

PREPARATION DE β -FLUORO ESTERS β -AROMATIQUES AU MOYEN
DU PHENYLTETRAFLUOROPHOSPHORANE

A.I. AYI, R. CONDOM, P.C. MARIA, T.N. WADE et R. GUEDJ

Laboratoire de Chimie Structurale Organique, Université de Nice,
Parc Valrose - 06034 - Nice France

L'accès aux molécules organiques possédant un nombre limité d'atomes de fluor nécessite la mise au point de méthodes sélectives permettant leur introduction sur un site déterminé de la molécule.

Plusieurs réactifs ont été utilisés pour substituer un hydroxyle par un atome de fluor, mais ils ne présentaient pas la généralité et la commodité d'emploi souhaitables : SF_4 (1) est gazeux et toxique comme SeF_4 (2), HF-Pyridine (3) nécessite l'emploi d'un matériel en téflon ou polyéthylène, R_2NSF_3 (4,5,6) est onéreux.

Le phényltétrafluorophosphorane, $PhPF_4$ est un liquide facile à préparer dont la manipulation ne nécessite pas de précautions particulières. L'utilisation de $PhPF_4$ comme agent de fluoration (7,8) des alcools s'est révélée particulièrement intéressante, notamment pour les halohydrines et quelques stéroïdes (9).

Nous avons étendu son action aux β -hydroxyesters β -aromatiques. L'intérêt biologique de telles substances étant bien établi, il nous a semblé en effet intéressant d'évaluer le potentiel biologique des composés monofluorés correspondants. Or, ces substances sont particulièrement fragiles car elles conduisent, si les conditions expérimentales sont défavorables, aux esters cinnamiques.

Les β -hydroxy esters β -aromatiques sont préparés par la réaction de Réformatsky dans le méthylal selon Gaudemar (10)*. Les nitrobenzaldéhydes ne réagissent pas dans ces conditions. Les alcools correspondants sont obtenus avec des rendements voisins de 100 % par action du Lithium diisopropylamine dans le THF sur l'acétate d'éthyle suivie d'une addition du nitrobenzaldéhyde (11)**.

Les alcools préparés sont indiqués dans le Tableau I.

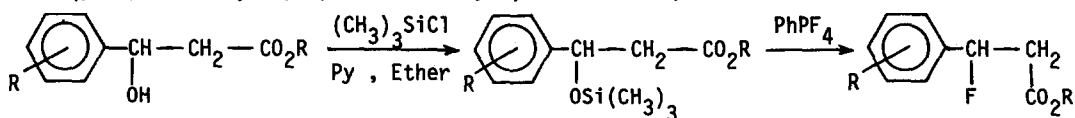
* Méthode A : Action du bromo-2 acétate d'éthyle sur les benzaldéhydes diversement substitués en présence de zinc dans le méthylal suivie d'hydrolyse acide.

** Méthode B : Sur le mélange obtenu par action du butyllithium sur la diisopropylamine, on fait réagir successivement l'acétate d'éthyle et le nitrobenzaldéhyde à - 78°C dans l'hexane ou le THF anhydre.

