

Received: March 3, 1987; accepted: August 10, 1987

SYNTHESE ET STEREOCHIMIE DE FORMATION D'AMINES TERTIAIRES β -FLUOREES PAR FLUORATION D'AMINOALCOOLS AVEC LA TRIFLUORO-1,1,2 CHLORO-2 N,N-DIETHYL ETHYLAMINE (FAR) ET LE MELANGE HF - PYRIDINE.

S. HAMMAN, C.G. BEGUIN

Laboratoire de cinétique et dynamique moléculaire, UFR de Chimie, Domaine Universitaire, CNRS 035196
Université de Grenoble I BP 68 38402 Saint-Martin-d'Hères (France)

C. CHARLON et C. LUU-DUC

Laboratoire de Chimie - Pharmacie, UFR de Pharmacie, Domaine de la Merci
Université de Grenoble I BP 68 38402 Saint-Martin-d'Hères (France)

SUMMARY

The fluorination of amino-alcohols giving tertiary β -fluoroamines was studied synthetically and stereochemically. Configuration of initial and final products were assigned using ^1H and ^{19}F NMR. The fluorination of amino-alcohols with FAR is a stereospecific reaction with retention of configuration. Isomerically or optically pure compounds can be obtained. The fluorination with HF - pyridine mixture gives preferentially threo fluoroamines.

RESUME

La fluoration d' amino-alcools conduisant à des amines tertiaires β -fluorées a été étudiée d'un point de vue synthétique et stéréochimique. La RMN du ^1H et du ^{19}F permet de déterminer les configurations des produits

initiaux et finaux. La fluoration d'amino-alcools par FAR est une réaction stéréospécifique avec rétention de configuration. Elle permet d'accéder à des composés isomériquement ou optiquement purs. La fluoration par le mélange HF - pyridine se fait avec obtention du fluorure thréo prépondérant.

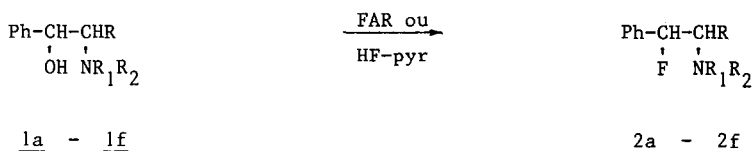
INTRODUCTION

De nombreuses phényléthyl-amines substituées présentent des activités anorexiques et ont un effet sur la stimulation du système nerveux central [1]. La modification de ces propriétés par l'introduction d'un atome de fluor explique l'intérêt pour la préparation de leurs analogues fluorés [2]. Nous avons effectué la synthèse d'amines tertiaires β -fluorées de formules $\text{PhCHFCHRRNR}_1\text{R}_2$ ($\text{R}=\text{D}$, CH_3 , Ph et $\text{NR}_1\text{R}_2=\text{NC}_5\text{H}_{10}$, $\text{NC}_4\text{H}_8\text{O}$ et $\text{N}(\text{CH}_3)_2$) à partir des alcools correspondants en utilisant comme agent fluorant la trifluoro-1,1,2 chloro-2 triéthylamine (FAR) [3] et le mélange HF - pyridine [4]. Ayant déjà mis en évidence par ailleurs une réaction stéréospécifique entre $\text{PhCH}^*(\text{OH})\text{CH}_2\text{NC}_5\text{H}_{10}$ R ou S et FAR, mais sans pouvoir en préciser le mécanisme [5], nous nous sommes, dans cette étude, particulièrement intéressés à la stéréochimie de la réaction. Ceci a été possible par la détermination au moyen de la RMN de la configuration des amino-alcools et amino-fluorures. Ces résultats permettront d'atteindre la configuration absolue d'amines β -fluorées obtenues énantiomériquement pures. La comparaison de la stéréochimie des réactions avec FAR et HF - pyridine peut être effectuée avec cette série d'amines tertiaires. Les amines primaires et secondaires réagissent sur FAR par une réaction d'un autre type, empêchant la réaction de fluoration en β [6].

RESULTATS

Synthèse des amines tertiaires β -fluorées à partir des alcools correspondants

Le remplacement d'un hydroxyle par un fluor a été effectué sur les amino-alcools la - lf en utilisant comme agent fluorant FAR ou HF - pyridine selon le schéma :



Les amino-alcools ont été préparés isomériquement purs selon plusieurs voies connues dans la littérature :

- par substitution d'un β hydroxytosylate par la pipéridine [5]
- par ouverture d'un époxyde par la pipéridine [7]
- par réduction par le borohydrure de sodium de la cétone-amine correspondante libre ou sous forme de chlorhydrate [8].

La réactivité des amino-alcools vis-à-vis de FAR n'est pas modifiée par la présence de la fonction amine tertiaire, par contre la fluoration par HF - pyridine nécessite des conditions plus sévères (48 h à 50°) comparativement à d'autres alcools benzyliques (12 h à température ambiante).

