

## ACTION DE L'ACIDE FLUORHYDRIQUE SUR LES AZIRINES : SYNTHÈSE D' $\alpha$ -FLUOROCÉTONES ET DE DIFLUOROAMINES - ÉTUDE DE L'ORIENTATION DE LA RÉACTION

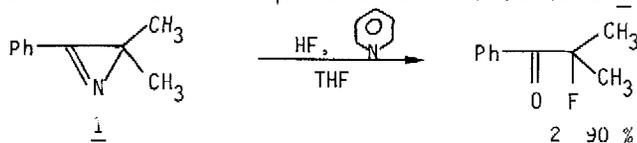
Gérard Alvernhe, Sylvie Lacombe et André Laurent

Laboratoire de Chimie Organique - ERA CNRS 611

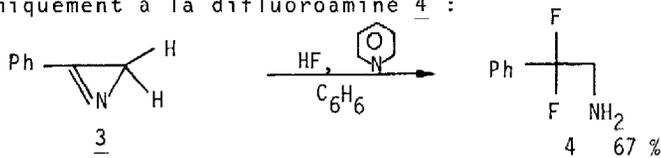
43, Bd du 11 Novembre 1918 69622 VILLEURBANNE CEDEX (France)

**Summary:** Addition of Olah's reagent in benzene or methylene chloride to azirines leads to the formation of difluoroamines or  $\alpha$ -fluoroketones. This reaction has been applied to the synthesis of 17  $\alpha$ -fluoropregnenolone. The formation of fluoroketone proceeds via a cationic intermediate. Yield is improved when using a more nucleophilic fluorinating reagent obtained by addition of triethylamine to Olah's reagent.

Dans une précédente publication (1), nous avons rapporté que la phényl-2 diméthyl-3,3 azirine 1 traitée par le réactif de Olah (70 % HF, 30 % ) en solution dans le THF donne uniquement la fluorocétone 2



Par contre, Guedj a montré (2) que dans le benzène, la phényl-2 azirine 3 conduit uniquement à la difluoroamine 4 :



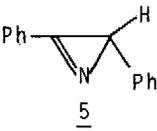
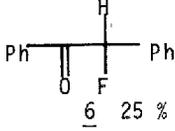
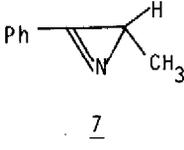
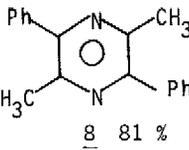
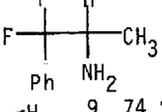
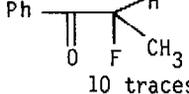
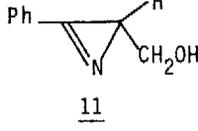
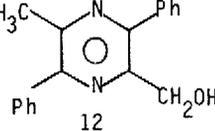
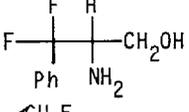
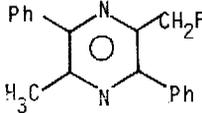
Nous avons entrepris l'étude des facteurs orientant cette réaction et nous rapportons ici nos résultats.

En premier lieu, nous avons mis en évidence le rôle du solvant sur le déroulement de la réaction (tableau I). On constate qu'avec le THF, solvant dans lequel le réactif de Olah est soluble, les rendements en produits fluorés sont médiocres : on n'isole que 25 % de la fluorocétone 6 et dans les autres cas, uniquement les produits de dimérisation (pyrazines 8 ou 12). Par contre, dans le benzène qui, en présence de réactif de Olah, forme un milieu hétérogène, on augmente considérablement les rendements en produits fluorés : les azirines 7 et 11 qui, dans le THF ne donnaient que les pyrazines 8 ou 12, fournissent les difluoroamines 9 et 13 avec des rendements respectifs de 74 % et 28 %.

Des résultats analogues sont obtenus lorsque la réaction est menée dans le chlorure de méthylène, dans lequel le réactif de Olah est insoluble : à partir de l'azirine 7, on obtient 23 % de pyrazine 8 et 47 % de difluoroamine 9. Dans tous les cas, on observe seulement des traces de fluorocétone 10.

