

NOUVELLE VOIE DE SYNTHÈSE D'ACIDES AMINÉS MONOFLUORÉS

A.I. AYI*, M. REMLI et R. GUEDJ

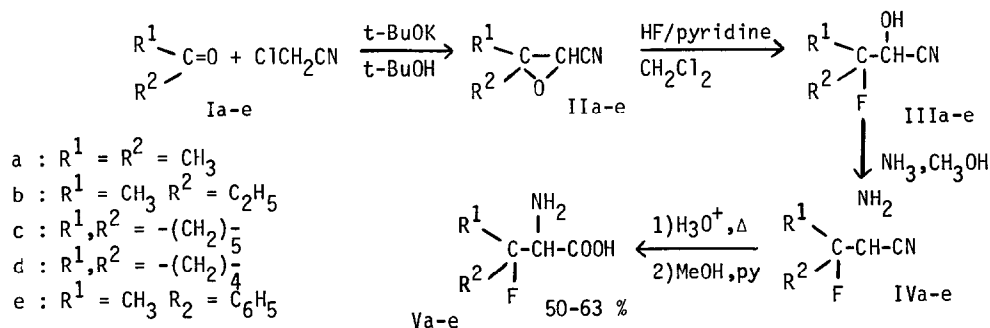
Université de Nice - Laboratoire de Chimie Structurale Organique - Parc Valrose - 06034 Nice - France

Summary : Ring opening of the glycidonitriles (IIa-e) by HF/pyridine leads to the fluorocyanohydrins (IIIa-e). Treatment of the nitriles (IIIa-e) with ammonia in methanol gives the α -amino- β -fluoro nitriles (IVa-e) which upon acidic hydrolysis afford the β -fluoro- α -amino acids (Va-e) in good overall yield.

Les acides aminés fluorés constituent une classe de composés intéressants. Outre leurs caractères potentiels d'inhibiteurs enzymatiques, ils apparaissent comme des molécules marquées^{1,2} qui, introduits lors de la synthèse de peptides biologiquement actifs, permettront l'étude de leurs conformations et de leurs actions aux niveaux des récepteurs biologiques³⁻⁵.

Parmi les auteurs⁶⁻¹⁰ qui ont abordé la synthèse d'acides aminés fluorés, nous pouvons citer plus particulièrement Bey et coll. qui se sont intéressés aux dérivés α -fluorométhylés ainsi que Kollonitsch et coll. ; ces derniers, notamment, ont utilisé des réactifs dont la mise en oeuvre est délicate : SF₄, HF liquide. Notre laboratoire^{11,12} a décrit une méthode de synthèse permettant, par ouverture des aziridinecarboxylates et des azirinecarboxylates d'accéder à certains esters aminés mono- et difluorés.

Nous décrivons ci-dessous une nouvelle voie d'accès aux α -aminoacides β -fluorés à partir de composés carbonylés. Dans un travail précédent, nous avons montré que l'action de l'acide fluorhydrique en solution dans la pyridine sur les glycidonitriles¹³ conduit aux fluorocyanhydrines avec des rendements presque quantitatifs. Ces dérivés traités par l'ammoniac gazeux conduisent aux aminonitriles IV, qui, par hydrolyse en milieu acide, donnent les acides aminés fluorés selon le schéma réactionnel ci-dessous :



- a : R¹ = R² = CH₃
- b : R¹ = CH₃ R² = C₂H₅
- c : R¹, R² = -(CH₂)₅
- d : R¹, R² = -(CH₂)₄
- e : R¹ = CH₃ R² = C₆H₅

Les résultats sont rassemblés dans le Tableau I. Nous prendrons comme exemple la synthèse de la β -fluorovaline ; les autres acides aminés β -fluorés ont été obtenus de manière identique.

Tableau I

Substrat	Eb°C/ mmHg	Cyan- hydrine	Rdt % *	Eb°C/ mmHg	Produit	Rdt % *
II _a	22 _{0,7}	III _a	92	53 ₁	V _a	63
II _b	51 ₄	III _b	90	93 _{3,5}	V _b	63
II _c	66 _{0,9}	III _c	88	102 _{0,3}	V _c	57
II _d	63 _{1,5}	III _d	85	96 _{1,5}	V _d	55
II _e	80 ₁	III _e	91	112 _{1,5}	V _e	50

* Les rendements sont ceux en produits purs distillés ou recristallisés (éthanol aqueux). Pour les acides aminés, ils sont calculés par rapport aux époxydes de départ.

