

218. Recherches sur la formation et la transformation de dérivés organiques du fluor VII¹⁾

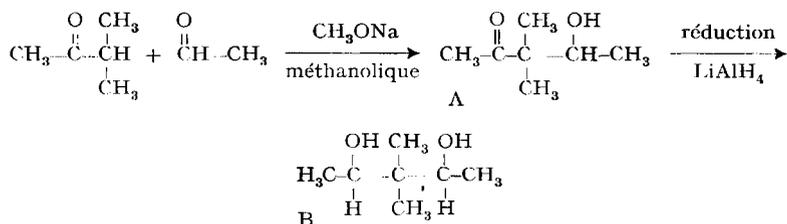
Nouveaux carbamates de diols fluorés ou non

par **Emile Cherbuliez, Br. Baehler, A. R. Sussmann et J. Rabinowitz**

(10 III 61)

Nous avons préparé des carbamates du diméthyl-2,2-propanediol-1,3 (produit commercial), du méthyl-2-propyl-2-propanediol-1,3 (préparé selon les indications de la littérature²⁾), du méthyl-2-(fluoro-3'-propyl)-2-propanediol-1,3 (que nous avons déjà décrit³⁾) et du diméthyl-3,3-pentanediol-2,4 (nouveau).

Nous avons obtenu le diméthyl-3,3-pentanediol-2,4 selon le schéma suivant:



La diméthyl-3,3-hydroxy-4-pentanone-2 (A) a été déjà préparée avec de très modestes rendements par addition de l'aldéhyde acétique à l'isopropyl-méthyl-cétone en présence soit de NaCN aqueux⁴⁾, soit de KOH méthanolique⁵⁾ 6). Nous avons obtenu de meilleurs résultats (rdt ~ 30%) en effectuant cette addition en présence de CH₃ONa méthanolique.

Diméthyl-3,3-hydroxy-4-pentanone-2 (A). Dans un ballon contenant 780 g (9,1 mole) de méthyl-isopropyl-cétone et 36 ml de CH₃ONa méthanolique 2N, on introduit petit à petit, et sous bonne agitation, un mélange équimoléculaire (2,28 moles de chaque) d'acétaldéhyde (100 g) et de méthyl-isopropyl-cétone (195 g). Pendant cette opération (2 h 30), on maintient la température au-dessous de 15°; l'addition terminée, on continue l'agitation encore pendant 0,5 h à la même température. Ensuite, on neutralise lentement le méthylate de Na par l'acide oxalique pulvérisé, jusqu'à précipitation brusque de l'oxalate de Na. On filtre, distille le méthanol, récupère l'excès de cétone (on utilise dans la réaction 5 moles de cétone pour 1 mole d'aldéhyde) sous vide peu poussé et fractionne le résidu sous vide poussé. La fraction principale (96 g; 33% par rapport à l'aldéhyde) distille à 65°/2,5 Torr et est constituée par la diméthyl-3,3-hydroxy-4-pentanone-2.

L'hydrogénation catalytique (Ni ou Ni platiné) du cétole en diol ne marche pas, comme l'a déjà constaté DUBOIS⁶⁾. Par contre, la réduction du cétole en diol se fait relativement facilement par LiAlH₄ en milieu éther anhydre.

¹⁾ VI^e communication, Helv. 44, 1169 (1961).

²⁾ H. L. YALE, E. J. PRIBYL, W. BRAKER, J. BERNSTEIN & W. A. LOTT, J. Amer. chem. Soc. 72, 3716 (1958).

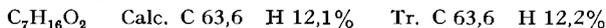
³⁾ E. CHERBULIEZ, Br. BAEHLER, A. R. SUSSMANN & J. RABINOWITZ, Helv. 43, 1132 (1960).

⁴⁾ J. ZALKIND, Ж 37, 486 (1905).

⁵⁾ A. T. NIELSEN & E. B. W. OVIST, J. Amer. chem. Soc. 76, 5165 (1954).

⁶⁾ J. DUBOIS, Bull. Soc. chim. France 1949, 66; Ann. chim. 6, 406 (1951).

