

phorique sur le F persiste en milieu acide et à pH 4,5 également, bien que les dérivés fluorés de départ (non phosphorylés) présentent déjà une grande stabilité à ces pH.

Les dérivés fluorés non phosphorylés ne possédant que 1 F sur 1 C, que nous avons étudiés, sont tous rapidement hydrolysés en milieu alcalin; les groupements $-OH$ et $-N(C_2H_5)_2$ en α ou β par rapport au F semblent encore augmenter cette labilité du fluor.

Nous pouvons donc tirer les conclusions suivantes: 1. le fluor a un effet labilisant sur la fonction ester phosphorique en milieu HCl 1N et surtout à pH 4,5, que l'ester monoalcoylphosphorique de départ soit mono- ou poly-fluoré; 2. le groupement ester phosphorique a un effet stabilisateur marqué sur le groupement $-F$ (monofluorométhyle) en milieu alcalin; mais les dérivés monofluorés restent quand même labiles en milieu alcalin; 3. les dérivés fluorés possédant 1 atome de F seulement sur un atome de C sont très labiles en milieu alcalin (NaOH 1 N, à 100°); cette labilité est encore augmentée par la présence de groupements $-OH$ et $-NH_2$ (ou dérivés); ceci explique pourquoi on n'arrive pas à obtenir des bases quaternaires monofluorées par traitement de dérivés fluoro-halogénés ou d'époxydes fluorés, par une amine tertiaire en milieu aqueux à chaud.

Nous remercions vivement la CIBA SOCIÉTÉ ANONYME à Bâle de l'appui qu'elle a bien voulu accorder à ce travail.

SUMMARY

Some new fluorinated phosphoric esters are described. The rate of hydrolysis of the organic fluorine and of the phosphoric ester bond is studied. The phosphoric ester group has a stabilizing effect on the fluorine in alkaline medium, whereas the fluorine has a labilizing effect on the phosphoric ester group in acid medium (pH 4,5 and HCl 1N). In all the derivatives where only one atom of fluorine is fixed on one atom of carbon, the fluorine is very easily hydrolysed in alkaline medium. When 2 atoms of F are fixed on the same atom of C, the fluorine derivative is stable in alkaline medium.

Laboratoires de chimie organique et pharmaceutique
de l'Université de Genève

148. Recherches sur la formation et la transformation de dérivés organiques du fluor V¹⁾

Synthèse de quelques esters du diéthylamino-1-fluoro-3-propanol-2

par **Emile Cherbuliez, A. Yazgi et J. Rabinowitz**

(20 IV 60)

Par addition de la diéthylamine à l'épifluorhydrine on obtient le diéthylamino-1-fluoro-3-propanol-2²⁾ dont nous avons préparé l'ester phosphorique primaire²⁾ (acide diéthylamino-1-fluoro-3-propyl-2-phosphorique).

¹⁾ IV^e communication: Helv. 43, 1148 (1960).

²⁾ E. CHERBULIEZ, A. YAZGI & J. RABINOWITZ, Helv. 43, 1135 (1960).

Ici, nous décrirons quelques esters de cet amino-alcool fluoré avec différents types d'acides carboxyliques, ainsi qu'avec un acide fluoré: l'acide p-fluorobenzoïque, obtenus en principe par l'action des chlorures d'acyle correspondants. Quant à l'ester de l'acide p-aminobenzoïque, il a été préparé par réduction de l'ester obtenu à l'aide du chlorure de p-nitrobenzoyl. Cette réduction a été effectuée soit par Sn en milieu chlorhydrique, soit par hydrogénation catalytique (PtO_2). A la condition de ne pas utiliser un grand excès d'agent réducteur, on n'observe pas de perte de fluor: il n'y a ni réduction de $-\text{F}$ en $-\text{H} + \text{HF}$, ni hydrolyse du F organique, ce dernier étant très stable en milieu acide et neutre comme nous l'avons déjà fait ressortir¹⁾ (un atome de fluor isolé sur un atome de carbone est labile en milieu alcalin). On peut même isoler ces esters sous forme d'amines libres si l'on ajoute la quantité calculée d'alcali aux solutions contenant les chlorhydrates et que l'on extraie immédiatement par de l'éther ces esters (généralement insolubles ou peu solubles dans l'eau, tout au moins en ce qui concerne les esters d'acides aromatiques).

