Received: May 17, 1989; accepted: July 23, 1989

SYNTHESE D'ETHERS GLYCIDIQUES & -FLUORES PAR CATALYSE EN TRANSFERT DE PHASE

M.M. CHAABOUNI et A. BAKLOUTI

Laboratoire de Chimie Structurale Organique, Faculté des Sciences de Tunis, Campus Universitaire 1060 Tunis (Tunisie)

SUMMARY

Using the phase transfer catalysis technique, a series of β -fluorinated glycidyl ethers has been prepared in good yields by action of epichlorohydrin on 2 - monofluorinated alcohols and 1 -F-alkyl 2 - fluoroethanols. All these new compounds have been characterized by ^{1}H and ^{19}F NMR and mass spectrometry.

RESUME

En utilisant la technique de la catalyse par transfert de phase, nous avons pu préparer avec de bons rendements une série d'éthers glycidiques β -fluorés par action de l'épichlorhydrine sur les monofluoro-2 alcools et les F-alkyl-1 fluoro-2 éthanols. Tous ces nouveaux composés ont été caractérisés par RMN du proton et du fluor et spectrométrie de masse.

INTRODUCTION

Les éthers glycidiques sont utilisés dans la préparation de médicaments pour le traitement des maladies cardiovasculaires $\left[\ 1\ \right]$. Deux méthodes de synthèse d'éthers glycidiques sont décrites dans la littérature :

- La première correspond à l'ouverture du cycle époxydique de l'épichlorhydrine par un alcool, en milieu acide [2], suivie par la cyclisation de la chlorhydrine formée en éther glycidique par action d'une base.
- La seconde a lieu en une seule étape par éthérification de l'épichlorhydrine en milieu basique $\begin{bmatrix} 3,4 \end{bmatrix}$.

La possibilité de modification des propriétés pharmacologiques de ces composés, par l'introduction d'un atome de fluor $\begin{bmatrix} 5 \end{bmatrix}$, explique l'intérêt

0022-1139/90/\$3.50

© Elsevier Sequoia/Printed in The Netherlands

que nous avons porté à la préparation de leurs homologues mono et polyfluorés. Nous avons ainsi réalisé la synthèse d'éthers glycidiques 3 -monofluorés ou α -F-alkylés par alkylation des alcools correspondants par l'épichlorhydrine (utilisé comme solvant) en présence de soude aqueuse (50 %) et d'hydrogénosulfate de tétrabutylammonium (TBAH) utilisé comme catalyseur.

RESULTATS

Les résultats de cette réaction d'alkylation par catalyse en transfert de phase [6] sont groupés dans le tableau 1. Dans un tel milieu (NaOH 50 %) les données connues et relatives à la solidité de la liaison C-F en milieu basique sont confirmées pour les fluoro-2 alcools. C'est ainsi que les alcoolates formés réagissent en présence de l'épichlorhydrine selon une réaction de substitution nucléophile intermoléculaire, et la formation d'époxyde selon un mécanisme $\mathrm{SN}_{2\mathrm{i}}$ n'a été observée qu'avec les alcools arylaliphatiques et cycliques avec des pourcentages de 10 et 15 % respectivement.

A partir des F-alkyl-1 fluoro-2 éthanols c'est également la substitution nucléophile intermoléculaire qui a lieu pour donner l'éther glycidique qui dans les conditions basiques de la réaction subit une déshydrofluoration.

$$R_{F}$$
 - CHOH - $CH_{2}F$ + $CH_{2}C1$ - CH_{2} -

Certains essais ont été réalisés sur des alcools monofluorés en présence de catalyseurs autres que le TBAH tels que le chlorure de benzyltriéthylammonium (TEBA) et le chlorure de méthyltrioctylammonium (Aliquat 336).

Avec ces catalyseurs la réaction devient plus lente et les rendements plus faibles. De plus la formation de produits secondaires est observée quand la durée de la réaction dépasse 24 heures. Ces produits secondaires, identifiés comme étant l'époxy-2,3 propanol et l'éther glycidique de structure CHC1=CH-CH₂-O-CH₂-CH-CH₂, résultent respectivement de l'hydrolyse de l'épichlorhydrine et de la condensation de deux molécules d'épichlorhydrine selon le mécanisme :

O'ailleurs en présence de NaOH 50 % et de catalyseur de transfert de phase, l'épichlorhydrine seule fournit au bout de 48 heures ces deux produits.

