

Received: March 21, 1989; accepted: June 26, 1989

SYNTHESE DE  $\beta$ -FLUOROAMINES

Ch.TOULGUI, M.M. CHAABOUNI et A. BAKLOUTI \*

Laboratoire de Chimie Structurale Organique, Faculté des Sciences de Tunis,  
Campus Universitaire 1060 Tunis (Tunisie)

SUMMARY

$\beta$ -Fluoroamine compounds were obtained from 2- fluorotosylates by action of an excess of amines in dimethyl sulfoxide. The substitution of the tosyl group by amine takes place in all the studied cases whereas the elimination of toluene-p-sulphonic acid (HOTs) is not observed. This process is a good general method for the synthesis of primary, secondary and tertiary  $\beta$ -fluoroamines in acceptable yields.

RESUME

Une série de  $\beta$ -fluoroamines est préparée à partir des fluoro-2 tosylates par action d'amines en excès dans le diméthyl sulfoxyde. Dans tous les cas la réaction de substitution du groupement tosylye par l'amine est observée alors que l'élimination de l'acide p-toluene sulfonique (HOTs) est absente. Ce procédé constitue une méthode générale de synthèse de  $\beta$ -fluoroamines primaires, secondaires et tertiaires avec des rendements acceptables.

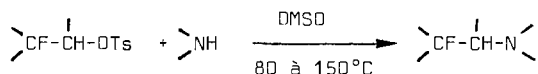
INTRODUCTION

Parmi les nombreuses voies d'accès aux  $\beta$ -fluoroamines, aux propriétés biologiques et pharmacologiques intéressantes [1,2], citons :

- L'ouverture du cycle aziridinique par HF pur [3,4] ou HF/Pyridine [4-7].
- La déshydroxyfluoruration des aminoalcools par SF<sub>4</sub> [8] ou par la trifluoro-1,1,2 chloro-2 triéthylamine (FAR) [9]. Cette dernière réaction n'a lieu qu'avec les aminoalcools tertiaires.

- La réduction des  $\beta$ -fluoroazides, obtenus à partir des dérivés bromofluorés correspondants, en  $\beta$ -fluoroamines primaires [10] .
- La substitution d'un halogène par des amines secondaires sur des substrats fluorochlorés du type  $C_6H_5-CHF-CHCl-R$  [11, 12] . Lorsqu'il s'agit de synthétiser des fluoroamines primaires ou secondaires à partir des mêmes fluorochlorures ou des fluorochlorures aliphatiques l'élimination compétitive de HCl est observée [13] .

Dans le présent travail, nous avons pu préparer une série d'amines  $\beta$ -fluorées primaires, secondaires ou tertiaires en faisant réagir une amine sur les fluoro-2 tosylates dans le diméthyl sulfoxyde (DMSO). Mis à part le cas du fluoro-2 tosylcyclohexane, seule la réaction de substitution selon un mécanisme  $SN_2$  est observée. Le tableau 1 groupe les amines préparées par cette méthode.



## RESULTATS

La facilité d'obtention des  $\beta$ -fluoroamines du tableau 1 et le caractère quasi général de la réaction sont le résultat de l'association d'une structure et d'un solvant adéquats. En effet, à partir des fluoro-2 tosylates seule la substitution de OTs par l'amine est observée. La présence d'un fluor en  $\alpha$  de OTs a eu pour rôle non pas de faciliter le départ de l'acide p-toluène sulfonique (HOTs) (qui n'a été observé pour aucun cas) mais d'empêcher l'amine  $\beta$ -fluorée formée, de propriétés nucléophiles suffisamment affaiblies, d'entrer en compétition avec l'amine initiale.

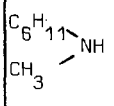
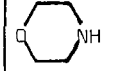
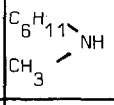
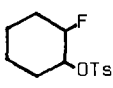

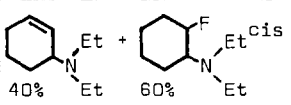
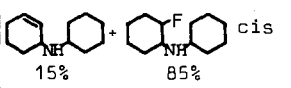
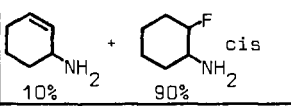
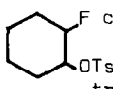
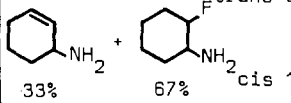
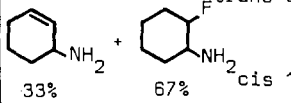
D'autre part, l'utilisation du DMSO, solvant polaire et aprotique, semble avoir un rôle important dans la synthèse de ces amines fluorées puisque dans les mêmes conditions et en l'absence de solvant les essais effectués sur les tosylates arylaliphatiques ou aliphatiques ont été non concluants et les produits de départ récupérés.

