

ACTION DU PHÉNYLTÉTRAFLUOROPHOSPHORANE SUR LES α OU β HYDROXY-ESTERS, -CETONES, -NITRILES, -ETHERS, ET LES NITROALCOOLS. ACCES A QUELQUES DERIVES FONCTIONNELS α OU β FLUORES

D. J. COSTA, N. E. BOUTIN et J. G. RIESS*

Laboratoire de Chimie Minérale, Equipe de Recherche Associée au CNRS, Institut de Mathématiques et
Sciences Physiques, Parc Valrose, 06034 Nice Cedex, France

(Received in France 29 April 1974; Received in the UK for publication 10 June 1974)

Résumé—La réaction du phényltétrafluorophosphorane avec une série d' α ou β hydroxy esters, cétones, nitriles, éthers et de nitroalcools, secondaires et tertiaires, a été examinée. La formation de l'alcoxyfluorophosphorane 3 a été établie dans plusieurs cas. De bons rendements ont été obtenus pour MeCHF₂COOEt, MeCHFCH₂COOEt et Me₂CFCH₂NO₂. Ces composés éliminent HF facilement.

Summary—The reaction of phenyltetrafluorophosphorane with secondary or tertiary α - or β -hydroxy esters, ketones, nitriles, ethers and nitro derivatives has been investigated. The formation of the alkoxyfluorophosphorane 3 has been established in several cases. Good yields of isolated fluoro compounds were obtained with MeCHF₂COOEt, MeCHFCH₂COOEt and Me₂CFCH₂NO₂. These compounds eliminate HF readily.

Dans un travail antérieur nous avons montré que le phényltétrafluorophosphorane permet dans certains cas de substituer un groupe hydroxyle alcoolique, préalablement converti en son triméthylsilyléther, par un atome de fluor. Cette méthode s'est révélée efficace également lorsque le substrat porte un atome électroattracteur de chlore par exemple, au voisinage de la fonction alcool.¹

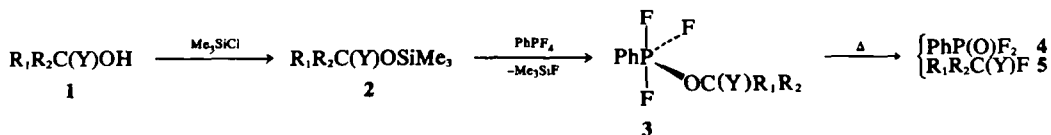
Nous décrivons maintenant l'action du phényltétrafluorophosphorane sur une variété d'alcools secondaires et tertiaires substitués en α ou β par une fonction ester, cétone, nitrile ou éther, ou par un groupe nitro, dans le double but de tester la sélectivité du réactif vis-à-vis des seuls groupes hydroxyles et d'obtenir des intermédiaires de synthèse susceptibles de donner accès à une large variété de dérivés fonctionnels α ou β fluorés.

RESULTATS

Les alcools utilisés pour cette étude répondent aux formules générales R₁R₂C(Y)OH ou R₁R₂C(CH₂Y)OH, où R₁ = Me ou Ph, R₂ = Me ou H, Y = COOMe ou COOEt, C(O)Me, CN, OMe, et NO₂. Le principe de la méthode de fluoration est basé sur la séquence de réactions suivante:^{1,2}

Les silyléthers 2 sont décrits dans la partie expérimentale (Tableau 2). Leur réactivité vis-à-vis du phényltétrafluorophosphorane est dans une large mesure fonction de l'encombrement stérique de l'alcool, et de la nature de la fonction Y. Pour des proportions équimolaires de réactif, la quantité attendue de fluorure de triméthylsilane, Me₃SiF, a été recueillie dans tous les cas examinés dans les conditions indiquées au Tableau 1.

L'intermédiaire 3 est aisément identifié grâce à son spectre de RMN de ¹⁹F très caractéristique.^{1,3} Sa formation quantitative a été établie pour tous les alcools secondaires à l'exception des céto-alcools et des alcools benzyliques. La présence du groupe fonctionnel électroattracteur Y stabilise fortement les alcoxyfluorophosphoranes 3, en s'opposant à leur conversion en produits phosphorylés, ce qui confirme nos observations antérieures.³ Ainsi par exemple avec MeCH(OH)COOEt, le phosphorane 3 ne se décompose que vers 150° alors qu'avec MeCH(OH)Et il se décompose vers 0°. Il en est de même si l'on compare Me₂C(OH)CN (déc. 130°) et Me₂C(OH) (déc. -20 à -50°). Il est souvent nécessaire de ce fait de chauffer fortement le mélange réactionnel pour réaliser la seconde étape, dont le cours dépend alors largement de la nature du



