

Méthode générale d'obtention des α -céto esters β -fluorés

ALI OURARI, ROGER CONDOM ET ROGER GUEDJ

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

Reçu le 24 mars 1982

ALI OURARI, ROGER CONDOM et ROGER GUEDJ. Can. J. Chem. **60**, 2707 (1982).

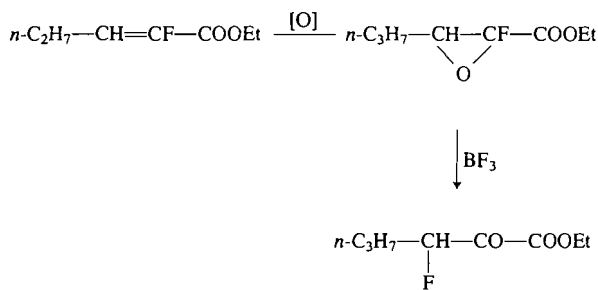
Une méthode générale de préparation des alkyl-3 (ou aryl) fluoro-3 oxo-2 esters est décrite. Les esters glycidiques sont ouverts par le mélange HF-pyridine (70% poids/poids) puis oxydés par le réactif de Jones; les dérivés correspondants des esters fluoropyruviques sont obtenus avec de bons rendements.

ALI OURARI, ROGER CONDOM, and ROGER GUEDJ. Can. J. Chem. **60**, 2707 (1982).

A general method of synthesis of 3-alkyl (or aryl) 3-fluoro 2-oxo esters is described. The opening of glycidic esters with HF-pyridine (70% w/w), followed by oxidation with Jones reagent, give the corresponding derivatives of fluoropyruvic esters in good yields.

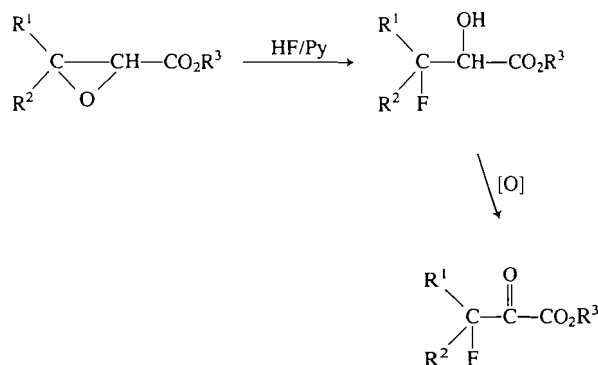
La synthèse des fluoropyruvates a été très peu étudiée, les travaux réalisés dans ce domaine concernent l'obtention de l'acide fluoropyruvique (1) et l' α -oxo- β -fluorohexanoate d'éthyle (2). Récemment, Tsushima et coll. (3, 14) ont signalé que l'action du fluor élémentaire sur les α -céto esters donne les fluoropyruvates correspondants.

Les méthodes décrites ci-dessus ne peuvent être appliquées que pour des cas particuliers; par exemple, l'acide fluoropyruvique est obtenu à partir de l'oxalo fluoroacétate et l' α -oxo β -fluorohexanoate d'éthyle à partir de l'ester α -fluoro glycidique correspondant:



Cette méthode n'a pas pu être étendue aux dérivés aromatiques par le fait que l'ester acrylique α -fluoré ne s'époxyle pas.

C'est la raison pour laquelle, compte tenu de l'intérêt présenté par les propriétés biologiques des pyruvates notamment dans le domaine des antibiotiques (13), nous avons mis au point une méthode de synthèse simple et générale permettant l'accès à des α -céto esters β -fluorés diversément substitués. Le schéma réactionnel est le suivant:



où $\text{R}^1 = \text{H}$, alkyle, aryle; $\text{R}^2 = \text{alkyle, aryle}$; $\text{R}^3 = \text{C}_2\text{H}_5$ ou $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$.

Partie expérimentale

Les époxydes sont obtenus par condensation du composé carbonylé sur le chloroacétate d'éthyle au moyen du *tert*-butylate de potassium (4) en quantités stoechiométriques (5). L'ester glycidique (10a) a été synthétisé en utilisant l'isopropylate de potassium. L'ester glycidique ainsi obtenu (0,04 mol) est dissous dans 10 mL de CH_2Cl_2 , puis 20 mL d'acide fluorhydrique en solution dans la pyridine (70% w/w) sont ajoutés à 5°C environ. Après distillation, le fluoroalcool (0,02 mol) est dissous dans 200 mL d'acétone. La solution est agitée magnétiquement et 210 mL du réactif de Jones sont ajoutés goutte à goutte, la température étant maintenue vers 5°C. Le mélange est abandonné pendant une nuit, puis traité. Le céto ester obtenu est distillé sous pression réduite.

