

## Nouvelles méthodes de préparation des 2-*F*-alkyléthylamines

F. Szönyi, F. Guennouni et A. Cambon

*Laboratoire de Chimie Organique du Fluor, Université de Nice-Sophia Antipolis, Parc Valrose, F-06034 Nice Cedex (France)*

(Reçu le 18 mai 1991; accepté le 7 août 1991)

### Résumé

Les 2-*F*-alkyléthylamines sont des composés difficiles à obtenir au laboratoire et leur préparation sans formation de produits secondaires n'a jamais été rapportée. Dans ce travail nous montrons qu'il est possible d'obtenir ces composés de façon univoque et avec des méthodes faciles à mettre en oeuvre. Pour la première fois, nous donnons les caractéristiques spectrales de ces composés.

### Abstract

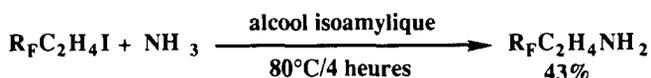
2-*F*-Alkyléthylamines are difficult to obtain on the laboratory scale and their preparation without the formation of secondary products has never been reported. In this work we demonstrate that it is possible to obtain these compounds univocally and with easy to use methods. The spectral data of these compounds are reported for the first time.

### Introduction

Les iodures de 2-*F*-alkyléthyle sont aujourd'hui des matières premières très largement utilisées dans la synthèse de composés hautement fluorés. Ils permettent d'accéder à un très grand nombre d'intermédiaires réactionnels comme les alcools [1–7], les thiols [8–12], les nitriles [13], les acides [14, 15], les thiocyanates [16], etc., qui ont été très étudiés ces vingt dernières années.

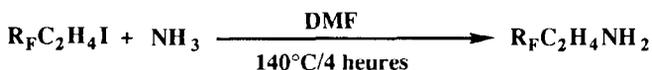
On peut cependant remarquer que des intermédiaires comme les 2-*F*-alkyléthylamines n'ont pas été étudiés, bien que succinctement décrits dans la littérature.

Ces composés ont été obtenus pour la première fois par action de l'ammoniac sur les iodures de 2-*F*-alkyléthyle [17]:



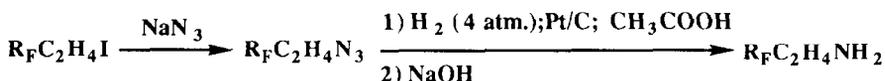
On observe cependant un taux d'élimination d'acide iodhydrique non négligeable, de l'ordre de 40%.

Dans le diméthylformamide et à température plus élevée, il semble que les rendements et la sélectivité soient meilleurs [18]:



Le taux de transformation est en moyenne de 90%. Le taux d'élimination d'acide iodhydrique est considérablement réduit; il est ramené entre 4 et 16%.

La seconde voie mise en oeuvre pour accéder à ces amines *F*-alkylées est la réaction de réduction des azotures de 2-*F*-alkyléthyle obtenus par action d'un azoture alcalin sur les iodures correspondants [19]:

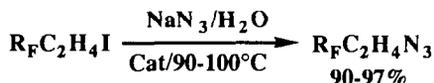


Les auteurs n'identifient cependant pas les composés obtenus et ne rapportent pas les rendements. Il semble donc que les composés n'ont pas été isolés par cette voie étant donné les difficultés décrites par les auteurs (formation de gel, moussage important lors de la tentative de distillation).

L'examen de ces différentes méthodes montre que des taux de transformation élevés peuvent être obtenus à haute température et dans un autoclave sous pression, ce qui rend la méthode peu aisée au laboratoire.

La méthode d'hydrogénation des azotures *F*-alkylés s'effectue aussi sous pression et ne conduit pas aisément aux 2-*F*-alkyléthylamines.

Ces remarques, ainsi que l'absence de réactivité de ces amines dans la littérature nous ont conduit à chercher à mettre au point des méthodes de synthèse plus faciles à mettre en oeuvre au laboratoire [20] afin d'en étudier la réactivité. Dans ce travail, nous avons été amenés à étudier différentes méthodes de réduction des azotures *F*-alkylés car, dans un travail précédent [21], nous avons montré qu'il était très facile de les obtenir à partir des iodures de 2-*F*-alkyléthyle avec de très bons rendements en utilisant la catalyse par transfert de phase:



## Partie expérimentale

### Réduction des azotures de 2-*F*-alkyléthyle

#### Par $\text{Ph}_3\text{P}/\text{NH}_4\text{OH}$

Dans un ballon muni d'un réfrigérant et d'une agitation magnétique, on place 0,01 mol d'azoture de 2-*F*-alkyléthyle dans 8 ml de *N*-méthylpyrrolidone, puis on ajoute 5,24 g (0,02 mol) de triphénylphosphine par petites fractions (réaction exothermique).

