

Received: January 21, 1983; accepted: May 24, 1983

EFFET DE LA CONCENTRATION EN ACIDE FLUOROHYDRIQUE DANS LA PYRIDINE SUR LA STEREOSELECTIVITE DE LA FLUOROBROMATION DE CINNAMATES D'ETHYLE SUBSTITUES.

S. HAMMAN et C.G. BEGUIN

Laboratoire de Cinétique et Dynamique Moléculaires, CNRS 33, 735, Centre d'Etudes et de Recherches sur les Molécules Organisées, Université Scientifique et Médicale de Grenoble, 53 X, F-38041 Grenoble (France)

SUMMARY

Bromofluorination of six substituted ethylcinnamates (e.g. $YC_6H_4CX=CHCO_2Et$; $Y = X = H, E$ and Z isomers; $Y = mNO_2, X = H$; $Y = pOCH_3, X = H$; and $Y = H, X = Cl, E$ and Z isomers) with *N*-bromosuccinimide (NBS) in hydrogen fluoride-pyridine or hydrogen fluoride-tetrahydrofuran (several molar ratios), giving the Markovnikov-type regioselectivity has a stereoselectivity depending on several factors: the nature of the substituent (X or Y), the solvent (pyridine or THF) and mainly the hydrogen fluoride-solvent molar ratio. The variable importance of the complexation of the carbenium ion $YC_6H_4C^+XCHBrCO_2Et$ as a complex between the olefin and NBS-hydrogen fluoride can give an interpretation of the influence of these factors on stereoselectivity.

INTRODUCTION

La fluorobromation d'alcènes est une méthode douce pour introduire un fluor dans une molécule, la présence d'un halogène pouvant être utilisée pour introduire ultérieurement un autre groupement fonctionnel. De nombreuses synthèses de composés fluorohalogénés ont été décrites dans la littérature [1,2] mais les renseignements concernant le mécanisme de ces réactions sont peu nombreux [1,3,4]. La stéréospécificité de la réaction semble dépendre de la structure des substrats [3,5]. Le mécanisme de la réaction de fluorobromation des β méthyl styrènes a été étudiée par Zupan qui a mis en évidence le rôle du complexe acide fluorhydrique-*N*-bromosuccinimide (HF-NBS) sur la stéréosélectivité de la réaction [3]. Mais d'autres

facteurs, dont l'importance a été moins étudiée, peuvent intervenir : la polarité et la nature du solvant, l'effet de HF sur l'intermédiaire, la structure de l'oléfine et son influence sur l'importance de la charge dans l'intermédiaire.

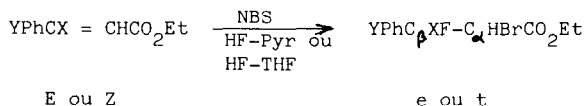
Pour mettre en évidence l'importance de ces facteurs nous avons étudié la fluorobromation de cinnamates d'éthyle substitués en β par un halogène ou sur le cycle par des groupements mNO_2 et $pOMe$, en utilisant des concentrations variables de HF dans la pyridine ou le THF.

RESULTATS

Les six cinnamates d'éthyle substitués sont : le méta-nitro cinnamate d'éthyle-(E), 1E, le cinnamate d'éthyle-(E), 2E, le para-méthoxy cinnamate d'éthyle-(E), 3E, le cinnamate d'éthyle-(2), 2Z, le β -chloro cinnamate d'éthyle-(Z), 4Z, et son isomère E, 4E.