Configuration des produits initiaux et finaux

a) Configuration des β -fluoroamines 2b - 2f et des amino-alcools 1b - 1f

La configuration des fluoroamines 2b - 2f, a été établie à l'aide des déplacements chimiques du proton δ , du fluor δ_F et des constantes de couplage $^3J(\text{HH})$, $^3J(\text{FH})$ rassemblés dans le tableau 1 en utilisant un raisonnement décrit par ailleurs [9].

- L'attribution des protons méthyléniques dans $\text{PhCHFCH}_2\text{NR}_1\text{R}_2$ (le signal pro-R (pro-S) est à champ fort (faible) cf figure 1 a) a permis :
- de déterminer la configuration de $\text{PhCHFCHDNC}_5\text{H}_{10}$ (l'isomère à forte constante de couplage $^3J(\text{HH})$ est le thréo)
 - de montrer que la population conformationnelle largement dominante est celle où Ph et NR_1R_2 sont en position anti.

TABLEAU I

Déplacements chimiques et constantes de couplage $^3J(\text{HH})$, $^3J(\text{FH})$ des fluoroamines $\text{PhCH}_2\text{FCH}_\alpha\text{RNR}_1\text{R}_2$ (chlorhydrate dans CD_3OD)

R	NR_1R_2	confi- guration	δH_α	δH_β	δ_F (C_6F_6)	$^3J(\text{HH})$	$^3J(\text{FH})$
H	NC_5H_{10}	<u>2a</u>	R^*				
			$3,72$ (δH_1) ^b	$6,13$	$-14,3$	$10,3$ $^3J(\text{H}_1\text{H}_\beta)$	$13,8$ $^3J(\text{FH}_1)$
			$3,49$ (δH_2)			$1,7$ $^3J(\text{H}_2\text{H}_\beta)$	$35,6$ $^3J(\text{FH}_2)$
D	NC_5H_{10}	<u>2b</u>	t^c	$6,10$	$-14,25$	$10,0$ $^3J(\text{H}_1\text{H}_\beta)$	$12,5$ $^3J(\text{FH}_1)$
						d $^3J(\text{DH}_1)$	$5,5^e$ $^3J(\text{FD})$
CH_3	NC_5H_{10}	<u>2c</u>	t	$5,82$	$-6,5$	$10,1$	$6,0$
			e	$6,25$	$-35,1$	$1,5$	$29,0$
CH_3	$\text{NC}_4\text{H}_8\text{O}^f$	<u>2d</u>	t	$5,84$	$-6,5$	$10,0$	$6,7$
			e	$6,50$	$-36,5$	$1,0$	$29,5$
CH_3	$\text{N}(\text{CH}_3)_2$	<u>2e</u>	t	$5,80$	$-7,4$	$10,1$	$7,2$
			e	$6,32$	$-36,9$	$1,5$	$28,8$
Ph	NC_5H_{10}	<u>2f</u>	t	$6,56$	$-6,3$	$10,5$	$7,0$
			e	$6,66$	$-34,3$	$2,0$	$32,4$

^a N piperidino. ^b H_1 et H_2 sont définis d'après la figure 1. ^c $\text{H}_2 \equiv \text{D}$ dans la figure 1. ^d $^3J(\text{HD})$ est faible entraînant un élargissement des signaux de H_β . ^e $^3J(\text{DF}) = ^2J(\text{HF})/6,514$. ^f N morpholino. ^g non observé car le signal est masqué par $-\text{NC}_4\text{H}_8\text{O}$.

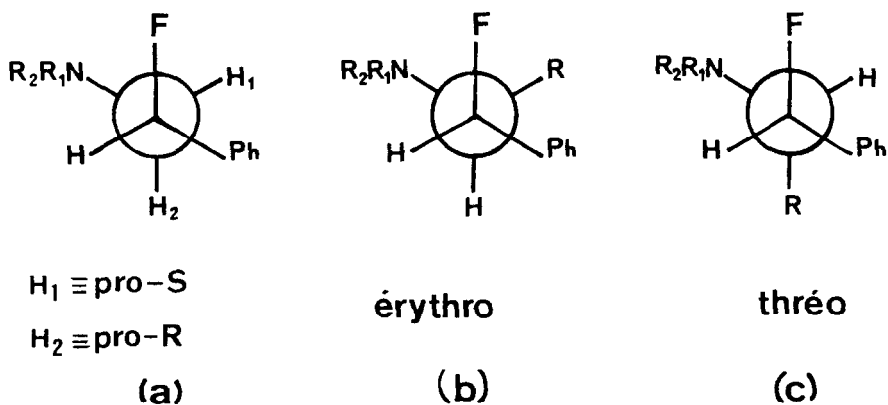


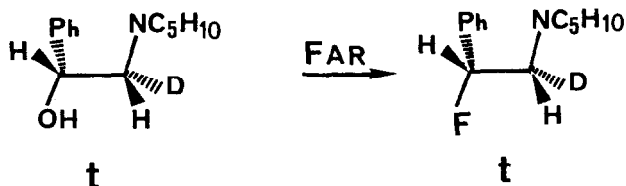
Fig. 1. Population conformationnelle prépondérante des fluoro-amines $\text{PhCHFCH}_1\text{H}_2\text{NR}_1\text{R}_2$ (a), $\text{PhCHFCHRNR}_1\text{R}_2$ ($\text{R} = \text{Me}, \text{Ph}$) érythro (b) et thréo (c)