Cette addition terminée, on maintient l'agitation pendant 2 h à température ambiante, puis on ajoute 0.685 ml d'ammoniaque à 28% et on maintient

l'agitation pendant encore 2 h à température ambiante. La 2-*F*-alkyléthylamine est ensuite distillée directement à partir du mélange réactionnel.

*Par N<sub>2</sub>H<sub>4</sub>·H<sub>2</sub>O/Ni de Raney*

Dans un ballon muni d'un réfrigérant, on place 0,01 mol d'azoture de 2-*F*-alkyléthyle dans 10 ml d'éther monobutylique du diéthylèneglycol et 1,5 mol d'hydrazine à 98%. On ajoute alors une petite quantité de nickel de Raney ce qui entraîne immédiatement un dégagement gazeux, puis on chauffe à 30–50 °C pendant environ 5 h. Le nickel de Raney est de préférence ajouté en plusieurs fractions, surtout lorsqu'on travaille à plus grande échelle, de façon à contrôler le dégagement gazeux et calorifique.

Après filtration, on sépare la 2-*F*-alkyléthylamine par distillation en présence d'un antimousse siliconé.

Lorsqu'on utilise le méthanol comme solvant (R<sub>F</sub> = C<sub>6</sub>F<sub>13</sub>, C<sub>8</sub>F<sub>17</sub>), on traite par HCl le mélange réactionnel, on évapore le méthanol et on régénère l'amine avec de la soude concentrée. On extrait au dichlorométhane, on sèche sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> et on distille sous pression réduite.

*Par le borhydrure de sodium dans les conditions de la catalyse par transfert de phase*

Dans un ballon muni d'un réfrigérant et d'une agitation magnétique, on place 0,01 mol d'azoture de 2-*F*-alkyléthyle et 0,5 g de bromure d'hexadécyltributylphosphonium ou d'Aliquat 336. On ajoute alors petit à petit entre 40–60 °C une solution de 1,4 g de borhydrure de sodium (0,03 mol) dans 3 ml d'eau sous agitation.

Le mélange est agité à cette température pendant 14 h. On traite alors le mélange réactionnel avec de l'acide chlorhydrique dilué, on extrait au dichlorométhane le catalyseur de transfert de phase. On traite alors la phase aqueuse avec de la soude concentrée et on extrait l'amine au dichlorométhane.

On sèche sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, on filtre, on évapore le solvant et on distille sous pression réduite.

*Par Zn/CH<sub>3</sub>COOH*

Dans un ballon muni d'un réfrigérant et d'une agitation magnétique, on place 0,01 mol d'azoture de 2-*F*-alkyléthyle et 5,85 g d'acide acétique à 50%. On rajoute alors par petites fractions 1,05 g de zinc en poudre de façon à contrôler le dégagement gazeux et calorifique. On laisse environ 1 h, la réaction sous agitation et on rend le milieu basique (NaOH 50%).

On extrait au dichlorométhane, on sèche sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, on filtre, on évapore le solvant et on distille sous pression réduite.

*Analyse*

C<sub>2</sub>F<sub>5</sub>C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>NH<sub>2</sub>: Spectrométrie de Masse: (70 eV) (*m/z*, formule): 164, M+1<sup>+</sup>; 163, M<sup>+</sup>; 119, C<sub>2</sub>F<sub>5</sub><sup>+</sup>; 77, CH<sub>2</sub>=CHCF<sub>2</sub><sup>+</sup>; 69, CF<sub>3</sub><sup>+</sup>; 44, C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>NH<sub>2</sub><sup>+</sup>. Infra-Rouge: Film KBr, cm<sup>-1</sup>: ν<sub>C-F</sub> = 1195; ν<sub>N-H</sub> = 3300. RMN <sup>1</sup>H: (CF<sub>2</sub>ClCFCl<sub>2</sub>, TMS int.) δ (ppm): 3,0 (t, 2H, R<sub>F</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); 2,1 (m, 2H,

$R_FCH_2CH_2$ ); 1,0 (s, 2H,  $R_FC_2H_4NH_2$ ). RMN  $^{19}F$ : ( $CDCl_3$ ,  $CFCl_3$  int.)  $\delta$  (ppm): -118,8 (m, 2F,  $CF_{2\alpha}$ ); -86,0 (s, 3F,  $CF_3$ ).