Résultats

A. Les esters glycidiques 1a (6), 2a (7), 3a (8), 4a, 5a, 6a, 11a, 12a (9), 8a (10), 9a (6) de départ sont conformes à ceux décrits dans la littérature. Composé 10a: rendement 25%, p.Eb: 86°C/28 Torr; rmn ^1H δ : 3,16 (H α et H β , 2H, m); 0,98

TABLEAU 1. Intermédiaires de synthèse, points d'ébullition et caractérisation infra-rouge des α -céto esters β -fluorés

Composé n°	a	b	c	Rdt %	p.Eb. °C/Torr	Infrarouge ν cm ⁻¹
1				58	61 ₁₈	1751 1727
2				85	70 ₁₈	1748 1727
3				87	85 ₁₆	1751 1724
4				66	113 ₁₈	1748 1727
5				64	98 ₁₈	1745 1724
6				80	109 _{2,0}	1751 1730
7				82	135 _{1,5}	1751 1733
8				86	123 _{2,0}	1748 1724
9				62	147 _{1,5}	1745 1727
10				69	94 ₁₈	1751 1721
11				76	114 _{2,5}	1724 1695
12				75	130 _{2,0}	1751 1727

($\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2$, 3H, t, $^3J = 7,0$ Hz); 5,10 (($\text{CH}_3)_2\text{CH}$, 1H, m); 1,28 (($\text{CH}_3)_2\text{CH}$, 6H, d, $J = 6,4$ Hz) ppm. Composé 7a: rendement 71%, p.Eb.: 126°C/0,8 Torr (mélange *cis-trans*); rmn ^1H *cis* δ : 0,97 (CH_3CH_2 , 3H, t, $J = 7,0$ Hz); 3,66 (H α , 1H, s); 3,94 (CH_3CH_2 , 2H, q); 7,37 (4 Br- C_6H_4 , 4H, m); *trans* δ : 1,32 (CH_3CH_2 , 3H, t, $J = 7,0$ Hz); 3,40 (H α , 1H, s); 4,30 (CH_3CH_2 , 2H, q); 7,37 (4 Br- C_6H_4 , 4H, m) ppm.

B. Certaines fluorhydrines 4b, 5b, 6b et 11b, 12b (9, 11) sont déjà décrites. Les caractéristiques des

fluorhydrines nouvelles sont les suivantes. Composé 1b: rendement 76%, p.Eb.: 80°C/18 Torr; $\text{ir}\bar{\nu}_{\text{OH}} = 3460$; $\bar{\nu}_{\text{CO}} = 1709$ cm⁻¹; rmn ^1H δ : 1,32 (CH_3CH_2 , 3H, t, $J = 7,0$ Hz); 1,39 (CH_3 , 3H, d, $J_{\text{CH}_3-\text{C}-\text{F}} = 21,7$ Hz); 1,44 (CH_3 , 3H, d, $J_{\text{CH}_3-\text{C}-\text{F}} = 21,7$ Hz); 3,45 (OH, 1H, s); 4,29 (CH_3CH_2 , 2H, q); 4,10 (H α , 1H, d, $J_{\text{H}-\text{C}-\text{F}} = 15,8$ Hz) ppm; rmn ^{19}F ϕ : 149,8 ppm; heptuplet dédoublé. Composé 2b: rendement 78%, p.Eb.: 88°C/16 Torr; $\text{ir}\bar{\nu}_{\text{OH}} = 3460$ cm⁻¹; $\bar{\nu}_{\text{CO}} = 1704$ cm⁻¹; rmn ^1H (mélange *érythro* + *thréo*) δ : 0,97 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$, 3H, t, $J = 7,5$ Hz); 1,00

TABLEAU 2. Caractéristiques spectrales – masse et résonance magnétique nucléaire – des α -céto esters β -fluorés

