

SYNTHESES D' α,β -FLUOROAMINES ET D' α -FLUOROCETONES PAR ACTION DE L'ACIDE FLUORHYDRIQUE
SUR DES AZIRIDINES ET DES AZIRINES

G. ALVERNHE*, E. KOZLOWSKA-GRAMSZ**, S. LACOMBE-BAR* et A. LAURENT*

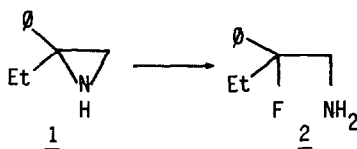
* - Laboratoire de Chimie Organique-ERA CNRS 611- UNIVERSITE CLAUDE BERNARD
43, Boulevard du 11 Novembre 1918 69621 VILLEURBANNE (France)

** - Institut de Chimie - UNIVERSITE DE LODZ, Narutowicza 68, 90 136 LODZ (Pologne)

Summary : Addition of hydrogen fluoride to phenyl aziridines gives α,β -fluoroamines. Regioselectivity and stereochemistry of the reaction are discussed. Phenyl azirines add hydrogen fluoride to give, after hydrolysis, α -fluoroketones.

I - Addition de HF sur des aziridines

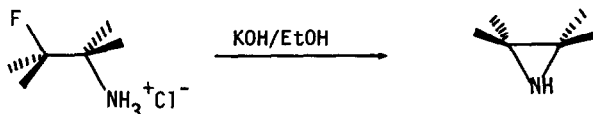
En 1966, MEYER et al. (1) ont montré que le cycle aziridine des mytomicines pouvait être transformé par l'acide fluorhydrique en α,β -fluoroamine. Récemment WADE et GUEJ (2) ont réalisé l'ouverture d'aziridines par addition d'acide fluorhydrique. Le choix du réactif a été effectué



sur la phényl-2 éthyl-2 aziridine 1 ; le seul produit d'ouverture est l' α,β -fluoroamine 2 possédant l'atome de fluor sur le carbone benzylique. L'emploi de réactifs tels que $\text{BF}_4\text{H}, \text{Et}_2\text{O}$ ou $\text{isPr}_2\text{NH}, 3\text{HF}$ qui permettent l'ouverture des époxydes en α,β -fluoroalcool (3) ne donnent

que des rendements médiocres. Il en est de même avec $\text{Et}_4\text{NF}, 3\text{HF}$ utilisé aussi comme source de HF (4). Par contre, si l'on complexe au préalable l'aziridine par BF_3 , l'ouverture en α,β -fluoroamine s'effectue avec un bon rendement [$\text{BF}_3\text{Et}_2\text{O}/\text{Et}_4\text{NF}, 3\text{HF}$ ou $\text{isPr}_2\text{NH}, 3\text{HF}$ (CH_2Cl_2) Rdt 2 > 60 %]. La synthèse de ces réactifs nécessitant la manipulation de l'acide fluorhydrique anhydre, nous avons préféré faire réagir directement HF liquide sur les aziridines : dans ces conditions, 2 se forme avec un rendement de 70 % (5). Les principaux résultats obtenus avec quelques aziridines benzyliques sont rassemblés dans le tableau I.

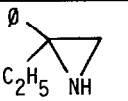
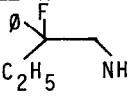
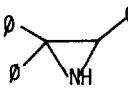
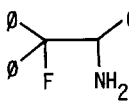
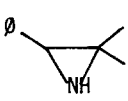
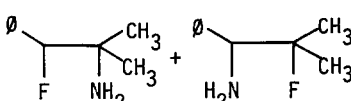
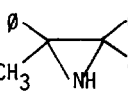
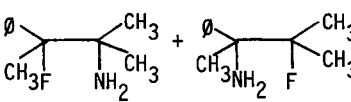
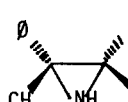
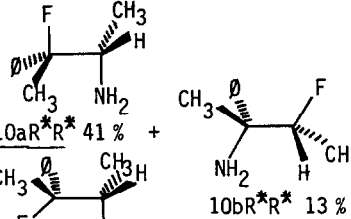
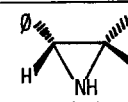
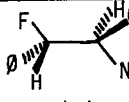
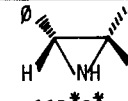
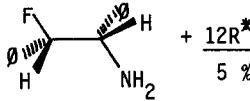
- Discussion - : L'obtention de deux fluoroamines isomères de position à partir de 5, 7 et 9 montre que la réaction est régiosélective, l'addition du fluor s'effectuant préférentiellement sur le carbone benzylique. Les résultats relatifs aux aziridines 9 et 11 prouvent qu'il y a une relation de configuration entre l'aziridine et les fluoroamines obtenues. Les configurations ont été déterminées en réalisant la réaction inverse : cyclisation des chlorhydrates de fluoroamines en aziridine par action de la potasse alcoolique :