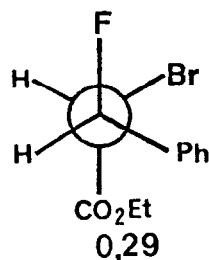
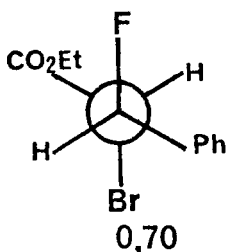
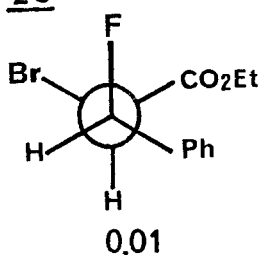
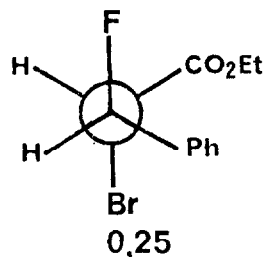
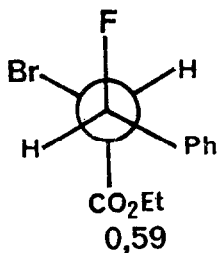
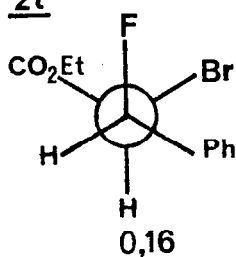
La numération des produits d'addition est précisée comme suit : l'addition trans sur les cinnamates d'éthyle substitués sur le cycle 1E, 2E, 3E (ou l'addition cis sur ces mêmes cinnamates Z) donne les bromo-2 fluoro-3 phényl substitué-3 propionate d'éthyle (2RS, 3SR) appelés encore érythro et notés respectivement 1e, 2e et 3e. L'addition trans sur ces mêmes cinnamates E donne les produits d'addition de configuration (2SR, 3SR) appelés encore thréo et notés respectivement 1t, 2t et 3t. L'addition trans sur 4Z (ou cis sur 4E) donne le bromo-2-chloro-3 fluoro-3 phényl-3 propionate d'éthyle (2RS, 3RS) appelé érythro et noté 4e. L'addition trans sur 4E (ou cis sur 4Z) donne le composé (2SR, 3RS) appelé thréo et noté 4t.

Les pourcentages d'addition trans dans les réactions de fluorobromation des cinnamates d'éthyle substitués avec la NBS dans HF-pyridine (HF-pyr) ou HF-THF à différentes concentrations en HF sont donnés dans le tableau 1. Ces valeurs sont mesurées par le pourcentage des isomères 1e, 2e, 3e, 2t, 4e et 4t par rapport aux composés de la réaction d'addition de "FBr" sur les alcènes 1E, 2E, 3E, 2Z, 4Z et 4E respectivement.



L'attribution des diastéréoisomères 1e, 2e, 3e, 2t et 3t se fait sans ambiguïté en examinant les constantes de couplage $^3J_{HH}$, $^3J_{HF}$ et $^3J_{CF}$ données dans le tableau 2. Qualitativement, l'observation de constantes de couplage relativement grandes $^3J_{HH}$ et $^3J_{CF}$ pour l'isomère 2t, est liée à une

conformation importante de ce composé avec les deux protons et le fluor et le groupe carboxyle antipériplanaires entre eux : il s'agit donc bien de la configuration thréo de 2t. D'une manière plus précise, en utilisant les valeurs des constantes de couplage $J(\text{HH})^{\text{g}(X,Y)}$ où X, Y désignent les groupes antipériplanaires des protons couplés par J^{g} , $J(\text{HH})^{\text{t}}$, $J(\text{H,F})^{\text{g}}$, $J(\text{H,F})^{\text{t}}$ pour les composés $\text{PhCHFCHBrCO}_2\text{Et}$ selon l'électronégativité des groupements F, Br, Ph et CO_2Et (6b), on trouve pour les populations des conformères des isomères 2e et 2t les valeurs suivantes :

2e2t

Ces valeurs sont cohérentes avec les résultats des $^3J(\text{CF})$, valeur importante pour 2t (10,1 Hz) et faible pour 2e (1,0 Hz), en relation avec les valeurs des constantes $J(\text{CF})^{\text{g}}$ et $J(\text{CF})^{\text{t}}$ (6c). Les valeurs des constantes $^3J_{\text{HH}}$, $^3J_{\text{HF}}$ et, quand elles ont pu être mesurées, de $^3J_{\text{CF}}$ pour 1e, 3e et 3t sont proches de celles des dérivés 2e et 2t non substitués, ce qui confirme les configurations dans la série.

L'attribution des diastéréoisomères 4e et 4g a été établie précédemment (6a) à partir des produits d'élimination d'acide chlorhydrique sur 4e et 4t donnant le même mélange chloro-2 fluoro-3 cinnamate d'éthyle E et Z de configuration connue (6a).

