

mélange sur le filtre avec 125 ml d'eau froide pour dissoudre le NH_4Cl . On obtient ainsi 9,7 g de dicarbamate II brut qu'on dissout dans de l'eau bouillante (env. 15 ml par g). Par cristallisation à froid on obtient un premier jet de 5,2 g, puis après concentration des eaux-mères sous vide un second jet de 0,6 g purs; total 5,8 g (50% par rapport au diol I) de dicarbamate II pur, F. 101–102°. $\text{C}_9\text{H}_{17}\text{O}_4\text{N}_2\text{F}$ Calc. C 45,8 H 7,21 N 11,9 F 8,05% Tr. C 46,6 H 7,39 N 12,3 F 7,8%

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 1-fluoro-4,4-di-hydroxymethyl-pentane (I) and its dicarbamate (II) is described. (I) is obtained by classical alkylation of methylmalonic ester with 1-bromo-3-fluoro-propane and subsequent reduction with LiAlH_4 of the fluorinated diester obtained. Treated with phosgene and ammonia, the diol (I) yields the dicarbamate (II).

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

145. Recherches sur la formation et la transformation de dérivés organiques du fluor II¹⁾

Sur la synthèse et l'estérification d'amino-alcools fluorés

par Emile Cherbuliez, A. Yazgi et J. Rabinowitz

(20 IV 60)

Nous nous sommes proposés de préparer quelques amino-alcools fluorés et quelques-uns de leurs esters afin de déterminer si l'introduction d'un ou de plusieurs atomes de F dans les molécules d'amino-alcools et d'amino-esters modifie les propriétés pharmacologiques de ces produits.

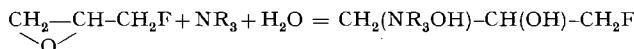
Or, dans la littérature, on trouve peu d'exemples d'amino-alcools fluorés et surtout d'amino-alcools monofluorés.

Pour les préparer, nous nous sommes adressés d'une part aux alcools fluoro-halogénés (halogène = Cl, Br ou I), dans l'espoir que c'est l'halogène supérieur qui réagirait de préférence avec l'ammoniac ou les amines pour donner les dérivés fluorés voulus, et d'autre part, aux fluoro-époxydes qui devraient donner les aminoalcools fluorés par simple addition des amines correspondantes.

Ces deux procédés nous ont permis d'obtenir par réaction avec l'ammoniac (ou la phtalimide) et des amines primaires ou secondaires de manière plus ou moins satisfaisante des dérivés fluoro-hydroxylés possédant une fonction amino resp. primaire, secondaire et tertiaire. Mais pour l'obtention directe d'alcools fluorés à fonction ammonium quaternaire, on ne peut utiliser que la réaction entre alcools fluoro-halogénés et base tertiaire en milieu parfaitement anhydre (en vase clos lorsque l'amine est volatile); dès qu'il y a présence d'eau, on constate que les bases quaternaires formées ont une teneur beaucoup trop faible, voire nulle, en fluor. De même, en chauffant

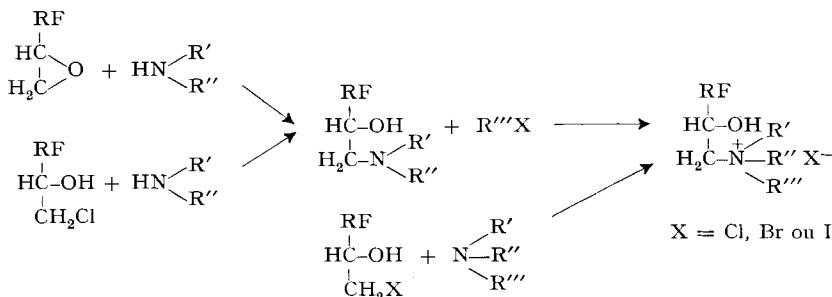
¹⁾ 1^{re} communication: *Helv.* 43, 1132 (1960).

l'épifluorhydrine avec 1 mol. de base tertiaire et 1 mol. d'eau dans l'intention de réaliser la réaction suivante:



on n'obtient que peu de dérivé quaternaire, ce dernier étant en outre pauvre en fluor. Le fluor organique (il s'agit ici uniquement de substances ne possédant qu'un seul F sur 1 C) présente donc une labilité assez grande dans ce milieu dont l'alcalinité augmente à mesure de la formation de la base quaternaire (de manière générale, le fluor organique est un peu plus stable que les autres halogènes en milieu alcalin tout en y présentant tout de même une assez grande labilité, alors qu'il est parfaitement stable en milieu acide); en outre, cette alcalinolabilité du fluor semble être augmentée par suite de la présence, dans la molécule, de certains groupements fonctionnels dans le voisinage du fluor. Nous reviendrons sur cette question dans un prochain mémoire.

