NOTE COURTE

SYNTHÈSE DE L'ACIDE (L)-2-*F*-OCTANAMIDOPROPANOÏQUE : un précurseur potentiel pour l'obtention de milieu cristal liquide cholestérique

A. HEDHLI*, A. BAKLOUTI**, J. COURTIEU ***

***Laboratoire de chimie structurale organique, Département de chimie, Faculté des sciences de Tunis, Campus universitaire, 1060 Tunis, Tunisie.*

**** Laboratoire de chimie structurale organique, Université de Paris-Sud, Bâtiment 410, 91405 Orsay Cedex, France*

(Soumis en juin 1995, accepté en octobre 1995)

RÉSUMÉ

Dans le but de réaliser des dosages énantiomériques par RMN en milieu cristal liquide, nous nous proposons de préparer l'acide (L)-2-*F*-octanamidopropanoïque à partir du (L)-alaninate de potassium et du chlorure de *F*-octanoyle.

ABSTRACT

The preparation of (L)-2-*F*-octanamidopropanoic acid is realized by action of *F*-octanoyl chloride on potassium (L)-alaninate. This product may prove to be useful for enantiomeric NMR titration in liquid crystal medium.

INTRODUCTION

Plusieurs méthodes de détermination de la pureté énantiomérique ont été décrites [1-4]. Celle utilisant la RMN reste une méthode de choix [5] et se caractérise par des techniques variées telles que la déviation des énantiomères par un agent chiral [6-10], la dissolution des énantiomères dans un solvant chiral [11, 12] ou encore l'emploi d'un réactif chiral de déplacement chimique [13].

La technique utilisant un milieu cristal liquide chiral, récemment mise au point [14], est appelée à connaître un grand développement. Des travaux visant à l'étendre à des milieux aqueux ont été réalisés moyennant l'utilisation du dodécanoyl (L)-alaninate de potassium (L-KDDA) [15], surfactant hydrocarboné chiral.

Sachant que le L-KDDA possède les propriétés d'un cristal liquide lyotrope dans l'eau [16] et tenant compte des activités de surface souvent meilleures pour les surfactants fluorés que pour leurs homologues hydrocarbonés [17, 18], nous nous sommes proposés de synthétiser l'acide (L)-2-*F*-octanamidopropanoïque dont le sel de potassium constitue l'homologue fluoré du L-KDDA.

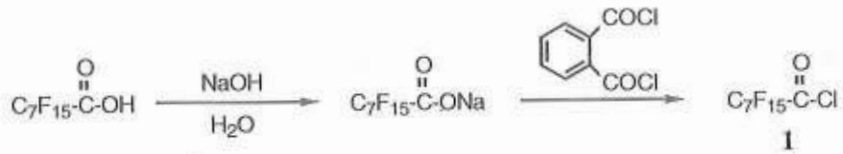
Nous avons constaté qu'une adaptation des conditions opératoires est nécessaire aussi bien au niveau de la préparation du chlorure de *F*-octanoyle qu'au niveau de la condensation de ce dernier sur l'alaninate de potassium.

SYNTHÈSE

Elle est réalisée à partir de la (L)-alanine et de l'acide *F*-octanoïque comme produits de départ.

- Préparation du chlorure de F-octanoyle 1

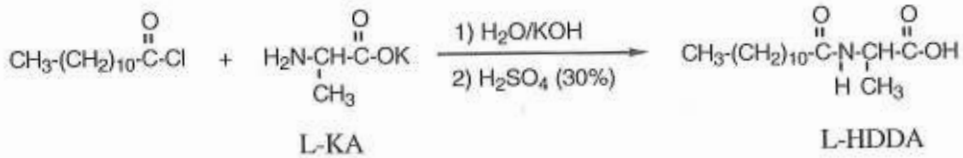
Nous avons testé sur l'acide *F*-octanoïque plusieurs méthodes de transformation en chlorure d'acide et en particulier celles utilisant le pentachlorure de phosphore [19-21], le trichlorure de phosphore [22], l'oxychlorure de phosphore [23] et le tétrachlorure de silicium [24]. Un mélange de produits difficile à analyser est obtenu dans tous les cas. Seul le procédé basé sur la réaction d'échange entre le sel de sodium de l'acide *F*-octanoïque et le dichlorure de phtaloyle permet d'accéder au chlorure d'acide à l'état pur [25].



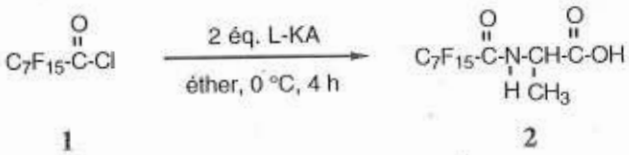
- Obtention de l'acide (L)-2-F-octanamidopropanoïque 2

L'action directe du chlorure de *F*-octanoyle **1** sur la (L)-alanine conduit à un mélange difficile à séparer et contenant entre autres le produit de condensation de l'alanine sur elle-même.

L'utilisation du (L)-alaninate de potassium (L-KA) a été envisagée puisqu'en série hydrocarbonée, l'obtention du L-HDDA a été réalisée à partir de ce sel [15]:



Cette méthode s'est avéré inapplicable car dans les conditions de la réaction ci-dessus, le chlorure de *F*-octanoyle s'hydrolyse. Tenant compte du fait que le L-KA est extrêmement hygroscopique et que la présence d'amines tertiaires, nécessaire dans certaines synthèses de même type [26], entraîne une polymérisation dans le cas que nous étudions, nous avons constaté que les meilleures conditions d'obtention du produit escompté sont celles qui sont décrites dans la réaction ci-dessous.



