

Received: July 27, 1982; accepted: December 21, 1982

OUVERTURE PAR HF-PYRIDINE DES AZIRIDINES BICYCLIQUES.

I. EFFET CONFIGURATIONNEL EN SERIE SATUREE

Y. GIRAULT, M. DECOUZON, M. ROUILLARD et M. AZZARO

Laboratoire de Chimie Physique Organique
Campus Valrose - 06034 NICE CEDEX (France)

SUMMARY

Cis and trans epimino cyclohexanes containing no groups exerting any marked polar or conjugative effects produce, with HF-pyridine, 2-fluoro amines. The structures of the diastereoisomeric amines established by ^1H and ^{19}F NMR show that Fürst and Plattner rule applies to the stereochemical course of HF-pyridine ring opening of those aziridines. In every case, the opening involves F trans addition to NH_2 .

RESUME

Le sens de l'ouverture du cycle aziridinique par HF-pyridine et la stéréochimie des fluoro-2 amines obtenues, déterminés sur des épimino cyclohexanes cis et trans, suivent la règle de Fürst et Plattner établie en série époxystéroïde. La configuration des fluoro-2 amines établie par R.M.N. ^1H et ^{19}F confirme dans tous les cas une trans addition du fluor par rapport au NH_2 .

INTRODUCTION

La présence de groupements fonctionnels ou de groupes phényles sur les carbones du cycle aziridinique induit généralement la même régiosélectivité quelle que soit la configuration de l'aziridine de départ [1,2]. Le fluor s'additionne, le plus souvent, sur le carbone susceptible de stabiliser une charge positive conduisant à la cis addition du fluor par rapport à la

fonction amine, comme Laurent et Coll. l'ont montré récemment [3]. L'ouverture du cycle aziridinique de l'épimino cyclohexane est un rare exemple étudié, où n'interviennent pas des effets polaires ou conjugatifs déterminants [3]. Il a été constaté que, dans ce cas-là, la fluoro-2 cyclohexylamine formée est, en fin de réaction, le dérivé trans (F/NH_2 trans), le dérivé cis étant supposé le produit cinétique de la réaction.

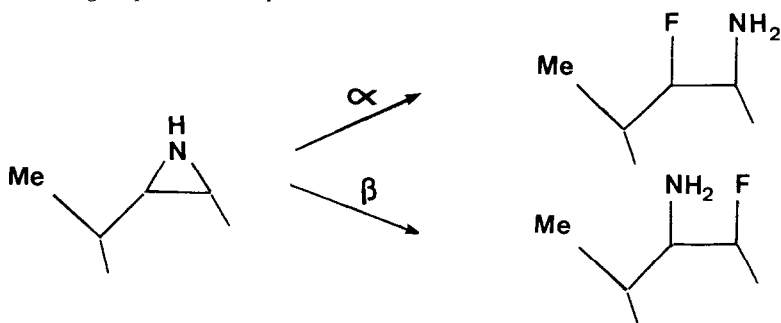
Nous nous proposons d'étudier ici, l'influence de la stéréochimie sur l'ouverture d'épimino cyclohexanes C-alkylés (Figure 1), par action de HF-pyridine. La stéréochimie des aziridines de départ est déterminée par la configuration relative d'un groupement méthyle porté par le carbone en α du cycle aziridinique (couples 1 et 1', 2 et 2').

La faible différence d'effet polaire entre un méthyle cis ou trans vis-à-vis du cycle aziridinique ne peut être retenue comme le facteur déterminant le type d'addition de HF-pyridine.

RESULTATS

Sens d'ouverture du cycle aziridinique

L'attaque du fluor peut être orientée sur les deux carbones du cycle aziridinique conduisant ainsi, à un dérivé fluoré en α ou en β du carbone porteur du groupement méthyle :



Dans tous les cas, l'action de HF-pyridine sur 1, 1', 2 et 2' a bien conduit à l'une ou à l'autre de ces additions, c'est-à-dire à l'obtention de fluoro-2 amines. Les meilleurs rendements (70 à 98%) ont été obtenus dans l'hexane ou le benzène (la réaction étant plus rapide dans l'hexane), l'acétonitrile ne semble pas toujours donner les résultats que laissent espérer des travaux précédents [1]. Tableau II.

