

Received: May 17, 1989; accepted: July 23, 1989

SYNTHESE D'ETHERS GLYCIDIQUES β -FLUORES PAR CATALYSE EN TRANSFERT DE PHASE

M.M. CHAABOUNI et A. BAKLOUTI *

Laboratoire de Chimie Structurale Organique, Faculté des Sciences de Tunis,
Campus Universitaire 1060 Tunis (Tunisie)

SUMMARY

Using the phase transfer catalysis technique, a series of β -fluorinated glycidyl ethers has been prepared in good yields by action of epichlorohydrin on 2 - monofluorinated alcohols and 1 -F-alkyl 2 - fluoroethanols. All these new compounds have been characterized by ^1H and ^{19}F NMR and mass spectrometry.

RESUME

En utilisant la technique de la catalyse par transfert de phase, nous avons pu préparer avec de bons rendements une série d'éthers glycidiques β -fluorés par action de l'épichlorhydrine sur les monofluoro-2 alcools et les F-alkyl-1 fluoro-2 éthanols. Tous ces nouveaux composés ont été caractérisés par RMN du proton et du fluor et spectrométrie de masse.

INTRODUCTION

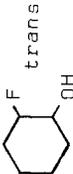
Les éthers glycidiques sont utilisés dans la préparation de médicaments pour le traitement des maladies cardiovasculaires [1]. Deux méthodes de synthèse d'éthers glycidiques sont décrites dans la littérature :

- La première correspond à l'ouverture du cycle époxydique de l'épichlorhydrine par un alcool, en milieu acide [2], suivie par la cyclisation de la chlorhydrine formée en éther glycidique par action d'une base.
- La seconde a lieu en une seule étape par étherification de l'épichlorhydrine en milieu basique [3,4] .

La possibilité de modification des propriétés pharmacologiques de ces composés, par l'introduction d'un atome de fluor [5], explique l'intérêt

TABLEAU 1

Préparation d'éthers glycidiques β -fluorés dans les conditions de la catalyse par transfert de phase à 25°C (TBAH : 10 % en mole par rapport à l'alcool).

Alcool	Temps de réaction (h)	Epoxyde %	Ether glycidique	Rdt %	Eb °C / torr
$\text{CH}_2\text{F}-\text{CH}_2\text{OH}$	4	0	$\text{CH}_2\text{F}-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}$	67	65/15
$(\text{CH}_3)_2\text{CF}-\text{CH}_2\text{OH}$	6	0	$(\text{CH}_3)_2\text{CF}-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}$	71	82/15
$\text{C}_6\text{H}_5-\text{CHF}-\text{CH}_2\text{OH}$	24 48 ^a	10 20 ^a	$\text{C}_6\text{H}_5-\text{CHF}-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}$	75 51 ^a	85/0,2
	24 ^b 24	15 ^b 20 ^b		65 ^b 55 ^b	75/0,7
$\text{C}_4\text{F}_9-\text{CHOH}-\text{CH}_2\text{F}$	3	0	$\text{C}_4\text{F}_9-\text{C}-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}$	66	76/15
$\text{C}_6\text{F}_{13}-\text{CHOH}-\text{CH}_2\text{F}$	4	0	$\text{C}_6\text{F}_{13}-\text{C}-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}$	66	55/0,5
$\text{C}_8\text{F}_{17}-\text{CHOH}-\text{CH}_2\text{F}$	6	0	$\text{C}_8\text{F}_{17}-\text{C}-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}$	66	70/0,4

^a Catalyseur (TEBA), température 25°C.

^b Catalyseur (Aliquat 336), température 40°C.

IDENTIFICATION

Les éthers glycidiques obtenus ont été identifiés et caractérisés par spectroscopie IR, RMN du proton et du fluor et spectrométrie de masse.

