

EFFET DE LA CONCENTRATION EN ACIDE FLUORHYDRIQUE DANS LA PYRIDINE SUR LA REGIO-SELECTIVITE DE LA FLUORATION PAR DEAMINATION D' $\alpha$ -AMINO-ESTERS : SYNTHESSES DE COMPOSES CARBOXYLES- $\beta$ -FLUORES.

Sylvain HAMMAN et Claude G. BEGUIN\*

Laboratoire de Cinétique et Dynamique Moléculaires, CNRS 33,735. Centre d'Etudes et de Recherches sur les Molécules Organisées. Université Scientifique et Médicale de Grenoble. 53 X - F-38041 Grenoble, France

**Abstract:** Fluorodeamination of  $\alpha$ -amino-esters with sodium nitrite in HF-pyridine gives mainly  $\beta$ -fluoro-esters. The molar ratio HF-pyridine is the main parameter for the  $\alpha$ - $\beta$  regioselectivity.

Le remplacement d'un groupement amine par un fluor après diazotation de l'amine est un moyen commode pour introduire un fluor dans une molécule. Par cette voie on a accès à des composés monofluorés avec l'introduction d'un fluor sur un noyau aromatique (réaction de Schiemann)<sup>1a</sup>, en  $\alpha$  d'un carbonyle ou d'un carboxyle<sup>2,3</sup>, ou à des composés gem dihalogénés en  $\alpha$  de carbonyles ou de carboxyles<sup>3,4</sup>. Il a été montré par ailleurs que, dans certains cas, des réarrangements pouvaient intervenir<sup>1b,5,6</sup>.

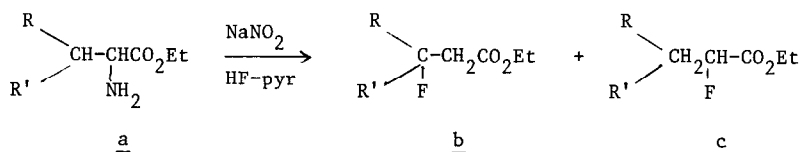
Nous exposons nos résultats concernant la fluoration par déamination d' $\alpha$ -amino-esters, au moyen de NaNO<sub>2</sub> et de HF dans la pyridine. Nous nous sommes intéressés à l'effet de la concentration en HF dans la pyridine sur la régiosélectivité de cette réaction qui conduit principalement à des composés  $\beta$ -fluoro-carboxylés, composés pouvant présenter un certain intérêt en biochimie<sup>7</sup>.

La synthèse de ces composés par des méthodes directes de substitution d'un hydroxyle ou d'un halogène en  $\beta$  d'un carboxyle avec des fluorures alcalins est rendue difficile du fait d'une deshydratation ou d'une deshydrohalogénéation possible, un hydrogène en  $\alpha$  d'un carboxyle étant labile<sup>8,9</sup>. Le remplacement d'un hydroxyle au moyen de HF-pyridine ou en utilisant le réactif de Yarovenko (chloro 2-trifluoro 1,1,2-triéthylamine) ne donne pas des résultats systématiques<sup>8b</sup>. Selon la structure du composé on peut obtenir, outre la substitution, la transposition ou l'élimination. Les synthèses décrites dans la littérature font appel soit à des voies indirectes<sup>10</sup>, soit utilisent des groupes partants modifiés tels des triméthylsilyl éthers avec PhPF<sub>4</sub> comme réactif<sup>11</sup>.

#### RESULTATS

La réaction de fluoration par déamination a été précédemment décrite par Olah sur des  $\alpha$ -amino-acides et conduit à des  $\alpha$ -fluoro-acides<sup>3</sup>. Cependant les  $\alpha$ -fluoro-acides sont difficiles à extraire de la phase aqueuse. Nous l'avons effectué sur les esters éthyliques des  $\alpha$ -amino-acides suivants : phénylalanine, acide  $\alpha$ -aminobutyrique, alanine, acide aspartique, valine et acide glutarique.

