

Received: November 11, 1980

SYNTHESE ET PROPRIETES D'ETHERS β -MONOFLUORES

A. BAKLOUTI et M.M. CHAABOUNI

Laboratoire de Chimie Structurale Organique
Faculté des Sciences de Tunis (Tunisie)

SUMMARY

Two methods have been used for the synthesis of β -monofluorinated ethers. One is the methylation of α -fluorinated alcoholates obtained from corresponding 2-fluoroalcohols by action of NaH in T.H.F. The second method is the nucleophilic substitution of tosyl group by fluorine in 2-methoxy-tosylates. Spectral properties of these β -fluorinated ethers have been studied. Furthermore ^{19}F N.M.R. spectrum of the E 2-methoxyfluorocyclohexane has been investigated at low temperatures.

RESUME

La préparation d'une série d'éthers β -fluorés a été réalisée selon deux voies différentes : la première correspond à la méthylation par CH_3I d'un alcoolate α -fluoré obtenu par action de NaH dans le T.H.F. sur le fluoro-2-alcool correspondant. La seconde est due à l'action de KF dans le diéthylène glycol (D.E.G.) sur les méthoxy-2 tosylates. Les propriétés spectrales de ces éthers β -fluorés, très peu connus, sont étudiées. L'analyse, à basse température, du spectre R.M.N. du fluor du fluoro-2 méthoxycyclohexane de structure E a été réalisée.

INTRODUCTION

Les fluoro-2 alcools obtenus par l'action du fluorhydrate de triméthylamine sur les époxydes (1) sont transformés en fluoro-2 éthers par une réaction de méthylation. L'accès à ces fluoro-2 éthers peut être réalisé à partir des méthoxy-2 tosylates par action de KF. Dans un précédent travail (2) nous avons pu montrer que la réaction de substitution du groupement tosylé par F (en utilisant KF comme réactif) est facilitée en passant d'un tosylate simple

à son homologue α -fluoré . Dans le présent mémoire, les résultats relatifs à l'étude de la réactivité du fluorure de potassium sur les méthoxy-2 tosylates montrent que la présence de OCH_3 en α de OTs favorise également cette substitution ; par contre des essais effectués sur les dérivés tosylés α -halogénés (où l'halogène est différent de F) donnent dans la plupart des cas des réactions de condensation entre le dérivé tosylé et le solvant (E.G. ou D.E.G.).

La préparation et l'identification des éthers β -fluorés constituent la première partie ; la seconde partie est consacrée à l'étude des propriétés spectroscopiques de ces éthers.

RESULTATS ET DISCUSSION

I - Synthèse des éthers β -fluorés.

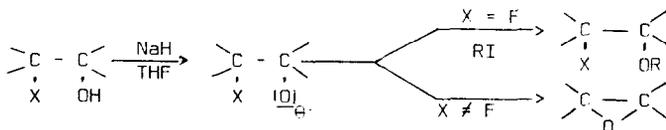
A - A partir des fluoro-2 alcools.

Les alcoolates alcalins se préparent aisément par action d'un hydrure métallique ou de l'amidure sur l'alcool pris en excès. Il a été montré que l'utilisation d'un solvant aprotique polaire à la place de l'alcool favorise pour ces alcoolates les réactions du type $\text{S}_\text{N}2$ (3).

Dans le T.H.F., l'action de NaH sur un alcool permet de préparer l'alcoolate correspondant ; dans un tel milieu :

- L'alcoolate réagit très facilement sur les espèces électrophiles (4).
- Les réactions d'élimination deviennent importantes à cause de l'augmentation du caractère basique de l'anion alcoolate (4).

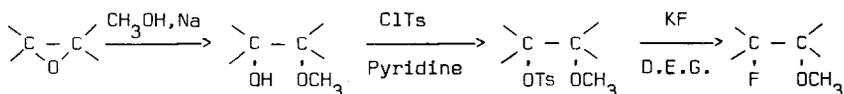
La solidité de la liaison C-F en milieu basique nous a incité à utiliser cette technique pour préparer les éthers β -fluorés à partir des fluoro-2 - alcools. En présence de CH_3I l'alcoolate α -fluoré préparé selon la méthode décrite ci-dessus donne exclusivement la réaction de substitution avec de très bons rendements. Nous arrivons ainsi à " piéger " les alcoolates α -fluorés alors qu'avec les autres halogènes l'alcoolate α -halogéné se transforme toujours en oxirane et empêche la réaction de substitution d'avoir lieu. C'est ainsi qu'avec le bromo-2 cyclohexanol nous observons uniquement la formation de l'époxy-cyclohexane en utilisant le même mode opératoire. La réaction peut être schématisée de la façon suivante :



Les rendements sont très satisfaisants, cela est dû au milieu (solvant aprotique polaire) qui solvate les cations alcalins et rend plus "libres" donc plus réactifs les anions alcoolates correspondants (3).

