

Received: March 31, 1978

ACTION DU FLUORURE DE POTASSIUM SUR LES TOSYLATES  $\alpha$ -FLUORES :  
SYNTHESE ET PROPRIETES DE DERIVES 1,2-DIFLUORES .

A. BAKLOUTI et R. EL GHARBI

Laboratoire de Chimie Structurale Organique  
Faculté des Sciences de Tunis (Tunisie)

SUMMARY

Fluorinated alcohols, synthesised from epoxides by action of trimethylamine fluorhydrate, can be transformed to 1,2-fluorotosylates when they are treated with tosyl chloride in pyridine. The physico-chemical properties of these fluorotosylates are studied. The action of KF, in diethylen glycol, on these  $\alpha$ -fluorinated tosylates gives the corresponding 1,2-difluorinated compounds in good yield. The stereochemical course of the last reaction can be elucidated from an analysis of the  $^{19}\text{F}$  NMR of the 1,2-difluorocyclohexane.

RESUME

Les alcools  $\alpha$ -fluorés, obtenus par l'action du fluorhydrate de triméthylamine sur les époxydes sont transformés en tosylates  $\alpha$ -fluorés par l'action du chlorure de tosyloxy en milieu pyridinique. Les propriétés physicochimiques de ces fluorotosylates, pour la plupart inconnus, sont étudiées. L'action de KF dans l'éthylène glycol, sur les tosylates  $\alpha$ -fluorés fournit avec de bons rendements les dérivés 1,2-difluorés correspondants. Le cours stérique de cette dernière réaction a pu être élucidé à partir des données R.M.N. du fluor du 1,2-difluorocyclohexane .

INTRODUCTION

L'accès relativement facile aux alcools  $\alpha$ -monofluorés [1,2,3], nous a permis dans un précédent travail [4] de préparer une série de dérivés monofluorés  $\alpha$ -chlorés qui, par action de KF, donnent essentiellement des produits d'élimination (travail en cours).

A partir des tosylates  $\alpha$ -fluorés obtenus également à partir des fluorhydrines, l'action de KF donne, par substitution par F du groupement tosylo, les dérivés 1,2-difluorés correspondants.

La préparation et l'étude des propriétés spectroscopiques des tosylates  $\alpha$ -fluorés constitue la première partie du présent travail ; la seconde partie sera consacrée à l'étude des dérivés 1,2-difluorés ; la troisième partie aux interactions gauches entre substituants vicinaux.

## RESULTATS ET DISCUSSION

### PARTIE I : Synthèse et identification d'une série de tosylates $\alpha$ -fluorés.

Nous avons utilisé pour la préparation des tosylates  $\alpha$ -fluorés la méthode décrite par Tipson [5] connue pour la synthèse des tosylates simples. Le tableau I groupe les tosylates  $\alpha$ -fluorés que nous avons préparés ainsi que les fluorhydrines de départ.

Les rendements sont très satisfaisants quand les fluorhydrines ne comportent pas de groupements fonctionnels (85 - 73 %) mais diminuent sensiblement lorsqu'elles possèdent un groupement ester (60 - 48 %).

L'identification des tosylates repose essentiellement sur l'étude des données R.M.N. du fluor et du proton que nous avons groupées dans le tableau II. L'allure des spectres R.M.N. des tosylates  $\alpha$ -fluorés (hormis les signaux correspondants au groupement tosylo en R.M.N. du proton) est la même que celle des fluorhydrines correspondantes. La comparaison des valeurs des déplacements chimiques montre que la substitution du groupement hydroxyle par le groupement tosylo déplace la résonance des protons vers les champs faibles et surtout celle du proton porté par le carbone tosylé (Tableau III). L'analyse du spectre R.M.N. du proton devient alors plus difficile à cause du chevauchement des signaux des protons des carbones fluoré et tosylé.

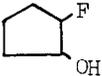
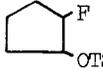
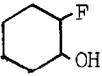
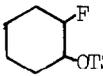
Lorsque la fluorhydrine de départ se trouve sous forme de mélange d'isomères (non séparables en CPV à cause de la décomposition) le mélange de tosylates obtenu peut être dosé et identifié.

1-fluoro-2-tosylpropane et 2-fluoro-1-tosylpropane :  $\text{CH}_3\text{CHOTS}-\text{CH}_2\text{F} + \text{CH}_3\text{CHF}-\text{CH}_2\text{OTS}$

Ce mélange est obtenu par tosylation du 2-fluoropropanol et 1-fluoropropan-2-ol qui sont dans le rapport 2/1 dans le mélange.

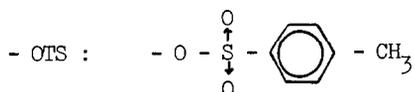
Tableau I

2-fluorotosylates obtenus par action du chlorure de paratoluène sulfonyle sur les 2-fluoroalcools correspondants

