Tetrahedron Letters No.37, pp. 3277-3280, 1970. Pergamon Press. Printed in Great Britain.

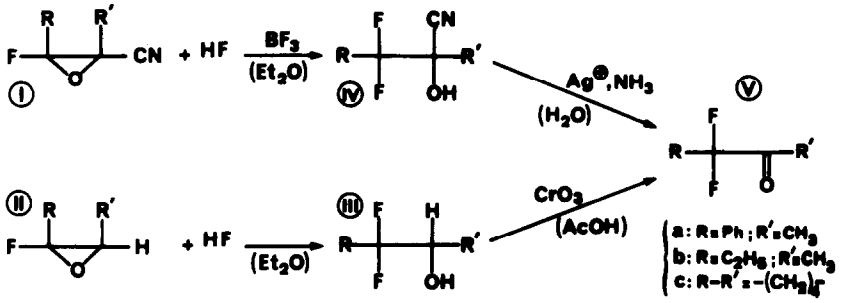
FLUOROEPOXYDES (III) : UTILISATION POUR UNE METHODE GENERALE DE PREPARATION DES GEMDIFLUORURES α FONCTIONNELS

Jean Cantacuzène et Jacques Leroy
Laboratoire de Chimie de l'Ecole Normale Supérieure
Associé au CNRS, 24 rue Lhomond - PARIS 5e.

(Received in France 6 July 1970; received in UK for publication 13 July 1970)

Des molécules gem difluorées ont déjà été obtenues (1). Ainsi, J.D. Roberts et coll. ont préparé, entr'autres molécules, la difluoro-4,4 cyclohexanone (2); par ailleurs une α gem difluorocétone a été obtenue en série stéroïde (3); mais il n'existe pas, semble-t-il, de méthode générale pour préparer des gem difluorures α fonctionnels. L'intérêt de ces composés est double : d'une part on généralise ainsi la méthode de fluoration via les époxynitriles (4) (5) (6); d'autre part, l'étude des propriétés physico chimiques de ces difluorures α fonctionnels est prometteuse, notamment en ce qui concerne leurs spectres de RMN de F car on peut, à priori (7), escompter des changements spectaculaires en fonction de la température.

Des composés tels que les fluoroépoxynitriles I (5) ou les fluoroépoxydes II (8) permettent l'introduction d'un second atome de fluor sur le carbone déjà fluoré de la molécule. Nous montrons ici les étapes qui permettent d'accéder de façon préparative, à des α gem difluoro cétones appartenant aux séries benzénique, aliphatique ou cyclohexanique, via les fonctions dérivant du carbonyle (alcool ou cyanhydrine).



Préparation de la cétone Va $Ph-CF_2-CO-CH_3$ via Ia ou IIa.

I) Le fluoroépoxynitrile Ia s'obtient (5) à partir de la Phényl-1 fluoro-1 propanone-2(*) (Rdt 75 %

(*) Elle même est obtenue ($Eb_{0,6}$ = 42°) à partir de la phénylacétone (Rdt 35 %) selon une méthode déjà décrite (4).

15 % cis + 85 % trans). Ia (trans) $Eb_{0,4}$ = 52°; Ia (cis) $Eb_{0,4}$ = 62°. Après un contact de un mois avec un équivalent de BF_3 et huit équivalents de HF anhydre dans l'éther, à température ordinaire, 7 g de Ia ont fourni, après les traitements habituels (4) (6), 7,25 g de cyanhydrine IVa (Rdt >90 %) dont l'analyse est bonne (13) et le spectre de RMN de F caractéristique (spectre AB du deuxième ordre en raison de l'existence d'un carbone asymétrique voisin). Après traitement de la cyanhydrine IVa au nitrate d'argent ammoniacal (4) et distillation, on obtient la cétone Va pure avec un Rdt de 50 % ($Eb_{0,4}$ =33°); son analyse est bonne (12) et le spectre de ^{19}F est caractéristique (la non équivalence des deux atomes de F a disparu en même temps que le carbone asymétrique) IR : $\nu_{C=O}$= 1752 cm^{-1}.