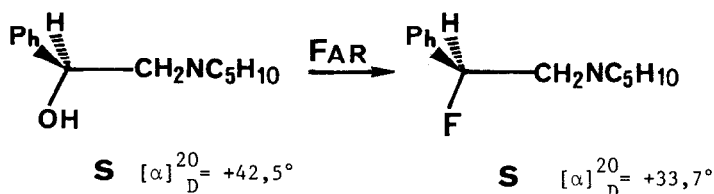
Ce résultat, extrapolé à la série $\text{PhCHFCHRNR}_1\text{R}_2$, a permis d'attribuer

- la configuration thréo aux amines fluorées ayant une forte constante de couplage $^3\text{J}(\text{HH})$ ($\sim 10\text{Hz}$), une faible constante de couplage $^3\text{J}(\text{FH})$ ($\sim 7\text{Hz}$) et un déplacement chimique du fluor δ_{F} (C_6F_6) à champ plus faible que -7 ppm.
- la configuration érythro dans le cas inverse ; $\text{J}(\text{HH}) \sim 2\text{Hz}$, $^3\text{J}(\text{FH}) \sim 30\text{Hz}$, δ_{F} à champ plus fort que -34 ppm.
- la configuration des amino-alcools 1b - 1f a été obtenue en comparant les constantes de couplage $^3\text{J}(\text{HH})$ de leurs chlorhydrates dans CD_3OD à celles de leurs analogues fluorés confirmant la configuration de certains amino-alcools établie dans la littérature [10].

b) Configuration absolue des fluoro-amines 2a et 2e

L'utilisation de $\text{PhCH}(\text{OH})\text{CHDNC}_5\text{H}_{10}$, marqué par un deutérium a permis de déduire la stéréochimie de la réaction de l'alcool $\text{Ph}\overset{*}{\text{C}}\text{H}(\text{OH})\text{CH}_2\text{NC}_5\text{H}_{10}$ avec FAR et par conséquent la configuration absolue de $\text{Ph}\overset{*}{\text{C}}\text{HFCH}_2\text{NC}_5\text{H}_{10}$:





Le pouvoir rotatoire spécifique du chlorhydrate de la fluoro-amine $\text{PhCHFCH}_2\text{NC}_5\text{H}_{10}$ de configuration absolue S est $\alpha = +33,7^\circ$ [5]. Sa pureté optique a été déterminée par RMN du fluor par l'intermédiaire des sels diastéréoisomères obtenus avec l'acide mandélique R (-) dont les déplacements chimiques du fluor et du proton benzylique de l'amine sont différents :

configuration de		déplacement chimique des sels (CDCl_3)	
$\text{PhCHFCH}_2\text{NC}_5\text{H}_{10}$	$\text{PhCH(OH)CO}_2\text{H}$	δ_{H}	δ_{F} ($/\text{C}_6\text{F}_6$)
S (+)	R (-)	6,396	- 13,82
R (-)	R (-)	6,476	- 14,20

Le pouvoir rotatoire spécifique des fluoro-amines PhCHFCHMeNMe_2 1R 2S et 1R 2R, respectivement de $-8,7^\circ$ et $-40,3^\circ$, correspond à des énantiomères purs car une racémisation partielle d'un des carbones aurait entraîné la formation d'un diastéréoisomère, distingué en RMN.

Stéréochimie de la réaction de fluoration selon les réactifs

Le tableau 2 montre que, la stéréochimie de la réaction (a) ne dépend pas de la nature des substituants R (D, CH_3 , ou Ph)

(b) dépend de la nature des réactifs de fluoration ;

- la fluoration par FAR est une réaction stéréospécifique se faisant avec une rétention de configuration.

- la fluoration avec HF - pyridine conduit à un mélange de diastéréoisomères proche de 80 % t et 20 % e quelle que soit la configuration de l'alcool.

On peut ainsi à partir de l'alcool de configuration e, selon le réactif, obtenir l'un ou l'autre des diastéréoisomères pur ou très enrichi.