Fluorhydrine de départ	2-fluorotosylate	Rdt
$\text{CH}_3\text{-CHF-CH}_2\text{OH}^*$ 66 %	1 $\text{CH}_3\text{-CHF-CH}_2\text{OTS}$ 60 %	48 %
$\text{CH}_3\text{-CHOH-CH}_2\text{F}^*$ 33 %	2 $\text{CH}_3\text{-CHOTS-CH}_2\text{F}$ 40 %	
$\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CHF-CH}_2\text{OH}^*$ 33 %	3 $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CHF-CH}_2\text{OTS}$ 33 %	81 %
$\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CHOH-CH}_2\text{F}^*$ 66 %	4 $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CHOTS-CH}_2\text{F}$ 66 %	
$\text{C}_6\text{H}_5\text{-CHF-CH}_2\text{OH}$	5 $\text{C}_6\text{H}_5\text{-CHF-CH}_2\text{OTS}$	85 %
$\text{CH}_3\text{-CHF-CHOH-CH}_3^*$ "T" 50 %	6 $\text{CH}_3\text{-CHF-CHOTS-CH}_3^*$ "T" 50 %	78 %
$\text{CH}_3\text{-CHF-CHOH-CH}_3^*$ "E" 50 %	7 $\text{CH}_3\text{-CHF-CHOTS-CH}_3^*$ "E" 50 %	80 %
$(\text{CH}_3)_2\text{CF-CHOH-CO}_2\text{CH}_3^\circ$	8 $(\text{CH}_3)_2\text{CF-CHOTS-CO}_2\text{CH}_3$	60 %
$\text{C}_6\text{H}_5\text{C}(\text{CH}_3)\text{F-CHOH-CO}_2\text{CH}_3^\circ$ "E" 50 %	9 $\text{C}_6\text{H}_5\text{C}(\text{CH}_3)\text{F-CHOTS-CO}_2\text{CH}_3^*$ "E" 50 %	48 %
$\text{C}_6\text{H}_5\text{C}(\text{CH}_3)\text{F-CHOH-CO}_2\text{CH}_3^\circ$ "T" 50 %	10 $\text{C}_6\text{H}_5\text{C}(\text{CH}_3)\text{F-CHOTS-CO}_2\text{CH}_3^*$ "T" 50 %	
 (E)*	11  (E)	73 %
 (E)*	12  (E)	78 %

\* Composés obtenus par action du fluorhydrate de triméthylamine sur les époxydes correspondantes [4].

° Ces composés ont été synthétisés par R. GARDAIX - LAVIELLE [6].



Le spectre R.M.N. du proton, bien qu'il ne soit pas du premier ordre pour ces deux produits, permet, en se basant sur les intensités des signaux des méthyles, de déterminer le rapport des deux isomères dans le mélange. Dans le cas du 2-fluoro-1-tosylpropane le méthyle fournit un doublet de doublet ( $^3\text{J}(\text{FH}) = 22,5 \text{ Hz}$  ;  $^3\text{J}(\text{HH}) = 6 \text{ Hz}$ ) ; le méthyle du 1-fluoro-2-tosylpropane donne un doublet légèrement dédoublé ( $^3\text{J}(\text{HH}) = 6 \text{ Hz}$  ;  $^4\text{J}(\text{FH}) = 1,25 \text{ Hz}$ ). L'intégration des pics montre que le mélange est formé par environ 60 % de 2-fluoro-1-tosylpropane et 40 % de 1-fluoro-2-tosylpropane. Le spectre R.M.N.

T a b l e a u II

## DONNEES R.M.N. RELATIVES AUX 2-FLUOROTOSYLATES.

C-F C-OTS	$\phi$ (F) ppm	$\delta$ (H) ppm		$\delta$ (CH <sub>2</sub> ) ppm			$<^2J$ (FH) > Hz	$<^3J$ (FH) > Hz		$<^3J$ (HH) > Hz			$<^4J$ (FH) > Hz
		-CHF- CHOTS	CHOTS	CH <sub>2</sub> - CF-	CH <sub>2</sub> - CHOTS	CH <sub>2</sub> - CHOTS		CH <sub>2</sub> - CHOTS					
1	181,7			1,27	2,45	2,45	(46,9)	22,5(22,4)	6	6			1,25
2	228,5				1,25	2,45	(47,6)						
3	189,6			0,95	2,41	2,41	(47,6)						
4	231,7			0,85	2,41	2,41	(46,2)						
5	186,5	5,6	4,18		2,45	2,45	49,5(50,4)						
6	184,1	4,53	4,55	1,20	2,40	2,40	48,4	23,2	6	6	4,5	1,5	
7	186,5	4,55	4,60	1,20	2,40	2,40	50,2	23,2	6	6	5,2	0	
8	146,5		4,62		2,45	2,45		21(22)					
9	153,8		4,88	1,75	2,45	2,45		24(22,4)					
10	155,9		4,85	1,75	2,45	2,45		24(23,8)					
11	180,8	4,90	4,78		2,40	2,40	51						
12	181,7	4,40	4,55		2,45	2,45	48(50)						

( ) Valeurs déterminées à partir des spectres R.M.N. du fluor.

T a b l e a u III

Variation du déplacement chimique des protons des carbones substitués en fonction de la nature du substituant en  $\alpha$  fluore

	x = OH		x = Cl		x = OTS	
	$\delta(H)$ ppm		$\delta(H)$ ppm		$\delta(H)$ ppm	
	-CHF-	-CHX-	-CHF-	-CHX-	-CHF-	-CHX-
$\text{CH}_3 - \text{CHF} - \text{CHX} - \text{CH}_3$ " T "			4,6	3,91	4,53	4,55
$\text{CH}_3 - \text{CHF} - \text{CHX} - \text{CH}_3$ " E "			4,48	3,89	4,55	4,60
$\text{C}_6\text{H}_5 - \text{CHF} - \text{CH}_2\text{X}$	5,42	3,65	5,49	3,75	5,6	4,18
 ( E )	4,16		4,35	3,83	4,40	4,55

du fluor du mélange fait apparaître deux signaux l'un vers les champs forts ( $\phi$  228,5 ppm) correspondant donc à l'isomère à fluor primaire (1-fluoro-2-tosylpropane), l'autre vers les champs faibles ( $\phi$  = 181,7 ppm) correspondant à celui à fluor secondaire (2-fluoro-1-tosylpropane). La multiplicité des signaux est en accord avec cette attribution puisque le composé à fluor primaire donne un triplet dédoublé ( ${}^2J(\underline{\text{CH}}_2 - \underline{\text{F}})$  et  ${}^3J(\text{CH} - \text{CH})$ ) alors que celui à fluor secondaire donne deux sextuplets qui se chevauchent ( ${}^2J(\underline{\text{CH}} - \underline{\text{F}})$  et  ${}^3J(\underline{\text{CH}}_3 - \underline{\text{CF}} - \underline{\text{CH}}_2)$ ).

