

# Epoxides, aminoalcools et aziridines intermédiaires clefs dans la synthèse asymétrique de la (*S*)-fenfluramine

B Goument<sup>a,b</sup>, L Duhamel<sup>a\*</sup>, R Maugé<sup>c+</sup>

**Summary** – Epoxides, amino alcohols, and aziridines as key intermediates in the asymmetric synthesis of (*S*)-fenfluramine. The epoxides *3E*, *3Z* and *8* were obtained from the isomeric alkenes *2E*, *2Z* and *7*. The epoxides were ring-opened by ethylamine in ethanol yielding mixtures of the amino alcohols *4E* and *11E*, *4T* and *11T*, and *9*, respectively, which were transformed into the aziridines *5trans*, *5cis* and *12*. The regiospecific Pd/C-catalyzed reduction of these aziridines gave fenfluramine *1*. The three epoxides *3trans*, *3cis* and *8* were reduced regiospecifically into 1-[3-(trifluoromethyl)-phenyl]propan-2-ol *6*, a potent precursor to fenfluramine *1*. The validity of our method for asymmetric synthesis has been demonstrated by a synthesis of (*S*)-fenfluramine *1* starting from the amino alcohol (*S*)-*9*.

## Introduction

Au cours de notre étude de la synthèse asymétrique de la (*S*)-fenfluramine *1* [1], nous avons examiné le schéma suivant faisant appel à des réactions classiques et des intermédiaires simples : alcènes, époxydes, aminoalcools et aziridines :

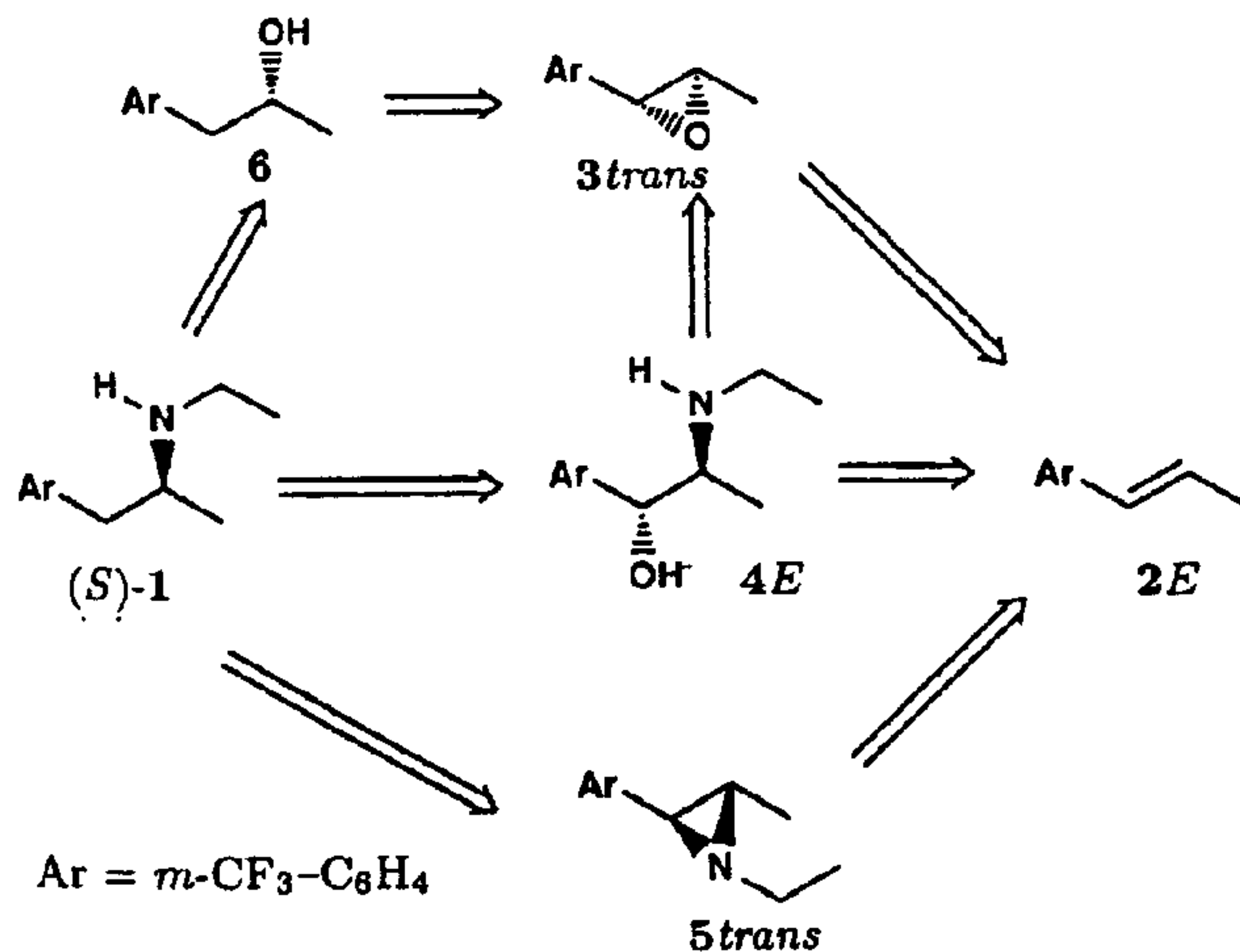


Schéma 1

Par exemple, à partir de l'alcène *2E*, la chiralité pourrait être introduite par époxydation énantiosélective. Cette technique fait l'objet de très nombreux travaux, les méthodes sont nombreuses et variées et les résultats sans cesse améliorés [2]. L'époxyde *3trans* ainsi obtenu serait soumis à l'action d'un nucléophile judicieusement choisi qui conduirait régiospécifiquement à l'aminoalcool *4E*. Une hydrogénolyse de la fonction hydroxyle en position benzylique permettrait d'obtenir la (*S*)-fenfluramine *1*. L'aminoalcool *4E* et l'aziridine *5trans* pourraient aussi être obtenus à partir de l'alcène *2E* par hydroxyamination énantiosélective [3, 4] ou aziridination énantiosélective. Cette dernière technique, étudiée par plusieurs équipes ces dernières années [5, 6], mérite d'être considérée car des résultats encourageants ont été obtenus récemment [7]. L'accès à l'alcool (*R*)-*6*, dont nous avons précédemment démontré qu'il peut conduire par différents procédés à la (*S*)-fenfluramine [1, 8], par réduction régiospécifique de l'époxyde *3trans* serait une alternative possible.

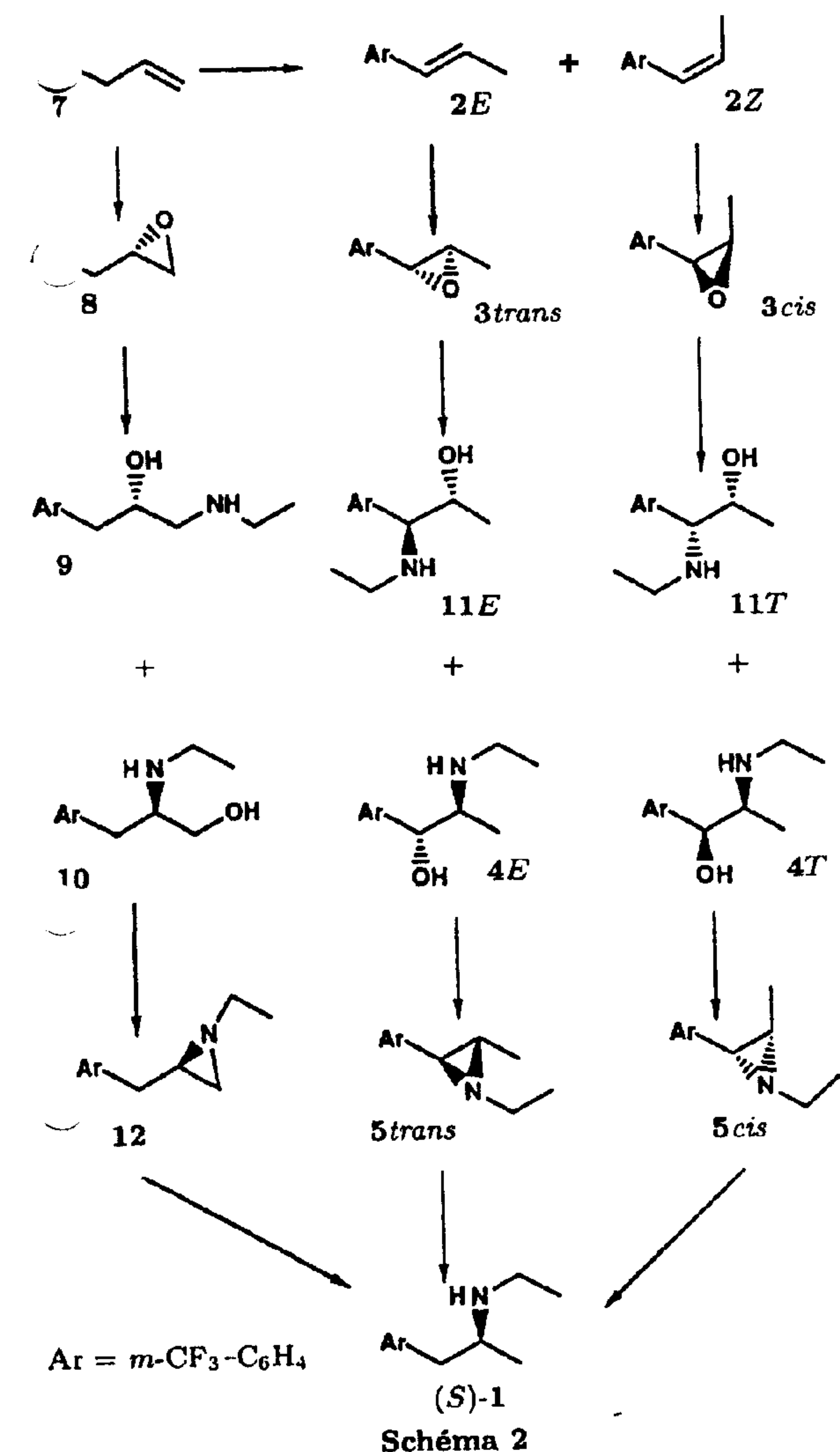
Nous avons étudié certaines de ces possibilités à partir des alcènes *2E*, *2Z* et *7*. Avant d'entreprendre l'époxydation, l'hydroxyamination et l'aziridination asymétriques de ces alcènes, nous avons réalisé toutes les mises au point en série racémique (schéma 2). Les résultats de cette étude préliminaire, qui nous a permis

