

Received: November 16, 1983; accepted: February 23, 1984

SYNTHESE DE F-ALKYL-2 BENZOXAZOLES

J. GREINER, R. PASTOR et A. CAMBON

Laboratoire de Chimie Organique du Fluor, U.E.R.-I.M.S.P.,
Université de Nice, Parc Valrose F-06034 Nice-Cédex (France)

SUMMARY

N-(2-hydroxy phenyl) F-alkylamides obtained by the action of F-acyl chlorides with various substituted 2-aminophenols led by distillation over phosphoric anhydride to substituted 2-F-alkyl benzoxazoles. This method gave improved results compared with the existing processes in the literature. The results are discussed with respect to different structural characteristics such as the nature of the benzene substituents, the length of the F-alkyl chain, etc.

SOMMAIRE

Les N-(hydroxy-2 phenyl) F-alcanamides, préparés par action des chlorures de F-acide sur divers amino-2 phénols substitués, conduisent par distillation sur l'anhydride phosphorique aux F-alkyl-2 benzoxazoles substitués. Les résultats obtenus par la méthode que nous préconisons ont été optimisés comparativement à ceux des autres méthodes de la littérature. Ils sont discutés notamment en fonction des divers paramètres structuraux : nature du substituant porté par le noyau aromatique, longueur de la chaîne F-alkyle, etc...

INTRODUCTION

Les benzoxazoles entrent dans de nombreux domaines d'application aussi bien en phytopharmacie (herbicides, fongicides [1-3]), en pharmacologie (antiparasitaire, antipyrétique, analgésique [4-6]) qu'en utilisation industrielle (lubrifiants, antiplastifiants, stabilisateurs, anti-buée [7-12]). Cette importance n'a pas échappé au domaine des composés perfluorés; ainsi les benzoxazoles substitués en position 2 par un groupement partiellement ou totalement fluoré ont fait l'objet de nombreux travaux [13-17]. Différentes méthodes et réactifs ont été utilisés. Ainsi N. ISHIKAWA et Coll. ont synthétisé des benzoxazoles substitués par des groupements $\text{CF}_3\text{CHF}-$, $(\text{CF}_3)_2\text{CH}-$, $\text{CHClF}-$, C_2F_5- en partant de l'hexafluoropropène [15a], de l'octafluorométhyl-2 propène [15b], de l'hexafluoro époxy-1,2 propane [15c] et du chlorotrifluoroéthène [15d]. La condensation est réalisée sur l'amino-2 phénol.

Il existe par ailleurs deux méthodes ayant comme point de départ les acides perfluorés, matière première que nous voulions valoriser [18].

Malheureusement :

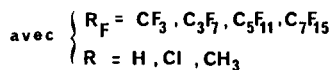
- soit elles donnent de faibles rendements : action de l'acide F-acétique sur l'amino-2 phénol [16] (7% par rapport à la quantité d'acide trifluoroacétique employé).
- soit elles occasionnent la préparation d'imidoesters perfluorés intermédiaires (méthode longue) [17].

C'est pourquoi, nous proposons comme point de départ pour la synthèse des benzoxazoles F-alkylés en 2 (chaîne F-alkyle linéaire $\text{C}_n\text{F}_{2n+1}$ $n = 1, 3, 5$ et 7) l'anhydride F-acétique et les chlorures de F-acide commerciaux ou directement accessibles avec d'excellents rendements à partir des F-acides [19,20].

RESULTATS

La synthèse se fait en trois étapes :

- préparation du chlorure de F-acide
- obtention des N-(hydroxy-2 phényl) F-alcanamides
- cyclisation thermique conduisant aux benzoxazoles



Cette voie de synthèse facile à mettre en oeuvre et conduisant à de bons rendements présente par rapport à la méthode utilisant les imidoesters perfluorés les avantages suivants :

- produits de départ commerciaux peu onéreux ou d'obtention facile.
- pas d'intervention de produits gazeux tels que les F-acétonitrile et F-propionitrile [20,21], intermédiaires dans la synthèse des imidoesters.
- diminution du nombre d'étapes (trois au lieu de cinq).
- obtention d'un rendement global comparable pour les deux F-alkyl-2 benzoxazoles connus, c'est à dire 13 et 14 [17].
- rendement satisfaisant, sauf exception, dans les autres cas (vide infra).

