

Received: September 1, 1979

ACTION DE CF_3OF SUR DES AZIRIDINES N-SUBSTITUEES

M. SEGUIN^{*}, J.C. ADENIS^{*}, C. MICHAUD^{*} et J.J. BASSELIER^{**}

^{*} - Commissariat à l'Energie Atomique - Centre d'Etudes de Vaujours
B.P. n° 7, 93270 SEVRAN (FRANCE)

^{**} - Université Pierre et Marie Curie - Bâtiment F - 4, place Jussieu,
75230 PARIS CEDEX 05 (FRANCE)

SUMMARY

Trifluoromethyl hypofluorite reacts with N-substituted aziridines with ring opening and 1,3-addition of F on nitrogen and OCF_3 on carbon. Three R substituents are discussed. With R benzenesulfonyl or chlorine one mole of CF_3OF is added and N-fluorobenzenesulfonamides and N-chloro, N-fluoroamine are obtained. With R 4-nitrobenzoyl two moles of CF_3OF are added and a N,N-difluoroamine is isolated.

RESUME

L'action de CF_3OF sur des aziridines N-substituées provoque l'ouverture du cycle et l'addition 1-3 de F sur l'azote et du motif OCF_3 sur un carbone. Trois substituants R sont envisagés. Avec R benzènesulfonyle ou chlore une mole de CF_3OF s'additionne pour donner des N-fluorobenzènesulfonamides ou une N-chloro, N-fluoroamine. Avec R nitro-4 benzoyle, 2 moles de CF_3OF s'additionnent pour donner une N,N-difluoroamine.

En opposant l'hypofluorite de trifluorométhyle aux aziridines non-substituées sur l'azote, nous avons observé la fixation d'un groupement fluorure de carbonyle, plus partiellement la fixation d'un atome de fluor sur l'azote [1]. Peu d'exemples de substitution par CF_3OF d'un atome de fluor au proton de l'azote sont cités dans la littérature ; cette substitution a été étudiée par D.H.R. BARTON et Coll. dans le cas précis des benzamides et sulfonamides secondaires [2].

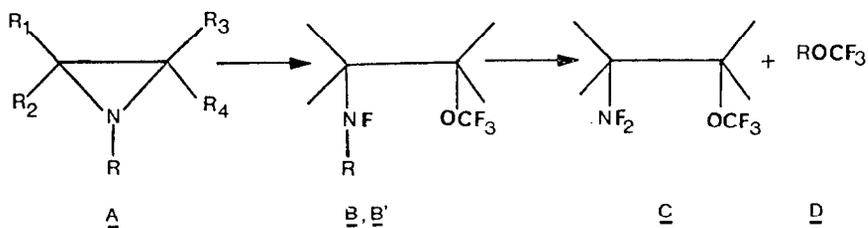
L'action de CF_3OF sur les aziridines N-non substituées ne conduisait pas à l'ouverture du cycle. Il en va différemment lorsque l'aziridine est N-substituée. L'attaque de CF_3OF sur de tels composés se traduit par une réaction d'addition qui peut être comparable par certains côtés à l'addition de CF_3OF sur les oléfines [3].

Nous présentons les résultats obtenus par fluoration de la tétraméthyl-2, 2, 3, 3 aziridine et de la méthyl-2 aziridine substituées en 1 par les groupements benzènesulfonyle (A1, A2), p-nitrobenzoyle (A3, A4) ou par un atome de chlore (A5).

RESULTATS

L'hypofluorite de trifluorométhyle réagit sur les aziridines N-substituées A(1-5) avec ouverture du cycle suivant le schéma 1. Dans un premier stade, après consommation d'une mole de CF_3OF , un atome de fluor se fixe sur l'azote et un groupement trifluorométhoxyle sur le carbone (composé B ou B' selon le sens de l'ouverture du cycle); dans un second stade, une autre mole de gaz est consommée et provoque la rupture de la liaison NF-R (composés C et D) (schéma 1).

Nous avons indiqué dans le tableau 1 les composés obtenus par action de CF_3OF sur les aziridines A (1-5). La nature du substituant R conditionne la fin de la réaction ; nous aboutissons au composé B avec les radicaux benzènesulfonyle ou chlore et au composé C avec le radical para-nitro-benzoyle.