Les fluoro-2 amines, obtenues à partir des deux couples de diastéréoisomères, sont représentées dans la figure 1.

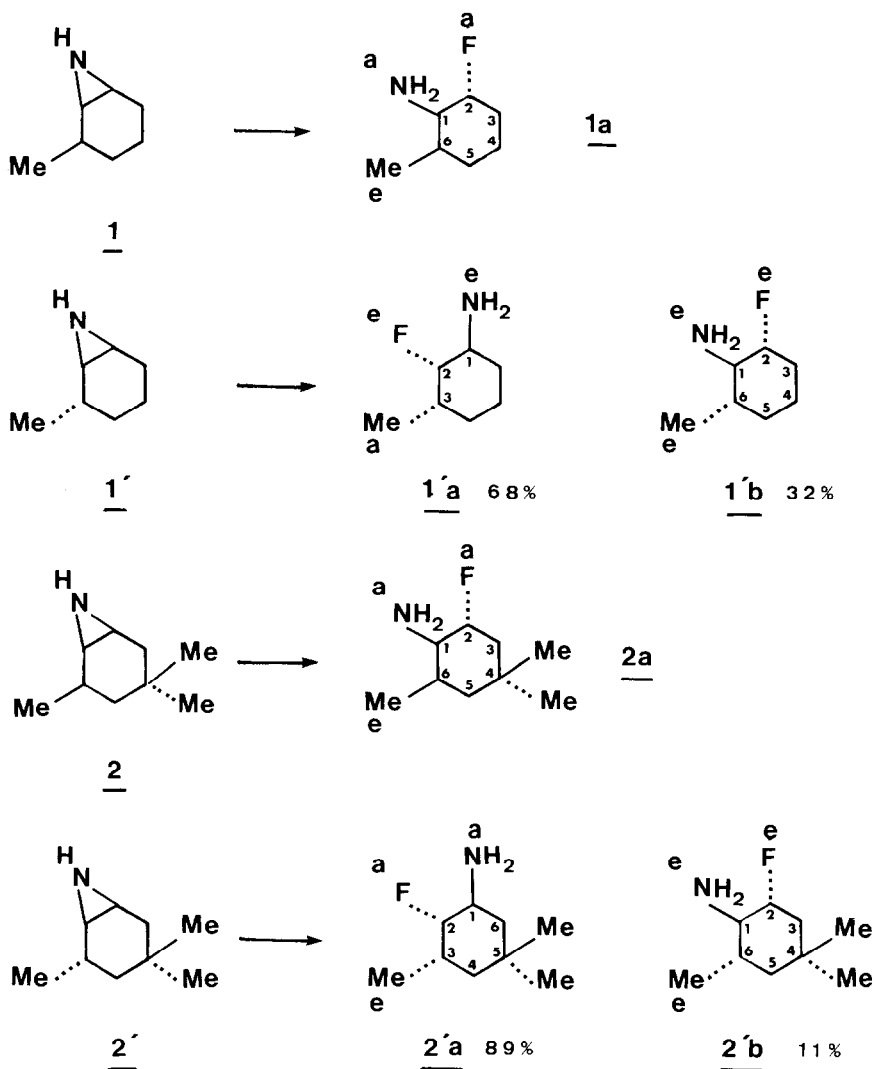


Fig. 1 Proportions et configurations des amines fluorées formées et des aziridines de départ.

L'ensemble des résultats concernant le sens de coupure du cycle aziridinique permet de faire les observations suivantes :

- la position du méthyle vis-à-vis du cycle détermine le sens de l'ouverture du cycle aziridinique. Cette ouverture est uniquement β dans le cas des isomères cis 1 et 2, préférentiellement α dans le cas des isomères trans 1' et 2';

- une telle inversion ne peut s'expliquer par la seule modification de l'effet de champ d'un groupement méthyle passant de la position cis à la position trans par rapport au cycle azoté.

La compétition α - β est donc très sensible à la stéréochimie des aziridines étudiées. La régiosélectivité de l'ouverture des époxydes, autres cycles à 3 chaînons, a fait l'objet de très nombreux travaux, un parallèle entre les réactivités des deux hétérocycles a souvent été établi, corroboré par un comportement similaire des époxydes et des aziridines en série stéroïde [4-6]. Récemment, le facteur de compatibilité des déformations à la jonction de deux cycles a été introduit dans l'interprétation de la régiosélectivité d'ouverture d'époxydes de composés polycycliques [7].

