

Received: January 4, 1989; accepted: May 4, 1989

FLUORO-2 PHENYL-2 AMINO-1 ETHANE : OBTENTION DES ENANTIOMERES , CONFIGURATION ABSOLUE ET EMPLOI COMME AGENT CHIRAL DE DERIVATION

S. HAMMAN

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

SUMMARY

2-Fluoro-2-phenyl-1-aminoethane was synthesized from styrene. The enantiomers were separated and their absolute configurations were determined: the specific rotation of the amine with an R configuration is $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -37.7^\circ$ in methanol. This amine can be used as a chiral derivatizing agent: amides prepared with different chiral acids are distinguished by fluorine NMR.

RESUME

La synthèse du fluoro-2 phényl-2 amino-1 éthane a été effectuée à partir du styrène. Les énantiomères ont été séparés et leur configuration absolue déterminée: la rotation spécifique de l'amine de configuration R est $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -37,7^\circ$ dans le méthanol. Cette amine peut être utilisée comme agent chiral de dérivation: les amides diastéréoisomères préparés avec différents acides chiraux sont distingués en RMN du fluor.

INTRODUCTION

La préparation et la détermination de la configuration absolue d'un certain nombre de composés optiquement actifs contenant un atome de fluor ont été décrites dans la littérature [1]. Ces éléments présentent un certain intérêt lorsqu'il s'agit de

composés ayant une activité biologique ou de composés pouvant être utilisés comme agent chiral de dérivation [2,3,4].

En ce qui concerne les amines fluorées, nous avons décrit précédemment la préparation des énantiomères de PhCHFCH₂NC₅H₁₀ (NC₅H₁₀ = pipéridino), de PhCHFCHMeNMe₂ et déterminé leur configuration [5]. Dans ce travail nous nous sommes intéressés à l'obtention des énantiomères de PhCHFCH₂NH₂, d'une part par séparation des énantiomères à partir du racémique obtenu en trois étapes en utilisant le styrène, d'autre part par synthèse à partir du fluoro-2 phényl-2 éthanol-1 optiquement actif, ce qui a permis de déterminer la configuration absolue de l'amine.

L'amine optiquement active a été utilisée comme agent chiral de dérivation pour distinguer des acides chiraux par RMN du fluor et dans certain cas pour attribuer leur configuration.

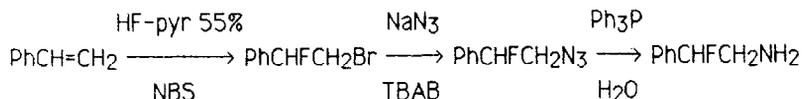
RESULTATS ET DISCUSSION

Obtention du fluoro-2 phényl-2 amino-1 éthane optiquement actif

Le fluoro-2 phényl-2 amino-1 éthane peut être obtenu soit par ouverture d'aziridine avec le mélange de Olah (HF-pyridine 70%) [6], soit par réduction de fluoro azide [7]. Cette dernière méthode de préparation a été choisie car elle permet de préparer le fluoro azide de façon optiquement active.

1-Préparation de l'amine fluorée racémique

L'amine fluorée racémique a été obtenue à partir du styrène en trois étapes selon le schéma:



avec un rendement de 70% permettant d'obtenir l'amine fluorée en grande quantité.

Dans la première étape, l'utilisation de HF-pyr 55% est préférable au mélange de Olah (70%) car il ne provoque pas la formation de produits secondaires de polymérisation. Le fluorobromure très instable doit être utilisé immédiatement.

Aucune élimination de HF n'est constatée dans la substitution du brome par un azide dans des conditions de transfert de phase [8,9]. La réduction du fluoro azide par la triphénylphosphine en présence d'un léger excès d'eau [7,10] conduit chimiosélectivement à l'amine sans deshydrofluoration, comme c'est le cas lors de l'hydrogénation catalytique [7]. La méthode d'extraction utilisée évite la purification des produits intermédiaires. Le chlorhydrate de l'amine fluorée est obtenu par recristallisation (F°C 172).