2-fluoro-1-tosylbutane et 1-fluoro-2-tosylbutane :  $\text{C}_2\text{H}_5\text{CHF}-\text{CH}_2\text{OTS} + \text{C}_2\text{H}_5\text{CHOTS}-\text{CH}_2\text{F}$

Le spectre R.M.N. du proton n'est pas du premier ordre ; les signaux des groupements méthyles de chaque structure ne sont pas distincts ce qui fait que la détermination du pourcentage de chaque isomère dans le mélange ne peut se faire que grâce à la R.M.N. du fluor où les fréquences de résonance d'un fluor primaire et d'un fluor secondaire sont très différentes ( $\Delta\nu \approx 2340$  Hz) ; les proportions trouvées à partir de la courbe d'intégration des signaux R.M.N. du fluor des deux isomères sont identiques à celles des alcools de départ (66 % de 1-fluoro-2-tosylbutane et 33 % de 2-fluoro-1-tosylbutane).

Erythro-et thréo-β-fluoro-β-phényl-α-tosylbutyrate de méthyle

Ce mélange de diastéréoisomères est obtenu par tosylation du mélange des fluorhydrines érythro ( 50 % ) et thréo ( 50 % ) correspondantes. L'intégration des signaux des méthyles du groupement ester, différents pour les deux diastéréoisomères, montre que le rapport des deux isomères reste le même pour les fluorotosylates. Le problème de l'attribution des spectres se pose pour le mélange de ces deux diastéréoisomères. L'analyse du spectre R.M.N. du proton ne permet pas la détermination des constantes de couplage vicinales  $^3J(\text{FH})$  à cause du chevauchement des signaux correspondants aux deux diastéréoisomères. Au contraire, l'analyse du spectre R.M.N. du fluor est possible puisque les signaux des deux structures sont distincts ; l'un (  $\phi = 153,8$  ppm ) donne un quartet dédoublé dû aux couplages  $^3J(\text{CH}_3 - \text{C} - \text{F})$  et  $^3J(\text{CF} - \text{CH})$ , l'autre (  $\phi = 155,9$  ppm ) un autre quartet dû aux mêmes couplages.

Cette analyse permet d'accéder aux constantes de couplage vicinales  $^3J(\text{FH})$  dont les valeurs sont 18,2 Hz pour l'un des isomères et 14 Hz pour l'autre. Les projections de Newman des conformations privilégiées pour chacun des isomères sont représentées à la Figure 1.

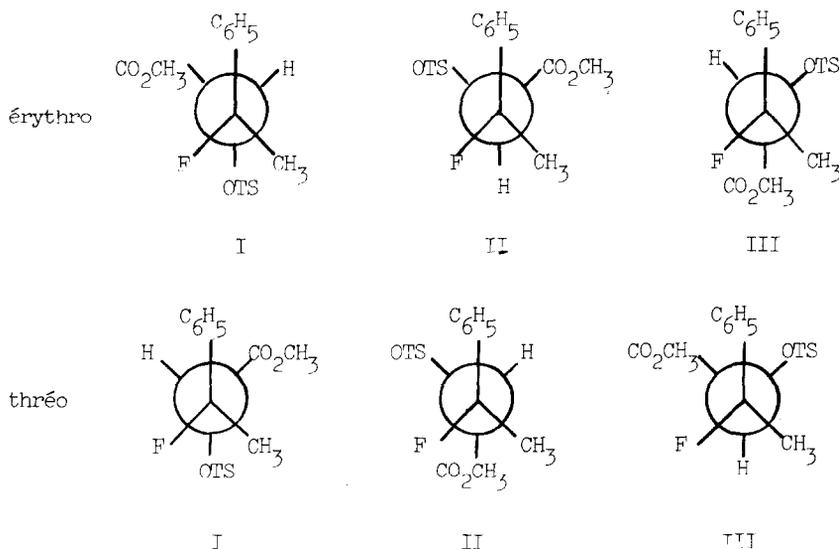
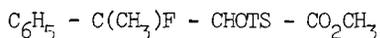


Fig. 1: Conformations privilégiées du composé:



En tenant compte surtout du phénomène d'encombrement stérique et de l'interaction entre les groupements phényle et tosyle considérés comme étant plus volumineux que les groupements méthyle et ester, il apparaît que la conformation transoïde I (érythro) est la plus stable pour le composé érythro. Par contre pour le composé thréo, la conformation transoïde II (thréo) où les quatre groupements volumineux ne se suivent pas n'est pas la plus stable à cause de la présence de l'interaction déstabilisante phényle-tosyle. Ceci laisse supposer que la contribution de I (érythro) à la valeur moyenne de la constante de couplage vicinale  $^3J^m_{(FH)}$  (valeur moyenne mesurée à température ordinaire) de l'érythro est plus grande que celle de II (thréo) pour le thréo. Il s'en suit que :

$$^3J^m_{(FH)} \text{ érythro} > ^3J^m_{(FH)} \text{ thréo}$$

et que le signal apparaissant à  $\delta = 153,8$  ppm correspond à celui du composé érythro alors que celui apparaissant à 155,9 ppm au dérivé thréo.