Composé n°	m/e	Résonance magnétique nucléaire ^1H (δ) et ^{19}F (ϕ)
1c	162 61	δ : 1,37 (CH_3CH_2 , 3H, t, $J = 7,0$ Hz); 1,64 (2 CH_3 , 6H, d, $J_{\text{F-CH}_3} = 21,4$ Hz); 4,37 ($\text{CH}_3\text{—CH}_2$, 2H, q) ppm ϕ : 152,0 ppm; heptuplet; $^3J_{\text{FH}} = 21,3$ Hz
2c	176 75	δ : 0,98 ($\text{CH}_3\text{—CH}_2\text{—C}$, 3H, t, $J = 7,3$ Hz); 1,37 ($\text{CH}_3\text{—CH}_2\text{O}$, 3H, t, $J = 7,0$ Hz); 1,58 (CH_3 , 3H, d, $J_{\text{FH}} = 21,7$ Hz); 4,37 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$, 2H, q) ppm ϕ : 161,9 ppm; multiplet; $J_{\text{F-CH}_3} = 21,3$ Hz, $J_{\text{F-CH}_2} = 18,3$ Hz
3c	190 69	δ : 0,96 (2 $\text{CH}_3\text{—CH}_2\text{C}$, 6H, t, $J = 7,5$ Hz); 1,37 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$, 3H, t, $J = 7,0$ Hz); 4,36 ($\text{CH}_3\text{—CH}_2\text{O}$, 2H, q) ppm ϕ : 171,8 ppm; multiplet; $^3J_{\text{FH}} = 18,0$ Hz
4c	202 81	δ : 1,36 (CH_3CH_2 , 3H, t, $J = 7,0$ Hz); 1,39–2,15 ($-(\text{CH}_2)_5-$, multiplet); 4,32 (CH_3CH_2 , 4H, q) ppm ϕ : 171,8 ppm; multiplet; $^3J_{\text{FH}} = 18,0$ Hz
5c	188 87	δ : 1,36 (CH_3CH_2 , 3H, t, $J = 7,0$ Hz); 1,50–2,28 ($-(\text{CH}_2)_4-$, m); 4,35 (CH_3CH_2 , 2H, q) ppm ϕ : 154,0 ppm; multiplet
6c	224 123	δ : 1,30 (CH_3CH_2 , 3H, t, $J = 7,0$ Hz); 1,93 (CH_3 , 3H, d, $J_{\text{FCCCH}_3} = 22,8$ Hz); 4,27 ($\text{CH}_3\text{—CH}_2$, 2H, q); 7,40 (C_6H_5 , 5H, m) ppm ϕ : 157,2 ppm; quadruplet; $J_{\text{F-CCCH}_3} = 21,3$ Hz
7c	302/304 201/203	δ : 1,30 (CH_3CH_2 , 3H, t, $J = 7,0$ Hz); 1,85 (CH_3 , 3H, d, $J_{\text{FCCCH}_3} = 22,0$ Hz); 4,26 (CH_3CH_2 , 2H, q); 7,90 (4Br- C_6H_4 , 4H, m) ppm ϕ : 157,9; quadruplet; $J_{\text{FCCCH}_3} = 21,3$ Hz
8c	—	δ : 1,29 ($\text{CH}_3\text{—CH}_2$, 3H, t, $J = 7,0$ Hz); 1,54 (CH_3 , 3H, d, $J_{\text{FCCCH}_3} = 21,7$ Hz); 3,17 ($\text{C}_6\text{H}_5\text{—CH}$, 1H, d, $J_{\text{F-CC-H}} = 25,2$ Hz); 3,30 ($\text{C}_6\text{H}_5\text{—CH}$, 1H, d, $J_{\text{F-CC-H}} = 25,2$ Hz) ϕ : 158,0 ppm; multiplet; $J_{\text{FCCCH}_3} = 21,3$ Hz, $J_{\text{F-C-CH}_2} = 24,4$ Hz
9c	—	δ : 1,28 ($\text{CH}_3\text{—CH}_2$, 3H, t, $J = 7,0$ Hz); 4,67 ($\text{CH}_3\text{—CH}_2$, 2H, q); 7,39 (2 C_6H_5 , 10H, m) ppm ϕ : 146,6 ppm; singulet
10c	208*	δ : 0,98 (CH_3- , 3H, t); 1,36 ($(\text{CH}_3)_2\text{CH}$, 6H, d, $J = 6,4$ Hz); 5,14 ($(\text{CH}_3)_2\text{CH}$, 1H, m); 5,31 (H, 1H, multiplet dédoublé, $J_{\text{FH}} = 48,0$ Hz) ppm ϕ : 199,0 ppm; $^2J_{\text{FH}} = 48,8$ Hz, $^3J_{\text{F-H}} = 24,4$ Hz
11c	210 109	δ : 1,24 (CH_3CH_2 , 3H, t, $J = 7,0$ Hz); 4,23 (CH_3CH_2 , 2H, q); 6,27 (H, 1H, d, $J_{\text{F-H}} = 47,2$ Hz); 7,41 (C_6H_5 , 5H, m) ppm ϕ : 183,9 ppm; doublet; $^2J_{\text{FH}} = 47,7$ Hz
12c	244/246 143/145	δ : 1,29 (CH_3CH_2 , 3H, t, $J = 7,0$ Hz); 4,27 (CH_3CH_2 , 2H, q); 6,40 (H, 1H, d, $^2J_{\text{F-H}} = 45,7$ Hz); 7,40 (C_6H_4 , 4H, m) ppm ϕ : 184,7 ppm; doublet; $^2J_{\text{FH}} = 48,8$ Hz

*Ce spectre a été obtenu par ionisation chimique (M^+ et NH_4). Les autres spectres ont été obtenus par impact électronique.