2-Résolution de l'amine fluorée racémique

La résolution de l'amine fluorée racémique a été effectuée sur les sels formés avec l'acide mandélique S(+) soit par recristallisation dans l'éthanol soit en exploitant la différence de vitesse de formation des sels diastéréoisomères.

a) Les sels formés à partir de l'acide mandélique S(+) et de l'amine R(-) sont moins solubles dans l'éthanol que leur diastéréoisomère. Après quatre recristallisations, l'amine optiquement pure R(-) est obtenue. Les enrichissements énantiomériques (e.e.) des différentes recristallisations sont respectivement de 64, 80, 96 et 100% (F°C des sels: 143,145,148 et 149).

b) Les sels diastéréoisomères se forment avec une forte induction asymétrique. Le tableau suivant met en évidence que les sels de l'acide mandélique S(+) et de l'amine R(-) se forment environ deux fois plus rapidement que leurs diastéréoisomères.

nombre d'équivalent d'acide mandélique S(+)	1	0,5	0,25	0,125
e.e. en sel acide S(+) amine R(-)	0	48	72	86

Avec 0,125 équivalent d'acide S(+) et un équivalent d'amine racémique on obtient un sel contenant 93% d'amine R(-) et 7% de S(+). Par cette méthode il est possible de préparer rapidement de l'amine fluorée très enrichie en utilisant de faibles quantités d'acide mandélique.

3-Contrôle de la pureté énantiomérique de l'amine fluorée et dosage des énantiomères

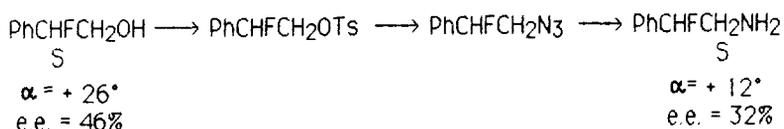
La pureté énantiomérique peut être suivie par:

- le point de fusion des sels formés entre l'amine et l'acide mandélique: racémique F°C 115; e.e. 100% F°C 149.
- le point de fusion des chlorhydrates de l'amine: racémique F°C 172; e.e. 100% F°C 210.
- le pouvoir rotatoire dans le méthanol: chlorhydrate de l'amine e.e. 100% en R: $[\alpha]_{D}^{20} = -41,5^{\circ}$ (c=3,0); amine libre e.e. 100% en R : $[\alpha]_{D}^{20} = -37,7^{\circ}$ (c=3,0).

Le dosage des mélanges d'énantiomères d'amine fluorée a été effectué à partir des signaux obtenus en RMN du fluor pour les sels diastéréoisomères formés entre l'amine fluorée et l'acide mandélique. Ces sels sont très peu solubles dans $CDCl_3$ et ont des déplacements chimiques du fluor δ_F peu distincts. L'addition d'un ether couronne: le 18-couronne-6, d'une part solubilise les sels par complexation de l'ammonium, d'autre part augmente la différence de déplacement chimique du fluor δ_F des sels diastéréoisomères. Avec un équivalent en ether couronne la différence de déplacement chimique de 0,24 ppm est suffisante pour effectuer un dosage par intégration (tableau 1).

Configuration absolue du fluoro-2 phényl-2 amino-1 éthane

La configuration absolue de l'amine fluorée a été déterminée par conversion du fluoro-2 phényl-2 éthanol, dont la configuration absolue est connue (S(+)), en amine fluorée selon un schéma réactionnel dans lequel le carbone chiral ne subit pas de réaction. Un alcool ayant un e.e. de 46% a été utilisé [4].



Par conséquent l'amine fluorée de pouvoir rotatoire (+) a la configuration S. Le fluoro-2 phényl-2 amino-1 éthane a la même configuration absolue que l'analogue fluoré $\text{PhCHFCH}_2\text{NC}_5\text{H}_{10}$ ou hydroxylé $\text{PhCH(OH)CH}_2\text{NH}_2$.