## PARTIE II : Synthèse et identifications des dérivés difluorés -1,2.

### Obtention

Les composés monofluorés peuvent être préparés à partir des autres halogénures [7] par action du fluorure de potassium. Cette substitution n'a pas lieu lorsque la molécule contient un deuxième atome d'halogène en  $\alpha$  [5] ; des essais effectués sur les dérivés monofluoré  $\alpha$ - chlorés ne donnent pas les composés difluorés homologues. Lorsque le deuxième atome d'halogène n'est pas en  $\alpha$  la substitution nucléophile est possible et l'action de KF sur les  $\omega$   $\omega'$  dichloro et dibromoalcane conduit aux dérivés difluorés correspondants [5]. Dans le cas des tosylates, les études effectuées montrent que la réaction de substitution du groupement tosyle par F est au contraire facilitée en passant d'un tosylate simple à son homologue  $\alpha$ -fluoré. En série aliphatique la réaction est plus rapide et les rendements sont meilleurs alors qu'en série cyclanique la substitution inexistante pour les tosylates non fluorés [8] se produit partiellement avec les tosylates  $\alpha$ - fluorés.

Le tableau IV groupe les dérivés 1,2-difluorés que nous avons préparés.

Tableau IV

## DONNEES SPECTRALES R.M.N. RELATIVES AUX COMPOSES DIFLUORES VICINAUX

Structure	Déplacements Chimiques en ppm						Constantes de couplages en Hz								
	F <sub>1</sub>	F <sub>2</sub>	H <sub>1</sub>	H <sub>2</sub>	H <sub>3</sub>	H <sub>4</sub>	H <sub>5</sub>	H <sub>6</sub>	J(F <sub>1</sub> F <sub>2</sub> )	J(F <sub>1</sub> H <sub>1</sub> )	J(F <sub>2</sub> H <sub>2</sub> )	J(F <sub>1</sub> H <sub>2</sub> )	J(F <sub>2</sub> H <sub>1</sub> )	J(F <sub>2</sub> H <sub>3</sub> )	J(F <sub>2</sub> H <sub>4</sub> )
	189,6*		4,46		1,27	1,27								24	0
	186,5*		4,47		1,27	1,27								24	1,5
	227,7*	183,3*	4,40	4,35	1,35				12,6*	46,5*	48	22,5	22,5	23,8*	23,8*
	232,4*	192*	4,35	4,37	1,60	1,00			15,4*	47,6*	51	22,5	24,8		1
	188*	223,8*	5,54	4,44					15,7*	48	46,5*	23,8*	16,5		
	190*		4,76		1,90	1,70	1,90			52,5	52,5	12	12	18	
	192,8*		4,55		1,75	1,50	1,50	1,75		48	48	18	18	13,5	

\* : Valeurs déterminées à partir des spectres R.M.N. du fluor.

### Caractérisations et identifications :

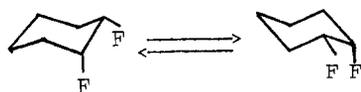
Elles reposent essentiellement sur l'étude des spectres R.M.N. du fluor et du proton et les résultats fournis par la spectrométrie de masse.

La substitution d'un groupement tosyloxy par un fluor rend plus difficile l'analyse des spectres mais elle présente l'avantage d'éliminer l'existence de mélange d'isomères de position dans le cas où ce mélange existe au niveau des tosylates  $\alpha$ -fluorés de départ.

Les déplacements chimiques et les constantes de couplage des dérivés 1,2-difluorés sont groupés dans le tableau IV.

Z-1,2-difluorocyclohexane : Ce composé est obtenu à partir du E-1-fluoro-2-tosylcyclohexane. La spectrométrie de masse établit la masse molaire ( $m/e = 120$ ) correspondant à la formule brute ( $C_6H_{10}F_2$ ). En R.M.N. du proton le spectre n'est pas du premier ordre. Pour déterminer les constantes de couplage avec précision il est nécessaire de découpler les protons en  $\alpha$  des carbones fluorés ; dans cette partie nous nous sommes contentés d'interpréter le spectre afin d'identifier le composé obtenu : à température ordinaire, les deux protons portés par les carbones fluorés peuvent être considérés comme équivalents à cause de l'interconversion rapide entre les deux conformations chaises ; ils donnent quatre massifs centrés vers 4,5 ppm d'où l'on peut tirer les constantes de couplages  $^2J(FH) = 48$  Hz et  $^3J(FH) = 18$  Hz ; les protons en  $\alpha$  des carbones fluorés donnent vers 1,75 ppm un massif dédoublé à cause du couplage  $^3J(FH) = 13,5$  Hz ; les quatre autres un massif vers 1,5 ppm.

Le spectre R.M.N. du fluor montre à température ordinaire un large massif vers 192,8 ppm ; à basse température nous observons le dédoubllement de ce massif et l'apparition d'un début de structure fine. L'intégration des signaux montre qu'à des températures plus basses que la température de coalescence on a toujours  $F_{eq}/F_{ax} = 1$  ce qui est en faveur d'une structure où les deux conformations chaises sont équivalentes. Cette équivalence existe pour le Z-1,2-difluorocyclohexane seulement :



Ainsi donc, nous obtenons un dérivé Z-1,2-difluoré à partir d'un E- $\alpha$ -fluoro-tosylate ; le mécanisme de substitution est par conséquent un mécanisme  $SN_2$  conformément aux résultats de Winstein, Darwish et Holness [9] .

1,2-difluoro-1-phényléthane: L'allure du spectre R.M.N du proton est analogue à celle du 2-fluorotosylate de départ avec un dédoublement des signaux dû au couplage avec le deuxième atome de fluor. En R.M.N du fluor, bien que le spectre ne soit pas du premier ordre, l'analyse du signal du fluor benzylique nous permet d'évaluer approximativement la constante de couplage vicinale entre les deux atomes de fluor; nous observons pour le fluor secondaire un multiplet de dix raies correspondant au dédoublement du multiplet observé dans le spectre du 2-fluorotosylate de départ. Les données spectrales sont reproduites dans le tableau IV.

