

Synthèse des isocyanates de 2-*F*-alkyléthyle

A. M. Jouani, F. Szönyi et A. Cambon

Laboratoire de Chimie Organique du Fluor, Université de Nice Sophia Antipolis, Parc Valrose, 06034 Nice Cedex (France)

(Reçu le 11 juin 1991; accepté le 15 novembre 1991)

Abstract

Isocyanates are extremely important compounds in organic synthesis but their preparation is not always easy. One of the most convenient methods uses the acids as intermediates. In the *F*-alkyl series it is sometimes difficult to obtain them. We have optimized an efficient synthetic route to 2-*F*-alkylethyl isocyanates.

Résumé

Les isocyanates sont des composés extrêmement importants en synthèse organique, mais leur préparation n'est pas toujours aisée. L'une des méthodes les plus courantes utilise comme intermédiaire les acides. En série *F*-alkylée, ils sont difficilement accessibles. Nous avons pu optimiser leur synthèse et de ce fait accéder facilement aux isocyanates de 2-*F*-alkyléthyle.

Introduction

Les iodures de 2-*F*-alkyléthyle sont l'une des matières premières les plus utilisées à l'heure actuelle dans le domaine de la synthèse des composés hautement fluorés.

Dans les travaux précédents nous avons développé un certain nombre de fonctionnalisations des iodures de 2-*F*-alkyléthyle avec succès [1–3] et, dans ce travail nous nous sommes intéressés à la préparation des isocyanates de 2-*F*-alkyléthyle. Ceux-ci devraient présenter un très grand intérêt notamment dans le domaine synthétique étant donné la très grande réactivité de leurs homologues hydrocarbonés.

Ces derniers sont généralement obtenus à l'échelle industrielle par l'action du phosgène sur les amines [4]:



D'autres méthodes sont cependant également utilisées, telle la décomposition thermique des azotures d'alcoyle encore appelée réarrangement de Curtius [5] ou celle des amides encore appelée réarrangement d'Hofmann [6].

On remarquera enfin la réaction de substitution des halogénures d'alkyle par les cyanates alcalins [7]. En série fluorée seuls le réarrangement de Curtius [8] et la réaction du phosgène sur les amines [9] ont été utilisés, mais à notre connaissance la littérature ne donne pas d'exemple d'isocyanates *F*-alkylés correspondant à la formule $R_F C_2 H_4 NCO$ avec $R_F = C_4 F_9$, $C_6 F_{13}$ ou $C_8 F_{17}$.

Dans ce travail nous avons écarté d'emblée la réaction de phosgénation des amines qui est souvent délicate à mettre en oeuvre au laboratoire en raison de la très grande toxicité du phosgène.

Partie expérimentale

Les spectres RMN 1H et ^{19}F ont été enregistrés sur un appareil Bruker Spectrospin WH-90DS (1H , 80 MHz; ^{19}F , 84,67 MHz), les spectres IR sur un spectromètre Leitz-Wetlar, modèle TTTG. Les spectres de masse ont été enregistrés sur un appareil Nermag-Ribermag R10-10B couplé à la chromatographie en phase gazeuse. Les analyses élémentaires ont été réalisées par les Laboratoires d'Analyses du CNRS. La pureté des produits a été contrôlée sur C.P.V Girdel (série 3000), colonne remplie OV1 (XE60, 60/80, 3 m, température injecteur=température détecteur=250 °C).

Préparation des acides 3-F-alkylpropanoïques: $R_F C_2 H_4 COOH$ (composés 1 à 3, Tableau 1)

Dans un réacteur de 1 l placé sous atmosphère d'azote, équipé d'une agitation magnétique, d'un réfrigérant et d'une ampoule à brome contenant 0,2 mol d'iodure ($R_F C_2 H_4 I$) en solution dans 100 ml d'éther éthylique anhydre, on introduit une quantité de 4,86 g de tournures de magnésium que l'on recouvre de 300 ml du même solvant.

