

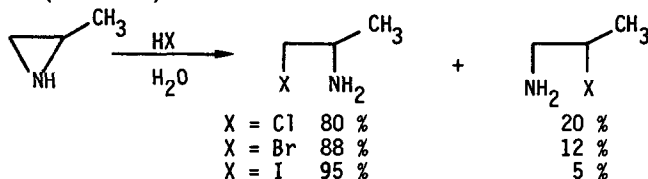
SYNTHÈSE D' α,β -FLUOROAMINES À PARTIR D'AZIRIDINES : ORIENTATION DE L'OUVERTURE DU CYCLE ET AMÉLIORATION DU POUVOIR FLUORANT DU RÉACTIF DE OLAH

Gérard Alvernhe, Sylvie Lacombe et André Laurent

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD - Laboratoire de Chimie Organique III, ERA CNRS 611
43, Boulevard du 11 Novembre 1918 F-69622 VILLEURBANNE CEDEX

Abstract . Ring opening of aliphatic and aromatic aziridines by addition of Olah's reagent has been studied. Yields and regioselectivity are improved when using the corresponding N-activated aziridines and less acidic fluorinating reagents obtained by addition of triethylamine to Olah's reagent.

Dans une précédente note, nous avons montré que l'action de l'acide fluorhydrique sur les aziridines secondaires est une méthode simple pour synthétiser des α,β -fluoroamines (1). Des résultats similaires ont été rapportés par Guedj (2). Cependant, toutes les aziridines étudiées possèdent un carbone benzylque et le sens d'ouverture du cycle aziridine est conforme aux résultats obtenus par Hassner (3) et par Lamaty (4) avec d'autres hydracides : ouverture du cycle par coupure préférentielle de la liaison azote-carbone benzylque. Ceci semble dû à la plus grande facilité de développement d'une charge positive sur ce carbone dans l'état de transition. Par ailleurs, il est connu que les aziridines aliphatiques fixent préférentiellement l'halogène sur le carbone le moins substitué. C'est ainsi que la méthyl-2 aziridine, soumise à l'action des hydracides (4), conduit principalement aux halogéno-1 amino-2 propanes (schéma 1).

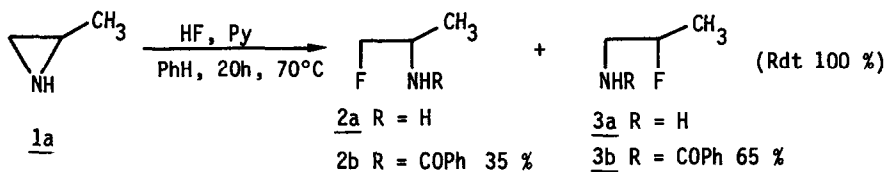


(des résultats similaires sont obtenus avec les mêmes hydracides dans d'autres solvants (4))

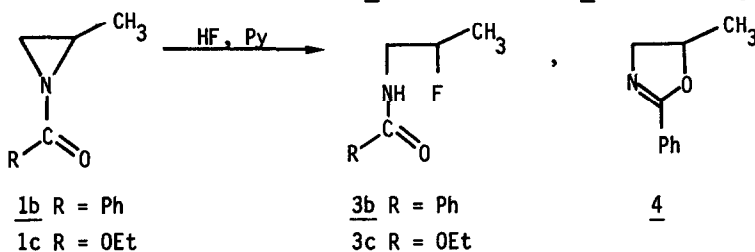
Schéma 1

Nous montrons dans cette note que le sens d'ouverture de cette aziridine par l'acide fluorhydrique est différent de celui obtenu avec les autres hydracides. En outre, nous proposons des conditions expérimentales favorisant une ouverture spécifique et permettant d'effectuer la réaction dans des conditions beaucoup plus douces.

L'action du réactif de Olah (HF, pyridine) sur la méthyl-2 aziridine conduit à la formation des deux fluoroamines. Cette réaction nécessite des conditions énergiques car 20 h de chauffage à 70°C sont nécessaires pour la rendre quantitative (au bout d'une heure, seule l'aziridine 1a est récupérée) (5). C'est la fluoroamine possédant l'atome du fluor sur le carbone secondaire qui est prépondérante. L'ouverture s'effectue donc principalement sur le carbone le plus substitué. Ce résultat, comparé à ceux de Lamaty (Schéma 1) semble montrer que l'attaque sur le carbone secondaire augmente lorsque le volume de l'halogène diminue.