de caractériser les différents intermédiaires possibles et d'étudier les limites de chaque réaction, sont présentés dans ce mémoire. Puis nous avons étudié une synthèse de la (*S*)-fenfluramine **1** par l'intermédiaire de l'ainoalcool (*S*)-**9**.

## Résultats et discussion

A partir des alcènes isomères **2E**, **2Z** et **7**, nous avons étudié trois chemins réactionnels parallèles (schéma 2).

Nous avons représenté les produits optiquement actifs qui peuvent seuls rendre compte de l'intérêt du schéma réactionnel pour la synthèse asymétrique de la (*S*)-fenfluramine, mais toutes les réactions présentées ont été réalisées avec des produits racémiques, à l'exception de la transformation **9** → **12** → **1**.



### Préparation des époxyles et des ainoalcools

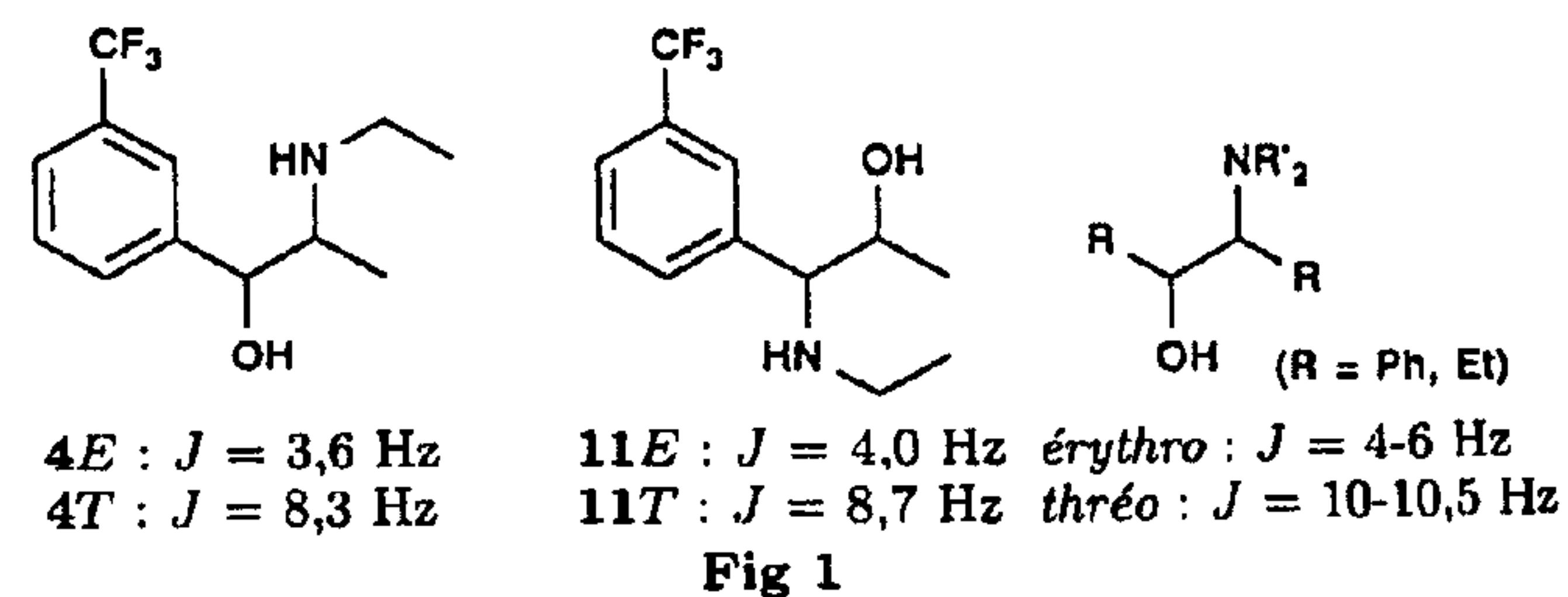
L'alcène **7** est obtenu par condensation du bromure de 3-(trifluorométhyl)phényl magnésium avec le chlorure d'allyle dans l'éther à reflux, puis isomérisé par action

de la soude dans le *n*-butanol à reflux en un mélange des alcènes **2Z** et **2E** (**2E/2Z** : environ 85/15), qui sont finalement séparés par distillation. Les époxyles **3trans**, **3cis** et **8** ont été préparés par action de l'acide 3-chloroperoxybenzoïque (AmCPB) sur l'alcène approprié et purifiés par distillation.

D'après la littérature [9], il semble relativement difficile d'obtenir une ouverture univoque des époxyles en faveur des ainoalcools **4** et **10**. Nous avons dans un premier temps soumis les époxyles à l'action de l'éthylamine dans l'éthanol, pendant deux jours à 70°C, en espérant que nous pourrions ainsi obtenir les différents ainoalcools **4**, **9**, **10** et **11** et les caractériser.

A partir de l'époxyle **8**, nous avons isolé l'ainoalcool **9**, pur d'après la CPG, avec un rendement de 97% sans purification. L'ainoalcool **10** régioisomère n'a pas été mis en évidence.

L'époxyle **3trans** conduit aux ainoalcools érythro **4E** et **11E** (**4E/11E** : 24/76) avec un rendement de 82%. L'époxyle **3cis** conduit aux ainoalcools thréo **4T** et **11T** (**4T/11T** : 93/7) avec un rendement de 86%. Ce résultat a été établi par extrapolation car l'échantillon utilisé contenait 8% d'époxyle **3trans**. Les produits ont été séparés par chromatographie sur silice. Les configurations ont pu être établies d'après les constantes de couplage en RMN <sup>1</sup>H entre les deux protons portés par les deux carbones portant les hétéroatomes, et par comparaison avec des ainoalcools de structure proche [10].



Les résultats montrent une régiosélectivité inverse pour les époxyles **3trans** (**4E/11E** : 24/76) et **3cis** (**4T/11T** : 93/7). Avec l'époxyle **3cis**, on a une meilleure régiosélectivité, et cela en faveur du produit souhaité **4T**. L'ouverture en α du groupement aromatique, généralement observée à partir des époxyles benzyliques, est prépondérante uniquement dans le cas de l'isomère **3trans** où la conjugaison du groupement aromatique avec le carbone voisin porteur de l'oxygène est possible.