Réduction du cétol A en diméthyl-3,3-pentane-2,4 (B). Dans un ballon contenant 7,7 g de LiAlH_4 suspendus dans 750 ml d'éther anhydre, on introduit lentement et sous bonne agitation, 96 g de diméthyl-3,3-hydroxy-4-pentanone-2 (A) dissous dans 750 ml d'éther anhydre, en réglant le débit de façon à obtenir un léger reflux. Ensuite, on chauffe à reflux, toujours sous agitation, 2 à 3 h. On laisse refroidir et abandonne ce mélange à temp. ordinaire, sous agitation, pendant 1 nuit. On ajoute alors lentement, sous agitation, en maintenant le ballon dans un bain d'eau glacée, 200 ml d'eau et acidifie ensuite par de l'acide chlorhydrique 2N. On sépare la phase organique, extrait encore 2 fois la phase aqueuse par 100 ml d'éther chaque fois. On mélange les phases étherées, sèche sur MgSO_4 , filtre et évapore l'éther. Le résidu est fractionné sous vide. Après une fraction de tête de 22,9 g allant de $36^\circ/7$ Torr à $66^\circ/2$ Torr et contenant principalement le cétol non transformé, on obtient 24,8 g (25,4% de la théorie) de diméthyl-3,3-pentane-2,4, Eb. $80\text{--}83^\circ/2$ Torr, $n_D^{20} = 1,450$, liquide incolore visqueux.



Les carbamates N, N-disubstitués, notamment N, N-diéthylques, ont été préparés par action du chlorure de diéthylcarbamoyle sur les diols correspondants, soit directement, soit en milieu chloroformique en présence d'une base tertiaire.

En modifiant légèrement la méthode de SEKERA⁷⁾, nous avons obtenu le *chlorure de diéthylcarbamoyle* avec un bon rendement, en travaillant à basse température (au lieu de reflux) pour éviter tout départ de phosgène.

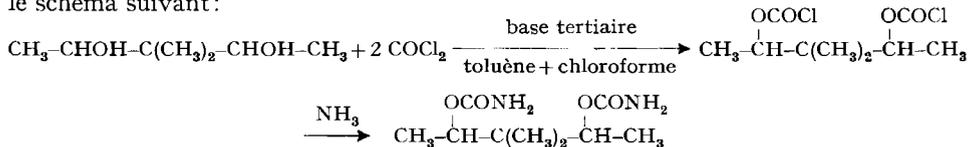
Dans un ballon contenant 500 g d'une solution à 50% de phosgène dans le toluène, et refroidi par un mélange de glace et d'eau, on introduit assez rapidement et sous bonne agitation une solution de 55 g (0,75 mole) de diéthylamine dans 250 ml de toluène, et maintient ce mélange pendant 1 h dans le bain froid. Après repos de 5 h à température ordinaire, on élimine le toluène sous pression réduite et fractionne le résidu (colonne de VIGREUX de 25 cm) sous vide. On obtient 90,5 g (0,67 mole) de chlorure de diéthylcarbamoyle, Eb. $68,5\text{--}69,5^\circ/11$ Torr. Rendement 89%.

Les *monocarbamates* sont obtenus par action de quantités équimoléculaires de chlorure de diéthylcarbamoyle et de diol, alors que pour obtenir les *dicarbamates* on utilise 2,2 moles de chlorure de N, N-diéthylcarbamoyle. Le mode opératoire est le suivant:

0,1 mole de diol et 0,22 mole de chlorure de diéthylcarbamoyle (0,1 mole lorsqu'on désire obtenir le dérivé monocarbamoylé) sont chauffés 30 à 50 h à $80\text{--}85^\circ$ (température du bain), soit tels quels, soit en milieu chloroformique, en présence de 0,20 mole de base tertiaire. Après refroidissement, on ajoute de l'eau et acidifie éventuellement par HCl 2N. La phase aqueuse est extraite par l'éther et les phases organiques réunies sont séchées sur sulfate de Mg anhydre. Après filtration, on chasse l'éther (et éventuellement le chloroforme) et fractionne le résidu (colonne VIGREUX de 15 cm) sous vide. Les rendements sont de l'ordre de 40 à 65%.