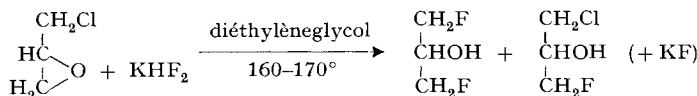
A côté de la réaction entre alcool fluoro-halogéné et amine tertiaire en absence d'eau (rendements de l'ordre de 50%), la quaternisation des amino-alcools fluorés à fonction amino tertiaire au moyen d'un halogénure d'alcoyle constitue une voie aboutissant aux produits désirés avec un rendement excellent, en ce qui concerne cette dernière étape.



Dans ce mémoire, nous allons décrire des amino-alcools fluorés (et leurs esters) obtenus à partir du chloro-1-fluoro-3-propanol-2 et de l'épifluorhydrine.

La méthode la plus simple pour préparer le chloro-1-fluoro-3-propanol-2 consisterait à additionner HF à l'épichlorhydrine²⁾; mais cette méthode est peu pratique au laboratoire à cause de l'appareillage spécial qu'elle nécessite.

En traitant 500 g d'épichlorhydrine avec 470 g de KHF_2 et 500 g de diéthylène-glycol à reflux pendant 2 h 30 (température du bain 160–170°), BERGMANN & COHEN³⁾ obtiennent 182 g de difluoro-1,3-propanol-2 (rdt 36%) passant entre 124–134°, et 100 g de chloro-1-fluoro-3-propanol-2 (rdt 17,5%) passant entre 135–155° à pression ordinaire.



²⁾ I. L. KNUNYANTS, Compt. rend. Acad. Sci. URSS 55, 223 (1947).

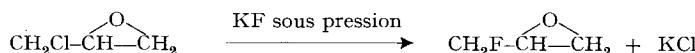
³⁾ E. BERGMANN & S. COHEN, J. chem. Soc. 1958, 2261.

Comme le chloro-1-fluoro-3-propanol-2 est plus intéressant pour les opérations ultérieures (échange sélectif de 1 halogène: le chlore de cette molécule; de plus dans le dérivé fluoré la réactivité du chlore est augmentée) dont la plupart seront décrites dans le présent mémoire, nous avons tâché d'augmenter la proportion de ce corps dans les produits de réaction. Nous y sommes arrivés en diminuant la proportion de KHF_2 mis en œuvre, ainsi que la durée de chauffe.

200 g d'épichlorhydrine, 160 g de KHF_2 et 200 g de diéthylèneglycol sont chauffés 2 h à reflux, sous bonne agitation (température du bain 160–170°). Après refroidissement, on distille sous vide de 30 Torr environ et recueille tout ce qui passe jusqu'à 90–95°. Fractionné à la pression ordinaire, ce distillat (156,2 g) donne: 13,5 g de produit passant entre 80 et 123° (mélange d'épichlorhydrine avec un peu d'épifluorhydrine), 42,9 g de produit passant entre 124 et 135° (difluoro-1,3-propanol-2 brut; rdt 20% env.) et 66,9 g de produit passant entre 135 et 160° (chloro-1-fluoro-3-propanol-2 brut; rdt 30% env.). On purifie les deux derniers produits en les refractionnant. Le difluoro-1,3-propanol-2 distille à 124–129°, et le chloro-1-fluoro-3-propanol-2, à 140–152°; ces deux fractions sont déjà suffisamment pures pour la suite des opérations.

Si l'on part de 500 g d'épichlorhydrine, il faut encore diminuer la quantité de KHF_2 pour obtenir des rendements analogues; on en prend au maximum 245 g (au lieu de 470 g selon BERGMANN & COHEN³) ou de 400 g selon l'opération que nous venons de décrire et ce qui représente des quantités équimoléculaires). Ce phénomène est peut-être dû au contact prolongé, au cours de la distillation exécutée sur la suspension brute, entre $\text{CH}_2\text{Cl}-\text{CHOH}-\text{CH}_2\text{F}$ et KF , ce qui favoriserait la réaction d'échange entre Cl organique et F minéral. Ce point n'a pas été étudié.

On peut préparer l'épifluorhydrine par action de KF sur l'épichlorhydrine en



autoclave, mais il faut éviter que la réaction ne s'emballe⁴).

En traitant le difluoro-1,3-propanol-2 ou le chloro-1-fluoro-3-propanol-2 par KOH pulvérisé en milieu éthéré, on obtient l'épifluorhydrine avec un bon rendement^{3,5}). C'est cette dernière méthode que nous avons adoptée; elle permet en même temps d'utiliser le difluoro-1,3-propanol-2 obtenu à côté du chloro-1-fluoro-3-propanol-2 par la réaction précédente.