On constate un effet de substituant, de concentration de HF et de solvant sur la stéréosélectivité de la fluorobromation.

TABLEAU 1

Pourcentage d'addition *trans* dans HF-pyr. et HF-THF à différentes concentrations de HF, dans la pyridine et THF dans la réaction de fluorobromation de cinnamates d'éthyle substitués $YC_6H_4CX=CHCO_2Et$

X	Y	n°	nature du composé dosé	HF-pyr.		HF-THF		
				53 %	70 %	50 %	67 %	
H	(m)NO ₂	<u>1e</u>	<u>1e</u>	-	100	100	-	100
H	H	<u>2E</u>	<u>2e</u>	100	100	100	100	50
H	(p)OMe	<u>3E</u>	<u>3e</u>	100	50	-	50	-
H	H	<u>2Z</u>	<u>2t</u>	52	26	10	11	-
Cl	H	<u>4Z</u>	<u>4e</u>	75	75	-	-	(a)
Cl	H	<u>4E</u>	<u>4t</u>	45	40	-	-	(a)

(a) obtention de composés difluorés $\phi CF_2CHBrCO_2Et$.

TABLEAU 2

Constantes de couplage en Hz à travers 3 liaisons dans les produits d'addition de "F-Br" aux alcènes 1E, 2E, 3E et 2Z.

	<u>1e</u>	<u>2e</u>	<u>3e</u>	<u>2t</u>	<u>3t</u>
$^3J_{HH}$	9,2	9,55	9,7	8,35	-
$^3J_{HF}$	7,25	6,6	6,4	11,8	10,6
$^3J_{CF}$	1,8	1,0	-	10,1	-

a La réaction est non stéréospécifique pour les composés substitués en β par un halogène (4Z et 4E), par un groupement donneur d'électron sur le cycle (3E, pour l'oléfine Z (2Z) moins stable thermodynamiquement.

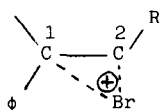
b La stéréosélectivité de la réaction croît lorsque la concentration en HF dans la pyridine diminue.

c A concentration en HF égale, la stéréosélectivité de la réaction est plus grande dans la pyridine que dans le THF. De plus, la réaction de 4Z et 4E dans HF-THF conduit à des composés difluorés.

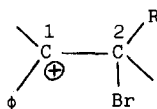
La réaction effectuée sur 2Z avec 0,5 équivalent de NBS dans HF-pyr 70% et HF-pyr 82% ne conduit qu'à 15% d'isomérisation contrairement à ce qui intervient sur le Z-1-phénylpropène [3].

DISCUSSION

La première étape de la réaction de la fluorobromation des alcènes est la formation d'un intermédiaire avec l'ion Br^+ qui, lorsqu'un des substituants est un phényle, est proche d'un ion bromonium A ou d'un carbocation B. Dans l'étape suivante, l'ion subit l'attaque d'un anion fluorure [1,3].

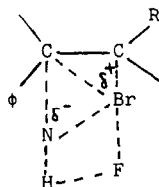


A



B

Cette réaction a été étudiée dans le cas de β alkylstyrènes [3]. Pour expliquer une réaction stéréospécifique pour les isomères E et non stéréospécifique pour les isomères Z tout en ayant un intermédiaire proche de A, Zupan et al. ont supposé la formation d'un complexe polarisé C entre la NBS et HF et l'oléfine



C

Cet ion bromonium complexé reste proche de la structure de l'oléfine et le caractère réversible de sa formation peut expliquer, d'après ces auteurs, l'isomérisation des oléfines Z et en conséquence le défaut de stéréospécificité de leur réaction d'addition.

1 Relation entre la stéréospécificité de la fluorobromation et la nature de l'oléfine

Les résultats suivants : i) isomérisation plus faible pour le cinnamate d'éthyle Z (2Z) (15%) que pour le Z- β -méthyl-styrène (60%) dans HF-pyr 70% avec 0,5 équivalent de NBS, ii) pourcentage d'addition trans nettement plus faible pour le Z-cinnamate d'éthyle (2Z) (26%) que pour le Z- β -méthyl-styrène (65%) dans HF-pyr 70%, iii) addition trans de 50% seulement pour 3 dans HF-pyr 70%, mettent en évidence des différences de comportements pour ces deux séries.