Tableau I

Produits obtenus par action du réactif de Olah sur les azirines

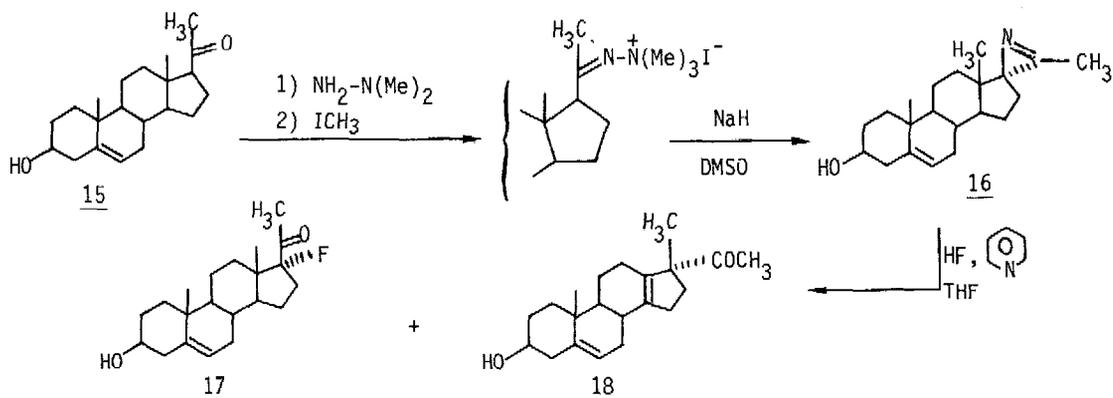
Azirine	Produits obtenus dans le THF	Produits obtenus dans le benzène
 <p><u>5</u></p>	 <p><u>6</u> 25 %</p>	<p><u>6</u> 93 %</p>
 <p><u>7</u></p>	 <p><u>8</u> 81 %</p>	 <p><u>8</u> 6 % + <u>9</u> 74 %</p> <p>+  <u>10</u> traces</p>
 <p><u>11</u></p>	 <p><u>12</u></p>	<p><u>12</u> 25 % +  <u>13</u> 28 %</p> <p>+  <u>14</u> 8 %</p>

Nous avons vérifié que dans le THF la difluoroamine 9 ne se transformait pas en pyrazine 8. Il semble donc que la difluoroamine ne se forme qu'en milieu hétérogène, tandis que les réactions de dimérisation sont favorisées en phase homogène.

Il faut remarquer que la pyrazine alcool' 12, obtenue par action du réactif de Olah dans le benzène sur l'azirine 11, ne se transforme pas, dans les conditions de la réaction, en pyrazine fluorée 14. Les deux pyrazines 12 et 14 sont donc vraisemblablement formées à partir d'un intermédiaire commun.