1,2-difluorocyclopentane: Ce composé est obtenu à partir du E-1-fluoro-2-tosylcyclopentane; nous lui attribuons la structure (Z) en généralisant le résultat obtenu dans le cas du 1,2-difluorocyclohexane. Le spectre R.M.N du proton ne peut être analysé sur la base d'une perturbation du premier ordre mais nous permet d'identifier le composé obtenu: nous observons vers 4,76 ppm deux massifs dédoublés d'où l'on peut tirer  ${}^2J(\text{FH})=52,5$  et  ${}^3J(\text{FH})=12\text{Hz}$  que nous attribuons aux protons portés par les carbones fluorés; pour cette partie du spectre nous notons l'apparition d'une symétrie inexistante sur le spectre du 2-fluorotosylate de départ; les protons en positions 3 et 5 donnent un doublet centré à 1,9 ppm avec  ${}^3J(\text{FH})=18\text{Hz}$ ; le reste des protons un massif vers 1,7 ppm. Le spectre R.M.N du fluor est caractérisé par un multiplet mal résolu centré vers 190 ppm.

Erythro-et thréo-2,3-difluorbutane: Aussi bien en R.M.N du proton qu'en R.M.N du fluor les spectres sont compliqués et ne permettent pas d'évaluer les constantes de couplage. Pour identifier ces composés nous nous sommes référés aux résultats de la spectrométrie de masse. Pour ce qui est de l'attribution de structure à chacun de ces deux produits, nous généralisons l'inversion de configuration proposé en série cyclanique; ainsi l'érythro-3-fluoro-2-tosylbutane conduit à la formation du thréo-2,3-difluorbutane et le thréo-3-fluoro-2-tosylbutane à l'érythro-2,3-difluorbutane.

1,2-difluoropropane: En R.M.N du proton l'hydrogène en position 2 donne un doublet de doublets dû au couplage avec les deux atomes de fluor; pour la même raison les protons méthyléniques fournissent également une paire de doublets. En R.M.N du fluor, le fluor primaire donne quatre triplets centrés à 227,7 ppm ( ${}^2J(\text{F}-\text{CH}_2)=47,6\text{Hz}$ ;  ${}^3J(\text{FH})=19,6\text{Hz}$ ;  ${}^3J(\text{FF})=12,6\text{Hz}$ ). Le fluor secondaire fournit un multiplet de seize raies (correspondant à

quatre sextuplets qui se chevauchent) dû aux couplages:  ${}^3J(\text{F-C-CH}_2)=23,8\text{Hz}$   
 ${}^2J(\text{FH})=47,6\text{Hz}$  ;  ${}^3J(\text{FF})=2,6\text{Hz}$ .

1,2-difluorobutane: Comme précédemment les spectres R.M.N sont susceptibles d'une analyse du premier ordre. En R.M.N du proton nous observons pour les hydrogènes méthyléniques une paire de doublets attribuée aux couplages avec les deux atomes de fluor; l'hydrogène en position 2 donne également un doublet dû au couplage avec le fluor en gem, dédoublé par le couplage avec le fluor en  $\alpha$ . En R.M.N du fluor le signal qui apparaît vers les champs forts ( $\delta=232,4$  ppm) sous forme de quatre triplets est attribué au fluor primaire ( ${}^2J(\text{F-C-CH}_2)=47,6\text{Hz}$  ;  ${}^3J(\text{FH})=21\text{Hz}$  ;  ${}^3J(\text{FF})=15,4\text{Hz}$ ); le fluor secondaire fournit un multiplet centré à 192 ppm.

### PARTIE III: Interactions gauches entre substituants vicinaux.

Dans le cas des dérivés aliphatiques, l'étude des constantes de couplage vicinales constitue la méthode la plus utilisée pour une analyse conformationnelle [10, 11, 12]. Si l'on se limite aux conformations privilégiées (transoïde et gauches) d'un composé acyclique du type  $\text{R}_1\text{R}_2\text{CX-CYR}_3\text{R}_4$  où X et Y constituent les deux noyaux qui se couplent, la constante de couplage  ${}^3J(\text{XY})$  représente dans le cas où la rotation autour de la liaison C-C est rapide, une moyenne des contributions selon les populations des constantes de couplage des trois formes privilégiées J(transoïde) et J(gauches). D'où la relation:

$$J = P(\text{T})J(\text{T}) + P(\text{G})J(\text{G}) \quad \text{avec} : P(\text{T}) + P(\text{G}) = 1$$

J(T): constante de couplage de la forme transoïde (angle dièdre X-C-C-Y =  $180^\circ$ )

J(G): constante de couplage considérée comme étant la même pour les deux formes gauches (angle dièdre X-C-C-Y =  $60^\circ$ ).

P(T): population de la forme transoïde.

P(G): somme des populations des deux formes gauches.

La détermination des constantes spécifiques J(T) et J(G) ne peut pas se faire de manière directe comme dans le cas des dérivés cyclohexaniques où la visualisation des deux conformations chaises est possible à basse température. Il est nécessaire dans ces conditions de tenir compte de la nature et de l'électronégativité des groupements voisins des noyaux qui se couplent. Les valeurs de la constante de couplage J(G) pour laquelle l'angle

dièdre est voisin de  $60^\circ$  sont susceptibles de varier beaucoup plus que les valeurs de la constante de couplage  $J(T)$  ( $\phi = 180^\circ$ ) par l'introduction de groupements volumineux puisque l'effet de petites variations d'angle autour de  $60^\circ$  est plus important qu'autour de  $180^\circ$  [13]. De même, pour une géométrie donnée, ces constantes de couplage varient entr'autres avec l'électronégativité des substituants [14; 15]. Cet effet est plus important lorsque le noyau pris en considération est en position anti par rapport au groupement fortement électronégatif [16].

