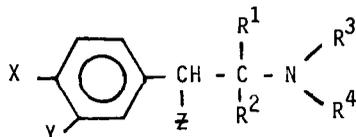


NOUVELLE VOIE DE SYNTHÈSE D'AMINES FLUORÉES HOMOLOGUES  
 DE LA PHENYLETHYLAMINE PAR OUVERTURE DE CYCLES AZOTES

Tamsir N. Wade<sup>1\*</sup>, Roger Guedj

Laboratoire de Chimie Structurale Organique, Université de Nice, U.E.R.-I.M.S.P.  
 Parc Valrose - 06034 - NICE - France

Les composés organiques dérivés de la phényléthylamine de l'amphétamine et de l'adrénaline (fig. 1) ont été largement étudiés du fait de leurs propriétés biologiques et pharmacologiques [1,2,3].



- R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> = H, Alkyle
- X, Y = divers substituants
- Z = H, OH, Alkoxy, halogène.

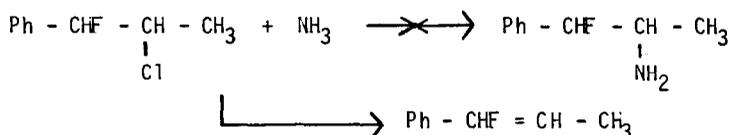
fig.1

Il n'en est cependant pas de même de leurs homologues fluorés (Z = F), bien que le remplacement d'un atome d'hydrogène par un fluor (dont la taille est voisine), au sein d'une molécule active, peut conduire à une modification appréciable des propriétés biologiques; et ce, soit dans le sens d'une exaltation, soit dans celui d'une diminution, soit par l'apparition de propriétés nouvelles.

Le défaut, jusqu'à une date récente, de réactifs fluorants permettant d'accéder à ces amines fluorées par des méthodes douces, simples et peu coûteuses, a été probablement à l'origine de l'absence de ce type de travaux.

Certains procédés tels que l'addition directe des N-fluoroalkylamines (F-NR'R'') sur les oléfines posent des problèmes de manipulation et de contrôle de la réaction, inhérents au réactif. Par contre, lors de précédents travaux, nous avons pu accéder avec de bons rendements aux amines fluorées tertiaires (R<sup>3</sup> et R<sup>4</sup> = alkyle, Z = F), par la substitution d'un halogène par des amines secondaires, sur des substrats fluorochlorés [4,5,6].

Cependant, lorsqu'il s'agit de synthétiser les fluoroamines primaires, en faisant réagir l'ammoniac sur les mêmes fluorochlorures, la mise en oeuvre est relativement difficile, et de plus, on aboutit à un pourcentage élevé de produits d'élimination; ainsi, à partir du phényl-1 fluoro-1 chloro-2 propane par exemple, on obtient quantitativement le phényl-1 fluoro-1 propène-1 [7].



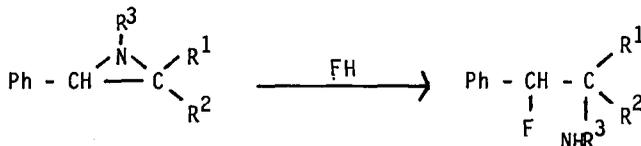
<sup>1</sup> actuellement à l'Université de Nice, détaché de l'Université de Dakar.

Nous nous sommes donc attachés à l'obtention de ces amines  $\beta$ -fluorées  $\beta$ -aromatiques par l'ouverture de cycles aziridiniques et aziriniques.

Parmi les différents réactifs essayés, à savoir :  $C_6H_5PF_4$ ,  $BF_3O(Et)_2$ , FH/pyridine à 70 % {8}, ce dernier s'est révélé être particulièrement efficace et de manipulation aisée.

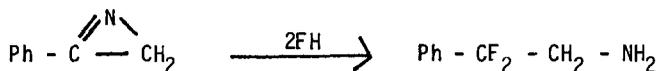
#### METHODE :

L'action de l'acide fluorhydrique en solution à 70 % dans la pyridine sur les aziridines en solution dans le benzène ou le xylène, dans les conditions décrites (tableau 1) conduit, avec de bons rendements, aux fluorures correspondants, par ouverture régiosélective du cycle.