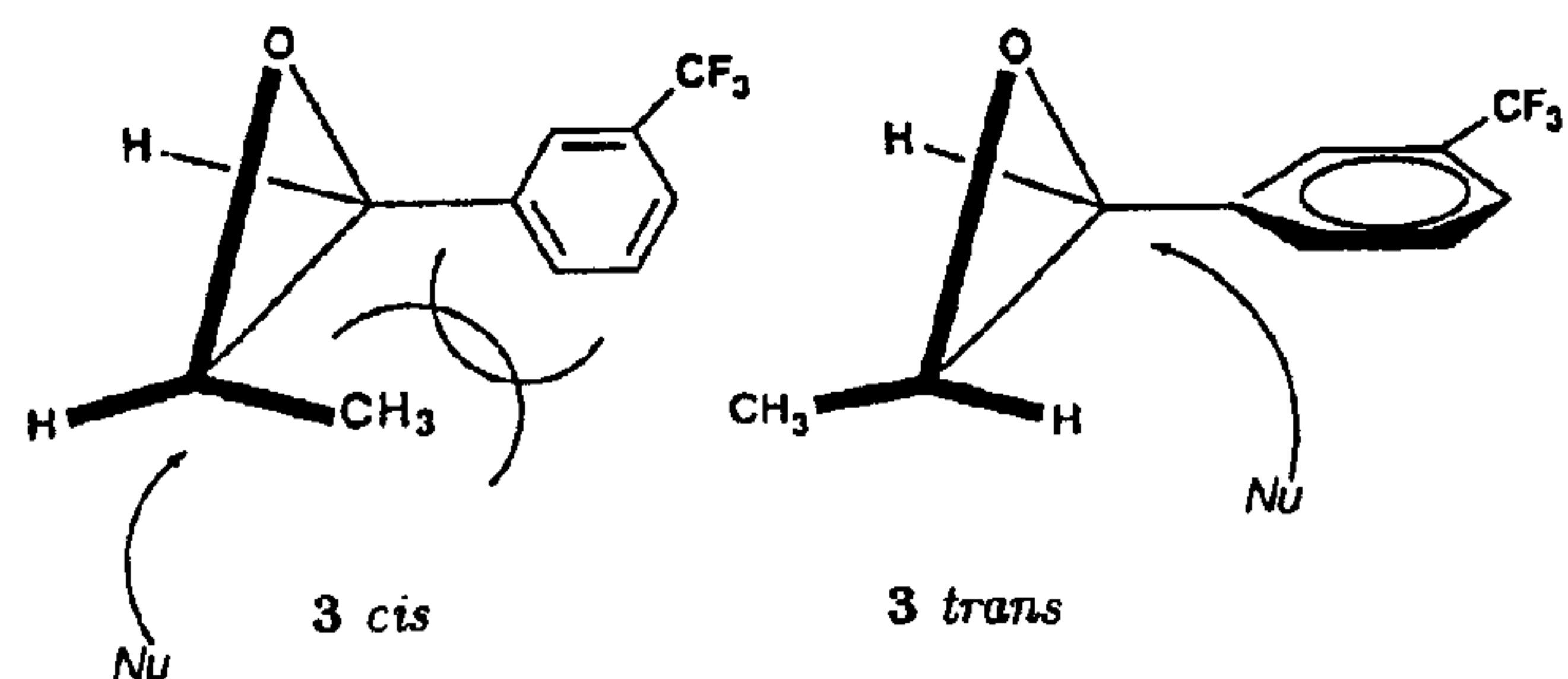


Fig 2



D'après la littérature [11], l'hydrogénolyse d'une fonction alcool en position benzylique est facile et se fait dans des conditions douces (5% Pd-C dans un alcool à température ambiante et pression ordinaire). Cependant, les alcools benzyliques  $\beta$ -aminés sont beaucoup plus difficilement hydrogénolysés : le rendement est satisfaisant si elle est réalisée en milieu acide [12-14].

Nos essais, menés à partir d'un mélange d'aminoalcools  $4E + 4T + 11E + 11T$  et dans des conditions variables, n'ont pas abouti : quand les conditions sont douces (éthanol-60°C-24 h sans activateur), les produits sont récupérés tels quels, et quand elles sont plus dures (acide acétique ou eau-100-110°C-1 à 16 h-en présence d'acides chlorhydrique et sulfurique concentrés), on note une dégradation partielle. Les produits attendus, l'amine 1 et l'alcool 6, n'ont pu être mis en évidence qu'à l'état de traces. Nous pensons que c'est le groupement trifluorométhyle qui, en désactivant le noyau aromatique, rend la coupure benzylique difficile.

L'ouverture non régiospécifique des époxydes d'une part, et les difficultés d'hydrogénolyse benzylique des aminoalcools 4 et 11 d'autre part, nous ont incités à étudier une nouvelle stratégie, le passage par les aziridines 5 et 12. On remarque que les 2 aminoalcools  $4E$  et  $11E$  conduisent à une seule aziridine *5trans*, de même que les aminoalcools  $4Z$  et  $11Z$  qui conduisent à l'aziridine *5cis*. Un époxyde de configuration donnée sera transformé en aziridine de configuration opposée (voir schéma 2).

#### Préparation des aziridines

On trouve dans la littérature plusieurs méthodes permettant d'accéder à des aziridines à partir d'aminoalcools [15-19]. Toutes font appel à des réactifs phosphorés, à l'exception de la méthode de Wenker [19] qui utilise l'acide sulfurique concentré dans des conditions très dures. Avec les réactifs phosphorés, la réaction

est réalisée en une seule étape et dans des conditions souvent douces. On peut utiliser le réactif dibrome-triphénylphosphine en présence de triéthylamine [15], la triphénylphosphine en présence de triéthylamine et de tétrachlorure de carbone [16], le tétraiododiphosphore [17] et le (diéthoxy triphényl)phosphorane [18]. Dans deux cas [15, 18], la conservation de l'intégrité des centres chiraux par inversion de Walden lors de la cyclisation en aziridine a été clairement établie.

La méthode que nous avons retenue utilise les réactifs les plus simples et les plus facilement disponibles : triphénylphosphine, triéthylamine et tétrachlorure de carbone [16]. A partir des aminoalcools 4, 11 et 9, nous avons ainsi obtenu les aziridines *5cis*, *5trans* et 12, qui n'avaient jamais été décrites. Les rendements, après purification par distillation, sont compris entre 70 et 75%.

Pour la préparation de l'aziridine 12, nous avons aussi réalisé plusieurs essais avec le phosphite de triéthyle. Le rendement est un peu moins bon (60%). Cette variante de la méthode originale [16] n'a jamais été décrite à notre connaissance.

Le passage par les aziridines présente les avantages suivants : il n'est plus nécessaire de séparer les 2 aminoalcools 4 et 11, et l'aminoalcool 11 inutile est ainsi recyclé dans la réaction sans aucun travail supplémentaire. C'est aussi une méthode rapide de valorisation de l'aminoalcool 9. De plus, il n'est plus nécessaire de se préoccuper de la régiosélectivité de l'attaque nucléophile sur l'époxyde, ce qui permet de s'en tenir à la méthode la plus simple, l'éthylamine dans l'éthanol, pour la préparation des aminoalcools.

#### Réduction des aziridines

Il restait à mettre au point la transformation des aziridines 5 et 12 en fenfluramine 1. Les aziridines 5 peuvent conduire aux amines 1 et 13, et l'aziridine 12 aux amines 1 et 14 [20] (schéma 3).

Pour réaliser l'ouverture de ces aziridines 5 et 12 en fenfluramine 1, nous avons retenu l'hydrogénation catalytique [11], propre à favoriser l'ouverture du cycle du côté le moins substitué dans le cas de l'aziridine 12 et