On ajoute 10 ml environ de la solution d'iodure et on chauffe à 35 °C au bain marie. Lorsque la réaction est amorcée, le reste de la solution d'iodure est rajoutée lentement pendant 2 h à température ambiante. Après 2 h d'agitation, le réacteur est placé dans un bain d'eau froide (5–10 °C), et 10 g de neige carbonique sont introduits dans le réacteur par petites portions. Après 15 min d'agitation, on rajoute à la même température une solution d'acide sulfurique à 25% jusqu'à dissolution de l'excès de magnésium. On sépare ensuite la phase étherée, puis on extrait la phase aqueuse par deux fois 100 ml d'éther éthylique. Les phases étherées sont réunies puis lavées par trois fois 100 ml de lessive de soude à 25%. Les phases aqueuses alcalines sont chauffées à 100 °C pendant 10 min. Après retour à température ambiante, la solution alcaline est refroidie au bain de glace puis acidifiée fortement à l'acide sulfurique 50% jusqu'à apparition d'un précipité.

Ce dernier est recueilli sur buchner, lavé abondamment à l'eau puis séché sous vide. Les acides 3-*F*-alkylpropanoïques ($R_F C_2 H_4 COOH$) sont ainsi obtenus après recristallisation dans le toluène avec des rendements de l'ordre de 70% (cf. Tableau 1).

Nous donnons à titre d'exemple, les résultats analytiques obtenus pour le composé 1, viz. $C_4F_9C_2H_4COOH$. Infra-Rouge (film KBr): ν_{OH} , 3028; $\nu_{C=O}$ 1720; ν_{C-O} , 1132; ν_{C-F} , 1172–1273 cm^{-1} . RMN 1H ($CDCl_3$, TMS int.): δ 9,65 (s, 1H, COOH); 2,96–2,13 (m, 4H, $-CF_2-CH_2-CH_2$) ppm. RMN ^{19}F ($CDCl_3$, $CFCl_3$ int.): δ -115,0 (m, 2F, $CF_{2\omega}$); -125,1 (m, 2F, $CF_{2\beta}$); -126,6 (m, 2F, $CF_{2\omega}$); -81,5 (s, 3F, CF_3) ppm.

Préparation des chlorures de 3-F-alkylpropanoyle: $R_F C_2 H_4 COCl$ (composés 4 à 6, Tableau 2)

Dans un ballon équipé d'un réfrigérant et d'une agitation magnétique, on introduit 0,2 mol d'acide 3-F-alkylpropanoïque ($R_F C_2 H_4 COOH$) et 0,3 mol de pentachlorure de phosphore (PCl_5). Le mélange réactionnel solide est agité à température ambiante une 0,5 h pendant laquelle il se liquéfie. Après chauffage pendant 3 h à 110 °C, puis retour à température ambiante, le réfrigérant est remplacé par une colonne à distiller et l'oxychlorure de phosphore ($POCl_3$) est distillé à pression atmosphérique. Après retour à température ambiante, le système est placé sous pression réduite et les chlorures d'acide ($R_F C_2 H_4 COCl$) sont recueillis avec des rendements voisins de 90% (cf. Tableau 2).

Nous donnons à titre d'exemple, les résultats analytiques obtenus pour le composé 5, viz. $C_6F_{13}C_2H_4COCl$. Infra-Rouge (film KBr): $\nu_{C=O}$, 1795; ν_{C-F} , 1350–1100; ν_{C-Cl} , 703–660 cm^{-1} . RMN 1H ($CDCl_3$, TMS int.): δ 3,23 (t, 2H, $-CH_2COCl$); 2,91–2,15 (Tt, 2H, $-CF_2-CH_2-CH_2$) ppm; J_{H-H} = 5,7 Hz; 3J = 13,4 Hz. RMN ^{19}F ($CDCl_3$, $CFCl_3$ int.): δ 114,8 (m, 2F, $CF_{2\omega}$); 122,5 (m, 2F, $CF_{2\beta}$); 123,4 (m, 4F, $(CF_2)_{2\gamma}$); -126,7 (m, 2F, $CF_{2\omega}$); -81,6 (s, 3F, CF_3) ppm.

