

Received: June 10, 1989; accepted: October 15, 1989

SYNTHESE D'HALOGENOALKYL FLUOROMETHYLKETONES

M. M. CHAABOUNI et A. BAKLOUTI*

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

SUMMARY

The synthesis of F-alkyl and Cl-alkyl monofluoromethyl ketones has been achieved by oxidation of the homologous alcohols under phase-transfer conditions using $\text{Na}_2\text{Cr}_2\text{O}_7/\text{H}_2\text{SO}_4$ in methylene chloride in the presence of catalytic amounts of tetrabutylammonium bromide.

RESUME

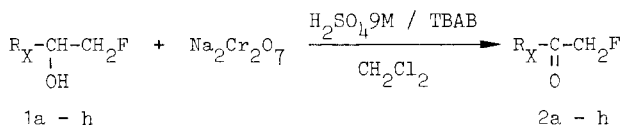
L'oxydation dans les conditions de catalyse par transfert de phase des F-alkyl et Cl-alkyl monofluorométhyl alcools nous a permis de synthétiser les cétones homologues par action de $\text{Na}_2\text{Cr}_2\text{O}_7/\text{H}_2\text{SO}_4$ dans le dichlorométhane en présence d'une quantité catalytique de bromure de tétrabutylammonium.

INTRODUCTION

L'action inhibitrice des cétones fluorées sur les enzymes, constatée récemment [1] est à l'origine du développement actuel des méthodes de préparation des α -fluorocétones [2] et des trifluorométhylcétones [3-6]. Les cétones hémifluorées $\text{R}_\text{F}-\text{CO}-\text{R}$ ont fait aussi l'objet de nombreuses études [7-12] probablement en raison de la position intermédiaire qu'elles occupent par rapport aux cétones perfluorées d'une part et hydrocarbonées d'autre part. Ces cétones sont obtenues essentiellement par des voies organométalliques [9].

Dans le présent travail et comme le montre le tableau nous avons préparé une série de cétones de structure $\text{R}_\text{X}-\text{CO}-\text{CH}_2\text{F}$ où R_X représente soit un groupe-ment poly ou perfluoré soit l'un des groupements trichloro ou monochloro-méthyle. Ces cétones sont obtenues par oxydation des alcools homologues [13]

dans les conditions de catalyse par transfert de phase [14-16], dans le dichlorométhane, par action d'une solution aqueuse de bichromate de sodium en présence de H_2SO_4 9M et de bromure de tétrabutylammonium (TBAB) utilisé comme catalyseur.

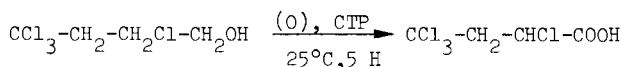


RESULTATS

L'examen du tableau appelle les remarques suivantes :

- Les alcools de structure $R_F-\text{CHOH}-\text{CH}_2\text{F}$ (1a, 1b et 1c) sont très résistants à l'oxydation puisque deux équivalents d'agent oxydant ainsi que 10 à 20 % de catalyseur sont nécessaires à sa réalisation. Avec les agents oxydants à base de chrome tels que le réactif de Jones [17], le chlorochromate de pyridinium [18], $HCrO_3$ sur résine [19] et CrO_3 -pyridine [20] l'alcool de départ est récupéré. Cette résistance à l'oxydation peut être rattachée à l'effet électroattracteur du groupement F-alkyle puisqu'il a été montré que les difluoro et monofluorométhyl carbinols sont facilement oxydables [3] alors que le trifluorométhyl carbinol est très résistant [3,21].
- Pour les alcools du type $R_F-\text{CH}_2-\text{CHOH}-\text{CH}_2\text{F}$ (1d et 1e) la présence du groupement CH_2 atténue de façon sensible l'effet électroattracteur du radical perfluoré vis-à-vis de la fonction alcool ce qui se traduit par une oxydation plus facile (température plus basse et durée plus courte). Bien qu'actifs vis-à-vis du réactif de Jones nous pouvons estimer que la réactivité de ces alcools se situe entre celle des alcools du type $R_F-\text{CHOH}-\text{CH}_2\text{F}$ très résistants et des alcools monofluorés pour lesquels l'oxydation dans les conditions de catalyse par transfert de phase est presque instantanée (cas du fluoro-2 cyclohexanol).
- Avec les autres alcools du tableau l'oxydation a lieu avec une quantité plus faible de catalyseur (5 %).