TABLEAU 2

Stéréochimie des réactions de fluoration des amino-alcools par FAR et HF-pyridine

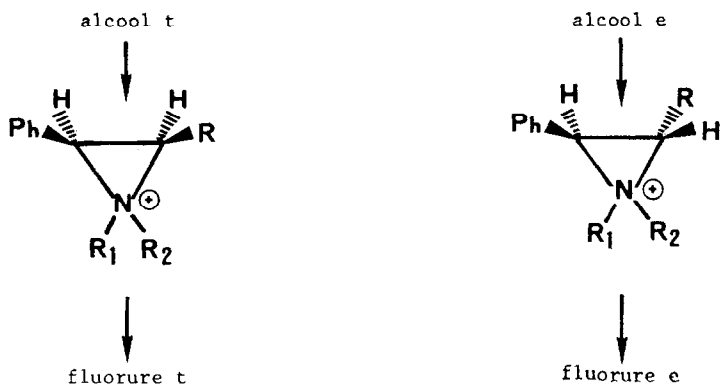
R	NR ₁ R ₂	<u>a</u>	Configuration de	Configuration du fluorure <u>2</u>	
			l'alcool <u>1</u>	obtenu avec	
			FAR	HF - pyridine t% e%	
H	NC ₅ H ₁₀	<u>a</u>	S [α] _D ²⁰ = + 42,5 (7,62 ; H ₂ O)	S [α] _D ²⁰ = + 33,7 (7,53 ; H ₂ O)	-
			R [α] _D ²⁰ = - 37 (1 ; H ₂ O)	R [α] _D ²⁰ = - 34,6 (6,73 ; H ₂ O)	-
D	NC ₅ H ₁₀	<u>b</u>	t	t	-
CH ₃	NC ₅ H ₁₀	<u>c</u>	e	e	80 20
			t	t	70 30
CH ₃	NC ₄ H ₈ O	<u>d</u>	e	e	-
			t	t	-
CH ₃	N(CH ₃) ₂	<u>e</u>	1R2S(e)	1R2S(e)	86 14
			[α] _D ²⁰ = - 29,2 (5 ; CH ₃ OH)	[α] _D ²⁰ = - 8,7 (2,6 ; CH ₃ OH)	
			1R2R(t)	1R2R(t)	83 17
			[α] _D ²⁰ = - 48 (5 ; CH ₃ OH)	[α] _D ²⁰ = - 40,3 (2,0 ; CH ₃ OH)	
Ph	NC ₅ H ₁₀	<u>f</u>	e	e	87 18
			t	t	80 20

La notation pour les configurations, est 1 pour le carbone benzylique

DISCUSSION

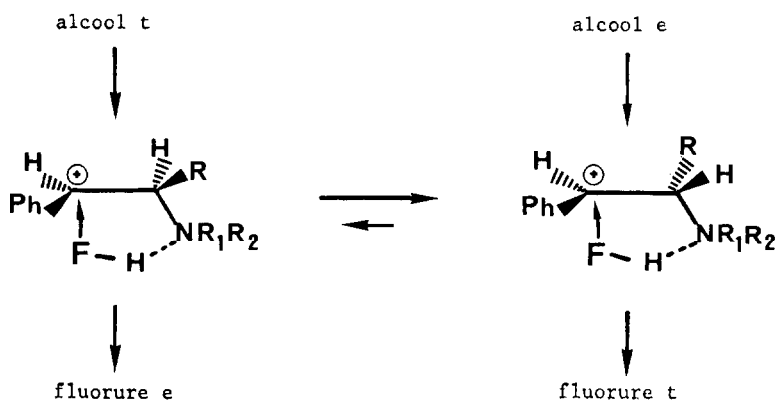
A partir des stéréochimies des réactions il est possible de proposer un mécanisme pour celles-ci.

- Avec FAR une réaction stéréospécifique se faisant avec une rétention de configuration peut s'expliquer par une participation très forte du groupe voisin amine, participation pouvant aller jusqu'à la formation d'un intermédiaire aziridinium, concertée avec le départ de l'hydroxyle suivi de l'attaque de F^- selon :



On note qu'avec FAR tous les mécanismes ont été rencontrés dans la littérature : inversion, rétention de configuration et mécanisme non stéréospécifique [3].

- Avec HF - pyridine le mécanisme est analogue à celui proposé pour l'ouverture d'aziridine par HF [11]. Il passe par un carbocation pouvant subir une rotation, puis s'effectue l'attaque par HF du côté du groupe amine. Un pourcentage plus important de fluorure t s'explique par la stabilité plus grande du carbocation dans lequel les effets stériques sont minimisés. Ceci suggère l'intervention d'une liaison hydrogène F - H... N dans l'état de transition.