Préparation des isocyanates de 2-F-alkyléthyle: $R_F C_2 H_4 NCO$ (composés 7 à 9, Tableau 3)

Voie A: utilisation de l'azoture de triméthylsilane

Dans un réacteur placé sous atmosphère d'azote, équipé d'une agitation magnétique, d'un réfrigérant et d'une ampoule à brome contenant 0,02 mol d'azoture de triméthylsilane (Me_3SiN_3), on introduit 0,02 mol de chlorure d'acide ($R_F C_2 H_4 COCl$) fraîchement distillé.

Le réacteur est refroidi à 0 °C ($R_F = C_4F_9$), 5–10 °C ($R_F = C_6F_{13}$) ou 15–20 °C ($R_F = C_8F_{17}$), puis on additionne goutte à goutte l'azoture de triméthylsilane. Après 30 min d'agitation, on chauffe à 70–80 °C pendant 1 h. Lorsque la réaction est terminée (contrôle en CPV), on remplace le réfrigérant par une colonne de distillation équipée d'une garde remplie de $CaCl_2$ sec. Le chlorure de triméthylsilane est récupéré sous pression atmosphérique. Après retour à température ambiante le système est placé sous pression réduite et les isocyanates $R_F C_2 H_4 NCO$ sont récupérés avec des rendements voisins de 85% (cf. Tableau 3).

Voie B: utilisation de l'azoture de sodium

Dans un réacteur placé sous atmosphère d'azote, équipé d'une agitation magnétique, d'un réfrigérant et d'une ampoule à brome contenant 0,02 mol

de chlorure d'acide ($R_F C_2 H_4 COCl$) fraîchement distillé en solution dans 10 ml de toluène sec, on introduit 0,022 mol d'azoture de sodium (NaN_3) en suspension dans 40 ml du même solvant.

La solution de chlorure d'acide est alors ajoutée goutte à goutte à température ambiante. Après 1 h d'agitation, on chauffe à 70–80 °C pendant 2 h. Lorsque la réaction est terminée (contrôle en CPV), on rajoute 30 ml d'éther anhydre puis on filtre. Le filtrat est concentré sous vide et l'isocyanate $R_F C_2 H_4 NCO$ est distillé sous pression réduite. Les rendements sont voisins de 70% (cf. Tableau 3).

$C_4 F_9 C_2 H_4 NCO$ (isocyanate de 2-*F*-butyléthyle): Infra-Rouge (film KBr): ν_{NCO} , 2282; ν_{C-F} , 1358–1072 cm^{-1} . RMN 1H ($CDCl_3$, TMS int.): δ 3,63 (t, 2H, $-CH_2NCO$); 2,43 (Tt, 2H, $-CF_2-CH_2-CH_2$) ppm; $^3J_{H-H}=5,7$ Hz; $^3J_{H-F}=13,4$ Hz. RMN ^{19}F ($CDCl_3$, $CFCl_3$ int.): δ -115,1 (m, 2F, $CF_{2\alpha}$); -125,1 (m, 2F, $CF_{2\beta}$); -126,5 (m, 2F, $CF_{2\omega}$); -81,4 (s, 3F, CF_3) ppm. Spectrométrie de masse (70 eV) m/z (%): 289 (M^+ , 10,8); 70 (59,6); 69 (50,9); 57 (100); 56 (99,9). Analyse élémentaire: % mes(cal): C, 28,97 (29,08); H, 1,41 (1,39); F, 59,06 (59,14); N, 4,78 (4,84).

$C_6 F_{13} C_2 H_4 NCO$ (isocyanate de 2-*F*-hexyléthyle): Infra-Rouge (film KBr): ν_{NCO} , 2284; ν_{C-F} , 1356–1076 cm^{-1} . RMN 1H ($CDCl_3$, TMS int.): δ 3,68 (t, 2H, $-CH_2NCO$); 2,42 (Tt, 2H, $-CF_2-CH_2-CH_2$) ppm; $^3J_{H-H}=5,7$ Hz; $^3J_{H-F}=13,4$ Hz. RMN ^{19}F ($CDCl_3$, $CFCl_3$ int.): δ -114,9 (m, 2F, $CF_{2\alpha}$); -122,6 (m, 2F, $CF_{2\beta}$); 123,4 (m, 4F, $(CF_2)_{2\gamma}$); -126,8 (m, 2F, $CF_{2\omega}$); -81,5 (s, 3F, CF_3) ppm. Spectrométrie de masse (70 eV) m/z (%): 389 (M^+ , 33,1); 70 (18,3); 69 (15,4); 57 (64, 8); 56 (100). Analyse élémentaire: % mes (cal): C, 27,92 (27,78); H, 1,07 (1,04); F, 63,33 (63,47); N, 3,63 (3,60).