β -Hydroxyesters	Méthode	Rdts %	Eb °C mm	Réf
$C_6H_5-CHOH-CH_2CO_2C_2H_5$	A	92	136 ₆	(12)
<i>o</i> F- $C_6H_4-CHOH-CH_2CO_2C_2H_5$	A	95	110 _{5,5}	
<i>m</i> F- $C_6H_4-CHOH-CH_2CO_2C_2H_5$	A	90	115 ₅	(13)
<i>p</i> F- $C_6H_4-CHOH-CH_2CO_2C_2H_5$	A	98	123 ₆	
<i>o</i> Cl- $C_6H_4-CHOH-CH_2CO_2C_2H_5$	A	94	127 ₄	
<i>m</i> Cl- $C_6H_4-CHOH-CH_2CO_2C_2H_5$	A	94	158 ₈	(13)
<i>p</i> Cl- $C_6H_4-CHOH-CH_2CO_2C_2H_5$	B	90	liq	
<i>o</i> Br- $C_6H_4-CHOH-CH_2CO_2C_2H_5$	B	98	liq	
<i>m</i> Br- $C_6H_4-CHOH-CH_2CO_2C_2H_5$	A	96	128 _{1,5}	(13)
<i>p</i> Br- $C_6H_4-CHOH-CH_2CO_2C_2H_5$	A	96	175 ₈	
<i>o</i> CH ₃ - $C_6H_4-CHOH-CH_2CO_2C_2H_5$	A	95	145 ₅	
<i>m</i> CH ₃ - $C_6H_4-CHOH-CH_2CO_2C_2H_5$	A	90	147 ₆	(13)
<i>p</i> CH ₃ - $C_6H_4-CHOH-CH_2CO_2C_2H_5$	A	90	142 ₈	
<i>o</i> CH ₃ O- $C_6H_4-CHOH-CH_2CO_2C_2H_5$	A	96	127 ₅	
<i>m</i> CH ₃ O- $C_6H_4-CHOH-CH_2CO_2C_2H_5$	A	92	145 ₇	(13)
<i>p</i> CH ₃ O- $C_6H_4-CHOH-CH_2CO_2C_2H_5$	A	90	163 _{7,5}	(14)
<i>o</i> NO ₂ - $C_6H_4-CHOH-CH_2CO_2C_2H_5$	B	98	liq	
<i>m</i> NO ₂ - $C_6H_4-CHOH-CH_2CO_2C_2H_5$	B	96	F=60	(13)
<i>p</i> NO ₂ - $C_6H_4-CHOH-CH_2CO_2C_2H_5$	B	96	F=49-50	
$C_6H_5-C(CH_3)OH-CH_2CO_2C_2H_5$	A	87	liq	
$C_6H_5-CHOH-C(CH_3)_2CO_2C_2H_5$	A	85	liq	(15)

Tableau I

La fluoration s'effectue dans le chlorure de méthylène (ou le benzène pour l'hydroxy-3 (phénylnitro-1)-3 propanoate d'éthyle) selon la séquence :



PhPF_4 réagit sur le silyléther pour donner l'alcoxytrifluorophosphorane intermédiaire correspondant qui se décompose ensuite pour donner le fluorure. Nous avons mis en évidence, dans cette série, le rôle important de la température de réaction (Tableau II). Pour les températures indiquées, les rendements en fluorures sont élevés. Si l'on opère à une température inférieure, le phosphorane est obtenu quantitativement, à une température supérieure l'alcène, de configuration trans, est obtenu seul.