Les diols ainsi traités et les carbamates obtenus figurent dans le tableau I alors que les résultats analytiques sont consignés dans le tableau II.

Nous avons en plus préparé le *dicarbamate du diméthyl-3,3-pentane-2,4* selon le schéma suivant:



Dans un ballon contenant 44 ml d'une solution de phosgène à 20% dans le toluène, maintenue à une température inférieure à -5° , on ajoute lentement et sous bonne agitation une solution refroidie de 5,3 g (0,04 mole) de diméthyl-3,3-pentane-2,4 et de 15,2 g d'antipyrine (0,08 mole) dans 40 ml de chloroforme. Après addition de la totalité du diol, on abandonne le mélange à

⁷⁾ A. SEKERA, I. JACUBEE, J. KRAL & C. VRBA, Chem. Listy 46, 762 (1952).

Tableau I. *N, N, N*-Diéthylcarbamoylation simple ou double de quelques diols par le chlorure de *N, N*-diéthylcarbamoyle

Diol	Qté utilisée g (mole)	Chlorure de <i>N, N</i> -diéthyl- carbamoyle g (mole)	Solvant utilisé	Base tertiaire utilisée g (mole)	Produit obtenu (rdt %)
$\text{HOCH}_2\text{-C}(\text{CH}_3)_2\text{-CH}_2\text{OH}$. . .	5,2 (0,05)	6,78 (0,05)	—	pyridine 4,0 (0,05)	<i>N, N</i> -diéthylcarbamoyloxy-3-diméthyl-2,2- propanol-1 (43,5)
<i>idem</i>	5,2	6,78	—	—	<i>idem</i> (23)
$\text{HOCH}_2\text{-C}(\text{CH}_3)(\text{C}_3\text{H}_7)\text{-CH}_2\text{OH}$.	6,6 (0,05)	20,3 (0,15)	chloroforme 60 ml	pyridine 11,8 (0,15)	di-(<i>N, N</i> -diéthylcarbamoyloxy)-1,3-méthyl-2- propyl-2-propane (48,5)
$\text{HOCH}_2\text{-C}(\text{CH}_3)(\text{C}_3\text{H}_6\text{F})\text{-CH}_2\text{OH}$	3,75 (0,025)	7,5 (0,055)	chloroforme 30 ml + toluène 20 ml	antipyrine 9,5 (0,05)	di-(<i>N, N</i> -diéthylcarbamoyloxy)-1,3-méthyl-2- (fluoro-3-propyl)-2-propane (62,5)

Tableau II. *Analyses des N, N*-diéthylcarbamates obtenus selon le tableau I

Carbamate obtenu	Formule brute	Eb.	N _{calc} %	N _{tr} %	F _{calc} %	F _{tr} %	PM _{calc}	PM _{tr} *)
$\text{HOCH}_2\text{-C}(\text{CH}_3)_2\text{-CH}_2\text{-OCN}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$	$\text{C}_{10}\text{H}_{21}\text{O}_3\text{N}$	120–125°/3 Torr	6,9	6,7			203	
$(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{NCO-CH}_2\text{-C}(\text{CH}_3)(\text{C}_3\text{H}_7)\text{-CH}_2\text{-OCN}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$	$\text{C}_{17}\text{H}_{34}\text{O}_4\text{N}_2$	162–163°/2,5 Torr	8,5	8,4			330	328
$(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{NCO-CH}_2\text{-C}(\text{CH}_3)(\text{C}_3\text{H}_6\text{F})\text{-CH}_2\text{-OCN}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$	$\text{C}_{17}\text{H}_{33}\text{O}_4\text{N}_2\text{F}$	167–172°/2,5 Torr	8,1	8,1	5,5	5,3	348	

*) Le PM a été déterminé par dosage acidimétrique de la diéthylamine obtenue par hydrolyse alcaline du carbonate, selon BAEHLER & RABINOWITZ⁸⁾.