$C_4F_9C_2H_4NH_2$ : Spectrométrie de Masse: (70 eV) ( $m/z$ , formule): 264,  $M+1^{+}$ ; 263,  $M^{+}$ ; 119,  $C_2F_5^{+}$ ; 77,  $CH_2=CHCF_2^{+}$ ; 69,  $CF_3^{+}$ ; 44,  $C_2H_4NH_2^{+}$ . Infra-Rouge: Film KBr,  $cm^{-1}$ :  $\nu_{C-F}=1200$ ;  $\nu_{N-H}=3300$ . RMN  $^1H$ : ( $CF_2ClCFCl_2$ , TMS int.)  $\delta$  (ppm): 3,0 (t, 2H,  $R_FCH_2CH_2$ ); 2,1 (m, 2H,  $R_FCH_2CH_2$ ); 1,0 (s, 2H,  $R_FC_2H_4NH_2$ ). RMN  $^{19}F$ : ( $CDCl_3$ ,  $CFCl_3$  int.)  $\delta$  (ppm): -114,8 (m, 2F,  $CF_{2\alpha}$ ); -124,7 (m, 2F,  $CF_{2\beta}$ ); -126,7 (m, 2F,  $CF_{2\omega}$ ); -81,4 (s, 3F,  $CF_3$ ).

$C_6F_{13}C_2H_4NH_2$ : Spectrométrie de Masse: (70 eV) ( $m/z$ , formule): 363,  $M^{+}$ ; 169,  $C_3F_7^{+}$ ; 131,  $C_3F_5^{+}$ ; 119,  $C_2F_5^{+}$ ; 77,  $CH_2=CHCF_2^{+}$ ; 69,  $CF_3^{+}$ ; 44,  $C_2H_4NH_2^{+}$ . Infra-Rouge: Film KBr,  $cm^{-1}$ :  $\nu_{C-F}=1201$ ;  $\nu_{N-H}=3301$ . RMN  $^1H$ : ( $CF_2ClCFCl_2$ , TMS int.)  $\delta$  (ppm): 3,0 (t, 2H,  $R_FCH_2CH_2$ ); 2,1 (m, 2H,  $R_FCH_2CH_2$ ); 1,0 (s, 2H,  $R_FC_2H_4NH_2$ ). RMN  $^{19}F$ : ( $CDCl_3$ ,  $CFCl_3$  int.)  $\delta$  (ppm): -114,9 (m, 2F,  $CF_{2\alpha}$ ); -122,4 (m, 2F,  $CF_{2\beta}$ ); -123,7 (m, 4F,  $CF_{2\gamma}$ ); -126,7 (m, 2F,  $CF_{2\omega}$ ); -81,5 (s, 3F,  $CF_3$ ).

$C_8F_{17}C_2H_4NH_2$ : Spectrométrie de Masse: (70 eV) ( $m/z$ , formule): 464,  $M+1^{+}$ ; 463,  $M^{+}$ ; 169,  $C_3F_7^{+}$ ; 131,  $C_3F_5^{+}$ ; 119,  $C_2F_5^{+}$ ; 77,  $CH_2=CHCF_2^{+}$ ; 69,  $CF_3^{+}$ ; 44,  $C_2H_4NH_2^{+}$ . Infra-Rouge: Film KBr,  $cm^{-1}$ :  $\nu_{C-F}=1204$ ;  $\nu_{N-H}=3304$ . RMN  $^1H$ : ( $CF_2ClCFCl_2$ , TMS int.)  $\delta$  (ppm): 3,0 (t, 2H,  $R_FCH_2CH_2$ ); 2,1 (m, 2H,  $R_FCH_2CH_2$ ); 1,0 (s, 2H,  $R_FC_2H_4NH_2$ ). RMN  $^{19}F$ : ( $CDCl_3$ ,  $CFCl_3$  int.)  $\delta$  (ppm): -115,1 (m, 2F,  $CF_{2\alpha}$ ); -122,6 et 123,4 (m, 10F,  $CF_{2\beta}$  et  $(CF_2)_{4\gamma}$ ); -126,9 (m, 2F,  $CF_{2\omega}$ ); -81,5 (s, 3F,  $CF_3$ ).

## Résultats et discussion

Les méthodes de réduction des azotures en amines sont extrêmement nombreuses dans la littérature.