substrat. Par contre la formation intermédiaire de 3 n'a pas été détectée pour les alcools tertiaires sauf pour $\text{Me}_2\text{C}(\text{OH})\text{CN}$ où il a été identifié en présence de ses produits de décomposition. Dans ces cas la plus grande instabilité de 3 jointe à sa température de formation plus élevée, due à l'encombrement de l'alcool, rendent impossible l'isolement de l'intermédiaire: le composé 3 se forme probablement, mais se décompose aussitôt.

Dans plusieurs cas ($\text{MeCH}(\text{Y})\text{OH}$, $\text{Y} = \text{CN}$, CH_2NO_2 , CH_2OMe) la disproportionation du monoalcoxytrifluorophosphorane 3 en dialcoxydifluorophosphorane et phényltetrafluorophosphorane, c'est à dire sans perte du caractère pentacoordiné du phosphore,¹ a été observée avant que leur température de décomposition en dérivé phosphonylé 4 soit atteinte.

Les conditions expérimentales et le résultat des réactions sont rassemblés dans le Tableau 1. Ce tableau appelle les commentaires et précisions suivants.

En ce qui concerne les α -carbétocy alcools secondaires, seul 1a donne quantitativement l'al-

l'alcool initial. Une tentative d'isolement par extraction du fluorure avec du benzène après hydrolyse de 4 conduit à un rendement comparable. L' α -carbétocy alcool tertiaire 1c donne un mélange de fluorure et d'éthylénique qui n'ont jusqu'ici été séparés de manière satisfaisante ni par distillation, ni par chromatographie sur alumine; par ailleurs la bromation de l'éthylénique s'accompagne de la dégradation du fluorure.

L'accès aux esters porteurs d'un fluor secondaire en β est généralement plus difficile et les rendements décrits jusqu'ici sont faibles.⁵ Avec le β -carbétocy alcool secondaire 1d nous avons observé la formation quantitative puis la décomposition rapide et complète de l'alcoxyfluorophosphorane 3 dans des conditions douces. Une distillation fractionnée permet alors de recueillir 80% du fluorure attendu. Les tentatives faites pour accéder à d'autres dérivés β -fluorés fonctionnels à partir de ce fluorure sont rendues difficiles par la sensibilité du fluor aux réactifs nucléophiles. Ainsi par réduction à l'aide de LiAlH_4 , on recueille principalement $\text{MeCH}=\text{CHCH}_2\text{OH}$,

Tableau 1. Réaction de PhPF_4 sur les silyléthers d'alcools α ou β fonctionnels

Alcools 1	Temp. de réaction ^a	alcoxyfluoro-phosphorane 3 présent	Temp. décomp. de 3	% fluorure	% éthylénique	Autres produits	% fluorure isolé
1a $\text{MeCH}(\text{OH})\text{COOEt}$	50	b	150	80	20		72
1b $\text{PhCH}(\text{OH})\text{COOMe}$	40	c	<40	25	0	Alcool initial	75%
1c $\text{Me}_2\text{C}(\text{OH})\text{COOEt}$	80	d	<80	65	35		
1d $\text{MeCH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{COOEt}$	-30	b	30	87	13		80
1e $\text{CH}_2(\text{OH})\text{COMe}$	-30	d	<0	polymérisation			
1f $\text{MeCH}(\text{OH})\text{COMe}$	-30	polymérisation					
1g $\text{Me}_2\text{C}(\text{OH})\text{COMe}$	25	e	<25	30		Acide pivalique	
1h $\text{Me}_2\text{C}(\text{OH})\text{CH}_2\text{COMe}$	60	e	<60	70	30		
1i $\text{MeCH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OMe}$	30	c	130	20	10	Ether Phosphonate	15% 30%
1j $\text{Me}_2\text{C}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OMe}$	40	polymérisation					
1k $\text{MeCH}(\text{OH})\text{C}\equiv\text{N}$	60	c	180	30	20	Ether Phosphonate	15% 35%
1l $\text{PhCH}(\text{OH})\text{C}\equiv\text{N}$	20	polymérisation					
1m $\text{Me}_2\text{C}(\text{OH})\text{C}\equiv\text{N}$	60	d	130	45	35	Acétone	20%
1n $\text{MeCH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{NO}_2$	100	c	140	25	10	Ether Phosphonate	20% 45%
1o $\text{Me}_2\text{C}(\text{OH})\text{CH}_2\text{NO}_2$	60	e	<60	80	20		68

