

AMINES β -FLUOREES, β -AROMATIQUES :
SYNTHESE ET ETUDE PAR RMN DU FLUOR¹⁹

R. GUEDJ, R. NABET et T. WADE

Institut de Mathématiques et Sciences Physiques
Laboratoire de Chimie Structurale Organique - Parc Valrose - 06 - Nice - France

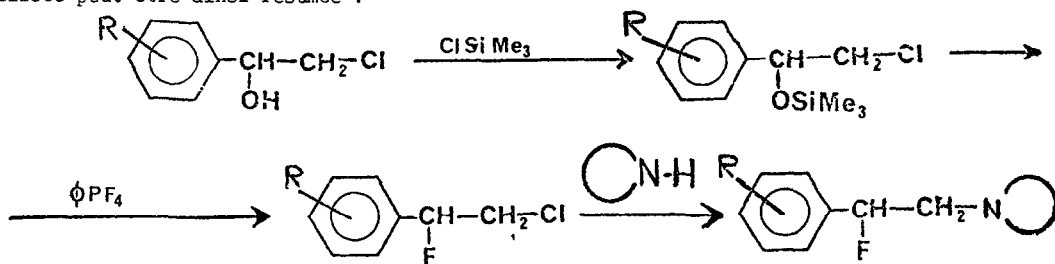
(Received in France 31 January 1973; received in UK for publication 5 February 1973)

On sait l'intérêt qui s'attache au tétrafluorure de soufre⁽¹⁻³⁾ comme fluorant sélectif des groupements carbonyles et carboxyliques. Nous avons dans le même ordre d'idée cherché à mettre au point un procédé de fluoration des groupements hydroxyles qui évite l'emploi de composés fortement toxiques et ne nécessite ni température, ni pression élevées.

Pour ce faire, nous avons utilisé le phényltétrafluorophosphorane (ϕPF_4)⁽⁴⁻⁸⁾ qui s'est révélé être un réactif de choix pour remplacer un hydroxyle par un atome de fluor et ce pour trois raisons : c'est un liquide facilement accessible, dont la manipulation et la conservation présentent peu de difficulté en regard des réactifs gazeux tels que SF_4 , HF .; la réaction est rapide et s'effectue en général à température ordinaire, de plus elle est sélective et ne fournit pratiquement pas de produits secondaires.

ϕPF_4 semble jouer dans la chimie du fluor un rôle comparable à celui des acides de Lewis (SOCl_2 , PBr_3 ...) couramment utilisés pour substituer un hydroxyle par un chlore ou un brome. Le problème de la substitution d'un hydroxyle benzylique par un atome de fluor conduisant aux fluorures benzyliques de réputation instable, étant ainsi résolu grâce à l'utilisation de ϕPF_4 , nous avons cherché à mettre au point une méthode de synthèse permettant d'accéder aux amines β -fluorées β -aromatiques.

Ces amines qui s'apparentent aux dérivés de l'adrénaline ont été peu étudiées, probablement en raison de leur difficulté d'obtention, bien que les applications biologiques des dérivés mono-fluorés organiques semblent être de première importance. La séquence réactionnelle utilisée peut être ainsi résumée :








La dernière étape, mentionnée précédemment, (passage des fluorochlorures aux amines β -fluorées β -aromatiques) se fait aisément par la réaction d'Hofmann qui intervient uniquement au niveau de l'atome de chlore. Bien mieux, nous constatons que les deux dernières étapes (fluoruration du groupement triméthylsiloxy et réaction d'Hofmann) se complètent parfaitement ; en effet, la présence du chlore favorise la fixation d'un atome de fluor sur le substrat, tandis que celle de l'atome de fluor inhibe la formation du sel. d'ammonium quaternaire.

