. *J. Org. Chem.*, **2000**, *65*, 8704.
- 88- Lefebvre, S. ; Brigaud, T. ; Portella, C. *J. Org. Chem.*, **2001**, *66*, 1941.
Lefebvre, S. ; Brigaud, T. ; Portella, C. *J. Org. Chem.*, **2001**, *66*, 4348.
- 89- Bouillon, J.P. ; Dondy, D. ; Doussot, P. ; Plantier-Royon, R. ; Portella, C. *Eur. J. Org. Chem.*, **2001**, 187.
Dondy, B. ; Doussot, P. ; Iznaden, M. ; Muzard, M. ; Portella, C. *Tetrahedron Lett.*, **1994**, *35*, 4357.
Dondy, B. ; Doussot, P. ; Portella, C. *Tetrahedron Lett.*, **1994**, *35*, 409.

- 90- Billac, A. **1996**, Rapport de DEA, '*Etude préliminaire de la réactivité électrophile des difluoroénoxysilanes. Réactions avec les amines.*', Faculté des Sciences de Reims.
- 91- Yamana, M. ; Ishihara, T. ; Ando, T. *Tetrahedron Lett.*, **1983**, 24, 507.
- 92- Jim, F. ; Jiang, B. ; Xu, Y. *Tetrahedron Lett.*, **1991**, 32, 83.
- 93- Fleming, I. ; Roberts, R.S. ; Smith, S.C. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, **1998**, 1215.
- 94- Ideki, A. ; Kobayashi, T. ; Katamoto, Y. ; Uneyama, K. *Chem. Comm.*, **1999**, 1323.
- 95- Brigaud, T. ; Doussot, P. ; Portella, C. *J. Chem. Soc. Chem. Comm.*, **1994**, 2117.
- 96- Fuchigami, T. ; Ichikawa, S. *J. Org. Chem.*, **1994**, 59, 607.
- 97- Billard, T., Langlois, J. *J. Org. Chem.*, **2002**, 67, 997.
- 98- Xu, Y. ; Dolbier, W.R. *J. Org. Chem.*, **2000**, 65, 2134.
- 99- Gille, S. ; Ferry, A. ; Billard, T. ; Langlois, B. *J. Org. Chem.*, **2003**, 68, 8932.
- 100- Osipov, S.N. ; Artyushin, O.I. ; Kolomiets, A.F. ; Bruneau, C. ; Pichet, M. ; Dixneuf, P.H. *Eur. J. Org. Chem.*, **2001**, 3891.
- 101- Fuchigami, T. ; Ichikawa, S. ; Konno, A. *Chem. Lett.*, **1989**, 1987.
- 102- Fuchigami, T. ; Ichikawa, S. ; Konno, A. *Chem. Lett.*, **1992**, 2405.
- 103- Sergeeva, N. ; Golubev, A.S. ; Hennig, L. ; Burger, K. *Synthesis*, **2000**, 17, 2579.
- 104- Burger, K. ; Sewald, N. *Synthesis*, **1990**, 2, 115.
- 105- Amouri, H. ; Bégué, J.P. ; Chennoufi, A. ; Bonnet-Delpon, D. ; Gruselle, M. ; Malézieux, B. *Org. Lett.*, **2000**, 2, 807.
- 106- Strecker, A. *Ann. Chem. Pharm.*, **1850**, 75, 27.
- 107- Gröger, H. *Chem. Rev.*, **2003**, 103, 2795.
- 108- Bloch, R. *Chem. Rev.*, **1998**, 98, 1467.
- 109- Chakraborty, T.K. ; Hussain, K.A. ; Reddy, G.V. *Tetrahedron*, **1995**, 51, 9179.
- 110- Warmuth, R. ; Munsch, T.E. ; Stelker, R.A. ; Li, B. ; Beatty, A. *Tetrahedron*, **2001**, 57, 6383.
- 111- Davis, F.A. ; Prasad, K.R. ; Carroll, P.J. *J. Org. Chem.*, **2002**, 67, 7802.
- 112- Yamamoto, Y. ; Komatsu, T. ; Maruyama, K. *J. Am. Chem. Soc.*, **1984**, 106, 5031.
Yamamoto, Y. ; Nishii, S. ; Maruyama, K. ; Komatsu, T. ; Ito, W. *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, 108, 7778.
- 113- Dessipiri, E. ; Tirrell, D.A. *Macromolecules*, **1994**, 27, 5463.
- 114- Morris, G.F. ; Hauser, C.R. *J. Am. Chem. Soc.*, **1962**, 84, 465.
- 115- Taillades, J. ; Rossi, J.C. ; Garrel, L. ; Marrell, M. ; Commeyras, A. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1996**, 133, 89.
- 116- Zhu, J., Quirion J.-C. ; Husson, H.-P. *Tetrahedron Lett.*, **1989**, 30, 5137.
Zhu, J., Quirion J.-C. ; Husson, H.-P. *Tetrahedron Lett.*, **1989**, 30, 6323.
- 117- Guerrier, L. ; Royer, J. ; Grierson, D. ; Husson, H.-P. *J. Am. Chem. Soc.*, **1983**, 105, 7754.
Yue, C. ; Royer, J. ; Husson, H.-P. *J. Org. Chem.*, **1990**, 55, 1140.
- 118- Husson, H.-P. ; Royer, J. *Chem. Soc. Rev.*, **1999**, 28, 383.
Gillaizeau-Gauthier, I. ; Royer, J. ; Husson, H.-P. *Eur. J. Org. Chem.*, **2002**, 1484.
Yue, C. ; Gauthier, I. ; Royer, J. ; Husson, H.-P. *J. Org. Chem.*, **1996**, 61, 4949.
Yue, C. ; Royer, J. ; Husson, H.-P. *J. Org. Chem.*, **1992**, 57, 4211.
Lienard, P. ; Royer, J. ; Quirion, J.-C. ; Husson, H.-P. *Tetrahedron Lett.*, **1991**, 32, 2489.
Pavé, G. ; Léger, J.-M. ; Jarry, C. ; Viaud-Massuard, M.-C. ; Guillaumet, G. *J. Org. Chem.*, **2003**, 68, 1401.
- 119- Ichikawa, J. ; Wada, Y. ; Miyazaki, H. ; Mori, T. ; Kuroki, H. *Org. Lett.*, **2003**, 5, 1455.
- 120- Uneyama, K. ; Yan, F. ; Hirama, S. ; Katagiri, T. *Tetrahedron Lett.*, **1996**, 37, 2045.
- 121- Kobayashi, S. ; Murakami, M. ; Harada, T. ; Mukayama, T. *Chem. Lett.*, **1991**, 1341.
Annunziata, R. ; Benaglia, M. ; Cinquini, M. ; Cozzi, F. *Tetrahedron Lett.*, **1995**, 36, 613.
- 122- Gallagher, D.J. ; Wu, S. ; Nikolic, N.A. ; Beak, P. *J. Org. Chem.*, **1995**, 60, 8148.
- 123- Farloni, M. ; Collu, C. ; Giacomelli, G. *Tetrahedron : Asymm.*, **1996**, 7, 2739.

