

Received: January 10, 1978

CONDENSATION DU COMPLEXE HEXAFLUROACETONE - FLUORURE DE POTASSIUM
SUR LES CÉTONES ALPHA - HALOGENÉES

C. WAKSELMAN et J. LEROY

Centre National de la Recherche Scientifique, Centre d'Etudes et de
Recherches de Chimie Organique Appliquée, 2 à 8, rue Henry Dunant-
94320 Thiais (France)

RESUME

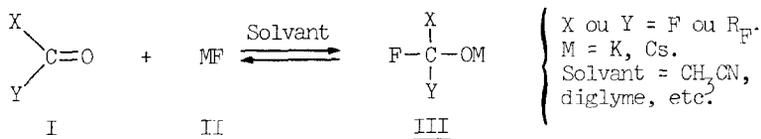
Durant sa condensation avec les cétones α -halogénées, le complexe hexafluoroacétone-fluorure de potassium se comporte comme un faible nucléophile et une base forte. La substitution nucléophile produit des cétones α -perfluoroalcoylées. L'abstraction d'un proton en α de la fonction carbonyle conduit à la formation d'éther-cétones substituées par le groupe $C(CF_3)_2$. Dans certains cas, l'élimination d'hydracide peut se produire.

SUMMARY

During its condensation with α -halo ketones, the hexafluoroacetone-potassium fluoride complex behaves as a weak nucleophile and a strong base. Nucleophilic substitution produces α -perfluoroalkoxy ketones. Abstraction of a proton α to the carbonyl function leads to the formation of ether-ketones substituted by the group $C(CF_3)_2$. In some cases, hydrogen halide elimination can occur.

INTRODUCTION

Les "alcoolates fluorés" III, obtenus par addition d'un fluorure alcalin II sur les composés carbonylés fluorés I, sont des nucléophiles faibles, instables, difficilement utilisables en synthèse [1].



Il a été cependant possible de les employer pour substituer un atome d'halogène par un groupe OR_F , par exemple dans le cas d'halogénure d'alkyle [2]. Nous avons examiné leur action sur un type d'halogénures particuliers, les composés carbonylés α -halogénés. Il est apparu, au cours de cette étude, dans le cas du complexe hexafluoroacétone (HFA)-fluorure de potassium, que le milieu réactionnel présente à la fois une faible nucléophilie et une forte basicité. Il se comporte soit comme un alcoolate, soit comme un simple mélange des réactifs I et II. On observe en effet une compétition entre une réaction de substitution nucléophile et une réaction de type Darzens, résultant d'un arrachement d'un atome d'hydrogène en α du groupe carbonyle; la première produit des cétones α -perfluoroalcoylées, la seconde conduit à des composés possédant le motif $\text{C}(\text{CF}_3)_2$ (Figure 1). Une réaction d'élimination peut également intervenir dans certains cas.

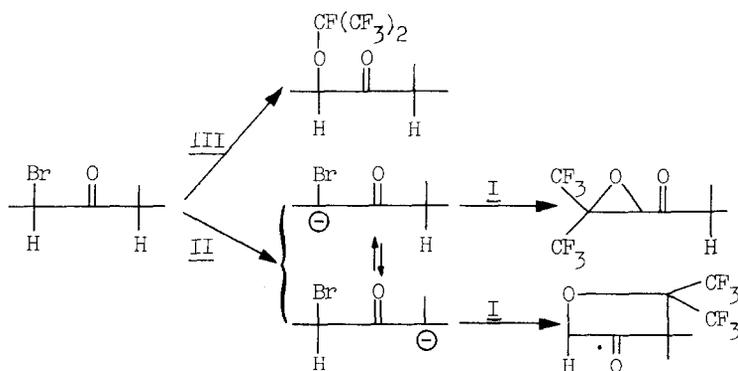
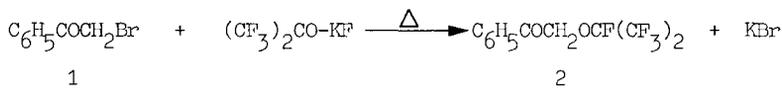