Moyennant deux hypothèses, il est possible de déterminer, avec une précision acceptable,  $J(T)$  et  $J(G)$ . Dans la première, on admet que la constante de couplage  $J(G)$  a la même valeur dans les deux formes gauches. Dans la seconde, on suppose que la libre rotation est parfaite à haute température; par conséquent la constante de couplage mesurée est une moyenne, avec un même pourcentage, des constantes de couplage spécifiques des trois conformères; d'où la relation

$${}^3J^m(XY) = \frac{1}{3} J(T) + \frac{2}{3} J(G) \quad (a)$$

#### Erythro- et thréo-3-fluoro-2-tosylbutanes:

Pour les structures du type  $-\text{CHF}-\text{CH}-$ , les valeurs moyennes des constantes de couplage vicinales  ${}^3J(\text{FH})$  sont calculées par la relation établie par Abraham et Coll. [17] :

$${}^3J^m(\text{FH}) = 53,03 - 3,38 \sum E$$

où  $\sum E$  est la somme des électronégativités (calculées selon Huggins [18]) des premiers atomes des substituants.

Les valeurs moyennes des constantes de couplage vicinales  ${}^3J(\text{HH})$  sont calculées à partir de la relation:

$${}^3J^m(\text{HH}) = 125 - 8,27 \sum E \quad [19]$$

Pour  $J^t(\text{HH})$ , nous prenons la valeur expérimentale mesurée dans le cas du fluorocyclohexanol [6]. Les valeurs de  $J^E(\text{FH})$  et  $J^E(\text{HH})$  sont calculées respectivement à partir des valeurs de  $J^m(\text{FH})$ ,  $J^t(\text{FH})$ ,  $J^m(\text{HH})$  et  $J^t(\text{HH})$  en utilisant la relation (a). Ces valeurs sont groupées dans le tableau V.

Erythro-3-fluoro-2-tosylbutane: En R. M. N du proton, l'hydrogène du carbone tosylé donne quatre quadruplets dus aux couplages avec le fluor  ${}^3J(\text{FH}) = 18,8\text{Hz}$  l'hydrogène en  $\alpha$   ${}^3J(\text{HH}) = 5,2\text{Hz}$  et le méthyle porté par ce carbone  ${}^3J(\text{CH}_3-\text{CH}) = 6\text{Hz}$ ; l'hydrogène porté par le carbone fluoré donne lui aussi quatre quadruplets correspondants aux couplages avec le fluor  ${}^2J(\text{FH}) = 50,2\text{Hz}$ , le proton en  $\alpha$

Tableau V

Détermination des populations trans  $P(T)$  à partir des constantes de couplages vicinales  ${}^3J(HH)$  et  ${}^3J(FH)$

	J ( FH ) Hz				J ( HH ) Hz			
	${}^3J_{exp.}$	$J^t$	$J^g$	$P^*(T)$	${}^3J_{exp.}$	$J^t$	$J^g$	$P^*(T)$
érythro	18,8	34,8	6,9	43 %	5,2	8,6	2,5	44 %
thréo	18	34,8	6,9	40 %	4,5	8,6	2,5	33 %

\* $P(T)$  représente le pourcentage des formes pour lesquelles des noyaux qui se couplent font entre eux un angle dièdre  $\theta$  de  $180^\circ$ .

$^3J(\text{HH})=5,2\text{Hz}$  et le méthyle porté par ce carbone  $^3J(\text{CH}_3-\text{CH})=6\text{Hz}$ . Ces protons forment avec le fluor un système ABX. Le couplage de la partie AB avec les méthyles crée un chevauchement des signaux de ces protons. Ainsi pour déterminer avec plus de précision les constantes de couplage vicinales  $^3J(\text{FH})$  et  $^3J(\text{HH})$  nous avons enregistré le spectre de ce composé en découplant les protons du groupement méthyle porté par le carbone tosylé.

En R. M. N du fluor, le spectre ne peut être analysé sur la base d'une interprétation du premier ordre et l'évaluation des populations des différents rotamères a été réalisée grâce aux données des spectres R.M.N du proton.

Thréo-3-fluoro-2-tosylbutane: Les spectres R.M.N du proton et du fluor présentent la même allure que ceux de l'isomère érythro ; dans ce cas aussi les valeurs expérimentales de  $^3J(\text{HH})$  et  $^3J(\text{FH})$  utilisées dans notre calcul ont été mesurées sur le spectre R.M.N du proton enregistré en découplant le méthyle porté par le carbone tosylé.

Les résultats de ce couple de stéréoisomères sont groupés dans le tableau V et les constantes de couplage qui y sont reproduites sont mesurées à partir de spectres étalés avec une erreur n'excédant pas 0,5Hz. En tenant compte de cette erreur uniquement, les valeurs calculées des populations sont déterminées avec une précision de 3%.

Lorsque nous nous limitons aux trois formes privilégiées représentées à la Figure 2 pour chacun des deux isomères, les résultats obtenus permettent d'établir un certain nombre de remarques:

- Les rotamères I(érythro) et III(érythro) sont nettement favorisés par rapport au rotamère II(érythro) au sein duquel existent deux interactions déstabilisantes méthyle-méthyle et méthyle-tosyle.

- Les populations des conformères I(érythro) et III(érythro) sont pratiquement les mêmes (43% et 44% respectivement). En admettant que le fluor est suffisamment petit pour l'assimiler à un hydrogène nous pouvons expliquer ce résultat moyennant l'une des deux hypothèses suivantes:

Hypothèse A: L'interaction méthyle-méthyle est à peu près équivalente à l'interaction méthyle-tosyle ce qui donne aux rotamères I(érythro) et III(érythro) des stabilités comparables.