Dans tous les cas, la fluoroamine prépondérante correspond à une addition du fluor en "trans" par rapport à la fonction aziridine. Ce résultat est conforme à celui obtenu par HASSNER (6) dans l'addition de HCl sur des aziridines benzyliques. Une "trans" addition se produit également lorsqu'on effectue l'ouverture de 11R^{*S^{*}} par le fluorhydrate $\text{Et}_4\text{NF}, 3\text{HF}$ (après

Tableau I

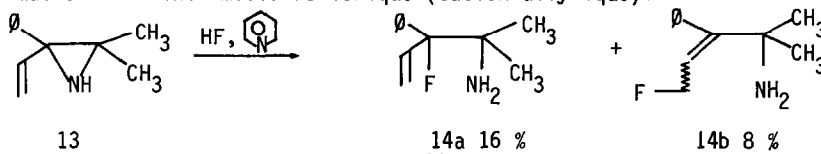
Sens d'ouverture d'aziridines par HF liquide

Aziridines	Fluoroamines	RMN ^{19}F (CDCl_3) δ (CFC_3) ppm ; J_{HF} Hz
 <u>1</u>	 <u>2</u> 70 %	$\underline{2} \delta = 170,8$ $\text{CH}_2\text{-NH}_2$ système ABX
 <u>3</u>	 <u>4</u> 100 %	$\underline{4} \delta = 174,5$; $^3J = 25$
 <u>5</u>	 <u>6a</u> 75 % ; <u>6b</u> 20 %	$\underline{6a} \delta = 186,4$; $^2J = 45$ $\underline{6b} \delta = 141,5$; $^3J_{\text{F,CH}_3} = 21$; $^3J_{\text{F,H}} = 12$
 <u>7</u>	 <u>8a</u> 63 % ; <u>8b</u> 2 %	$\underline{8a} \delta = 155,1$; $^2J = 24$ $\underline{8b} \delta = 149,1$; $^3J = 22$
 <u>9R*S*</u>	 <u>10aR*S*</u> 41 % ; <u>10aR*S*</u> 29 % ; <u>10bR*S*</u> 13 %	$\underline{10aR^*R^*} \delta = 159,1$; $^3J_{\text{F,CH}_3} = 23$; $^3J_{\text{F,H}} = 16$ $\underline{10aR^*S^*} \delta = 158,3$; $^3J_{\text{F,CH}_3} = 23$; $^3J_{\text{F,H}} = 16$ $\underline{10bR^*R^*} \delta = 180,8$; $^2J = 48$; $^3J = 24$
 <u>11R*R*</u>	 <u>12R*S*</u> 100 %	$\underline{12R^*S^*} \delta = 180,6$; $^2J = 47$; $^3J = 14$
 <u>11R*S*</u>	 <u>12R*R*</u> 95 % ; <u>12R*S*</u> 5 %	$\underline{12R^*R^*} \delta = 182,6$; $^3J = 47$; $^3J = 14$