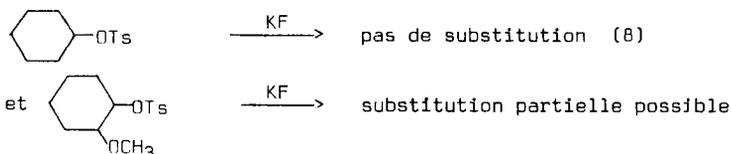
B - A partir des méthoxy-2 tosylates.

C'est à partir de la série de réactions suivantes :



que nous avons préparé les éthers β -fluorés.

L'action du méthanol en présence de méthylate en quantité catalytique sur les oxiranes conduit aux méthoxy-2 alcools(5,6). L'ouverture du pont époxydique est sélective et donne uniquement l'alcool secondaire dans le cas de l'époxypropane et de l'époxy-1,2 butane (6). Dans le cas de l'époxy-styrène seul l'alcool primaire se forme. Les méthoxy-2 tosylates sont obtenus par action du chlorure de paratoluène sulfonyle sur les méthoxy-2 alcools dans la pyridine (7). Ces méthoxy-2 tosylates réagissent sur KF pour donner une réaction de substitution de OTs par F. La présence de OCH_3 en α de OTs semble favoriser cette substitution puisque dans les mêmes conditions



Les produits d'élimination ont été décelés sous forme de traces et seul le méthoxy-1,tosyl-2 butane fournit 45 % de produit d'élimination ($\text{C}_2\text{H}_5 - \text{CH} = \text{CH} - \text{OCH}_3$).

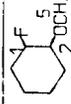
II - Caractérisation et identification des éthers β -fluorés :

Les identifications reposent essentiellement sur l'étude des spectres R.M.N. du proton et du fluor. La spectrométrie de masse nous a permis d'établir la masse moléculaire de la substance étudiée et par suite d'établir sa formule brute.

Les déplacements chimiques et les constantes de couplage des éthers β -fluorés sont groupés dans le tableau I.

Tableau I

Données R.M.N relatives aux fluoro-2 éthers.

Fluoro-2 éther	Déplacements chimiques en ppm						Constantes de couplage en Hz					
	F	H ₁	H ₂	H ₃	H ₄	H ₅	² J _{FH₁}	³ J _{FH₂}	³ J _{FH₃}	⁴ J _{FH₄}	³ J _{H₁H₂, ³J_{H₁H₃, ³J_{H₂H₃}}}	³ J _{H₁H₄, ³J_{H₂H₄}}
CH ₂ F-CH ₂ OCH ₃ 1 2 2 5	232,7					3,36	48(47,8)	29,5(29,8)				
CH ₃ -CHF-CH ₂ OCH ₃ 3 1 2 5	187,4	4,72	3,40	1,28		3,36	48,2(48,8)	(23,9)	23,5(23,9)		6,5	
CH ₃ -CH ₂ -CHF-CH ₂ OCH ₃ 3 3 2 1 2 5	195,3	4,53	3,47			3,33	49	23,5		4,5		
(CH ₃) ₂ CF-CH(OCH ₃)-CH ₃ 3 1 2 5 4	151,2				1,08	3,36		(8,6)	21,6(22)	0,5		6,1
(CH ₃) ₂ C(OCH ₃)-CHF-CH ₃ 4 3 2 5 1 3	189,9							(48,5)				
C ₆ H ₅ -CHF-CH ₂ OCH ₃ 6 5 2 5	191,1	5,48	3,59			3,34	49,5(49,3)					
C ₆ H ₅ -CH(OCH ₃)-CH ₂ F 6 5 2 5 1 2	228,5					3,30	(48,8)					
C ₆ H ₅ -CHF-CH(OCH ₃)-CH ₃ 1 2 5 3 4	196,9	5,23			1,13	3,23	48(47,3)	(17,1)		2	5,6	6,2
C ₆ H ₅ -CHF-CH(OCH ₃)-CH ₃ 1 2 5 3 4	190,7	5,23			0,92	3,39	48(46,9)	(14,6)		0,5	6,4	6,3
 (E)	188,2	4,30				3,41	51(52,2)					

() Valeurs déterminées à partir des spectres R.M.N du fluor. "E" : érythro "T" : thréo.