β -Fluoroesters	T °C	Rdts %	RMN (^{19}F) $^2J_{\text{FH}}$ Hz		
			Solv	δ^* ppm	
$\text{C}_6\text{H}_5\text{---CHF---CH}_2\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$	20	95	CCl_4	11,24	46,50
<i>o</i> F- $\text{C}_6\text{H}_4\text{---CHF---CH}_2\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$	19	93	CCl_4	18,26	47,94
<i>m</i> F- $\text{C}_6\text{H}_4\text{---CHF---CH}_2\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$	-30	95	CCl_4	11,73	46,0
<i>p</i> F- $\text{C}_6\text{H}_4\text{---CHF---CH}_2\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$	-60	93	CCl_4	9,33	46,0
<i>o</i> Cl- $\text{C}_6\text{H}_4\text{---CHF---CH}_2\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$	0	88	CDCl_3	19,11	48,90
<i>m</i> Cl- $\text{C}_6\text{H}_4\text{---CHF---CH}_2\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$	0	95	CCl_4	12,72	45,59
<i>p</i> Cl- $\text{C}_6\text{H}_4\text{---CHF---CH}_2\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$	-65	90	CDCl_3	10,15	45,80
<i>o</i> Br- $\text{C}_6\text{H}_4\text{---CHF---CH}_2\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$	19	83	CDCl_3	18,46	49,35
<i>m</i> Br- $\text{C}_6\text{H}_4\text{---CHF---CH}_2\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$	-19	91	CCl_4	13,02	45,05
<i>p</i> Br- $\text{C}_6\text{H}_4\text{---CHF---CH}_2\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$	-19	93	CDCl_3	12,11	46,0
<i>m</i> CH ₃ - $\text{C}_6\text{H}_4\text{---CHF---CH}_2\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$	19	94	CCl_4	11,46	47,95
<i>m</i> CH ₃ O- $\text{C}_6\text{H}_4\text{---CHF---CH}_2\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$	19	97	CCl_4	10,55	47,48
<i>o</i> NO ₂ - $\text{C}_6\text{H}_4\text{---CHF---CH}_2\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$	81	87	CDCl_3	15,16	49,50
<i>m</i> NO ₂ - $\text{C}_6\text{H}_4\text{---CHF---CH}_2\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$	20	90	CDCl_3	14,72	47,0
<i>p</i> NO ₂ - $\text{C}_6\text{H}_4\text{---CHF---CH}_2\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$	20	91	CDCl_3	16,08	47,0
$\text{C}_6\text{H}_5\text{---CHF---C}(\text{CH}_3)_2\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$	20	98	CCl_4	11,75	45,75

Tableau II

Les fluorures correspondants aux hydroxyesters portant sur le phényle un substituant électrodonneur (CH₃, CH₃O) en ortho ou en para, obtenus vers -100°C, n'ont pas pu être isolés purs ; ils se décomposent à température ambiante.

* Référence interne C₆F₆

Les fluorures ont été caractérisés par leurs spectres RMN de ^1H et du ^{19}F (Tableau II) ainsi que par leurs spectres de masse. Ils sont stables en solution dans un solvant. Isolés purs, ils se décomposent lentement à température ambiante en éliminant FH ($\sim 10\%$ de décomposition après 7 jours).

BIBLIOGRAPHIE

- 1 - J. KOLLONITSCH, S. MARBURG et L.M. PERKINS, *J. Org. Chem.* 40, 3808 (1975)
- 2 - G.A. OLAH, M. NOJIMA et I. KEREKES, *J. Amer. Chem. Soc.*, 96, 925 (1974)
- 3 - G.A. OLAH, M. NOJIMA et I. KEREKES, *Synthesis*, 12, 786 (1973)
- 4 - L.N. MARKOVSKIJ, V.E. PASHINNIK et A.V. KIRSANOV, *Synthesis*, 12, 786 (1973)
- 5 - L.N. MARKOVSKIJ, V.E. PASHINNIK, *Synthesis*, 12, 802 (1975)
- 6 - W.J. MIDDLETON, *J. Org. Chem.*, 5, 574 (1975)
- 7 - R. GUEDJ, R. NABET et T.N. WADE, *Tetrahedron Letters*, 12, 907 (1973)
- 8 - D.U. ROBERT, G.N. FLATEAU, A. CAMBON et J.G. RIESS, *Tetrahedron Letters*, 12, 907 (1973)
- 9 - N.E. BOUTIN, D.U. ROBERT et A. CAMBON, *Bull. Soc. Chim.*, 12, 2861 (1974)
- 10 - J. CURE et M. GAUDEMAR, *Bull. Soc. Chim.*, 7, 2471 (1969)
- 11 - J. WAMPLE, *Tetrahedron Letters*, 38, 3255 (1975)
- 12 - R. HAUSER et D.S. BRESLOV, *Org. Syn.*, 21, 51 (1941)
- 13 - C. SCHAAL, *Bull. Soc. Chim.*, 11, 3088 (1973)
- 14 - ANDRIJEWSKI, *J. Russ. Phys. Chem. Soc.*, 40, 770 (1908)
- 15 - G.I. DAIN, *J. Phys. Soc. SSSR*, 28, 593 (1896)

(Received in France 16 July 1978)