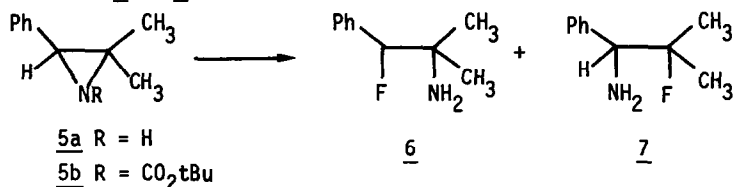


Il est connu qu'en milieu acide les N-arylaziridines conduisent à des oxazolines-2 l'ouverture du cycle s'effectuant toujours sur le carbone le plus substitué, par formation d'un intermédiaire carbocationique (6). L'utilisation de la N-benzoyl aziridine 1b à la place de l'aziridine secondaire 1a devrait donc favoriser la fixation de l'ion fluorure sur le carbone le plus substitué. C'est effectivement ce que l'on constate : en présence de réactif de Olah, un seul fluorure 3b est isolé (Rdt 46 %), mais il se forme aussi 47 % de l'oxazoline 4 (7a). Pour favoriser la formation de 3 au détriment de 4, il faut augmenter la quantité d'ion



fluorure libre tout en diminuant l'acidité du milieu (8). C'est ce que nous avons voulu réaliser en neutralisant par de la triéthylamine le quart de l'acide fluorhydrique contenu dans le réactif de Olah (7b). Le rendement en fluoroamide 3b est alors de 85 %. L'introduction de la conjugaison entre l'atome d'azote et le groupe carbonyle a non seulement pour effet d'orienter l'ouverture du cycle sur le carbone formant le plus facilement un carbocation, mais aussi de faciliter la réaction puisque l'ouverture du cycle aziridine est quantitative au bout de 5 h alors que l'ouverture de 1a nécessitait 20 h de réaction. Des conditions de réaction encore plus douces peuvent être utilisées en employant un carbamate d'aziridine 1c (9a) : le fluoro-carbamate 3c est obtenu quantitativement en agitant 1c à température ambiante pendant 3 h.

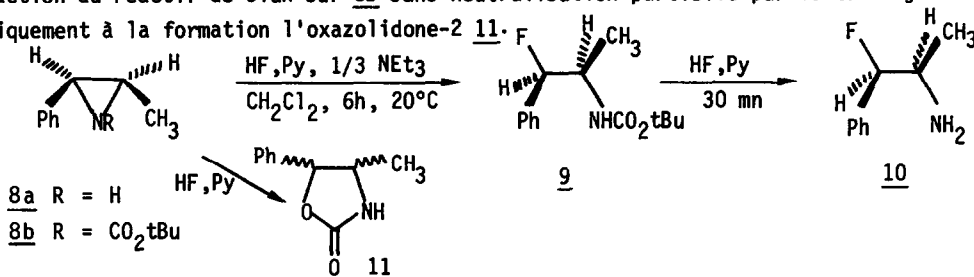
Nous avons voulu vérifier l'influence de cette activation sur d'autres aziridines. L'aziridine 5a a nécessité un chauffage de 1 h 30 à 80°C en présence d'acide fluorhydrique (1) ou de 5 h 30 à 50°C par action du réactif de Olah (2) pour former quantitativement les deux fluoroamines 6 et 7. Par contre, en utilisant l'aziridine activée 5b et le réactif de Olah



partiellement neutralisé par de la triéthylamine, la formation des fluorocarbamates est quantitative à 20°C en 1 h 30 (9b-c). Ces fluorocarbamates sont ensuite transformés quantitativement en fluoroamines 6 et 7 en 30 mn par action du réactif de Olah à 20°C.