L'ester p-fluorobenzoïque du diéthylamino-1-fluoro-3-propanol-2 a été obtenu de deux manières: estérification de l'alcool par le chlorure de p-fluorobenzoyl (obtenu à partir de l'acide commercial + SOCl_2) ou transformation du p-aminobenzoxo-2-diéthylamino-1-fluoro-3-propane par diazotation du groupe $-\text{NH}_2$ et remplacement de $(-\text{N}\equiv\text{N})^+\text{Cl}^-$ par $-\text{F}$ selon SCHIEMANN³⁾, mais le rendement de cette dernière méthode a été très faible jusqu'à présent.

Partie expérimentale

1. *Acétoxy-2-diéthylamino-1-fluoro-3-propane* $\text{CH}_2\text{F}-\text{CH}(\text{OCOCH}_3)-\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$. On ajoute goutte à goutte 7,5 g (0,5 mole) de diéthylamino-1-fluoro-3-propanol-2 à 5 g de chlorure d'acétyle (excès) et chauffe 1 nuit à reflux (température du bain 100° env.). Après refroidissement, on chasse l'excès de chlorure d'acétyle sous vide, dissout le résidu dans un peu de méthanol et précipite le chlorhydrate d'acétoxy-2-diéthylamino-1-fluoro-3-propane par addition de 3 à 4 volumes d'éther. Le précipité, après filtration, est séché dans un dessiccateur à vide sur P_2O_5 . On obtient 10,8 g de produit (rdt 95%), F. $113-114^\circ$.

$\text{C}_9\text{H}_{18}\text{O}_2\text{NF}\cdot\text{HCl}$ (227,5) Calc. N 6,2 Cl 15,6 F 8,4% Tr. N 6,1 Cl 15,6 F 8,1%

Pour isoler l'ester libre, on reprend le mélange réactionnel, après élimination de l'excès de chlorure d'acétyle, par de l'eau, ajoute la quantité calculée de NaOH en solution aqueuse (après dosage du chlorure sur une partie aliquote) et extrait cette solution plusieurs fois par de l'éther. On sèche la solution étherée sur du sulfate de Na ou de Mg anhydre, filtre, évapore l'éther et fractionne le résidu sous vide. On obtient deux fractions: la première, de 0,5 à 1 g, Eb. $69-74^\circ/10$ Torr, est constituée par un mélange de l'ester et de l' amino-alcool fluoré de départ; la deuxième de 8,2 g (rdt 90%), Eb. $76-78^\circ/10$ Torr, est constituée par de l'acétoxy-2-diéthylamino-1-fluoro-3-propane pur⁴⁾.

$\text{C}_9\text{H}_{18}\text{O}_2\text{NF}$ Calc. C 56,6 H 9,43 N 7,3 F 9,9% P.M. 191
Tr. „ 56,6 „ 9,35 „ 7,6 „ 9,3% „ 194⁵⁾

2. *Nicotyloxy-2-diéthylamino-1-fluoro-3-propane* $\text{CH}_2\text{F}-\text{CH}\left(\text{OOC}\begin{array}{c} \diagup \quad \diagdown \\ \text{---} \quad \text{---} \\ \diagdown \quad \diagup \end{array}\text{N}\right)-\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$.

9,5 g de chlorure de nicotyle⁶⁾ et 9,1 g de diéthylamino-1-fluoro-3-propanol-2 sont chauffés une nuit dans un bain maintenu à 100° . On reprend le résidu par de l'eau; la plus grande partie s'y dissout. On filtre et lave le précipité par de l'eau. Le précipité séché au vide sur P_2O_5 est constitué

³⁾ G. BALZ & G. SCHIEMANN, Ber. deutsch. chem. Ges. 60, 1186 (1927).

⁴⁾ Si on effectue cette acétylation en présence d'éther anhydre, le rendement en ester est plus faible.

⁵⁾ P.M. déterminé par titrage acidimétrique au méthylorange.

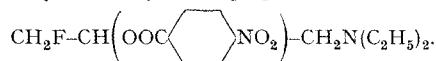
essentiellement par de l'acide nicotique. Après titrage du chlorure sur une prise aliquote, le filtrat est additionné de la quantité calculée de NaOH en solution aqueuse et extrait plusieurs fois à l'éther. La solution étherée est séchée sur du sulfate de Mg anhydre, puis débarrassée de l'éther sous vide. Le résidu fractionné sous vide donne: 3,3 g de produit Eb. 65–80°/10 Torr, constitué surtout par l'amino-alcool de départ, 1,2 g de produit Eb. 82–156°/10 Torr constitué par un mélange et 4,8 g de nicotyloxy-2-diéthylamino-1-fluoro-3-propane, Eb. 156–158°/10 Torr. Rendement: 49% si l'on tient compte de l'alcool récupéré.