PARTIE EXPERIMENTALE

Les spectres de RMN du ^1H ont été obtenus sur un appareil WP 100 BRUKER (100 MHz), les déplacements chimiques sont donnés en p.p.m. par rapport au T M S. Les spectres de RMN du ^{19}F ont été obtenus sur le même appareil (94, 18 MHz), les déplacements chimiques sont donnés en p.p.m. par rapport à la référence secondaire C_6F_6 (- 163 ppm), positivement vers les champs faibles et sont obtenus à très faible concentration (nombre d'accumulations adapté à la concentration). La valeur du déplacement chimique pour cette très faible concentration est considérée comme obtenue à dilution infinie. Ce point a été vérifié pour 2e.

Préparation des hydroxylamines 1

1- Préparation de 1b t, 1f t et e par ouverture d'époxyde par la pipéridine [7]

Un mélange de 1 équivalent d'époxyde et de 1,5 équivalent de pipéridine est porté à reflux (3 h pour 1b, 10 h pour 1f) puis l'excès de pipéridine est évaporé sous vide. Le chlorhydrate de 1b est obtenu par addition d'une solution étherée saturée en acide chlorhydrique anhydre. Les amines libres

de lf t et e précipitent après passage en milieu basique et addition d'éther de pétrole.

lb t chlorhydrate F°C = 215° (isopropanol) RMN ¹H (CD₃OD) δ 7,39 (ma., 5 H, arom.) δ 5,14 (d. large, 1 H, ³J(HH) = 10,75, -CHOH) δ 3,21 (d. large, 1 H, ³J(HH) = 11,0, -CHD-) δ 3,15 et 1,7 (ma., 10 H, -NC₅H₁₀)

lf t amine libre F°C = 101° (éther de pétrole)

RMN ¹H (chlorhydrate dans CD₃OD) δ 7,3 (ma., 10 H, arom.) δ 5,52 (d., 1 H, ³J(HH) = 10,7, -CHOH-) δ 4,60 (d., 1 H, ³J(HH) = 10,8, -CHNC₅H₁₀-) δ 2,5 (ma., 10 H, -NC₅H₁₀)

lf e amine libre F°C = 92° (éther de pétrole)

RMN ¹H (chlorhydrate dans CD₃OD) δ 7,25 (ma., 5 H, arom.) δ 7,08 (s, 5 H, arom.) δ 5,71 (d., 1 H, ³J(HH) = 3,6, -CHOH-) δ 4,54 (d., 1 H, ³J(HH) = 3,7, -CHNC₅H₁₀) δ 2,07 et 1,76 (ma., 10 H, -NC₅H₁₀)

L'époxyde PhCH₂-CHD cis est préparé à partir de l'alcène Z-PhCH = CHD [12] selon une méthode décrite pour la préparation du dérivé non deutéré [13]

époxyde RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,3 (s, 5 H, arom.) δ 3,7 (d., 1 H, ³J(HH) = 3,5, PhCH-) δ 3,0 (d., 1 H, ³J(HH) = 3,5, -CHD-)

2- Préparation de lc t et e, ld t et e, lf e par réduction de la céto-amine par NaBH₄ [8]

A un équivalent de céto-amine libre ou sous forme de chlorhydrate dans du méthanol à 0°C on ajoute 1,2 équivalent de NaBH₄ par petites portions. Après une heure d'agitation à 0°C le mélange est versé dans de l'eau glacée et l'extraction est effectuée par de l'éther. La réduction de l'amine sous forme de chlorhydrate conduit uniquement à lc e, ld e ou lf e. Celle de l'amine libre conduit à lf e ou à un mélange de 70 % de lc t ou ld t et 30 % de lc e ou ld e soit des proportions différentes de celles décrites dans la littérature [8]. Par recristallisation dans le mélange éther de pétrole-hexane, lc t et ld t sont obtenus purs.

lc t amine libre F°C = 54 (hexane)

RMN ¹H (chlorhydrate dans CD₃OD) δ 7,3 (ma., 5 H, arom.) δ 4,73 (d., 1 H, ³J(HH) = 10,2, -CHOH-, δ 3,47 (qd, 1 H, ³J(HH) = 10,2, et 6,9, -CHCH₃- δ 2,0 et 1,8 (ma., 10 H, -NC₅H₁₀) δ 1,08 (d., 3 H, ³J(HH) = 6,9), -CH₃)

lc e amine libre F°C = 84 (éther de pétrole)

RMN ^1H (chlorhydrate dans CD_3OD) δ 7,3 (ma., 5 H, arom.) δ 5,5 (d., 1 H, $^3\text{J}(\text{HH}) = 1,8$, $-\text{CHOH}-$) δ 3,55 (qd, 1 H, $^3\text{J}(\text{HH}) = 1,8$ et 6,9, $-\text{CHCH}_3-$), δ 2,0 et 1,78 (ma., 10 H, $-\text{NC}_5\text{H}_{10}$) δ 1,16 (d., 3 H, $^3\text{J}(\text{HH}) = 6,9$, $-\text{CH}_3$)

ld t amine libre : $\text{F}^\circ\text{C} = 85$ (hexane)