Remarquons que dans les mêmes conditions, les alcools polyhalogénés primaires sont transformés en acide comme le montre l'exemple suivant :



TABLEAU

Oxydation des alcools polyhalogénés en cétones en présence de bromure de tétrabutylammonium dans CH_2Cl_2

N°	Alcool <u>1</u>	Cétone <u>2</u> **	TBAB éq/mole	$\text{Na}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ éq/mole	T°C	Durée (h)	Rdt %	Eb °C/Torr
a	$\text{C}_8\text{F}_{17}-\underset{\text{OH}}{\underset{ }{\text{CH}}}-\text{CH}_2\text{F}$	$\text{C}_8\text{F}_{17}-\underset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{CH}_2\text{F}$	0,2	2	50	24	70	80/15
b	$\text{C}_6\text{F}_{13}-\underset{\text{OH}}{\underset{ }{\text{CH}}}-\text{CH}_2\text{F}$	$\text{C}_6\text{F}_{13}-\underset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{CH}_2\text{F}$	0,1	2	50	48	65	50/15
c	$\text{C}_4\text{F}_9-\underset{\text{OH}}{\underset{ }{\text{CH}}}-\text{CH}_2\text{F}$	$\text{C}_4\text{F}_9-\underset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{CH}_2\text{F}$	0,1	2	50	48	65	50/200
d	$\text{C}_6\text{F}_{13}-\underset{\text{OH}}{\underset{ }{\text{CH}}}-\text{CH}_2-\underset{\text{OH}}{\underset{ }{\text{CH}}}-\text{CH}_2\text{F}$	$\text{C}_6\text{F}_{13}-\text{CH}_2-\underset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{CH}_2\text{F}$	0,1	1	25	5	75	74/20
e	$\text{C}_4\text{F}_9-\underset{\text{OH}}{\underset{ }{\text{CH}}}-\text{CH}_2-\underset{\text{OH}}{\underset{ }{\text{CH}}}-\text{CH}_2\text{F}$	$\text{C}_4\text{F}_9-\text{CH}_2-\underset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{CH}_2\text{F}$	0,05	1	25	10	66	50/100
f	$\text{CCl}_3-\underset{\text{OH}}{\underset{ }{\text{CH}}}-\text{CH}_2\text{F}$	$\text{CCl}_3-\underset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{CH}_2\text{F}$	0,05	1	40	30	67	55/15
g	$\text{CCl}_3-\underset{\text{OH}}{\underset{ }{\text{CH}}}-\text{CH}_2-\underset{\text{OH}}{\underset{ }{\text{CH}}}-\text{CH}_2\text{F}$	$\text{CCl}_3-\text{CH}_2-\underset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{CH}_2\text{F}$	0,05	1	40	27	50	80/15
h	$\text{CH}_2\text{Cl}-\underset{\text{OH}}{\underset{ }{\text{CH}}}-\text{CH}_2\text{F}$	$\text{CH}_2\text{Cl}-\underset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{CH}_2\text{F}$	0,05	1	25	24	55	52/20

* L'oxydation est effectuée dans CHCl_3

** Toutes les cétones sont nouvelles mis à part 2h [23].

Remarques sur les données spectrales

Les caractéristiques spectroscopiques des fluorométhylcétone obtenues sont indiquées dans la partie expérimentale.

En IR nous nous sommes intéressés plus particulièrement à l'absorption du groupement carbonyle et nous avons constaté qu'en passant des cétones de structure $R_X-CO-CH_3$ [8,9c] aux homologues fluorométhylées $R_X-CO-CH_2F$ la bande de vibration $\nu_{C=O}$ subit un accroissement de fréquence d'environ 15 à 20 cm^{-1} .

En RMN du 1H , les protons du groupement fluorométhyle donnent pour les huit cétones préparées un doublet avec une constante de couplage $^2J_{FH}$ variant entre 46 et 47 Hz et un déplacement chimique entre 5,2 et 5,6 ppm quand l'halogénoalkyle est directement lié au groupement carbonyle et entre 4,8 et 5 ppm pour les structures où l'halogénoalkyle est séparé de C=O par un groupement méthylène.

CONCLUSION

En présence de sels d'ammonium quaternaires, l'oxydation d'alcools polyhalogénés (fluorés ou chlorés) difficilement oxydables est réalisée. C'est ainsi que nous avons préparé une série de cétones nouvelles (mis à part 2h) qui peuvent présenter grâce à l'existence du groupement fluorométhyle un intérêt tant sur le plan biologique que sur le plan de la synthèse. L'étude de la réactivité chimique basée sur la variation du comportement du groupement carbonyle, en passant d'une structure à une autre, et sur la mobilité des hydrogènes du groupement fluorométhyle permettra probablement de réaliser d'intéressantes synthèses.