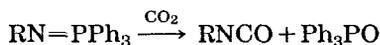
$C_8 F_{17} C_2 H_4 NCO$ (isocyanate de 2-*F*-octyléthyle): Infra-Rouge (film KBr): ν_{NCO} , 2278; ν_{C-F} , 1346–1029 cm^{-1} . RMN 1H ($CDCl_3$, TMS int.): δ 3,56 (t, 2H, $-CH_2NCO$); 2,40 (Tt, 2H, $-CF_2-CH_2-CH_2$) ppm; $^3J_{H-H}=5,7$ Hz; $^3J_{H-F}=13,4$ Hz. RMN ^{19}F ($CDCl_3$, $CFCl_3$ int.): δ -114,6 (m, 2F, $CF_{2\alpha}$); -122,5 (m, 2F, $CF_{2\beta}$); 123,8 (m, 8F, $(CF_2)_{4\gamma}$); -126,4 (m, 2F, $CF_{2\omega}$); -81,1 (s, 3F, CF_3) ppm. Spectrométrie de masse (70 eV) m/z (%): 489 (M^+ , 6,5); 70 (45); 69 (37); 57 (100); 56 (100). Analyse élémentaire: % mes (cal): C, 27,22 (27,01); H, 0,81 (0,82); F, 65,89 (66,03); N, 2,81 (2,86).

Résultats et discussion

Les résultats que nous avons obtenus en catalyse par transfert de phase avec des nucléophiles tels que les azotures ou les thiocyanates alcalins, les thiolates ou la thiourée [1] nous ont conduits dans un premier temps à tenter de faire réagir un cyanate alcalin sur les iodures de 2-*F*-alkyléthyle.

En catalyse par transfert de phase la réaction n'a pas lieu, et en milieu homogène les rendements sont extrêmement faibles (environ 5% en chromatographie en phase gazeuse).

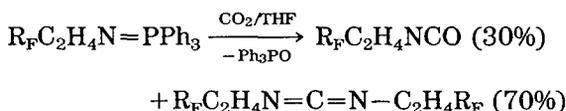
Dans un second temps, nous avons étudié une réaction particulière, conduisant habituellement aux isocyanates [10, 11]:



en utilisant un iminophosphorane de 2-*F*-alkyléthyle.

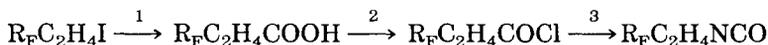
Ce type de réaction en présence de sulfure de carbone, au lieu de dioxyde de carbone, nous avait permis d'accéder dans un travail précédent aux isothiocyanates de 2-*F*-alkyléthyle [12, 13]. On observait alors parallèlement à la formation d'isothiocyanates, celle de petites quantités de carbodiimides (de l'ordre de 10 à 15% en chromatographie en phase gazeuse) lorsqu'on opérait dans le THF.

Ici l'action du dioxyde de carbone nous a conduit aux carbodiimides comme produit majoritaire (30% d'isocyanate/70% de carbodiimide en chromatographie en phase gazeuse):



Ces différents résultats nous ont amenés à étudier en série *F*-alkylée la synthèse des isocyanates selon Curtius.

