

Received: February 9, 1987; accepted: March 29, 1987

ACIDE FLUORO-2 PHENYL-2 ACETIQUE : SYNTHESE, CONFIGURATION ABSOLUE ET EMPLOI
COMME AGENT CHIRAL DE DERIVATION

S. HAMMAN, M. BARRELLE, F. TETAZ and C.G. BEGUIN

Université de Grenoble I, Laboratoire de Cinétique et Dynamique Moléculaires,
CNRS JE 03 5196, BP 68, 38402 St Martin d'Hères (France)

SUMMARY

2-Fluoro-2-phenyl acetic acid was synthesized from phenylglycine through a fluorodeamination reaction in a HF : pyridine mixture or from ethylmandelate through fluorodehydroxylation using the reagent fluoroamine (FAR). The specific rotation of S-2-fluoro-2-phenyl acetic acid is $[\alpha]_D^{20} = +153^\circ$ in chloroform at concentration $c = 1,25$ g/100 ml. This acid can be used as a derivatizing chiral agent : the enantiomers can be distinguished and the enantiomeric excess of secondary alcohols can be determined by ^{19}F NMR spectra of the corresponding esters.

RESUME

La synthèse de l'acide fluoro-2 phényl-2 acétique a été effectuée par fluorodéamination à partir de la phénylglycine dans le mélange HF : pyridine ou par fluorodéhydroxylation à partir du mandélate d'éthyle en utilisant le réactif de fluoration FAR. La rotation spécifique de l'acide précédemment nommé de configuration S est $[\alpha]_D^{20} = +153^\circ$ dans le chloroforme à la concentration de 1,25 g/100 ml. Cet acide peut être utilisé comme agent chiral de dérivation. La RMN du fluor des esters de l'acide fluoré permet de distinguer et de déterminer l'excès énantiomérique d'alcools secondaires.

INTRODUCTION

De nombreux réactifs chiraux ont été utilisés pour distinguer par RMN des énantiomères [1]. Parmi ceux-ci les composés fluorés [2] (tel l'acide α -méthoxy α -trifluorométhyl - phénylacétique) ont reçu une attention particulière du fait de la plus grande sensibilité du fluor aux changements d'environnement.

Dans le but de distinguer et de doser des alcools énantiomères nous nous sommes intéressés à l'utilisation comme agent chiral d'un fluorure facilement accessible : l'acide fluoro - 2 phényl - 2 acétique. En effet cet acide présente l'avantage de porter un atome de fluor directement lié au carbone asymétrique et la synthèse mise en oeuvre s'avère économiquement rentable par rapport aux réactifs commerciaux classiquement utilisés.

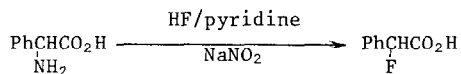
Nous avons recherché des voies de préparation de cet acide optiquement actif, nous avons déterminé sa configuration absolue et nous avons testé sa possibilité à distinguer des alcools énantiomères et à doser des mélanges d'alcools énantiomères en proportion inégale par utilisation de la RMN du fluor. Les alcools testés sont des alcools utilisés dans divers domaines de recherche de notre laboratoire.

Obtention de l'acide fluoro - 2 phényl - 2 acétique optiquement actif

Différentes méthodes permettant d'accéder à des fluoroacides ont été décrites (substitution du brome dans le bromo - 2 phényl - 2 acétate de méthyle par KF suivi d'hydrolyse [3], réaction du diéthylaminotrifluorure de soufre (DAST) sur l'acide mandélique [4], réaction de l'hexafluoropropyl diéthylamine (PPDA) sur le mandélate d'éthyle [5]. Nous avons obtenu l'acide fluoro - 2 phényl - 2 acétique optiquement actif selon deux voies.