$C_{13}H_{19}O_2N_2F$	Calc.	C 61,4	H 7,5	N 11,0	F 7,5%
(254)	Tr.	„ 61,4	„ 7,4	„ 11,1	„ 7,3%

Pour obtenir le chlorhydrate, on dissout l'ester dans de l'éther anhydre et on y fait barboter un courant de HCl sec. Le dichlorhydrate précipite, on le filtre rapidement et le sèche sous vide sur P_2O_5 . Il est très hygroscopique.

$C_{13}H_{19}O_2N_2F, 2HCl$	(327)	Calc.	N 8,6	Cl 21,7	F 5,8%	Tr.	N 8,4	Cl 20,0	F 5,9%
-----------------------------	-------	-------	-------	---------	--------	-----	-------	---------	--------

3. *p*-Nitrobenzoxy-2-diéthylamino-1-fluoro-3-propane

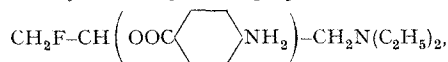


44,7 g (0,3 mole) de diéthylamino-1-fluoro-3-propanol-2 sont ajoutés petit à petit à 55,5 g (0,3 mole) de chlorure de *p*-nitrobenzoyle. Le tout est chauffé 1 nuit à 100° (température du bain). Le mélange réactionnel (chlorhydrate brut) est dissous dans le minimum de méthanol. Par addition de 2 à 3 vol. d'éther sec, on précipite le chlorhydrate de *p*-nitrobenzoxy-2-diéthylamino-1-fluoro-3-propane, qu'on filtre et sèche sous vide sur P_2O_5 : 82,7 g (82,5%), F. 148°.

$C_{14}H_{19}O_4N_2F, HCl$	(334,8)	Calc.	N 8,4	Cl 10,6	F 5,7%	Tr.	N 8,7	Cl 10,6	F 6,0%
----------------------------	---------	-------	-------	---------	--------	-----	-------	---------	--------

Il n'y a aucun avantage à utiliser un solvant neutre pour cette estérification; en effet, si l'on fait cette réaction en milieu benzénique le rendement n'est pas amélioré.

4. *p*-Aminobenzoxy-2-diéthylamino-1-fluoro-3-propane



par réduction du *p*-nitrobenzoxy-2-diéthylamino-1-fluoro-3-propane:

a) *Par Sn + HCl*. On introduit dans un ballon 5 g (0,015 mole) de chlorhydrate de *p*-nitrobenzoxy-2-diéthylamino-1-fluoro-3-propane, 10 ml de HCl conc. et 20 ml d'eau. On ajoute petit à petit 5 g (0,045 mole) d'étain en granules et chauffe 2 h au bain-marie. On fait passer H_2S dans la solution chaude et filtre le sulfure de Sn qui s'est formé. On alcalinise le filtrat; il se forme un précipité qui se transforme rapidement en huile. On extrait cette huile (et l'ester éventuellement encore présent dans la solution aqueuse) par de l'éther et sèche la solution étherée sur $MgSO_4$. Après filtration, on précipite directement le dichlorhydrate en faisant passer un courant de HCl dans la solution étherée, ou bien on évapore la solution étherée à sec, ajoute au résidu la quantité calculée d'acide chlorhydrique 2N, évapore le tout au CRAIG (dans ce cas il n'est pas nécessaire de sécher la solution étherée), reprend le résidu par du méthanol sec et précipite le dichlorhydrate de *p*-aminobenzoxy-2-diéthylamino-1-fluoro-3-propane par addition de 2 à 3 volumes d'éther sec. On obtient 2,8 à 3,2 g (55 à 60%) de produit, F. 213°.