Aussi pensons-nous que cette méthode est une excellente alternative pour les groupements F-alkyles à faible et moyenne condensation en atome de carbone; par contre, celle mise au point par YAKUBOVICH [17a] est plus intéressante pour les chaînes perfluorées polymériques [13,14,17c].

Amides perfluoroalkylés intermédiaires

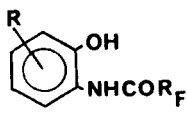
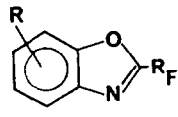
L'accès à ces dérivés (1 à 12) peut être réalisé de deux manières en employant soit l'anhydride soit le chlorure d'acide. Pour le premier terme de la série ($\text{R}_F = \text{CF}_3$), l'emploi de l'anhydride est plus commode que l'utilisation du chlorure d'acide gazeux [20]; pour les termes supérieurs, les chlorures d'acide liquides et moins onéreux ont été préférés.

Les caractéristiques physiques sont rassemblées dans le Tableau I; les amides ont été identifiés par les méthodes spectroscopiques habituelles (Cf. Tableau II : RMN ^1H , ^{19}F ; Cf. Partie Expérimentale: Spectrométrie de Masse).

TABLEAU I

Caractéristiques physiques des N-(hydroxy-2 phényl)

F-alcanamides et des F-alkyl-2 benzoxazoles

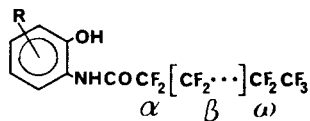
									
R _F	N°	R	Rdt	F° C	N°	R	Rdt	Eb° C/mmHg	F° C
CF ₃	<u>1</u>	H	40 ^b 80 ^a	166-166,5 (e)	<u>13</u>	H	71 ^c	100-1/730	
C ₃ F ₇	<u>2</u>		70	118,5-119,5 (f)	<u>14</u>		51 ^d	115-6/160	
C ₅ F ₁₁	<u>3</u>		84	134,5-135,5 (f)	<u>15</u>		60	120-1/70	
C ₇ F ₁₅	<u>4</u>		83	136,5-137,5 (f)	<u>16</u>		57	133-4/20	
CF ₃	<u>5</u>	5-Cl	82 ^a	220-222 (g)	<u>17</u>	5-Cl	72	197/760	28-28,5
C ₃ F ₇	<u>6</u>		73	136-137,5 (f)	<u>18</u>		68	122-4/160	
C ₅ F ₁₁	<u>7</u>		80	147-148 (g)	<u>19</u>		45	85/1	39-39,5
C ₇ F ₁₅	<u>8</u>		79	157,5-158 (h)	<u>20</u>		41	107/2	57,5-58,5
CF ₃	<u>9</u>	4-CH ₃	76 ^a	194-194,5 (g)	<u>21</u>	6-CH ₃	66	187/760	30-31
C ₃ F ₇	<u>10</u>		93	117-118 (f)	<u>22</u>		55	154/260	
C ₅ F ₁₁	<u>11</u>		93	131-131,5 (g)	<u>23</u>		25	75/3	
C ₇ F ₁₅	<u>12</u>		95	128-128,5 (g)	<u>24</u>		15	90/1	52,5-53,5

Tous les amides sont préparés à partir du chlorure de F-acide

sauf ^a avec l'anhydride F-acétique^b réf. (16, 22, 23); ^c réf. (16, 17); ^d réf. [17];solvant de recristallisation : ^e CCl₄, MeOH; ^f CCl₄;^g CCl₄, EtOH; ^h CHCl₃.

Tableau 11

Caractéristiques RMN du proton et du fluor des
N-(hydroxy-2 phényl) F-alcanamides.