TABLEAU 1

Déplacements chimiques du fluor δ_F des sels formés entre l'acide mandélique S(+) et l'amine fluorée S(+) ou R(-) en fonction du nombre d'équivalent de 18-couronne-6 (dans $CDCl_3$, référence C_6F_6)

Configuration de $PhCHFCH_2NH_2$	δ_F des sels avec des équivalents en éther couronne de:			
	0	0,5	1	2
S(+)	-20,30	-21,64	-22,05	-22,14
R(-)	-20,25	-21,58	-21,81	-21,81

TABLEAU 2

Déplacements chimiques du fluor δ_F et différences de déplacements chimiques $\Delta\delta_F$ d'amides diastéréoisomères formées à partir de $PhCHFCH_2NH_2$ et d'acides chiraux

Acide	Configuration		δ_F	$\Delta\delta_F$
	acide	amine		
$PhCHFCD_2H$	R(-)	R(-)	-21,70	0,62
	R(-)	S(+)	-22,32	
$PhCH(OCOCH_3)CO_2H$	R(-)	R(-)	-21,89	0,56
	R(-)	S(+)	-22,45	
$PhCH(OH)CO_2H$	R(-)	R(-)	-21,69	0,48
	R(-)	S(+)	-22,17	
$iPrCH(NHCOCF_3)CO_2H$	S(+)	S(+)	-21,91	0,28
	S(+)	R(-)	-21,63	
$PhCH(NHCOCH_3)CO_2H$	racémiques		-21,58	0,23
			-21,80	
$CH_3CH(NHCOCF_3)CO_2H$	racémiques		-21,48	0,30
			-21,78	
$PhCH(CH_3)CO_2H$	racémiques		-22,11	0,17
			-22,28	
$C_2H_5CH(CH_3)CO_2H$	racémiques		-21,92	0,10
			-22,02	

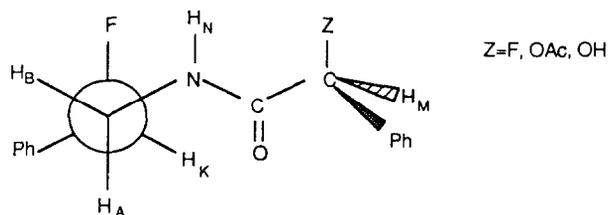
Déplacement chimique du fluor d'amides formés à partir de PhCHFCH₂NH₂ et d'acides chiraux

1-Distinction des énantiomères d'acides chiraux

Le tableau 2 rapporte les déplacements chimiques du fluor δ_F et les différences de déplacement chimique $\Delta\delta_F$ d'amides diastéréoisomères formés entre PhCHFCH₂NH₂ et des acides chiraux. Les δ_F sont très sensibles à la concentration. Les δ_F donnés sont ceux obtenus à faible concentration. Par contre les $\Delta\delta_F$ ne dépendent pas de la dilution. On constate des différences de déplacement chimique $\Delta\delta_F$ allant de 0,6 à 0,1 ppm. L'amide se formant sans racémisation il est donc possible d'utiliser PhCHFCH₂NH₂ comme agent chiral de dérivation pour distinguer et doser des mélanges d'énantiomères d'acides chiraux.

2-Configuration absolue de PhCHFCO₂H

La configuration absolue de PhCHFCO₂H a été décrite précédemment par voie chimique [4]. Elle peut également être établie par RMN en utilisant les déplacements chimiques du ¹H: δ_H et du ¹⁹F: δ_F ainsi que les constantes de couplage à travers trois liaisons ³J(HH) et ³J(HF) dans les amides formés à partir de PhCHFCH₂NH₂ et PhCHFCO₂H d'une part de PhCHFCH₂NH₂ et d'acides analogues de configuration absolue connue: les acides mandélique et O-Acétyle mandélique d'autre part. Les δ_H , δ_F et ³J de ces amides PhCHFCH₂NHCOCH(Z)Ph (Z=F, OAc, OH) sont rassemblés dans le tableau 3. On constate que les amides diastéréoisomères ne sont pas distingués par δ_H (sauf pour Z=F) et ³J; seul δ_F est différent. Pour ces amides la conformation majoritaire suivante peut être proposée:



Les constantes de couplage ³J(HH) et ³J(HF) permettent d'attribuer les protons méthyléniques -CH_AH_B- et d'établir la conformation autour de -CHF-CH_ACH_B- selon une méthode

TABLEAU 3

Déplacements chimiques δ_H et δ_F (dans $CDCl_3/TMS$ ou C_6F_6) et constantes de couplage à travers trois liaisons 3J dans les amides $PhCH_KFCH_AH_BNH_NCOCH_M(Z)Ph$

Z Configuration	F		OCOCH ₃		OH	
	RS	RR	RS	RR	RS	RR
δ_A	3,89	3,98	3,88	3,86	3,78	3,81
δ_B	3,65	3,54	3,51	3,49	3,49	3,54
δ_K	5,61	5,54	5,53	5,51	5,49	5,44
δ_M	5,77	5,75	6,10	6,08	4,99	4,97
δ_F	-22,32	-21,70	-22,45	-21,89	-22,17	-21,69
J(AK)	3,0	2,5	3,0	3,0	3,0	3,0
J(BK)	7,75	8,25	7,5	8,0	8,0	8,25
J(AN)	7,0	7,0	7,0	7,0	7,0	7,0
J(BN)	4,5	4,5	4,75	4,75	4,5	4,5
J(AF)	28,5	30,0	29,0	30,0	29,0	29,5
J(BF)	19,0	17,0	18,0	17,5	19,0	17,5

décrite par ailleurs [11]. $^3J(H_AH_N)$ (noté $^3J(AN)$) et $^3J(BN)$ précisent la conformation autour de $-CH_AH_B-NH_N-$ [12]. La conformation autour de $-NH-CO-CZ-$ découle d'informations données dans la littérature à propos d'amides de formule $PhCH(Z)CONHL_1L_2$ [13]; dans notre cas lorsque $Z=F$, un δ_F de la partie acide identique et l'existence de $^4J(FN)$ de 4Hz [14] confirment cette information.

Des 3J proches indiquent que les amides formés à partir des trois acides analogues ont la même conformation majoritaire ci-dessus. Dans cette conformation Ph et H_M n'ont pas la même position par rapport à F dans les deux configurations, contrairement à Z (voir schéma). Des δ_F différents pour chaque configuration ne proviennent donc que des effets différents que subit F à travers l'espace de la part de Ph et H_M . δ_F est donc pour cette série d'amines analogues un critère de configuration: les amides ayant un δ_F à fréquences faibles (fortes) possèdent la configuration RS (RR).

PARTIE EXPERIMENTALE

Préparation du phényl-2 fluoro-2 amino-1 éthane

Phényl-2 fluoro-2 bromo-1 éthane: à une solution de 50 ml de HF-pyridine à 55% (en poids de HF) et 25 ml d'éther, dans un erlenmeyer en polyéthylène refroidi à 0°C, on ajoute 12,5 g de N-bromosuccinimide puis goutte à goutte 5 g de styrène. Le mélange est agité 3 hr à 0°C puis 12 hr à température ambiante. Il est versé dans de la glace, neutralisé avec de l'ammoniaque, extrait à l'éther; la solution étherée est lavée successivement avec une solution de sulfite de sodium puis d'eau jusqu'à un pH neutre et séchée. Eb 65°C/0,5mm; RMN 1H ($CDCl_3$) $\delta=7,35$ (s,5H) $\delta=5,60$ (d.d.d., partie K d'un ABKX,1H) $\delta=3,64$ (ma., AB d'un ABKX,2H); RMN ^{19}F ($CDCl_3/C_6F_6$) $\delta_F=-12,23$ (d.d.d., $^2J(HF)=46,5$).