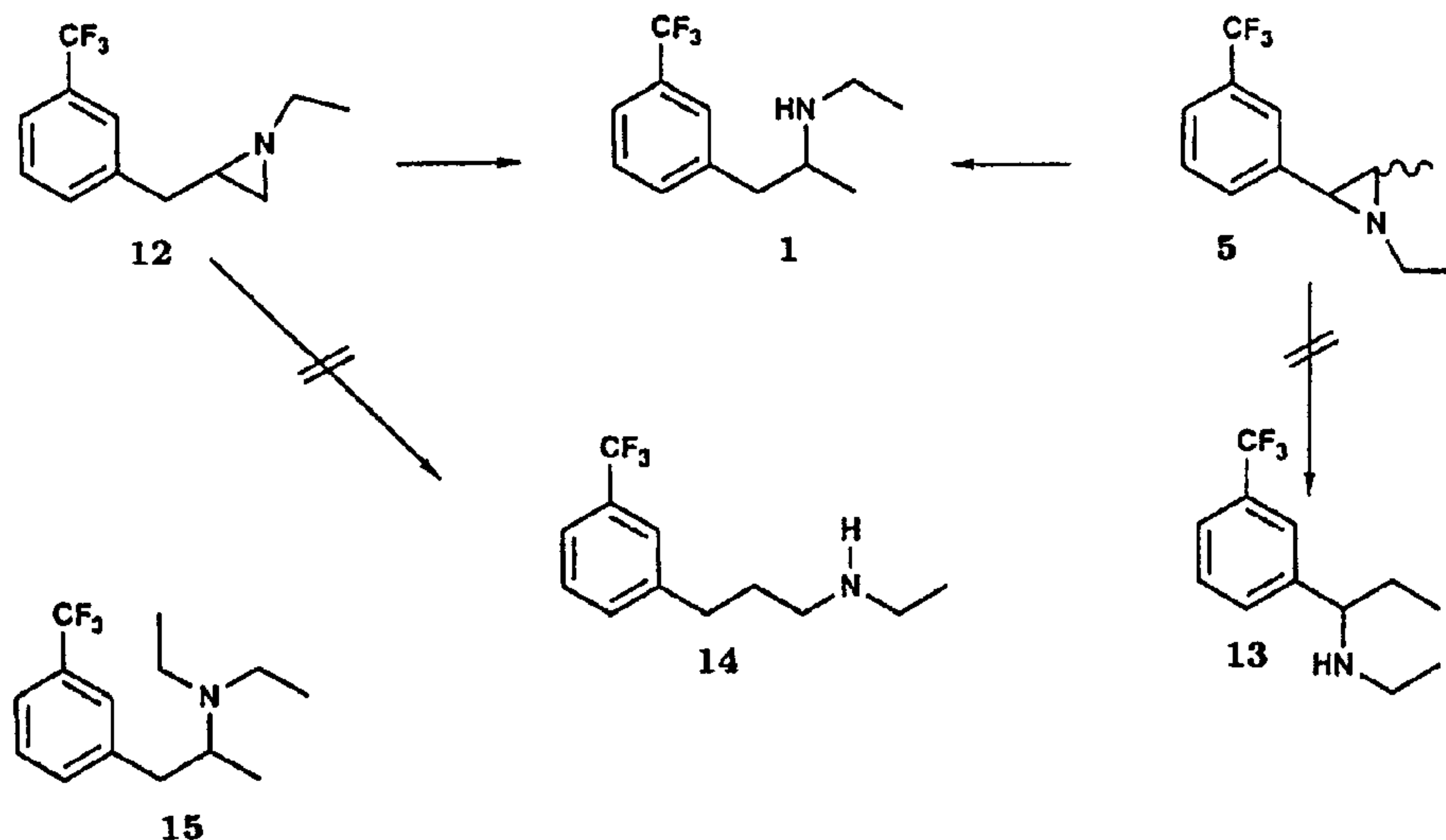


Schéma 3



**Tableau I.** Réduction catalytique des aziridines **5** et **12**.

Aziridine	Catalyseur	Conditions	Produit brut			
			Rdt brut %	% CPG		
				1	15	Autres
<b>12</b>	5% Pd-C	16 h, 19°C	91	95	4	1
<b>12</b>	5% Pd-CaCO <sub>3</sub>	24 h, 22-28°C	96	74	22	4
<b>5trans</b>	5% Pd-C	18 h, 25-30°C	75	95	3	2
<b>5trans</b>	5% Pd-CaCO <sub>3</sub>	21 h, 25-30°C	86	89	9	2
<b>5cis</b>	5% Pd-C	68 h, 20°C	82	86	10	4

**Tableau II.** Réduction catalytique des époxydes **8** et **3\***.

Epoxyde	Catalyseur	Conditions	Rdt brut %	Produit obtenu % CPG				
				6	17	18	19	Autres
<b>8</b>	5% Pd-C	7 h, 19°C	82	71	6	13	< 1	9
<b>8</b>	5% Pd-CaCO <sub>3</sub>	25 h, 20°C	90	96	< 1		2	1
<b>3*</b>	10% Pd-C	28 h, 22°C	78	96		3	< 1	
<b>3*</b>	5% Pd-CaCO <sub>3</sub>	23 h, 20°C	88	91			9	

\* **3trans-3cis** : 83/17 d'après la RMN <sup>1</sup>H.

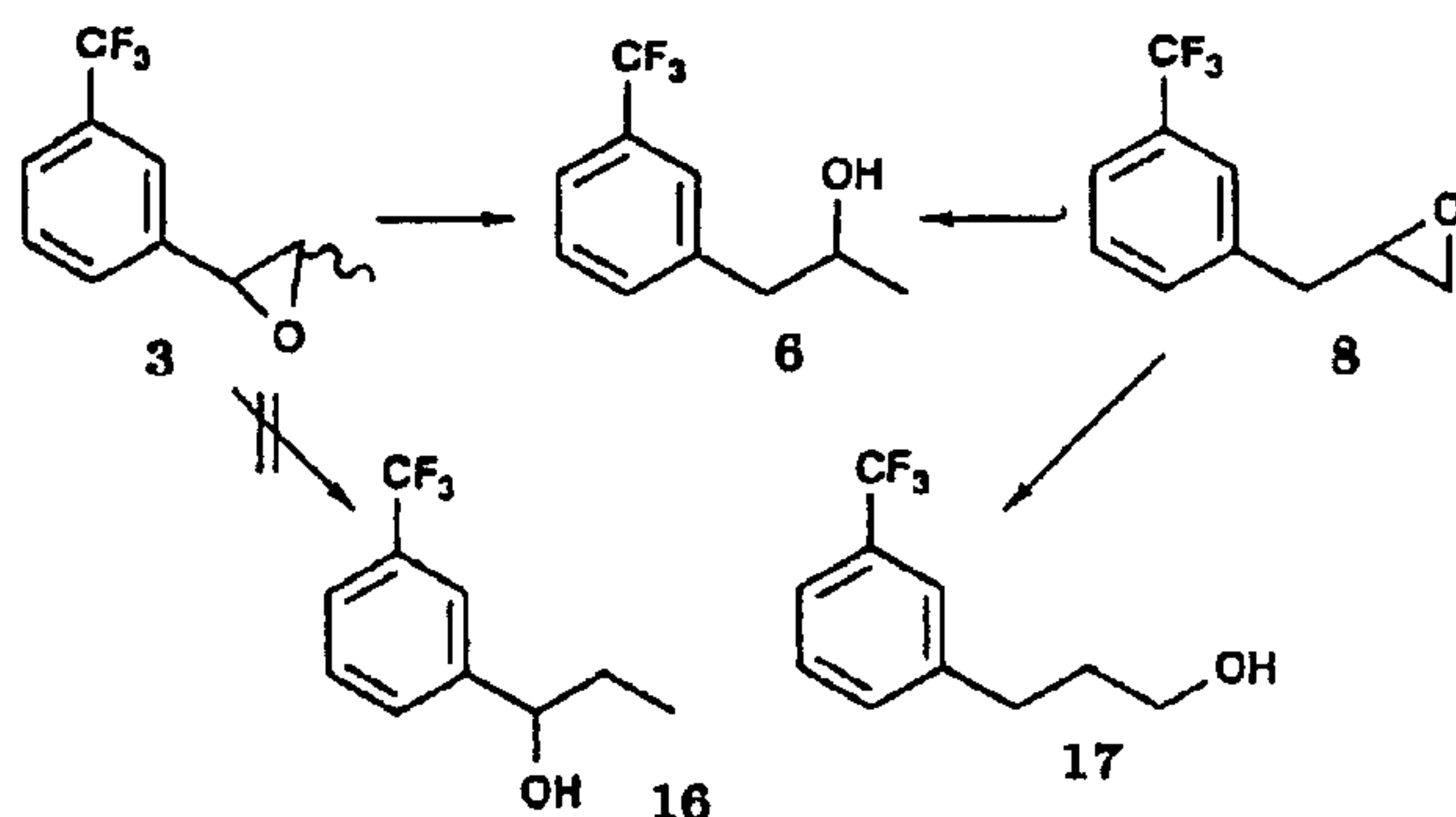
l'hydrogénolyse benzylique dans le cas des aziridines **5**. Les essais ont été réalisés dans l'éthanol à température ambiante et pression ordinaire (tableau I).

Nous avons constaté que, dans les trois cas, la réaction est parfaitement régiospécifique, les amines **13** et **14** n'ont pas été mises en évidence. La seule réaction secondaire observée est la formation d'amine diéthylée **15**, surtout avec le palladium sur carbonate de calcium. Nous pensons que, au contact du catalyseur, l'éthanol est déshydrogéné en acétaldéhyde [21] qui, par amination réductive avec l'amine **1** formée au cours de la réduction donne l'amine diéthylée **15**. Si la régiospécificité ne s'en trouve pas modifiée, le remplacement de l'éthanol par un autre solvant devrait permettre d'obtenir l'amine **1** pure.

