

SYNTHESE DE COMPOSES AROMATIQUES COMPORTANT LES GROUPEMENTS OCF_2Br ET SCF_2Br

I - Action du dibromodifluorométhane
sur les thiophénate et phénate de potassium

Isabelle RICO et Claude WAKSELMAN*

C.N.R.S.-C.E.R.C.O.A. 2 à 8, rue H. Dunant 94320 THIAIS, France

The synthesis of $\text{C}_6\text{H}_5\text{OCF}_2\text{Br}$ and $\text{C}_6\text{H}_5\text{SCF}_2\text{Br}$ from CF_2Br_2 is described.

Bon nombre de molécules aromatiques comprenant les groupements OCF_3 et SCF_3 présentent de multiples propriétés biologiques (1). De ce fait, nombreuses ont été les méthodes de synthèse pour ce type de composés (2). Cependant ces méthodes apparaissent souvent comme coûteuses ou difficiles à mettre en oeuvre expérimentalement. Nous nous sommes donc orientés vers l'étude d'une méthode de synthèse simple et économique de substances aromatiques analogues comportant des groupements OCF_2Br et SCF_2Br . Il est possible, en effet, que ces composés, inconnus jusqu'alors, puissent présenter des applications biologiques. De plus, ces produits peuvent servir d'intermédiaires pour la préparation, par échange d'halogène, de trifluorométhyléthers et thioéthers aromatiques.

CHOIX DE LA METHODE DE SYNTHESE

Un travail ancien de CLARK (3) décrit la réaction :

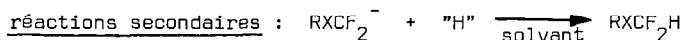
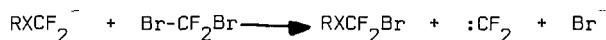
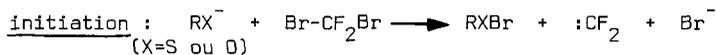


Le difluorométhoxybenzène obtenu ne peut pas résulter d'une simple substitution nucléophile mais plutôt d'une réaction carbénique.

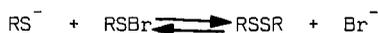
Plus récemment BEY et al. (4) ont décrit le greffage des groupes CF_2Br et CF_2H par action de CF_2Br_2 sur un carbanion dérivé d'un aminoacide. Un mécanisme en chaîne faisant intervenir le difluorocarbène a été proposé (4c, 4d).

Il nous est apparu qu'un tel processus pouvait être étendu au cas des thiophénates et des phénates alcalins en se plaçant dans des conditions différentes de celles de CLARK.

Le mécanisme suivant, voisin de celui proposé pour les carbanions (4d) peut être envisagé :



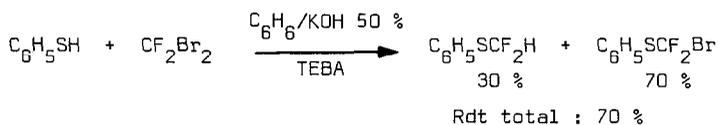
Quand X=S, une réaction classique de formation de disulfure peut se produire (5) :



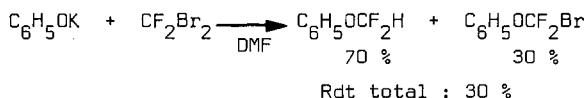
Nous avons cherché les conditions expérimentales permettant de limiter au maximum les réactions secondaires. Dans tous les cas le contre-ion utilisé a été K^+ . C'est celui qui conduit à la plus faible proportion de produit hydrogéné, la nucléophilie de RX^- étant alors la plus forte.

ACTION DE CF_2Br_2 SUR $\text{C}_6\text{H}_5\text{SK}$ ET $\text{C}_6\text{H}_5\text{OK}$

Pour $\text{C}_6\text{H}_5\text{SK}$, différents essais dans plusieurs solvants anhydres ont donné lieu à une formation importante du disulfure. Le transfert de phase liquide-liquide a finalement été retenu (6). Nous avons alors utilisé directement $\text{C}_6\text{H}_5\text{SH}$, $\text{C}_6\text{H}_5\text{SK}$ se formant "in situ" en présence de potasse :



Dans le cas de $\text{C}_6\text{H}_5\text{OK}$, nous avons utilisé le diméthylformamide anhydre :



$\text{C}_6\text{H}_5\text{O}^-$ étant moins bon nucléophile que $\text{C}_6\text{H}_5\text{S}^-$, le rendement total et la proportion de produit bromé sont plus faibles que dans le cas précédent. Il faut aussi souligner que la réaction n'a lieu que si l'on met dans le milieu une quantité catalytique de thiophénol. Cela est sans doute dû au fait que $\text{C}_6\text{H}_5\text{O}^-$ n'est pas assez nucléophile pour attaquer CF_2Br_2 et initier la réaction. Cependant, il peut réagir sur le carbène et assurer ainsi l'étape de propagation. Cette initiation par le thiophénol est en accord avec un mécanisme en chaîne. Nous avons vérifié que dans les conditions de CLARK (3) la réaction est spontanée mais

qu'elle conduit uniquement au difluorométhoxybenzène. L'acétone semble jouer le rôle d'initiateur et de très fort donneur d'hydrogène.