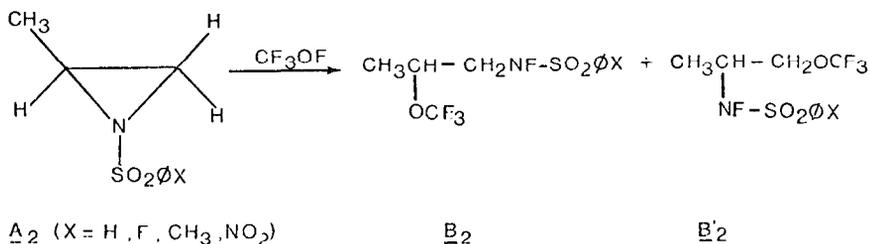
Schéma 1 Action de CF_3OF sur des aziridines N-substituéesTableau 1
Résultats

<u>A</u>	R	Aziridines <u>A</u> R1 R2, R3, R4		<u>B</u>	<u>C</u>
<u>A1</u>	$\text{SO}_2\phi$	CH_3	CH_3	<u>B1</u>	
<u>A2</u>	$\text{SO}_2\phi\text{X}$	CH_3	H	<u>B2</u> et <u>B2'</u>	
<u>A3</u>	$\text{CO}\phi\text{NO}_2$	CH_3	CH_3	[<u>B3</u>]	<u>C3</u> et <u>D</u>
<u>A4</u>	$\text{CO}\phi\text{NO}_2$	CH_3	H	[<u>B4</u> , <u>B'4</u>]	[<u>C4</u> , <u>C4'</u>] <u>D</u>
<u>A5</u>	Cl	CH_3	CH_3	<u>B5</u>	

a) Action de CF_3OF sur les aziridines N-benzènesulfonylées A1 et A2

Par action de CF_3OF à 0°C , la benzènesulfonyl-1 tétraméthyl-2,2,3,3 aziridine A1 en solution dans CFC_3 se transforme à 100 % en N-fluorobenzènesulfonamide B1.

Par contre, par action de CF_3OF sur des aziridines non symétriques telles que les pX-benzènesulfonyl-1 méthyl-2 aziridines A2 ($\text{X} = \text{H}, \text{F}, \text{CH}_3, \text{NO}_2$) deux ouvertures du cycle sont possibles.



On obtient deux N-fluorobenzènesulfonamides B2 et B'2 dans des rapports B2/B'2 dépendant du solvant de fluoration (1,35 dans CFCl_3 et 3,0 dans CH_2Cl_2). La différence entre ces deux rapports s'explique par le fait que le chlorure de méthylène, solvant plus polaire que le fluorotrichlorométhane, stabilise préférentiellement le carbocation secondaire. Ces rapports déterminés par chromatographie en phase gazeuse et résonance magnétique nucléaire ne sont pas affectés par la nature du substituant X.

Les rendements en B2 et B'2 passent par un maximum puis décroissent au fur et à mesure de l'introduction de CF_3OF . Ce maximum est atteint après barbotage de 3 équivalents de réactif ($\rho = 50\%$ pour $\text{X} = \text{CH}_3, \text{NO}_2$ et $\rho = 70\%$ pour $\text{X} = \text{H}, \text{F}$). On peut expliquer ce phénomène par une compétition entre la cinétique de formation des N-fluorobenzènesulfonamides et une réaction de dégradation par un excès de CF_3OF au niveau des carbones 2 et 3, porteurs de protons, avec élimination d'HF. Les différences observées dans les rendements de B2 et de B'2 formés suivant le substituant X peuvent s'expliquer par des différences au niveau des vitesses de réaction de formation, comme le montrent des résultats de dosage de produits formés en fonction de l'introduction de CF_3OF par chromatographie en phase gazeuse.

Dans le cas de B1 où les carbones 2 et 3 sont totalement substitués, l'élimination d'HF est impossible et le rendement atteint alors 100 %.

b) Action de CF_3OF sur les aziridines A3, A4, A5

Si l'action de CF_3OF sur les benzènesulfonyl-1 aziridines s'arrête aux N-fluorobenzènesulfonamides B1, B2 et B'2, la fluoration des p-nitrobenzoyl-1 aziridines A3 et A4 se poursuit jusqu'aux N,N-difluoroamines C. En effet, les N-fluorobenzamides B3, B4 et B'4 ne peuvent pas être détectés dans des conditions de basse température (-40°C) et de réaction incomplète.