Figure 1

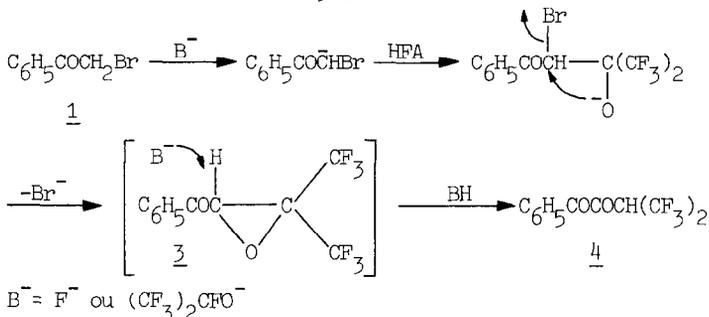
RESULTATS ET DISCUSSION

1° - Composés carbonylés α -halogénés aliphatiques.

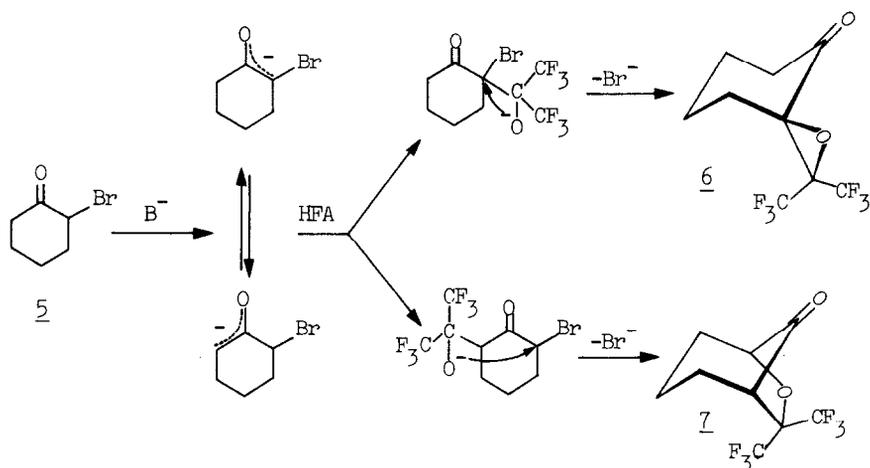
La plupart des composés carbonylés α -halogénés aliphatiques que nous avons fait réagir avec le complexe HFA-KF conduisent à des mélanges complexes (exemple: chloro-1-propanone-2, bromo-2-heptanal). Cependant, nous avons trouvé que le bromure de phénacyle 1 réagit avec ce complexe assez simplement. Il conduit au produit de substitution 2 du brome par le groupe perfluoroisopropyle (avec 1,1 équivalent de complexe, le rendement en produit isolé est de 33%, avec un taux de conversion d'environ 50%).



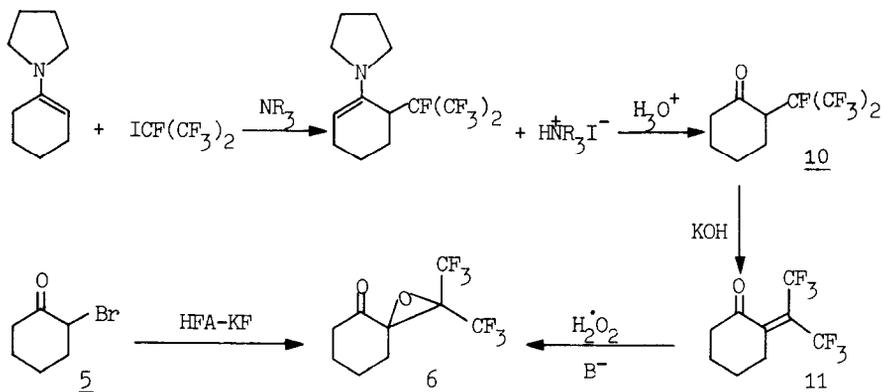
La réaction a lieu dans l'acétonitrile, vers 80°. Un produit secondaire (20% par rapport à 2) se forme dans ces conditions. Ses caractéristiques sont en accord avec une structure d' α -dicétone 4. Ce composé peut provenir du réarrangement en milieu basique de l'époxyde 3. La base est probablement l'ion fluorure, mais on ne peut préjuger du caractère basique de l'anion perfluoroalcoxyde $(\text{CF}_3)_2\text{CFO}^-$.