L'utilisation de palladium sur charbon permet de minimiser la formation d'amine diéthylée **15** dans le cas des aziridines **5trans** et **12**. Par contre, l'aziridine **5cis** est moins réactive et nécessite un temps de contact de 3 jours au lieu d'un. De ce fait, le produit secondaire est présent en quantité non négligeable.

#### Réduction des époxydes

l'époxyde **3** peut conduire aux alcools **6** et **16** et l'époxyde **8** aux alcools **6** et **17**.



**Schéma 4**

Seul l'alcool **6** est un précurseur potentiel de la fenfluramine **1**.

Les résultats obtenus avec les aziridines étant satisfaisants, nous avons réalisé le même type d'étude (tableau II).

L'alcool **16** n'a jamais été mis en évidence. Dans le cas de l'époxyde **8**, l'alcool **17**, formé quand on utilise le palladium sur charbon, disparaît quand on remplace ce dernier par le palladium sur carbonate de calcium.

Parmi les produits secondaires, on trouve le produit désoxygéné **18** quand on utilise le charbon palladié, et la cétone **19**, surtout avec le palladium sur carbonate de calcium, formée par déshydrogénéation de l'alcool **6** au contact du catalyseur [21].



**Fig 3**

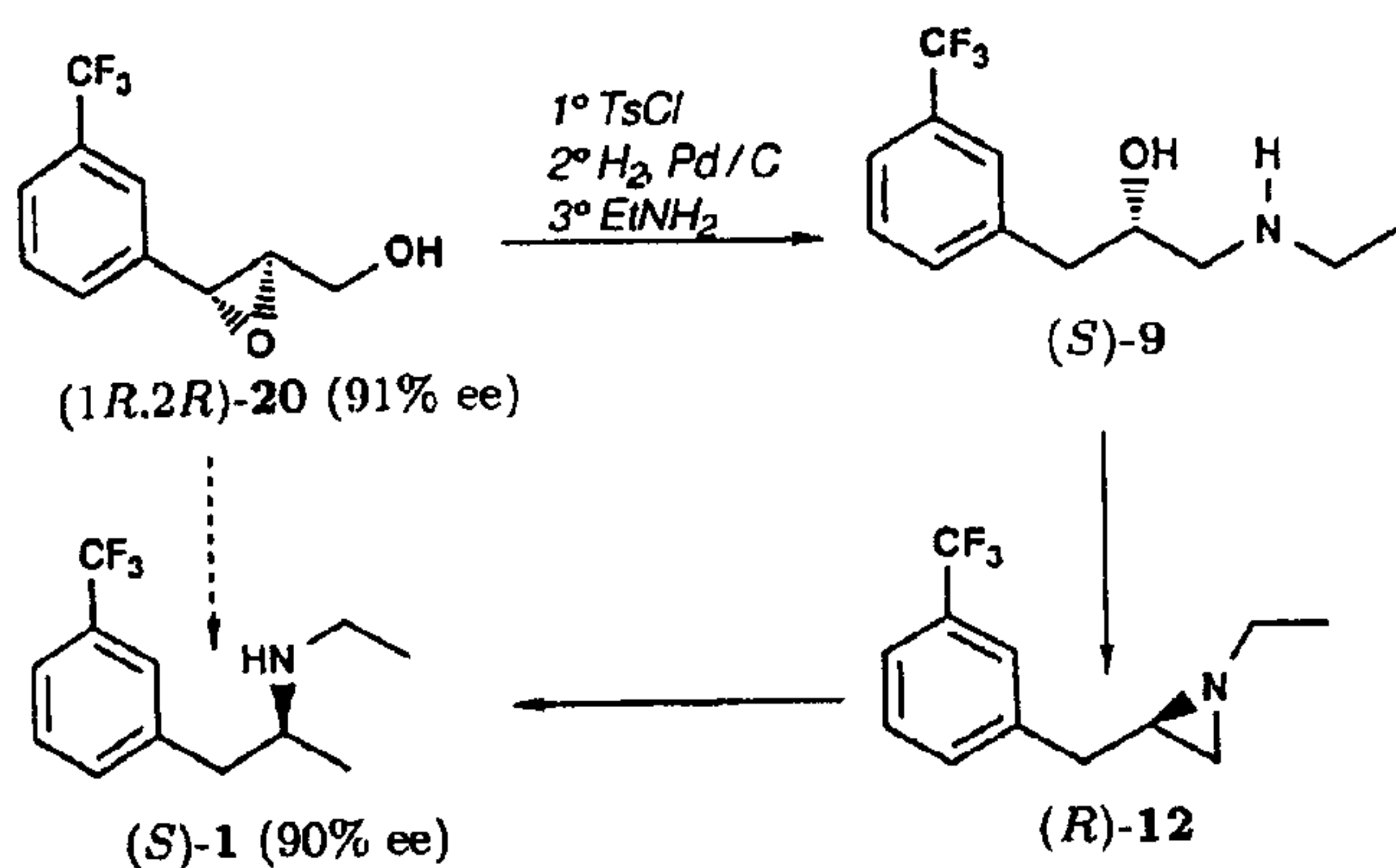
Ainsi, comme dans le cas des aziridines, nous avons pu obtenir une ouverture régiospécifique des époxydes **3** et **8**, par hydrogénolyse de la liaison en position benzylique par le palladium sur charbon dans le cas de l'époxyde **3** et par hydrogénation du cycle du côté le moins substitué par le palladium sur carbonate de calcium dans le cas de l'époxyde **8**.

#### Synthèse asymétrique de la (S)-fenfluramine

D'un point de vue stéréochimique, on peut envisager d'accéder à l'un quelconque des différents précurseurs proposés de l'amine **1** (époxyde, aminoalcool ou aziridine) par des réactions totalement différentes de celles que nous venons de décrire. Ainsi, la validité de notre schéma réactionnel pour la synthèse asymétrique de



la (*S*)-fenfluramine a pu être démontré à partir de l'aminoalcool (*S*)-9. Ce dernier a été préparé à partir de l'époxyalcool (1*R*,2*R*)-20, lui-même obtenu par époxydation asymétrique par la méthode de Sharpless de l'alcool allylique correspondant, et transformé en fenfluramine (*S*)-1 par l'intermédiaire de l'aziridine (*R*)-12 (schéma 5) selon la technique décrite ci-dessus.



La comparaison des excès énantiomériques de l'époxyalcool 20 et de la fenfluramine (*S*)-1 montre qu'il n'y a pas de racémisation lors des différentes réactions, notamment lors de la cyclisation en aziridine. Les résultats détaillés de cette transformation seront publiés ultérieurement [22].

## Conclusion

D'un point de vue synthétique, nous avons préparé et caractérisé un certain nombre d'intermédiaires : époxydes, aminoalcools et aziridines racémiques, et ainsi montré des voies d'accès possibles par des méthodes simples à la fenfluramine 1 à partir des alcènes 2*Z*, 2*E* et 7.

D'un point de vue stéréochimique, nous avons démontré la validité de notre schéma réactionnel en préparant la (*S*)-fenfluramine à partir de l'aminoalcool (*S*)-9. Les réactions d'époxydation, d'hydroxyamination et d'aziridination énantiosélectives peuvent maintenant être abordées.

D'un point de vue général, étant donné la large applicabilité des différentes réactions présentées et la régiospécificité des réactions d'hydrogénation et d'hydrogénolyse, nous pensons que ce travail offre des perspectives pour la synthèse des 2-(alkylamino)-1-arylpropanes et des 1-arylpropan-2-ols qui en sont les précurseurs potentiels.

## Partie expérimentale

### Indications générales

Les spectres RMN  $^1\text{H}$  ont été enregistrés sur un appareil Perkin Elmer R 12 (60 MHz) ou un appareil Bruker AW 80 (80 MHz), les spectres RMN  $^{13}\text{C}$  sur un appareil Varian CFT 20 (20 MHz). Les déplacements chimiques sont exprimés en ppm. Sauf indications contraires, le solvant est le deutérochloroforme et la référence interne le TMS.

Concernant les spectres de RMN  $^{13}\text{C}$  : l'appareil utilisé ne permettait pas de réaliser des spectres découplés à la fois du proton et du fluor. Le carbone du  $\text{CF}_3$  ( $q, {}^1J_{\text{CF}} = 271,7 \text{ Hz}$ ) et le carbone en  $\alpha$  du  $\text{CF}_3$  ( $q, {}^2J_{\text{CF}} = 32,3 \text{ Hz}$ ) se distinguent difficilement ou ne sont pas visibles. Ils n'ont donc jamais été indiqués. Par contre, les 2 carbones en  $\beta$  du  $\text{CF}_3$  sont très caractéristiques ( $q, {}^3J_{\text{CF}} = 3,9 \text{ Hz}$ ).