1- Fluorodéamination de la phénylglycine

La fluorodéamination d' α -aminoacides décrite par Olah [6] sur divers aminoacides a été appliquée à la phénylglycine selon :



racémique ou
optiquement actif

racémique

Cette réaction présente l'avantage sur les réactions précédemment décrites de conduire en une seule étape au fluoroacide ; cependant cette réaction, contrairement à ce qui a été observé pour l'acide amino - 2 cyclohexyl - 3 propionique [7] n'est pas stéréospécifique et conduit au mélange racémique quelque soit la concentration de HF dans la pyridine (70 % ou 34 %). Nous avons donc été amenés à séparer les énantiomères de l'acide fluoré par

recristallisation des sels diastéréoisomères formés entre l'acide et l' α -méthyl benzylamine optiquement active.

La pureté optique des acides fluorés a été contrôlée, d'une part par l'intermédiaire des sels entre l'acide fluoré et l' α -méthyl benzyl amine dont les déplacements chimiques du fluor δ_F et du proton benzylique de la partie acide δ_H sont différents à concentration égale (tableau 1) d'autre part par formation de l'ester avec le menthol R(-).

Les pouvoirs rotatoires spécifiques obtenus pour les énantiomères de l'acide sont les suivants :

$$[\alpha]_D^{20} = \pm 153^\circ \text{ (CHCl}_3, c = 1,25) ; [\alpha]_D^{20} = \pm 142^\circ \text{ (acétone, c = 1,25)}$$

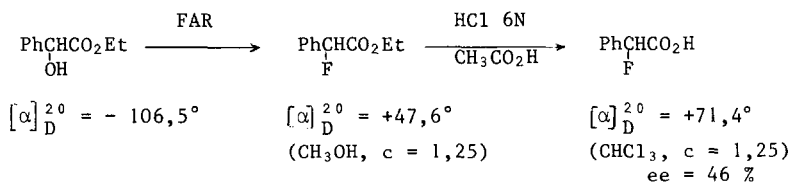
TABLEAU 1

Déplacement chimique δ_F et δ_H (du proton benzylique de la partie acide) des sels $\text{PhCH}(\text{CH}_3)\text{NH}_3^+$ PhCHFCOO^-

configuration de		déplacement chimique des sels	
$\text{PhCHF}\text{CO}_2\text{H}$	$\text{PhCH}(\text{CH}_3)\text{NH}_3^+$	$\delta_F(\text{C}_6\text{F}_6)$	δ_H
S(+)	R(+)	-7,50	5,34
R(-)	R(+)	-7,77	5,31

2- Action du FAR sur le mandélate d'éthyle

La substitution d'un hydroxyle par un fluor dans le mandélate d'éthyle au moyen du chloro - 2 trifluoro - 1,1,2 triéthylamine (ou réactif amine fluorée (FAR)) est une réaction stéréosélective. En effet, à partir du mandélate R(-) on obtient un mélange d'esters fluorés (ayant comme pouvoir rotatoire $[\alpha]_D^{20} = +47,6^\circ$) dont l'hydrolyse acide (HCl 6N, dans l'acide acétique, à température ordinaire) conduit à un mélange d'acides fluorés de pouvoir rotatoire $[\alpha]_D^{20} = +71,4^\circ$ (ee = 46 %)



De plus on constate que :

- l'estérification (SOCl_2 , EtOH) de l'acide énantiomériquement pur $[\alpha]_D^{20} = -153^\circ$ conduit à un ester éthylique de pouvoir rotatoire $[\alpha]_D^{20} = -103^\circ$.
- Cette valeur de pouvoir rotatoire correspond bien à un excès énantiomérique de 46 % pour le mélange d'esters fluorés de $[\alpha]_D^{20} = +47,6^\circ$ obtenu par FAR.
- l'acide ne se racémise pas dans les conditions de l'hydrolyse acide de l'ester.
- l'hydrolyse basique (NaOH 1M, MeOH, température ambiante) du mélange d'ester $[\alpha]_D^{20} = +47,6^\circ$ conduit à l'acide racémique. La racémisation est rapide ($t_{1/2} \sim 2\text{mn}$). En 40mn le pouvoir rotatoire est abaissé à $[\alpha]_D^{20} = +6,3^\circ$.

