

Received: January 11, 1980

SHORT COMMUNICATION

FORMATION D'AZIRIDINES DANS KF/ACETONITRILE - OBTENTION DE 3-FLUORO AMINO-ACIDES PAR OUVERTURE AVEC HF/Py

Akila BARAMA*, Roger CONDOM et Roger GLEUJ.

Laboratoire de Chimie Structurale Organique, Université de Nice,
U.E.R. - I.M.S.P., Parc Valrose, 06034 Nice-Cédex (France)

SUMMARY

Synthesis of 1-trityl-2-phenylaziridine, 1-trityl-2-methylaziridine and 2-methylcarboxylates of 1-tritylaziridine, 1-trityl-3-methylaziridine, 1-trityl-3-phenylaziridine by reacting N-triphenylmethyl- α -chloroamines and methyl esters of N-triphenylmethyl-O-mesylsulfonyl- α -aminoacids with KF in acetonitrile under reflux is described.

Functionalized aziridines opened with hydrogen fluoride in pyridine (70 %) give isobutyl 3-fluoroalanine, methyl 3-fluorophenylalanine and methyl 2-amino-3-fluorobutrate.

INTRODUCTION

Les acides α -aminés monofluorés en position 3 présentent un intérêt biologique important, l'activité bactéricide élevée de la 3-fluoroalanine {1} en est un exemple. L'étude de l'obtention de ce type de composés au moyen d'un réactif peu toxique, le mélange HF/Pyridine à 70 % {2} nous a conduit à préparer dans un premier temps des aziridines 1 pouvant donner après ouverture les acides α -aminés monofluorés correspondants.



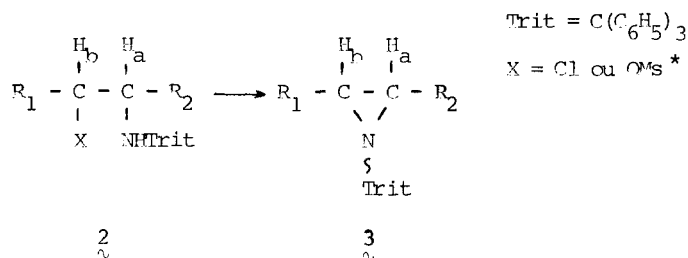
* détachée de l'Université d'Alger ; ce travail fait partie de la thèse de Madame BARAMA.

On peut accéder aux dérivés de l'éthylène imine en utilisant plusieurs voies de synthèse :

- par addition de IN_3 sur une double liaison suivie d'une réduction (10) ;
- par action des amines sur des composés α -halogénés α,β -éthyléniques ou α,β -dihalogénés (3-5) ;
- par cyclisation d'amines (6).

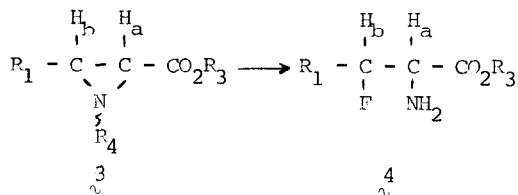
RÉSULTATS ET DISCUSSION

Au cours de l'étude de la préparation des aziridines, nous avons établi que la réaction de cyclisation :



s'effectue avec des rendements quantitatifs en produit brut* lorsqu'on opère dans l'acétonitrile au reflux en présence d'un excès de KF sec. Le tableau I donne les aziridines ainsi obtenues.

L'ouverture, par le mélange HF/Py (70 %), des aziridines fonctionnalisées selon la méthode établie au laboratoire et précédemment décrite (7) a montré que lorsque $\text{R}_1 = \text{C}_6\text{H}_5$, $\text{R}_3 = -\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $\text{R}_4 = \text{H}$, l'acide aminé β -fluoré s'obtient à température ambiante (8) selon le schéma suivant :



* Les amines 2 sont :

- 2a $\text{R}_1 : \text{H}$, $\text{X} : \text{OMs}$, $\text{R}_2 : \text{CO}_2\text{Me}$; 2b $\text{R}_1 : \text{C}_6\text{H}_5$, $\text{X} : \text{OMs}$, $\text{R}_2 : \text{CO}_2\text{Me}$;
 2c $\text{R}_1 : \text{CH}_3$, $\text{X} : \text{OMs}$, $\text{R}_2 : \text{CO}_2\text{Me}$; 2d $\text{R}_1 : \text{CH}_3$, $\text{X} : \text{Cl}$, $\text{R}_2 : \text{H}$;
 2e $\text{R}_1 : \text{C}_6\text{H}_5$, $\text{X} : \text{Cl}$, $\text{R}_2 : \text{H}$.