⁸⁾ BR. BAEHLER & J. RABINOWITZ, Pharm. Acta Helv. 35, 22 (1960).

température ordinaire pendant 1 nuit. On filtre le chlorhydrate d'antipyrine formé et fait barboter un courant de NH_3 dans le filtrat refroidit. On filtre le mélange de dicarbamate et de NH_4Cl formés, lave le précipité avec 100 ml d'eau glacée (pour dissoudre NH_4Cl) et recristallise le dicarbamate brut dans l'eau chaude. On obtient ainsi 5,0 g (57%) de dicarbamoyloxy-2,4-diméthyl-3,3-pentane que l'on recristallise dans de l'eau; F. 188-190°.

$\text{C}_9\text{H}_{18}\text{O}_4\text{N}_2$ (218) Calc. C 49,5 H 8,26 N 12,8% Tr. C 49,5 H 8,28 N 12,9%

Nous remercions vivement la CIBA SOCIÉTÉ ANONYME de l'appui qu'elle a bien voulu nous accorder.

SUMMARY

3,3-dimethylpentane-2,4-diol, a new diol, and its dicarbamate have been prepared. Some N,N-diethylcarbamates of diols have also been prepared from N,N-diethylcarbamoyl chloride and the corresponding diols.

Laboratoires de chimie organique et
pharmaceutique de l'Université de Genève

219. Quelques nouveaux esters du diéthylamino-1-fluoro-3-propanol-2¹⁾

par Emile Cherbuliez, A. Yazgi et J. Rabinowitz

(10 III 61)

Dans cette note, nous décrivons la préparation des esters monophényl- et diphenyl-acétiques, m-méthoxy- et p-éthoxy-benzoïques, ainsi que du diester succinique, du diéthylamino-1-fluoro-3-propanol-2 préparé par nous²⁾. On les obtient facilement en faisant réagir les chlorures des acides en question avec l'aminoalcool fluoré.

Nous avons préparé avec de bons rendements les chlorures des acides monophényl- et diphenyl-acétiques, m-méthoxy- et p-éthoxy-benzoïques par action du chlorure de thionyle sur ces acides. Quant au dichlorure de succinyle, on l'obtient aisément à l'aide du pentachlorure de phosphore.

Estérification (voir tableau). A 0,1 mole de chlorure d'acide contenue dans un ballon plongé dans de l'eau glacée, on ajoute petit à petit, sous agitation constante, 0,1 mole de diéthylamino-1-fluoro-3-propanol-2. Ensuite, on chauffe 1 nuit à 100° (température du bain). Après refroidissement, on reprend le mélange par un peu d'eau et ajoute la quantité calculée de NaOH pour mettre l'ester aminé en liberté. On extrait ce dernier aussi rapidement que possible en agitant la couche aqueuse 3 à 4 fois avec le demi-volume d'éther, et sèche les extraits étherés réunis sur MgSO_4 anhydre. La rapidité de l'extraction est importante en raison de l'hydrolyse relativement aisée du fluor ou de l'ester en milieu alcalin. Après séparation du sulfate de Mg, on évapore l'éther et fractionne le résidu sous vide. On obtient les esters avec un rendement de 60 à 85% (compte non tenu de l'aminoalcool récupéré).

Quant à l'ester succinique, le mode opératoire sans solvant fournit l'ester avec un mauvais rendement (32%); en milieu benzénique (anhydre), par contre, le rendement atteint 72%.

Nous remercions vivement la CIBA SOCIÉTÉ ANONYME de l'appui qu'elle a bien voulu nous accorder.

¹⁾ Cette note constitue la VIII^e communication sur la formation et la transformation des dérivés organiques du fluor; VII: Helv. 44, 1806 (1961).

²⁾ E. CHERBULIEZ, A. YAZGI & J. RABINOWITZ, Helv. 43, 1135 (1960); esters acétique, nicotique, p-aminobenzoïque et p-fluorobenzoïque voir *ibidem*, Helv. 43, 1155 (1960).