PARTIE EXPERIMENTALE

Les spectres RMN du 1H ont été réalisés sur un appareil Jeol C-HL 60 (60 MHz) avec le TMS comme référence interne et $CDCl_3$ comme solvant et les spectres RMN du ^{19}F sur un appareil Bruker WH 90 DS (84,67 MHz) avec $CFCl_3$ comme référence interne et $CDCl_3$ comme solvant.

Les spectres IR ont été enregistrés sur un appareil Perkin - Elmer 681 (solvant $CHCl_3$).

Les spectres de masse ont été obtenus au moyen d'un appareil Hewlett-Packard (énergie d'ionisation 70 eV).

Les fluorhydrines polyhalogénées sont obtenues par action du fluorhydrate de diisopropylamine sur les halogénoalkyl époxydes correspondants [13]. Le tétrachloro-2,4,4,4 butanol-1 est obtenu par addition de CCl_4 sur l'alcool allylique [22].

Préparation des halogénoalkyl fluorométhylcétone

Dans un erlenmeyer muni d'un réfrigérant et d'une ampoule à brome nous plaçons une solution de 3g (10^{-2} mole) de $\text{Na}_2\text{Cr}_2\text{O}_7 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ dans 10 ml d'eau, $5 \cdot 10^{-4}$ mole de TBAB, 10 ml de CH_2Cl_2 et $5 \cdot 10^{-3}$ mole de $\text{C}_6\text{F}_{13}\text{-CHOH-CH}_2\text{F}$. Sous agitation et à température ambiante nous ajoutons goutte à goutte 5,5 ml de H_2SO_4 9M. La réaction est portée à 50°C sous agitation durant 48 heures. Après refroidissement, le mélange réactionnel est dilué à l'eau puis extrait plusieurs fois à l'éther. La phase étherée est lavée à l'eau. Après séchage sur MgSO_4 nous chassons l'éther et nous distillons.

Les autres alcools sont oxydés selon le même mode opératoire. Les proportions du sel d'ammonium et du bichromate, la température et la durée d'oxydation de chaque alcool sont groupées dans le tableau.

Heptadécafluorooctyl fluorométhylcétone 2a : $\text{IR}(\text{CHCl}_3, \text{vcm}^{-1})$: 1785(C=O).

$\text{RMN}^1\text{H}(\text{CDCl}_3, \delta\text{ppm})$: 5,37 (d, $J = 46,2$ Hz, CH_2F). $\text{RMN}^{19}\text{F}(\text{CDCl}_3, \delta\text{ppm})$: - 81,0(3F, CF_3) ; -120,4(12F, $(\text{CF}_2)_6$) ; -125,7(2F, $\text{CF}_2\omega$) ; -238,0(t, 1F, $J = 46,2$ Hz, CH_2F). Masse m/z (intensité) : 169(8, C_3F_7^+) ; 131 (15, C_3F_5^+) ; 119 (9, C_2F_5^+) ; 69 (29, CF_3^+) ; 61 (100, CH_2FCO^+) ; 33 (30, CH_2F^+).

Tridécafluorohexyl fluorométhylcétone 2b : $\text{IR}(\text{CHCl}_3, \text{vcm}^{-1})$: 1785(C=O).

$\text{RMN}^1\text{H}(\text{CDCl}_3, \delta\text{ppm})$: 5,35 (d, $J = 46,2$ Hz, CH_2F). $\text{RMN}^{19}\text{F}(\text{CDCl}_3, \delta\text{ppm})$: - 81,7(3F, CF_3) ; - 121,6(4F, $(\text{CF}_2)_2$) ; - 123,2(4F, $(\text{CF}_2)_2$) ; - 126,9(2F, $\text{CF}_2\omega$) ; - 238,1(t, 1F, $J = 46,2$ Hz, CH_2F). Masse m/z (intensité) : 169(13, C_3F_7^+) ; 131(24, C_3F_5^+) ; 119(25, C_2F_5^+) ; 69(98, CF_3^+) ; 61(100, CH_2FCO^+) ; 33(30, CH_2F^+).

Nonafluorobutyl fluorométhylcétone 2c : $\text{IR}(\text{CHCl}_3, \text{vcm}^{-1})$: 1785(C=O).

$\text{RMN}^1\text{H}(\text{CDCl}_3, \delta\text{ppm})$: 5,25(d, $J = 45,8$ Hz, CH_2F). $\text{RMN}^{19}\text{F}(\text{CDCl}_3, \delta\text{ppm})$: - 81,0(3F, CF_3) ; - 121,3(2F, $\text{CF}_2\alpha$) ; - 123,1(2F, $\text{CF}_2\beta$) ; - 125,7(2F, $\text{CF}_2\omega$) ; - 237,0(t, 1F, $J = 45,8$ Hz, CH_2F).