RMN ^1H (CDCl_3) δ 7,25 (s, 5 H, arom.) δ 4,22 (d., 1 H, $^3\text{J}(\text{HH}) = 9,8$, $-\text{CHOH}-$) δ 3,72 et 2,55 (ma., 8 H, $-\text{NC}_4\text{H}_8\text{O}$) δ 0,75 (d., 3 H, $\text{J}(\text{HH}) = 7,0$ $-\text{CH}_3$), $-\text{CHCH}_3$ est recouvert par $-\text{NC}_4\text{H}_8\text{O}$ à 2,55 ppm.

ld e amine libre $\text{F}^\circ\text{C} = 57$ (hexane)

RMN ^1H (CDCl_3) δ 7,25 (s, 5H, arom.) δ 4,85 (d., 1 H, $^3\text{J}(\text{HH}) = 4,25$, $-\text{CHOH}-$) δ 3,75 et 2,55 (ma., 8 H, $-\text{NC}_4\text{H}_8\text{O}$) δ 0,85 (d., 3 H, $^3\text{J}(\text{HH}) = 6,9$, $-\text{CH}_3$), CHCH_3 est recouvert par $-\text{NC}_4\text{H}_8\text{O}$ à 2,55 ppm

3- Préparation de la R et S à partir de l'acide mandélique [5]

L'acide mandélique S(+) est converti en tosyl-2 phényl-1 éthanol-1 [14]. A 0,024 mole de tosylate dans 25 ml de diméthylformamide anhydre on ajoute 0,05 mole de pipéridine. Le mélange est agité 20 h à 70°C , versé dans de l'eau et extrait à l'éther. la est isolé sous forme de chlorhydrate : $\text{F}^\circ\text{C} = 180-2$ (isopropanol) $[\alpha]_D^{20} = +42,5^\circ$ ($c = 7,62$, H_2O) RMN ^1H (CD_3OD) δ 7,4 (ma., 5 H, arom.) δ 5,15 (ddd, 1 H, $\text{J}(\text{HH}) = 3,5$ et 10,5) $\delta = 3,23$ et 3,21 (AB d'un ABX, 2 H) $\delta = 3,15$ et 1,7 (ma., 10 H, NC_5H_{10})

Les amino-alcools le 1R2S et 1R2R sont des produits commerciaux.

Préparation des fluoroamines 2

1- Par fluoruration des aminoalcools par FAR

5 ml de FAR (0,025 mole) sont ajoutés à 0,012 mole d' aminoalcool sous forme d'amine libre dans 10 ml de dichlorométhane à 0°C . Après 24 h à température ambiante le mélange est versé dans 50 ml d'eau glacée, agité 10 mn et amené à un pH basique au moyen d'une solution saturée de bicarbonate de sodium. Après extraction au dichlorométhane, sèchage et évaporation du solvant le résidu est dissous dans de l'éther et refroidi à 0°C . Le chlorhydrate de l'amine est précipité par addition d'éther saturé en HCl.

2- Par fluoruration des amino-alcools par HF - pyridine 70 %

Un mélange de 25 ml de HF - pyridine 70 % et 0,01 mole d' aminoalcool

dans un erlenmeyer en polyéthylène est chauffé 60 h à 50°C. Après refroidissement, le mélange est versé dans de la glace et amené à pH basique avec de l'ammoniaque puis extrait avec du dichlorométhane. Après évaporation du solvant et de la pyridine le résidu est traité comme ci-dessus.

2a R ou S chlorhydrate F°C 212-4° (isopropanol)

RMN ^1H (CD_3OD) δ 7,45 (ma., 5 H, arom.) δ 6,13 (partie K d'un ABXX, 1 H, -CHF-) δ 3,72 et 3,49 (partie AB d'un ABXX, 2 H, $^3\text{J}(\text{HH}) = 10,3$ et 1,7, $^3\text{J}(\text{FH}) = 35,6$ et 13,8, $^3\text{J}(\text{HH}) = -14,5$, -CH₂) δ 1,8 et 3,2 (ma., 10 H, -NC₅H₁₀) ; RMN ^{19}F (C_6F_6) δ_{F} - 14,3 (ddd, $^3\text{J}(\text{FH}) = 48,5$, $^3\text{J}(\text{FH}) + 35,6$ et 13,8) ; R : $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -34,6^\circ$ (6,73 ; H₂O) ; S : $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +33,7^\circ$ (7,53 ; H₂O)