Sur le plan expérimental, notons que la transformation des alcools en fluorures à l'aide de ϕPF_4 a été peu convaincante dans la mesure où les rendements sont relativement faibles ; en particulier lorsqu'on augmente la température, on favorise ainsi la formation de produits d'élimination. Par contre, ϕPF_4 réagit instantanément à des températures comprises entre -10°C et $+25^\circ\text{C}$ avec les alkoxy-silanes pour conduire aux fluorures correspondants. Les amines s'obtiennent aisément par traitement vers 90°C d'un mélange de fluorochlorures et d'amines en excès. Le tableau I ci-après réunit les résultats observés.

Une étude complète par R.M.N. du ^{19}F des fluorochlorures et amines fluorées peut être entreprise sur la base d'un système fortement couplé du type général ABCX. Les données R.M.N. ^{19}F représentées dans le tableau II, peuvent être discutées en vue de déterminer dans une certaine mesure les proportions de différents isomères de rotation des échantillons fluorés.


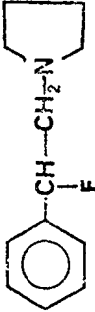
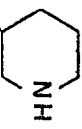
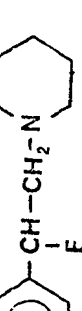
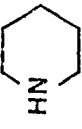
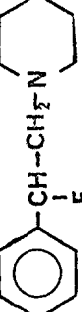
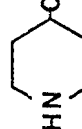
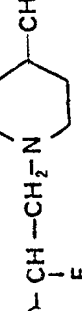

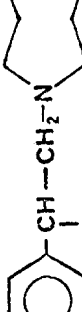
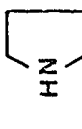
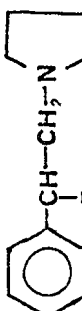
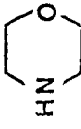
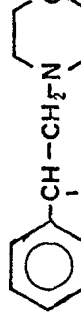
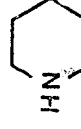

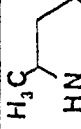

TABLEAU II

Composés	ϕ p pm	$^2J_{\text{FH}}$ cps	$^3J_{\text{FH}}$ cps	$^3J_{\text{FH}}$ cps	Rapport des 3J
$\text{C}_6\text{H}_5\underset{\text{F}}{\text{CH}}-\text{CH}_2\text{Cl}$	16,30	47	22	17	1,21
$\text{C}_6\text{H}_5\underset{\text{F}}{\text{CH}}-\text{CH}_2\text{N}$ 	15,08	Mal résolu			
$\text{C}_6\text{H}_5\underset{\text{F}}{\text{CH}}-\text{CH}_2\text{N}$ 	15,87	48	28,5	19,5	1,46
$\text{C}_6\text{H}_5\underset{\text{F}}{\text{CH}}-\text{CH}_2\text{N}$ 	15,65	48	29	19,25	1,51
	15,82	48	29	19	1,53
$\text{C}_6\text{H}_5\underset{\text{F}}{\text{CH}}-\text{CH}_2\text{N}$ 	15,79	47,5	28,5	19	1,50
$\text{C}_6\text{H}_5\underset{\text{F}}{\text{CH}}-\text{CH}_2\text{N}$ 	15,46	Complexe 2 nd ordre			

(Les déplacements chimiques sont indiqués en p.p.m., par rapport à C_6F_6 pris comme zéro de référence, le solvant utilisé étant CCl_4).

TABLEAU I

Alkoxyxilanes		Fluorures		Rdts. %
$\phi\text{-CH-CH}_2\text{Cl}$ OSiMe ₃	$\phi\text{-CH-CH}_2\text{Cl}$ F	95		
p F $\phi\text{-CH-CH}_2\text{Cl}$ OSiMe ₃	p F $\phi\text{-CH-CH}_2\text{Cl}$ F	97		
$\phi\text{-CH-CHCl}_2$ OSiMe ₃	$\phi\text{-CH-CHCl}_2$ F	100		

Amines	Fluoro-2 amines	%	Amines	Fluoro-2 amines	Rdts. %
		76			75
		79			75
		47			67
		75			70
		68			