Tridécafluorohexyl-1 fluoro-3 acétone 2d : $\text{IR}(\text{CHCl}_3, \text{vcm}^{-1})$: 1750(C=O).

$\text{RMN}^1\text{H}(\text{CDCl}_3, \delta\text{ppm})$: 4,88(d, 2H, $J = 46,5$ Hz, CH_2F) ; 3,38 (tm, 2H, $J=18,0\text{Hz}$, CH_2). $\text{RMN}^{19}\text{F}(\text{CDCl}_3, \delta\text{ppm})$: - 81,8(3F, CF_3) ; - 111,7 (2F, $\text{CF}_2\alpha$) ;

-122,2(2F, CF₂β) ; - 123,4(4F, (CF₂)₂) ; - 127,8(2F, CF₂ω) ; - 227,8(tt, 1F, J = 46,5 Hz, J = 2,7 Hz, CH₂F). Masse m/z (intensité) : 361(25, M⁺ - CH₂F) ; 341(25, M⁺ - CH₂F - HF) ; 169(6, C₃F₇⁺) ; 131(23, C₃F₅⁺) ; 122(48, C₄HF₃O⁺) ; 119(21, C₂F₅⁺) ; 69(81, CF₃⁺) ; 61(100, CH₂FCO⁺) ; 33(24, CH₂F⁺).

Nonafluorobutyl-1 fluoro-3 acétone 2e : IR(CHCl₃, νcm⁻¹) : 1750(C=O).
 RMN¹H(CDCl₃, δppm) : 4,80(d, 2H, J = 47,2 Hz, CH₂F) ; 3,35(tm, 2H, J = 18,0 Hz, CH₂). RMN¹⁹F(CDCl₃, δppm) : - 81,8(3F, CF₃) ; - 111,8(2F, CF₂α) ; - 124,5(2F, CF₂β) ; - 126,5(2F, CF₂ω) ; - 227,8 (tt, 1F, J = 47,2 Hz, J = 2,8 Hz, CH₂F). Masse m/z (intensité) : 294 (0,8, M⁺) ; 261(100, M⁺ - CH₂F) ; 241(26, M⁺ - CH₂F - HF) ; 169(3, C₃F₇⁺) ; 131(5, C₃F₅⁺) ; 122(10, C₄HF₃O⁺) ; 119(10, C₂F₅⁺) ; 69(49, CF₃⁺) ; 61(93, CH₂FCO⁺) ; 33(25, CH₂F⁺).

Trichlorométhyl fluorométhylcétone 2f : IR(CHCl₃, νcm⁻¹) : 1775(C=O).
 RMN¹H(CDCl₃, δppm) : 5,62(d, J = 46,3 Hz, CH₂F). RMN¹⁹F(CDCl₃, δppm) : - 231,7(t, J = 46,3 Hz, CH₂F). Masse m/z (intensité) : 180(1,4, M⁺ + 2) ; 178(2,3, M⁺) ; 145(10, M⁺ - Cl) ; 143(19, M⁺ - Cl) ; 119(16, CCl₃⁺) ; 117(22, CCl₃⁺) ; 61(100, CH₂FCO⁺) ; 33(15, CH₂F⁺).

Trichlorométhyl-1 fluoro-3 acétone 2g : IR(CHCl₃, νcm⁻¹) : 1755(C=O).
 RMN¹H(CDCl₃, δppm) : 4,87(d, 2H, J = 47,1 Hz ; CH₂F) ; 3,97(d, 2H, J = 2,2 Hz, CH₂). RMN¹⁹F(CDCl₃, δppm) : - 228,6 (tt, J = 47,1 Hz, J = 2,2 Hz, CH₂F). Masse m/z (intensité) : 194(3,3, M⁺ + 2) ; 192(3,7, M⁺) ; 163(9, CCl₃CH₂CO⁺) ; 161(36, CCl₃CH₂CO⁺) ; 159(38, CCl₃CH₂CO⁺) ; 131(11, CCl₃CH₂⁺) ; 127(10, C₃HCl₂O⁺) ; 125(32, C₃HCl₂O⁺) ; 123(58, C₃HCl₂O⁺) ; 119(10, CCl₃⁺) ; 117(13, CCl₃⁺) ; 97(15, C₂HCl₂⁺) ; 95(22, C₂HCl₂⁺) ; 61(100, CH₂FCO⁺) ; 33(26, CH₂F⁺).