Lorsqu'on traite les amino-esters par du nitrite de sodium en présence de HF-pyridine on observe la formation de composés carboxylés fluorés en  $\alpha$  et en  $\beta$  suivant :



La proportion en composés  $\beta$ -fluorés (b) et  $\alpha$ -fluorés (c) a été déterminée par RMN du  $^{19}\text{F}$  sur le mélange brut. Les déplacements chimiques  $\Delta\phi$  du fluor des composés  $\beta$ -fluorés sont à champ plus faible que ceux des  $\alpha$ -fluorés (sauf sur 3).

D'après le tableau 1 on constate que la régiosélectivité de la réaction dépend de la concentration en HF dans la pyridine. La formation de composés  $\beta$ -fluorés est favorisée par des concentrations plus fortes en HF. Néanmoins, dans certains cas (1,5), avec de fortes concentrations en HF (70 et 82%) on observe la formation d'autres composés.

Tableau 1. Pourcentages d' $\alpha$  et  $\beta$ -fluorations dans la fluoration déaminative d'amino-esters dans HF pyridine

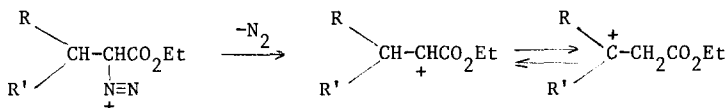
Composé de départ $  \begin{array}{c} \text{R} \\ \diagdown \\ \text{CH}-\text{CHCO}_2\text{Et} \\ \diagup \\ \text{R}' \\   \\ \text{NH}_2 \end{array}  $			Fluoration en $\alpha$ ( <u>c</u> ) et $\beta$ ( <u>b</u> ) dans					
			HF-pyridine 70 %		FH-pyridine 53 %		HF-pyridine 36 %	
n°	R	R'	<u>b</u>	<u>c</u>	<u>b</u>	<u>c</u>	<u>b</u>	<u>c</u>
<u>1</u>	Ph	H	8 <sup>(a)</sup>	18	45 <sup>(b)</sup>	19	15 <sup>(c)</sup>	70
<u>2</u>	CH <sub>3</sub>	H	95	5	90	10	45	55
<u>3</u>	H	H	10	90	5	95	0	100
<u>4</u>	CO <sub>2</sub> Et	H	100		100		100	
<u>5</u>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	65	(d)	83	(e)	76	11
<u>6</u>	CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Et	H	80	20	64	36	25	75
<u>7</u>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> CH(NH <sub>2</sub> )CO <sub>2</sub> H		55	45	8	92	0	200

(a) formation de 74% de CH<sub>2</sub>FCH(Ph)CO<sub>2</sub>Et 1d, (b) 35% de 1d, (c) 15% de 1d, (d) 35% de plusieurs produits autres que 5b, (e) 17% de produits autres que 5b.

Les isomères  $\alpha$  et  $\beta$ -fluorés, ayant tous le squelette  $-\text{CHF}-\text{CH}_2-$ , ne peuvent être identifiés systématiquement par RMN du  $^{19}\text{F}$  ou du  $^1\text{H}$ . Néanmoins, l'attribution des isomères  $\beta$ -fluorés a pu être faite sans ambiguïté par RMN du  $^{13}\text{C}$ , sur les produits ayant pu être isolés purs, par l'observation de la constante de couplage  $^3\text{J}_{\text{CF}}$  associée au signal du carbone du carboxyle (si gnal sortant à champ plus faible que les autres signaux :  $\delta \sim 170$  ppm). En effet, nous avons montré par ailleurs que les couplages  $^3\text{J}_{\text{CF}}$  sont de l'ordre de 0 à 10 Hz et les  $^2\text{J}_{\text{CF}}$  de 20 à 35 Hz pour des composés carboxylés  $\beta$ -fluorés. D'une manière plus précise on peut atteindre, par les variations de  $^2\text{J}_{\text{CF}}$  et  $^3\text{J}_{\text{CF}}$ , la conformation de la molécule<sup>12,13</sup>.