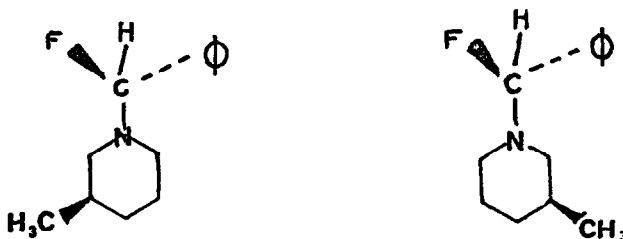
Cette discussion que nous ne pouvons rappeler dans son détail dans un court mémoire est basée sur un double principe :

- d'une part, la constante de couplage vicinal J_{FH} est maximale lorsque les noyaux sont décalés anti et relativement faible s'ils sont décalés gauche.
- d'autre part, POPLÉ et BOOTH⁽⁹⁻¹⁰⁾ ont émis l'hypothèse que la valeur observée de la constante de couplage entre deux noyaux est une valeur moyenne à laquelle participent les différentes conformations proportionnellement à leurs populations respectives.

L'analyse des différentes constantes de *couplage vicinal* jointe à ces considérations nous amènent à postuler que la forme stabilisée correspond vraisemblablement à celle où le phényle occuperait préférentiellement une position anti par rapport au substituant amino ou chloro.

En ce qui concerne les *déplacements chimiques*, on constate qu'ils se situent dans la zone à fluor secondaire par rapport au C_6F_6 , pris comme référence interne. Conformément aux travaux de SAIKA et SLIGHTER⁽¹¹⁻¹²⁾ qui ont montré par une approche théorique que cette valeur dépendait essentiellement du caractère covalent de la liaison dans laquelle le fluor est engagé, on constate que les signaux associés au fluor pour le fluorochlorure, apparaissent à des champs plus faibles que ceux correspondant aux amines fluorées. En définitive, l'effet inductif du substituant Z ($\phi CH_2 Z$) est déterminant.

Mais dans la série des amines fluorées synthétisées, les effets inductifs sont sensiblement équivalents de sorte que les variations du déplacement chimique du fluor sont liées essentiellement aux modifications structurales et d'anisotropie diamagnétique. Notons enfin que l'existence de *deux* valeurs du déplacement chimique pour la 2-fluorophénéthyl-1 méthyl-3 pipéridine est probablement liée à la présence des deux isomères représentés ci-dessous.



Remerciements : Nous remercions le Docteur PHILLIPS du Laboratoire du Professeur BARTON, Imperial College, Londres, à qui nous devons ces enregistrements spectraux.

Bibliographie :

1. W.R.HASEK, W.C. SMITH et V.A. ENGELHARDT, J.am.Chem.Soc. 82, 543 (1960)
2. W.C.SMITH, Ang. Chem., Int. Ed. Engl. 1, 467 (1962)
3. P.G. MARTIN et F. KAGAN, J. org. Chem. 27, 3164 (1962)
4. R. SCHMUTZLER, Chem. and Ind., 1868 (1962)
5. E.L. MUTTERTIES, W. MALHER et R. SCHMUTZLER, Inorg. Chem. 2, 613 (1963)
6. R. SCHMUTZLER, Inorg. Chem., 3, 410 (1964)
7. R. GUEDJ, R. NABET, T. WADE, C.R. Acad. Sc. Paris, 274, 1317 (1972)
8. D. ROBERT, J.G. RIESS, Tetrahedron, 9, 847 (1972)
9. J.A. POPLÉ, W.G. SCHNEIDER et H.J. BERNSTEIN, "High Resolution Nuclear Magnetic Resonance", Mac Graw Hill, 380 (1959)
10. H. BOOTH, Tetrahedron, 20, 224 (1964)
11. A. SAIKA et C.P. SLIGHTER, J. chem. Soc., 22, 26 (1954)
12. N. MULLER, P.C. LAUTERBUR et G.F. SVATOS, J.am.Chem.Soc. 79, 1807 (1957)