Au niveau du bilan réactionnel, la règle empirique de Fürst et Plattner relative à l'ouverture d'époxy stéroïdes en milieu acide, permet de prévoir les produits formés [8,9]. Cette règle connaît peu d'exceptions lorsque les substituants ne sont pas électroaccepteurs ; elle peut être énoncée en deux parties, l'une concernant le sens d'ouverture du cycle (α ou β), l'autre la stéréochimie de l'addition [9].

Le comportement des aziridines, retenues dans ce travail, s'inscrit parfaitement dans l'application de la première partie de la règle. L'ouverture par HF-pyridine des aziridines que nous venons d'étudier est uniquement β pour les configurations cis, préférentiellement α pour les configurations trans.

Stéréochimie de la réaction

D'après la seconde partie de la règle de Fürst et Plattner, l'ouverture des époxydes stéroïdiques se fait toujours de façon trans et généralement diaxiale. Le groupe entrant et l'hydroxyle provenant de l'ouverture de l'époxyde ont donc une disposition trans diaxiale dans le produit, dit "d'ouverture normale", formé de façon prépondérante et une disposition diéquatoriale dans le produit minoritaire "d'ouverture anormale" [9]. La règle établie pour l'ouverture d'époxy stéroïdes en milieu acide a, par ailleurs, été vérifiée dans d'autres types de réactions : par exemple, la réduction par LiAlH_4 d'époxy cyclohexanes [10].

Pour les quatre aziridines étudiées, le composé majoritaire formé (1a, 1'a, 2a, 2'a) est le produit d'une ouverture trans diaxiale. Notons cependant, que cette ouverture "normale" conduit pour 1' à une cyclohexylamine présentant une fonction amine en 1 axiale, un fluor en 2 axial et un méthyle en 3 équatorial ; ce composé évoluant vers la conformation 1'a plus stable présentant l'atome de fluor et la fonction amine en position équatoriale et donc le méthyle axial.

Par ailleurs, les ouvertures "anormales" d'addition diéquatoriale (1'b et 2'b) ne sont observées que pour les aziridines (1' et 2') substituées en trans. Ce comportement indique que la présence d'un substituant trans au cycle aziridinique défavorise l'ouverture de type diaxial, comme cela a été précédemment observé en série époxystéroïde lors de la présence de gêne stérique [11 à 14].

Nous retrouvons bien ici les limites de la règle de Fürst et Plattner mise en défaut chaque fois que la conformation des adduits à disposition trans diaxiale n'est pas privilégiée par des contraintes stériques provenant du reste de squelette.

Identification des adduits

Les structures des fluoro-2 amines formées par action de HF-pyridine ont été établies à partir de spectroscopies IR, RMN, ^1H et ^{19}F et de spectrométrie de masse.

Les spectres RMN ^1H des différents produits présentent deux zones caractéristiques, l'une, la plus déblindée de 4,1 à 4,7 ppm où se situe le proton géminé au fluor avec un couplage fort $^2\text{J}(\text{H} - \text{F})$ de 49 Hz [1,15], l'autre, de 2,3 à 3,4 ppm pour le proton géminé au NH_2 .

Le seul examen de la multiplicité de ces signaux permet de déterminer sans ambiguïté le côté d'ouverture du cycle aziridinique qui conduit à l'amine fluorée étudiée.

En effet, pour les composés 1'a et 2'a, on observe trois constantes de couplage : un $^2\text{J}(\text{H} - \text{F})$ et deux $^3\text{J}(\text{H} - \text{H})$ pour le proton géminé au fluor et quatre constantes de couplage : un $^3\text{J}(\text{H} - \text{F})$ et trois $^3\text{J}(\text{H} - \text{H})$ pour le proton géminé au NH_2 , ce qui confirme F intercalé entre CH_3 et NH_2 et une coupure α .