### Cas du fluoro-2 tosylcyclohexane

Dans le cas de l'action d'une amine sur le fluoro-2 tosylcyclohexane, le mélange réactionnel, porté à la température de  $100^\circ\text{C}$ , entraîne la formation d'un produit goudronneux non distillable. Si au contraire la réaction est effectuée dans un autoclave à  $150^\circ\text{C}$ , il se forme à côté du produit de

TABLEAU 1

$\beta$  - Fluoroamines obtenues par action d'amines dans le DMSO sur les fluoro-2 tosylates.

Fluoro-2 tosylate	Amine *	$\beta$ - Fluoroamine	T°C/durée	Rdt %	**
$C_6H_5-CHF-CH_2OTs$	$C_6H_{11}-NH_2$	$C_6H_5-CHF-CH_2-NH-C_6H_{11}$	<u>1</u> 100°C/2H	59	
		$C_6H_5-CHF-CH_2-N(CH_3)-C_6H_{11}$	<u>2</u> 100°C/3H	56	
		$C_6H_5-CHF-CH_2-N(C_6H_{11})$	<u>3</u> 100°C/24H	60	
$CH_3-CHF-CHOTs-CH_3$ érythro	$C_6H_{11}-NH_2$	$CH_3-CHF-CH(NH-C_6H_{11})-CH_3$ thréo	<u>4</u> 100°C/24H	52	
$(CH_3)_2CF-CH_2OTs$	$C_6H_{11}-NH_2$	$(CH_3)_2CF-CH_2-NH-C_6H_{11}$	<u>5</u> 120°C/24H	60	
		$(CH_3)_2CF-CH_2-N(CH_3)-C_6H_{11}$	<u>6</u> 120°C/24H	54	
$(CH_3)_2CF-CHOTs-CH_3$	$C_6H_{11}-NH_2$	$(CH_3)_2CF-CH(NH-C_6H_{11})-CH_3$	<u>7</u> 120°C/24H	32	
 trans		 cis 40% + 60%	<u>8</u> 150°C/14H	25	
	$C_6H_{11}-NH_2$	 cis 15% + 85%	<u>9</u> 150°C/24H	31	
	$NH_3$	 cis 10% + 90%	<u>10c</u> 150°C/20H	50	
 cis 80% trans 20%	$NH_3$	 trans 85%  cis 15% 33% + 67%	<u>10t</u> 150°C/20H	44	

\*  $C_6H_{11}$  : groupement cyclohexyle

\*\* Rendement en  $\beta$ -fluoroamine après purification.

substitution souhaité un composé d'élimination, non fluoré, en plus faible proportion (10 à 40 %) identifié comme étant une amine allylique (signal en RMN du proton à 5,75 ppm attribué aux protons éthyléniques). L'absence d'imine constitue un indice pour écarter l'élimination de HF donnant l'énamine .



Le cours stérique de la substitution est déterminé à partir des fluoro-2 tosylcyclohexanes cis et trans. Dans le cas du fluoro-2 tosylcyclohexane trans, l'action de l'ammoniac fournit une seule amine  $\beta$ -fluorée dont le spectre RMN du fluor enregistré à température ordinaire se présente sous forme d'un massif large vers les champs forts à -197,2 ppm caractéristique d'un dérivé fluoré  $\alpha$ -substitué cis [14] . A partir d'un mélange de tosylates cis (80 %) et trans (20 %), l'action de l'ammoniac fournit deux fluoro-2 cyclohexylamines isomères qui donnent en RMN du fluor deux signaux distincts. L'un sous forme d'un massif large à -197,2 ppm (15 %) qui correspond à l'isomère cis et l'autre vers les champs faibles par rapport au premier sous forme d'un doublet au pics larges à -180,5 ppm (85 %) caractéristique d'un dérivé fluoré  $\alpha$ -substitué trans [14-16] . Ceci nous permet d'admettre que le cours stérique de la substitution correspond à un mécanisme  $SN_2$ .

#### PARTIE EXPERIMENTALE

Les spectres RMN ont été enregistrés sur un appareil JEOL C-HL 60 (proton à 60 MHz, fluor à 56,4 MHz) avec le TMS comme référence interne et  $CCl_4$  comme solvant pour les spectres du proton et  $CFC_1_3$  comme solvant et référence interne pour les spectres du fluor. Les spectres de masse ont été obtenus au moyen d'un appareil Hewlett-Packard (énergie d'ionisation 70 ev).

Les fluoro-2 tosylates sont obtenus par tosylation des fluorhydrines correspondantes [16,17] .