(a) Comparaison entre les données R.M.N. des fluoro-2 éthers et leurs homologues chlorés et tosylés :

Mis à part le signal du méthyle attaché à l'oxygène pour les éthers fluorés et les signaux du groupement tosyloxy des fluoro-2 tosylates. Les spectres R.M.N. des fluoro-2 éthers et leurs homologues tosylés et chlorés présentent la même allure. Les valeurs des constantes de couplage $^2J_{FH}$ des éthers β -fluorés varient entre 47 et 53 Hz conformément aux valeurs généralement admises, elles sont légèrement supérieures à celles observées pour les fluoro-2 tosylates (2) et les dérivés fluorés α -chlorés (11) correspondants. Les constantes de couplage $^3J_{FH}$ et $^3J_{HH}$ dépendent de l'angle dièdre projectif de NEWMANN (formé par les carbones oxygénés et fluorés) et dépendent aussi de l'électronégativité des substituants (9,10). La superposition de ces deux effets rend plus difficile l'étude du sens de variation de ces constantes de couplage en fonction de la nature du groupement en α par rapport à F (OTs, Cl ou OCH_3).

Les protons portés par les carbones oxygénés résonnent à des champs plus forts dans les éthers β -fluorés que ceux portés par les carbones tosylés et les carbones chlorés respectivement dans les dérivés fluorés α -tosylés et les dérivés fluorés α -chlorés. Ce déplacement des protons vers les champs forts est attendu ; il peut être rattaché à la différence d'électronégativité entre Cl et OTs d'une part et OCH_3 d'autre part. De même le fluor des éthers résonne à des champs plus forts que celui des dérivés chlorés et des dérivés tosylés homologues.

(b) Etude R.M.N. à basse température du fluoro-1, méthoxy-2 cyclohexane(E):

De nombreuses études conformationnelles par R.M.N. à basse température ont été effectuées sur des dérivés cyclohexaniques substitués (2,11,13,14). Dans le présent travail nous avons effectué l'étude sur le fluoro-1, méthoxy-2-cyclohexane obtenu à partir du fluoro-2 cyclohexanol de structure E.

A température ordinaire (fig. 1) on observe un doublet large qui se transforme en massif beaucoup plus large vers -40°C (fig. 2). A -60°C nous observons une séparation donnant deux signaux mal résolus et éloignés. A -90°C apparaît la structure fine de ces deux signaux (fig. 3).

L'évolution du spectre est le résultat de l'interconversion entre les deux formes chaises du produit étudié. A température ordinaire cette interconversion est très rapide ce qui fait que l'appareil R.M.N. ne peut détecter qu'un effet de moyenne. A plus basse température l'interconversion devient moins rapide mais pas suffisamment lente, d'où élargissement du spectre qui