($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$, 3H, t, $J = 7,5$ Hz); 1,33 (CH_3CH_2- , 3H, t, $J = 7,0$ Hz); 1,39 (CH_3 , 3H, d, $J_{\text{F-CC-CH}_3} = 22,0$ Hz); 1,74 (CH_3 , 3H, d, $J_{\text{F-CC-CH}_3} = 22,0$ Hz); 4,13 (H α , 1H, d, $J_{\text{F-CC-H}} = 13,5$ Hz); 4,16 (H α , 1H, d, $J_{\text{H-CC-F}} = 17,6$ Hz); 4,30 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$, 2H, q, $J = 7,0$ Hz) ppm; rmn ^{19}F ϕ : 158,4 et 158,7 ppm après irradiation des multiplets. Composé 3b: rendement 80%, p.Eb. 101°C/18 Torr; $\text{ir } \bar{\nu}_{\text{OH}} = 3460 \text{ cm}^{-1}$; $\bar{\nu}_{\text{CO}} = 1704 \text{ cm}^{-1}$; rmn ^1H δ : 0,93 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{C}$, 3H, t, $J = 7,0$ Hz); 0,97 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{C}$, 3H, t, $J = 7,0$ Hz); 1,30 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$, 3H, t, $J = 7,3$ Hz); 3,12 (OH, 1H, s); 4,20 (H α , 1H, d, $^3J_{\text{FH}} = 15,8$ Hz); 4,30 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$, 2H, q, $J = 7,3$ Hz) ppm; rmn ^{19}F ϕ : 166,0 ppm (multiplet). Composé 7b: rendement 95%, F = 66–67°C (diéthylxyde – éther de pétrole); $\text{ir } \bar{\nu}_{\text{OH}} = 3460 \text{ cm}^{-1}$; $\bar{\nu}_{\text{CO}} = 1712 \text{ cm}^{-1}$; rmn ^1H (mélange érythro + thréo) δ : 1,01 (CH_3CH_2 , 3H, t, $J = 7,0$ Hz); 1,21 (CH_3CH_2 , 3H, t, $J = 7,0$ Hz); 1,74 (CH_3 , 3H, d, $J_{\text{CH}_3\text{-CC-F}} = 23,2$ Hz); 1,77 (CH_3 , 3H, d, $J_{\text{CH}_3\text{-CC-F}} = 23,2$ Hz); 3,31 (OH, 1H, s); 4,08

(CH_3CH_2 , 2H, q); 4,16 (CH_3CH_2 , 2H, q); 4,29 (H α , 1H, d, $J_{\text{H-CC-F}} = 15,0$ Hz); 4,35 (H α , 1H, d, $J_{\text{H-CC-F}} = 19,6$ Hz); 7,36 (4 Br- C_6H_4 , 4H, m) ppm; rmn ^{19}F ϕ : 157,0 et 161,6 ppm (doublet de quadruplets). Composé 8b: rendement 50%, p.Eb. 130°C/2 Torr; $\text{ir } \bar{\nu}_{\text{OH}} = 3460 \text{ cm}^{-1}$; $\bar{\nu}_{\text{CO}} = 1704 \text{ cm}^{-1}$; rmn ^1H (mélange érythro + thréo) δ : 1,27 (CH_3 , 3H, d, $J_{\text{F-CC-CH}_3} = 22,7$ Hz); 1,30 (CH_3CH_2 , 3H, t, $J = 7,0$ Hz); 1,31 (CH_3 , 3H, d, $J_{\text{F-CC-CH}_3} = 22,0$ Hz); 3,26 (OH, 1H, s); 4,06 (H α , 1H, d, $J_{\text{F-CC-H}} = 10,5$ Hz); 4,08 (H α , 1H, d, $J_{\text{F-CC-H}} = 17,5$ Hz); 4,26 (CH_3CH_2 , 2H, q, $J = 7,0$ Hz); 7,27 (C_6H_5 , 5H, m) ppm; rmn ^{19}F ϕ : 155,8 et 156,8 ppm après irradiation (multiplets). Composé 9b: rendement 76%, F = 81–82°C (diéthylxyde); $\text{ir } \bar{\nu}_{\text{OH}} = 3460 \text{ cm}^{-1}$; $\bar{\nu}_{\text{CO}} = 1712 \text{ cm}^{-1}$; rmn ^1H δ : 0,95 (CH_3CH_2 , 3H, t); 3,40 (OH, 1H, s); 3,96 (CH_3CH_2 , 2H, q, $J = 7,0$ Hz); 4,86 (H α , 1H, d, $J_{\text{F-CC-H}} = 18,0$ Hz); 7,29 (2 C_6H_5 , 10H, m) ppm; rmn ^{19}F ϕ : 159,0 (doublet) ppm. Composé 10b: rendement 84%, p.Eb.