Dans tous les cas, nous n'obtenons que l'amine à fluor benzylique sauf pour l'aziridine 5 qui fournit en faible pourcentage, le fluorure aliphatique tertiaire en plus du fluorure benzylique.

L'azirine 9 se transforme en amine difluorée avec un bon rendement.



La progression de la réaction a été suivie par l'analyse en chromatographie sur couche mince de prises d'essai. Nous avons utilisé des plaques de gel de silice avec comme éluant un mélange de benzène et d'acétate d'éthyle (rapport 4/6 en volume).

La RMN du proton associée à celle du fluor constitue un excellent outil d'identification de ces types de composés.

Nous exprimons dans le tableau I les rendements en produits obtenus dans les conditions expérimentales décrites, ainsi que quelques-unes de leurs caractéristiques.

#### RESULTATS ET DISCUSSION :

Les résultats appellent les remarques suivantes :

D'abord, nous constatons que la réaction est rapide lorsque l'un des carbones du cycle aziridinique est benzylique et tertiaire (composés 2 et 3) et qu'elle est ralentie dans le cas où les deux carbones du cycle sont secondaires (composés 4 et 6a).

Ensuite, on note la lente consommation du composé 6a, malgré l'existence de deux centres d'attaque possibles. Il en est de même pour la phényl-2 diméthyl-3,3 aziridine (5) pour lequel l'attaque par le fluor du carbone secondaire benzylique entre en compétition avec celle du carbone tertiaire aliphatique ; dans ce cas, une élévation de la température est nécessaire à l'accomplissement de la réaction.

La présence d'un groupement alkyle sur l'azote (composé 8) ralentit également la réaction, qu'on a dû effectuer à 70° C.

Tableau des résultats : Conditions de réaction, rendements et quelques caractéristiques des fluorures préparés.

N°	a Composés de départ	Amines fluorées	N°	Rdt b % / conditions de la réaction	c RMN $^{19}\text{F}$ $\phi$ = ppm J = Hz	d RMN $^1\text{H}$ J = Hz
1		Ph - CHF - CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	10	78 / 1h, 20°C	$\phi$ = 84	$^2\text{JFH} = 49$
2		Ph - CF(Et) - CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	11	70 / 1h, 20°C	$\phi$ = 8,5 <sup>c</sup>	$^2\text{JFH} = 21$ $^3\text{JFH} = 21$
3		(Ph) <sub>2</sub> CF - CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	12	98 / 1h, 20°C	112,7	$^3\text{JFH} = 22,7$
4		Ph - CHF - CHNH <sub>2</sub> - CH <sub>3</sub>	13	83 / 5h, 20°C	$\phi$ = 85,7 $^2\text{JFH} = 47,6$ $^3\text{JFH} = 14,9$	
5		Ph - CHF - CNH <sub>2</sub> (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	14a	95 /		$^2\text{JFH} = 46,5$
		Ph - CHNH <sub>2</sub> - CF (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	14b	5h30, 50°C		$^3\text{JFH} = 12,2$
6a	cis : 68 % RMN $^1\text{H}$ trans : 32 % Ph-CH-CH-Ph NH	Ph - CHF - CHNH <sub>2</sub> - Ph	15	94 / 6a: 12h 6b: 1h/20°C	$\phi$ = 87,2 $^2\text{JFH} = 47,6$ $^3\text{JFH} = 14,9$	
6b						
7			16	93 / 1h, 20°C		$^3\text{JFH} = 27$
8		Ph - CHF - CH <sub>2</sub> NHEt	17	47 / xylène 1h, 70°C		$^2\text{JFH} = 49,5$
9		Ph - CF <sub>2</sub> - CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	18	67 / 1h, 0°C		$^3\text{JFH} = 14,2$

a : Les aziridines 1, 3, 4, 5, 6 et 7 sont préparés par les méthodes de Hassner {9,10}, le composé 2 par la méthode de Campbell {11}. Pour les composés 8 et 9, voir respectivement les références {12} et {13}.

b : Rendements en produits isolés effectivement et calculés par rapport au composé cyclique de départ.