Les caractéristiques des produits sont rassemblées dans le tableau ci-dessous (7) :

Composé	Eb/34 mmHg	RMN ^1H Solvant : CDCl_3 Ref. TMS	RMN ^{19}F Solvant : CDCl_3 Ref. CFCI_3
$\text{C}_6\text{H}_5\text{SCF}_2\text{H}$	80°C	(5) C_6H_5 : multiplet 7,3 ppm (1) CHF_2 : triplet 6,8 ppm J = 60 Hz	doublet 90 ppm J = 60 Hz
$\text{C}_6\text{H}_5\text{SCF}_2\text{Br}$	97°C	C_6H_5 : multiplet 7,3 ppm	singulet 21,7 ppm
$\text{C}_6\text{H}_5\text{OCF}_2\text{H}$	55°C	(5) C_6H_5 : singulet 7,1 ppm (1) CHF_2 : triplet 6,3 ppm J = 78 Hz	doublet 76 ppm J = 78 Hz
$\text{C}_6\text{H}_5\text{OCF}_2\text{Br}$	70°C	C_6H_5 : singulet 7,1 ppm	singulet 12,6 ppm

Il nous a semblé intéressant de comparer les propriétés des molécules substituées par les groupes OCF_2X et SCF_2X ($\text{X}=\text{H}$ et Br) à celles des molécules dotées des groupements OCF_3 et SCF_3 . Or l'activité biologique de ces dernières est due en bonne part à leur lipophilie qui permet d'augmenter leur vitesse d'absorption et de transmission "in vivo". En effet, HANSCH a montré que OCF_3 et SCF_3 sont les groupements les plus lipophiles que l'on connaisse (8).

Nous avons donc mesuré, selon la méthode de HANSCH (8c), les différents paramètres hydrophobes qui sont rassemblés dans le tableau suivant :

Groupement	SCF_3	SCF_2Br	OCF_3	OCF_2Br	CF_3	SCF_2H	OCF_2H
paramètre hydrophobe	1,44	1,28	1,04	1,01	0,88	0,68	0,58

Cette échelle de lipophilie permet d'espérer une activité biologique pour les molécules comprenant essentiellement les groupements SCF_2Br et OCF_2Br dont les paramètres hydrophobes sont voisins de ceux de OCF_3 et SCF_3 .

Ces premiers résultats nous engagent donc à développer l'étude de l'action de CF_2Br_2 sur d'autres nucléophiles et, dans un premier temps, sur des phénates et thiophénates diversement substitués (9).

BIBLIOGRAPHIE

- (1) a- L.M. YAGUPOLSKY and M.S. MARENETS, J. Gen. Chem. USSR (Engl. Transl.), 27, 1479 (1957).
b- L.M. YAGUPOLSKY and V.L. TROITSKAYA, *ibid.*, 30, 3102 (1960).
c- L.M. YAGUPOLSKY and A.I. KIPRIANOV, *ibid.*, 22, 22160 (1952).
d- R. LUTLER, R. STENGER, C. SUTER, J. Am. Chem. Soc., 74, 5475 (1952).
- (2) a- L.M. YAGUPOLSKY and M.S. MARENETS, Zh. Obsh. Khim., 24, 885 (1954).
b- A. SHEPPARD, J. Org. Chem., 29, 1 (1964).
c- V.N. BOIKO, G.M. SHCHUPAK and L.M. YAGUPOLSKY, J. Org. Chem. USSR, 13, 972 (1977).
d- D.C. REMY, K.E. RITTLE, C.A. HUNT and M.B. FREEDMAN, J. Org. Chem., 41, 1644 (1976).
e- L.M. YAGUPOLSKY, N.V. KONDRATENKO and V.P. SAMBUR, Synthesis, 721 (1975).
f- A.E. FEIRING, J. Org. Chem., 44, 2907 (1979).
- (3) R.F. CLARK and J.H. SIMONS, J. Am. Chem. Soc., 77, 6618 (1955).
- (4) a- B.W. METCALF, P. BEY, C. DANZIN, H.J. JUNG, P. CASARA and J.P. VEVERT, J. Am. Chem. Soc., 100, 2551 (1978).
b- P. BEY and D. SCHIRLIN, Tetrahedron Letters, 52, 5225 (1978).
c- P. BEY and J.P. VEVERT, Tetrahedron Letters, 14, 1215 (1978).
d- J.P. VEVERT, Thèse d'Etat - Université L. Pasteur de Strasbourg, soutenue le 19 janvier 1979.
- (5) S. PATAI, The chemistry of the thiol group. Part. 2, p. 801, John Wiley and Sons, London-New-York-Sydney-Toronto (1974).
- (6) MAKOSZA avait déjà constaté, au cours de l'étude de la réactivité de thiocyanates organiques, que la réaction de dimérisation des thiols peut être limitée en utilisant des conditions de transfert de phase. cf. M. MAKOSZA and M. FEDORYNSKI, Synthesis, 274 (1974).
- (7) Les résultats des analyses sont en bon accord avec ce qui était attendu.
- (8) a- C. HANSCH, A. LED, S.H. UNGER, K.H. KIM, D. NIKAITANI and E.J. LIEN, J. Med. Chem., 16, 1207 (1973).
b- A. LED, C. HANSCH and D. ELKINS, Chem. Rev. 71, 525 (1971).
c- T. FUJITA, J. IWASA and C. HANSCH, J. Am. Chem. Soc., 86, 5175 (1964).
- (9) Nous remercions la Société Rhône-Poulenc Industries pour un soutien financier.

(Received in France 21 November 1980)