^a Température à laquelle s'est produit la réaction pour des proportions équimoléculaires de réactifs en l'absence de solvant; ^b pur en quantité stoechiométrique; ^c accompagné de produits de redistribution; ^d accompagné de produits de décomposition; ^e non observé.

coxyfluorophosphorane 3, qui doit être chauffé jusqu'à 150° pour être décomposé. Le fluorure attendu a été isolé avec un rendement de 72%, comparable à celui obtenu par d'autres méthodes mais à partir de substrats différents.⁴ Par contre le même procédé appliqué au mandélate de méthyle 1b n'a permis de recueillir que 20% environ de fluorure par distillation, le principal produit étant

par réaction magnésienne, un mélange de $\text{MeCH}=\text{CHCOOEt}$ (20%) et $\text{MeCH}=\text{CHC}(\text{OH})\text{Me}_2$ (50%), et par hydrolyse alcaline, un mélange de $\text{MeCH}=\text{CHCOOEt}$ (20%) et $\text{MeCH}=\text{CHCOOH}$ (60%).

En ce qui concerne les hydroxy-cétones, seule la β -hydroxycétone tertiaire 1h a conduit à la formation du fluorure attendu (~70%). Sa séparation de l'éthylénique par distillation ou

Tableau 2. Alcoxytriméthylsilanes

Alcoxytriméthylsilane	Eb°C mm Hg	Rdt %	Analyse ^{calculé} / _{mesuré}			δ_{HCS} ^a	$\delta_{\text{HCO Si}}$	δ_{HCCOS}	J_{HH}^b
MeCH(OSiMe ₃)COOEt	62 ¹²	80	(7)			0.1	4.30	1.32	6.75
PhCH(OSiMe ₃)COOMe	98 ^{0.4}	70	C 60.46	H 7.61	Si 11.78	0.1	5.10	—	—
			C 60.53	H 7.68	Si 12.03				
Me ₂ C(OSiMe ₃)COOEt	62-3 ¹²	70	C 52.89	H 9.86	Si 13.70	0.1	—	1.40	—
			C 52.65	H 9.96	Si 13.71				
MeCH(OSiMe ₃)CH ₂ COOEt	85-6 ²⁰	83	C 52.89	H 9.86	Si 13.71	0.1	4.20	1.15 CH ₃	6
			C 52.38	H 9.49	Si 13.71			2.5 CH ₂	
CH ₂ (OSiMe ₃)COMe	66 ²⁰	40	(8)			0.1	4.05	—	6
MeCH(OSiMe ₃)COMe	146	50	(8)			0.1	4.10	1.2	6.5
Me ₂ C(OSiMe ₃)COMe	150	63	C 55.12	H 10.40	Si 15.11	0.15	—	1.25	—
			C 55.07	H 10.28	Si 14.89				
Me ₂ C(OSiMe ₃)CH ₂ COMe	50 ^{0.5}	76	C 57.83	H 10.79	Si 14.81	0.07	—	1.5 CH ₃	—
			C 57.46	H 10.44	Si 14.87			2.4 CH ₂	—
MeCH(OSiMe ₃)CH ₂ OMe	128	78	C 51.79	H 11.07	Si 17.60	0.07	3.22	1.1 CH ₃	6
			C 51.75	H 11.09	Si 17.76			3.1 CH ₂	
Me ₂ C(OSiMe ₃)CH ₂ OMe	119-20	75	C 54.55	H 11.43	Si 15.06	0.07	—	1.25 CH ₃	—
			C 54.83	H 11.45	Si 14.90			3.15 CH ₂	
MeCH(OSiMe ₃)C≡N	67 ³⁰	69	C 50.64	H 9.34	Si 19.75	0.2	4.50	1.50	6.7
			C 50.30	H 9.14	Si 19.60				
PhCH(OSiMe ₃)C≡N	133 ¹⁵	60	C 64.34	H 7.35	Si 13.63	0.2	5.50	—	—
			C 64.46	H 7.28	Si 13.52				
Me ₂ C(OSiMe ₃)C≡N	144-5	88	(9)			0.2	—	1.45	—
MeCH(OSiMe ₃)CH ₂ NO ₂	82 ¹²	82	C 40.65	H 8.56	Si 15.84	0.1	4.20	1.25 CH ₃	6
			C 40.55	H 8.78	Si 15.84			4.5 CH ₂	
Me ₂ C(OSiMe ₃)CH ₂ NO ₂	88 ²⁰	72	C 43.75	H 8.90	Si 14.23	0.1	—	1.40	—
			C 43.91	H 8.91	Si 14.08				

^a Spectres de RMN dans CCL à température ambiante, référence TMS.^b En Herz.