De ces résultats on peut conclure :

- l'hydrolyse acide ainsi que l'estérification se font sans racémisation dans les conditions utilisées.
- le pouvoir rotatoire spécifique du fluoro - 2 phényl - 2 acétate d'éthyle est de $[\alpha]_D^{20} = \pm 103^\circ$ (CH_3OH , $c = 1,25$)
- Cette valeur est nettement plus élevée que celle proposée par WATANABE et coll. [5] qui obtiennent $[\alpha]_D^{20} = +6,57^\circ$ pour l'ester éthylique fluoré et concluent par erreur qu'ils ont un excès énantiomérique de 74,1 %.

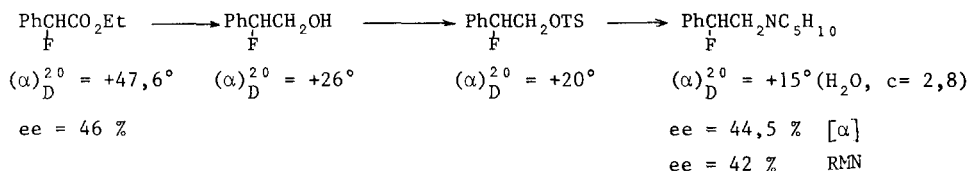
La configuration absolue de l'ester fluoré, dont la détermination est décrite dans le paragraphe suivant, nous permet d'établir que la réaction se fait selon un mécanisme SN_2 avec inversion de configuration (73 % d'après l'ee) prépondérant. Des réactions stéréosélectives obtenues avec FAR n'impliquent pas obligatoirement une réaction de type SN_2 avec inversion de configuration car de nombreuses réactions ayant lieu avec ce réactif se font avec rétention de configuration [8,9 a].

Les deux méthodes de préparation de l'acide fluoré que nous proposons permettent pour l'une d'elles d'obtenir l'acide optiquement pur et pour l'autre l'acide fluoré très enrichi dans l'un des énantiomères.

Configuration absolue de l'acide fluoro - 2 phényl - 2 acétique

La configuration absolue de $\text{PhCHF}\text{CO}_2\text{H}$ et de ses esters a été déterminée par voie chimique, en convertissant l'ester éthylique enrichi en un de ses énantiomères en une fluoro amine : la fluoro - 2 phényl - 1 piperidino - 1 éthane ($\text{PhCHFCH}_2\text{NC}_5\text{H}_{10}$) dont la configuration absolue S(+) a été déterminée

précédemment [9 a,b]. La séquence suivante de réactions a été mise en oeuvre :



Par conséquent l'ester fluoré et l'acide fluoré ayant un pouvoir rotatoire + ont la configuration absolue S.

L'excès énantiomérique de l'amine fluorée a été obtenu d'une part à partir du pouvoir rotatoire spécifique de l'amine S(+) (qui a un pouvoir rotatoire spécifique $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +33,7^\circ$ (H_2O , $c = 7,53$) (9 b) entraînant un ee = 44,5 %) d'autre part par dosage par RMN du fluor des sels diastéréoisomères entre la β -fluoroamine et l'acide mandélique dont les déplacements chimiques sont différents (acide R(-) amine S(+), $\delta_{\text{F}} = -13,82$, 71 % acide R(-)/amine R(-), $\delta_{\text{F}} = -14,20$, 29 %) donnant un ee de 42 %. La faible racémisation constatée dans les différentes étapes de la séquence permettent de remonter aux pouvoirs rotatoires spécifiques de l'alcool et du tosylate.

Distinction et dosage d'alcools énantiomères à l'aide de l'acide fluoro - 2 phényl - 2 acétique



Le tableau 2 rapporte les déplacements chimiques du fluor d'esters formés entre l'acide fluoro - 2 phényl - 2 acétique R ou S et des alcools énantiomériquement purs ou racémiques.