Dans un ballon à 3 cols muni d'un agitateur et d'un réfrigérant à reflux, on introduit 96 g (1 mole) de difluoro-1,3-propanol-2 (ou bien 1 mole de chloro-1-fluoro-3-propanol-2) et 350 ml d'éther anhydre. Ensuite, on ajoute petit à petit et sous bonne agitation, 50 g de KOH (0,89 mole) et continue à chauffer à reflux pendant 3 h tout en maintenant l'agitation. Après refroidissement, on distille le mélange réactionnel sous pression ordinaire. Entre 45 et 90°, on recueille 51,3 g d'épifluorhydrine brute (rdt 68%). Par redistillation de cette fraction, on obtient 32,4 g d'épifluorhydrine pure (rdt 43%) passant entre 75 et 80° sous 730 Torr.

Préparation d'aminos-alcools fluorés

1. *Amino-1-fluoro-3-propanol-2* $\text{CH}_2\text{F}-\text{CHOH}-\text{CH}_2\text{NH}_2$. Nous avons utilisé la méthode classique de préparation des amines primaires, en faisant réagir un dérivé halogéné sur la phtalimide potassique, avec hydrolyse subséquente du dérivé phtalimidé obtenu^{6,7}).

22,5 g de fluoro-3-chloro-1-propanol-2 (0,2 mole) et 28 g de phtalimide potassique (0,16 mole) sont chauffés 4 h sous bonne agitation dans un bain de 140–150°. Après refroidissement, on reprend le produit réactionnel par 30 ml de benzène anhydre, filtre pour éliminer le KCl formé

⁴⁾ E. GRYSZKIEWICZ-TROCHIMOWSKI, A. SPORZYNSKI & J. WNUK, Rec. Trav. chim. Pays-Bas 66, 413 (1947).

⁵⁾ I. L. KNUNYANTS, O. V. KIL'DISHEVA & I. P. PETROV, Ž. obšč. Chim. 19, 95 (1949).

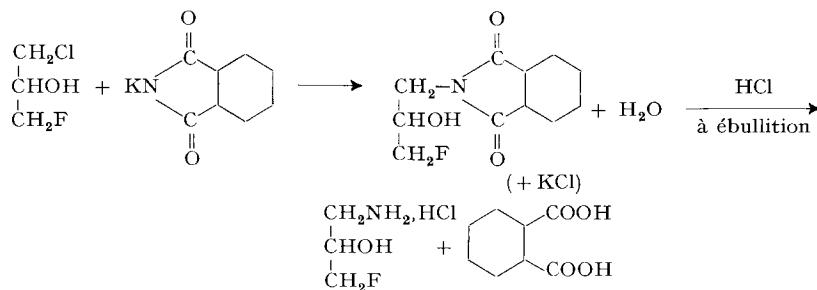
⁶⁾ M. WEIZMANN & S. MALKOWA, Compt. rend. hebd. Séances Acad. Sci. 190, 495 (1930).

⁷⁾ S. GABRIEL & H. OHLE, Ber. deutsch. chem. Ges. 50, 819 (1917).

en cours de réaction ainsi que la phtalimide potassique qui n'a pas réagi (poids du précipité: 17,9 g) et élimine le benzène du filtrat en le distillant sous vide. On ajoute au résidu 15 ml d'éther et laisse cristalliser pendant une nuit. On filtre et séche le précipité dans un dessicateur à vide (sur P_2O_5). On obtient ainsi 30 g de dérivé phtalimidé, F. 76°, soit un rendement de 90% env. à partir de la phtalimide.

$C_{11}H_{10}O_3NF$ (221) Calc. N 6,3% Tr. N 6,4%

30 g de fluoro-3-phtalimidyl-1-propanol-2 et 120 ml de HCl à 20% sont chauffés à reflux pendant 3 h (température du bain 130–140°). Après refroidissement, on concentre la solution à petit volume sous vide et filtre pour éliminer l'acide phtalique formé. Le filtrat est évaporé à sec



sous vide. Le chlorhydrate de fluoro-3-amino-1-propanol-2 cristallise difficilement. Pour préparer l'amine libre, on reprend par du méthanol la masse visqueuse contenant le chlorhydrate et ajoute la quantité de NaOH méthanolique nécessaire pour transformer l'ion chlorure (dosé) en NaCl. On filtre le NaCl formé, séche la solution méthanolique sur du sulfate de Mg anhydre, filtre et élimine le méthanol à température ordinaire dans le vide de la trompe à eau. Le résidu est fractionné dans le vide de la trompe à huile. On obtient 3 à 5 g (25 à 40%) de fluoro-3-amino-1-propanol-2, Eb. 80°/5 Torr.