b) *Par hydrogénation catalytique*. 11,1 g (0,033 mole) de chlorhydrate de *p*-nitrobenzoxy-2-diéthylamino-1-fluoro-3-propane dissous dans 40 ml de méthanol et 0,06 g de PtO_2 sont agités dans une atmosphère d'hydrogène, à pression ordinaire, jusqu'à l'absorption de la quantité théorique d'hydrogène (2220 ml env. à temp. 20°). On filtre, lave le catalyseur avec du méthanol sec et fait passer un courant de HCl dans la solution méthanolique (neutralisation du groupe $-NH_2$) en ayant soin de refroidir le ballon pendant cette opération. On concentre la solution méthanolique sous vide et précipite le dichlorhydrate de *p*-aminobenzoxy-2-diéthylamino-1-fluoro-3-propane par addition de 2 à 3 volumes d'éther sec. On obtient 9,5 g de produit (rdt 85%), fortement coloré. On reprend ce produit par 20 à 30 ml de méthanol sec (ce qui ne se dissout pas est du dichlorhydrate pratiquement pur) et ajoute 2 à 3 volumes d'éther. On filtre et

⁶⁾ Préparé selon R. CHARVONAT, M. HARISPE, J. V. HARISPE & L. CHEVILLARD, Bull. Soc. chim. France 1947, 339.

sèche le précipité. S'il est encore fortement coloré, on recommence cette opération. On obtient ainsi 7,9 g (72%) de produit pur (le restant du produit peut être récupéré par évaporation des solutions précédentes), F. 213° (F. du mélange avec de produit obtenu sous a): 213°).

$C_{14}H_{21}O_2N_2F_2 \cdot 2HCl$	Calc. C 49,2	H 6,79	N 8,2	Cl 20,8	F 5,6%
(341)	Tr. „ 49,2	„ 6,83	„ 8,1	„ 19,8	„ 5,6%

Le spectre IR. de ce produit nous montre que la transformation du groupe nitro en groupe amino est intégrale (absence des bandes d'absorption à 1550 et 1350 cm^{-1} caractéristiques du groupe nitro aromatique).

5. *p*-Fluorobenzoxo-2-diéthylamino-1-fluoro-3-propane



On ajoute petit à petit 6,8 g de diéthylamino-1-fluoro-3-propanol-2 dilué dans 20 ml d'éther sec, à 6,85 g de chlorure de *p*-fluorobenzoyle (obtenu par action de $SOCl_2$ sur l'acide *p*-fluorobenzoïque, Eb. 74–75°/10 Torr, rdt 93%) dans 20 ml d'éther et chauffe 1 nuit à reflux. On peut aussi faire cette réaction sans solvant à 100° (température du bain). Après refroidissement, on chasse l'éther sous vide, reprend le résidu à l'eau, ajoute la quantité calculée de NaOH et extrait l'ester plusieurs fois à l'éther. La solution étherée est séchée sur $MgSO_4$ et après filtration et évaporation de l'éther, le résidu est fractionné sous vide. On obtient ainsi 7,2 g (61%) de *p*-fluorobenzoxo-2-diéthylamino-1-fluoro-3-propane, Eb. 150–152°/10 Torr.

$C_{14}H_{19}O_2NF_2$	Calc. C 62,0	H 7,06	N 5,2	F 14,0%	P.M. 271
	Tr. „ 62,2	„ 7,05	„ 5,2	„ 14,2%	„ 266 ⁵⁾

Nous remercions vivement la CIBA SOCIÉTÉ ANONYME à Bâle de l'appui qu'elle a bien voulu accorder à ce travail.

SUMMARY

The synthesis of some esters of 1-diethylamino-3-fluoro-propan-2-ol is described. The nitrobenzoic ester is transformed with very good yield into the corresponding aminobenzoic ester by reduction with Sn and HCl or by catalytic hydrogenation.

Laboratoires de chimie organique et pharmaceutique de
l'Université de Genève

149. Recherches sur la formation et la transformation des esters XXII¹⁾ Phosphorylation de quelques amino-alcools

par Emile Cherbuliez, Br. Baehler, A. Yazgi et J. Rabinowitz

(20 IV 60)

L'action de l'acide polyphosphorique sur les amino-alcools, à des températures supérieures à 120° et sous pression réduite, conduit, selon la nature de l'amino-alcool et de la quantité d'acide polyphosphorique utilisée, à différents types de réaction²⁾: a) Phosphorylation: formation d'acides aminoalcoylphosphoriques accompagnés de peu – ou pas – de produits de condensation de l'amino-alcool (cas général). b) Condensation inter- ou intra-moléculaire des amino-alcools sans – ou à peu près sans – phosphorylation. c) Phosphorylation et condensation simultanées: lorsque la con-

¹⁾ XXI^e communication: Helv. 43, 863 (1960)

²⁾ Demande de brevet suisse du 3 mai 1957; E. CHERBULIEZ & J. RABINOWITZ, Helv. 41, 1168 (1958).