L'étude des propriétés cristal liquide relatives au sel de potassium du composé **2** sera entreprise ultérieurement.

PARTIE EXPÉRIMENTALE

Les spectres RMN ^{1}H et ^{19}F ont été enregistrés respectivement à 250 et 235.3 MHz. Les spectres IR (ν) ont été réalisés sur un appareil Perkin-Elmer 177. Les spectres de masse ont été obtenus au moyen d'un appareil Nermag-Ribermag R-10-10 C (IE, 70 eV).

Préparation du chlorure de F-octanoyle 1

Dans un ballon rôdé de 100 ml surmonté d'une courte colonne de distillation, on introduit le *F*-octanoate de sodium (7.85 g, 18 mmol) et un excès de dichlorure de phtaloyle (5 g). Le mélange réactionnel, agité magnétiquement est plongé dans un bain d'huile préchauffé à 80 °C. La réaction est menée à son terme par augmentation régulière de la température jusqu'à 160 °C et le distillat est récupéré dans un ballon refroidi à 0 °C. Rdt 82% , Eb = 135 °C.

Préparation de l'amidoacide 2

A une solution de (L)-alaninate de potassium (0.75 g, 6 mmol) dans l'éther (3 mL), on ajoute goutte à goutte, à 0 °C et sous atmosphère d'azote, une solution de chlorure de *F*-octanoyle (1.3 g, 3 mmol) dans l'éther (2 mL). Le mélange est agité à 0 °C pendant 4 h puis filtré. Le solide est lavé à l'éther et le filtrat obtenu fournit par évaporation du solvant, un solide qu'on lave au chloroforme et qu'on sèche pour obtenir 0.76 g de l'amidoacide **2**. Rendement non optimisé: 52%, pF = 158 °C.

IR: 3320, 1820, 1700 cm^{-1}. RMN ^{1}H (DMSO-d_6, TMS) δ 9.75 (d, 1 H, NH), 8.00-9.00 (m large, 1 H, OH), 4.35 (qt, 1 H, CH-N), 1.30 (d, 3 H, CH_3) ppm. RMN ^{19}F (DMSO-d_6, C_6F_6) δ 85.4 (t, 3 F, CF_3), 47.5 (t, 2 F, $CF_2\alpha$), 44.5-43.4 (m, 8 F, $CF_2\beta$-ε), 40.0 (m, 2 F, $CF_2\omega$) ppm. SM (*m/z*, %): 470 (M-CH_3, 7.40), 440 (M-CO_2H, 100.00), 420 (18.39), 169 (12.07), 119 (21.84), 69 (62.07).

RÉFÉRENCES ET NOTES

1 D. Parker et R. J. Taylor, "*Asymmetric Synthesis*", Chapmann and Hall, University Press, Cambridge, **1992**.
2 A. Horeau, *Tetrahedron Lett.*, **1969**, 3121.
3 V. Schurig et H. P. Nowotny, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1990**, *29*, 939.
4 S. G. Allenmark, "*Chromatographic Enantioseparation: Methods and Applications*", Ellis Horwood, Chichester, **1988**.
5 D. Parker, *Chem. Rev.* **1991**, *91*, 1441.
6 J. A. Dale, D. L. Dull, et H. S. Mosher, *J. Org. Chem.*, **1969**, *34*, 2543.
7 D. Parker, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1983**, 83.
8 B. Feringa et H. Wynberg, *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 2547.
9 A. Alexakis, S. Mutti, J.F. Normant et P. Mangeney, *Tetrahedron Asymm.*, **1990**, *1*, 437.
10 N. Kato, *J. Am. Chem. Soc.*,**1990**, *112*, 254.
11 S. G. Davies, J. Dupont et R. J. C. Easton, *Tetrahedron Asymm.*, **1990**, *1*, 279.
12 M. Deshmukh, E. Dunach, S. Juge et H. B. Kagan, *Tetrahedron Lett.*, **1984**, *25*, 3467.
13 M. D. McCreary, D. W. Lewis, D. L. Wernick et G. M. Whitesides, *J. Am. Chem. Soc.*, **1974**, *96*, 1038.
14 E. Lafontaine, J. P. Bayle et J. Courtieu, *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, *111*, 8294.
15 C. Gebauer et J. Courtieu, Université Paris XI (Orsay), Laboratoire de chimie structurale organique (communication personnelle).
16 K. Radley et A. S. Tracey, *Can. J. Chem.*, **1985**, *63*, 95.
17 H. Kunleda et K. Shinoda, *J. Phys. Chem.*, **1976**, *80*, 2068.
18 M. K. Bernett et W. A. Zismann, *J. Phys. Chem.*, **1967**, *71*, 2075.
19 M. Hauptschein, J. F. O'brien, C. S. Stokes et R. Filler, *J. Am. Chem. Soc.*, **1953**, *75*, 87.
20 R. Filler, J.F. O'brien, J. V. Fenner et M. Hauptschein, J. *Am. Chem. Soc.*, **1953**, *75*, 966.
21 J. H. Simons, W. T. Black et R. F. Clark, *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, *75*, 5621.
22 J. H. Simons et E. O. Ramler, *J. Am. Chem. Soc.*, **1943**, *65*, 389.
23 S. G. Cohen, H. T. Wolosinksi et P. J. Scheurer, *J. Am. Chem. Soc.*, **1949**, *71*, 3439.
24 E. Nativ, P. Rona et L. M. Shorr, *Israel J. Chem.* **1970**, *8*, 745.
25 G. V. D. Tiers, *J. Org. Chem.*, **1964**, *29*, 2028.
26 E. Wünsch, W. Graf, O. Keller, W. Keller et G. Wersin, *Synthesis*, **1986**, 958.