^b Catalyseur (Aliquat 336), température 40°C.

Préparation d'éthers glycidiques β-fluorés dans les conditions de la catalyse par transfert de phasa à 25°C (TBAH : 10 % en mole par rapport à l'alcool).

TABLEAU 1

Eb °C / torr	65/15	82/15	85/0,2	75/0,7	76/15	55/0,5	70/0,4
Rdt %	67	7.1	75 51 ^a	85 55 0	99	99	99
Ether glycidique	CH ₂ F-CH ₂ -0-CH ₂ -CH-CH ₂	(CH ₃ ,2°F-CH ₂ -0-CH ₂ -CH-CH ₂	C ₆ H ₅ -CHF-CH ₂ -0-CH ₂ -CH-CH ₂	c,F, trans	CH2 -CH2-CH2 CH2 -C-0-CH2 C F	CH ₂ = C-0-CH ₂ - CH-CH ₂ C-C - CH ₂ - CH ₂ C-CH ₂ C-C - C-C-C	CH ₂ =C-0-CH ₂ -CH-CH ₂
Epoxyde %	0	0	10 20 ^a	15 20p	0	o	0
Temps de Epoxyde %	4	O	24 48 a	24 _b	က	4.	O
Alcool	СН ₂ F-СН ₂ ОН	(CH ₃) ₂ CF-CH ₂ OH	С ₆ н ₅ -снF -сн ₂ он	F trans	С4 F g - СНОН-СН2 F	С _Б 13-СНОН-СН ₂ F	Св 1,7-СНОН-СН2

^a Catalyseur (TEBA), température 25°C.

IDENTIFICATION

Les éthers glycidiques obtenus ont été identifiés et caractérisés par spectroscopie IR. RMN du proton et du fluor et spectrométrie de masse.

En IR, on note la présence d'une bande d'absorption :

- vers 850 cm qui correspond au cycle époxydique.
- entre 1000 et 1100 cm $^{-1}$ qui correspond à $\nu_{\text{C-F}}$ dans le cas des éthers glycidiques monofluorés.
- entre 1100 et 1250 cm $^{-1}$ qui carrespond aux $\nu_{\text{C-F}}$ de la chaîne F-alkylée de l'éther glycidique vinylique.
- vers 1655 cm $^{-1}$ qui correspond à $v_{C=C}$ dans le cas de l'éther vinylique. En RMN du 1 H, le motif -CH $_{2}$ -CH-CH $_{0}$, présent dans tous les éthers synthé

tisés, représente deux systèmes ABX différents avec en commun la partie X. En spectrométrie de masse, l'étude des spectres permet de mettre en évidence l'existence :

- d'un cycle oxiranne qui donne les ruptures en $\alpha(m/z$ 43) et en $\beta(m/z$ 57) du cycle époxydique.
- d'un atome de fluor dans le cas des éthers monofluorés par la présence du fragment $(\text{M}^{^{\dagger}}\text{-HF})$.
- d'une chaîne F-alkylée dans le cas des éthers vinyliques par la présence des pics aux masses m/z 69 (\mathbb{CF}_3^+), $119(\mathbb{C}_2\mathbb{F}_5^+)$, $131(\mathbb{C}_3\mathbb{F}_5^+)$ et $169(\mathbb{C}_3\mathbb{F}_7^+)$.

PARTIE EXPERIMENTALE

Les spectres RMN du 1 H ont été réalisés sur un appareil Jeol C-HCl 60 (60 MHz) avec le TMS comme référence interne et CCl $_4$ comme solvant et les spectres RMN du 19 F sur un appareil Bruker WH 90 DS (84,67 MHz) avec CFCl $_3$ comme référence interne et CDCl $_3$ comme solvant. Les spectres IR ont été enregistrés sur un appareil Perkin - Elmer 681 dans CCl $_4$. Les spectres de masse ont été obtenus au moyen d'un appareil Hewlett-Packard (energie d'ionisation 70 eV). L'évolution des réactions est suivie par CPV sur un appareil Intersamat IGC 120 DFL à ionisation de flamme (colonne SE 30).

L'épichlorhydrine et le fluoro-2 éthanol sont des produits Fluka. Les monofluoro-2 alcools sont obtenus par action du fluorhydrate de triméthylamine sur les époxydes correspondants [7]. Les F-alkyl-1 fluoro-2 éthanols sont obtenus par action du fluorhydrate de diisopropylamine sur les F-alkyl époxydes [8].