II) Le fluoroépoxyde IIa a déjà été décrit (8). L'action de six équivalents de HF anhydre dans l'éther et d'une trace de BF_3 sur 5 g de IIa (cis + trans) ont conduit, après un contact de trois jours suivi d'une neutralisation par l'isopropylamine, à 5,3 g d'alcool difluoré IIIa (Rdt > 90%) ($Eb_{0,4}$ = 53°). Les spectres en sont caractéristiques (IR dilué : ν_{OH}= 3610 cm^{-1} RMN de F du deuxième ordre : $^2J_{FF}$ = 249 Hz; $^3J_{FH}$ = 10 Hz).

L'oxydation de l'alcool IIIa en cétone difluorée Va est réalisée par un équivalent de CrO_3 dans l'acide acétique suivant (9) (Rdt 45 % après distillation).

Préparation de la cétone Vb $CH_3-CH_2-CF_2-CO-CH_3$ via Ib.

Le fluoroépoxynitrile Ib (cis + trans) a déjà été décrit (5). Les mêmes opérations qui nous ont permis de passer de Ia à IVa puis à Va sont appliquées à Ib avec des rendements comparables. La cyanhydrine IVb $CH_3-CH_2-CF_2-C(OH)(CH_3)-CN$ conduit à la cétone difluorée Vb dont l'analyse est bonne (12) (Eb_{760} = 85° IR $\nu_{C=O}$= 1748 cm^{-1}) Le spectre de RMN de F de IVb, dont la molécule est chirale, comparé à celui de Vb (fig 1) met en relief la complexité spectrale induite par la présence d'un élément d'asymétrie dans la molécule. Dans Vb, les deux noyaux F, équivalents, sont couplés avec les noyaux H de CH_2, équivalents : on obtient pour la résonance de F un triplet typique du 1er ordre ($^3J_{HF}$ = 17 Hz). Dans IVb, les deux noyaux F ne sont pas équivalents et leur couplage réciproque ($^2J_{FF}$ = 243 Hz) est du même ordre de grandeur que la différence de leur fréquence de résonance ($\Delta\nu$ = 218 Hz dans CCl_4) : ceci engendre en RMN de F un spectre AB typiquement du second ordre (10); mais par ailleurs chacun des noyaux F est couplé avec les deux noyaux H du groupe CH_2 qui ne sont pas, eux non plus, équivalents (X et Y) et chacune des quatre composantes du spectre AB est, de ce fait, à son tour décomposée en un massif du second ordre qui représente la partie A d'un système AXY (fig.1).

Préparation de la gem difluorocyclohexanone Vc via Ic.

A partir de 10 g de fluoro-2 bromo-2 cyclohexanone (6) dans laquelle on verse à 0°, 1,50 équivalent de cyanure de sodium aqueux, on obtient 5,15 g de fluoroépoxynitrile Ic et, à côté 1,6 g d'un solide blanc organique non identifié, insoluble dans CCl_4 ; la distillation de Ic donne 3 g de fluoroépoxynitrile pur ($Eb_{0,25}$ = 39°) dont l'analyse élémentaire est bonne (12) et les spectres de RMN de F et IR caractéristiques (IR : absence de ν_{OH} et ν c = o présence de ν_{CN} = 2245 cm^{-1} (f) et de ν époxy. = 975 cm^{-1} (F)).

Les 3 g de Ic, soumis pendant 18 jours à l'action d'un équivalent de BF_3 et dix équivalents de HF sec dans l'éther, ont fourni, après le traitement habituel (4), 2,5 g de cyanhydrine cyclo-

hexanique difluorée IVc cristallisée F = 44° dont l'analyse est bonne (12) et le spectre IR caractéristique (ν_{OH} = 3576 cm^{-1}).