105°C/28 Torr; $\bar{\nu}_{\text{OH}} = 3460 \text{ cm}^{-1}$; $\bar{\nu}_{\text{CO}} = 1709 \text{ cm}^{-1}$; rmn ^1H (mélange *érythro* + *thréo*) δ : 0,95 ($\text{CH}_3\text{—}(\text{CH}_2)_2$, 3H, t, $J = 7,0 \text{ Hz}$); 1,29 ($(\text{CH}_3)_2\text{CH}$, 6H, d, $J = 6,4 \text{ Hz}$); 1,31 ($(\text{CH}_3)_2\text{CH}$, 6H, d, $J = 6,4 \text{ Hz}$); 2,94 (OH, 1H, s); 4,26 ($\text{H}\alpha$, 1H, dd, $J_{\text{F—CC—F}} = 18,6 \text{ Hz}$, $^3J_{\text{HH}} = 3,3 \text{ Hz}$); 5,17 ($(\text{CH}_3)_2\text{CH}$, 1H, m) ppm; rmn ^{19}F ϕ : 191,7 et 196,5 ppm (multiplets).

C. Les caractéristiques des fluoropyruvates ont été rassemblées dans les tableaux 1 et 2. Remarques: Les spectres ir correspondent aux produits attendus (bande CO large $1718\text{--}1730 \text{ cm}^{-1}$). Le pourcentage en produit énolisable est très faible (non décelé en rmn ^1H) et en accord avec les résultats obtenus par Bergmann (12).

Les spectres rmn du proton ont été enregistrés dans CDCl_3 (TMS réf. interne), ceux du fluor ont été effectués dans le même solvant, la référence interne étant CFCl_3 . Ces spectres ont été réalisés sur Bruker Spectrospin 100 MHz, les déplacements chimiques sont exprimés en ppm et les constantes de couplage en Hz.

En ce qui concerne la spectrométrie de masse: les fragments donnés dans les tableaux sont

respectivement l'ion moléculaire et le pic de base. Le pic M + 1 est observé dans tous les cas et la perte de HF s'effectue à partir de l'ion moléculaire et du pic de base.

1. I. BLANK, J. MAGER et E. D. BERGMANN. J. Chem. Soc. 2190 (1955).
2. E. ELKIK et M. LEBLANC. Bull. Soc. Chim. Fr. 3, 870 (1971).
3. T. TSUSHIMA, J. NISHIKAWA, T. SATO et H. TANIDA. Tetrahedron Lett. 3593 (1980).
4. E. W. BACHELOR et R. K. BANSAL. J. Org. Chem. 3600 (1969).
5. M. B. CASTRO, J. VILLIERAS et N. FERRACUTTI. C.R. Acad. Sci. Paris, Sér. C, 268, 1403 (1969).
6. A. RUTKOWSKI et H. DAJEW. Ber. 64, 693 (1931).
7. R. P. LINSTEAD et M. S. MANN. J. Chem. Soc. 2070 (1930).
8. L. CLAISEN. Ber. 338, 690 (1905).
9. A. I. AYI, M. REMLI, R. CONDOM et R. GUEDJ. J. Fluorine Chem. 17, 565 (1981).
10. G. DARZENS. C.R. Acad. Sci. Paris, 139, 1214 (1904).
11. J. JULLIEN et R. GARDAIX. Bull. Soc. Chim. Fr. 3, 2721 (1969).
12. E. BERGMANN. Bull. Soc. Chim. Fr. 4, 2676 (1965).
13. P. BEY. Sci. Tech. Pharm. 4, 171 (1978).
14. T. TSUSHIMA, K. KAHADA, T. TSUJI et S. MISAKI. J. Org. Chem. 47, 1107 (1982).