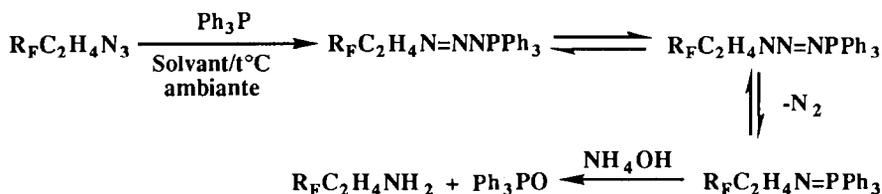
Pendant de nombreuses années l'action de l'hydrure de lithium et d'aluminium [22, 23] ou l'hydrogénation catalytique [24-26] étaient les principales voies de réduction des azotures organiques en amines. Depuis plusieurs années de nombreux réactifs nouveaux sont utilisés, le plus souvent pour la réduction d'azotures particuliers [27-30].

En ce qui concerne l'ensemble des méthodes classiques de réduction on pourra se reporter par exemple à la bibliographie de Furst *et al.* [31].

Dans ce travail, nous avons utilisé différentes méthodes issues de la littérature, faciles à mettre en oeuvre au laboratoire et ne nécessitant pas l'utilisation d'un autoclave ou de toute autre enceinte sous pression.

### Réduction par $Ph_3P/NH_4OH$

La méthode consiste à faire réagir les azotures de 2-*F*-alkyléthyle avec la triphényl phosphine de façon à obtenir un iminophosphorane *F*-alkylé que l'on hydrolyse avec l'ammoniaque [28, 32, 33] selon le schéma suivant:



Dans notre travail, nous n'avons pas isolé l'imino-phosphorane, nous l'avons préparé *in situ* puis hydrolysé directement avec l'ammoniaque.

Si l'on choisit un solvant comme la pyridine qui solubilise bien les réactifs, on se heurte d'une part à un problème de séparation de l'amine formée et du solvant, d'autre part, l'oxyde de phosphine formé au cours de la réaction est un solide qui gêne la distillation lorsque le solvant a été éliminé.

Pour cette raison nous avons choisi un solvant possédant un point d'ébullition élevé, la *N*-méthylpyrrolidone (Eb °C = 200 °C/760 mmHg), qui nous a permis de distiller l'amine formée en gardant l'oxyde de triphényl phosphine à l'état dissous.

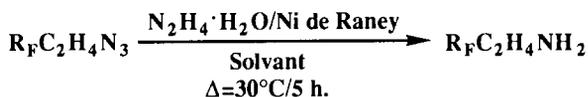
Les rendements en produit récupéré sont satisfaisants, ils sont reportés dans le Tableau 1, ainsi que les points d'ébullition des composés obtenus.

Les taux de transformation en chromatographie en phase gazeuse sont de 100% pour toutes les amines.

Les rendements en produit récupéré se situent entre 73 et 82% excepté lorsque  $\text{R}_F = \text{C}_8\text{F}_{17}$ . Cet abaissement ponctuel du rendement est dû à la difficulté que nous avons rencontrée dans la séparation par distillation de l'amine et de la *N*-méthylpyrrolidone.

#### Réduction par $\text{N}_2\text{H}_4 \cdot \text{H}_2\text{O} / \text{Ni}$ de Raney

Cette méthode de réduction douce est basée sur l'action réductrice de l'hydrogène naissant formé *in situ* par l'action du nickel de Raney sur l'hydrate d'hydrazine [32–35]:



Comme précédemment, nous avons choisi un solvant possédant un point d'ébullition élevé, l'éther monobutylique du diéthylène glycol (224–228 °C)

TABLEAU 1

Les rendements en produit récupéré et les points d'ébullition correspondants

No.	$\text{R}_F\text{C}_2\text{H}_4\text{NH}_2$	Rdt. (%)	Eb (°C/mmHg)
1	$\text{R}_F = \text{C}_2\text{F}_5$	73	32/60
2	$\text{R}_F = \text{C}_4\text{F}_9$	80	90/760
3	$\text{R}_F = \text{C}_6\text{F}_{13}$	82	52/20
4	$\text{R}_F = \text{C}_8\text{F}_{17}$	58	70/20

en raison des problèmes de séparation de l'amine et des solvants légers.

Il faut remarquer qu'il faut ajouter très peu de nickel de Raney afin d'éviter une réaction trop violente (dégagement d'hydrogène et élévation de température) qui risque d'entraîner un abaissement des rendements.