Partie expérimentale

Un mélange équimolaire d'acétone et de chloroacétonitrile traité par une solution de t-BuOK (1 équiv.) dans l'alcool t-butylque fournit, après distillation, l'époxyntirile II_a. 9,5 g de ce produit (0,1 mole) en solution dans 15 ml de dichlorométhane, sont traités par 10 ml de HF/pyridine (70 % HF w/w) en deux heures. La cyanofluorohydrine (III_a) est isolée par distillation (Eb 53°/1 mmHg 92 %). A une solution de 20 mmoles de (III_a) dans 15 ml de méthanol anhydre contenue dans un ballon, on introduit à -78°C de l'ammoniac gazeux pendant 30 mn. La solution saturée obtenue est abandonnée à température ambiante pendant une semaine¹⁴ ; puis, le solvant ainsi que l'excès d'ammoniac sont évaporés. L'amino-2 fluoro-3 méthyl-3 butanonitrile (IV_a) est repris par 10 ml d'eau et 6,5 g d'une solution aqueuse à 48 % d'acide bromhydrique. Le mélange est porté au reflux pendant deux heures. Le solide obtenu après évaporation de l'eau¹⁵ est repris par 15 ml de méthanol et traité à 0° par 1,65g de pyridine. La β -fluorovaline qui précipite est recueillie et recristallisée (éthanol-eau).

Caractéristiques des acides aminés fluorés nouveaux

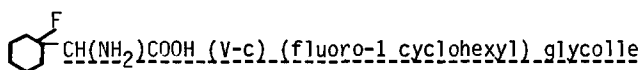
Tous les acides aminés fluorés préparés sont nouveaux. Ils ont été caractérisés par leur point de fusion non corrigé (°C) et leurs spectres¹⁶ IR (CHCl₃) cm^{-1} ; RMN ¹H (CDCl₃/TMS) δ ppm et ¹⁹F (CDCl₃/CCl₃F) ϕ ppm. Les spectres de masse ont été réalisés pour certains d'entre eux : V_a, V_b, V_c et V_e : SM (m/e).

(CH₃)₂CFCH(NH₂)COOH (V-a) β -fluorovaline

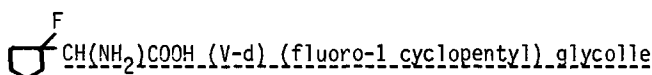
ν_{NH_2} : 3390, 3330 (fines) ; $\nu_{\text{C=O}}$: 1710 ; δ 1,51 (d, 6H, (CH₃)₂C, J_{FH} = 21,5 Hz), 2,28 (s, large, 2H, NH₂), 3,75 (d, 1H, CH(NH₂), J_{FH} = 14,5 Hz) ; ϕ : 149, 17 (heptuplet dédoublé) ; F = 180-182°C ; 135 (M⁺), 115 (M⁺-HF), 90 (M⁺-COOH).

C₂H₅CF(CH₃)CH(NH₂)CO₂H (V-b) β-fluoroisoleucine

ν_{NH_2} : 3340, 3330 (fines) ; ν_{CO} : 1724 ; δ 0,98 (t apparent, 3H, CH₃CH₂, J_{HH} = 7,2 Hz) 1,43 et 1,46 (deux doublets, 3H, CH₃CF (érythro et thréo), J_{FCCH₃} = 22,0) 1,55-2,32 (m, 2H, CH₃CH₂), 3,50 (s, large, 2H, NH₂) 3,85 et 3,88 (deux doublets, 1H, CHCNH₂) (érythro et thréo) J_{FCCH} = 15,2 Hz, J'_{FCCH} = 16,5 Hz) ; ϕ 155,3 et 157,4 (multiplets du 2^{ème} ordre ; valeurs obtenues après irradiation des protons) ; F = 170-172°C ; 149 (M⁺), 129 (M⁺-HF), 104 (M⁺-COOH).



ν_{NH_2} : 3355, 3305 (fines) ; ν_{CO} : 1720 ; δ 1,25-2,30 (m, 10H, -(CH₂)₅), 3,32 (s, large, 2H, NH₂), 4,78 (d, 1H, CH(NH₂)), J_{FCCH} = 17,0 Hz) ; ϕ 163,91 (spectre du 2^{ème} ordre ; valeur obtenue après irradiation des protons) ; F = 183-185°C ; 175 (M⁺), 155 (M⁺-HF), 135 (M⁺-COOH).