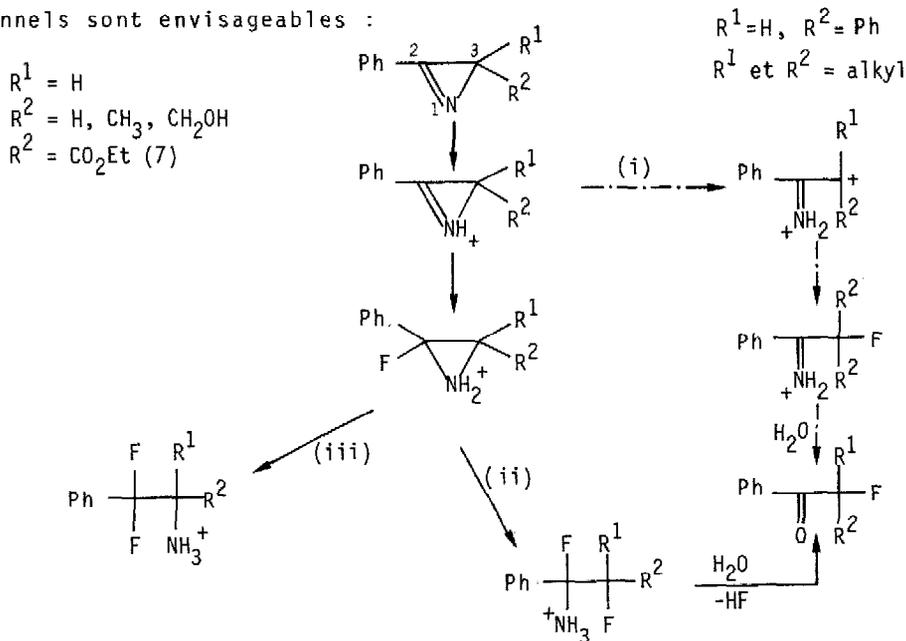
Nous avons voulu étendre la réaction d'ouverture des azirines à un dérivé stéroïdique, dans le but de préparer la fluorocétone correspondante. L'azirine 16, obtenue à partir de la prégnénolone 15 (3) et traitée par le réactif de Olah dans le THF fournit moins de 10 % de fluoro-17 $\alpha$ -prégnénolone 17 (4a). Le principal produit de la réaction provient de la migration du méthyle 18 en 17 et conduit à la cétone éthylénique 18 (4b).

La formation de l'hydroxy-3 $\beta$  cétone-20 méthyl-17 $\beta$  18-nor prégnadiène-5,13 18 résulte vraisemblablement de l'ouverture de l'azirine 16 avec formation d'un carbocation en 17. Pour favoriser la formation du fluorure 17, il faut donc utiliser un réactif plus nucléophile que le réactif de Olah donc contenant plus d'ions fluorures libres. Nous avons déjà mis au point un tel réactif



pour l'ouverture des aziridines (5) par neutralisation d'une partie de l'acide fluorhydrique contenu dans le réactif de Olah avec de la triéthylamine. Dans ces conditions (voir partie expérimentale) et en dissolvant le réactif fluorant ainsi formé dans le chlorure de méthylène, la fluoro-17  $\alpha$ -prégnénolone est isolée avec un rendement de 30 % (6).

La formation de fluorocétone à partir d'une azirine semble liée à la facilité d'obtention d'un intermédiaire cationique sur le C-3 de l'azirine (carbone benzylique secondaire de l'azirine 5 ou aliphatique tertiaire des azirines 1 et 16). Par contre, lorsque cet intermédiaire cationique se forme difficilement (carbone aliphatique primaire de 3 ou secondaire de 7 et 11), la réaction est orientée vers la formation de difluoroamine. Plusieurs schémas réactionnels sont envisageables :



#### Caractéristiques spectrales des produits nouveaux

IR (CHCl<sub>3</sub>),  $\nu$  cm<sup>-1</sup> ; RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS),  $\delta$  ppm ; RMN <sup>19</sup>F (CDCl<sub>3</sub>, CFC1<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm ; masse m/e (%).

- pyrazine 8 :  $\nu$  1395, 1435 ;  $\delta$  2,6 (s, 6H), 7,6 (m, 10H) ; M<sup>+</sup> 260 (81), 259 (100), 17 (46).

- difluoroamine 9 :  $\nu_{N-H}$  3395 ;  $\delta$  1 (d, 3H, J=7 Hz), 1,3 (s, 2H), 2,9 à 3,4 (m, 1H), 7,5 (s, 5H) ; 4 doublets à  $\phi$  106,32, 108,89, 112,64, 115,21 (spectre non du 1er ordre) ;  $M^+$  171 (3), 136 (29), 127 (100), 109 (27), 77 (73).
- pyrazine alcool 12 :  $\nu_{OH}$  3420 ;  $\delta$  2,7 (s, 3H), 4,2 (s. large, 1H), 4,85 (s, 2H), 7,65 (s, 10H) ;  $M^+$  276 (100), 275 (59), 247 (44), 115 (33), 77 (14).
- pyrazine fluorée 14 :  $\nu$  1400, 1450 ;  $\delta$  2,7 (d, J=2 Hz, 3H), 5,5 (d, J=48 Hz, 2H) ; 7,65 (m, 10H) ;  $\phi$  203,6 (t de q,  $J_{HF}=48$  Hz,  $J_{HF}=2$  Hz) ;  $M^+$  278 (100), 277 (91), 257 (15), 133 (41).
- difluoroamine alcool 13 :  $\nu_{NH}$  3400, 3340,  $\nu_{OH}$  3400 ;  $\delta$  2,8 (s, 2H échangé avec  $D_2O$ ), 3 à 4 (m, 4H), 7,6 (s, 5H) ; 4 doublets à  $\phi$  104,44, 107,06, 110,30, 112,94 (spectre non du 1er ordre) ;  $M^+$  156 (5), 136 (15), 109 (13), 60 (100).