c : Les spectres de RMN  $^{19}\text{F}$  sont réalisés sur un appareil Bruker Spectrospin opérant à 84,69 MHz, avec CDCl<sub>3</sub> comme solvant. Les déplacements chimiques  $\phi$  du fluor sont exprimés en p.p.m. par rapport au CCl<sub>3</sub>F pris comme référence interne, sauf pour le composé 11 qui est réalisé sur un appareil Jeol C.60.HL opérant à 56,44 MHz, le solvant étant CCl<sub>4</sub> et la référence interne C<sub>6</sub>F<sub>6</sub>  $^2\text{JFH}$  et  $^3\text{JFH}$  sont en Hz.

d : Les spectres RMN  $^1\text{H}$  sont réalisés sur des appareils Varian A.60 et EM.360 (à 60 MHz avec le CCl<sub>4</sub> comme solvant et le TMS comme référence interne ; sauf pour les produits 15, 16 et 18 où le solvant est CDCl<sub>3</sub>).

Par ailleurs, le mélange de cis et de trans diphényl-2,3 aziridines 6a et 6b ne conduit qu'à un seul diastéréoisomère. Ce fait, quelque peu surprenant, peut s'expliquer par une isomérisation [14] dans le milieu réactionnel de l'un des substrats, préalablement à la fixation du fluor.

L'analyse des fluorures obtenus, notamment celle du composé 16 pour lequel F et NH<sub>2</sub> sont en cis, ainsi que celle des produits secondaires de la réaction, nous permet de suggérer un processus de cis addition (par rapport au groupement amino) de FH sur les phényl-2 aziridines.

En conclusion, l'ensemble de ces résultats montre clairement que l'action de l'acide fluorhydrique en solution à 70 % dans la pyridine sur les aziridines est une bonne méthode de synthèse des amines primaires β-fluorées β-aromatiques.

Une généralisation de la méthode aux composés aliphatiques, alicycliques en présence ou non de groupements fonctionnels est en cours ainsi qu'une analyse détaillée du mécanisme de la réaction.

#### BIBLIOGRAPHIE

1. F.A. Smith, "Handbook of Experimental Pharmacology", Springer Verlag, Berlin - Heidelberg - New York, vol. XX, part. II, p. 369-376 (1966)
2. G. Valette, Médicaments organiques de synthèse, Masson et Cie, Paris, vol. 2, 148 (1970)
3. Centre Européen de Recherches Mauvernay (C.E.R.M.), Brevet belge, 666.985 (1965) (Chem. Abstr., 65, 7192 b (1966))
4. R. Guedj, R. Nabet et T. Wade, C.R. Acad. Sc. Paris, 274, 1317 (1972)
5. T.N. Wade, Thèse : Doctorat de Spécialité, Nice (1972)
6. R. Guedj, R. Nabet et T. Wade, Tetrahedron Letters, 12, 907 (1973)
7. A. Baklouti, Thèse : Doctorat ès Sciences, Paris Orsay, p. 57 et 89 (1968)
8. G.A. Olah, M. Nojima et I. Kerekes, Synthesis, 779 (1973)
9. a) A. Hassner et C. Heathcock, Tetrahedron, 20, 1037 (1964)  
b) A. Hassner, M.E. Lorber et C. Heathcock, J. Org. Chem., 32, 540 (1967)
10. a) F.W. Fowler, A. Hassner et L.A. Levy, J. Amer. Chem. Soc., 89, 2077 (1967)  
b) A. Hassner, G.J. Matthews et F.W. Fowler, J. Amer. Chem. Soc., 91, 5046 (1969)
11. K.N. Campbell, B.K. Campbell, L.G. Hess et I.J. Schaffner, J. Org. Chem., 9, 184 (1944)
12. E. Breuer, L. Somekh et I. Ringel, Org. Magnetic Resonance, 9, 328 (1977)
13. A.G. Hortmann, D.A. Robertson et B.K. Gillard, J. Org. Chem., 37, 322 (1972)
14. O.C. Dermer et G.E. Ham, "Ethylenimine and other aziridines", Academic Press, New York, London, p. 202 et 273 (1969)

(Received in France 28 March 1978; received in UK for publication 15 June 1978)