#### Obtention des $\beta$ -Fluoroamines

0,01 mole de fluoro-2 tosylate, 0,1 mole d'amine et 10 ml de DMSO sont placés dans un erlenmeyer rodé muni d'un réfrigérant, d'une garde desséchant et soumis à une agitation magnétique ; la température et la durée de la

réaction varient selon la nature des produits de départ ( tableau 1 ). En fin de réaction le mélange réactionnel est dilué à l'éther et lavé à l'eau salée. Après séchage et évaporation du solvant le résidu est distillé.

Dans le cas du fluoro-2 tosylcyclohexane les réactions sont effectuées dans un autoclave selon la technique suivante : Dans un autoclave en acier inoxydable de 125 ml, 0,01 mole de fluoro-2 tosylcyclohexane, 0,1 mole d'amine et 10 ml de DMSO sont introduits. Le mélange réactionnel, hermétiquement fermé est chauffé à la température de 150°C à l'aide d'un four porté sur un vibreur mécanique. En fin de réaction et après refroidissement, le mélange réactionnel est dilué à l'éther et lavé à l'eau salée. Après séchage et évaporation du solvant le résidu est distillé.

1 Eb/2,6 = 100°C

RMN<sup>1</sup>H : 7,35 (s,5H,arom.) ; 5,52(dm,1H, J = 49,0, -CHF-); 2,92(m,2H,-CH<sub>2</sub>N-);  
2,37(b,1H,-NH-); 0,9 à 2,05(ma.,11H,-C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>).

RMN<sup>19</sup>F: -193,5(m).

Masse : 221(1,M<sup>+</sup>) ; 202(2, M-F) ; 201(14, M-HF) ; 200(50) ; 158(19) ;  
120(11) ; 118(62) ; 112(100) ; 91(70) ; 83(13) ; 55(18) ; 41(11).

2 Eb/1,2 = 107°C

RMN<sup>1</sup>H : 7,38(s,5H,arom.) ; 5,50(dm,1H, J = 48,0, -CHF-); 2,82(m,2H,-CH<sub>2</sub>N-);

RMN<sup>19</sup>F: -193,9(m)

Masse : 235(1,5,M<sup>+</sup>) ; 216( 2, M-F); 215(12,M-HF); 126(100); 109(17); 83(13);  
77(11); 70(11); 55(17); 44(40).

3 Eb/0,5 = 100°C

RMN<sup>1</sup>H : 7,32(s,5H,arom.) ; 5,57(dm,1H, J = 48,0, -CHF-); 2,70(m,2H,-CH<sub>2</sub>N-);  
3,65(m,4H, -CH<sub>2</sub>O-); 2,50 (m,4H, -CH<sub>2</sub>N-).

RMN<sup>19</sup>F: -187,1(m).

4 Eb/0,4 = 42°C

RMN<sup>1</sup>H : 4,41(dq,1H, J = 48,0 J = 6,2, -CHF-); 2,72(m,1H,-CHN-);  
2,40(b,1H,-NH-); 1,27(dd,3H, J = 24,0, J = 6,2, -CH<sub>3</sub>); 0,96(d,3H,  
J = 6,3, -CH<sub>3</sub>); 0,82 à 2,0(ma.,11H,-C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>).

RMN<sup>19</sup>F: -193,5(m)

Masse : 173(1,7, M<sup>+</sup>) ; 153(1,M-HF); 130(32); 126(100); 70(31); 56(19);  
55(23); 47(10); 44(76); 41(22).

**5** Eb/0,5 = 45°C

RMN<sup>1</sup>H : 2,65(d,2H, J = 18,8, -CH<sub>2</sub>N-); 2,25(b,1H,-NH-); 1,32(d,6H, J = 21,8, -CH<sub>3</sub>); 1,0 à 2,0(ma.,11H, -C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>).

RMN<sup>19</sup>F : -154,1(m).

Masse : 173(9, M<sup>+</sup>); 153(2, M-HF); 130(17); 112(100); 110(18); 83(16); 70(20); 56(30); 55(36); 41(26).

**6** Eb/1,3 = 55°C

RMN<sup>1</sup>H : 2,50(d,2H, J = 20,2; -CH<sub>2</sub>N-); 2,35(s,3H,-CH<sub>3</sub>); 1,30(d,6H, J = 21,8, -CH<sub>3</sub>); 1,0 à 2,0(ma.,11H,-C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>).

RMN<sup>19</sup>F : -149,2(m).

Masse : 187(12, M<sup>+</sup>); 167(2, M-HF); 144(12); 126(100); 124(10); 70(16); 55(17); 44(37); 42(15); 41(10).

**7** Eb/0,5 = 50°C

RMN<sup>1</sup>H : 2,70(m,1H,-CHN-); 2,30(b,1H,-NH-); 1,28(d,3H, J = 21,8, -CH<sub>3</sub>); 1,25(d,3H, J = 21,8, -CH<sub>3</sub>); 1,0(d,3H, J = 6,8, -CH<sub>3</sub>); 0,85 à 2,0(ma., 11H, -C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>).