Dans la fluoration de A3 sont isolés d'une part, la N,N-difluorodiméthyl-2,3 trifluorométhoxy-3 butylamine-2 C3 et d'autre part, le p-nitrobenzoate de trifluorométhyle D. La N,N-difluoroamine C3 est

identifiée par comparaison de ses données spectrales avec celles de la N-chloro-diméthyl-2, 3 trifluorométhoxy-3 butylamine-2 B5 préparée par barbotage de CF_3OF dans une solution de chloro-1 tétraméthyl-2, 2, 3, 3 aziridine A5 dans CFCl_3 à -40°C . Quant au composé D, il est caractérisé par méthanolyse, le dérivé obtenu est identifié à l'acide p-nitrobenzoïque.

Seul le p-nitrobenzoate de trifluorométhyle D est obtenu dans la fluoration de la p-nitrobenzoyl-1 méthyl-2 aziridine A4 ; les composés C4 et C'4 se dégradent en produits volatils avec élimination d'acide fluorhydrique.

CARACTERISATION DES COMPOSES NOUVEAUX

a) Caractérisation des N-fluorobenzènesulfonamides

Les composés B1, B2 et B'2 ($\text{X} = \text{H}, \text{F}, \text{CH}_3$) non décrits par ailleurs sont séparés par chromatographie sur couche mince ou sur colonne et purifiés par extraction au pentane. B2 et B'2 ($\text{X} = \text{NO}_2$) ne sont pas isolés car l'aziridine A2 ($\text{X} = \text{NO}_2$) partiellement soluble dans CH_2Cl_2 et CFCl_3 ne peut être fluorée que sur de faibles quantités.

Les méthodes spectrales et les analyses élémentaires sont en bon accord avec les structures proposées. La méthode d'identification la plus significative est la RMN¹⁹F. Les déplacements chimiques des groupements NF et OCF_3 sont spécifiques de leur position sur un carbone primaire, secondaire ou tertiaire (tableau 2). Les spectres de RMN¹H confirment ces données.

Tableau 2

Déplacements chimiques en RMN¹⁹F (solvant CDCl_3 , référence CFCl_3)

N-fluorobenzènesulfonamides	$\Phi\text{NF}, m(^3\text{JHF})$	ΦOCF_3
<u>B1</u> $\phi\text{SO}_2\text{NF}-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OCF}_3$	63, s	54
<u>B2'</u> $\text{X}\phi\text{SO}_2\text{NF}-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2\text{OCF}_3$	84, d(33)	66
<u>B2</u> $\text{X}\phi\text{SO}_2\text{NF}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OCF}_3$	48, t(39)	64
[2] $\text{F}\phi\text{SO}_2\text{NF}-\text{CH}_3$	38, q(32)	-

Les spectres infra-rouge dans CCl_4 des N-fluorobenzène-sulfonamides présentent les bandes de vibration caractéristiques du groupement trifluorométhoxyle 1280, 1210 et 1140 cm^{-1} ; les bandes de vibration $\nu(\text{NF})$ sont très faibles et difficilement attribuables.

Les spectres de masse à 70eV se caractérisent de façon générale par un pic de masse très faible ($\leq 1 \%$) ou inexistant, un pic de base $\text{X}\phi^+$ de masse $76 + \text{X}$ et un pic important $\text{X}\phi\text{SO}_2^+$ de masse $140 + \text{X}$. Les fragments principaux sont résumés dans le tableau 3.

Tableau 3

Fragments principaux des spectres de masse à 70eV de B1, B2 et B'2

<u>B1</u>	<u>B2</u>	<u>B'2</u>
-	M^{1+}	M^{1+}
$(\text{M}-\text{CH}_3)^+$, $(\text{M}-\text{HF})^{1+}$	$(\text{M}-\text{HF})^{1+}$	-
$(\text{M}-\text{HF}-\text{CH}_3)^+$	-	-
$(\text{M}-(\text{CH}_3)\text{COCF}_3)^+$	$(\text{M}-\text{CH}_3\text{CHOCF}_3)^+$	$(\text{M}-\text{CH}_2\text{OCF}_3)^+$
$(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{NHSO}_2\phi^{1+}$	$\text{CH}_2=\text{NHSO}_2\phi\text{X}^{1+}$	$\text{CH}_3\text{CH}=\text{NHSO}_2\phi\text{X}^{1+}$
ϕSO_2^+ , ϕ^+	$\text{X}\phi\text{SO}_2^+$, $\text{X}\phi^+$	$\text{X}\phi\text{SO}_2^+$, $\text{X}\phi^+$
$(\text{CH}_3)_2\text{COCF}_3^+$	$\text{CH}_3\text{CHOCF}_3^+$	$\text{CH}_2\text{OCF}_3^+$
$\text{C}_6\text{H}_{12}\text{N}^+$, $\text{C}_3\text{H}_6\text{N}^+$	$\text{C}_3\text{H}_6\text{N}^+$	$\text{C}_3\text{H}_6\text{N}^+$