Les amines sont récupérées par distillation sous pression réduite. On peut noter que l'utilisation d'un antimousse siliconé peut s'avérer très utile lors de la distillation afin d'éviter la production importante d'une mousse consistante due probablement au caractère amphiphile de l'amine *F*-alkylée.

Comme précédemment, les taux de transformation mesurés en chromatographie en phase gazeuse sont de 100%.

Les rendements en produit récupéré sont consignés dans le Tableau 2.

On peut noter que lorsque  $R_F = C_8F_{17}$ , l'amine est légèrement souillée par le solvant; aussi est-il préférable afin d'éviter cet inconvénient d'utiliser le méthanol qui est ici facilement éliminé par distillation en raison du poids moléculaire élevé de l'amine.

Les rendements sont alors de l'ordre de 80% en produit récupéré après distillation.

Une variante de cette méthode peut être mise en oeuvre et permet d'utiliser le méthanol comme solvant sans problème de séparation du solvant

TABLEAU 2

Les rendements en produit récupéré

No.	$R_F C_2H_4NH_2$	Rdt. (%)
1	$R_F = C_2F_5$	75
2	$R_F = C_4F_9$	78
3	$R_F = C_6F_{13}$	84
4	$R_F = C_8F_{17}$	70

TABLEAU 3

Les rendements en produit récupéré

No.	$R_F C_2H_4NH_2$	Rdt. (%)
3	$R_F = C_6F_{13}$	62
4	$R_F = C_8F_{17}$	60

TABLEAU 4

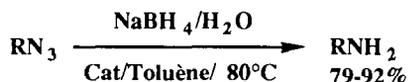
Les rendements en produit récupéré

No.	$R_F C_2H_4NH_2$	Rdt. (%)
3	$R_F = C_6F_{13}$	60
4	$R_F = C_8F_{17}$	56

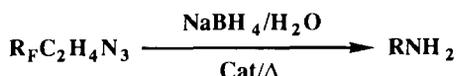
et de l'amine: il suffit de former le chlorhydrate de l'amine après élimination du nickel de Raney et de régénérer l'amine après élimination du méthanol. Les rendements obtenus sont comparables à ceux obtenus précédemment (voir Tableau 2).

*Réduction par le borhydrure de sodium dans les conditions de catalyse par transfert de phase*

Habituellement le borhydrure de sodium conduit à des rendements faibles en milieu homogène en ce qui concerne la réduction des azotures organiques en amines [36, 37]. Il a cependant été montré que dans les conditions de la catalyse par transfert de phase, le borhydrure de sodium conduisait à de bons rendements [38]:



Nous avons tenté cette réaction sur les azotures de 2-*F*-alkyléthyle avec succès:



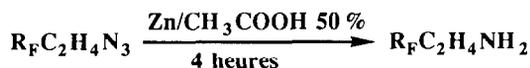
La réaction ne nécessite cependant pas une température aussi élevée qu'avec les azotures d'alkyle, on peut opérer ici entre 40–60 °C.

Les rendements obtenus sont reportés dans le Tableau 3.

Comme précédemment, les taux de transformation mesurés en chromatographie en phase gazeuse sont quantitatifs, cependant les rendements en produit récupéré sont nettement plus faibles.

*Réduction par le couple Zn/CH<sub>3</sub>COOH*

Une autre méthode basée sur l'action de l'hydrogène naissant formé par l'action des acides sur les métaux [39–41] donne des rendements acceptables. Nous avons utilisé le couple zinc/acide acétique:



C'est une méthode rapide, mais très exothermique; elle nécessite donc un contrôle de la vitesse d'addition du zinc.

Les rendements obtenus sont reportés dans le Tableau 4.

Là aussi les taux de transformation sont de 100%.

## Remerciements

Nous sommes reconnaissants à la société ATOCHEM pour son aide matérielle.