2° - Composés carbonylés α -halogénés alicycliques.

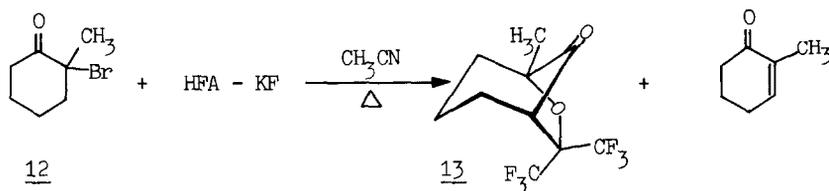
La condensation de la bromo-2-cyclohexanone 5 avec le complexe HFA-KF conduit aux deux composés 6 et 7. Leur formation peut s'expliquer par l'arrachement d'un proton situé en position α ou α' du carbonyle par F^- ou par $(\text{CF}_3)_2\text{CFO}^-$, les deux énolates formés se condensant sur l'hexafluoroacétone. Cette réaction de cétylisation produit des alcoolates fluorés qui évoluent par substitution de l'atome de brome pour conduire à l'époxy-cétone 6 et à l'éther-cétone 7. Elle a lieu, comme pour 1, dans l'acétonitrile, vers 80°.



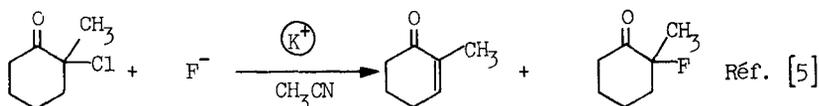
La fréquence de vibration infra-rouge du groupe carbonyle du composé **6**, à 1750 cm^{-1} , étant plus élevée que celle des époxy-cétones non fluorées (1724 à 1739 cm^{-1} [3]), il nous est apparu nécessaire de confirmer cette structure par une synthèse indépendante. Un échantillon authentique a été obtenu par époxydation de la (perfluoroisopropylidène)-2-cyclohexanone **11**. Celle-ci a été préparée par déhydrofluoruration de la (perfluoroisopropyl)-2-cyclohexanone **10**, qui elle même provient de l'addition de l'iodure de perfluoroisopropyl sur la N-cyclohexényl-1-pyrrolidine, selon une méthode mise au point au laboratoire [4]. Les époxy-cétones obtenues par l'une ou l'autre voie ont les mêmes caractéristiques.



Un analogue du composé 7 est observé lors de la condensation de la bromo-2-méthyl-2-cyclohexanone 12 avec le complexe HFA-KF. Dans ce cas, il ne se forme qu'un seul énolate qui conduit, après expulsion de Br^- , à l'homologue méthylé 13 du composé bicyclique 7. L'ion F^- (ou $(\text{CF}_3)_2\text{CFO}^-$) provoque également l'élimination d'acide bromhydrique puisque l'on recueille à côté de 13, environ 80% de méthyl-2-cyclohexène-2-one.



L'action du complexe HFA-KF présente ainsi certaines analogies avec celle de KF en présence d'éther 18-couronne-6 [5] ; on observe dans les deux cas une compétition entre réaction de substitution et réaction d'élimination.