C_3H_8ONF Calc. N 15,0% P.M. 93 Tr. N 14,2% P.M. 97 (acidimétrie)

2. *Méthylamino-1-fluoro-3-propanol-2* $CH_2F\text{-CHOH-CH}_2\text{NHCH}_3$. – a) *A partir du chloro-1-fluoro-3-propanol-2*. 11,3 g (0,1 mole) de chloro-1-fluoro-3-propanol-2 et 3,1 g (0,1 mole) de méthylamine refroidis dans un bain de neige carbonique et d'acétone sont introduits dans un tube en pyrex préalablement refroidi dans ce même bain. On scelle le tube et le laisse revenir lentement à la température ambiante. On le chauffe alors dans un four à bascule pendant 20 h à 100°. On reprend le mélange réactionnel par du méthanol, titre sur une prise l'ion chlorure et ajoute la quantité calculée de NaOH méthanolique pour éliminer Cl^- sous forme de NaCl qui précipite. On séche ce mélange tel quel sur $MgSO_4$ anhydre et filtre. Après élimination du méthanol, on procède à un fractionnement sous vide du résidu. On obtient 2,6 g (25%) de méthylamino-1-fluoro-3-propanol-2, Eb. 69–72°/10 Torr.

$C_4H_{10}ONF$ Calc. N 13,1 F 17,8% P.M. 107 Tr. N 12,8 F 17,0% P.M. 111 (acidimétrie)

b) *A partir de l'épifluorhydrine*. 7 g (0,092 mole) d'épifluorhydrine et 2,9 g de méthylamine (0,093 mole) sont agités dans un tube scellé à température ordinaire (si le tube s'échauffe, il faut refroidir soigneusement, sinon le mélange risque soit de se polymériser soit d'exploser) pendant 5 h et pour terminer 1 h à 50°. Par fractionnement du mélange sous vide, on obtient les fractions suivantes: 2,5 g de méthylamino-1-fluoro-3-propanol-2, Eb. 69–72°/10 Torr, rdt 26%, et 1,6 g de N,N-di-(fluoro-3-hydroxy-2-propyl-1)-méthylamine, Eb. 122–126°/10 Torr, rdt 17%.

$C_7H_{15}O_2NF_2$ Calc. N 7,7 F 20,7% P.M. 183 Tr. N 7,8 F 19,9% P.M. 179 (acidimétrie)

3. *Diméthylamino-1-fluoro-3-propanol-2* $CH_2F\text{-CHOH-CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$. – a) *A partir du chloro-1-fluoro-3-propanol-2*. 22,5 g (0,2 mole) de chloro-1-fluoro-3-propanol-2 et 50 à 55 g d'une solution à 33% de diméthylamine dans H_2O sont chauffés à reflux pendant 10–15 h. Après refroidissement, on neutralise par HCl jusqu'au pH de virage du méthylorange et évapore cette solution à sec sous vide. Le résidu est repris par du méthanol; on ajoute la quantité calculée de NaOH méthanolique nécessaire pour libérer les amines présentes de leurs chlorhydrates (Cl^- dosé), séche cette solution sur $MgSO_4$ anhydre et filtre. Après élimination de la diméthylamine et du méthanol sous pression

réduite (40 à 50 Torr) à température ordinaire, on fractionne le résidu sous vide poussé. On obtient 2,0 à 4,0 g (10 à 20%) de diméthylamino-1-fluoro-3-propanol-2, Eb. 34–36°/2 Torr.

$C_5H_{12}ONF$	Cal. C 49,6	H 9,91	N 11,6	F 15,7%	P.M. 121
	Tr. „, 49,5 „	9,84 „	11,3 „	15,3%	P.M. 117 (acidimétrie)

On obtient des rendements légèrement supérieurs en faisant réagir le chloro-1-fluoro-3-propanol-2 (11,3 g) sur la diméthylamine pure (4,5 g) en tube scellé, à 100° pendant 40 h. On dissout la masse réactionnelle dans du méthanol et isole l'amine libre comme précédemment. On obtient 2,5 g (21%) de diméthylamino-1-fluoro-3-propanol-2, Eb. 54°/12 Torr.

b) *A partir de l'épifluorhydrine.* La réaction entre oxyde d'éthylène et diméthylamine en absence d'eau est lente⁸⁾ (40 à 50 h), alors qu'il suffit de chauffer pendant 2 h à 50° en tube scellé des quantités équimoléculaires d'épifluorhydrine et de diméthylamine pour obtenir le composé d'addition. La présence du F semble donc activer cette réaction dans une mesure considérable.

Dans un tube en pyrex refroidi dans un mélange de neige carbonique et d'acétone, on introduit 18 g de diméthylamine (0,4 mole) et 32,4 g d'épifluorhydrine (0,4 mole) préalablement refroidis dans ce même mélange. On scelle le tube et le laisse revenir lentement à la température ambiante; puis on chauffe encore 1 à 2 h à 50° dans un four à bascule. Après refroidissement, on ouvre le tube et distille le mélange réactionnel sous vide de la trompe à eau. La fraction principale passe à 53–54°/12 Torr et est constituée par du diméthylamino-1-fluoro-3-propanol-2 pur (33 g; 68%).