#### Partie expérimentale

Nous ne décrivons la manipulation que sur l'azirine 7, des réactions identiques ont été effectuées sur 5 et 11.

- Action du réactif de Olah dans le THF : 30 ml de réactif de Olah dans 30 ml de THF à  $-20^\circ$ . Addition de 20 mmol d'azirine. Agitation 2 h à  $20^\circ$  sous courant d'azote. Hydrolyse sur une solution saturée de  $NaHCO_3$ . Extraction à l'éther. Purification de 8 par chromatographie sur colonne de silice (5 %  $Et_2O/95$  % E.P.).
- Action du réactif de Olah dans le benzène : 10 ml de réactif de Olah dans 30 ml de benzène à  $-20^\circ$ . Addition de 10 mmol d'azirine en solution dans 30 ml de benzène. Agitation 1 h à  $20^\circ$  sous courant d'azote. Hydrolyse sur l'eau puis sur une solution de  $NH_4OH$ . Extraction à l'éther. En milieu acide, on isole un mélange de 8 et de 10. Séparation par chromatographie sur colonne de silice : 8 (E.P.) et 10 (5 %  $Et_2O/95$  % E.P.). En milieu basique, on isole la difluoroamine 9 purifiée par chromatographie sur colonne de silice (30 %  $Et_2O/70$  % E.P.).
- Action du réactif de Olah partiellement neutralisé par  $NEt_3$  ( $R_3NH^+F^-$ , 1,3HF) sur l'azirine 16 : A 4,6 ml de réactif de Olah dans 5 ml de  $CH_2Cl_2$  à  $-78^\circ$ , on ajoute 8,8 ml de  $NEt_3$  dans 5 ml de  $CH_2Cl_2$ . Addition de 1,5 mmol d'azirine dans 10 ml de  $CH_2Cl_2$ . On porte à  $50^\circ$  et on agite 5 h sous courant d'azote. Hydrolyse sur de l'eau glacée puis sur  $NH_4OH$ . Extraction au chlorure de méthylène. Séparation des produits sur colonne de silice (15 %  $Et_2O/85$  % E.P.).

#### Références et notes

- (1) - G. ALVERNHE, E. KOZLOWSKA-GRAMSZ, S. LACOMBE-BAR et A. LAURENT, Tetrahedron Letters, 5203, 1978.
- (2) - N. WADE et R. GUEDJ, Tetrahedron Letters, 1978, 3247.
- (3) - F. MORROW, M.E. BUTLER et E.C.Y. HUANG, J. Org. Chem., 1965, 30, 579.
- (4) - Les données spectroscopiques et polarimétriques sont conformes à celles données par :
  - a) J. PATAKI et E.V. JENSEN, Steroids, 1976, 28, 437.
  - b) C. OUANNES, M. DVOLAITSKY et J. JACQUES, BuTT. Soc. chim. France, 1964, 776.
- (5) - G. ALVERNHE, S. LACOMBE et A. LAURENT, Tetrahedron Letters, sous presse.
- (6) - La réaction n'a pas pu être effectuée dans le benzène, le stéroïde n'étant pas soluble dans ce solvant.
- (7) - T. N. WADE et R. GUEDJ, Tetrahedron Letters, 1979, 3953.

(Received in France 23 January 1980)