Inversement, pour les composés 1a, 1'b, 2a et 2'b, on observe quatre constantes de couplage : un $^2\text{J}(\text{H} - \text{F})$ et trois $^3\text{J}(\text{H} - \text{H})$ pour le proton géminé au fluor et trois constante de couplage : un $^3\text{J}(\text{H} - \text{F})$ et deux $^3\text{J}(\text{H} - \text{H})$ pour le proton géminé au NH_2 , ce qui confirme NH_2 intercalé entre CH_3 et F et une coupure β .

L'attribution de la stéréochimie des adduits a été établie en premier lieu par l'étude des spectres ^{19}F . On observe des signaux de nature très différente :

- un doublet large dans le cas de 1'a, 1'b et 2'b avec $^2\text{J}(\text{H} - \text{F})$ de l'ordre de 49 Hz ; chaque raie étant élargie (20 à 30 Hz) par une série de couplages n'excédant pas 10 Hz, ce qui est le cas d'un fluor équatorial, $^3\text{J}(\text{F} - \text{H}_a)$ et $^3\text{J}(\text{F} - \text{H}_e)$ étant de l'ordre de 8 à 10 Hz [1,3,16].

- Un signal plus complexe et nettement plus large dans le cas de 1a, 2a et 2'a (largeur mi-hauteur comprise entre 92 et 120 Hz). Cet élargissement du signal est caractéristique d'un fluor axial présentant au moins un couplage $^3J(\text{Ha} - \text{Fa})$ de l'ordre de 23 Hz [1,3]. De plus, un seul couplage $^3J(\text{Ha} - \text{Fa})$ est observé, ce qui implique la présence d'un seul proton axial porté par les carbones vicinaux à C2.

Pour 1a et 2a, ce couplage concerne nécessairement un proton du méthyle en 3, le proton en 1 est donc équatorial et NH_2 en 1 est axial. La position du méthyle en 6 est déduite de la configuration des aziridines cis 1 et 2 de départ, la position axiale de NH_2 impliquant un méthyle équatorial. La détermination de la configuration (Fa , NH_2a , CH_3e) de 1a et 2a a donc été possible sans faire appel à une analyse poussée des valeurs des constantes de couplage en RMN ^1H .

Pour 2'a, un seul couplage $^3J(\text{Ha} - \text{Fa})$ correspond à deux possibilités structurales. Le proton axial couplé au fluor axial est :

- soit en 1, ce qui donne NH_2e , CH_3a
- soit en 3, avec alors CH_3e , NH_2a

La RMN ^1H confirme la seconde hypothèse par l'existence d'un signal très large pour H3 avec un $^3J(^1\text{H} - ^{19}\text{F})$ de 22 Hz. Notons que cette attribution est bien compatible avec la structure trans des aziridines de départ 1' et 2'.

L'attribution des configurations des amines fluorées, en grande partie établie par RMN - ^{19}F est, par ailleurs, confirmée par l'examen des constantes de couplage homonucléaire $J(^1\text{H} - ^1\text{H})$ (Tableau I).

Les valeurs des 3J entre le proton H1 (en α du NH_2) et le proton H2 (en α du fluor) permettent d'évaluer la grandeur des angles dièdres H1 - C - C - H2 par application de la règle de Karplus [17]. Pour les adduits 1a, 2a et 2'a ayant le fluor et la fonction amine en position axiale, on note un couplage faible $^3J(1\text{e}, 2\text{e})$ compris entre 3,3 et 6 hertz, alors que pour les trois autres composés 1'a, 1'b et 2'b dans lesquels le fluor et le groupement amino sont équatoriaux, on observe un $^3J(1\text{a}, 2\text{a})$ de valeur comprise entre 8 et 9,2 hertz.

Cette inégalité des valeurs des 3J se retrouve pour les couplages vicinaux associant respectivement les protons H1 et H2 aux protons H6 et H3. Ces couplages ont une valeur comprise entre 3 et 6 Hz pour 1a, 2a et 2'a, confirmant bien une position équatoriale pour les protons en 1 et 2. Par contre, une valeur plus élevée, comprise entre 8,2 et 12 hertz, est observée pour les constantes de couplage 3J de 1'a, 1'b et 2'b associant les protons axiaux géminés au fluor et au groupement amino aux protons axiaux en 3 et 6 ;