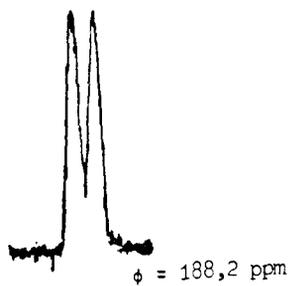


Fig. 1

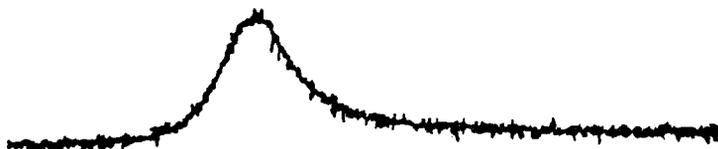


Fig. 2

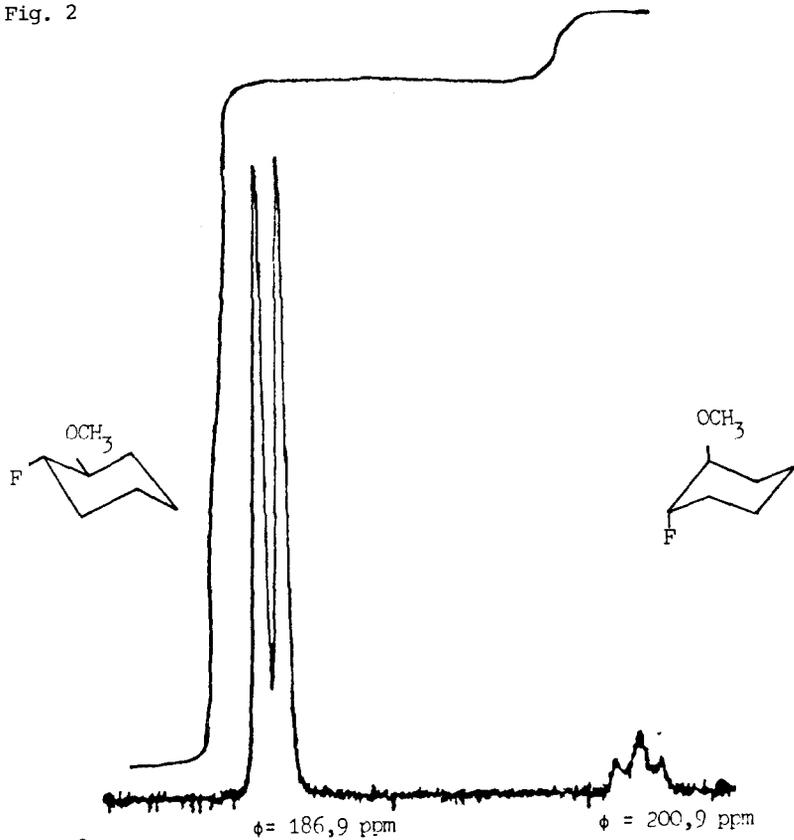


Fig. 3

R.M.N. du fluor à basses températures du fluoro-1, méthoxy-2 cyclohexane (E)
 Fig. 1, à 25°C; Fig. 2, à -40°C; Fig. 3, à -90°C.

devient maximum à la température de coalescence (vers - 40°C dans notre cas). A plus basse température - 90°C l'interconversion devient suffisamment lente pour permettre de détecter les signaux relatifs à chaque conformation.

Notons que cette étude a été effectuée à l'échelle 10 (étendue du spectre \approx 5000 Hz) par conséquent seuls les couplages forts ($^2J_{FH}$ et $^3J_{FC-CH}$ pour un angle dièdre $\overset{F}{\curvearrowright}C - C \overset{H}{\curvearrowleft} = 180^\circ$) sont observables. A $\phi = 186,9$ ppm nous observons un doublet qui ne peut être dû qu'au couplage $^2J_{FH}$ de la conformation à fluor équatorial. L'aspect de triplet à $\phi = 200,9$ ppm ne peut s'expliquer que pour une conformation à fluor obligatoirement axial couplé avec l'hydrogène en gem et un seul hydrogène en α axial ce qui implique un méthoxy en α' axial et une stéréoisomérie (E) pour le composé étudié.

L'étude R.M.N. du fluor à basse température permet d'accéder aussi à certaines valeurs thermodynamiques associées à l'équilibre entre les deux formes chaises. A - 90°C la courbe d'intégration (fig. 3) donne le rapport

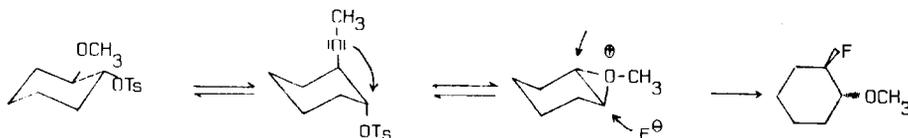
$$(F_{eq}) / (F_{ax}) = e^{-\frac{\Delta G}{RT}} = 9,76.$$

ΔG = différence d'enthalpie libre entre les deux conformations d'où

$\Delta G = - 0,83$ kcal/mole valeur très peu différente de celle obtenue pour chloro-1, fluoro-2 cyclohexane (E)(11). L'énergie d'activation E_a de l'interconversion $F_{eq} \rightleftharpoons F_{ax}$ est égale à 10,13 Kcal/mole cette valeur est déduite du temps de demi vie τ_c à la température de coalescence T_c en appliquant la formule d'EYRING :

$$K = k_{(BOLTZ)} \frac{T}{h} \cdot \frac{f^{\ddagger}}{f} e^{-\frac{E_a}{RT}}$$

Si maintenant nous envisageons la formation du fluoro-1, méthoxy-2 cyclohexane à partir du méthoxy-1, tosyl-2 cyclohexane (E) par action de KF nous devrions nous attendre, étant donné que le mécanisme de substitution de OTs par F est un mécanisme $SN_2(2,12)$, à une inversion de Walden conduisant au fluoro-1, méthoxy-2 cyclohexane (Z). Les données R.M.N. du fluor montrent qu'il y a un mélange constitué de 81 % d'isomère (E) et 19 % d'isomère (Z). Le pourcentage élevé en produit (E) est dû à l'assistance de l'atome d'oxygène du groupement méthoxy dans le départ de OTs.