Ces différences dans la série des cinnamates d'éthyle et des méthylstyrènes peuvent être reliées à des différences de structure de l'intermédiaire produit dans la première étape de la réaction. Le caractère attracteur d'électrons du groupement CO_2Et , dans le cas du cinnamate d'éthyle, provoque une localisation de la charge sur C_1 plus importante que dans le cas des méthylstyrènes (caractère donneur d'électrons du groupement méthyle) [7]. L'intermédiaire (de même que l'état de transition qui y conduit) a une structure différente de celle de l'oléfine de départ et sa formation ne se ferait pas réversiblement. Une complexation importante pour 1a et 2E, par le réactif (NBS-HF) permet d'interpréter la stéréospécificité trans pour ces composés. Une rotation autour de la liaison C_1C_2 est cependant moins aisée pour le cas A que pour le cas B (seuls ou complexés) conduisant au rotamère le plus stable.

Cette description de la structure de l'intermédiaire de la première étape de l'addition sur les cinnamates d'éthyle permet d'interpréter les résultats (i) (retour à l'oléfine de départ défavorisé) et (ii) (rotation autour de C_1C_2 favorisé).

Lorsqu'un substituant OMe se trouve en para du cycle, la localisation de la charge est encore plus importante sur C_1 . On peut penser que dans ce cas la protection du carbocation par le complexe NBS-HF n'est plus efficace et le résultat (iii) provient d'une attaque bifaciale de l'anion fluorure (la rotation autour de la liaison C_1C_2 maintient le rotamère qui conduit à l'addition trans).

Pour les composés 4Z et 4E la stabilisation par l'effet mésomère du carbocation intermédiaire par Cl montre que deux phénomènes interviennent a) complexation du carbocation plus faible que pour 1E et 2E permettant en partie l'attaque bifaciale (addition trans prépondérante pour 4Z) et b) rotation autour de la liaison C_1C_2 conduisant au rotamère le plus stable et attaque en partie bifaciale.

2 Effet de la concentration de HF dans la pyridine

L'effet de la concentration de HF sur la stéréosélectivité de la réaction de fluorobromation n'est pas dû à une variation de la constante diélectrique, comme cela a été noté dans l'addition de Br_2 sur les Z- β -méthyl-styrènes. Dans cette réaction une augmentation de la constante diélectrique conduit à un pourcentage de composés proche du rapport de stabilité thermodynamique des oléfines de départ et a été interprété par une diminution de la barrière de rotation de l'intermédiaire [8]. Mais cet effet n'a lieu que pour de faibles valeurs de ϵ [du dioxanne ($\epsilon = 2$) au nitrobenzène ($\epsilon = 35$)].

Dans notre cas, l'effet de la concentration de HF peut être relié à une stabilisation de la charge positive du carbocation. Ceci,

- soit favorise la rotation autour de la liaison C_1C_2 dans l'intermédiaire complexé C, étape suivie d'une attaque en trans ;
- soit rend insuffisant l'effet de protection du complexe HF-NBS et rend possible une attaque bifaciale.

Nous avons déjà observé un tel effet de la concentration de HF dans la pyridine à propos de la régiosélectivité de la fluoration par déamination d' α -amino esters : à forte concentration en HF, le carbocation formé en α d'un CO_2Et se réarrange en un carbocation sur C_β [9].

3 Effet de solvant (Pyridine et THF)

Les effets dus au solvant peuvent être reliés à des associations différentes entre HF et le solvant. HF est plus sous forme liée dans la pyridine que dans le THF ; il peut donc moins contribuer à stabiliser la charge de l'intermédiaire et la réaction a un degré de stéréosélectivité plus grand. A forte concentration de HF dans THF on observe même une attaque bifaciale de HF sur l'intermédiaire de 1E. Ces associations entre HF et les solvants ont été mises en évidence par l'étude de la variation du déplacement chimique du fluor en fonction de la fraction molaire du mélange (tableau 3).

L'importante variation de déplacement chimique du fluor dans le domaine de concentration en HF utilisé (85% à 36%) de -192 à -168 ppm suggère une importante modification du milieu d'où une importante modification de la solvatation de l'intermédiaire de type carbocation entraînant des modifications de stéréospécificité.