La phényl-2-méthyl-3-aziridine cis 8a traitée dans les conditions de Guedj (2) (réactif de Olah, PhH, 5h, 20°C) fournit le fluoro-1-phényl-1-amino-2-propane 10 avec un rendement inférieur à 15 %. Par contre, son carbamate 8b (9b-c) traité par le réactif de Olah

partiellement neutralisé par la triéthylamine fournit à température ambiante et avec un rendement de 63 % le fluorocarbamate 9 qui est ensuite transformé quantitativement en fluoro-1 phényl-1 amino-2 propane thréo 10 par agitation en présence de réactif de Olah. Signalons que l'action du réactif de Olah sur 8b sans neutralisation partielle par la triéthylamine conduit uniquement à la formation l'oxazolidone-2 11.



En conclusion, la transformation des aziridines secondaires en leur carbamate permet d'une part de favoriser l'ouverture des aziridines suivant un processus ionique, donc d'orienter sélectivement l'attaque de l'ion fluorure, et d'autre part, d'augmenter de façon générale la réactivité des aziridines en permettant la réaction à température ambiante. Par ailleurs la neutralisation partielle du réactif de Olah évite la formation de composé de cyclisation intramolécule tels que 4 ou 11.

Caractéristiques spectrales des produits nouveaux

IR (CHCl_3), $\nu_{\text{cm}^{-1}}$; RMN ^1H (CDCl_3 , TMS), δ ppm ; RMN ^{19}F (CDCl_3 , CFCl_3), ϕ ppm ; masse m/e (%).

- Benzamido-2 fluoro-1 propane 2b : ν_{NH} 3450, ν_{CO} 1650 ; δ 1,3 (d, 3H, $J=7$ Hz) ; 4,1 et 4,85 (d, $J=48$ Hz), les autres signaux sont masqués par 3b ; ϕ 233,6 (sext., $J_{\text{HF}}=48$ Hz, $J_{\text{HF}}=24$ Hz) ; M^+ 181 (24), 161 (6), 105 (100).
- Benzamido-1 fluoro-2 propane 3b : ν_{NH} 3470, ν_{CO} 1650, δ 1,1 et 1,5 (d.d, 3H, $J_{\text{HF}}=24$ Hz, $J_{\text{HH}}=6$ Hz) ; 3,65 (m, 2H) ; 4,4 et 5,25 (d.m, 1H, $J \sim 50$ Hz) ; 7,1 (s, 1H) ; 7,5 à 7,9 (m, 5H) ; ϕ 179,47 (m) ; M^+ 181 (73), 161 (14), 105 (100).
- Phényl-1 méthyl-5 oxazoline-2 4 : ν_{CN} 1645, δ 1,32 (d, 3H, $J=6$ Hz) ; 3,28 à 4,25 (mult. de 8 signaux, partie AB d'un système ABX, 2H, $J_{\text{AB}}=14$ Hz) ; 4,40 à 4,95 (m, partie X d'un système ABX, 1H) ; 7,45 à 8 (m, 5H) ; M^+ 161 (76), 146 (21), 117 (100), 105 (24).
- N-(thréo fluoro-1 phényl-1 propyl)-2 carbamate de t-butyle 9 : ν_{NH} 3440, ν_{CO} 1690 à 1730, δ 1,1 (d, 3H, $J=7$ Hz) ; 1,25 (s, 9H) ; 3,7 à 4,6 (m, 1H) ; 4,85 (d, 1H) ; 5,05 et 5,80 (d.d, 1H, $J_{\text{HF}}=48$ Hz, $J_{\text{HH}}=4$ Hz) ; 7,4 (s, 5H) ; ϕ 191,55 (d.d, $J_{\text{HF}}=48$ Hz, $J_{\text{HF}}=15$ Hz) ; M^+ 253 (1), 206 (1), 160 (12), 144 (37), 57 (100).
- Fluoro-1 phényl-1 amino-2 propane thréo 10 : ν_{NH} 3380 ; δ 0,95 (d, 3H, $J=6$ Hz) ; 3,25 (m, 1H) ; 4,65 et 5,45 (d.d, 1H, $J_{\text{HF}}=48$ Hz, $J_{\text{HH}}=6$ Hz) ; 7,4 (s, 5H) ; ϕ 183 (d.d, $J_{\text{HF}}=48$ Hz, $J_{\text{HF}}=15$ Hz) ; M^+ 152 (7,5), 132 (16,5), 109 (100).
- Méthyl-4 phényl-5 oxazolidone-2 11 (mélange cis/trans 30/70) : ν_{NH} 3460, 3380, ν_{CO} 1740 à 1780 ; isomère cis : δ 0,75 (d, 3H, $J=6$ Hz) ; 4,2 (quint., 1H) ; 5,7 (d, 1H, $J=9$ Hz) ; 7,2 (s large, 1H) ; 7,45 (s, 5H) ; isomère trans : δ 1,30 (d, 3H, $J=6$ Hz) ; 3,8 (quint., 1H) ; 5,03 (d, 1H, $J=7$ Hz) ; 7,2 (s large, 1H) ; 7,45 (s, 5H) ; M^+ 177 (28), 155 (4), 131 (5), 107 (100), 91 (21).