4. *Diéthylamino-1-fluoro-3-propanol-2* $CH_2F-CHOH-CH_2N(C_2H_5)_2$. 22,8 g d'épifluorhydrine (0,3 mole) et 21,9 g de diéthylamine (0,3 mole) sont chauffés à reflux pendant une nuit. Le mélange réactionnel est ensuite distillé sous vide; la fraction (34,8 g) passant à 69–72°/12 Torr (principalement à 70°) est constituée par du diéthylamino-1-fluoro-3-propanol-2 pur. Rdt 78%.

$C_7H_{16}ONF$	Calc. N 9,4	F 12,7%	P.M. 149	Tr. N 9,7	F 12,5%	P.M. 150 (acidimétrie)
----------------	-------------	---------	----------	-----------	---------	------------------------

5) *Chlorure de triméthylammonium-1-fluoro-3-propanol-2* $CH_2F-CHOH-CH_2N(CH_3)_3^+Cl^-$. — a) *A partir du diméthylamino-1-fluoro-3-propanol-2.* 12,1 g (0,1 mole) de diméthylamino-1-fluoro-3-propanol-2 sont dissous dans 25 ml de méthanol sec. On ajoute petit à petit 15 g d'iodure de méthyle (léger excès) et chauffe 10 min à 50° pour compléter la réaction. On ajoute à ce mélange 100 ml d'éther environ, ce qui a pour effet de précipiter l'iodure de triméthylammonium-1-fluoro-3-propanol-2. Après filtration du précipité et séchage de ce dernier dans un dessicateur à vide sur P_2O_5 , on obtient 24 g (92%) d'iodure de triméthylammonium-1-fluoro-3-propanol-2, F. 128°.

$C_6H_{15}ONFI$ (263)	Calc. N 5,3	F 7,2	I 48,3%	Tr. N 5,2	F 7,0	I 47,0%
-----------------------	-------------	-------	---------	-----------	-------	---------

Pour transformer l'iodure de la base quaternaire en chlorure, on procède comme suit: 26,3 g d'iodure de triméthylammonium-1-fluoro-3-propanol-2 sont dissous dans de l'eau (ou bien du méthanol). On ajoute 20 g de chlorure d'argent fraîchement préparé (on précipite une solution de $AgNO_3$ par HCl, filtre et lave le précipité jusqu'à ce que les eaux de lavage ne soient plus acides) et agite le tout pendant 2 à 3 h. On filtre et agite de nouveau le filtrat avec $AgCl$ (10 g env.) afin de se débarrasser complètement de l'ion iodure, et filtre. La solution est évaporée à sec sous vide; le résidu est repris par un peu d'acétone et on précipite le chlorure de la base quaternaire par addition d'éther à la solution acétonique. On filtre et sèche le précipité dans le vide sur P_2O_5 . On obtient ainsi 17 g (99%) de chlorure de triméthylammonium-1-fluoro-3-propanol-2, F. 136°.

$C_6H_{15}ONFCI$ (171,5)	Calc. N 8,1	Cl 20,7	F 11,1%	Tr. N 8,1	Cl 20,6	F 10,9%
--------------------------	-------------	---------	---------	-----------	---------	---------

b) *A partir du chloro-1-fluoro-3-propanol-2.* 19,2 g (0,17 mole) de chloro-1-fluoro-3-propanol-2 et 10 g (0,17 mole) de triméthylamine sont chauffés 20 h à 100° en tube scellé, dans un four à bascule. On dissout le mélange réactionnel dans le minimum de méthanol, décolore cette solution avec du C actif si nécessaire, filtre, et précipite le chlorure de triméthylammonium-1-fluoro-3-propanol-2 par addition d'un mélange acétone-éther (1:1). On obtient 15,9 g de produit brut F. 120–129° (on peut encore récupérer 2 à 3 g de produit en évaporant le filtrat et en procédant avec le résidu comme ci-dessus), rendement 56%. Par redissolution de ce produit dans du méthanol et précipitation par le mélange éther-acétone, on obtient 14,0 g de chlorure de triméthylammonium-1-fluoro-3-propanol-2, F. 129°. — Ce produit est moins pur que celui obtenu sous a).

⁸⁾ L. KNORR & H. MATTHES, Ber. deutsch. chem. Ges. 34, 3482 (1901).

Préparation d'esters d'amino-alcools fluorés

A) *Esters phosphoriques*, par action de l'acide polyphosphorique sur les amino-alcools fluorés selon la méthode de CHERBULIEZ & RABINOWITZ⁹⁾.