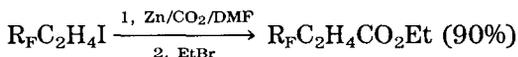
Cette voie, dans le cadre de la fonctionnalisation des iodures de 2-*F*-alkyléthyle comprend trois étapes:



La méthode la plus immédiate pour obtenir les acides 3-*F*-alkylpropanoïques à partir des iodures de 2-*F*-alkyléthyle est celle mettant en jeu un intermédiaire organomagnésien préparé in situ. Cependant, en série fluorée, elle conduit à des produits de dimérisation parallèlement à la formation d'acide [14]:



De meilleurs rendements sont obtenus en présence de zinc et sous pression dans un autoclave [15]:



Cependant le produit obtenu est un ester ce qui dans notre schéma réactionnel allonge la synthèse d'une étape supplémentaire.

Nous avons donc étudié la réaction de Grignard avec les iodures de 2-*F*-alkyléthyle, et nous avons réussi à éliminer la réaction parasite de dimérisation et à améliorer le rendement en acide obtenu.

Pour cela nous avons travaillé à une température maximale de 35 °C et nous avons utilisé de la neige carbonique au lieu de dioxyde de carbone gazeux dans l'étape de carboxylation du réactif de Grignard *F*-alkylé.

Les rendements obtenus, de même que les caractéristiques physiques des composés sont consignés dans le Tableau 1.

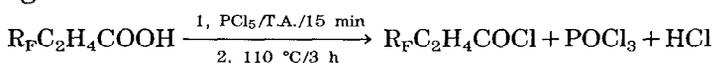
TABLEAU 1

No.	R _F C ₂ H ₄ COOH	Rdt. (%)	F (°C)
1	R _F = C ₄ F ₉	65	43-44
2	R _F = C ₆ F ₁₃	69	63-64
3	R _F = C ₈ F ₁₇	70	91-92

TABLEAU 2

No.	R _F C ₂ H ₄ COCl	Rdt. (%)	Eb (°C/mmHg)	Littérature
4	R _F = C ₄ F ₉	84	98-100/60	-
5	R _F = C ₆ F ₁₃	90	117-118/60	-
6	R _F = C ₈ F ₁₇	92	125-126/60	130/65 [16]

L'étape de la chloration des acides ne présente pas de problème particulier et s'effectue très bien en utilisant le pentachlorure de phosphore comme agent chlorant:

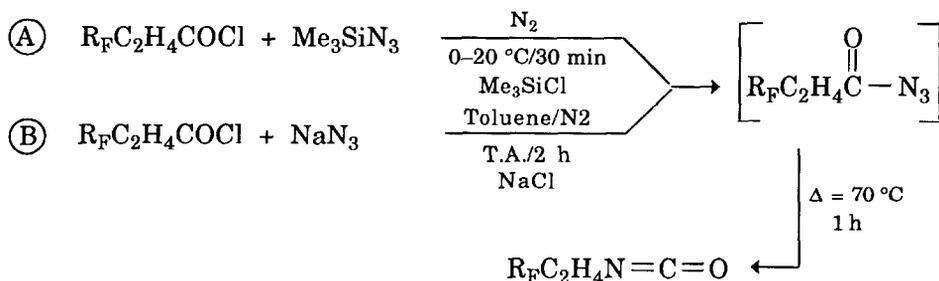


Les rendements ainsi que les caractéristiques physiques des composés obtenus sont consignés dans le Tableau 2.

Les chlorures d'acide obtenus nous ont conduits dans une troisième étape aux azotures d'alcyle qu'il n'est pas nécessaire d'isoler car ceux-ci se décomposent immédiatement à la chaleur pour donner les isocyanates attendus.

Nous avons opéré en présence de deux types d'azoture réactif et selon des conditions réactionnelles différentes: (i) réaction de l'azoture de triméthylsilane sur les chlorures des acides 3-*F*-alkylpropanoïque en l'absence de solvant; et (ii) réaction de l'azoture de sodium sur les chlorures de 3-*F*-alkylpropanoyle dans le toluène ou le benzène sec.

Les deux procédés sont reportés dans le schéma suivant:



Les rendements obtenus selon les différentes conditions sont consignés dans le Tableau 3 de même que les caractéristiques physiques des isocyanates.