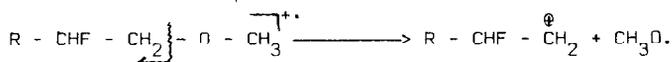


Dans l'espoir de synthétiser le fluoro-1, méthoxy-2 cyclohexane (Z) nous avons fait réagir le méthylate de sodium sur le fluoro-1, tosyl-2 cyclohexane(E) dans le méthanol. Le produit attendu ne se forme pas, par contre le méthoxy-2-cyclohexanol se forme. L'action de l'éthylate de sodium dans les mêmes conditions fournit l'éthoxy-2 cyclohexanol. Le mécanisme de formation de ces alcools α -alkoxylés n'est pas encore élucidé ; le passage par un pont époxydique semble être le seul moyen pour arriver à une explication.

(c) Spectrométrie de masse des éthers β -fluorés

L'étude des spectres de masse permet de dégager les trois données suivantes :

- Absence de pics provenant de la seule rupture de la liaison C-F et présence de ceux dus à la rupture de C-O conformément au mécanisme.



- Présence pour certains composés de pics de très faible intensité dus au départ de HF, mais présence dans tous les cas de pics d'intensité plus grande dus au départ de CH_3OH .

- Pour tous les spectres les pics les plus intenses proviennent de la rupture préalable de la liaison entre le carbone méthoxylé et le carbone fluoré.

PARTIE EXPERIMENTALE

Les spectres R.M.N. ont été enregistrés sur un appareil JEOL C-HL 60 avec le TMS comme référence interne et CCl_4 comme solvant pour les spectres du proton et le fréon comme solvant et référence interne pour les spectres du fluor.

En spectrométrie de masse nous avons utilisé un appareil HEWLETT-PACKARD couplé avec une chromatographie en phase gazeuse ce qui nous permet d'obtenir des spectres de masse de produits chromatographiquement purs.

Préparation des éthers β -fluorés

A partir des fluorhydrines : à une solution de 0,05 mole de fluorhydrine (1) et de 10,6g (0,075 M) de CH_3I dans 200 ml de THF anhydre, 1,8g (0,075 M) de NaH sont ajoutés par petites portions. (L'hydrure de sodium se trouve à 50 % dans l'huile de vaseline, il est donc préalablement lavé avec le benzène anhydre et filtré). La température du milieu réactionnel est maintenue à 80°C environ. Après 6 heures d'agitation le mélange réactionnel est filtré, le

résidu de NaI est lavé à l'éther ; le filtrat obtenu est alors concentré puis dilué par de l'éther et lavé à l'eau. Après séchage et évaporation du solvant le produit est distillé.

Mélange de fluoro-3, méthoxy-2, méthyl-3 butane et de fluoro-3, méthoxy-2, méthyl-2 butane dans les proportions 9/9.

P.Eb : 89 - 90°C / 760 mm Rdt : 52 %

- R.M.N. du ^{19}F Multiplet à 151,2 ppm (fluor tertiaire)
Multiplet à 189,9 ppm (fluor secondaire)

Fluoro-1, méthoxy-2, phényl-1 éthane: $\text{C}_6\text{H}_5\text{-CHF-CH}_2\text{OCH}_3$

P.Eb : 60°C / 1 mm Rdt : 71 %

- R.M.N. du ^1H Signaux à 3,59 ppm (2H) ; à 5,48 ppm (1H) ;
à 3,34 ppm (3H) ; à 7,3 ppm (5H).
- R.M.N. du ^{19}F Multiplet à 232,7 ppm
- Masse 154(34,5 ; M) ; 122(10,2 ; M- CH_3OH) ; 109(100 ; $\text{C}_6\text{H}_5\text{-CH}_2^{\text{+}}$) ;
103(10,3 ; C_8H_7) ; 91(13,2 ; C_7H_7) ; 77(13,9 ; C_6H_5) ;
51(12,5 ; C_4H_3) ; 45(73 ; $\text{C}_2\text{H}_5\text{O}$).

Mélange d'érythro et de thréo fluoro-1, méthoxy-2, phényl-1 propane dans les proportions 8/2.

P.Eb : 36°C / 0,15 mm Rdt : 65 %

- R.M.N. du ^{19}F Doublet dédoublé à 196,9 ppm (érythro) J = 47,3 Hz
J = 17,1 Hz
Doublet dédoublé à 190,7 ppm (thréo) J = 46,9 Hz
J = 14,6 Hz

Fluoro-1, méthoxy-2, cyclohexane (E).