Phényl-2 fluoro-2 azido-1 éthane [9]: le fluorobromure obtenu précédemment est placé rapidement, sans purification, dans un erlenmeyer avec 20 ml d'eau, 6,5 g d'azide de sodium et 6,5 g de bromure de tétrabutyl ammonium (TBAB). Après 48 hr d'agitation à 50°C le mélange est extrait par du dichlorométhane. Après évaporation du solvant, le résidu est repris par 50 ml d'éther. Le bromure de tétrabutyl ammonium qui précipite est séparé par filtration. Eb 58°C/1mm; RMN 1H ($CDCl_3$) $\delta=7,35$ (s.,5H) $\delta=5,63$ (partie K d'un ABKX,1H) $\delta=3,56$ (ma., AB d'un ABKX,2H); RMN ^{19}F ($CDCl_3/C_6F_6$) $\delta_F=-19,67$ (d.d.d., $^2J(HF)=48,7$).

Phényl-2 fluoro-2 amino-1 éthane [7]: le fluoro azide obtenu précédemment sans purification est agité avec 50 ml de THF, 1,35 ml d'H₂O et 13,1 g de triphénylphosphine [10]. Après 24 hr à température ambiante, le THF est évaporé. Au résidu on ajoute 100 ml d'une solution d'HCl à 5% et la phase aqueuse est lavée avec du dichlorométhane. La phase aqueuse est amenée à pH basique avec de l'ammoniaque et la fluoroamine est extraite par du dichlorométhane. La phase organique est séchée, le solvant évaporé. L'amine est purifiée sous forme de chlorhydrate. Le rendement à partir du styrène est de 70%. F 172°C; RMN ¹H (chlorhydrate, CD₃OD) δ=7,45 (s,5H) δ=5,82, (partie K d'un ABKX,1H) δ=3,48 (partie AB d'un ABKX,2H); RMN ¹⁹F (CD₃OD/C₆F₆) δF=-10,0 (d.d.d.,²J(HF)=48).

Séparation des énantiomères

1-Par recristallisation des sels formés avec l'acide mandélique.

Les sels formés à partir d'amine fluorée libre racémique et d'un équivalent d'acide mandélique S(+) sont recristallisés dans de l'éthanol (7 ml d'éthanol pour 1 g de sel). Après une nuit à température ambiante les sels sont filtrés, dissous dans de l'eau, amenés à pH basique avec de l'ammoniaque et l'amine libre est extraite avec du dichlorométhane. L'amine obtenue est enrichie en R(-).

2-Par utilisation de la différence de la vitesse de formation des sels.

A 1 g d'amine libre racémique dans 2 ml de chloroforme est ajouté 0,5 équivalent (ou un nombre d'équivalent inférieur à 1) d'acide mandélique S(+). Après 12 hr d'agitation, 10 ml d'éther sont ajoutés. Les sels sont filtrés, lavés avec de l'éther et l'amine libre enrichie en R(-) est obtenue comme précédemment.

Synthèse de PhCHFCH₂NH₂ optiquement actif à partir de PhCHFCH₂OH

L'obtention du fluoro-2 phényl-2 éthanol-1 optiquement actif et sa transformation en tosylate a été décrite par ailleurs [4]. 1,2 g ($4 \cdot 10^{-3}$ mole) de tosylate PhCHFCH₂OTs, 0,32 g d'azide de sodium (1,2 équivalent) dans 10 ml de DMF et un minimum d'eau pour dissoudre à chaud l'azide de sodium sont agités 24 hr à 70°C. Le mélange est versé dans 250 ml d'eau et extrait par du dichlorométhane. L'azide est transformé en amine comme précédemment.

Dosage des énantiomères de PhCHFCH₂NH₂ par RMN du ¹⁹F

Les sels formés à partir de 10^{-3} mole d'amine fluorée enrichie en un des énantiomères et 10^{-3} mole d'acide mandélique S(+) dans 1 ml de CDCl₃ sont dissous par addition de 10^{-3} mole de 18-couronne-6. Les proportions des énantiomères de PhCHFCH₂NH₂ sont obtenues par la mesure des intégrales des signaux observés en RMN du ¹⁹F après irradiation des protons (appareil BRUKER WP 100; 94,18 MHz en ¹⁹F).