TABLEAU 3

No.	R _F C ₂ H ₄ NCO	Rdt. (%)		Eb (°C/mmHg)
		Voie A	Voie B	
7	R _F = C ₄ F ₉	86	69	110–112/65
8	R _F = C ₆ F ₁₃	88	72	125–127/65
9	R _F = C ₈ F ₁₇	92	74	117–120/40

L'intérêt de la voie A réside dans le fait que l'on n'utilise pas de solvant ce qui élimine le risque de formation de produits de décomposition lié à la présence d'éventuelles traces d'humidité d'une part; on obtient les isocyanates purs par simple distillation du milieu réactionnel d'autre part. Il faut cependant remarquer que la première étape de la voie A nécessite certaines précautions. En effet la réaction est très exothermique et doit par conséquent être parfaitement contrôlée, ceci afin d'éliminer les risques d'explosion.

Ceci est particulièrement sensible avec le chlorure de 3-*F*-octylpropanoyle qui est un solide pâteux (F = 15–20 °C). A basse température il réagit d'abord mal et s'accumule si l'on n'y prend pas garde. Lorsque le dégagement de chaleur propre à la réaction est suffisant pour provoquer sa liquéfaction, il réagit alors très rapidement et on obtient une explosion violente.

Les avantages de la voie B sont d'une part un coût moindre de l'azoture de sodium par rapport à l'azoture de triméthylsilane, d'autre part un meilleur contrôle des flux thermiques dû à la présence de solvant qui permet d'homogénéiser l'absorption de chaleur. On peut toutefois signaler que la réaction nécessite l'utilisation de solvants secs afin d'éviter la formation de produits de décomposition et que son traitement est plus long étant donné que le mélange réactionnel doit être filtré et évaporé avant la distillation.

La différence de 15% observée entre les rendements obtenus selon les deux méthodes peut s'expliquer tout d'abord par une meilleure solubilité de l'azoture sous forme silylée que sous forme de sel alcalin; on peut aussi penser que l'absence de traitement du mélange réactionnel dans la méthode A permet de minimiser d'éventuelles pertes.

Nous étudions actuellement au laboratoire la réactivité de ces nouveaux intermédiaires *F*-alkylés.

Remerciements

Ce travail a été réalisé dans le cadre d'un Contrat de Recherche avec la Société ATOCHEM que nous remercions pour son aide matérielle.

Bibliographie

- 1 F. Szönyi et A. Cambon, *J. Fluorine Chem.*, 42 (1989) 59.
- 2 F. Szönyi, F. Guennouni et A. Cambon, *Brevet Atochem Fr.* 8 614 718 (1986).

- 3 S. Y. Dieng, *Thèse 3ème Cycle*, Université de Nice, 1981.
- 4 H. J. Twitchett, *Chem. Soc. Rev.*, 3 (1974) 209.
- 5 S. S. Washburne et W. R. Peterson, *Synth. Commun.*, 2 (1972) 227.
- 6 H. E. Baumgarten, H. L. Smith et A. Staklis, *J. Org. Chem.*, 40 (1975) 3554.
- 7 A. Hassner, *J. Org. Chem.*, 33 (1968) 2684.
- 8 T. Takakura, M. Yamabe et M. Kato, *J. Fluorine Chem.*, 41 (1988) 173.
- 9 T. S. Reid, (3M Co.), *US Pat. 2 706 733* (1955).
- 10 P. Molina, M. Alajarin et A. Arques, *Synthesis*, 7 (1982) 596.
- 11 J. Cadogan, *Organophosphorus Reagents in Organic Synthesis*, Academic Press, New York/London, 1979.
- 12 E. Bollens, F. Szönyi et A. Cambon, *Brevet Atochem Fr. 8 906 639* (1989).
- 13 E. Bollens, F. Szönyi et A. Cambon, *J. Fluorine Chem.*, 53 (1991) 1.
- 14 K. Von Werner, H. Blanc et A. Manhart, *J. Fluorine Chem.*, 16 (1980) 193.
- 15 H. Shuyama, T. Ogana, M. Takahashi, M. Hamada, M. Yoshimitsu et K. Oyama, (Tosoh Corp), *Eur. Pat. 271 212* (1988).
- 16 J. Greiner, *Thèse de Doctorat*, Université de Nice, 1983.