Tableau I : Aziridines obtenues dans KF/acétonitrile*

3	Formule	Rdt	T [°] C	RMN (1H)**
a	$\begin{array}{c} \text{H}_\text{a} \text{H}_\text{b} \\ \quad \\ \text{H}_\text{C} - \text{C} - \text{CO}_2\text{Me} \\ \\ \text{N} \\ \text{Trit} \end{array}$	100	118-120 (EtOH)	H_a (d. de d.) = 1,88 ppm H_b (") = 1,40 ppm H_C (") = 2,25 ppm $^3\text{J}(\text{H}_\text{a}-\text{H}_\text{b}) = 5,2 \text{ Hz}$; $^3\text{J}(\text{H}_\text{a}-\text{H}_\text{C}) = 2,6 \text{ Hz}$ $^2\text{J}(\text{H}_\text{b}-\text{H}_\text{C}) = 1,6 \text{ Hz}$
b	$\begin{array}{c} \text{H}_\text{a} \text{H}_\text{b} \\ \quad \\ \text{C}_6\text{H}_5 - \text{C} - \text{CO}_2\text{Me} \\ \\ \text{N} \\ \text{Trit} \end{array}$	90	110-111 (EtOH)	$\text{H}_\text{a} = 2,65 \text{ ppm}$ (d) ; $\text{H}_\text{b} = 2,32$ (d) $\text{J}(\text{H}_\text{a}-\text{H}_\text{b}) = 6,5 \text{ Hz}$
c	$\begin{array}{c} \text{H}_\text{a} \text{H}_\text{b} \\ \quad \\ \text{CH}_3 - \text{C} - \text{C} - \text{CO}_2\text{Me} \\ \quad \\ \text{N} \quad \text{N} \\ \text{Trit} \end{array}$	80	93-94 (MeOH)	$\text{CH}_3 = 1,36 \text{ ppm}$ (d) ; $\text{H}_\text{b} = 1,63 \text{ ppm}$ (m) $\text{H}_\text{a} = 1,89 \text{ ppm}$ (d) ; $\text{J}(\text{CH}_3-\text{H}_\text{b}) = 4,9 \text{ Hz}$; $\text{J}(\text{H}_\text{a}-\text{H}_\text{b}) = 6,4 \text{ Hz}$
d	$\begin{array}{c} \text{H}_\text{a} \text{H}_\text{b} \\ \quad \\ \text{CH}_3 - \text{C} - \text{C} - \text{Hc} \\ \quad \\ \text{N} \quad \text{N} \\ \text{Trit} \end{array}$	100	107-107,5 (EtOH)	multiplet = 1,3 ppm (6H)
e	$\begin{array}{c} \text{H}_\text{a} \text{H}_\text{b} \\ \quad \\ \text{C}_6\text{H}_5 - \text{C} - \text{C} - \text{Hc} \\ \quad \\ \text{N} \quad \text{N} \\ \text{Trit} \end{array}$	100	135-136 (MeOH/C ₆ H ₆)	$\text{H}_\text{a} = 1,88 \text{ ppm}$; $\text{H}_\text{b} = 2,6 \text{ ppm}$; $\text{H}_\text{C} = 2,26 \text{ ppm}$ $^2\text{J}(\text{H}_\text{a}-\text{H}_\text{b}) = 6,3 \text{ Hz}$; $\text{J}(\text{H}_\text{a}-\text{H}_\text{C}) = 2,8 \text{ Hz}$ $^2\text{J}(\text{H}_\text{b}-\text{H}_\text{C}) = 0,7 \text{ Hz}$

* Les rendements correspondent aux produits purs isolés.