Le spectre de RMN de F de la cyanhydrine IVc (fig. 2) est, température ordinaire, et contre toute attente, très différent du spectre de la cyanhydrine IVb (fig. 1) alors que le motif $R-CH_2-CF_2-\underset{CN}{C}(OH)-R'$ est le même dans les deux cas : dans le solvant acétone, IVc donne naissance à un triplet. Ce n'est qu'à basse température qu'on obtient (11) un ensemble de deux figures de résonance du 2e ordre, représentatives des deux conformations distinctes de IVc, d'abondances très inégales (4/1) et comportant chacune deux noyaux F, non équivalents, l'un axial, l'autre équatorial. Le signal à basse température dû à F_{ax} de la cyanhydrine IVc à la même allure et la même largeur (37 Hz) que les signaux à température ordinaire dûs à F_1 et F_2 dans la cyanhydrine IVb (37 Hz). Ces derniers ont donc tous les deux la même orientation relative par rapport aux protons méthyléniques voisins : c'est l'orientation de F_{ax} par rapport au groupe CH_2 voisin dans IVc (fig. 3). On en déduit qu'à température ordinaire il n'y a pas libre rotation autour de la liaison H_2C-CF_2 dans la cyanhydrine IVb qui adopte la conformation à interaction stérique minimale entre groupes CH_3.

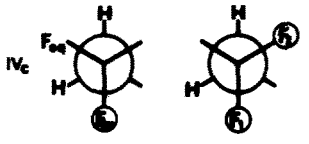


Fig.3

La gem difluorocyclohexanone Vc s'hydratant très facilement, l'action de Ag^+, NH_3 (4) sur 3,25 g de cyanhydrine IVc a fourni directement 2,7g d'hydrate de la cétone Vc. Cet hydrate (ν_{OH} = 3590 cm^{-1}) est purifié par sublimation sous pression réduite (0,25 mm Hg) puis recristallisation. Son analyse est bonne (14) son spectre de RMN de F à basse température caractéristique (11). La déshydratation par distillation en cétone Vc n'est que partielle. Toutefois, une solution de cétone Vc peut être totalement débarassée d'hydrate (contrôle par IR) par adjonction d'anhydride phosphorique et filtration : $\nu_{C=O}$ = 1755 cm^{-1}.

Cette méthode de fluoration récurrente de la cyclohexanone en gem difluorocyclohexanone est en tous points analogue à celle déjà décrite (6) pour la préparation stéréospécifique des cis et trans difluoro-2,6 cyclohexanone.

REFERENCES

(1) D.G.MARTIN et F.KAGAN, J.Org.Chem., 27, 3164, (1962).
(2) R.E.LACK, C.GAUTER et J.D.ROBERTS, J.Amer.Chem.Soc., 90, 7001, (1968).
(3) S.NAKANISHI, R.L.MORGAN et E.V.JENSEN, Chem. and Ind., 1136, (1960).
(4) J.CANTACUZENE et D.PICARD, Bull.Soc.Chim.France, 1587, (1967).
(5) J.CANTACUZENE et M.ATLANI et J.ANIBIE, Tetrahedron Letters, 2335, (1968).
(6) J.CANTACUZENE et M.ATLANI, Tetrahedron 26, 2447, (1970).
(7) J.D.ROBERTS, Chem. in Britain, 529, (1966).
(8) M.ATLANI et J.LEROY, C.R.Acad.Sci., 269C, 349, (1969).
(9) P.MOREAU, A.CASADEVALL et E.CASADEVALL, Bull.Soc.Chim.France, 2013, (1969).
(10) J.JONAS, A.ALLERHAND et H.S.GUTOWSKI, J.Chem.Phys., 42, 3396, (1965).
(11) J.CANTACUZENE, R.JANTZEN, Tetrahedron Letters, note suivante.
(12) Analyse des éléments C, H, (N), F. %F est toujours trop faible
(13) Analyse des éléments C, H, N

(14) Analyse des éléments C,H.

- Spectres de R.M.N. du proton, sur Varian A-60, repère interne TMS, solvant CCl_4.
  du fluor, sur Jeol C 60 H', repère interne $CFCl_3$, solvant CCl_4.
- Spectres I.R., sur Perkin-Elmer 457, dans CCl_4.