- 124- Katagiri, T. ; Fujiwara, Y. ; Takahashi, S. ; Ozaki, N. ; Uneyama, K. *Chem. Comm.*, **2002**, 986.
- 125- Katagiri, T. ; Ihara, H. ; Takahashi, M. ; Kashino, S. ; Furuhashi, K. ; Uneyama, K. *Tetrahedron : Asymm.*, **1997**, 8, 2933.
- 126- Crans, D. ; Boukhobza, I. *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, 120, 8069.
- 127- Ocampo, R. ; Dolbier, W.R. *Tetrahedron*, **2004**, 60, 9325.
- 128- Arend, M. ; Westermann, B. ; Risch, N. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1998**, 37, 1045.
Tramontini, M. ; Angiolini, L. *Tetrahedron*, **1990**, 46, 1791.
- 129- Sorochinsky, A. ; Voloshin, N. ; Markovsky, A. ; Belik, M. ; Yasuka, N. ; Uekusa, H. ; Ono, T. ; Berbasov, D. ; Soloshonok, V.A. *J. Org. Chem.*, **2003**, 68,7448.
Soloshonok, V.A. ; Ohkura, H. ; Sorochinsky, A. ; Voloshin, N. ; Markovsky, A. ; Belik, M. ; Yamazaki, T. *Tetrahedron Lett.*, **2002**, 48, 5445.
- 130- Vidal, A. ; Nefzi, A. ; Houghten, R. *J. Org. Chem.*, **2001**, 66, 8268.
Staas, D.D. ; Savage, K.L. ; Homnick, C.F. ; Tsou, K.N., Ball, R.G. *J. Org. Chem.*, **2002**, 69, 8276.
- 131- Marcotte, S. ; Pannecouke, X. ; Feasson, C. ; Quirion, J.-C. *J. Org. Chem.*, **1998**, 64, 8461.
- 132- Gong, Y. ; Kato, K. ; *J. Fluorine. Chem.*, **2001**, 111, 77.
- 133- Costerousse, G, Teutsch, G. *Tetrahedron*, **1986**, 42, 2685.
- 134- Andrés, C. ; Gonzalez, A. ; Pedrosa, R. ; Pérez-Encabo, A. *Tetrahedron Lett.*, **1992**, 33, 2895.
- 135- Higashiyama, S. ; Kyo, H. ; Takahashi, K. *Synlett*, **1998**, 5, 489.
- 136- Kaneko, S. ; Yamazaki, T. ; Kitazume, T. *J. Org. Chem.*, **1993**, 58, 2303.
- 137- Blond, G. ; Billard, T. ; Langlois, B.R. *J. Org. Chem.*, **2001**, 66, 4826.
- 138- Colvin, E. « *Silicon Reagents in organic Synthesis* », **1988**, Academic Press, London.
- 139- Ishihara, K. ; Miyata, M. ; Hattori, K. ; Tada, T. ; Yamamoto, Y. *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, 116, 10520.
- 140- Otera, J. ; Fujita, Y. ; Fukuzumi, S. *Synlett*, **1994**, 3, 213.
- 141- Cazeau, P. ; Duboudin, F. ; Moulines, F. ; Babot, O. ; Dunogues, J. *Tetrahedron*, **1987**, 43, 2075.
- 142- Bailey, P.D. ; Mc Donald, I.M. ; Rosair, G.M. ; Taylor, D. ; *J. C. S. Chem. Comm.*, **2000**, 24, 2451.
- 143- Kobayashi, S. ; Tanaka, H. ; Amii, H. ; Uneyama, K. *Tetrahedron*, **2003**, 59, 1547.