ν_{NH_2} : 3350, 3300 (fines) ; ν_{CO} : 1720 ; δ 1,55-2,50 (m, 8H, -(CH₂)₄), 3,41 (s, large, 2H, NH₂), 3,82 (d, 1H, CH(NH₂)), J_{FCCH} = 17,30) ; ϕ 153,73 (spectre du 2^{ème} ordre ; valeur obtenue après irradiation des protons) ; F = 195-196°C.

C₆H₅CF(CH₃)CH(NH₂)COOH (V-e) 3-fluoro-3-méthylphénylalanine

ν_{NH_2} : 3510, 3360 (fines) ; ν_{CO} : 1725 ; δ 1,75 et 1,78 (deux doublets, 3H, CH₃CF, (érythro + thréo), J_{FCCH₃} = 22,0), 3,80 (s, large, 2H, NH₂), 4,51 et 4,60 (deux doublets, 1H, CH(NH₂)) (érythro + thréo), J_{FCCH} = 16,5 Hz, J'_{FCCH} = 13,8), 7,44 (s, 5H, C₆H₅) ; ϕ 149,05 et 153,8 (deux quadruplets dédoublés) ; F = 158-160°C ; 198 (M⁺+H), 197 (M⁺), 177 (M⁺-HF), 152 (M⁺-COOH).

En conclusion, l'ensemble des résultats montre que l'ouverture des époxynitriles (II) par le réactif d'Olah¹⁷, suivie de l'action de l'ammoniac gazeux sur les fluorocyanhydrides (III), est une bonne méthode de synthèse des α-aminoacides β-fluorés. Elle nous a permis de préparer en particulier les analogues β-fluorés de la valine et de l'isoleucine.

La généralisation de cette méthode à la synthèse d'autres acides aminés ainsi que l'étude détaillée des propriétés spectroscopiques des nouveaux composés obtenus sont actuellement en cours au laboratoire.

Nous remercions le Dr R. Pastor pour les enregistrements spectraux RMN¹⁹F.

Références et notes :

1. F.L.M. Pattison, dans "Toxic Aliphatic Fluorine Compounds", Elsevier Publishing Co., Amsterdam, 1959, pp. 182-186.
2. A. Weissman et B.K. Koe, J. Pharmacol. Exp. Ther., **155**, 135, 1967.
3. C.G. Wermuth, Pour la Science, Ed. fr. de "Scientific American", **15**, p. 47, 1978.
4. J. Kollonitsch, Israel J. Chem., **17**, 23, 1978.
5. A. Novogrodsky, R.E. Nehering Jr. et A. Meister, Proc. Natl. Acad. Sci., USA, **76**, 4932, 1979.

6. H. Lettré et U. Wölcke, Liebigs Ann. Chem., 78, 75, 1967.
7. E.D. Bergmann et A.M. Cohen, Israel J. Chem., 8, 925, 1970.
8. P. Bey et J.P. Vevert, Tetrahedron Lett., 1215, 1978.
9. J. Kollonitsch, S. Marburg et L.M. Perkins, J. Org. Chem., 44, 771, 1979.
- 10a. B.W. Metcalf, P. Bey, C. Danzin, M.J. Jung, P. Casara et J.P. Vevert, J. Amer. Chem. Soc., 100, 2551, 1978.
- 10b. P. Bey, J.P. Vevert, V. Van Dorsselaer et M. Kolb, J. Org. Chem., 44, 2732, 1979.
- 11a. T.N. Wade, F. Gaynard et R. Guedj, Tetrahedron Lett., 2681, 1979.
- 11b. T.N. Wade, et R. Guedj, Tetrahedron Lett., 3953, 1979.
12. A. Barama, R. Condom et R. Guedj, J. Fluorine Chem., 16, 183-187, 1980.
13. A.I. Ayi, M. Remli, R. Condom et R. Guedj, J. Fluorine Chem., acceptée pour publication.
14. Après 4 jours à température ordinaire, le mélange obtenu après évaporation du méthanol et de l'ammoniac contient encore 25 % de fluorocyanhydrine de départ.
15. Cette opération peut être répétée plusieurs fois et a pour but d'éliminer le maximum d'acide bromhydrique.
16. Les spectres de RMN du proton ont été enregistrés sur un appareil Varian A.60 (60 MHz) ; ceux du fluor sur un Bruker Spectrospin (84,67 MHz) ; les spectres IR sur un Leitz IIIG ; les spectres de masse sur un appareil Riber R 10-10 (70 eV).
17. G.A. Olah, M. Nojima et I. Kerebes, Synthesis, 12, 786, 1973.

(Received in France 24 June 1980)