En IR, on note la présence d'une bande d'absorption :

- vers 850 cm^{-1} qui correspond au cycle époxydique.
- entre 1000 et 1100 cm^{-1} qui correspond à $\nu_{\text{C-F}}$ dans le cas des éthers glycidiques monofluorés.
- entre 1100 et 1250 cm^{-1} qui correspond aux $\nu_{\text{C-F}}$ de la chaîne F-alkylée de l'éther glycidique vinylique.
- vers 1655 cm^{-1} qui correspond à $\nu_{\text{C=C}}$ dans le cas de l'éther vinylique.

En RMN du ^1H , le motif $-\text{CH}_2-\underset{\text{O}}{\text{CH}}-\text{CH}_2-$, présent dans tous les éthers synthétisés, représente deux systèmes ABX différents avec en commun la partie X.

En spectrométrie de masse, l'étude des spectres permet de mettre en évidence l'existence :

- d'un cycle oxiranne qui donne les ruptures en α (m/z 43) et en β (m/z 57) du cycle époxydique.
- d'un atome de fluor dans le cas des éthers monofluorés par la présence du fragment ($\text{M}^+ - \text{HF}$).
- d'une chaîne F-alkylée dans le cas des éthers vinyliques par la présence des pics aux masses m/z 69 (CF_3^+), 119 (C_2F_5^+), 131 (C_3F_7^+) et 169 (C_3F_7^+).

PARTIE EXPERIMENTALE

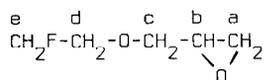
Les spectres RMN du ^1H ont été réalisés sur un appareil Jeol C-HCl 60 (60 MHz) avec le TMS comme référence interne et CCl_4 comme solvant et les spectres RMN du ^{19}F sur un appareil Bruker WH 90 DS (84,67 MHz) avec CFCl_3 comme référence interne et CDCl_3 comme solvant. Les spectres IR ont été enregistrés sur un appareil Perkin - Elmer 681 dans CCl_4 . Les spectres de masse ont été obtenus au moyen d'un appareil Hewlett-Packard (énergie d'ionisation 70 eV). L'évolution des réactions est suivie par CPV sur un appareil Intersemat IGC 120 DFL à ionisation de flamme (colonne SE 30).

L'épichlorhydrine et le fluoro-2 éthanol sont des produits Fluka. Les monofluoro-2 alcools sont obtenus par action du fluorhydrate de triméthylamine sur les époxydes correspondants [7]. Les F-alkyl-1 fluoro-2 éthanols sont obtenus par action du fluorhydrate de diisopropylamine sur les F-alkyl époxydes [8].

Obtention des éthers glycidiques

Une expérience standard est conduite de la façon suivante :

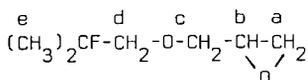
Dans un tricol de 250 ml équipé d'un réfrigérant, d'une ampoule à brome et d'un système d'agitation mécanique, contenant une solution de soude à 50 % formée de 20g (0,5 mole) de NaOH dans 20 ml d'eau, 20 ml d'épichlorhydrine et $4 \cdot 10^{-3}$ mole de TBAH, sont ajoutés goutte à goutte à 0°C, $4 \cdot 10^{-2}$ mole de $(\text{CH}_3)_2\text{CF}-\text{CH}_2\text{OH}$. Le mélange est ensuite agité à 25 °C durant 6 heures. En fin de réaction, le mélange est dilué dans 100 ml d'eau glacée puis extrait trois fois à l'éther. La phase organique est lavée à l'eau jusqu'à obtention d'un PH neutre puis séchée pendant une nuit sur Na_2SO_4 . L'éther et l'épichlorhydrine résiduelle sont évaporés et le produit pur est isolé par distillation.



RMN ^1H : 2,45 à 2,80 (partie AB d'un ABX, 2H, H_a) ; 3,05 (partie X d'un ABX, 1H, H_b) ; 3,22 à 3,72 (partie AB d'un ABX, 2H, H_c) ; 3,70 (dm, $\text{J}=23,2$ Hz, 2H, H_d) ; 4,52 (dm, $\text{J}=48,0$ Hz, 2H, H_e).

RMN ^{19}F : - 223,8 (m).