Tableau 3. Fluorures isolés

Fluorure	Eb°C mm Hg	Rdt %	Analyse ^{calculé} mesuré	δ_F ppm	δ_{HCF}	δ_{HCCF}	J_{HF}^2 (Hz)	J_{HF}^1 (Hz)	J_{HCFCH}^3 (Hz)
				/CCl ₃ F	/TMS	/TMS			
MeCHF ₂ COOEt	34 ¹⁵	68	(4, 10)	175.8	4.95	1.55	48.1	23.8	6.75
PhCHF ₂ COOMe	57 ⁰⁻³⁵	20	(11)	176.4	5.70	—	48.0	—	—
MeCHFCH ₂ COOEt	44 ¹⁵	80	C 53.70 H 8.26 F 14.16 C 53.83 H 8.10 F 13.07	165.30	4.90	1.30 CH ₃ 2.2-2.7 CH ₂	46.5	22.5 CH ₃ 20 CH ₂	6.75 CH ₃ 6.50 CH ₂
MeCHFC≡N	83-4	26	(12)	177.7	5.40	1.5	47.6	23.8	6.25
Me ₂ CFCH ₂ NO ₂	42-3 ¹⁵	68	C 40.06 H 6.65 F 15.70 C 39.48 H 6.51 F 13.14	140.0	—	1.50 CH ₃ 4.55 CH ₂	—	23.2 CH ₃ 17 CH ₂	—

chromatographie n'a cependant pas été possible du fait de la facilité avec laquelle s'élimine HF pour donner le dérivé α, β -éthylénique.

Les α -hydroxycétone testées, **1e**, **1f**, **1g**, réagissent rapidement avec PhPF₄ pour donner la quantité attendue de Me₃SiF et une substance d'allure polymérique non fluorée. L'apparition fugitive de **3** n'a été constatée que pour **1e**. Par contre la fonction carbonyle n'interfère pas lorsqu'elle est très éloignée de l'alcool, comme par exemple dans la déhydroépiandrosterone.⁶ Par ailleurs l'acétone ne réagit avec PhPF₄ qu'à des températures supérieures à 40°.

Avec l' α -hydroxynitrile **1k** l'alcoxyfluorophosphorane, qui se forme quantitativement, est particulièrement stabilisé et doit être chauffé à 180° pour être décomposé. Dans une préparation type le fluorure, isolé par distillation avec un rendement de 26%, était accompagné d'éthylénique, d'éther et surtout du phosphonate PhP(O)F(OCHMeCN) (35%). Dans les mêmes conditions l'hydroxy-2 phényl-2 acétonitrile **1l** se polymérise dès 20°.

Il était intéressant de tester la méthode pour l'accès aux α -fluoronitriles tertiaires non encore décrits à notre connaissance. Avec la cyanhydrine de l'acétone **1m** on obtient 45% de fluorure. La bromation en présence de Na₂CO₃ et l'oxydation permanganique en milieu dilué du mélange de fluorure et d'éthylénique provoquent cependant la dégradation du fluorure.

Avec l'alcool α -nitré **1n** la formation de l'alcoxyfluorophosphorane est quantitative mais ne donne lors de sa décomposition que 25% du fluorure attendu, le produit dominant étant le phosphonate PhP(O)F(OCH(Me)CH₂NO₂). Les résultats sont meilleurs avec l'alcool α -nitré tertiaire **1o** qui donne le fluorure attendu avec un rendement de 70% par distillation après bromation de l'éthylénique. Les essais de réduction conduisent à l'élimination du fluor.

CONCLUSIONS

Le phényltétrafluorophosphorane réagit avec les silyléthers de tous les alcools examinés pour donner la quantité attendue de Me₃SiF. Dans plusieurs cas la formation de l'alcoxyfluorophosphorane **3** a été établie, ce qui montre, dans ces cas, que seul le groupement silyléther est attaqué.