Tableau I

Déplacement chimique et constantes de couplage observés en RMN ^1H et ^{19}F

	δ (ppm)	$J(^1\text{H} - ^{19}\text{F})$ Hz	$J(^1\text{H} - ^1\text{H})$ Hz
<u>1a</u>	H(1e) : 2,87	$^2J(2, \text{F})$: 49	$^3J(1e, 2e)$: 6
	H(2e) : 4,38	$^3J(1e, \text{F})$: 10	$^3J(1e, 6a)$: 4,5
	H(6e)• : 0,91 NH_2 : 1,24	$^3J(3e, \text{F})$: 11	$^3J(2e, 3a)$ * : 3
	H(6a) : 2,00 F : 184,9	$^3J(3a, \text{F})$: 23	$^3J(2e, 3e)$ * : 2,5
<u>1'a</u>	H(1a) : 3,10	$^2J(2, \text{F})$: 49	$^3J(1a, 2a)$: 8
	H(2a) : 4,19		$^3J(1a, 6a)$: 8,5
	H(3e) : 2,20 NH_2 : 1,75	$^3J(1a, \text{F})$: 8,2	$^3J(1a, 6e)$: 4
	H(3a)• : 1,00 F : 191,4		$^3J(2a, 3e)$: 4
<u>1'b</u>	H(1a) : 2,43	$^2J(2, \text{F})$: 49,5	$^3J(1a, 2a)$: 9,2
	H(2a) : 4,14	$^3J(1a, \text{F})$: 8,2	$^3J(1a, 6a)$: 8,2
	H(6e)• : 1,01 NH_2 : 1,62		$^3J(2a, 3a)$: 10
	H(6a) : 1,50 F : 180,0		$^3J(2a, 3e)$: 4,5
<u>2a</u>	H(1e) : 2,98 H(4e)• : 0,92	$^2J(2, \text{F})$: 48	$^3J(1e, 2e)$: 3,3
	H(2e) : 4,62 H(4a)• : 1,03	$^3J(1e, \text{F})$: 10	$^3J(1e, 6a)$: 3,3
	H(6a) : 2,13 NH_2 : 1,13	$^3J(3a, \text{F})$: 23	$^3J(2e, 3e)$: 3,3
	H(6e)• : 0,95 F : 178,5	$^5J(4a, \text{F})$: 3	$^3J(2e, 3a)$: 3,3
<u>2'a</u>	H(1e) : 3,30 H(5e)• : 0,97	$^2J(2, \text{F})$: 48,5	$^3J(1e, 2e)$: 5,5
	H(2e) : 4,24 H(5a)• : 1,03	$^3J(1e, \text{F})$: 10	$^3J(1e, 6a)$ * : 4,5
	H(3a) : 2,18 NH_2 : 1,35	$^3J(3a, \text{F})$: 26	$^3J(1e, 6e)$ * : 5,5
	H(3e)• : 1,06 F : 196,6		
<u>2'b</u>	H(1a) : 2,38 H(4e)• : 0,97	$^2J(2, \text{F})$: 49,5	$^3J(1a, 2a)$: 9,0
	H(2a) : 4,35 H(4a)• : 0,97	$^3J(1a, \text{F})$: 8,0	$^3J(1a, 6a)$: 11
	H(6a) : 1,76 NH_2 : 1,6		$^3J(2a, 3a)$: 12
	H(6e)• : 1,00 F : 184,8		$^3J(2a, 3e)$: 5,3

• groupement méthyle * ces valeurs peuvent être inversées

les valeurs absolues de ces couplages vicinaux entre protons axiaux sont inférieures aux valeurs observées en série peu fonctionnalisée, ce qui traduit bien la dépendance des 3J à l'électronégativité des substituants [18].

D'autre part, sur cette série d'amines fluorées isomères, on note des variations de la valeur des constantes de couplage hétéronucléaire $J(^1H - ^{19}F)$ liées à la configuration. Ainsi, la valeur de $^3J(^1H - ^{19}F)$ dépend de la configuration avec $^3J(He - Fa) = 10$ hertz et $^3J(Ha - Fe) = 8$ hertz.

De même, un couplage à longue distance pour l'adduit 2a est observé. Le $^5J(4a, F)$ de 3 hertz n'affecte que le méthyle axial du gem-diméthyle. L'examen du modèle moléculaire montre la proximité du fluor et des protons du méthyle axial (1,5 Å environ) mettant ainsi en évidence l'existence d'une contribution "à travers l'espace" au couplage.