Les spectres IR ont été réalisés avec un appareil Perkin Elmer 377. Les points de fusion ont été mesurés sur un microscope à point de fusion Reichert Jung. Les microanalyses ont été réalisées au service commun de microanalyses de l'INSA de Rouen.

Les chromatographies en phase gazeuse ont été réalisées avec un chromatographe Girdel série 30 avec un détecteur à ionisation de flamme. Les colonnes utilisées sont :

Colonne A : 30% SE 30 + 1% triéthanolamine sur chromosorb W AW 80-100 mesh (0,75 m) (température maximale d'utilisation :  $150^\circ\text{C}$ ).

Colonne B : 2,5% SE 30 + 2,5% XE 60 sur chromosorb W AW 80-100 mesh (1,50 m).

Colonne C : 5% carbowax 20M sur chromosorb W AW 100-120 mesh (1,40 m).

Sauf indications contraires, la colonne utilisée est la colonne A.

Les pourcentages des composés ont été mesurés avec un intégrateur Shimadzu C-R1B.

Les chromatographies sur couche mince ont été réalisées sur des plaques de silice Merck Kieselgel 254GF de 0,25 mm d'épaisseur. La révélation est réalisée par UV (254 nm) ou par une solution éthanolique de vanilline.

La silice utilisée pour les purifications est de la silice Merck Kieselgel 60 230-400 mesh. Elle a été utilisée telle quelle.

L'éther anhydre a été distillé sur sodium et benzophénone juste avant emploi. Le dichlorométhane a été distillé et filtré sur alumine basique. L'acétonitrile a été séché et distillé sur hydrure de calcium. L'éthanol RPE anhydre (Carlo Erba) a été utilisé tel quel.

Aucune des réactions décrites n'a été optimisée.

### Préparation des alcènes

#### • 3-[3-(Trifluorométhyl)phényl]propène 7

On prépare le magnésien comme précédemment décrit [8] à partir de 3-(trifluorométhyl)bromobenzène (50,2 g; 223 mmol) et de tournures fines de magnésium (5,55 g; 228 mmol). Après 30 min à température ambiante, on porte de nouveau à reflux. On ajoute alors en 45 min le chlorure d'allyle (17,6 g; 230 mmol) dans l'éther (30 mL). On maintient encore 2 h à reflux, puis refroidit et verse sur de la glace (65 g). On rince le ballon à l'eau (20 mL). On sépare les phases et extrait la phase aqueuse à l'éther (45 mL). Les phases étherées jointes sont séchées sur sulfate de magnésium, on filtre et évapore. Après distillation ( $E_b = 54-56^\circ\text{C}/13-14 \text{ mm Hg}$ ), on recueille l'alcène 7 (33,8 g; 81% Rdt).

IR (film) :  $1745 \text{ cm}^{-1}$  ( $\text{C}=\text{C}$ ).

RMN  $^1\text{H}$  : 3,45 (d,  $J = 10,0 \text{ Hz}$ , 2H); 4,85-5,25 (m, 2H); 5,60-6,30 (m, 1H); 7,20-7,50 (m, 4H).

RMN  $^{13}\text{C}$  : 39,8 (t); 116,5 (t); 122,9 (d); 125,2 (d); 128,7 (d); 131,9 (d); 136,3 (d); 141,0 (s).

Anal :  $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{F}_3$ ; Calc % C 64,51; H 4,87; Tr % C 64,5; H 4,5.

#### • 1-[3-(Trifluorométhyl)phényl]propène 2 cis et 2 trans

Au 3-[3-(trifluorométhyl)phényl]propène (33,1 g; 178 mmol) dans le *n*-butanol (33 mL), on ajoute de la soude (392 mg, 9,8 mmol). On porte à reflux pendant 7 h, laisse refroidir



et verse dans une ampoule à décanter. On lave à l'acide chlorhydrique 3N (4 mL), puis à l'eau (2 × 3,5 mL), puis on distille, d'abord le *n*-butanol, puis les produits (Eb = 66-70°C/13-14 mm Hg). On recueille le mélange des deux isomères (31,1 g; 94% Rdt; *cis/trans* = 13/87 en CPG).

Pour obtenir séparément les deux isomères, nous avons distillé 21 g du mélange sous 15 mm Hg sur une colonne à bande tournante Nester Faust et recueilli 3 fractions principales :

63°C ≤ Eb ≤ 65°C : 1,85 g (Rdt = 9%)

CPG : 89% **2cis**

65°C < Eb < 73°C : 3,90 g (Rdt = 19%)

CPG : *cis/trans* = 24/76

Eb = 73°C : 14,5 g (Rdt = 71%)

CPG : 98,4% **2trans**

**Alcène 2cis** (1<sup>re</sup> fraction) : Eb = 63-65°C/15 mm Hg. Pureté CPG = 89% (8% **2trans** et 3% d'impuretés) (colonne B).

IR (film) : 1 650 cm<sup>-1</sup> (C=C).

RMN <sup>1</sup>H : 1,85 (dd, *J* = 0,9 et 6,7 Hz, 3H); 5,60-6,60 (m, 4H); 7,40-7,60 (m, 4H).

RMN <sup>13</sup>C : 14,1 (q); 123,0 (d); 125,4 (d); 128,5 (d); 131,9 (d); 138,3 (s).

**Alcène 2trans** (3<sup>e</sup> fraction) : Eb = 73°C/15 mm Hg. Pureté CPG = 98,4% (1,6% **2cis** et impuretés < 0,1%) (colonne B).

IR (film) : 1 660 cm<sup>-1</sup> (C=C).

RMN <sup>1</sup>H : 1,85 (d, *J* = 4,8 Hz, 3H); 5,70-6,40 (m, 2H); 7,25-7,60 (m, 4H).

RMN <sup>13</sup>C : 18,1 (q); 122,4 (d); 123,1 (d); 127,6 (d); 128,7 (d); 129,8 (d); 138,7 (s).

### Préparation des époxydes

#### • 2-[3-(Trifluorométhyl)benzyl]oxirane **8**

A l'alcène **7** (2,52 g; 13,5 mmol) dans le dichlorométhane (25 mL) à 20°C, on ajoute par petites fractions en 5 min l'acide *mé*ta-chloroperoxybenzoïque (à 80%; 5,8 g; 27,0 mmol). On maintient sous agitation à 20°C pendant 5 h 30. On ajoute alors du dichlorométhane (20 mL) et lave successivement par une solution aqueuse à 10% de sulfite de sodium (10 mL), une solution aqueuse saturée d'hydrogénocarbonate de sodium (10 mL) et de l'eau (10 mL). On sèche sur sulfate de magnésium, filtre et évapore. Le produit est repris à l'éther de pétrole (25 mL). On laisse une nuit à température ambiante, puis élimine le solide par filtration. Après évaporation et distillation (Eb = 65-95°C/13-14 mm Hg), on recueille l'époxyde **8** (2,12 g; 78% Rdt).

RMN <sup>1</sup>H : 2,40-3,30 (m, 5H); 7,45-7,70 (m, 4H).

RMN <sup>13</sup>C : 38,2 (t); 46,4 (t); 51,7 (d); 123,3 (d); 125,5 (d); 128,7 (d); 132,3 (d); 138,0 (s).

#### • 2-Méthyl-3-[3-(trifluorométhyl)phényl]oxirane **3** (*cis* et *trans*)

Les époxydes **3cis** et **3trans** ont été préparés selon le mode opératoire précédent, à partir des alcènes **2cis** et **2trans**.

**Epoxyde 3cis** (85% Rdt; 89% CPG (9% **3trans** et 2% d'impuretés) (colonne B)). Eb = 84-86°C/13 mm Hg.

RMN <sup>1</sup>H : 1,05 (d, *J* = 5,6 Hz, 3H); 3,40 (qd, *J* = 4,3 et 5,6 Hz, 1H); 4,10 (d, *J* = 4,3 Hz, 1H); 7,45-7,70 (m, 4H).

RMN <sup>13</sup>C : 12,0 (q); 54,9 (d); 56,7 (d); 123,2 (d); 124,1 (d); 128,3 (d); 129,8 (d); 136,7 (s).

**Epoxyde 3trans** (71% Rdt; 98% CPG). Eb = 70-90°C/13-14 mm Hg.

RMN <sup>1</sup>H : 1,42 (d, *J* = 5,1 Hz, 3H); 3,00 (qd, *J* = 2,3 et 5,1 Hz, 1H); 3,58 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H); 7,40-7,65 (m, 4H).