On constate d'une part que les déplacements chimiques du fluor sont suffisamment différents dans cette méthode pour distinguer deux alcools énantiomères et qu'un énantiomère obtenu indépendamment est facilement identifié par son déplacement chimique à l'un des deux énantiomères possibles (d).

On constate d'autre part que l'on peut doser des mélanges en proportion inégale d'énantiomères d'alcools (a). Ceci nécessite l'utilisation d'un acide énantiomériquement pur pour éviter les effets d'une induction asymétrique [10] et l'emploi d'une méthode d'estérification évitant la racémisation. Nous avons constaté que l'estérification effectuée à partir du

TABLEAU 2

Déplacement chimique du fluor des esters formés entre l'acide fluoro - 2
phényl - 2 acétique et des alcools

Configuration de Ph CH F CO ₂ H	Alcool	Configuration	$\delta_F(C, F_c)$	$\Delta\delta_F$
R (-)	menthol	R (-)	-16,57	1,3
S (+)	menthol	R (-)	-17,87	
S (+)	butanol-2	racémique	-17,38 -17,78	0,4
S (+)	Ph CH F CH ₂ O H ^a	R (-) S (+)	-18,14 ^b -18,37	0,23
S (+)	Ph CH CH ₂ OAr ^c OH	racémique	-16,54 -17,05	0,5
S (+)	Ph CH CH ₂ OAr ^c OH	R (+)	-16,55	
R (-)	HO-  -CH CH ₂ OAr ^c OH	racémique	-16,51 -16,94	0,43
R (-)	HO-  -CH CH ₂ OAr ^c OH	d	-16,45	

^a dosage du mélange d'alcool : 30 % S 70 % R

^b les déplacements chimiques du fluor de la partie alcool de l'ester sont :
alcool R : $\delta_F = -22,87$; alcool S : $\delta_F = -23,035$

^c Ar : o-méthoxy phényle

^d énantiomère de configuration inconnue à ce jour, obtenu par une oxydoréduction enzymatique.

chlorure de l'acide PhCHFCOCl R ou S formé sur des alcools optiquement purs n'entraînant aucune racémisation. Le dosage d'alcools énantiomères est donc accessible par ce moyen.

Des travaux sont en cours afin d'établir si dans la série homologue de configuration connue, les valeurs de déplacement chimique permettent d'obtenir la configuration des alcools.

PARTIE EXPERIMENTALE

Préparation de l'acide fluoro - 2 phényl - 2 acétique optiquement actif

1- Par fluorodéamination de la phénylglycine

Dans un erlenmeyer en polyéthylène contenant 15 g de phénylglycine et 100 ml de HF - pyridine à 70 % et refroidi à 0°C sont ajoutés par petites portions 13,8 g de nitrite de sodium. Après une nuit d'agitation à température ambiante le mélange est versé dans de l'eau glacée et extrait au dichlorométhane. La phase organique est lavée avec une solution d'acide chlorhydrique à 5 %, séchée et le solvant est évaporé. Après recristallisation (ether éthylique - hexane) 8,5 g d'acide (rendement 55 %) sont obtenus.

F °C = 85

RMN ¹H (CDCl₃) δ = 5,78 ppm (d, ²J(FH) = 46,6 Hz)

RMN ¹⁹F (CDCl₃/C₆F₆) δ_F -19,06 ppm (d, ²J(FH) = 46,6 Hz)

Séparation des énantiomères : A 7,26 g (0,047 mole) d'acide fluoré racémique dissous dans 25 ml d'éthanol on ajoute 5,88 g d'α-méthylbenzylamine optiquement actif. Le mélange est chauffé 5 mn au bain marie. Après 24 h à température ambiante le sel de fluoro - 2 phényl - 2 acétate ayant précipité est recristallisé dans l'éthanol jusqu'à point de fusion constant (F = 172°C)° Le sel obtenu est traité par une solution d'acide chlorhydrique à 10 % et l'acide optiquement actif est extrait avec du chloroforme. Avec l'amine de configuration S(-) on obtient l'acide R(-) $[\alpha]_D^{20} = -153^\circ$ (CHCl₃, c = 1,25) F = 103°C ; avec l'amine de configuration R(+) on obtient l'acide S(+) $[\alpha]_D^{20} = +153^\circ$ (CHCl₃, c = 1,25) F = 103°C.