1. *Acide amino-1-fluoro-3-propyl-2-phosphorique* $\text{CH}_2\text{F}-\text{CH}(\text{OPO}_3\text{H}_2)-\text{CH}_2\text{NH}_2$. 1 mole d'amino-1-fluoro-3-propanol-2 et 0,5 à 0,6 mole d'acide pyrophosphorique (ou la quantité correspondante par le nombre d'atomes de P d'acide polyphosphorique) sont bien mélangées jusqu'à salification complète de l'amine (refroidir si nécessaire à cause de la chaleur de neutralisation). On chauffe ensuite à 140–150° et sous vide (le vide de la trompe à eau est suffisant) pendant 10 à 20 h environ. Après refroidissement, on reprend la masse réactionnelle dans H_2O , neutralise par du carbonate de Ba d'abord et par de la baryte ensuite, jusqu'à pH 10 env., et filtre pour éliminer les phosphate et polyphosphates de Ba qui sont insolubles à ce pH. On élimine les ions Ba contenus dans le filtrat en ajoutant de l'acide sulfurique dilué jusqu'au pH de virage du méthylorange, centrifuge pour éliminer BaSO_4 et concentre la solution sous vide à température ordinaire à petit volume. On filtre si nécessaire et précipite l'acide fluoro-3-amino-1-propyl-2-phosphorique par addition de 3 à 4 volumes d'alcool. Le rendement est de 40 à 50% env.

$\text{C}_3\text{H}_9\text{O}_4\text{NFP}$	Calc.	C 20,8	H 5,2	N 8,1	F 11,0	P 17,9%	P.M. 173
	Tr.	,, 21,0	,, 5,3	,, 8,5	,, 10,5	,, 17,4%	,, 175 (acidimétrie)

2. *Acide méthylamino-1-fluoro-3-propyl-2-phosphorique* $\text{CH}_2\text{F}-\text{CH}(\text{OPO}_3\text{H}_2)-\text{CH}_2\text{NHCH}_3$. 1,5 g (0,014 mole) de méthylamino-1-fluoro-3-propanol-2 et 2,1 g d'acide polyphosphorique $n = 3$ env., sont bien mélangés (afin de neutraliser la fonction amine) et chauffés 4 h à 130–140° (température du bain) sous vide (trompe à eau). Après refroidissement, on reprend la masse réactionnelle par H_2O , neutralise par CaCO_3 et alcalinise par $\text{Ca}(\text{OH})_2$ jusqu'à pH 11,5 environ. On filtre pour éliminer les phosphate et polyphosphates de Ca. Dans le filtrat (100 ml env.), on précipite le sel dicalcique de l'acide méthylamino-1-fluoro-3-propyl-2-phosphorique par addition de 1 à 2 volumes d'alcool. On obtient 0,95 g (28%) de sel dicalcique. Séché à l'étuve, ce sel retient 1 mol. d'eau.

$\text{C}_4\text{H}_9\text{O}_4\text{NFP} \text{Ca, H}_2\text{O}$	Calc.	N 5,8	F 7,8	P 12,3	Ca 16,5%	P.M. 243
	Tr.	,, 5,2	,, 7,4	,, 12,7	,, 17,0%	,, 242 (acidimétrie)

3. *Acide diméthylamino-1-fluoro-3-propyl-2-phosphorique* $\text{CH}_2\text{F}-\text{CH}(\text{OPO}_3\text{H}_2)-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$. – 1 mole de diméthylamino-1-fluoro-3-propanol-2 et 0,6 mole d'acide pyrophosphorique (ou la quantité correspondante d'acide polyphosphorique) sont chauffées (la neutralisation doit se faire avec soin avant le chauffage) à 140–150°, sous vide, pendant 10 à 20 h. Après refroidissement, on reprend la masse réactionnelle par de l'eau et isole le sel dicalcique de l'acide diméthylamino-1-fluoro-3-propyl-2-phosphorique de la façon décrite plus haut. Séché à 100° à l'étuve, ce sel retient 1 mol d'eau. Rdt 45 à 50% env.

$\text{C}_5\text{H}_{11}\text{O}_4\text{NFP} \text{Ca, H}_2\text{O}$	Calc.	N 5,4	F 7,4	P 12,1	Ca 16,3%	P.M. 257
	Tr.	,, 5,4	,, 7,2	,, 12,1	,, 16,3%	,, 260 (acidimétric)

4. *Acide diéthylamino-1-fluoro-3-propyl-2-phosphorique* $\text{CH}_2\text{F}-\text{CH}(\text{OPO}_3\text{H}_2)-\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$. – 3,0 g (0,02 mole) de diéthylamino-1-fluoro-3-propanol-2 sont bien mélangés avec 2,8 g d'acide polyphosphorique $n = 3$ environ. Après neutralisation de l'amino-alcool, on chauffe le mélange 4 h à 130–140° sous vide. Après refroidissement, on reprend le mélange réactionnel par de l'eau et isole le sel dicalcique de l'acide diéthylamino-1-fluoro-3-propyl-2-phosphorique de la façon déjà décrite. Séché à l'étuve, ce sel retient 1 mol. d'eau. On obtient 2,2 g (39%) de produit.