RMN <sup>13</sup>C : 17,4 (q); 58,5 (d); 59,1 (d); 122,1 (d); 124,5 (d); 128,7 (d); 138,9 (s).

### Préparation des aminoalcools

#### • 3-Ethylamino-1-[3-(trifluorométhyl)phényl]propan-2-ol **9**

A l'époxyde **8** (2,11 g; 10,5 mmol) dans l'éthanol absolu (50 mL), on ajoute en une fois l'éthylamine anhydre (5 mL; 76,6 mmol). On porte à 70°C pendant 47 h. Après évaporation du solvant et de l'excès d'éthylamine, on obtient l' aminoalcool **9** (2,52 g; 97% Rdt; > 99% CPG). F = 43-45°C (microscope).

RMN <sup>1</sup>H : 1,00 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H); 2,20-2,80 (m, 6H); 3,37 (s, 2H échangeables à D<sub>2</sub>O); 3,60-4,05 (m, 1H); 7,35-7,60 (m, 4H).

RMN <sup>13</sup>C : 14,4 (q); 41,4 (t); 43,4 (t); 54,5 (t); 69,7 (d); 122,7 (d); 125,8 (d); 128,3 (d); 132,6 (d); 139,7 (s).

Anal : C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>F<sub>3</sub>NO; calc % C 58,29; H 6,52; N 5,66; Tr % C 58,7; H 6,4; N 5,5.

#### • 1-Ethylamino-1-[3-(trifluorométhyl)phényl]propan-2-ol **11** et 2-ethylamino-1-[3-(trifluorométhyl)phényl]propan-1-ol **4**

#### ■ De configuration érythro **4E** et **11E**

La réaction de l'époxyde **3trans** dans les mêmes conditions que l'époxyde **8** conduit au mélange des deux aminoalcools **4E** et **11E** de structure *érythro*. Après deux distillations sous vide infructueuses (Eb = 90-100°C/0,3-0,4 mm Hg), une chromatographie sur silice (éluant : éther, puis acétone) a permis d'isoler **11E** (Rdt = 62%) et **4E** (Rdt = 20%) (rendement global = 82%).

**Aminoalcool 4E** (éluant : éther). F = 65-67°C (microscope).

RMN <sup>1</sup>H : 0,80 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H); 1,05 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H); 2,50-3,00 (m, 3H); 3,22 (s, 2H échangeables à D<sub>2</sub>O); 4,80 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H); 7,40-7,75 (m, 4H).

RMN <sup>13</sup>C : 13,7 (q); 15,1 (q); 41,2 (t); 58,1 (d); 72,4 (d); 122,7 (d); 123,5 (d); 128,2 (d); 129,3 (d); 143,1 (s).

Anal : C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>F<sub>3</sub>NO; Calc % C 58,29; H 6,52; N 5,66; Tr % C 57,9; H 6,3; N 5,6.

**Aminoalcool 11E** (éluant : éther, puis acétone) : huile très épaisse.

RMN <sup>1</sup>H : 0,90-1,30 (m, 6H); 2,40 (s, 2H échangeables à D<sub>2</sub>O); 2,55 (q, *J* = 6,7 Hz, 2H); 3,68 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H); 4,02 (qd, *J* = 4,0 et 6,7 Hz, 1H); 7,45-7,70 (m, 4H).

RMN <sup>13</sup>C : 15,1 (q); 18,4 (q); 41,7 (t); 67,7 (d); 68,8 (d); 124,0 (d); 124,8 (d); 128,5 (d); 131,5 (d); 140,9 (s).

Anal : C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>F<sub>3</sub>NO; Calc % C 58,29; H 6,52; N 5,66; Tr % C 58,1; H 6,5; N 5,9.

#### ■ De configuration thréo **4T** et **11T**

Nous avons opéré de la même manière à partir de 1,20 g d'époxyde **3cis** (contenant 8% d'époxyde **3trans**) et nous avons obtenu un mélange d' aminoalcools **4T** et **11T** (contenant un peu d' aminoalcools *érythro*), qui ont pu être séparés par chromatographie (rendement global = 86%).

**11** : Rdt = 11% (environ 50% d'*érythro* et 50% de *thréo*),  
**4** : Rdt = 75% (*thréo*, seulement 2-3% d'*érythro*).

**Aminoalcool 4T** : F = 54-56°C (microscope).

RMN <sup>1</sup>H : 0,80-1,25 (m, 6H); 2,30-3,20 (m, 5H dont 2H échangeables à D<sub>2</sub>O); 4,20 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H); 7,40-7,70 (m, 4H).

RMN <sup>13</sup>C : 15,1 (q); 15,8 (q); 41,2 (t); 59,5 (d); 76,8 (d); 123,7 (d); 124,3 (d); 128,5 (d); 130,5 (d); 144,1 (s).



Anal :  $C_{12}H_{16}F_3NO$ ; Calc % C 58,29; H 6,52; N 5,66;  
Tr % C 58,4; H 6,7; N 5,8.

Aminoalcool 11T : huile très épaisse.

RMN  $^1H$  : 0,85-1,20 (m, 6H); 2,44 (q,  $J = 6,8$  Hz, 2H); 3,85 (s, 2H échangeables à  $D_2O$ ); 3,33 (d,  $J = 8,7$  Hz, 1H); 3,40-4,10 (m, 1H); 7,40-7,60 (m, 4H).

RMN  $^{13}C$  : 15,0 (q); 19,6 (q); 41,5 (t); 70,0 (d); 70,3 (d); 124,2 (d + d); 128,8 (d); 130,9 (d); 142,2 (s).

Anal :  $C_{12}H_{16}F_3NO$ ; Calc % C 58,29; H 6,52; N 5,66;  
Tr % C 57,9; H 6,5; N 5,5.

## Préparation des aziridines

### • 1-Ethyl-2-[3-(trifluorométhyl)benzyl]aziridine 12

#### ■ Méthode utilisant la triphénylphosphine

A l'aminoalcool 9 (1,2 g; 4,85 mmol) dans l'acétonitrile (5 mL), on ajoute la triéthylamine (491 mg; 1 éq), le tétrachlorométhane (747 mg; 1 éq) et la triphénylphosphine (1,46 g; 1,15 éq). On porte à 42°C pendant 3 h 30. On filtre le solide et le rince à l'acétonitrile (5 mL), puis évapore. Le produit obtenu est repris à l'éther de pétrole (10 mL) 4 fois. Les phases organiques sont jointes et le solvant évaporé. Le résidu est distillé (Eb = 70-75°C/0,5 mm Hg) pour donner l'aziridine 12 (817 mg; 73% Rdt; > 99% CPG).

RMN  $^1H$  : 1,00 (t,  $J = 6,7$  Hz, 3H); 1,20-1,80 (m, 3H); 1,95-2,55 (m, 2H); 2,75 (d,  $J = 5,3$  Hz, 2H); 7,40-7,70 (m, 4H).

RMN  $^{13}C$  : 14,0 (q); 33,2 (t); 38,9 (t); 39,9 (d); 54,9 (t); 122,8 (d); 125,1 (d); 128,5 (d); 131,9 (d); 140,5 (s).

#### ■ Méthode utilisant le phosphite de triéthyle

A l'aminoalcool 9 (508 mg; 2,05 mmol) dans l'acétonitrile (2 mL), on ajoute la triéthylamine (208 mg; 1 éq), le tétrachlorométhane (316 mg; 1 éq) et le phosphite de triéthyle (0,49 mL; 1,15 éq). On porte à 45°C pendant 5 h 20. Après retour à température ambiante, on ajoute de l'acide chlorhydrique 1N (10 mL), puis de l'éther (20 mL). On sépare les phases et lave la phase aqueuse 2 fois par 20 mL d'éther. On la basifie par de la soude 10N (2 mL) et la réextrait à l'éther (2 x 20 mL). Les 2 phases étherées jointes sont lavées à l'eau (5 mL), séchées sur sulfate de magnésium, on filtre et évapore. On obtient ainsi l'aziridine 12 (341 mg; 73% Rdt brut; 80% CPG environ).

### • 1-Ethyl-2-méthyl-3-[3-(trifluorométhyl)phényl]aziridine 5

Nous avons procédé comme pour l'aziridine 12, par la méthode utilisant la triphénylphosphine.

Aziridine 5trans : à partir de l'aminoalcool 11E (1,27 g; 5,12 mmol), en 6 h à 40°C, on obtient après distillation (Eb = 105-107°C/14-15 mm Hg) l'aziridine 5trans (882 mg, 75% Rdt; 98% CPG).