P.Eb : 45°C / 20 mm Rdt : 82 %

- R.M.N. du ^1H Massif dédoublé (1H) à 4,3 ppm J = 51 Hz
Massif (1H) à 3,2 ppm
Massif (3H) à 3,41 ppm
Massif (10H) entre 2,3 et 1 ppm
- R.M.N. du ^{19}F Doublet à 188,2 ppm J = 52 Hz
- Masse 132(23,4 ; M) ; 100(6 ; M- CH_3OH) ; 85(9 ; $\text{C}_5\text{H}_9\text{O}$) ;
72(11,1 ; $\text{C}_4\text{H}_8\text{O}$) ; 71(100 ; $\text{C}_4\text{H}_7\text{O}$) ; 59(12 ; $\text{C}_3\text{H}_4\text{F}$) ;
58(20,7 ; $\text{C}_3\text{H}_6\text{O}$) ; 41(17,1 ; C_3H_5).

A partir des méthoxy-2 tosylates: 0,05 mole de méthoxy-2 tosylate, 0,1 mole de KF et 50 ml de diéthylène glycol sont placés dans un erlen rodé muni d'un réfrigérant et soumis à une agitation magnétique ; la température et la durée de la réaction varient selon la nature du méthoxy-2 tosylate de départ. Les composés ayant des points d'ébullition assez bas sont distillés directement à partir du mélange réactionnel ; les autres sont extraits par de l'éther, séchés et distillés après évaporation du solvant. Le tableau II groupe les données expérimentales des composés de cette série.

Tableau II

Données expérimentales d'une série d'éthers β -fluorés obtenus à partir des méthoxy-2 tosylates.

Ether β - fluoré	t°C	Durée	P.Eb	Rdt
$\text{CH}_2\text{F}-\text{CH}_2\text{OCH}_3$	100°	2 H	36°C / 760 mm	82 %
$\text{CH}_3-\text{CHF}-\text{CH}_2\text{OCH}_3$	110°	2 H	45°C / 760 mm	58 %
$\text{C}_2\text{H}_5-\text{CHF}-\text{CH}_2\text{OCH}_3$	110°	2 H	85°C / 760 mm	45 %
$\text{C}_6\text{H}_5-\text{CH}(\text{OCH}_3)-\text{CH}_2\text{F}$	120°	24 H	85°C / 20 mm	68 %
 (E)+(Z)	150°	2 H	45°C / 20 mm	25 %

Fluoro-1, méthoxy-2 éthane . $\text{CH}_2\text{F} - \text{CH}_2\text{OCH}_3$

- R.M.N. du ^1H Singulet (3H) à 3,36 ppm
Partie AA'BB' (4H) d'un système AA'BB'X
- R.M.N. du ^{19}F Partie X d'un système AA'BB'X à 232,7 ppm

Fluoro-2, méthoxy-1 propane (15) . $\text{CH}_3-\text{CHF}-\text{CH}_2\text{OCH}_3$

- R.M.N. du ^1H Doublet dédoublé (3H) à 1,28 ppm J = 23,5 Hz
- J = 6,5 Hz.
- Multiplet à 4,72 ppm (1H)
- Multiplet à 3,4 ppm (2H)
- Singulet (3H) à 3,36 ppm
- R.M.N. du ^{19}F Multiplet à 187,4 ppm

- 8 W.F.EDGEELL, L.PARTS, J. Amer. Chem.Soc., 77, (1955) 4899
- 9 R.E.GLICK et A.A.BOTHNER, J. Chem. Phys. 25, (1956) 382
- 10 R.J. ABRAHAM, L.CAVALLI et K.G.R. PACHLER, Mol. Phys. 11, (1966) 471.
- 11 A.BAKLOUTI, J. JULLIEN, Bull.Soc.Chim., (1968) 2929
- 12 S.WINSTEIN, D.DARWISCH, H.J. HOLNESS, J. Amer. Chem. Soc., 78, (1956) 2915.
- 13 F.A.BOVEY, E.M. ANDERSON, F.P. HOOD et R.L. KORNGAY J. Chem. Phys. 40. (1964) 3099.
- 14 J.D.ROBERTS, J. Amer. Chem. Soc., 89, (1967) 88
- 15 D.J.COSTA, N.E.BOUTIN et J.G.RIESS, Tetrahedron 30, (1974) 3793.