Obtention des éthers glycidiques

Une expérience standard est conduite de la façon suivante : Dans un tricol de 250 ml équipé d'un réfrigérant, d'une ampoule à brome et d'un système d'agitation mécanique, contenant une solution de soude à 50 % formée de 20g (0,5 mole) de NaOH dans 20 ml d'eau, 20 ml d'épichlorhydrine et 4.10 $^{-3}$ mole de TBAH, sont ajoutés goutte à goutte à 0°C, 4.10 $^{-2}$ mole de (CH $_3$) $_2$ CF-CH $_2$ OH. Le mélange est ensuite agité à 25 °C durant 6 heures. En fin de réaction, le mélange est dilué dans 100 ml d'eau glacée puis extrait trois fois à l'éther. La phase organique est lavée à l'eau jusqu'à obtention d'un PH neutre puis séchée pendant une nuit sur Na $_2$ SO $_4$. L'éther et l'épichlorhydrine résiduelle sont évaporés et le produit pur est isolé par distillation.

RMN 1 H : 2,45 à 2,80 (partie AB d'un ABX, 2H, $_{a}$) ; 3,05(partie X d'un ABX, 1H, $_{b}$) ; 3,22 à 3,72 (partie AB d'un ABX, 2H, $_{c}$) ; 3,70 (dm, $_{c}$) $_{c}$ 1=23,2 Hz, 2H, $_{d}$ 1) ; 4,52 (dm, $_{d}$ 3=48,0 Hz, 2H, $_{d}$ 4).

RMN 19 F : - 223.8 (m).

Masse m/z (intensité) : 100 (2, M^{\uparrow} -HF) ; 77(15, $C_3^{}H_6^{}F0^{^{\downarrow}})$; 74 (14, $C_3^{}H_6^{}0_2^{^{\downarrow}})$; 57 (46, $C_3^{}H_5^{}0^{^{\downarrow}})$; 47 (100, $C_2^{}H_4^{}F^{^{\downarrow}})$; 45 (42, $C_2^{}H_5^{}0^{^{\downarrow}})$; 43 (51, $C_2^{}H_3^{}0^{^{\downarrow}})$.

RMN 1 H : 2,42 à 2,77 (partie AB d'un ABX, 2H, $_{\rm H_a}$) ; 3,06 (partie X d'un ABX 1H, $_{\rm H_b}$) ; 3,24 à 3,72 (partie AB d'un ABX, 2H, $_{\rm H_c}$) ; 3,44 (d, J=18,0 Hz, 2H, $_{\rm H_a}$) ; 1,32 (d, J=21,0 Hz), 6H, $_{\rm H_a}$).

RMN 19 F: - 145,3(m).

Masse : 128(37, M^+ -HF) ; 105 10, M^+ - C_2H_3O) ; 87 (20, M^+ - C_3H_6F) ; 75 (24, $C_4H_8F^+$) ; 74 (47, $C_3H_6O_2^+$) ; 73 (10, $C_3H_5O_2^+$) ; 61 (41, $C_3H_6F^+$) ; 59 (65, $C_3H_4F^+$) ; 57 (100, $C_3H_5O^+$) ; 55 (36, $C_4H_7^+$) ; 45 (64, $C_2H_5O^+$) ; 43 (37, $C_2H_3O^+$) ; 41 (41, $C_3H_5^+$).

RMN 1 H : 2,36 à 2,72 (partie AB d'un ABX, 2H, $_{a}$ H) ; 3,02 (partie X d'un ABX, 1H, $_{b}$ H $_{b}$ H ; 3,20 à 3,72 (partie AB d'un ABX, 2H, $_{c}$ H $_$

RMN 19 F : - 183,8 (m).