$\text{C}_7\text{H}_{15}\text{O}_4\text{NFP} \text{Ca, H}_2\text{O}$	Calc.	N 4,9	F 6,7	P 10,9	Ca 14,0%	P.M. 285
	Tr.	,, 4,7	,, 6,7	,, 11,4	,, 14,1%	,, 288 (acidimétric)

5. *Acide fluoro-3-triméthylammonium-1-propyl-2-phosphorique* $\text{CH}_2\text{F}-\text{CH}-\text{CH}_2-\overset{\text{N}^+(\text{CH}_3)_3}{\text{OPO}_3\text{H}}$

Lorsqu'on traite, comme précédemment, 1 mole de chlorure de triméthylammonium-1-fluoro-3-propanol-2 par 0,5 à 0,6 mole d'acide pyrophosphorique pendant 24 à 40 h, à 150° et sous vide, on obtient bien un dérivé phosphorylé avec un rendement convenable (50 à 60%); mais le produit isolé a une teneur en F trop faible (3,9 au lieu de 5,9%). Dans ces conditions, le F est donc labile.

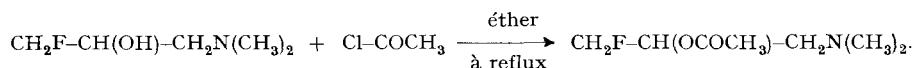
⁹⁾ E. CHERBULIEZ & J. RABINOWITZ, Helv. 41, 1168 (1958); demande de brevet suisse du 3 mai 1957.

Il réagit peut-être avec le reste phosphoryle dans un processus intramoléculaire, pour donner (avec élimination de HF volatil à cette température) un ester phosphorique cyclique pentagonal, qui est facilement hydrolysable, et l'ester phosphorique isolé contiendrait, tout au moins partiellement, des groupes -OH à la place des atomes de F. Nous avons déjà décrit une réaction analogue entre triméthylène-chlorhydrine et acide polyphosphorique, où le Cl est éliminé, par chauffe prolongée, avec production d'un ester phosphorique cyclique hexagonal que nous avons isolé et qui est relativement stable¹⁰). Mais si on chauffe la triméthylène-chlorhydrine avec l'acide polyphosphorique pendant 3-4 h seulement, on obtient bien l'acide chloro-3-propyl-1-phosphorique¹¹). Notons déjà ici qu'il en est de même dans le cas du triméthylammonium-1-fluoro-3-propanol-2 (le F est stable pendant une chauffe de quelques h). Nous reviendrons dans un prochain mémoire sur la réactivité de l'halogène placé en α ou β par rapport au C porteur de la liaison ester phosphorique, halogène qui dans le cas du F semble être activé par la présence du groupement triméthylammonium.

8 g de chlorure de triméthylammonium-1-fluoro-3-propanol-2 (0,047 mole) et 6 à 8 g d'acide pyrophosphorique (ou la quantité correspondante d'acide polyphosphorique) sont chauffés 3 à 4 h, sous vide, à 120°. Après refroidissement, on reprend la masse réactionnelle par H₂O, neutralise par CaCO₃ d'abord et Ca(OH)₂ ensuite jusqu'à pH 10 env. On filtre et ramène le filtrat au pH de virage de la phénolphtaléine avec HCl dilué (ajoute au besoin une solution aqueuse contenant 2 à 3 g de chlorure de Ca) et concentre cette solution sous vide à faible volume (env. 20 ml). On filtre si nécessaire et précipite l'ester phosphorique par addition de 2 à 3 volumes d'alcool. On obtient ainsi 5,0 g (33%) de chlorure de triméthylammonium-1-fluoro-3-propyl-2-phosphate de Ca.

C₆H₁₄O₄NCIFPCa,2H₂O Calc. N 4,3 Cl 10,9 F 5,9 P 9,5 Ca 12,3% P.M. 325,5
Tr. , 4,4 , 11,2 , 6,4 , 9,6 , 12,6% , 324

B) *Esters acétiques.* — 1. *Diméthylamino-1-fluoro-3-acétoxy-2-propane* CH₂F-CH(OCOCH₃)-CH₂-N(CH₃)₂. Nous avons utilisé les méthodes classiques d'acétylation, par exemple par le chlorure d'acétyle en milieu éthéral ou benzénique¹²).



On introduit dans un ballon 8 g de diméthylamino-1-fluoro-3-propanol-2 (0,066 mole) et 15 ml d'éther anhydre. On ajoute ensuite goutte à goutte et sous agitation une solution de 5,2 g de chlorure d'acétyle (0,066 mole) dans 15 ml d'éther anhydre. On chauffe ce mélange à l'abri de l'humidité (tube à CaCl₂) à reflux pendant une nuit (température du bain 50° env.). Au bout de ce laps de temps, il se forme un précipité, constitué essentiellement par le chlorhydrate de l'ester acétique, que l'on peut filtrer et sécher. Rendement 9,1 g (env. 70%).