** Voir la note au Tableau II.

Tableau II : Amino-esters β -fluorés

α	FORMULE	Rdt	RMN (^1H)	RMN (^{19}F)**
a	$\begin{array}{c} \text{H}_a \text{ H}_b \\ \quad \\ \text{Hc}-\text{C}-\text{C}-\text{CO}_2\text{i-Pr} \\ \quad \\ \text{F} \quad \text{NH}_2 \end{array}$	48	CH_2F : 2m,4,06 et 4,87 ppm $\text{J}(\text{F-H}) = 48 \text{ Hz}$	2t : 248,5 et 249,2 ppm $^2\text{J}(\text{F-H}) = 48 \text{ Hz}$ $^3\text{J}(\text{F-H}) = 30,5 \text{ Hz}$
b	$\begin{array}{c} \text{H}_a \text{ H}_b \\ \quad \\ \text{C}_6\text{H}_5-\text{C}-\text{C}-\text{CO}_2\text{CH}_3 \\ \quad \\ \text{F} \quad \text{NH}_2 \end{array}$	50	H_a (d.de d.) = 6,12 et 5,34 ppm H_b (d.de d.) = 3,53 et 3,95 ppm $^2\text{J}(\text{F-H}_b) = 46 \text{ Hz}$ $^3\text{J}(\text{F-H}_a) = 26 \text{ Hz}$ $\text{J}(\text{H}_a-\text{H}_b) = 3,5 \text{ Hz}$	d. de d. : 195,3 ppm $^3\text{J}(\text{F-H}) = 26,5 \text{ Hz}$ $^2\text{J}(\text{F-H}) = 45,9 \text{ Hz}$
c	$\begin{array}{c} \text{H}_a \text{ H}_b \\ \quad \\ \text{CH}_3-\text{C}-\text{C}-\text{CO}_2\text{CH}_3 \\ \quad \\ \text{F} \quad \text{NH}_2 \end{array}$	51	CH_3 (d.de d.) = 1,22 et 1,6 ppm $\text{J}(\text{F-CH}_3) = 24 \text{ Hz}$ $\text{J}(\text{H}_b-\text{CH}_3) = 6 \text{ Hz}$ H_a (d. de m.) = 4,55 et 5,32 ppm $\text{J}(\text{F-H}_b) = 46 \text{ Hz}$	multiplet centré à 170,37 ppm $\text{J}(\text{F-H}_b) = 46,8 \text{ Hz}$ $\text{J}(\text{F-CH}_3) = 24,4 \text{ Hz}$ $\text{J}(\text{F-H}_a) = 26,8 \text{ Hz}$

** Les spectres de RMN ^1H ont été enregistrés sur EM 360 Varian la référence interne est le TMS, le solvant CDCl_3 , à 60 MHz. Les spectres de RMN ^{19}F ont été réalisés sur un appareil Bruker Spectrospin à 84,69 MHz, la référence interne est CCl_3F , le solvant CDCl_3 .

De même, l'aziridine 3_b qui possède un groupement ester méthylique s'ouvre également dans des conditions douces (50°) (30 mn).

Par contre, les essais d'ouverture de l'aziridine 3_a dans laquelle $\text{R}_3 = \text{Me}$ ne conduisent à aucun produit d'ouverture dans le benzène à 80° ou dans le toluène à 90° pendant une semaine.

Le remplacement de l'ester méthylique par un groupement plus volumineux, ester isobutylique (préparé selon {4}) donne, après un chauffage à 80° dans le benzène pendant 6 jours, l'ester isobutylique de la

β -fluoro alanine. Des conditions similaires ont été utilisées pour l'ouverture de l'aziridine 3_C.

Les caractéristiques des esters d'acides aminés β -fluorés ont été rassemblées dans le tableau II.

La 3-fluoro alanine a été préparée par J. Kollonitsch (10) qui a utilisé une fluoration photochimique de l'alanine en solution dans HF liquide et en présence de CF_3OF . Ici, les conditions expérimentales sont simples : l'aziridine (6 mM) dissoute dans du benzène (30 ml) est traitée par 10 ml du mélange HF/Py dans un flacon en téflon hermétiquement fermé et portée à une température convenable. L'évolution de la réaction est suivie par CCM, puis le mélange est traité par une solution d'ammoniacale jusqu'à un pH ajusté à 6,5 ; l'amine est extraite par de l'éther.

En conclusion, l'obtention des esters de la 3-fluoro phénylalanine, de la 3-fluoro alanine et de l'acide 2-amino 3-fluoro butyrique par l'ouverture des aziridines correspondantes au moyen de HF/Py montre que cette méthode est applicable pour la préparation des acides aminés fluorés en position 3 possédant un chaînon alkyle.

BIBLIOGRAPHIE ET NOTES

- 1 J. Kollonitsch, Israël J. Chem., **17** (1978) 53
- 2 C.A. Olah, M. Nojima et I. Kerekes, Synthesis, (1973) 779
- 3 N.H. Cromwell, J. Am. Chem. Soc., **65** (1943) 312 ; H. Moureu, P. Chovin et L. Petit, Bull. Soc. Chim. France, (1955) 1573
- 4 E. Kyburz, H. Els, St. Majoni, G. Englert, C. von Planta, A. Furst et Pl. A. Plattner, Helv. Chim. Acta, **40-41** (1966) 359
- 5 J.W. Lown, T. Itoh et N. Ono, Can. J. Chem., **51** (1973) 856
- 6 J. Smrt, J. Beranek et F. Šorm, Coll. Czech. Chem. Commun., **72** (1957) 262
- 7 T.N. Wade et R. Guedj, Tetrahedron lett., (1978) 3247
- 8 T.N. Wade, F. Gaymard et R. Guedj, Tetrahedron lett., (1979) 2681
- 9 J. Kollonitsch et L. Barash, J. Am. Chem. Soc., **98** (1976) 5591
- 10 A. Hassner, M.E. Lorber et C. Heathcock, J. Org. Chem., **32** (1967) 540.