PARTIE EXPERIMENTALE

L'isophorone est commerciale, la méthyl-3 cyclohexen-2 one-1 a été préparée d'après [19]. Les aziridines ont été synthétisées d'après les méthodes précédemment décrites [20]. 1, 1', 2 et 2' sont purifiées par chromatographie liquide (Et_2O ammoniacal) et analysées par CPV (Carbowax 20 M, 10%, 5% KOH).

L'action de HF-pyridine sur les aziridines est résumée dans le tableau II.

Tableau II
Rendement en amines fluorées en fonction de la durée et du solvant.

	<u>2</u>								<u>2'</u>					<u>1</u>		<u>1'</u>	
t°	6	6	15	14	6	4	1	6,5	4	6,5	2	0,3	4	0,4	5	1,5	
S [‡]	0,4A*	0,4B*	1C*	1B	2B	2H*	2H	1B	2A	2B	2H	2H	2B	2H	2B	2H	
% [§]	2	32	13	0	13	2	40	0	6	9	4	35	1	29	0	28	
R	70	65	30	98	85	96	58	98	8	90	95	63	90	66	60	62	

(°t = durée en jour ; ‡ S solvant cm³ de solvant par mmole de substrat ; * A = acétonitrile ; B = benzène ; C = nitrométhane ; H = n hexane ; § % = % aziridine résiduelle ; R = rendement en amines fluorées).

Les conditions optimales sont 1,5 cm³ de réactif, 2 cm³ solvant pour 10⁻³ mole de substrat dans un flacon en téflon étanche maintenu à 70°C. En fin de réaction, la neutralisation est faite par NH₄OH et l'extraction du

mélange réactionnel est faite par Et_2O . Les mélanges fluorés sont analysés et les rendements sont obtenus par étalonnage interne en CPV (hyprose SP 80 ou carbowax 20M 10%, 5% KOH, 2m).

Les fluoro-2 amines prépondérantes 1a, 2a, 1'a et 2'a sont obtenues en chromatographie liquide (Et_2O ammoniacal). 1'b et 2'b sont purifiées en CPV (même colonne que 1, 1', 2 et 2').

Les spectres ^1H ont été enregistrés sur Varian A60A et Bruker 90 DS dans CDCl_3 , le TMS étant pris comme référence interne. Les spectres ^{19}F ont été réalisés à la fréquence de 84,67 Hz sur Bruker 90 DS multinoyaux dans CDCl_3 , CFCl_3 étant pris comme référence interne.

Les spectres IR enregistrés sur Beckman 4210 ont été faits sur les chlorhydrates de fluoro amines en pastille de KBr. La fonction NH_3^+ est visible sous forme d'une bande vers $3000\text{-}3050\text{ cm}^{-1}$, $\nu(\text{C-F})$ en cm^{-1} : 1a (1030-1080), 1'a (1038-1020), 1'b (1038-1015), 2a (1040-1015), 2'a (1035), 2'b (1045-1015).

Les spectres de masse enregistrés sur Ribermag R.10-10 ont été faits à partir des chlorhydrates de fluoro-amines. On note la perte immédiate de HCl pour donner le pic moléculaire des amines fluorées ; la présence des pics à m/e 36-38 provient de la décomposition des chlorhydrates d'amines. Le pic à $\text{M}^+ - 20$ (perte de HF) n'est pas observé comme cela a déjà été signalé en série analogue [21]. Les principales fragmentations sont les suivantes (le pic de base est souligné) :

1a : $\text{M}^+ 131$ m/e 116, 99, 74, 70, 57, 56, 43, 41.

1'a : $\text{M}^+ 131$ m/e 96, 70, 57, 56, 43, 41.

1'b : $\text{M}^+ 131$ m/e 116, 74, 70, 57, 56, 43, 41.

2a : $\text{M}^+ 159$ m/e 127, 107, 74, 70, 57, 56, 43, 41.

2'a : $\text{M}^+ 159$ m/e 144, 127, 124, 107, 88, 85, 84, 57, 56, 43, 41.

2'b : $\text{M}^+ 159$ m/e 127, 107, 85, 84, 74, 70, 57, 56, 43, 41.