Note : Nous avons numéroté 1 le carbone benzylique pour la clarté de la discussion, en effet, ce carbone est α dans les méthyl-styrènes et β dans les cinnamates d'éthyle et les α -amino-esters.

TABLEAU 3

Déplacement chimique du fluor dans HF en fonction de la fraction molaire en solvant et du pourcentage en poids de HF

Fraction molaire	% en poids de HF	$\Delta\phi$ (a)	
	0,05	83	-192
	0,24	44,5	-170,5
pyr	0,45	24	-165
	0,62	13	-167
	0,8	6	-170
	0,075	77	-192
	0,22	50	-189,5
THF	0,48	23	-192,5
	0,68	12	-194,2
	0,8	6,5	-194,5

(a) référence externe C_6F_6 ; $\Delta\phi_{CFCl_3} = \Delta\phi_{C_6F_6} - 163$.

CONCLUSION

Ces résultats mettent en évidence que l'intermédiaire intervenant dans la première étape de l'addition de NBS sur le E-cinnamate d'éthyle, dans HF-pyridine 70%, conduit à l'addition trans de "BrF". De faibles modifications de structure (isomérisation Z ou E, substitution sur le noyau benzénique) ou de solvant (pourcentage HF/solvant, pyridine ou THF) conduisent à des résultats différents. Il est suggéré que l'intermédiaire est proche d'un carbocation de type B complexé par NBS-HF. L'efficacité de la protection par NBS-HF est très sensible à la nature du carbocation. La diminution de l'influence de cette complexation se fait essentiellement par un effet de l'augmentation de la concentration de HF, stabilisant la charge dans l'intermédiaire, ce qui permet une rotation autour de la liaison C_1C_2 conduisant au rotamère le plus stable (phénomène intervenant avec les isomères Z). Dans ce cas on a une attaque trans sur le complexe réarrangé et dans le cas où le carbocation est stabilisé par la structure intervient une attaque bifaciale.

Le contrôle des différents facteurs influant sur l'intermédiaire permet d'accéder à des diastéréoisomères purs.

PARTIE EXPERIMENTALE

Les alcènes de départ sont des produits commerciaux sauf 2Z [10], 4Z et 4E [11] qui ont été préparées selon des méthodes décrites.

Les réactions de fluorobromation sont effectuées de la manière suivante: à un mélange de 25 ml de HF-pyr. ou HF-THF et de 25 ml d'éther éthylique dans un erlen en polyéthylène refroidi à -15° , on ajoute 0,03 mole de NBS puis 0,02 mole d'alcène. Les temps de contact à température ambiante dépendent du substrat et de la concentration en HF (36 h pour 1E, de 6 à 8h pour 1E, 2Z, 4Z et 4E, 4 h pour 3E). Le mélange réactionnel est versé dans de l'eau glacée, extrait à l'éther. La phase organique est neutralisée par une solution saturée de bicarbonate. Après lavage à l'eau et séchage, le solvant est évaporé. Les composés fluorobromés sont purifiés par distillation ou recristallisation. Tous les diastéréoisomères sont obtenus purs sauf 3e, 4e et 4t. 2t est obtenu seul en utilisant HF-pyr. 36%.

Le pourcentage des différents diastéréoisomères a été déterminé par RMN du ^{19}F . Les spectres RMN du ^1H et du ^{19}F ont été réalisés sur un appareil Bruker WP 100 dans CDCl_3 .

1e F 66° (recristallisation éther de pétrole/acétone 3:1) ; RMN ^1H $\delta_{\beta} = 5,9$ (d.d. $^3\text{J}_{\text{HH}} = 9,1$, $^2\text{J}_{\text{HF}} = 44,8$) ; $\delta_{\alpha} = 4,45$ (d.d. $^3\text{J}_{\text{HH}} = 9,3$, $^3\text{J}_{\text{HF}} = 7,3$) ; RMN ^{19}F $\Delta\phi = -165,5$ (d.d., $^3\text{J}_{\text{HF}} = 7,2$, $^2\text{J}_{\text{HF}} = 44,8$).