R	R _F	¹ H				¹⁹ F				
		H(β)			NH ^b (t1)	4-CH ₃	CF ₂ α	CF ₂ β	CF ₂ ω	CF ₃
		H-6 ^a (md)	H-3 H-4 (m)	H-5						
H	CF ₃ <u>1</u>	8,03	7,11		9,00					-75,46
	C ₃ F ₇ <u>2</u>	8,01	7,10		9,35		-119,05 ^e (q)		-125,88 (s)	-80,44 ^e (t)
	C ₅ F ₁₁ <u>3</u>	8,04	7,18		9,46		-118,90	-122,28 (4F)	-125,91	-80,81
	C ₇ F ₁₅ <u>4</u>	8,00	7,12		9,11		-118,82	-121,19 -122,19 (6F)	-125,81	-80,84
5-Cl		H-6 (d) ^c	H-3 H-4 (s1)							
	CF ₃ <u>5</u>	8,11	7,18		9,77					-75,36
	C ₃ F ₇ <u>6</u>	8,09	7,20		9,30		-119,78 ^e (q)		-126,55 (s)	-80,53 ^e (t)
	C ₅ F ₁₁ <u>7</u>	8,12	7,20		9,34		-118,82	-122,12 (4F)	-125,89	-80,74
	C ₇ F ₁₅ <u>8</u>	8,13	7,20		9,50		-118,75	-121,07 -121,77 (6F)	-125,78	-80,70
4-CH ₃		H-6 ^d	H-5 ^d	H-3 (s,1)						
	CF ₃ <u>9</u>	7,79	6,81	6,89	9,24	2,34				-75,26
	C ₃ F ₇ <u>10</u>	7,84	6,85	6,94	9,09	2,35	-119,64 ^e (q)		-126,63 (s)	-80,56 ^e (t)
	C ₅ F ₁₁ <u>11</u>	7,90	6,86	6,97	9,10	2,35	-118,75	-122,19 (4F)	-125,92	-80,74
	C ₇ F ₁₅ <u>12</u>	7,87	6,85	6,92	9,17	2,35	-118,64	-121,64 -121,81 (6F)	-125,78	-80,74

Solvant : acétone-d₆ - tl=très large; s=singulet; sl=singulet élargi; t=triplet; q=quadruplet;
m=multiplet; md=multiplet de doublet;

^a doublet séparé par 7Hz ^b l'hydrogène de l'hydroxyle est indiscernable

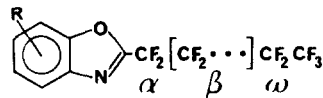
^c H-6 doublet couplage (J H6-H4 = 2Hz) ^d spectre AB (JH6-H5 = 8Hz) ^e 4J(F-F)=8,9Hz.

F-alkyl-2 benzoxazoles

Les N-(hydroxy-2 phényl) F-alcanamides sont intimement mélangés à l'anhydride phosphorique et chauffés; les benzoxazoles formés sont distillés du mélange. Après traitement éventuel et redistillation, les F-alkyl-2 benzoxazoles sont obtenus avec des rendements variables selon la substitution sur le noyau benzénique. Les rendements sont bons pour R=H et R=5-Cl. Par contre, ils sont plus décevants pour R=6-CH₃, surtout lorsque la longueur de la chaîne F-alkylée augmente (Cf. Tableau I). Nous avons reporté, dans le Tableau III, les caractéristiques RMN

Tableau III

Caractéristiques RMN du proton et du fluor
des F-alkyl-2 benzoxazoles.