Préparation des amides

Les amides ont été préparées sans racémisation selon deux méthodes :

- $2 \cdot 10^{-3}$ mole d'acide, $3 \cdot 10^{-3}$ mole de chlorure de thionyle et 5 ml de benzène sont portés à reflux pendant 1 hr. Le benzène et l'excès de chlorure de thionyle sont évaporés. Au résidu on ajoute 5 ml de CCl₄, 10^{-3} mole de PhCHFCH₂NH₂, 10^{-3} mole de pyridine. Après une nuit d'agitation à température ambiante une solution de bicarbonate saturée est ajoutée au mélange et l'on extrait avec du CCl₄.
- 10^{-3} mole d'acide, 10^{-3} mole de N,N dicyclohexylcarbodiimide (DCC) et 10^{-3} mole de PhCHFCH₂NH₂ dans 3 ml de CH₂Cl₂ sont agités 24 hr à température ambiante. Le mélange est filtré. Le filtrat est lavé successivement avec une solution de bicarbonate saturée, d'HCl à 5% et d'eau [15].

REFERENCES

- 1 a) F. Faustini, S. De Munari, A. Panzeri, V. Villa et C.A. Gandolfi, *Tetrahedron Lett.*, 22 (1981) 4533 b) S. Collona, A. RE, G. Gelbard et E. Cesarotti, *J. Chem. Soc. Perkin I*, (1979) 2248 c) G. Lowe et B.V.L. Potter, *J. Chem. Soc. Perkin I*, (1980) 2029 d) T.Kitazume, K. Marata et T. Ikeya, *J. Fluorine Chem.*, 31 (1980) 143 e) S. De Munari, G. Marazzi, F. Faustini, V. Villa et L. Carluccio, *J. Fluorine Chem.*, 34 (1986) 157.
- 2 *Progress in NMR Spectroscopy*, 15 (1982) 291.
- 3 a) G.R. Sullivan, J.A. Dale et H.S. Moscher, *J. Org. Chem.*, 38 (1973) 2143 b) W.H. Pirkle et K.A. Simmons, *J. Org. Chem.*, 46 (1981) 3239 c) N.Ishikawa, *J. Fluorine Chem.*, 25 (1984) 17.
- 4 S. Hamman, M. Barrelle, F. Tetaz et C.G. Béguin, *J. Fluorine Chem.*, 37 (1987) 85.
- 5 S. Hamman, C.G. Béguin, C. Charlon et C. Luu-Duc, *J.Fluorine Chem.*, 37 (1987) 343.
- 6 a) G. Alverne, C.M. Ennakoua, S. Lacombe et A. Laurent, *J. Org. Chem.*, 46 (1981) 4938 b) T.N. Wade, *J.Org.Chem.*, 45 (1980) 5328.
- 7 S. Hamman et C.G. Béguin, *J.Fluorine Chem.*, 37 (1987) 191.
- 8 Y. Nakajima, R. Kinishi, J. Oda et Y. Inouye, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 50 (1977) 2025.
- 9 T. Benaïssa, S. Hamman et C.G. Béguin, *J.Fluorine Chem.*, 38 (1988) 163.
- 10 N. Knouzi, M. Vaultier et R. Carrié, *Bull.Soc.Chim.Fr.*, 5 (1985) 815.
- 11 S. Hamman, C. Béguin, C. Charlon et C. Luu-Duc, *Org.Magn.Res.*, 21 (1983) 361.
- 12 La constante de couplage $^3J(\text{HNH})$ est de 8 Hz dans $\text{PhCHFCONHCH}(\text{CH}_3)\text{Ph}$.
- 13 G. Helmchen, R. Ott et K. Sauber, *Tetrahedron Lett.*, 37 (1972) 3873.
- 14 Un couplage à longue distance avec un fluor n'est observé dans la plupart des cas que lorsque les deux noyaux couplés sont proches à travers l'espace a) H. Akiyama, F. Yamauchi et K. Ouchi, *J. Soc. Chem. (B)* (1971) 1014 b) P.C. Mhyre, J.W. Edmonds et J.D. Kruger, *J. Am. Chem. Soc.*, 88 (1966) 2459.
- 15 E.G. Breitholle et C.H. Stammer, *J.Org.Chem.*, 39 (1974) 1311.