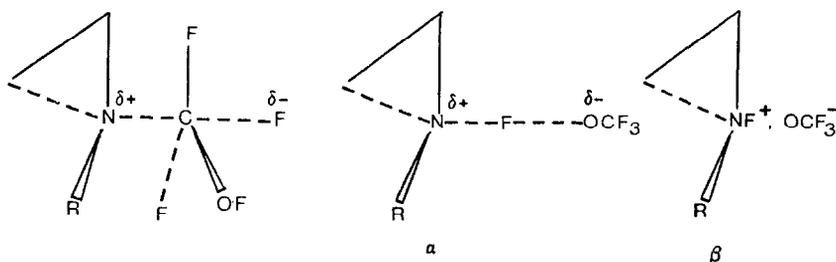
b) Caractérisation de la N,N-difluoroamine C3 et de la N-fluoro, N-chloroamine B5

Ces deux amines non décrites par ailleurs ont un spectre de $\text{RMN}^{19}\text{F}(\text{CCl}_4)$ très caractéristique. Il présente deux pics dans les rapports d'intégration 3/1 : un singulet à 54 ppm pour $\phi(\text{OCF}_3)$ et un pic large à - 36,5 ppm pour $\phi(\text{NF}_2)$ ou à - 17,5 ppm pour $\phi(\text{NFCl})$. Ces deux dernières valeurs sont en accord avec celles citées dans la littérature : par exemple, $\phi(\text{NF}_2)$ de $\text{CH}_3\text{CHF}-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NF}_2$ est à - 38,5 ppm[4] et $\phi(\text{NFCl})$ de $\text{CFCl}_2-\text{NFCl}$ à - 22,1 ppm[5]. Les spectres de RMN^1H confirment leur structure.

Le spectre de B5 montre la non-équivalence magnétique des deux méthyles portés par le carbone 2 : cette non-équivalence s'explique par l'inversion bloquée de l'azote asymétrique[6], phénomène que nous observons en RMN¹³C et que nous développons actuellement avec d'autres composés.

DISCUSSION

Dans l'action de CF₃OF sur des aziridines N-non substituées[1], pour expliquer la présence simultanée de fluorures d'aziridine-1 carbonyle et de fluoro-1 aziridines, nous avons envisagé deux approches différentes du centre nucléophile par la molécule de CF₃OF : soit par le carbone, soit par le fluor de OF.



Approche par le carbone

Approche par le fluor

Nous avons envisagé l'approche par le carbone lorsque les amines N-non substituées sont peu encombrées sur les carbones 2 et 3 et l'approche par le fluor lorsqu'elles sont tri ou tétrasubstituées en 2 et 3. L'approche par le carbone ne peut donc pas être proposée dans la présente étude et l'encombrement du cycle par les substituants benzène-sulfonyle, p-nitrobenzoyle ou chlore favorise l'approche du fluor de OF du doublet de l'aziridine pour former l'intermédiaire a . BARTON a le premier postulé la formation de telles paires d'ions[7] en particulier, il a supposé le passage par un sel de N,N-difluoro ammonium dans la fluoration d'imines[8].

Dans notre réaction, l'intermédiaire β écrit sous sa forme de sel d'aziridinium peut évoluer vers le produit final B après un réarrangement soit par perte de R^+ soit par ouverture du cycle. Dans le cas des aziridines N-non substituées, on observe le départ de H^+ sans ouverture. Dans la présente étude, le cycle s'ouvre, les groupements benzène-sulfonyle, p-nitrobenzoyle ou chlore n'étant pas des groupements partants. Le processus est complété soit par addition de CF_3O^- , soit par transfert de F^- ($CF_3O^- \rightleftharpoons COF_2 + F^-$). Dans notre cas, nous avons uniquement observé l'addition exclusive de CF_3O^- .

Nous constatons alors que si l'action de CF_3OF sur les oléfines conduisait simultanément aux deux composés d'addition 1-2 $>CF - CF<$ minoritaire et $>CF - COCF_3<$ majoritaire [3], par contre, la fluoration des aziridines N-substituées donne exclusivement une addition 1-3 de F et OCF_3 .