Hypothèse B: L'interaction méthyle-méthyle est plus déstabilisante que l'interaction méthyle-tosyle, l'équipement des conformères I(érythro) et III(érythro) s'expliquerait dans ce cas par une interaction stabilisante

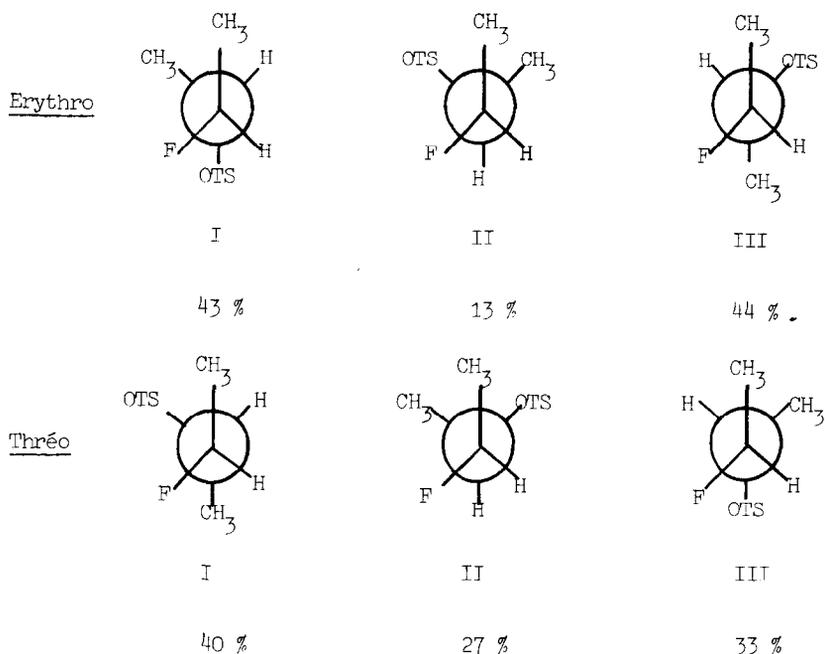
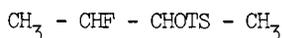


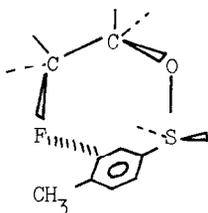
Fig. 2: Conformations privilégiées du composé:



(pouvant s'établir uniquement dans I(érythro) ) entre le fluor et le groupe tosylo.

Une attraction d'un type analogue entre le fluor et le chlore a été avancée pour expliquer les données R. M. N du fluor à basse température du E-1-chloro-2-fluorocyclohexane [20]. Dans le cas du E-2-fluoro-1-tosylcyclohexane, les premières études R. M. N du fluor à haute température (travail en cours) montrent que malgré l'existence d'un début d'échange (élargissement et diminution de l'intensité des raies) seule la conformation diéquatoriale existe jusqu'à une température de 150° C. Sachant par ailleurs que la différence d'enthalpie libre entre les conformations chaises du tosylcyclohexane est du même ordre de grandeur que celle du bromocyclohexane [21, 22], il nous paraît nécessaire de considérer que la grande stabilité de la forme diéquatoriale du E-2-fluoro-1-tosylcyclohexane n'est pas due à la seule grosseur du groupe tosylo, mais aussi à l'interaction stabilisante entre le fluor atome très

électronégatif et petit, donc polarisant, et le noyau aromatique riche en électrons.

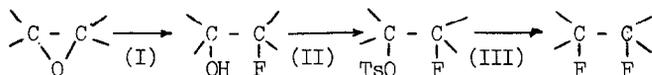


L'analyse des résultats fournis par l'isomère thréo permet de choisir l'hypothèse B puisque la conformation I(thréo) où l'interaction déstabilisante  $es^+$  méthyle-tosyle, est plus **abondante** (40%) que III(thréo) (33%) où l'interaction déstabilisante est méthyle-méthyle; le fluor et le groupement tosyle étant gauches dans ces deux conformations. L'interaction déstabilisante entre deux méthyles apparaît donc comme étant plus importante que celle entre un groupement méthyle et un groupement tosyle.

Le rotamère II(thréo) est le moins abondant dans l'isomère thréo; ceci est dû à la gêne stérique entre groupements encombrants (méthyle, méthyle et tosyle). La population de ce dernier comparée à celle de II(érythro) nous paraît relativement importante; il est possible que de légères déflexions d'angles dièdres puissent modifier les valeurs des constantes de couplage surtout dans la zone  $\phi = 60^\circ$  où une légère modification de  $\phi$  entraîne une grande variation de J (d'après la courbe de Karplus [13]).

#### PARTIE EXPERIMENTALE.

Pour accéder aux tosylates  $\alpha$ -fluorés et leurs homologues difluorés vicinaux nous avons utilisé la voie de synthèse suivante:



En plus de la R.M.N<sup>x</sup> et de la spectrométrie de masse<sup>x</sup> qui ont servi pour l'identification des produits, nous avons utilisé:

-La spectroscopie I.R.\* pour contrôler le déroulement de nos réactions. Ainsi la disparition de  $\nu_{C-O-C}$  vers  $870\text{ cm}^{-1}$  et l'apparition de  $\nu(\text{OH})$  vers  $3500\text{ cm}^{-1}$  marquent la fin de la réaction (I). La disparition de  $\nu(\text{OH})$  et l'apparition de  $\nu(\text{SO})$  vers  $1200\text{ cm}^{-1}$  marquent la fin de la réaction (II). L'apparition de nouvelles bandes très intenses vers  $1000 - 1200\text{ cm}^{-1}$  dues à  $\nu(\text{C-F})$  et la disparition de  $\nu(\text{SO})$  marquent la fin de la réaction (III).