Chloro-1 fluoro-3 acétone [23] 2h : IR(CHCl₃, νcm⁻¹) : 1750(C=O)
 RMN¹H(CDCl₃, δppm) : 5,02(d, 2H, J = 46,5 Hz, CH₂F) ; 4,28(d, 2H, J = 2,1 Hz, CH₂Cl). RMN¹⁹F(CDCl₃, δppm) : - 232,5 (tt, J = 46,5 Hz, J = 2,1 Hz, CH₂F). Masse m/z (intensité) : 112(28, M⁺ + 2) ; 110(71, M⁺) ; 79(36, CH₂ClCO⁺) ; 77(89, CH₂ClCO⁺) ; 61(100, CH₂FCO⁺) ; 51(23, CH₂Cl⁺) ; 49(45, CH₂Cl⁺) ; 33(26, CH₂F⁺).

Acide tétrachloro-2,4,4,4 butanoïque : Eb_{0,3} = 94°C ; Rdt = 35 %.
 IR(CCl₄, νcm⁻¹) : 3500(COO-H) ; 1735(C=O). RMN¹H(CCl₄, δppm) : 3,0-4,0(Partie AB d'un ABX, 2H, CH₂) ; 4,64(partie X d'un ABX, 1H, CHCl) ; 12,33(s, 1H, COOH).

REFERENCES

- 1 a) M. H. Gelb, J. P. Svaren et R. H. Abeles, *Biochemistry* 24 (1985) 1813.
- b) S. Thaisrivongs, O. J. Pals, W. M. Kati, S. R. Turner et L. M. Thomasco, *J. Med. Chem.* 28 (1985) 1555.
- c) M. H. Gelb, *J. Am. Chem. Soc.* 108 (1986) 3146.
- d) B. Imperiali et R. H. Abeles, *Biochemistry* 26 (1986) 3760.
- 2 S. Rozen et R. Filler, *Tetrahedron* 41 (1985) 1111.
- 3 B. Imperiali et R. H. Abeles, *Tetrahedron Lett.* 27 (1986) 135.
- 4 R. J. Linderman et D. M. Graves, *Tetrahedron Lett.* 28 (1987) 4259.
- 5 J. P. Begue et D. Mesureur, *J. Fluorine Chem.* 39 (1989) 271.
- 6 R. J. Linderman et M. S. Lonikar, *J. Org. Chem.* 53 (1988) 6013.
- 7 J. P. Collmann et N. W. Hoffmann, *J. Am. Chem. Soc.* 95 (1973) 2689.
- 8 H. Moulines, M. Tordeux et C. Wakselman, *Bull. Soc. Chim. Fr.* (1982) 367.
- 9 a) L. S. Chen, G. J. Chen et C. Tamborski, *J. Fluorine Chem.* 18 (1981) 117.
- b) P. Moreau, N. Redwane et A. Commeyras, *Bull. Soc. Chim. Fr.* (1984) 117.
- c) P. Moreau, N. Naji et A. Commeyras, *J. Fluorine Chem.* 34 (1987) 421.
- 10 N. Naji et P. Moreau, *J. Fluorine Chem.* 37 (1987) 289.
- 11 T. Ishihara et M. Kuroboshi, *J. Fluorine Chem.* 37 (1987) 113.
- 12 N. Naji et P. Moreau, *J. Fluorine Chem.* 38 (1988) 19.
- 13 M. M. Chaabouni et A. Baklouti, *Bull. Soc. Chim. Fr.* (1989) Sous presse.
- 14 J. Dockx, *Synthesis* (1973) 441.
- 15 D. Pletcher et S. J. D. Tait, *Tetrahedron Lett.* (1978) 1601.
- 16 D. Landini, F. Montanari et F. Rolla, *Synthesis* (1979) 134.
- 17 K. Bowden, M. I. Helbron, E.R.H. Jones et B.C.L. Weedon, *J. Chem. Soc.* (1946) 39.
- 18 G. Piancatelli, A. Scettri et M. D'auria, *Synthesis* (1982) 245.
- 19 G. Cainelli, G. Cardillo, M. Orena et S. Sanori, *J. Am. Chem. Soc.* 98 (1976) 6737.
- 20 G. I. Pous, G. E. Arth, R. E. Beyler et L. H. Sarett, *J. Am. Chem. Soc.* 75 (1953) 422.
- 21 Y. Hanzawa, A. Yamada et Y. Kobayashi, *Tetrahedron Lett.* 26 (1985) 2881.
- 22 E. Levas et A. Lecoq, *Ann. Chim.* 3 (1968) 529.
- 23 E. D. Bergman et S. Cohen, *J. Chem. Soc.* (1958) 2259.