C₇H₁₄O₂NF,HCl Calc. N 7,0 Cl 17,7 F 9,5% P.M. 199,5
Tr. , 6,3 , 17,5 , 9,4% , 192 (acidimétrie)

On peut isoler l'ester libre en traitant le mélange précédent par la quantité nécessaire de NaOH aqueux et en faisant plusieurs extractions à l'éther. La solution éthérée est séchée sur MgSO₄. On filtre, évapore l'éther et fractionne le résidu sous le vide de la trompe à eau. On obtient 7,1 g d'acétate de diméthylamino-1-fluoro-3-propyle-2, Eb. 63°/12 Torr., rendement 66%.

C₇H₁₄O₂NF Calc. N 8,6 F 11,7% P.M. 163 Tr. N 8,5 F 11,8% P.M. 163 (acidimétrie)

2. *Chlorure de fluorométhyl-2-(O-acétyl)-choline* CH₂F-CH(OCOCH₃)-CH₂N(CH₃)₃⁺Cl⁻. — Nous avons préparé ce dérivé soit par méthylation du diméthylamino-1-fluoro-3-acétoxy-2-propane décrit plus haut, soit par acétylation directe du chlorure de triméthylammonium-1-fluoro-3-propanol-2.

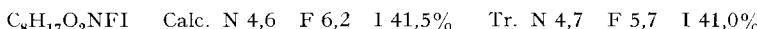
a) 5,6 g (0,0344 mole) de diméthylamino-1-fluoro-3-acétoxy-2-propane sont introduits dans un ballon contenant 15 ml de méthanol sec. On ajoute petit à petit une solution de 7 g d'iodure de méthyle dans 15 ml de méthanol. On chauffe quelques instants; l'iodure de fluorométhyl-2-

¹⁰) E. CHERBULIEZ, H. PROBST & J. RABINOWITZ, Helv. 42, 1377 (1959).

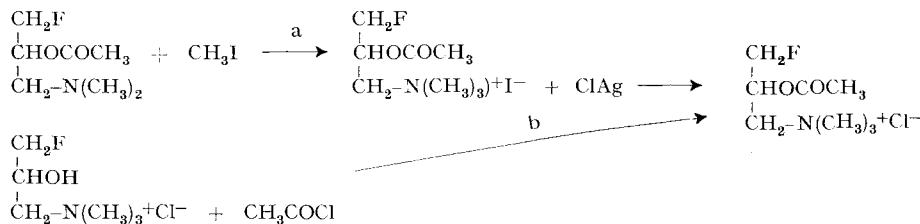
¹¹) E. CHERBULIEZ, H. PROBST & J. RABINOWITZ, Helv. 41, 1693 (1958).

¹²) L. W. JONES & R. T. MAJOR, J. Amer. chem. Soc. 49, 1527 (1927).

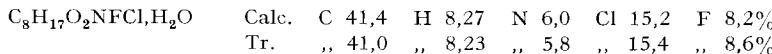
(O-acétyl)-choline est peu soluble dans le méthanol et précipite directement dans cette solution. Pourachever la précipitation on ajoute au mélange 80 à 100 ml d'éther sec, laisse reposer quelques h, puis filtre l'iodure. On obtient 10,0 g (95%) d'iodure de fluorométhyl-2-(O-acétyl)-choline, F. 188°.



Pour transformer l'iodure en chlorure, on le dissout (6,5 g) dans de l'eau ou du méthanol et l'agit 2 h avec 5 g de chlorure d'argent fraîchement préparé. On filtre et recommence cette opération afin d'être certain de se débarrasser de l'ion iodure. La solution est traitée par H_2S afin d'éliminer toute trace de AgCl , filtrée, puis évaporée à sec sous vide (trompe à eau). Le résidu



est repris par le minimum de méthanol, la solution méthanolique est filtrée si nécessaire. On y précipite le chlorure de fluorométhyl-2-(O-acétyl)-choline par addition de 100 ml d'éther ou d'un mélange d'acétone et d'éther (1:3). On obtient 4,2 g (85%) de chlorure de fluorométhyl-2-(O-acétyl)-choline. Ce dérivé très hygroscopique cristallise difficilement. Séché 24 h dans le vide sur silicagel et P_2O_5 , à la température ambiante, il retient 1 mole d'eau de cristallisation; ce produit fond à 65°. Anhydre il fond beaucoup plus haut: F. 105-110°.



b) 2,0 g de chlorure de triméthylammonium-1-fluoro-3-propanol-2 et 2 à 3 g de chlorure d'acétyle sont chauffés légèrement (40-50°) jusqu'à disparition totale du solide. On chasse ensuite sous vide l'excès de chlorure d'acétyle. Le résidu est dissous dans le minimum de méthanol. On filtre au besoin et précipite le chlorure de fluorométhyl-2-(O-acétyl)-choline comme précédemment. Rendement 50 à 80%.

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

SUMMARY

The syntheses of monofluorinated amino-alcohols (with primary, secondary and tertiary amino groups and also with quaternary ammonium groups) and of their phosphoric and acetic esters are described.

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