2- Par fluoration du mandélate d'éthyle par FAR

A 3 g de mandélate d'éthyle R(-) dans 20 ml de dichlorométhane à 0°C sont ajoutés goutte à goutte 5 ml de FAR (CHClCF₂NEt₂). Après une nuit à température ambiante la solution est versée dans de l'eau glacée, neutrali-

sée avec de l'ammoniaque et extraite avec du dichlorométhane. Après séchage le solvant est évaporé et l'amide est séparé du mélange par distillation sous vide (95°C/12mm). Le résidu est chromatographié (gel de silice ; chloroforme/éther de pétrole 2:8) et le fluoro - 2 phényl - 2 mandélate d'éthyle de pouvoir rotatoire $[\alpha]_D^{20} = + 47^{\circ}6$ ($c = 1,25$) est obtenu :

RMN	^1H	(CDCl_3)	5,78	(d, $^2\text{J}(\text{FH}) = 48$ Hz)
RMN	^{19}F	(CDCl_3 ; C_6F_6)	-16,89	(d, $^2\text{J}(\text{FH}) = 48$ Hz)

3- Hydrolyse du fluoro - 2 phényl - 2 acétate d'éthyle

- en milieu acide : 12 mmole d'ester de pouvoir rotatoire $[\alpha]_D^{20} = + 47^{\circ}6$ dans 2,5 ml d'acide acétique et 1,5 ml d'acide chlorhydrique sont agités à température ambiante. Après 2 jours l'hydrolyse est totale et on isole l'acide de pouvoir rotatoire $[\alpha]_D^{20} = + 71^{\circ}4$

- en milieu basique : 20 mmole d'ester de pouvoir rotatoire $[\alpha]_D^{20} = + 47^{\circ}6$ dans 4 ml d'une solution de soude 1 N dans le méthanol sont agités. On suit l'évolution du pouvoir rotatoire. Après 40 mn l'hydrolyse et la racémisation sont presque totales et un acide de pouvoir rotatoire $[\alpha]_D^{20} = + 6^{\circ}3$ ($t_{1/2} = 2\text{mn}$) est isolé.

Préparation du phényl - 2 fluoro - 2 pipéridino - 1 éthane à partir du fluoro - 2 phényl - 2 acétate d'éthyle.

A 0,01 mole de phényl - 2 fluoro - 2 éthanol (obtenu par réduction à 0°C du phényl - 2 fluoro - 2 acétate d'éthyle au moyen de LiAlH_4 [5]) dans 4 ml de pyridine refroidi à - 5°C on ajoute 0,012 mole de chlorure de tosylate dans 4 ml de pyridine. Après 4 h d'agitation à 0°C on ajoute du dichlorométhane et la phase organique est lavée avec une solution d'HCl à 10 % puis de bicarbonate saturé puis d'eau, puis séchée. Après évaporation du solvant le tosylate est obtenu.