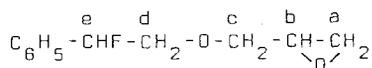
Masse m/z (intensité) : 100 (2, M^+-HF) ; 77 (15, $\text{C}_3\text{H}_6\text{FO}^+$) ; 74 (14, $\text{C}_3\text{H}_6\text{O}_2^+$) ; 57 (46, $\text{C}_3\text{H}_5\text{O}^+$) ; 47 (100, $\text{C}_2\text{H}_4\text{F}^+$) ; 45 (42, $\text{C}_2\text{H}_5\text{O}^+$) ; 43 (51, $\text{C}_2\text{H}_3\text{O}^+$).



RMN ^1H : 2,42 à 2,77 (partie AB d'un ABX, 2H, H_a) ; 3,06 (partie X d'un ABX, 1H, H_b) ; 3,24 à 3,72 (partie AB d'un ABX, 2H, H_c) ; 3,44 (d, $\text{J}=18,0$ Hz, 2H, H_d) ; 1,32 (d, $\text{J}=21,0$ Hz), 6H, H_e).

RMN ^{19}F : - 145,3(m).

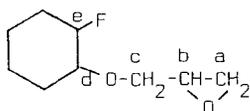
Masse : 128 (37, M^+-HF) ; 105 (10, $\text{M}^+ - \text{C}_2\text{H}_3\text{O}$) ; 87 (20, $\text{M}^+-\text{C}_3\text{H}_6\text{F}$) ; 75 (24, $\text{C}_4\text{H}_8\text{F}^+$) ; 74 (47, $\text{C}_3\text{H}_6\text{O}_2^+$) ; 73 (10, $\text{C}_3\text{H}_5\text{O}_2^+$) ; 61 (41, $\text{C}_3\text{H}_6\text{F}^+$) ; 59 (65, $\text{C}_3\text{H}_4\text{F}^+$) ; 57 (100, $\text{C}_3\text{H}_5\text{O}^+$) ; 55 (36, C_4H_7^+) ; 45 (64, $\text{C}_2\text{H}_5\text{O}^+$) ; 43 (37, $\text{C}_2\text{H}_3\text{O}^+$) ; 41 (41, C_3H_5^+).



RMN ^1H : 2,36 à 2,72 (partie AB d'un ABX, 2H, H_a) ; 3,02 (partie X d'un ABX, 1H, H_b) ; 3,20 à 3,72 (partie AB d'un ABX, 2H, H_c) ; 3,72 (m, 2H, H_d) ; 5,56 (dm, $J = 48,7$ Hz, 1H, H_e) ; 7,35 (s, 5H, arom.).

RMN ^{19}F : - 183,8 (m).

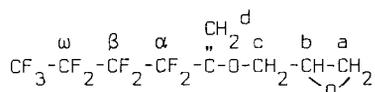
Masse : 176 (2, M^+-HF) ; 123(28, $\text{C}_8\text{H}_8\text{F}^+$) ; 122(100, $\text{C}_8\text{H}_7\text{F}^+$) ; 109 (94, $\text{C}_7\text{H}_6\text{F}^+$) ; 103 (31, C_8H_7^+) ; 87 (35, $\text{M}^+-\text{C}_7\text{H}_6\text{F}$) ; 83 (15, $\text{C}_5\text{H}_4\text{F}^+$) ; 77 (26, C_6H_5^+) ; 57 (76, $\text{C}_3\text{H}_5\text{O}^+$) ; 51 (14, C_4H_3^+) ; 45 (41, $\text{C}_2\text{H}_5\text{O}^+$) ; 43 (11, $\text{C}_2\text{H}_3\text{O}^+$).



RMN ^1H : 2,37 à 2,80 (partie AB d'un ABX, 2H, H_a) ; 3,0 (partie X d'un ABX, 1H, H_b) ; 3,22 à 3,82 (m, 3H, H_c et H_d) ; 4,35 (dm, $J = 48,7$ Hz, 1H, H_e) ; 1,0 à 2,04 (ma., 8H, $(\text{CH}_2)_4$).

RMN ^{19}F : - 180,0 (dm, $J = 49,0$ Hz).