**Bibliographie**

- 1 E. P. Mochalina, B. L. Dyatkin, I. V. Galakhov et I. L. Knunyants, *Dokl. Akad. Nauk SSSR*, 169 (1966) 1346.
- 2 R. N. Fasick (E.I. du Pont de Nemours et Co.), *US Pat.* 3 239 557 (1966).
- 3 S. Rebsdats, E. Schuierer, K. Ulm et I. Wimmer (Hoechst A.G.), *Ger. Pat.* 2 028 459 (1970).
- 4 M. Knell et P. Klemchuck (Ciba-Geigy Corp.), *Ger. Pat.* 2 062 622 (1972).
- 5 T. Hayashi et M. Matsuo (Asahi Glass Co., Ltd.), *Fr. Pat.* 2 180 113 (1973).
- 6 L. Foulletier et A. Lantz (P.C.U.K.), *Eur. Pat.* 24 224 (1981).
- 7 A. Lantz et P. Michaud (Atochem), *Eur. Pat.* 275 771 (1988).
- 8 J. T. Gresham (FMC Corp.), *Fr. Pat.* 2 034 379 (1969).
- 9 H. Stach (Hoechst A.G.), *Ger. Pat.* 2 013 103 (1971).
- 10 W. Blöchl, *Ger. Pat.* 2 018 461 (1971).
- 11 T. Hayashi et M. Matsuo (Asahi Glass Co., Ltd.), *Jpn. Pat.* 7 718 406 (1977).
- 12 A. Lantz (Atochem), *Ger. Pat.* 3 800 392 (1988).
- 13 L. Foulletier et J. P. Lalu (Ugine Kuhlmann), *Fr. Pat.* 1 560 544 (1969).
- 14 F. Roehrscheid (Hoechst A.G.), *Ger. Pat.* 2 140 644 (1973).
- 15 H. Shuyama, T. Ogana, M. Takahashi, M. Hamada, M. Yoshimitsu et K. Oyama (Tosoh Corp.), *Eur. Pat.* 271 212 (1988).
- 16 Ugine Kuhlmann, *Br. Pat.* 1 218 760 (1968).
- 17 Ugine Kuhlmann, *Fr. Pat.* 1 532 284 (1967); *idem*, *Certificat d'Addition* 95 059 (1968).
- 18 T. Hayashi et M. Matsuo (Asahi Glass Co., Ltd.), *Jpn. Pat.* 77 118 406 (1977).
- 19 C. S. Rondstedt, Jr. et G. L. Thayer, Jr., *J. Org. Chem.*, 42 (1977) 2680.
- 20 F. Szönyi, F. Guennouni et A. Cambon (Atochem), *Fr. Pat.* 8 614 718 (1986).
- 21 F. Szönyi et A. Cambon, *J. Fluorine Chem.*, 42 (1989) 59.
- 22 J. H. Boyer, *J. Am. Chem. Soc.*, 73 (1951) 5865.
- 23 A. K. Bose, J. F. Kistner et L. Farber, *J. Org. Chem.*, 27 (1962) 2925.
- 24 A. Bertho et J. Maier, *Z. Physiol. Chem.*, 222 (1933) 139.
- 25 A. Bertho et H. Nussel, *Ber.*, 63 (1930) 836.
- 26 K. Freudenberg, W. Juhn et I. Bumann, *Ber.*, 63 (1930) 2380.
- 27 D. N. Kirk et M. A. Watson, *Chem. Commun.*, (1970) 64.
- 28 W. S. Mungall, G. L. Greene, G. A. Heavner et R. L. Letsinger, *J. Org. Chem.*, 40 (1975) 1659.
- 29 T. Adachi, Y. Yamao, I. Inoue et M. Saneyoshi, *Synthesis*, (1977) 45.
- 30 B. Stanovnik, M. Tisler, S. Polanc et M. Gracner, *Synthesis*, (1978) 65.
- 31 A. Furst, R. C. Berlo et S. Horton, *Chem. Rev.*, 65 (1965) 51.
- 32 H. Staudinger et J. Meyer, *Helv. Chim. Acta*, 2 (1919) 635.
- 33 K. Brass et F. Albrecht, *Ber.*, 61 (1928) 983.
- 34 D. Balcom et A. Furst, *J. Am. Chem. Soc.*, 75 (1953) 4334.
- 35 K. Ponsold, *Chem. Ber.*, 97 (1964) 3524.
- 36 J. H. Boyer et S. E. Ellzey, *J. Org. Chem.*, 23 (1958) 127.
- 37 P. A. Smith, J. H. Hall et R. O. Kan, *J. Am. Chem. Soc.*, 84 (1962) 485.
- 38 F. Rolla, *J. Org. Chem.*, 47 (1982) 4327.
- 39 M. O. Forster et H. M. Judd, *8<sup>th</sup> Int. Congr. Appl. Chem.*, 6 (1912) 118.
- 40 G. Burger et A. J. Ewins, *J. Chem. Soc.*, 97 (1910) 2253.
- 41 T. Curtius, *J. Prakt. Chem.*, 52 (1895) 210.