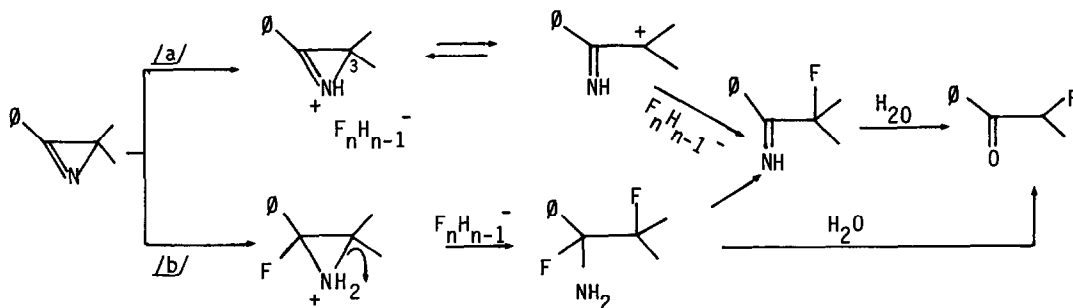
complexation de l'aziridine par BF_3). (Rdt 70 % en 12R*R*; produit unique). Ces résultats sont différents de ceux de GUEDJ (2) qui, utilisant le réactif de Olah comme agent fluorant, obtient la même fluoroamine quelle que soit la configuration de l'aziridine de départ (11R*R* ou 11R*S*).

GUEDJ (2) a montré que la phényl-2 aziridine additionne uniquement le fluor sur le carbone benzylique (formation exclusive de la phényl-2 fluoro-2 éthylamine). Cette attaque spécifique sur le carbone benzylique ne peut s'interpréter que par la formation d'un carbone électriquement déficient, c'est-à-dire ayant un caractère de carbocation (une réaction de ty-

pe S_N2 se serait produite sur le carbone le moins substitué). Par contre, l'aziridine 5 additionne le fluor sur les deux carbones du cycle. Cette différence de comportement a été signalée dans l'étude de l'ouverture acidocatalysée des époxydes (7,8) : la présence du méthyl-3 en "cis" du groupe phényl-2 dans l'aziridine (ou l'époxyde) diminue - par empêchement stérique - la stabilisation de la charge positive portée par le carbone benzylique et une ouverture du cycle se produit par attaque sur le carbone aliphatique. La substitution du carbone benzylique par un méthyle (comparaison de 5 et 7) augmente à nouveau la stabilisation de la charge sur le carbone benzylique (carbone benzylique tertiaire), ce qui favorise la réaction sur ce carbone et diminue donc l'attaque sur le carbone aliphatique (8b, 2 %). Lorsque le carbone aliphatique est secondaire, la substitution sur ce carbone augmente (8b 2 % et 10b 13 %) ; la réaction sur le carbone aliphatique a donc les caractéristiques d'une réaction S_N2 puisqu'elle est plus importante sur un carbone secondaire que tertiaire et qu'elle fournit uniquement le produit d'inversion de configuration 10bR^{*}R^{*}. La mise en évidence d'une "trans addition" préférentielle dans la réaction sur le carbone benzylique (11R^{*}S^{*} → 12R^{*}R^{*} 95 % ; 11R^{*}R^{*} → 12R^{*}S^{*} 100 % ; 9R^{*}S^{*} → 10aR^{*}R^{*} 41 %) résulte vraisemblablement de la protection d'une face de l'aziridine par le groupe $^+NH_2$ dans l'état de transition (le degré d'avancement de la coupure de la liaison C-NH₂ dans l'état de transition doit être plus important pour un carbone benzylique tertiaire que secondaire puisque le pourcentage d'inversion est plus important pour le carbone benzylique secondaire). Pour vérifier l'hypothèse de la formation d'une charge positive sur le carbone C₂, nous avons étudié l'addition de l'acide fluorhydrique sur la benzyl-vinyl aziridine 13 (9) : l'isolement des deux fluorures allyliques isomères 14a,b nous paraît être en faveur de la formation d'un intermédiaire ionique (cation allylique).