Références et Notes

- (1) G. Alvernhe, E. Kozłowska-Gramsz, S Lacombe-Bar et A. Laurent, *Tetrahedron Letters*, 1978, 5203.
- (2) T.N. Wade et R. Guedj, *Tetrahedron Letters*, 1978, 3247.
- (3) A. Hassner et S.S. Burke, *Tetrahedron*, 1974, 30, 2613.
- (4) -G. Lamaty, A. Sivade, J. Wylde, M. Blanc et J.Y. Sanchez, à paraître.
-Thèses J.Y. Sanchez, 1972 et M. Blanc, 1976, Montpellier
- (5) 10 ml de réactif de Olah dans un erlen hermétiquement fermé et refroidi à -78°C . Ajouter à la seringue 0,02 mol d'aziridine. Agiter 2 h à -78°C . Ajouter 10 ml de benzène et adapter une circulation d'azote. Revenir à température ambiante. Chauffer 20 h à 70°C . Reprendre le brut dans 100 ml d'eau additionnée de quelques gouttes de phénolphtaléine. Dans un appareillage hermétiquement fermé, neutraliser lentement et à 0°C par une solution de soude à 40 %. Ajouter alors goutte à goutte 0,03 mol de PhCOCl en maintenant le pH basique par addition d'un léger excès de solution sodique. Agiter 2 h à 20°C . Les fluoroamides sont extraits de la phase aqueuse par 4 x 100 ml d'éther. Traitement habituel. Séparation par chromatographie sur colonne de silice. Le mélange des deux fluoroamides 2b et 3b est élué avec un mélange éther/éther de pétrole 30/70. Dosage par RMN ^{19}F .
- (6) S.P. Mac Manus et R.A. Hearn, *J. Org. Chem.*, 1976, 41, 1895.
- (7) Méthode générale de fluoration des dérivés aziridiniques .
 - a) par le réactif de Olah 0,005 mol de dérivé est ajouté par petites fractions et à 20°C dans 15 ml de réactif de Olah dilué dans 20 ml de THF. Agitation sous azote. Température et durée de réaction variables selon les produits. Neutralisation par une solution saturée de NaHCO_3 à 0°C . Extraction à l'éther. Traitement habituel.
 - b) par le réactif de Olah complexé au quart par la triéthylamine . 6 ml de NEt_3 en solution dans 10 ml de CH_2Cl_2 sont ajoutés lentement et à -78°C à 4,6 ml de réactif de Olah dilué dans 10 ml de CH_2Cl_2 (réaction violente). Agiter 10 mn. Additionner 0,005 mol de dérivé aziridinique dilué dans 15 ml de CH_2Cl_2 . Revenir à température ambiante. Agiter sous courant d'azote (durée et température de réaction variables). Même hydrolyse que précédemment.
- (8) *Organic Reaction*, J. Wiley and Sons, 1974, Vol. 21, p. 201.
- (9) Obtention des carbamates d'aziridine
 - a) Y. Iwakura et A. Mabeya, *J. Org. Chem.*, 1960, 25, 1118.
 - b) B.M. Pope, Y. Yamamoto et D.S. Tarbell, *Org. Syn.*, 1977, 57, 45
 - c) D.S. Tarbell, Y. Yamamoto et B.M. Pope, *U.S.*, 1972, 69, 730.

(Received in France 12 November 1979)