RMN	^1H	(CDCl_3)	$\delta = 7,8$ (ma., 2H)	$\delta = 7,35$ (ma., 7H)
			$\delta = 5,57$ (d.d.d., partie K d'un ABKX, 1H)	$\delta = 4,3$ (ma., partie AB d'un ABKX centrée à 4,3 ppm, 2H)
				$\delta = 2,43$ (s, 3H)
RMN	^{19}F	(CDCl_3 , C_6F_6)	$\delta_{\text{F}} = 22,31$	(d.d.d., $^2\text{J}(\text{FH}) = 47,5$)

A 0,6 g ($2 \cdot 10^{-3}$ mole) de tosylate dans 6ml de DMF sont ajoutés 0,34 g ($4 \cdot 10^{-3}$ mole) de pipéridine. Le mélange est agité 24 h à 75°C. Après refroidissement on ajoute de l'éther et le précipité formé est filtré. La phase étherée est lavée avec du bicarbonate, séchée et le solvant est évaporé. Le chlorhydrate de l'amine est obtenu par addition d'une solution d'éther saturée en acide chlorhydrique anhydre et recristallisé dans l'alcool isopropylique. Les spectres de RMN du ^1H et du ^{19}F sont en accord avec ceux décrits par ailleurs [9a].

Synthèse des esters de l'acide fluoro - 2 phényl - 2 acétique

Le chlorure de l'acide S(+) ou R(-) est préparé en dissolvant l'acide dans du benzène (0,5 g pour 5 cm³) et en ajoutant un excès de chlorure de thionyle. On laisse au reflux 1 h, on évapore le solvant et l'excès de chlorure de thionyle et le chlorure d'acide est employé sans purification.

1- Fluoro - 2 phényl - 2 acétate d'éthyle : on ajoute au chlorure d'acide de l'éthanol en excès et on laisse en contact 12 h. Après ce temps on évapore l'éthanol en excès et on isole l'ester.

2- Autres esters : Le chlorure d'acide est préparé comme précédemment puis mis en solution dans CCl₄ ou CHCl₃ distillé sur sodium. On ajoute à la solution 1/2 équivalent d'alcool à estérifier et 1/2 équivalent de pyridine. On agite à température ambiante pendant 12 h puis on procède à l'extraction.

Spectre RMN

Les spectres de RMN du ^1H et du ^{19}F sont obtenus sur un appareil BRUKER WP 100 travaillant à 100 MHz (^1H) et à 94,18 MHz (^{19}F). Le TMS est utilisé comme référence en proton, l'hexafluorobenzène (C₆F₆) est utilisé comme référence secondaire (-163 ppm) en fluor. Les déplacements chimiques du fluor indiqués sont ceux observés à dilution infime (effets de dilution faible pour les esters, fort pour l'acide fluoro-2 phényl-2 acétique).

REFERENCES

- 1 Progress in NMR Spectroscopy 15 (1982) 291.
- 2 J. A. Dale, D. L. Dull et H. S. Mosher, J. Org. Chem., 34 (1969) 2543.
- N. Ishikawa, J. Fluorine Chem., 25 (1984) 17.

- 3 D. Bethell et K. McDonald, J. C. S. Perkin II, (1977) 671.
- 4 G. L. Cantrell et R. Filler, J. Fluorine Chem., 27 (1985) 35.
- 5 S. Watanabe, T. Fujita, Y. Usui, J. Fluorine Chem., 31 (1986) 247.
- 6 G. A. Olah, J. T. Welek, Y. D. Vankar, M. Nojuna, J. Kerekes et J. A. Olah, J. Org. Chem., 44 (1979) 3872.
- 7 F. Faustini, S. de Munari, A. Panzeri, V. Villa et C. A. Gandolfi, Tetrahedron Lett., 22 (1981) 4533.
- 8 M. Mousseron-Canet et J. L. Borgna, Bull. Soc. Chim. Fr., 2, (1969) 613 ; D. E. Ayer, Tetrahedron Lett., 23 (1962) 1065; L.H. Knox, J. Org. Chem., 29 (1964) 2187.
- 9 a) S. Hamman, C. Béguin, C. Charlon et C. Luu-Duc, soumis à publication b) B. Chion, J. Lajzerowicz, C. Charlon, D. Le Bars et C. Luu-Duc, Acta Cryst., C 40 (1984) 709.
- 10 A. Horeau in 'Stereochemistry, Fundamentals and Methods?' Thieme, Stuttgart (1976) Tome 4, p. 51.