R	R _F	¹ H				CH ₃	¹⁹ F				
		H (φ)					CF ₂ α	CF ₂ β	CF ₂ ω	CF ₃	
		H-4 (m)	H-5	H-6 (m)	H-7						
R = H	CF ₃ <u>13</u>	7,72		7,40							-68,10
	C ₃ F ₇ <u>14</u>	7,80		7,55		-114,13 ^a (q)			-126,85 (s)		-81,10 ^a (t)
	C ₅ F ₁₁ <u>15</u>	7,80		7,55		-113,76		-123,37(4F)	-127,11		-81,83
	C ₇ F ₁₅ <u>16</u>	7,92		7,57		-113,65	-122,58(6F)	-123,21	-126,73		-81,47
R = 3-Cl		H-4 ^c (dd)	H-7	H-6							
	CF ₃ <u>17</u>	7,86	7,60	7,54							-66,92
	C ₃ F ₇ <u>18</u>	7,91	7,63	7,54		-114,76 ^b (q)			-127,09 (s)		-81,39 ^b (t)
	C ₅ F ₁₁ <u>19</u>	7,90	7,62	7,53		-113,72	-122,90 (6F)	-123,07	-126,73		-81,37
	C ₇ F ₁₅ <u>20</u>	7,89	7,62	7,53		-113,76	-122,19 (4F)	-122,58 (4F)	-123,11	-126,66	-81,37
R = 6-CH ₃		H-4 ^d	H-5	H-7 (s, l)							
	CF ₃ <u>21</u>	7,72	7,28	7,42	2,52						-66,82
	C ₃ F ₇ <u>22</u>	7,78	7,32	7,48	2,54	-114,58 ^b (q)			-127,15 (s)		-80,98 ^b (t)
	C ₅ F ₁₁ <u>23</u>	7,76	7,30	7,47	2,54	-113,58		-123,11(4F)	-126,77		-81,40
	C ₇ F ₁₅ <u>24</u>	7,77	7,29	7,48	2,54	-113,54	-122,57	-122,65 (4F)	-123,22	-126,63	-81,40

Solvant : CCl₄ (13 à 16), CDCl₃ (composés 17 à 24). s=singulet; sl=singulet élargi; t=triplet; q=quadruplet; m=multiplet; dd=doublet de doublet-
^a ⁴J(F-F) = 9,5Hz ^b ⁴J(F-F) = 8,9Hz ^c ³JH6-H7 = 9Hz; ⁴J H4-H6 = 1,8Hz; ⁵J H4-H7 = 0,8Hz ^d H4, H5 système AB; ³J H4-H5 = 8,3Hz; H7 singulet élargi avec largeur à mi-hauteur 3Hz.

¹H et ¹⁹F. En IR (solvant CCl₄), il y a totale disparition des vibrations NH, OH et CO et apparition d'une vibration d'intensité moyenne à faible, à 1560cm⁻¹ attribuable à l'enchaînement N=C-O. Nous donnons dans la partie expérimentale les principaux fragments en spectrométrie de masse.

PARTIE EXPERIMENTALE

La pureté des produits a été vérifiée par chromatographie sur couche mince (gel de silice, éluant CH₂Cl₂ EtOH 24/1) (amides et benzoxazoles) et par chromatographie en phase vapeur

à l'aide d'un appareil Girdel 3000 à ionisation de flamme (benzoxazoles; colonnes 10% SE30 chrom. WHMDS 80/100 et Carbowax 20M gas chrom ODMCS 80/100).

Les points de fusion déterminés sur un appareil Buchi-Tottoli ne sont pas corrigés

Les spectres RMN ^1H (déplacement en ppm par rapport au TMS en référence interne) ont été enregistrés soit sur un appareil Varian EM 360 (composés 1 à 16), soit sur un appareil Bruker à 90 MHz (composés 17 à 24). Les spectres RMN ^{19}F (déplacement par rapport à CCl_3F en référence interne) ont été réalisés sur un appareil Jeol C-60HL à 56,4Mz (composés 1 à 4 et 13 à 16) ou sur un Bruker à 84,67MHz (composés 5 à 12 et 17 à 24).

Quant aux spectres de masse, ils ont été effectués en impact électronique à 70 eV sur un Ribermag R10-10.

Tous les composés ont fourni des résultats analytiques conformes aux formules moléculaires attendues.

Préparation des amides

Les chlorures de F-acide sont préparés selon la méthode de Tiers [19]: réaction d'échange entre le sel de sodium anhydre des acides perfluoroalcanoïques et le chlorure de p-toluènesulfonyle pour $\text{R}_\text{F}=\text{CF}_3$ et C_3F_7 et le chlorure de phthaloyle pour $\text{R}_\text{F}=\text{C}_5\text{F}_{11}$ et C_7F_{15} .