2e Eb 91° (0,4 mm) [12] ; RMN ^1H $\delta_{\beta} = 5,7$ (d.d., $^3\text{J}_{\text{HH}} = 9,75$, $^2\text{J}_{\text{HF}} = 45,7$) $\delta_{\alpha} = 4,4$ (d.d., $^3\text{J}_{\text{HH}} = 9,75$, $^3\text{J}_{\text{HF}} = 6,5$) ; RMN ^{19}F $\Delta\phi = -161,4$ (d.d., $^3\text{J}_{\text{HF}} = 6,6$, $^2\text{J}_{\text{HF}} = 46$).

2t Eb 67° (0,2 mm) ; RMN ^1H $\delta_{\beta} = 5,7$ (d.d., $^3\text{J}_{\text{HH}} = 8,3$, $^2\text{J}_{\text{HF}} = 45,9$) ; $\delta_{\alpha} = 4,5$ (d.d., $^3\text{J}_{\text{HH}} = 8,4$, $^3\text{J}_{\text{HF}} = 11,6$) ; RMN ^{19}F $\Delta\phi = 177,2$ (d.d., $^3\text{J}_{\text{HF}} = 11,8$, $^2\text{J}_{\text{HF}} = 46$).

3e(purification sur gel de silice : éther éthylique/benzène 1:1 ; composé instable) RMN ^1H $\delta_{\beta} = 5,7$ (d.d., $^3\text{J}_{\text{HH}} = 9,7$, $^2\text{J}_{\text{HF}} = 45,2$) ; $\delta_{\alpha} = 4,4$ (d.d., $^3\text{J}_{\text{HH}} = 9,7$, $^3\text{J}_{\text{HF}} = 6,4$) ; RMN ^{19}F $\Delta\phi = -159,6$ (d.d., $^3\text{J}_{\text{HF}} = 6,4$, $^2\text{J}_{\text{HF}} = 45,1$).

3t (en mélange avec 3e) RMN ^{19}F $\Delta\phi = -173,4$ (d.d., $^3\text{J}_{\text{HF}} = 10,6$, $^2\text{J}_{\text{HF}} = 46$).

4e et 4t Eb (mélange) 95° (0,06 mm), 5b RMN ^1H $\delta_{\beta} = 4,75$ (d., $^3\text{J}_{\text{HF}} = 18$) ; RMN ^{19}F $\Delta\phi = -117,3$ (d., $^3\text{J}_{\text{HF}} = 18$) ; 5c RMN ^1H $\delta_{\beta} = 4,65$ (d., $^3\text{J}_{\text{HF}} = 20$) ; RMN ^{19}F $\Delta\phi = -122,3$ (d., $^3\text{J}_{\text{HF}} = 20$).

REFERENCES

- 1 Organic reactions, vol. 21, J. Wiley and Sons, New York, 1974, p. 137.
- 2 G.A. Olah, N. Nojima et J. Kerekes, *Synthesis*, (1973) 780.
- 3 M. Zupan et A. Pollak, *J. Chem. Soc., Perkin I*, (1976) 971.
- 4 M. Zupan, *J. Fluorine Chem.*, 9 (1977) 177. .
- 5 A. Bowers, E. Denot et B. Becerra, *J. Amer. Chem. Soc.*, 82 (1960) 4007.
- 6 a) S. Hamman et C. Béguin, *J. Fluorine Chem.*, 13 (1979) 163 ; b) S. Hamman et C. Béguin, *Org. Magn. Rés.*, à paraître ; c) S. Hamman et C. Béguin, résultats non publiés.
- 7 J.E. Dubois et J.R. Chrétien, *J. Amer. Chem. Soc.*, 100 (1978) 3506.
- 8 J.H. Rolston et K. Yates, *J. Amer. Chem. Soc.*, 91 (1969) 1477.
- 9 S. Hamman et C. Béguin, *Tetrahedron Lett.*, 24 (1983) 57.
- 10 N. Takamura, T. Mizoguchi et S. Yamada, *Tetrahedron Lett.*, 43 (1973) 4267.
- 11 T.C. Sames, *J. Chem. Soc.*, (1911) 1623.
- 12 A.K. Bose, K.G. Das et P.T. Funke, *J. Org. Chem.*, 29 (1964) 1202.