2b (t) RMN ^1H (CD_3OD) δ 7,45 (ma., 5 H, arom.) δ 6,10 (dd, 1 H, $^3\text{J}(\text{HH}) = 10,0$, $^3\text{J}(\text{FH}) = 48,5$; -CHF-) δ 3,7 (dd, 1 H, $^3\text{J}(\text{FH}) = 12,5$, $^3\text{J}(\text{HH}) = 10,0$, FHCd-) δ 1,8 et 3,2 (ma., 10 H, -NC₅H₁₀) ; RMN ^{19}F (CD_3OD , C_6F_6) δ_{F} - 14,25 (ddt, $^3\text{J}(\text{FH}) = 49$, $^3\text{J}(\text{FH}) = 12,5$, $^3\text{J}(\text{FD}) = 5,5$)

2c (e) chlorhydrate F°C 178-9° (isopropanol)

RMN ^1H (CD_3OD) δ 7,44 (s, 5 H, arom.) δ 6,25 (dd, 1 H, $^2\text{J}(\text{FH}) = 48,5$, $^3\text{J}(\text{HH}) = 1,5$, -CHF-) δ 3,98 (qdd, 1 H, $^3\text{J}(\text{HH}) = 1,5$ et 7,0, $^3\text{J}(\text{FH}) = 29,0$, -CHCH₃) δ 3,64 et 1,98 (ma., 10 H, -NC₅H₁₀) δ 1,28 (d, 3 H, $^3\text{J}(\text{HH}) = 7,0$, CH₃) ; RMN ^{19}F (CD_3OD , C_6F_6) δ_{F} - 35,1 (dd, $^2\text{J}(\text{FH}) = 48,5$, $^3\text{J}(\text{FH}) = 29,0$)

2c (t) chlorhydrate F°C 196-7° (isopropanol)

RMN ^1H (CD_3OD) δ 7,5 (s, 5 H, arom.) δ 5,82, (dd, 1 H, $^3\text{J}(\text{FH}) = 48,3$, $^3\text{J}(\text{HH}) = 10,1$, -CHF-) δ 3,50 (qdd, 1 H, $^3\text{J}(\text{HH}) = 10,1$ et 7,0, $^3\text{J}(\text{FH}) = 6,0$, -CHCH₃) δ 1,9 et 3,3 (ma., -NC₅H₁₀) δ 1,12 (d, 3 H, $^3\text{J}(\text{HH}) = 7,0$, -CH₃) ; RMN ^{19}F (CD_3OD , C_6F_6) δ_{F} - 6,5 (dd, $^2\text{J}(\text{FH}) = 48,3$, $^3\text{J}(\text{FH}) = 6,0$)

2d (e) chlorhydrate F°C 177 (isopropanol)

RMN ^1H (CD_3OD) δ 7,0 (s, 5 H, arom.) δ 6,5 (dd, 1 H, $^2\text{J}(\text{FH}) = 48,2$, $^3\text{J}(\text{HH}) = 1,0$, -CHF) δ 4,06 et 3,58 (ma., 9 H, -NC₄H₈O et -CHCH₃) δ 1,28 (d, 3 H, $^3\text{J}(\text{HH}) = 6,5$, -CH₃) ; RMN ^{19}F (CD_3OD , C_6F_6) δ_{F} - 36,5 (dd, $^2\text{J}(\text{FH}) = 48,2$, $^3\text{J}(\text{FH}) = 29,5$)

2d (t) chlorhydrate F°C 201-2 (isopropanol)

RMN ^1H (CD_3OD) δ 7,5 (ma., 5 H, arom.) δ 5,84 (dd, 1 H, $^2\text{J}(\text{FH}) = 48,3$, $^3\text{J}(\text{HH}) = 10,0$ -CHF) δ 4,1 et 3,55 (m, 9 H, $-\text{NC}_4\text{H}_8\text{O}$ et $-\text{CHCH}_3$) δ 1,14 (d, 3 H, $^3\text{J}(\text{HH}) = 6,8$, $-\text{CH}_3$) ; RMN ^{19}F (CD_3OD , C_6F_6) δ_{F} - 6,5 (dd, $^2\text{J}(\text{FH}) = 48,3$, $^3\text{J}(\text{FH}) = 6,7$)

2e (e) chlorhydrate F°C 220 (isopropanol)

RMN ^1H (CD_3OD) δ 7,43 (s, 5 H, arom.) δ 6,32 (dd, 1 H, $^3\text{J}(\text{HH}) = 1,5$, $^2\text{J}(\text{FH}) = 47$, -CHF) δ 3,8 (qdd, 1 H, $^3\text{J}(\text{HH}) = 1,5$ et 6,9, $^3\text{J}(\text{FH}) = 28,8$, $-\text{CHCH}_3$) δ 3,03 (s, 6 H, 2CH) δ 1,26 (d, 3 H, $^3\text{J}(\text{HH}) = 6,9$, $-\text{CH}_3$) ; RMN ^{19}F (CD_3OD , C_6F_6) δ_{F} - 36,9 (dd, $^3\text{J}(\text{FH}) = 28,8$, $^2\text{J}(\text{FH}) = 47,0$)

2e (t) chlorhydrate F°C 175 (isopropanol)