Résumé

Cette thèse s'inscrit à la fois dans le domaine de la chimie organofluorée et dans celui de la synthèse asymétrique, deux domaines importants en chimie organique fine, en particulier pour les applications pharmaceutiques. Nous avons ainsi étudié diverses méthodologies originales de synthèse de composés di- et trifluorométhylés énantiopurs – aminoacides, amines, aminoalcools – à partir de 1,3-oxazolidines et d'imines fluorées chirales.

Les oxazolidines et imines trifluorométhylées chirales sont préparées par réaction du fluoral ou de trifluorométhylcétones avec des aminoalcools chiraux et des amines chirales, respectivement. Les synthons correspondants difluorométhylés sont obtenus par une voie moins classique, exploitant les propriétés électrophiles des difluoroénoxysilanes.

La réduction des oxazolidines fluorées par les hydrures est complètement stéréosélective avec une rétention de configuration, ce qui donne accès à des amines di- et trifluorométhylées énantiopures. En présence d'un acide de Lewis, les oxazolidines et imines fluorées forment in situ des ions iminiums. La réaction de type Strecker conduit alors aux α -aminonitriles fluorés optiquement actifs, précurseurs des α -aminoacides fluorés énantiopurs, ainsi que des 1,2-diamines énantiopures.

L'application des réactions de type Mannich avec les acétals de cétènes silylés et les éthers d'énols silylés sur les iminiums trifluorométhylés conduit respectivement aux β -aminoesters et aux β -aminocétones optiquement actifs, précurseurs de β -aminoacides et de 1,3-aminoalcools trifluorométhylés énantiopurs.

Mots clés

- 1,3-oxazolidines fluorées
- Imines fluorées
- difluoroénoxysilanes
- Iminium
- α -aminoacides fluorés
- β -aminoacides trifluorométhylés
- 1,2-diamines
- 1,3-aminoalcools