Fig.1

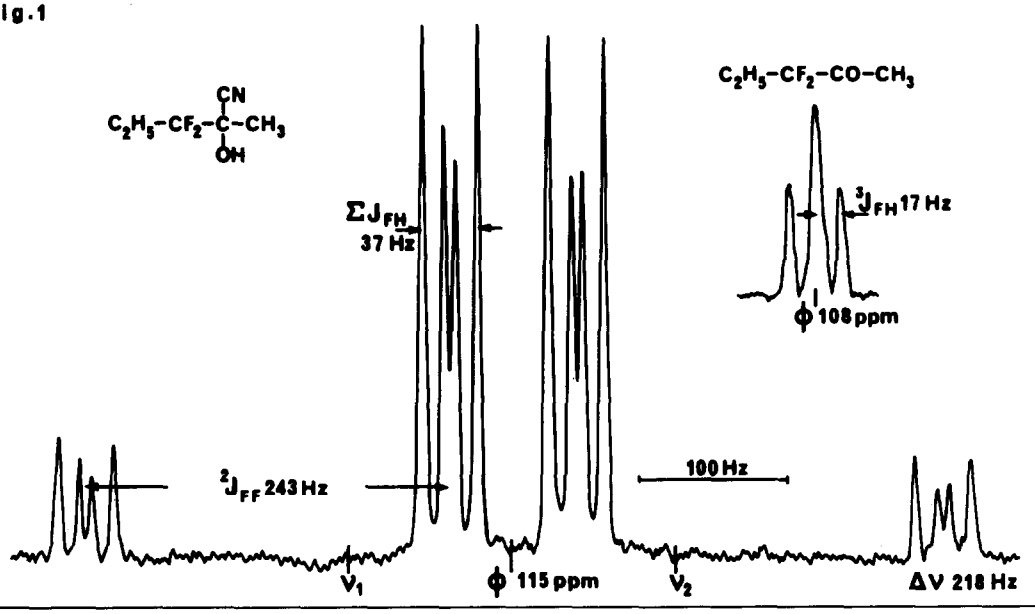
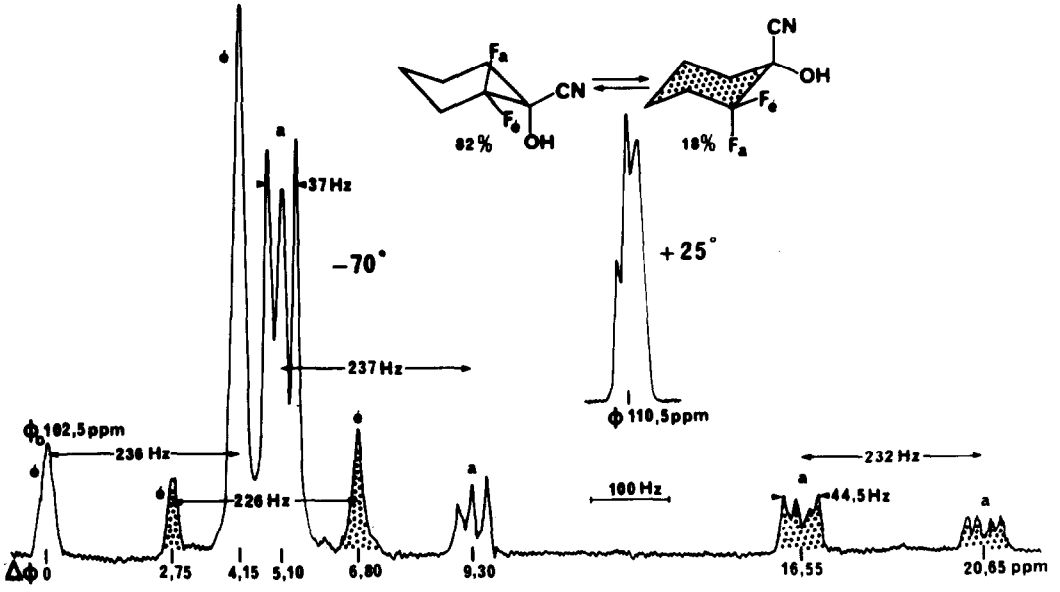



Fig.2