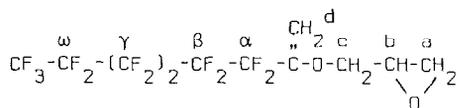
Masse : 154 (16, M^+-HF) ; 113 (47, $\text{M}^+-\text{C}_3\text{H}_5\text{F}$) ; 81 (54, C_6H_9^+) ; 59 (19, $\text{C}_3\text{H}_4\text{F}^+$) ; 57 (100, $\text{C}_3\text{H}_5\text{O}^+$) ; 55 (25, C_4H_7^+) ; 43 (9, $\text{C}_2\text{H}_3\text{O}^+$) ; 41 (37, C_3H_5^+).



RMN ^1H : 2,54 à 2,89 (partie AB d'un ABX, 2H, H_a) ; 3,2 (partie X d'un ABX, 1H, H_b) ; 3,64 à 4,21 (partie AB d'un ABX, 2H, H_c) ; 4,62 à 4,97 (AB, $J = 3,8$ Hz, 2H, H_d).

RMN ^{19}F : - 117,4 (2F, $\text{CF}_2\alpha$) ; - 124,1 (2F, $\text{CF}_2\beta$) ; - 127,1 (2F, $\text{CF}_2\omega$) ; - 81,8 (3F, CF_3).

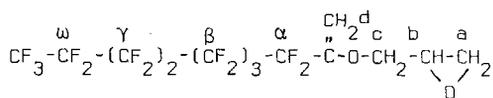
Masse : 219 (10, C_4F_9^+) ; 169 (6, C_3F_7^+) ; 131 (7, C_3F_5^+) ; 119 (8, C_2F_5^+) ; 93 (23, $\text{C}_3\text{H}_3\text{F}_2\text{O}^+$) ; 74 (26, $\text{C}_3\text{H}_6\text{O}_2^+$) ; 73 (7, $\text{C}_3\text{H}_5\text{O}_2^+$) ; 69 (60, CF_3^+) ; 57 (100, $\text{C}_3\text{H}_5\text{O}^+$) ; 45 (18, $\text{C}_2\text{H}_5\text{O}^+$) ; 43 (25, $\text{C}_2\text{H}_3\text{O}^+$).



RMN ^1H : 2,55 à 2,9 (partie AB d'un ABX, 2H, H_a) ; 3,22 (partie X d'un ABX, 1H, H_b) ; 3,67 à 4,2 (partie AB d'un ABX, 2H, H_c) ; 4,65 à 4,97 (AB, $J = 3,8$ Hz, 2H, H_d).

RMN ^{19}F : - 117,1 (2F, CF_2^{α}) ; - 122,6 (2F, CF_2^{β}) ; - 123,3 (4F, $(\text{CF}_2)_2^{\gamma}$) ; - 126,8 (2F, CF_2^{ω}) ; - 81,7 (3F, CF_3).

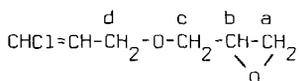
Masse : 169 (4, C_3F_7^+) ; 131 (8, C_3F_5^+) ; 119 (26, C_2F_5^+) ; 99 (10, $\text{M}^+ - \text{C}_6\text{F}_{13}$) ; 93 (33, $\text{C}_3\text{H}_3\text{F}_2\text{O}^+$) ; 74 (11, $\text{C}_3\text{H}_6\text{O}_2^+$) ; 69 (64, CF_3^+) ; 57 (100, $\text{C}_3\text{H}_5\text{O}^+$) ; 45 (11, $\text{C}_2\text{H}_5\text{O}^+$) ; 43 (16, $\text{C}_2\text{H}_3\text{O}^+$).



RMN ^1H : 2,57 à 2,91 (partie AB d'un ABX, 2H, H_a) ; 3,22 (partie X d'un ABX, 1H, H_b) ; 3,66 à 4,22 (partie AB d'un ABX, 2H, H_c) ; 4,62 à 4,97 (AB, $J = 3,8$ Hz, 2H, H_d).