## DISCUSSION

Nous pensons que la fluoration en  $\beta$  s'explique, dans le cas des esters, par la formation d'un carbocation sur  $C_\alpha$  obtenu après départ de  $N_2$  sur le dérivé diazoïque formé in situ, carbocation qui se réarrange en un autre plus stable sur  $C_\beta$ ,



et ceci d'autant plus que R (et R') est plus donneur d'électrons : d'après le tableau 1, dans HF-pyridine 53% l'ordre des proportions de  $\beta$ -fluoruration est celui du pouvoir donneur du substituant : (5,2,6,3). Lorsque le groupement est un phényle (1) on assiste même à la migration de ce groupe. Des cas analogues ont déjà été notés dans la littérature<sup>5,6,14</sup>. Pour 5, nous n'observons que 83% de  $\beta$ -fluoruration mais le complément correspond à plusieurs produits autres que 5c non identifiés qui peuvent provenir de fluoruration sur le méthyle ou de la migration de ce méthyle. L'effet de la concentration de HF dans la pyridine sur la régiosélectivité de la réaction n'est pas dû à un effet de constante diélectrique<sup>15</sup>, car aucun changement n'intervient par addition de formamide ( $\epsilon = 109$ ). Nous pensons que l'effet peut provenir d'une interaction entre la charge positive de l' $\alpha$ -éthoxy-carbonyl-carbénium et HF, interaction favorisant le réarrangement. Dans le milieu le plus concentré en HF, le cation étant plus stabilisé a le temps de se réarranger avant l'attaque nucléophile. Nous avons observé le même phénomène dans la fluorobromation des cinnamates d'éthyle substitués et la substitution d'alcools benzvliques par HF-pyridine<sup>16</sup>. La différence de comportement entre amino-acides<sup>3</sup> et amino-esters. (2a et 7a) peut s'interpréter par une modification du groupe acide carboxylique dans HF, certains auteurs ayant proposé la formation d'un ion acylium<sup>17</sup>.

## CONCLUSION

La fluorodéamination d' $\alpha$ -amino-esters au moyen de  $\text{NaNO}_2$  dans HF-pyridine conduit majoritairement à des esters  $\beta$ -fluorés. La concentration de HF dans le solvant est le paramètre déterminant dans la proportion  $\alpha/\beta$ . Cette méthode permet d'accéder facilement à des esters  $\beta$ -fluoro-carboxylés purs (réactif d'accès facile, extraction de l'ester plus aisée que celle de l'acide).

## PARTIE EXPERIMENTALE

Les esters éthyliques sont préparés par estérification des amino-acides commerciaux correspondants. Les réactions de fluoruration par déamination sur les esters 1a-6a sont réalisées comme suit : à 25 ml d'une solution de HF dans la pyridine (70, 53 ou 36%) dans un erlenmeyer en polyéthylène refroidi à  $-15^\circ\text{C}$  on ajoute 0,01 mole d'ester puis 0,015 mole de  $\text{NaNO}_2$  (séché 24 hr à  $100^\circ$ ) par petites quantités. Après 6 à 24 hr d'agitation à température ambiante, on verse le mélange dans de l'eau glacée et on extrait au  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Après neutralisation au bicarbonate, lavage par  $\text{H}_2\text{O}$ , séchage et évaporation du solvant, on obtient les différents mélanges de composés b et c. Les composés 2b-6b ont été obtenus purs en vue d'analyse, en utilisant des concentrations en HF appropriées, après distillation et séparation des isomères  $\alpha$ -fluorés éventuels par chromatographie sur colonne (gel de silice, hexane-acétate d'éthyle 9/1). Seul 1b a été préparé par une autre méthode décrite<sup>5</sup>. Les caractéristiques des composés  $\beta$ -fluorés qui ont pu être isolés purs (Eb, RMN  $^1\text{H}$ ,  $^{19}\text{F}$ ,  $^{13}\text{C}$ ) ainsi que les  $\alpha$ -fluorés (RMN du  $^{19}\text{F}$ ) sont rapportés dans le tableau 2.