PARTIE EXPERIMENTALE

Les spectres de résonance magnétique nucléaire (RMN) ^1H et ^{19}F ont été enregistrés respectivement sur un appareil Perkin-Elmer R-24A et Jeol C-60HL avec des échantillons dissous dans CDCl_3 . Les références internes sont respectivement le TMS et CFCl_3 . Les déplacements chimiques sont exprimés en ppm, positivement pour les protons vers les champs faibles, pour les fluors vers les champs forts. Les constantes de couplages sont exprimées en Hz. Les spectres infra-rouge (IR) ont été enregistrés sur un appareil Perkin-Elmer modèle 457, les échantillons étant dissous dans CCl_4 . Les chromatographies en phase vapeur préparatives ont été réalisées avec un appareil Varian Aero-graph modèle 920. Les spectres de masse ont été enregistrés sur un spectromètre AEI-MS30 opérant à 70 eV.

Réaction du bromure de phénacyle avec le complexe HFA-KF. Mode opératoire général.

Dans une suspension de 5.2 g (0.09 mole) de fluorure de potassium anhydre pulvérisé dans CH_3CN anhydre (150 ml), refroidie à 0° , on introduit lentement 15 g (0.09 mole) d'hexafluoroacétone (gaz). Après dissolution de KF, on ajoute à la solution 16.9 g (0.085 mole) de bromure de phénacyle et on chauffe 6 heures à 80° , en agitant. Après refroidissement, le précipité est filtré et l'acétonitrile évaporé. Le résidu liquide est distillé "bulbe à bulbe" sous environ 0.01 Torr puis distillé dans une colonne à bande tournante (modèle Perkin-Elmer NPT-51) sous 0.45 Torr. On recueille :

(a) 1.5 g (5.3 mmoles) de *bis(trifluorométhyl)-1,1-phényl-3-propanedione-2,3* 4 (nc), fortement colorée en jaune. P.e. $56-58^\circ$ sous 0.45 Torr. RMN ^1H : 5.45 (1H, septuplet, J(H-F)7.9, CH), 7.17-7.87 (3H, m, H arom. *m* et *p*) et 7.87-8.27 (2H, m, H arom. *o*).

RMN ^{19}F : 63.4 (d, CF_3).

IR : 1745 (C=O) et 1678 cm^{-1} (C=O conjugué).

Analyse: Trouvé C, 46.38; H, 2.32. $\text{C}_{11}\text{H}_6\text{O}_2\text{F}_6$ requiert C, 46.49; H, 2.13%.

(b) 8.5 g (28 mmoles. Rdt 33%) d' *α -perfluoroisopropoxy acétophénone* 2 (nc). P.e. $70-72^\circ$ sous 0.45 Torr. Un échantillon analytique, incolore, est obtenu CPV préparative sur colonne EGS.

RMN ^1H : 5.13 (2H, s, largeur à mi-hauteur 2.6 Hz, CH_2), 7.16-7.61 (3H, m, H arom. *m* et *p*), 7.61-7.97 (2H, m, H arom. *o*).

RMN ^{19}F : 85.0 (6F, d, J(F-F)2.6, CF_3) et 153.0 (1F, septuplet, CF).

IR : 1716 et 1689 cm^{-1} (C=O).

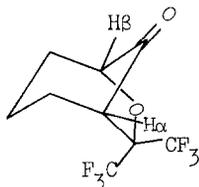
Masse : *m/e* 304 (M, 3%), 285 (8%), 264 (8%), 200 (7%), 147 (23%), 105 (100%)

Analyse : Trouvé C, 43.65; H, 2.32; F, 43.24. $\text{C}_{11}\text{H}_7\text{F}_7\text{O}_2$ requiert C, 43.44; H, 2.32; F, 43.72%.

Réaction de la bromo-2-cyclohexanone avec le complexe HFA-KF.

La bromo-2-cyclohexanone (8.9 g, 0.050 mole) est chauffée 6 heures à 80° avec le complexe HFA-KF (1.5 équivalent) dans l'acétonitrile (150 ml) (mode opératoire général). Après la distillation "bulbe à bulbe", les deux constituants principaux du liquide brut (8.0 g) sont séparés par CPV préparative sur colonne Apiezon L (15% sur Chromosorb. 2m) ou SE 30 (30% sur Chromosorb. 3m). Pour 1.5 g de liquide injecté, on recueille, dans l'ordre d'élution :

(a) 0.35 g (1.3 mmoles. Rdt 14%) d'*oxa-6-bicyclo[3.2.1]-bis(trifluorométhyl)-7-nonanone-8* 7 (nc). P.e. 168° sous 760 Torr (méthode de Siwoloboff).