Les dérivés nouveaux 1a, 1'a et 1'b de formule brute $\text{C}_7\text{H}_{14}\text{NF}$ peuvent être différenciés par les points de fusion de leurs chlorhydrates ; 1a, HCl : 214°C ; 1'a, HCl : 190°C ; 1'b, HCl : subl $> 175^\circ\text{C}$, dec : 248°C . De même pour les composés inédits 2a, 2'a et 2'b de formule brute $\text{C}_9\text{H}_{18}\text{NF}$, on relève les points de fusion des chlorhydrates : 2a, HCl : 249°C ; 2'a, HCl : subl $> 190^\circ\text{C}$, dec : 242°C ; 2'b, HCl : subl $> 180^\circ\text{C}$, dec : 232°C .

REMERCIEMENTS

Nous remercions M. B. SEPTE, Ingénieur CNRS pour l'enregistrement des spectres RMN ^{19}F .

REFERENCES

- 1 T.N. WADE, *J. Org. Chem.*, 45 (1980) 5328.
- 2 G. ALVERNHE, S. LACOMBE et A. LAURENT, *Tetrahedron Lett.*, (1978) 5203.
- 3 G.M. ALVERNHE, C.M. ENNAKOUA, S.M. LACOMBE et A. LAURENT, *J. Org. Chem.*, 46 (1981) 4948.
- 4 G. BERTI, G. CAMICI, B. MACCHIA, F. MACCHIA et L. MONTI, *Tetrahedron Lett.*, (1972) 2591.
- 5 M.M. CAMPBELL, R.C. CRAIG, A.C. BOYD, I.M. GILBERT, R.T. LOGAN, J. REDPATH, R.G. ROY, D.S. SAVAGE et T. SLEIGH, *J. Chem. Soc. Perkin 1* (1979) 2235.
- 6 Monique BLANC, Thèse de 3ème cycle, Montpellier (1976).
- 7 E. TOROMANOFF, *Tetrahedron*, 37 (1981) 3141.
- 8 R.E. PARKER et N.S. ISAACS, *Chemical reviews*, 59 (1959) 737.
- 9 A. FURST et Pl.A. PLATTNER, Abstract of papers Int. Congr. Pure and Appl. Chem. 12th Congr. New York (1951) 405.
- 10 J.C. RICHER, M.A. POIRIER, Y. MARONI et G. MANUEL, *Can. J. Chem.*, 58 (1980) 39.
- 11 D.N. KIRK, *Chemistry and Industry* (1973) 109.
- 12 J.G. BUCHANAN et H.Z. SABLE, in "Selective Organic Transformation", Vol. 2, ed B.S. Thyagarajan, Wiley (1972).
- 13 A.S. HALLSWORTH et H.B. HENBEST, *J. Chem. Soc.* (1957) 4604.
- 14 D.H.R. BARTON, D.A. LEWIS et J.F. Mc CHIE, *J. Chem. Soc.* (1957) 2907.
- 15 A. BAKLOUTI et M.M. CHAABOUNI, *J. Fluorine. Chem.*, 18 (1981) 45.
- 16 K.L. WILLIAMSON, Y. LI HSU, F.M. HALL, S. SWAGER et M.S. COULTER, *J. Amer. Chem. Soc.*, 90 (1968) 6717.
- 17 M. KARPLUS, *J. Amer. Chem. Soc.*, 83 (1963) 2870.
E.W. GARBISCH Jr et M.G. GRIFFITH, *J. Amer. Chem. Soc.*, 90 (1968) 6543
- 18 P. LASZLO, Thèse d'Etat, Paris (Orsay), 1965.
S. STERNHELL, *Quart. Rev.*, 23 (1969) 236.
- 19 M.W. CRONYN et G.H. RIESSER, *J. Amer. Chem. Soc.*, 75 (1953) 1664.
- 20 L. FERRERO, M. DECOUZON et M. AZZARO, *Tetrahedron Lett.*, (1973) 4151.
L. FERRERO, S. GERIBALDI, M. ROUILLARD et M. AZZARO, *Canad. J. Chem.*, 53 (1975) 3227.
- 21 T.N. WADE, Thèse d'Etat, Nice (1981).