Tableau 2		$^1\text{H}$ (a)				$^{19}\text{F}$ (a)				$^{13}\text{C}$ (a)	
Composé	Eb	$\delta_\alpha$	$\delta_\beta$	$^3\text{J}_{\text{HH}}$		$\Delta\phi$	$^3\text{J}_{\text{HF}}$		$^2\text{J}_{\text{HF}}$	$\delta(\text{CO})$	$^3\text{J}_{\text{CF}}$
<u>1b</u>	(b)	2,9	5,9	9,0	4,5	-174,2	15,5	30,5	46,0	169,7	5,1
<u>1c</u>	67/0,6 mm	3,14	5,05	4,5	7,5	-190,7	26,5	24,5	47,5	-	-
<u>1d</u>	60/1 mm		-			-217,2	13,5		46,4	171,1	3,9
<u>2B</u>	38/12 mm	2,6	5,1	7,7	4,8	-173,5	16,0	26,5	47,0	170,0	7,4
<u>2c</u>	(e)		-			-194,4	24,4		49,1	-	-
<u>3b</u>	(e)		-			-219,8	26,0		47,0	-	-
<u>3c</u>	(e)		-			-185,2	23,7		47,4	-	-
<u>4b, 4c</u>	45/0,1 mm	2,95	5,3	6,5	5,0	-191,8	24,0		47,4	168,0	3,4
<u>5b</u>	65/4 mm	2,66	(c)	-	-	-134,5	15,9	21,5	-	169,9	10,4
<u>5c</u>	(e)					-201,2	26,0		45,5	-	-
<u>6b</u>	66/0,1 mm	2,7	5,3	(d)		-180,2	(d)			169,3	6,8
<u>6c</u>	(e)					-194,5	22,0	26,5	48,5	-	-
<u>7b</u>	(e)					-171,5				-	-
<u>7c</u>	(e)					-192,3	24,5		48,8		

(a) enregistré sur Bruker WP 100 dans  $\text{CDCl}_3$  ;  $\text{C}_6\text{F}_6$  référence interne  $\Delta\phi_{\text{CFCl}_3} = \Delta\phi_{\text{C}_6\text{F}_6} - 163$ .

(b) purification par chromatographie phase liquide.

(c)  $\text{CH}_3 = 1,49$  ;  $^3\text{J}_{\text{CH}_2\text{F}} = 21,7$ .

(d) système  $\text{A}_2\text{B}_2\text{KX}$ .

(e) produit uniquement caractérisé par RMN du fluor sur le mélange des isomères.

#### Références

1. J. March, *Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, McGraw-Hill, N.Y., 1968, a) p. 513, b) p. 134.
2. H. von Machleidt, R. Wessendorf et M. Klockow, *Liebigs Ann. Chem.* 1963, 667, 47.
3. G.O. Olah, J.T. Welch, Y.D. Vankar, M. Nojima, I. Kerekes et J.A. Olah, *J. Org. Chem.* 1979, 44, 3872.
4. N. Takamura, T. Mizoguchi, K. Koga et S. Yamada, *Tetrahedron Lett.* 1971, 4495.
5. T.S. Wade, *J. Chem. Research (S)* 1980, 338.
6. F. Faustini, S. De Munari, A. Panzeri, V. Villa et C.A. Gandolfi, *Tetrahedron Lett.* 1981, 22, 4533.
7. *Carbon-Fluorine Compounds*, A Ciba Symposium 1972, Elsevier, Amsterdam, 1971, p. 13.
8. *Organic Reactions*, J. Wiley, N.Y. 1974, vol. 21, a) p. 179, b) p. 161.
9. *Methods in Enzymology*, J.M. Lowenstein, N.Y. 1969, vol. 13, p. 627.
10. E. Gryszkiewick et M. Trochimoski, *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas* 1947, 66, 413 et 430.
11. A.I. Ayl, R. Condon, T.N. Wade et R. Guedj, *J. Fluorine Chem.* 1979, 14, 437.
12. S. Hamman, C. Béguin, C. Charlon et C. Luu-Duc, *Org. Magn. Reson.*, publication en cours.
13. C. Béguin et S. Hamman, résultats à publier.
14. J.P. Bégué et M. Charpentier-Morize, *Acc. Chem. Res.* 1980, 13, 207.
15. J.H. Rolston et K. Yates, *J. Am. Chem. Soc.* 1969, 91, 1477.
16. S. Hamman et C. Béguin, à publier.
17. J. Kollonitsch, S. Marburg et C.M. Perkins, *J. Org. Chem.* 1979, 44, 771.

(Received in France 24 September 1982)