7

RMN ^1H : 0.7-3.0 (6H, m, H cycle), 4.57 (1H, m, largeur à mi-hauteur 15.5 Hz, H α) et 5.12 (1H, m, largeur à mi-hauteur 7.0 Hz, H β).

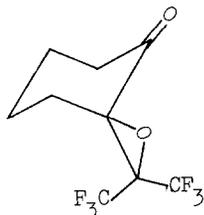
RMN ^{19}F : 84.3 (3F, q, J(F-F)7.8, CF $_3$) et 85.7 (3F, q, CF $_3$).

IR : 1722 cm^{-1} ; bande fine et peu intense (C=O).

Masse : m^+ / e 262 (M, 93%), 234 (59%), 221 (14%), 193 (36%), 165 (100%).

Analyse : Trouvé C, 41.23; H, 3.08; F, 43.48. C $_9\text{H}_8\text{F}_6\text{O}_2$ requiert C, 41.20; H, 3.10; F, 43.47 %.

(b) 0.32 g (1.2 mmoles. Rdt 13%) d'*oxa-1-spiro[2.5]-bis(trifluorométhyl)-2-octanone-4* 6 (nc). P.f. 29-31°.

6

RMN ^1H : 1.0-3.5 (m).

RMN ^{19}F : 65.8 (3F, q, J(F-F)9.0, CF $_3$) et 69.4 (3F, q, CF $_3$).

IR : 1750 cm^{-1} ; bande intense (C=O).

Masse : m^+ / e 262 (M, 100%), 234 (15%), 220 (21%), 193 (41%), 165 (37%).

Analyse : Trouvé C, 41,47; H, 3.11; F, 43.25 %.

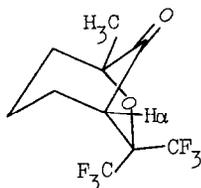
Remarque

Les proportions relatives 6/7 sont très variables (60/40 à 30/70 selon les essais). Nous n'avons pu tirer de conclusion quant aux conditions opératoires (durée du chauffage, proportions complexe/bromo-cétone, etc.).

Réaction de la bromo-2-méthyl-2-cyclohexanone avec le complexe HFA-KF.

La bromo-2-méthyl-2-cyclohexanone (4.8 g, 0.025 mole) est chauffée 6 heures à 80° avec le complexe HFA-KF (2 équivalents) dans CH₃CN (100 ml) (mode opératoire général). Après la distillation "bulbe à bulbe", les deux constituants principaux du liquide brut (2.8 g) sont séparés par CPV préparative sur colonne SE 30. Pour 1.35 g de liquide injecté, on recueille dans l'ordre d'éluion :

(a) 0.33 g (1.2 mmole. Rdt 18%) d'*oxa-6-bicyclo[3.2.1]-méthyl-5-bis(trifluorométhyl)-7-nonanone-8* 13 (nc) [6]. P.e. 173-174° sous 760 Torr (méthode de Siwoloboff).



13

RMN ¹H: 1.07-2.57 (6H, m, H cycle), 1.72 (3H, m, CH₃) et 4.56 (1H, m, largeur à mi-hauteur 16 Hz, Ha).

RMN ¹⁹F : 82.3 (3F, q, J(F-F)7.8 Hz, CF₃) et 83.3 (3F, q, CF₃).

IR : 1746 cm⁻¹; bande fine et peu intense (C=O).

Masse : m⁺/e 276 (M, 100%), 248 (24%), 179 (34%), 110 (62%).

Analyse : Trouvé C, 43.74; H, 3.78; C₁₀H₁₀F₆O₂ requiert C, 43.49; H, 3.65 %.