 $\text{Masse} \qquad : \ 176 \ (2, \ \text{M}^{^+}\text{-HF}) \ ; \ 123(28, \ \text{C}_8\text{H}_8\text{F}^{^+}) \ ; \ 122(100, \ \text{C}_8\text{H}_7\text{F}^{^+}) \ ; \ 109 \ (94, \ \text{C}_7\text{H}_6\text{F}^{^+}) \ ; \ 103 \ (31, \ \text{C}_8\text{H}_7^{^+}) \ ; \ 87 \ (35, \ \text{M}^{^+} - \ \text{C}_7\text{H}_6\text{F}) \ ; \ 83 \ (15, \ \text{C}_5\text{H}_4\text{F}^{^+}) \ ; \ 77 \ (28, \ \text{C}_6\text{H}_5^{^+}) \ ; \ 57 \ (76, \ \text{C}_3\text{H}_5\text{O}^{^+}) \ ; \ 51 \ (14, \ \text{C}_4\text{H}_3^{^+}) \ ; \ 45 \ (41, \ \text{C}_2\text{H}_5\text{O}^{^+}) \ ; \ 43 \ (11, \ \text{C}_2\text{H}_3\text{O}^{^+}) .$

RMN 1 H : 2,37 à 2,80 (partie AB d'un ABX, 2H, H_{a}) ; 3,0 (partie X d'un ABX, 1H, H_{b}) ; 3,22 à 3,82 (m, 3H, H_{c} et H_{d}) ; 4,35 (dm, J = 48,7 Hz, 1H, H_{b}) ; 1,0 à 2,04 (ma., 8H, $(CH_{2})_{a}$).

RMN 19 F: - 180,0 (dm, J = 49,0 Hz).

Masse : 154 (16, M^{+} -HF); 113 (47, M^{+} - $c_{3}H_{5}F$); 81 (54, $c_{6}H_{9}^{+}$); 59 (19, $c_{3}H_{4}F^{+}$); 57 (100, $c_{3}H_{5}O^{+}$); 55 (25, $c_{4}H_{7}^{-}$); 43 (9, $c_{2}H_{3}O^{+}$); 41 (37, $c_{3}H_{5}^{-+}$).

$$\omega$$
 β α H^2 CH^2 CH^2

RMN 1 H : 2,54 à 2,89 (partie AB d'un ABX, 2H, $_{a}$) ; 3,2 (partie X d'un ABX, 1H, $_{b}$) ; 3,64 à 4,21 (partie AB d'un ABX, 2H, $_{c}$) ; 4,62 à 4,97 (AB, $_{d}$) = 3,8 Hz, 2H, $_{d}$).

RMN 19 F : - 117,4 (2F, CF $_2$ $^{\alpha}$) ; - 124,1 (2F, CF $_2$ $^{\beta}$) ; - 127,1 (2F, CF $_2$ $^{\omega}$) ; - 81,8 (3F, CF $_3$).

Masse : 219 (10, $c_4^{}F_9^{}^{}^{}$); 169 (6, $c_3^{}F_7^{}^{}^{}$); 131 (7, $c_3^{}F_5^{}^{}^{}$); 119 (8, $c_2^{}F_5^{}^{}^{}$); 93 (23, $c_3^{}H_3^{}F_2^{}O^{}^{}$); 74 (26, $c_3^{}H_6^{}O_2^{}^{}^{}$); 73 (7, $c_3^{}H_5^{}O_2^{}^{}$); 69 (60, $c_3^{}H_5^{}^{}^{}$); 57 (100, $c_3^{}H_5^{}O^{}^{}$); 45 (18, $c_2^{}H_5^{}O^{}^{}$); 43 (25, $c_2^{}H_3^{}O^{}^{}$).

RMN 1 H : 2,55 à 2,9 (partie AB d'un ABX, 2H, $_{a}$) ; 3,22 (partie X d'un ABX, 1H, $_{b}$) ; 3,67 à 4,2 (partie AB d'un ABX, 2H, $_{c}$) ; 4,65 à 4,97 (AB, $_{d}$) = 3,8 Hz, 2H, $_{d}$).

RMN ¹⁹F: - 117,1 (2F, CF₂ α); - 122,6 (2F, CF₂ β); - 123,3 (4F, (CF₂)₂ γ); - 126,8 (2F, CF₂ ω); - 81,7 (3F, CF₃).

Masse : 169 (4, $C_3F_7^{\ \ \ \ }$) ; 131 (8, $C_3F_5^{\ \ \ \ }$) ; 119 (26, $C_2F_5^{\ \ \ \ }$) ; 99 (10, $M^* \sim C_6F_{13}^{\ \ \ \ }$) ; 93 (33, $C_3H_3F_2O^{\ \ \ \ }$) ; 74 (11, $C_3H_6O_2^{\ \ \ \ }$) ; 69 (64, $CF_3^{\ \ \ \ \ }$) ; 57 (100, $C_3H_5O^{\ \ \ \ \ }$) ; 45 (11, $C_2H_5O^{\ \ \ \ \ \ }$) ; 43 (16, $C_2H_3O^{\ \ \ \ \ \ \ \ }$).