Dans l'étude de l'action de CF_3OF sur les aziridines, nous avons mis en évidence deux possibilités d'action de ce réactif, addition ou substitution. Sur les amines N-substituées, il donne lieu à une addition 1-3 de F et OCF_3 , et sur les aziridines N-non substituées à une substitution de l'hydrogène de l'azote. Nous proposons un schéma réactionnel qui est confirmé par les résultats obtenus avec les deux familles d'amines. Dans ce schéma, interviennent deux facteurs :

- l'encombrement stérique du cycle sur le mode d'approche de la molécule de CF_3OF du centre nucléophile ;
- la nature du substituant fixé sur l'azote sur l'orientation vers la réaction d'addition ou de substitution.

De plus, l'action de CF_3OF trouve son intérêt dans la synthèse de nouveaux composés fluorés.

MODE OPERATOIRE

a) Action de CF_3OF sur la benzènesulfonyl-1-tétraméthyl-2,2,3,3 aziridine A 1

Trois équivalents de CF_3OF dilué à 20 % dans l'azote sont introduits à 0°C dans une solution de 1 g de A1 [9] dans 100 ml de $CFCl_3$ préalablement dégazée à l'azote. Après évaporation du solvant, 1,08 g de B1 sont

extraits au pentane. B1 est un liquide visqueux. $\text{RMN}^1\text{H}(\text{CDCl}_3)$; deux pics à 1,52 et à 1,56 ppm. Analyse : trouvé : C. 44,43 ; H. 5,05 ; N. 4,32 ; calculé pour $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{NSO}_3\text{F}_4$: C. 45,41 ; H. 4,99 ; N. 4,08.

b) Action de CF_3OF sur la benzènesulfonyl-1 méthyl-2 aziridine A2

Trois équivalents de CF_3OF dilué à 20 % dans l'azote sont introduits à 0°C dans une solution de 2,5 mmoles de A2[9](X = H, F, CH_3) dans 70 ml de CFCl_3 ou CH_2Cl_2 préalablement dégazée à l'azote. B2 et B'2 sont séparés par chromatographie sur colonne ou sur plaque de silice et élués par un mélange benzène/cyclohexane 50/50. Par exemple, à partir de 2 g de A2 (X = H) dans 280 ml de CFCl_3 sont séparés en tête 320 mg de B'2 (X = H) pur, puis 704 mg de B2 (X = H) pur.

B2 (X = H) : $\text{CH}_3\text{CH OCF}_3 - \text{CH}_2\text{NFSO}_2\phi$: $\text{RMN}^1\text{H}(\text{CDCl}_3)$: CH_3 1,45(3, d, 6), CH_2 3,4(2, d(d(d)), 39(6(3))), CH 4,6 (1, sext, 6). Analyse : trouvé : C. 39,66, H. 3,60, N. 4,58, calculé pour $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{NSO}_3\text{F}_4$: C. 39,87, H. 3,68, N. 4,65.

B'2 (X = H) : $\text{CH}_3\text{CH NFSO}_2\phi - \text{CH}_2\text{OCF}_3$: $\text{RMN}^1\text{H}(\text{CDCl}_3)$: CH_3 1,36(3, d, 6), CH, CH_2 4,1(3, m). Analyse : trouvé : C. 39,61, H. 3,69, N. 4,72.

En RMN^1H , la partie aliphatique des composés B2 et B'2 (X = F, CH_3 , NO_2) est identique à celle des composés B2 et B'2 (X = H).

c) Action de CF_3OF sur la p-nitrobenzoyl-1 tétraméthyl-2,2,3,3 aziridine A3

Une solution de 2,08 g d'aziridine A3[9] dans 120 ml de CFCl_3 est fluorée à -40°C par 2,5 équivalents de CF_3OF dilué à 20 % dans l'azote. 902 mg de C3 sont distillés $E_{b14} = 36^\circ\text{C}$, $R_{dt} = 48\%$). Le résidu est recristallisé dans l'hexane, 1,2 g de p-nitrobenzoate de trifluorométhyle D sont recueillis ($F = 36^\circ\text{C}$, $R_{dt} = 61\%$). C3 est décrit dans le tableau 4. D, $\text{RMN}^{19}\text{F}(\text{CDCl}_3)$ $\phi\text{F} = 58$ ppm (s) ; $\text{IR}(\text{KBr}) = 1780\text{ cm}^{-1}$; analyse : trouvé C. 42,25, H. 2,13, N. 6,40 ; calculé pour $\text{C}_8\text{H}_4\text{NO}_4\text{F}_3$: C. 41,87, H. 1,75, N. 6,18.