En ce qui concerne la formation des dérivés fluorés attendus, il ne semble pas que l'on puisse énoncer de règle générale pour les alcools secondaires et tertiaires α ou β fonctionnels examinés. Par ailleurs, la séparation des fluorures et des éthyléniques est souvent difficile; elle est rendue délicate en particulier par la facilité avec laquelle peut s'éliminer HF.

Les meilleurs résultats ont été obtenus pour l' α -fluoro ester MeCHF₂COOEt, le β -fluoro ester

MeCHFCH₂COOEt, et le dérivé α -nitré Me₂CFCH₂NO₂. Cependant la fragilité de ces fluorures α ou β fonctionnels réduit considérablement les perspectives de leur utilisation comme intermédiaires de synthèse.

PARTIE EXPERIMENTALE

Pour les indications générales, la préparation des réactifs et des silyléthers (Tableau 2) on se rapportera à la réf. 1. L'ensemble des manipulations a été réalisé sous azote sec. Les distillations ont été réalisées à l'aide d'une colonne à fente annulaire Fischer.

Comme les températures de réaction de **2** puis de décomposition de **3** dépendent largement de l'alcool (Tableau 1), il est nécessaire de les évaluer par quelques tests préliminaires que l'on pourra effectuer en tubes de RMN, en solution dans le chlorure de méthylène et que l'on contrôlera par RMN et CPV.

Mode opératoire général de fluoration. On ajoute goutte à goutte, tout en agitant, 0.05 mole d'alcoxyasilane à 0.05 mole de phényltétrafluorophosphorane à une température légèrement inférieure à celle où se forme l'alcoxyfluorophosphorane **3**. Puis on chauffe jusqu'à ce que la réaction se produise. L'évolution de la réaction est contrôlée par CPV. Le fluorotriméthylsilane restant dans le milieu réactionnel est alors éliminé sous pression réduite à froid. Le mélange réactionnel est ensuite rapidement porté à la température de décomposition. La décomposition une fois achevée, on distille la fraction légère, généralement constituée de fluorure et d'éthylénique. Le fluorure est ensuite isolé par distillation fractionnée, éventuellement après bromation de l'éthylénique. Les caractéristiques spectrales et analytiques des fluorures isolés sont données dans le Tableau 3.

BIBLIOGRAPHIE

- ¹D. U. Robert, G. F. Flatau, A. Cambon et J. G. Riess, *Tetrahedron* **29**, 1877 (1973)
- ²H. Koop et R. Schmutzler, *J. Fluorine Chem.* **1**, 252 (1971/72)
- ³D. U. Robert, G. N. Flatau, C. Demay et J. G. Riess, *Chem. Commun.* 1127 (1972)
- ⁴A. Y. Yakubovich et P. O. Gitel, *Zh. Obshch. Khim.* **36**, 874 (1966); E. D. Bergmann et I. Shahak, *Israel J. Chem.* **3**, 73 (1961); J. F. Normant et J. Bernardin, *C.R. Acad. Sci.* **268**, 2352 (1969)
- ⁵H. Schmidt et H. D. Schmidt, *J. Prakt. Chem.* **2**, 105 (1955)
- ⁶N. E. Boutin, D. U. Robert et A. Cambon, *Bull. Soc. Chim. Fr.* (sous presse)
- ⁷F. A. Henglein, G. Abelsnes, H. Heneka, Kl. Lienhard, Pr. Nakre et K. Scheinost, *Makromol. Chem.* **24**, 124 (1973)
- ⁸H. Tieckmann et V. Prey, *Justus Liebig Ann. Chem.* **732**, 121 (1970)
- ⁹K. C. Frisch et M. Wolf, *J. Org. Chem.* **18**, 657 (1953)
- ¹⁰E. Elkik, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 2554 (1964); *Farbenfabriken-Bayer, Ger.* 1,222 505 (1962)
- ¹¹R. Fraisse-Jullien et N. Thoilai, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 3904 (1967); B. Cavalleri, E. Bellasio, G. G. Gallo et E. Testa, *Farmaco. Ed. Sci.* **23**, 1127 (1968)
- ¹²E. D. Bergmann et I. Shahak, *Bull. Res. Council Isr.* **A10**, 91 (1961); P. O. Gitel, T. G. Spiridonova et Y. A. Yakubovich, *Zh. Obshch. Khim.* **36**, 871 (1966)