RMN<sup>19</sup>F : -151,2(dh, J = 21,8, J = 8,6).

Masse : 187(1, M<sup>+</sup>); 167(3, M-HF); 126(100); 84(40); 70(24); 55(18); 44(49); 41(21).

**8** Eb/15 = 75°C

RMN<sup>1</sup>H : 4,58(dm,1H, J = 48,0, -CHF-); 3,90(m,1H, -CHN-); 3,33(q, 4H, J = 7,2, -CH<sub>2</sub>-); 1,11(t,6H, J = 7,2, -CH<sub>3</sub>); 1,27 à 2,10(ma.,8H).

RMN<sup>19</sup>F : -197,5(ma.)

Masse : 98(17); 97(16); 83(31); 74(36); 70(55); 69(28); 59(57); 57(100); 55(45); 45(38); 43(36); 42(32); 41(46).

**9** Eb/0,2 = 63°C

RMN<sup>1</sup>H : 4,65(dm,1H, J = 49,5, -CHF-); 2,75(m,1H,-CHN-); 2,32(b,1H,-NH-); 0,92 à 2,0(ma.,19H).

RMN<sup>19</sup>F : -202,0(ma.)

Masse : 199(7, M<sup>+</sup>); 156(100); 138(37); 82(37); 81(26); 74(10); 68(22); 59(25); 56(47); 55(48); 43(21); 42(16); 41(27).

**10c** Eb/15 = 66°C

RMN<sup>1</sup>H : 4,60(dm, 1H, J = 51,0, -CHF-); 3,65(m,1H,-CHN-); 3,15(b,2H,-NH<sub>2</sub>); 1,10 à 2,05(ma.8H).

RMN<sup>19</sup>F : - 197,2 (ma.)

Masse : 118(11, M+1); 98(13, M-F); 97(7, M-HF); 74(23); 70(26); 69(18);  
59(41); 57(100); 56(12); 55(30); 45(25); 44(22); 43(23); 42(27);  
41(31).

**10t** Eb/15 = 65°C

RMN<sup>1</sup>H : 4,58(dm, 1H, J = 52,5, -CHF-); 3,70(m, 1H-CHN-); 3,86(b, 2H, -NH<sub>2</sub>);  
1,0 à 2,20(ma., 6H).

RMN<sup>19</sup>F : - 180,5(dm, J = 52,5).

Masse : 118(6, M+1); 98(22, M-F); 98(18, M-HF); 74(30); 70(53); 69(30);  
59(53); 57(100); 56(20); 55(35); 45(32); 44(25); 43(24); 42(28);  
41(38).

#### REFERENCES

- 1 J.Kollonitsch, *Israël J.Chem.*, 17 (1978) 53 .
- 2 D.Y.Chi, M.R. Kilbourn, J.A. Katzenellenbogen et M.J. Welch, *J.Org.Chem.*,  
52 (1987) 658.
- 3 G.Alvernhe, E. Kozłowska-Gramsz, S. Lacombe-Bar et A.Laurent, *Tetrahedron Lett.*, (1978) 5203.
- 4 G.M. Alvernhe, C.M. Ennakoua, S.M. Lacombe et A.J. Laurent, *J.Org.Chem.*,  
46 (1981) 4938.
- 5 T.N. Wade et R. Guedj, *Tetrahedron Lett.*, (1978) 3247.
- 6 G.Alvernhe, S. Lacombe et A. Laurent, *Tetrahedron Lett.*, (1980) 289.
- 7 Y. Girault, M. Rouillard, M. Decouzon et M. Azzaro, *J. Fluorine Chem.*,  
25 (1984) 465.
- 8 J. Kollonitsch, S. Marburg et L.M. Perkins, *J.Org.Chem.*, 44 (1979) 771.
- 9 S.Hamman, C.G. Beguin, C. Charlon et C. Luu -Duc, *J. Fluorine Chem.*, 37  
(1987) 343.
- 10 S. Hamman et C.G. Beguin, *J. Fluorine Chem.*, 37 (1987) 191.
- 11 R. Guedj, R. Nabet et T. Wade, *C.R. Acad. Sc. Paris*, 274 (1972) 1317.
- 12 R. Guedj, R. Nabet et T. Wade, *Tetrahedron Lett.*, (1973) 907.
- 13 A. Baklouti, Thèse és-Sciences Physiques, Orsay (1969) P. 49-58.
- 14 A. Baklouti et J. Jullien, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, (1968) 2929.
- 15 A. Baklouti et M.M. Chaabouni, *J. Fluorine Chem.*, 18 (1981) 45.
- 16 A. Baklouti et M.M. Chaabouni, *Rev.Fac.Sci.Tunis*, 3 (1984) 95.
- 17 A. Baklouti et R. El Gharbi, *J. Fluorine Chem.*, 13 (1979) 297.