(b) 0.62 g (56 mmole) de *méthyl-2-cyclohexène-2-one*.

Préparation de la (perfluoroisopropylidène)-2-cyclohexanone 11.

La (*perfluoroisopropyl*)-2-cyclohexanone 10 est préparée selon D. Cantacuzène et coll.[4]: la N-cyclohexényl-1-pyrrolidine (0.06 mole) est dissoute dans le pentane avec 0.06 mole de N-éthyl-diisopropylamine. L'iodure de perfluoroisopropyle (0.03 mole) est additionné à température ordinaire. Après 3 heures d'agitation, le précipité est filtré et la solution évaporée. Le résidu est constitué de l'énamine de la cétone 10 et de celle de la cétone 11 (de 10 à 30%). L'hydrolyse du mélange par H₂SO₄ à 40%(6ml) pendant 3 heures conduit au mélange des cétones 10 et 11 (cette dernière pouvant devenir majoritaire au cours de l'hydrolyse).

Le mélange des cétones 10 et 11 est traité par la soude aqueuse à 20% (6 ml). Après extraction à l'éther, neutralisation et séchage de la phase étherée, l'huile obtenue est passée sur colonne de gel de silice 60 Merck

avec le benzène pour éluant. On recueille 2 g (8 mmoles . Rdt 27%/IC₃F₇) de (perfluoroisopropylidène)-2-cyclohexanone 11 (nc). Un échantillon analytique est obtenu par sublimation sous 0.05 Torr, vers 40°. P.f. 31-33°.

11 : RMN ¹H : 1.83-2.35 (4H) et 2.35-3.05 (4H).

RMN ¹⁹F : 58.7 (3F, q, J(F-F)8.4, CF₃) et 59.6 (3F, q, CF₃).

IR : 1725 et 1665 cm⁻¹ (C=O et C=C).

Analyse : Trouvé : C, 43.65; H, 3.21; F, 46.31. C₉H₈F₆O requiert C, 43.92; H, 3.28; F, 46.31.

Epoxydation de la (perfluoroisopropylidène)-2-cyclohexanone 11.

A 0.8 g (3.2 mmole) de (perfluoroisopropylidène)-2-cyclohexanone 11 dans le méthanol (4 ml), on ajoute 3.3 g (30 mmole) de H₂O₂ à 30%. On additionne alors 0.3 ml de soude aqueuse 6N et laisse agiter à température ordinaire. L'apparition de l'époxyde est contrôlée par RMN ¹⁹F de la phase organique (25% d'époxyde au bout de 20h). L'époxydation est amenée à complétion par deux adjonctions supplémentaires à 24h d'intervalle de 6.6 g de H₂O₂ suivis de 0.6 ml de NaOH 6N. Après extraction à l'éther, lavage à l'eau et séchage de la phase étherée sur MgSO₄, l'huile obtenue est purifiée par CPV préparative sur colonne SE 30. On recueille 0.25 g (0.9 mmole. Rdt 28%) d'*oxa-1-spiro*[2.5]-*bis*(trifluorométhyl)-2-octanone-4 6.

BIBLIOGRAPHIE

- 1 R. D. Chambers, *Fluorine in Organic Chemistry*, Wiley, New York, 1973, p. 223.
- 2 Pour de nombreuses références sur le sujet, voir :
R. E. Banks et M. G. Barlow, *Fluorocarbon and Related Chemistry*, The Chemical Society, London, Vol. 1 (1971), p. 139 et Vol. 2 (1974), p. 252.
- 3 E. Klein et G. Ohloff, *Tetrahedron*, 19, 1091 (1963).
- 4 D. Cantacuzène, C. Wakselman et R. Dorme, *J. C. S. Perkin I*, 1365 (1977).
- 5 C. L. Liotta et H. P. Harris, *J. Amer. Chem. Soc.*, 96, 2250 (1974).
- 6 Les caractéristiques de RMN ¹³C des composés 7 et 13, assez inhabituelles feront l'objet d'une publication ultérieure.