RMN ^1H (CD_3OD) δ 7,5 (s, 5 H, arom.) δ 5,80 (dd, 1 H, $^3\text{J}(\text{HH}) = 10,1$, $^2\text{J}(\text{FH}) = 46,8$, -CHF) δ 4,08 (qdd, 1 H, $^3\text{J}(\text{HH}) = 10,1$ et 6,9, $^3\text{J}(\text{FH}) = 7,2$, $-\text{CHCH}_3$) δ 3,02 (s, 6 H, 2CH $_3$) δ 11,1 (d, 3 H, $^3\text{J}(\text{HH}) = 6,9$, $-\text{CH}_3$) ; RMN ^{19}F (CD_3OD , C_6F_6) δ_{F} - 7,4 (dd, $^3\text{J}(\text{FH}) = 7,2$, $^2\text{J}(\text{FH}) = 46,8$)

2f (e) chlorhydrate F°C 206 (isopropanol)

RMN ^1H (CD_3OD) δ 7,33 et 7,15 (ma., 10 H, arom.) δ 6,66 (dd, 1 H $^2\text{J}(\text{FH}) = 47,9$, $^2\text{J}(\text{HH}) = 2$, -CHF) δ 4,8 (dd, 1 H, $^3\text{J}(\text{FH}) = 32,4$, $^3\text{J}(\text{FH}) = 2,0$, $-\text{CHNC}_5\text{H}_{10}$) δ 3,8 et 1,85 (ma., 10 H, $-\text{NC}_5\text{H}_{10}$) ; RMN ^{19}F (CD_3OD , C_6F_6) δ_{F} = - 34,3 (dd, $^3\text{J}(\text{FH}) = 32,4$, $^2\text{J}(\text{FH}) = 47,9$)

2f (t) chlorhydrate F°C 174 (isopropanol)

RMN ^1H (CD_3OD) δ 7,4 (ma., 10 H, arom.) δ 6,56 (dd, 1 H, $^2\text{J}(\text{FH}) = 47$, $^3\text{J}(\text{HH}) = 10,5$ -CHF) δ 5,1 (dd, 1 H, $^3\text{J}(\text{FH}) = 7,0$, $^3\text{J}(\text{HH}) = 10,5$, $-\text{CHNC}_5\text{H}_{10}$) δ 3,8 et 1,95 (ma., 10 H, $-\text{NC}_5\text{H}_{10}$) ; RMN ^{19}F (CD_3OD , C_6F_6) - 6,3 (dd, $^2\text{J}(\text{FH}) = 47,0$, $^3\text{J}(\text{FH}) = 7,0$)

REFERENCES

- 1 J. R. Boissier, Pharmacologie des anorexigènes, Therapie, 17, (1962) 803 ;
J. E. Blumdel, M.B. Leshem, Br. J. Pharmac., 47, (1973), 183 ;
S. Jespersen, J. Scheel-krüger, J. Pharm. Pharmac., 25, (1973), 49.
- 2 J. Kollonitsch, Israël J. Chem., 17, (1978), 53.

- 3 Organic reactions vol 21, J. Wiley, 1974, p 158.
- 4 G. A. Olah, J. T. Welch, Y. D. Vankar, M. Nojima, J. Kerekes et J. A. Olah, J. Org. Chem., 44, (1979), 3872.
- 5 B. Chion, J. Lajzėrowicz, C. Charlon, D. Le Bars et C. Luu-Duc, Acta cryst., C 40 (1984) 709.
- 6 E. D. Bergmann, A. M. Cohen, Isr. J. Chem., 8, (1970), 925 et Tetrahedron, 22, (1966), 3545.
- 7 B. Cavalleri, E. Bellasio, Farmaco. Ed. Sci., 25, (1970), 901
S. L. Shapiro, H. Soloway et L. Freedman, J. Am. Chem. Soc., 80, (1958), 6060.
- 8 T. Kametani, K. Kigasawa, M. Hiragi, N. Wagatsuma, T. Kohagizawa et H. Inoue, Heterocycles, 14, (1980), 775.
- 9 S. Hamman, C. Bėguin, soumis à publication (Magn. Reson. Chem.).
- 10 M. K. Meilahn, C. N. Statham, J. L. McManaman et M. E. Munk, J. Org. Chem., 40, (1975), 3551.
- 11 G. M. Alvernhe, C. M. Ennakoua, S. M. Lacombe et A. J. Laurent, J. Org. Chem., 46, (1981), 4938.
- 12 J. P. Quintard et M. Peyreyre, Bull. Soc. Chem. Belge, 87, (1978), 505.
- 13 C.O. Guss et R. Rosenthal, J. Am. Chem. Soc., 77, (1955), 2549.
- 14 C. Dupin et J.-F. Dupin, Bull. Soc. Chim. Fr., (1970), 249.