Méthode générale :

- Composés 1* à 12 (sauf 1,5 et 9)

A une quantité d'amine aromatique en solution dans la pyridine refroidie, on additionne sous atmosphère d'azote sec goutte à goutte une quantité équimoléculaire de chlorure de F-acide fraîchement préparé. Le mélange réactionnel est ensuite chauffé pendant 30mn à 40°C. La solution pyridinique est évaporée

* Dans le cas du composé 1 (également préparé par action de l'anhydride F-acétique), le chlorure de F-acétyle gazeux est mis à dégager au fur et à mesure de sa préparation dans la solution pyridinique.

sous pression réduite; après addition d'eau, le solide est essoré, lavé à l'eau et séché. Le solide récupéré est décoloré au noir de charbon et recristallisé.

- Cas des composés 1,5 et 9

Sous atmosphère d'azote, une quantité d'anhydride trifluoroacétique en solution dans l'éther anhydre est additionnée à froid à une quantité équimoléculaire d'amine dans l'éther. Après 30mn de reflux de l'éther, celui-ci est chassé sous vide. Le solide est lavé à l'eau, séché et recristallisé.

Principaux fragments en spectrométrie de masse : m/e (% en intensité relative).

1 : M⁺205(100); 187(7); 136(80); 108(73); 80(58); 69(64)

2 : M⁺305(57); 287(6); 168(8); 136(100); 108(35); 80(36); 69(22)

3 : M⁺405(21); 387(3); 168(15); 136(100); 108(44); 80(40);
69(29)

4 : M⁺505(8); 487(1); 168(5); 136(93); 108(29); 80(100); 69(19)

Préparation des benzoxazoles

L'amide est intimement mélangé à une quantité de P₂O₅ en excès (dans le rapport 1 à 1-4 en mole) dans un ballon surmonté d'une courte colonne de distillation. Le ballon, auquel est appliqué une pression réduite variable selon l'amide de départ, est plongé dans un bain métallique (alliage de Wood), préchauffé à 80°C. On augmente ensuite la température du mélange réactionnel jusqu'à 300°C. Le benzoxazole ainsi obtenu est ensuite traité comme suit :

A - redistillation du produit brut (composé 16 et 21).

B - le distillat repris à l'éther est lavé rapidement par une solution de soude 0,25N, lavé à l'eau puis séché. Le résidu est ensuite redistillé (composés 13 à 15 et 17).

C - même traitement que B, une solution aqueuse 0,5N de NaHCO₃ remplace la solution sodique (composés 18 à 20 et 22 à 24).

Pour chaque produit, nous donnons :

n° du composé; pression appliquée au montage; spectre de masse* : m/e (% en intensité relative).

13 : pression atmosphérique ; M⁺187(100), 168(8), 159(6), 137(17), 102(3), 92(12), 90(7), 69(14).

14 : pression atmosphérique ; M⁺287(52), 268(15), 168(100), 102(43), 92(2), 90(8), 69(13).

15 : 740mmHg; M⁺387(33), 368(14), 168(100), 102(30), 92(2), 90(6), 69(14).

16 : 240mmHg; M⁺487(19), 468(9), 168(100), 102(32), 92(1), 90(3), 60(6).

17 : 500mmHg; M⁺221(100), 202(13), 193(4), 171(21), 152(4), 136(4), 126(6), 124(12), 100(3), 98(41), 69(14).

18 : 20mmHg; M⁺321(93), 302(17), 202(100), 136(13), 124(7), 100(8), 98(6), 69(4).

19 : 20mmHg; M⁺421(60), 402(14), 202(100), 136(16), 124(7), 100(11), 98(5), 69(9).

20 : 3mmHg; M⁺521(60), 502(19), 202(100), 136(14), 124(4), 100(7), 98(4), 69(8).

21 : 20mmHg; M⁺201(100), 200(67), 182(8), 150(4), 132(15), 69(17).

22 : 20mmHg; M⁺301(29), 300(3), 282(8), 182(100), 116(21), 103(8), 69(17).