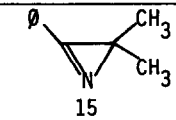
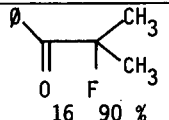
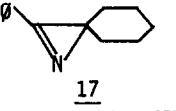
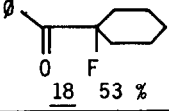
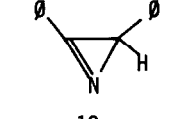
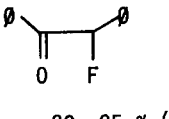


II - L'addition du réactif de Olah sur les phényl-2 azirines 15, 17 et 19 conduit aux fluorocétones 16, 18 et 20 (tableau II) dont la formation peut être rationalisée en considérant l'une des suites de réactions du schéma :



La voie a/ est conforme aux résultats de LEONARD (10) qui a montré que la protonation des azirines par l'acide perchlorique anhydre est suivie de la coupure de la liaison C₃N puis de l'addition du nucléophile sur le carbone C₃. L'addition de HF sur la double liaison de l'aziridine (voie b/) peut être envisagée puisque HASSNER (11) a isolé le produit d'addition des chlorures d'acide sur les azirines.

Tableau II
Formation de fluorocétones à partir d'azirines (12) (réactif de Olah)

Azirines	Fluorocétones	RMN ^{19}F (CDCl_3) $\delta(\text{CFC}_3)$ ppm ; J_{HF} Hz
 <p><u>15</u></p>	 <p><u>16</u> 90 %</p>	<u>16</u> $\delta = 144$; $^3J = 22$
 <p><u>17</u></p>	 <p><u>18</u> 53 %</p>	<u>18</u> $\delta = 165$
 <p><u>19</u></p>	 <p><u>20</u> 25 % (13)</p>	<u>20</u> $\delta = 175,4$; $^2J = 50$

Références et notes

- 1 - W.E. MEYER et J.H. MOWAT, U.S. 3.230.233, 1966.
- 2 - T.N. WADE et R. GUEDJ, Tetrahedron Letters, 1978, 3247.
- 3 - G. ARANDA, J. JULLIEN et J. A. MARTIN, Bull. Soc. chim. France, 1966, 2850.
- 4 - A. BENSADAT, G. BODENNEC, E. LAURENT et R. TARDIVEL, Tetrahedron Letters, 1977, 3799.
- 5 - 10 ml de HF liquide dans un erlen en polypropylène. Refroidir par air liquide ; additionner par petites fractions 0,01 mole d'aziridine. Revenir lentement à température ambiante. L'agitation et le chauffage varient avec chaque aziridine. Eliminer HF sous vide. Neutraliser par une solution saturée de NaHCO_3 . Extraire à l'éther. Effectuer le traitement habituel et une chromatographie sur SiO_2 .
Durée de l'agitation et chauffage : 1, 3, 11 : 15 mn, 20° ; 5 : 1h30, 80° ; 7 : 48h, 20° ; 9 : 18h, 20° .
- 6 - A. HASSNER et S.S. BURKE, Tetrahedron, 1974, 30, 2613.
- 7 - H. BODOT, E. DIEUZEIDE et J. JULLIEN, Bull. Soc. chim. France, 1960, 1086 et 1961, 200.
- 8 - H.E. AUDIER, J.F. DUPIN et J. JULLIEN, Bull. Soc. chim. France, 1966, 2811.
- 9 - Cette réaction n'a pas pu être réalisée avec HF liquide. Les résultats décrits ont été obtenus en utilisant le réactif de Olah (20 ml de réactif -0,01 mole d'azirine -, agitation 3h à 50° et 16h à 20° , solvant THF ; neutralisation par solution saturée NaHCO_3 ; RMN ^{19}F : 14a $\delta = 180$, $^3J = 24$; 14b $\delta = 211$, $^2J = 48$, $^3J = 10$).
- 10 - N.S. LEONARD et B. ZWANENBURG, J. Amer. Chem. Soc., 1967, 89, 4456.
- 11 - F.W. FOWLER et A. HASSNER, J. Amer. Chem. Soc., 1968, 90, 2875.
- 12 - 0,02 mole d'azirine est ajouté goutte-à-goutte dans 30 ml de réactif de Olah dilué par 30 ml de THF et refroidi à -20° . Agitation plusieurs heures à 20° . Hydrolyse par 300 ml de NaHCO_3 saturé (maintenir à 0°). Extraction CHCl_3 ou Et_2O . Traitement habituel et chromatographie plaque préparative. Agitation : 15 : 2h ; 17 : 7h ; 19 : 16h.
- 13 - En plus de la fluorocétone 20, il se forme 8% de tétraphényl pyrazine.

(Received in France 10 October 1978)