RMN ^{19}F : - 117,2 (2F, CF_2^{α}) ; - 122,6 (6F, $(\text{CF}_2)_3^{\beta}$) ; - 123,0 (4F, $(\text{CF}_2)_2^{\gamma}$) ; - 126,9 (2F, CF_2^{ω}) ; - 81,8 (3F, CF_3).

Masse : 169 (8, C_3F_7^+) ; 131 (10, C_3F_5^+) ; 119 (20, C_2F_5^+) ; 99 (6, $\text{M}^+ - \text{C}_8\text{F}_{17}$) ; 93 (22, $\text{C}_3\text{H}_3\text{F}_2\text{O}^+$) ; 69 (46, CF_3^+) ; 57 (100, $\text{C}_3\text{H}_5\text{O}^+$) ; 43 (28, $\text{C}_2\text{H}_3\text{O}^+$).



Eb : 90°C/15 torrs

IR : 1640 cm^{-1} ($\nu_{\text{C}=\text{C}}$)

RMN ^1H : 2,41 à 2,76 (partie AB d'un ABX, 2H, H_a) ; 3,0 (partie X d'un ABX, 1H, H_b) ; 3,16 à 3,81 (partie AB d'un ABX, 2H, H_c) ; 4,0 (d, $J = 4,5$ Hz, 2H, H_d) ; 5,75 à 6,45 (m, 2H, $\text{CHCl}=\text{CH}-$).

Masse : 113 (15, $\text{M}^+ - \text{Cl}$) ; 93 (19, $\text{C}_3\text{H}_4\text{ClO}^+$) ; 91 (76, $\text{C}_3\text{H}_4\text{ClO}^+$) ; 77 (28, $\text{C}_3\text{H}_4\text{Cl}^+$) ; 75 (100, $\text{C}_3\text{H}_4\text{Cl}^+$) ; 73 (8, $\text{C}_3\text{H}_5\text{O}_2^+$) ; 58 (30, $\text{C}_3\text{H}_6\text{O}^+$) ; 57 (78, $\text{C}_3\text{H}_5\text{O}^+$) ; 45 (10, $\text{C}_2\text{H}_5\text{O}^+$) ; 44 (6, $\text{C}_2\text{H}_4\text{O}^+$) ; 43 (19, $\text{C}_2\text{H}_3\text{O}^+$).

REFERENCES

- 1 G.Mouzin, H. Cousse et P. Vilain, Eur. Pat. Appl., 37778 (1980), Chem. Abstr. 96(1982) 85566u.
G. Mouzin, H. Cousse et P. Vilain, Eur. Pat. Appl ., 37781 (1980), Chem. Abstr. 96 (1982) 68577f.
G. Mouzin, H. Cousse et J.P. Rieu, Eur. Pat. Appl ., 37777 (1980), Chem. Abstr. 96 (1982) 85037x.
- 2 V.M. Thuy, H. Petit et P. Maitt, Bull. Soc. Chim. Belg., 91 (1982) 261.
M.V. Drugov, E.N. Brantsevich et V.A. Drach, Zh. Org. Khim., 20 (1984) 1151.
- 3 H. Obase, Chem. Pharm. Bull., 26 (1978) 1443.
- 4 G. Mouzin, H. Cousse, J.P. Rieu et A. Duflos, Synthesis, (1983) 117.
K. Urata, S. Yano, A. Kawanata, N. Takaishi et Y. Iranoto, J. Am. Oil. Chem. Soc., 65 (1988) 1299.
- 5 J.T. Welch, Tetrahedron, 43 (1987) 3123.
- 6 W.P. Weber et G.W. Gokel, Phase Transfer Catalysis in organic synthesis, Springer Verlag, (1977).
C.M. Starks et C. Liotta, Phase Transfer catalysis, Academic Press, (1978).
E.V. Dehmlow et S.S. Dehmlow, Phase transfer catalysis, Verlag Chemie, (1983).
- 7 A. Baklouti et J. Jullien, Bull. Soc. Chim. Fr., (1968) 2929.
- 8 M.M. Chaabouni et A. Baklouti, Bull. Soc. Chim. Fr., (1989) 549.