RMN  $^1H$  ( $CCl_4$ ) : 1,18 (t,  $J = 7,3$  Hz, 3H); 1,40 (d,  $J = 7,0$  Hz, 3H); 1,80-2,10 (m, 2H); 2,30-2,80 (m, 2H); 7,30-7,50 (m, 4H).

RMN  $^{13}C$  ( $CCl_4$ ) : 11,6 (q); 15,9 (q); 44,3 (d); 46,7 (d); 47,9 (t); 123,7 (d + d); 129,0 (d); 130,0 (d); 143,6 (s).

Anal :  $C_{12}H_{14}F_3N$ ; Calc % C 62,87; H 6,16; N 6,11;  
Tr % C 62,5; H 6,0; N 6,1.

Aziridine 5cis : à partir de l'aminoalcool 4T (489 mg; 1,98 mmol), en 3 h à 45°C, on obtient après distillation (Eb = 93-96°C/15 mm Hg) l'aziridine 5cis (317 mg; 70% Rdt; 95% CPG).

RMN  $^1H$  : 0,88 (d,  $J = 5,6$  Hz, 3H); 1,18 (t,  $J = 7,2$  Hz, 3H); 1,77 (quintuplet,  $J = 6,0$  Hz, 1H); 2,10-2,95 (m, 3H); 7,40-7,60 (m, 4H).

RMN  $^{13}C$  : 12,8 (q); 14,0 (q); 41,5 (d); 45,5 (d); 55,0 (t); 123,2 (d); 124,5 (d); 128,2 (d); 131,2 (d); 139,3 (s).

## Réduction des aziridines : essai-type

A l'aziridine 12 (332 mg; 1,45 mmol) dans l'éthanol (5 mL), on ajoute le charbon palladié à 5% (35 mg; 10% en masse). On maintient sous agitation énergique à 19°C et pression ordinaire d'hydrogène pendant 16 h. On filtre le catalyseur, le rince à l'éthanol (20 mL) et évapore. On recueille 305 mg d'amine 1 (305 mg; 91% Rdt; 95% CPG).

## Réduction catalytique des époxydes

### • Alcools de référence 16 et 17

#### ■ 3-[3-(Trifluorométhyl)phényl]propan-1-ol 17

Au 3-[3-(trifluorométhyl)phényl]prop-2-én-1-ol (452 mg) [22] dans l'éthanol (10 mL), on ajoute le charbon palladié à 5% (46 mg; 10% en masse). On maintient sous agitation énergique à 20°C et pression ordinaire d'hydrogène pendant 26 h. On filtre alors le catalyseur, le rince à l'éthanol (20 mL) et évapore. Le produit brut (342 mg) est chromatographié sur 6 g de silice (éluant : éther de pétrole-éther 100:0 à 75:25) pour donner l'alcool 17 (263 mg; 57% Rdt; 98% CPG).

IR (film) : 3 340  $cm^{-1}$  (O-H, intense).

RMN  $^1H$  : 1,60-2,15 (m, 3H dont 1H échangeable à  $D_2O$ ); 2,60-2,95 (m, 2H); 3,60 (t,  $J = 6,0$  Hz, 2H); 7,30-7,50 (m, 4H).

RMN  $^{13}C$  : 31,7 (t); 33,6 (t); 61,5 (t); 122,6 (d); 124,8 (d); 128,6 (d); 131,7 (d); 142,6 (s).

Anal :  $C_{10}H_{11}F_3O$ ; Calc % C 58,82; H 5,43; Tr % C 58,5;  
H 5,4.

#### ■ 1-[3-(Trifluorométhyl)phényl]propan-1-ol 16

Au 1-[3-(trifluorométhyl)phényl]prop-2-én-1-ol (407 mg; 2,01 mmol) [22] dans l'éthanol (5 mL), on ajoute l'oxyde de platine (4 mg; 1% en masse). On maintient sous agitation énergique à 20°C et pression ordinaire d'hydrogène pendant 24 h. On filtre alors le catalyseur, le rince à l'éthanol (5 mL) et évapore. Le produit brut (390 mg) est chromatographié sur 6 g de silice (éluant : éther de pétrole-éther 100:0 à 95:5) pour donner l'alcool 16 (333 mg; 81% Rdt; 95% CPG).

IR (film) : 3 360  $cm^{-1}$  (O-H, intense).

RMN  $^1H$  : 0,88 (t,  $J = 7,5$  Hz, 3H); 1,50-2,00 (m, 2H); 2,20 (s, 1H échangeable à  $D_2O$ ); 4,62 (t,  $J = 6,7$  Hz, 1H); 7,50-7,75 (m, 4H).

RMN  $^{13}C$  : 9,4 (q); 31,6 (t); 75,1 (d); 122,6 (d); 124,0 (d); 128,6 (d); 129,2 (d); 145,5 (s).

### • Réduction catalytique des époxydes

Les temps de contact et quantités de catalyseur n'ont pas été optimisés.

Essai-type : à l'époxyde 3 (260 mg; 1,28 mmol; trans/cis = 83/17) dans l'éthanol (5 mL), on ajoute le charbon palladié à 10% (102 mg; 39% en masse). On maintient sous agitation énergique à 22°C et pression ordinaire d'hydrogène pendant 28 h 30. On filtre alors le catalyseur, le rince à l'éthanol (20 mL) et évapore. On recueille l'alcool 6 (205 mg; 78% Rdt; 96% CPG (colonne C)).

## Remerciements

Ce travail constitue une partie du mémoire de thèse de B Goument, qui remercie la Société Oril et le conseil régional de Haute-Normandie pour l'attribution d'une bourse de recherches.



## Références

- 1 Goument B, Nouvelles synthèses de la fenfluramine, *Thèse ès Sciences*, Université de Rouen, 4 juin 1988
- 2 Pour une mise au point récente, voir par exemple : Raifeld YE, Vaisman AM, *Russ Chem Rev* (1991) 60, 123
- 3 Sharpless KB, Herranz E, Biller SA, *J Am Chem Soc* (1978) 100, 3596
- 4 Hassine BB, Gorsane M, Pecher J, Martin RH, *Bull Soc Chim Belg* (1985) 94, 759
- 5 Atkinson RS, Fawcett J, Russel DR, Tughan G, *J Chem Soc Chem Commun* (1986) 832
- 6 O'Connor KJ, Wey SJ, Burrows CJ, *Tetrahedron Lett* (1992) 33, 1001
- 7 Evans DA, Woerpel KA, Hinman MM, Faul MM, *J Am Chem Soc* (1991) 113, 726
- 8 Goument B, Duhamel L, Maugé R, *Bull Soc Chim Fr* (1993) 130, 459-466
- 9 On peut obtenir une bonne régiosélectivité en étudiant de nombreux réactifs et conditions, mais la régiospécificité est très difficile à atteindre. Voir, par exemple, dans la littérature récente :
  - a) Chini M, Crotti F, Flippin LA, Macchia F, *J Org Chem* (1991) 56, 7043
  - b) Guy A, Dubuffet T, Doussot J, Godefroy-Falguieres A, *Synlett* (1991) 403
- 10 a) Gralak J, *Thèse d'état*, Rouen 1979  
b) Duhamel P, Duhamel L, Gralak J, *Tetrahedron Lett* (1972) 13, 2329
- 11 Augustine RL, *Catalytic Hydrogenation, Techniques and Applications in Organic Synthesis*, Dekker, New York, 1965
- 12 Kindler K, Hedemann B, Scharfe E, *Justus Liebigs Ann Chem* (1948) 560, 215
- 13 Rosenmund KW, Karg E, *Chem Ber* (1942) 75, 1850
- 14 Csorvassy I, Korodi F, Salamon Z, Sandor J, (Alkaloïda VG), brevet WO 85/02609 (20 juin 1985)
- 15 Okada I, Ichimura K, Sudo R, *Bull Chem Soc Jpn* (1970) 43, 1185
- 16 Appel R, Kleinstuck R, *Chem Ber* (1974) 107, 5
- 17 Suzuki H, Tani H, *Chemistry Lett* (1984) 2129
- 18 Kelly JW, Eskew NL, Evans Jr SA, *J Org Chem* (1986) 51, 95
- 19 Wenker H, *J Am Chem Soc* (1935) 57, 2328
- 20 Dermer OC, Ham GE, *Ethylenimine and other Aziridines, Chemistry and Applications*, Academic, New York, 1969, p 296-300
- 21 Murahashi S, Shimamura T, Moritani I, *J Chem Soc Chem Commun* (1974) 931
- 22 Manuscrit en préparation