23 : 1mmHg; M⁺401(81), 400(43), 382(24), 182(100), 116(7), 103(2), 69(3).

24 : 1mmHg; M⁺501(70), 500(56), 482(27), 182(100), 116(5), 103(1), 69(3).

BIBLIOGRAPHIE

- 1 H.SCHWARTZ, Brevet Neth.6.607 039(1966)
- 2 Monsanto Chemical Ltd., Brevet Brit.1.087 101 et 1.087 779 (1967)

* Pour les benzoxazoles chlorés 17 à 20, les intensités relatives indiquées sont celles correspondant à l'isotope ³⁵Cl.

- 3 G.HOLAN, Brevet U.S. 3 423 200(1969)
- 4 H.C.BROWN, Brevet Belg.614 236(1962)
- 5 T.Y.SHEN,C.P.DORN,J.P.LI,Brevet Ger.,2 145 203(1972)
- 6 T.Y.SHEN,J.P.LI, C.P.CONRAD,Brevet U.S.4 046 905(1977)
- 7 R.C.EVERS, Brevet US Appl. 401 000(1973)
- 8 R.C.EVERS,Polym.Prepr.Am.Chem.Soc.Div.Polym.Chem.15,685(1974)
- 9 U.PINTSHOVIUS,E.SCHNIZEL,G.ROESCH,Brevet Ger.2 750 947(1979)
- 10 R.C.EVERS,J.Polym.Sci.Polym.Chem.,16,2817(1978)
- 11 J.B.CHRISTIAN,Brevet US Appl.882.527(1978)
- 12 F.DERSCH,M.R.DE ANGELUS,Brevet Belg.624 463(1963)
- 13 R.C.EVERS,Brevet US Appl.710 088 et 710 089(1976)
- 14 C.D.BURTON,N.L.MADISON,Brevet US 3 560 438,3 564 003 et 3.565.908(1971)
- 15 a-N.ISHIKAWA,H.HARADA,Nippon Kagaku Kaishi,3,563(1973);Chem. Abs.,78,147873(1973)
b-H.HARADA,S.MIZUTAKI,S.HAYASHI,N.ISHIKAWA,J.Fluorine Chem.,12,211(1978)
c-N.ISHIKAWA,S.SASAKI,Bull.Chem.Soc.Japan,50,2164(1977)
d-A.TAKAOKA,K.IWAMOTO,T.KITAZUME,N.ISHIKAWA,J.Fluorine Chem.,14,421(1979)
- 16 P.F.JACKSON,K.J.MORGAN,A.M.TURNER,J.Chem.Soc.,Perkin II,1582(1972)
- 17 a-C.I.BRAZ, G.V.MYASNIKOVA, A.YA YAKUBOVICH, Khim.Geterotsikl.Soedin,1,147(1965); Chem.Abs.63,5622(1965)
b-C.I.BRAZ,G.V.MYASNIKOVA,A.YA.YAKUBOVICH,V.P.BAZOV,I.E.KAR-DASH,A.N.PRAVEDNIKOV,Khim.Geterotsikl.Soedin.2,215(1967);Chem. Abs.67,116836(1967)
c-E.J.SOLOSKI,G.J.MOORE,C.TAMBORSKI,J.Fluorine Chem.8,295(1976)
- 18 J.GREINER,R.PASTOR,A.CAMBON,J.Fluorine Chem.,18,185(1981)
- 19 G.V.D.TIERS,J.Org.Chem.,29,2028(1964)
- 20 a-R.E.BANKS 'Fluorocarbons and their derivatives',Chap.3, MacDonald,2^e edition,London,1970
b- A.M.LOVELACE,D.A.RAUSCH,W.POSTELNEK,'Aliphatic Fluorine Compounds',Reinhold Publishing Co, New York,1958
- 21 H.C.BROWN,C.R.WETZEL,J.Org.Chem.,30,3724(1965)
- 22 M.PAILER,W.J.HUEBSCH,Monatsch.,96,1541(1966)
- 23 M.J.SAXBY,Org.Mass Spectrometry,2,835(1969)