d) Action de CF₃OF sur la p-nitrobenzoyl-1 méthyl-2 aziridine A4

Une solution de 2 g de A4 [9] dans 120 ml de CFC1₃ est fluorée à - 40°C par 2,5 équivalents de CF₃OF 20 %. 1,98 g d'un produit jaune pâle recristallisent dans l'hexane (F = 36°C, Rdt = 87 %). D décrit plus haut se méthanolise en acide p-nitrobenzoïque par agitation dans une solution de CHCl₃ à 5 % de méthanol.

e) Action de CF₃OF sur la chloro-1 tétraméthyl-2,2,3,3 aziridine A5

Une solution de 3 g de A5 [10] dans 150 ml de CFC1₃ est fluorée à - 40°C par 1,2 équivalent de CF₃OF 20 %. 3,8 g de B5 distillent (Eb₁₇ = 58°C, Rdt = 71 %), une seconde distillation est nécessaire pour obtenir un produit pur (2,85 g). B5 est décrit dans le tableau 4.

Tableau 4

RMN¹³C (pur, réf. TMS), RMN¹H (CCl₄, réf. TMS), et IR (KBr) de C3 et B5

		<u>C3</u> X=F (CH ₃) ₂ C-C(CH ₃) ₂ NF ₂ OCF ₃	<u>B5</u> X=Cl (CH ₃) ₂ C-C(CH ₃) ₂ NFCl OCF ₃
RMN	<u>CH</u> ₃ CNFX	RMN ¹³ C 16,92(q,133)	RMN ¹ H 1,43(t,2,06)
	<u>CH</u> ₃ COCF ₃	22,70(q,133)	1,63(q,1,37)
	<u>C</u> -NFX	78,37(s)	
	<u>C</u> -OCF ₃	87,86(s)	
	<u>OCF</u> ₃	122,47(q,254)	
IR	ν(OCF ₃)F	1280 - 1210 - 1140	1280 - 1210 - 1140
	ν(NF) _f	965 - 918 - 860	910 - 860 - 820
Analyse	trouvé	C. 38,21 H. 5,56 N. 6,18	C. 35,31 H. 5,19 N. 5,56
	calculé	C. 38,01 H. 5,47 N. 6,33	C. 35,38 H. 5,09 N. 5,90

REFERENCES

- 1 M. SEGUIN, J.C. ADENIS, C. MICHAUD et J.J. BASSELIER
J. Fluorine, Chem., sous presse.
- 2 D.H.R. BARTON, R.H. HESSE, M.M. PECHET et H.T. TOH
J. Chem. Soc, Perkin I (1974) 732.
- 3 a) D.H.R. BARTON, R.H. HESSE, G.P. JACKMAN, L. OGUNKOYA
et M.M. PECHET, J. Chem. Soc, Perkin I, 7 (1974) 739.
b) D.H.R. BARTON, L.J. DANKS, A.K. GANGULY, R.H. HESSE,
G. TARZIA et M.M. PECHET, Chem. Commun., (1969) 227.
- 4 C.L. BUMGARDNER, Tetrahedron Letters, 48 (1964) 3683.
- 5 R.F. SWINDELL, L.M. ZABOROWSKI et J.M. SHREEVE
Inorg. Chem., 10 (1971) 1636.
- 6 D.L. GRIFFITH et J.D. ROBERTS, J. Am. Chem. Soc, 87 (1965)
4089.
- 7 a) D.H.R. BARTON, Pure and Applied Chemistry, 21 (1970) 285.
b) D.H.R. BARTON, R.H. HESSE, M.M. PECHET, G. TARZIA,
H.T. TOH et N.D. WESTCOTT, Chem. Comm., (1972) 122.
c) D.H.R. BARTON, L.S. GODINHO, R.H. HESSE et M.M. PECHET,
Chem. Comm., (1968) 804.
- 8 D.H.R. BARTON, R.H. HESSE, T.R. KLOSE et M.M. PECHET
J. Chem. Soc, Chem. Comm., (1975) 97.
- 9 W. STEPHENS, L. MOFFET, H. VAUGHAN, W. HILL et S. BROWN
J. Chem. Eng. Data, 8(4) (1963) 625.
- 10 S.J. BROIS, J. Am. Chem. Soc, 90(2) (1968) 506.