RMN 1 H : 2,57 à 2,91 (partie AB d'un ABX, 2H, $_{a}$) ; 3,22 (partie X d'un ABX, 1H, $_{b}$) ; 3,66 à 4,22 (partie AB d'un ABX, 2H, $_{c}$) ; 4,62 à 4,97 (AB, $_{d}$) = 3,8 Hz, 2H, $_{d}$) .

RMN 19 F : - 117,2 (2F, CF₂ α) ; - 122,6 (6F, (CF₂)₃ β) ; - 123,0 (4F,(CF₂)₂ γ); - 126,9 (2F, CF₂ ω) ; - 81,8 (3F, CF₃).

Masse : 169 (8, $C_3F_7^{\dagger}$), 131 (10, $C_3F_5^{\dagger}$); 119 (20, $C_2F_5^{\dagger}$); 99 (6, M^{\dagger} — $C_8F_{17})$; 93 (22, $C_3H_3F_2O^{\dagger}$); 69 (46, CF_3^{\dagger}); 57 (100, $C_3H_5O^{\dagger}$);
43 (28, $C_2H_3O^{\dagger}$).

Eb : 90° C/15 torrs IR : $1640 \text{ cm}^{-1} (v_{C=C})$

RMN 1 H : 2,41 à 2,76 (partie AB d'un ABX, 2H, $_{a}$) ; 3,0 (partie X d'un ABX, 1H, $_{b}$) 3,16 à 3,81 (partie AB d'un ABX, 2H, $_{c}$) ; 4,0 (d, $_{c}$) = 4,5 Hz, 2H, $_{d}$) ; 5,75 à 6,45 (m, 2H, CHCl=CH-).

Masse : 113 (15, M^+ -C1) ; 93 (19, C_3H_4 C10 $^+$) ; 91 (76, C_3H_4 C10 $^+$) ; 77 (28, C_3H_4 C1 $^+$) ; 75 (100, C_3H_4 C1 $^+$) ; 73 (8, C_3H_5 0 $^+$) ; 58 (30, C_3H_6 0 $^+$) ; 57 (78, C_3H_5 0 $^+$) ; 45 (10, C_2H_5 0 $^+$) ; 44 (6, C_2H_4 0 $^+$) ; 43 (19, C_2H_3 0 $^+$).

REFERENCES

- 1 G.Mouzin, H. Cousse et P. Vilain, Eur. Pat. Appl., 37778 (1980), Chem. Abstr. 96(1982) 85566u.
 - G. Mouzin, H. Cousse et P. Vilain, Eur. Pat. Appl ., 37781 (1980), Chem. Abstr. 96 (1982) 68577f.
 - G. Mouzin, H. Cousse et J.P. Rieu, Eur. Pat. Appl ., 3777/ (1980), Chem. Abstr. 96 (1982) 85037x.
- V.M. Thuy, H. Petit et P. Maitt, Bull. Soc. Chim. Belg., 91 (1982) 261.
 M.V. Drugov, E.N. Brantsevich et V.A. Drach, Zh. Org. Khim., 20 (1984)
 1151.
- 3 H. Obase, Chem. Pharm. Bull., 26 (1978) 1443.
- 4 G. Mouzin, H. Cousse, J.P. Rieu et A. Duflos, Synthesis, (1983) 117.
 K. Urata, S. Yano, A. Kawanata, N. Takaishi et Y. Iranoto, J. Am. Oil.
 Chem. Soc., 65 (1988) 1299.
- 5 J.T. Welch, Tetrahedron, 43 (1987) 3123.
- 6 W.P. Weber et G.W. Gokel, Phase Transfer Catalysis in organic synthesis, Springer Verlag, (1977).
 - C.M. Starks et C. Liotta, Phase Transfer catalysis, Academic Press, (1978).
 - E.V. Dehmlow et S.S. Dehmlow, Phase transfer catalysis, Verlag Chemie, (1983).
- 7 A. Baklouti et J. Jullien, Bull. Soc. Chim. Fr., (1968) 2929.
- 8 M.M. Chaabouni et A. Baklouti, Bull. Soc. Chim. Fr., (1989) 549.