-La chromatographie en phase gazeuse pour obtenir des dérivés difluorés chromatographiquement purs. La purification a été réalisée sur un appareil Aérograph au moyen d'une colonne D.E.G.S de 3m sur brique pilée.

Tosylates fluorés: Dans un tricol de 250ml muni d'une agitation mécanique d'une ampoule à brome et d'un réfrigérant à garde de  $\text{CaCl}_2$  on dissout 0,11 mole de chlorure de tosyloxy dans 40g de pyridine distillée sur KOH. L'ensemble étant refroidi dans un bain de glace, on ajoute goutte à goutte 0,10 mole de fluorhydrique; lorsque l'addition est terminée le mélange réactionnel est agité pendant 8H à  $0^\circ\text{C}$ ; on dilue à l'eau distillée et on extrait à l'éther; après les traitements habituels on récupère le tosylate  $\alpha$ -fluoré. Les composés 5, 8, 9, 10, 11, et 12 du tableau I sont purifiés par recristallisation; les autres par distillation.

Dérivés difluorés vicinaux: On place dans un erlen rodé muni d'un réfrigérant et soumis à une agitation magnétique, 0,1 mole de 2-fluoro tosylate et 0,4 mole de KF avec l'éthylène glycol comme solvant; la température et la durée de la réaction varient selon la nature du 2-fluorotosylate de départ. Les composés ayant des points d'ébullition assez bas sont distillés directement à partir du mélange réactionnel; les autres sont extraits par de l'éther, séchés et distillés après évaporation du solvant. L'évolution de la réaction est suivie par R.M.N et spectrométrie I.R. Le tableau VI groupe les données expérimentales des composés de cette série.

---

\*Les spectres R.M.N sont enregistrés sur un appareil JEOL C-HL 60 avec le TMS comme référence interne et  $\text{CCl}_4$  comme solvant pour les spectres du proton et le fréon comme solvant et référence interne pour les spectres du fluor.

\*Les spectres de masse sont enregistrés sur un appareil MAT  $\text{CH}_4$  appartenant au laboratoire de Monsieur le Professeur J. JULLIEN que nous remercions pour son aide.

## Tableau VI

DONNEES EXPERIMENTALES D'UNE SERIE DE DERIVES 1,2-DIFLUORES

COMPOSES DIFLUORES	t°C	Durée	P.Eb	Rdt
1,2-difluoropropane	80°	3H	32°C/760 mm	65%
1,2 -difluorobutane	100°	4H	39°/760 mm	82%
Erythro-2,3-difluorobutane	100°	4H	41°C/760 mm	84%
Threo-2,3-difluorobutane	100°	4H	41°C/760 mm	86%
1-phényl-1,2-difluoroéthane	120°	24H	68°C/20 mm.	78%
Z-1,2-difluorocyclohexane	140°	48H	45°C/20 mm	30%
Z-1,2-difluorocyclopentane	140°	48H	42°C/20 mm	28%

## REFERENCES

- 1 G. ARANDA, J. JULLIEN, J. A. MARTIN, Bull. Soc. Chim., (1965) 1890.
- 2 G. ARANDA, J. JULLIEN, Bull. Soc. Chim., (1966) 2850.
- 3 G. ARANDA, Thèse ès-Sciences Physiques, Orsay, (1967).
- 4 A. BAKLOUTI, Thèse ès-Sciences Physiques, Orsay, (1969).
- 5 R. S. TIPSON, J. Org. Chem. 9 (1944) 235.
- 6 R. GARDAIX-LAVIELLE, Thèse ès-Sciences Physiques, Orsay (1970).
- 7 FRIEDRICH W. HOFFMANN, J. Org. Chem., 14 (1949) 105.
- 8 WALTER F. EDGELL, L. PARTS, J. Amer. Chem. Soc., 77 (1955) 4899.
- 9 S. WINSTEIN, D. DARWISCH, H. J. HOLVLESS, J. Amer. Chem. Soc., 78 (1956) 2915.
- 10 J. CANCEILI, J. BASSELIER, J. JACQUES, Bull. Soc. Chim., (1963) 1906.
- 11 M. BABIEUX, R. MARTIN, *Tetrahedron Lett.*, (1965) 1929.
- 12 R. C. FAHEY, J. Amer. Chem. Soc., 88 (1966) 4611.
- 13 M. KARPLUS, J. Chem. Phys., 30 (1959) 11.
- 14 S. WOLFE, J. R. CAMPBELL Chem. Comm., (1967) 872.
- 15 R. J. ABRAHAM, G. GATTI, J. Chem. Soc., (1969) 961.
- 16 R. J. ABRAHAM, L. CAVALLI, K. G. R. PACHLER, Mol. Phys., 11 (1966) 471.
- 17 R. J. ABRAHAM, J. CAVALLI, Mol. Phys., 9 (1965) 67.
- 18 M. L. HUGGINS, J. Amer. Chem. Soc., 75 (1953) 4123.
- 19 R. J. ABRAHAM, K. G. R. PACHLER, Mol. Phys., 7 (1964) 165.
- 20 A. BAKLOUTI, J. JULLIEN, Bull. Soc. Chim., (1968) 2929.
- 21 E. L. ELIEL, J. Chem. Educ., 37 (1960) 126.
- 22 E. L. ELIEL, N. L. ALLINGER, S. J. ANGYAL, G. A. MORISSON, *Conformational Analysis*, Interscience Publishers, (1967) 45.