

**ÉPOXYNITRILES (VI). ORIENTATION DE LA BROMATION DE CÉTONES
α-FLUORÉES OU CYANÉES : PRÉPARATION D'ÉPOXYNITRILES FONCTIONNELS.**

Jean Cantacuzène, Martial Atlani et Joachim Anibié

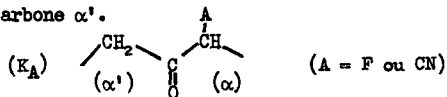
Laboratoire de Chimie de l'École Normale Supérieure, associé au CNRS

24, rue Lhomond, Paris V.

(Received in France 20 December 1967; accepted for publication 7 February 1968)

Les époxynitriles permettent de préparer commodément des cétones α-fluorées (1) et certaines cétones α-cyanées (2). A priori, ces dérivés carbonylés peuvent à leur tour subir l'halogénéation sur l'atome de carbone α-cétonique déjà substitué (par F ou CN) et permettre la préparation, par action de CN⁻, d'époxynitriles fluorés ou cyanés, point de départ de carbonyles multifonctionnels.

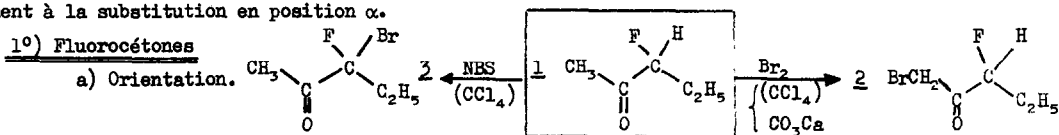
I. La bromation d'une cétone dissymétrique, et du type K_A en particulier, pose évidemment un problème d'orientation : le brome peut s'introduire sur l'atome de carbone déjà substitué α, ou bien sur l'atome de carbone α'.



Ce problème de l'orientation de l'halogénéation a fait l'objet de notes récentes tant pour les cétones aliphatiques (3) que pour les chlorocétones (4).

Il nous a été possible de résoudre expérimentalement ce problème de spécificité totale dans l'orientation de la bromation de K_A, mais les raisons mécanistiques de cette orientation, qui dépend ici du réactif employé plus que du solvant, ne sont pas encore claires; l'absence de BrH paraît d'ores et déjà capitale; cet acide est en effet connu pour isomériser les bromocétones par oxydoréduction (5).

- K_A, traité par le brome dans CCl₄ à froid, en présence de CO₂Ca, conduit exclusivement à la substitution en position α'; K_A, traité par la N-bromosuccinimide (NBS) dans CCl₄ à reflux, conduit exclusivement à la substitution en position α.



L'action du brome seul sur 1 conduit à un mélange de trois produits (2:40 %; 3:30 %; cétone fluorodibromée-αα' 4 : 30 %).

Les composés 2, 3 et 4 ont été préparés à l'état de pureté(*) en quantités supérieures à 10 g. L'analyse de leur pureté et de leur structure est particulièrement aisée par Résonance Magnétique Nucléaire de H ou de F. La R.M.N. du proton permet de vérifier que le fluor est resté quantitativement

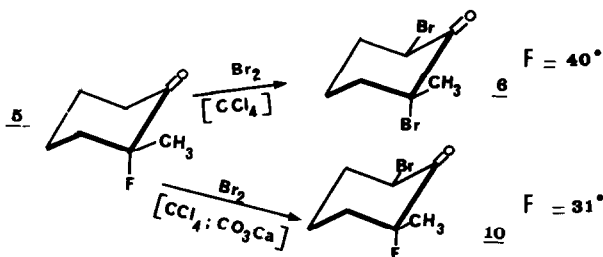
(*) Ceci est aisé du fait de la spécificité des réactions préparatives décrites pour 2 et 3 et du fait de la grande différence des points d'ébullition pour 4; on a en effet Eb.₅2:68°; 3:28°; 4:88°.

en place et que le brome s'est fixé en α ou α' . La R.M.N. du fluor permet de confirmer si Br et F sont portés par le même carbone ($\delta = 194\text{ppm}$ pour 1 et 2 et $\delta = 122\text{ppm}$ pour 3 et 4).

b) Echange Fluor-Brome.

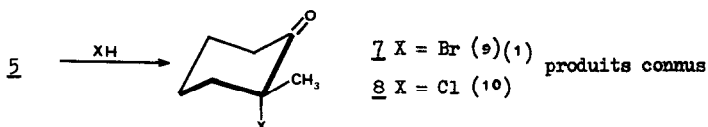
On pouvait penser que l'action de Br_2 sur la fluorocétone 5, où seule la position α' est libre, conduirait au composé α' -bromé; c'est en fait une autre réaction qui a été mise en évidence, permettant d'isoler de façon quasi-quantitative le solide 6, bien connu ⁽⁹⁾(13).

L'acide BrH dégagé lors de la première substitution de H par Br a dû conduire à une substitution de F par Br grâce à une catalyse acide. En effet en évitant la présence de BrH (par CO_3Ca en excès) on prépare quantitativement la cétone fluorée et bromée 10.



La structure et la pureté de 10 sont aisées à vérifier par R.M.N. et I.R.

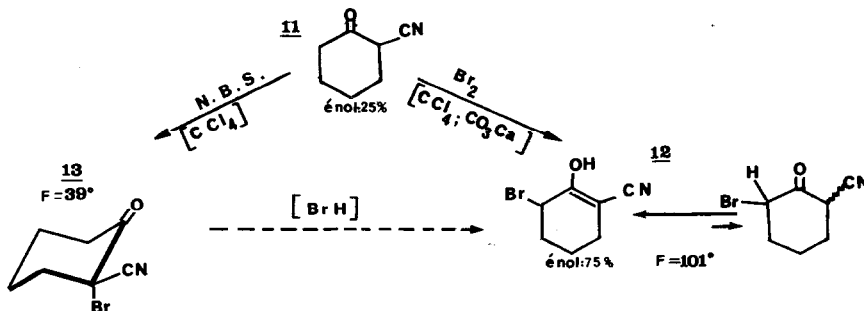
L'échange Fluor-Brome en milieu acide est confirmé par la réaction suivante, de façon quasi-quantitative:



Malgré les apparences, l'échange d'halogène, par réduction par HX puis réhalogénéation, comme surtout pour le départ de brome ⁽⁵⁾ semble difficile à envisager ici : ce mécanisme implique un départ d'halogène positif, peu concevable dans le cas du fluor d'une liaison C-F, peu polarisable. On connaît par contre pour la substitution nucléophile du fluor, l'intervention d'une catalyse acide au niveau de F qui a été mise en évidence dans la cinétique de substitution de fluorures, tertiaires ou allyliques notamment ⁽¹¹⁾(12). Nous pensons donc être plutôt dans ce dernier cas. Quoi qu'il en soit, le mécanisme de cet échange reste à préciser.

2°) Cyanocétone

La même spécificité dans la bromation s'observe pour la cyanocyclohexanone 11.



Les composés 12 et 13, qui ont la même analyse élémentaire correcte, diffèrent notablement par leurs spectres R.M.N. et Infrarouge qui permettent de préciser la conformation de 13 et le taux d'énol de 12, dans CCl_4 à 20° . 13 est délicat à obtenir en raison de sa transformation aisée en 12. On l'obtient quantitativement en traitant 10 g de 11 pendant 15 minutes à 70° par un équivalent de NBS; une opération prolongée conduit par contre à 12. Notons que cette méthode utilisant la NBS permet de préparer 7 à partir de la méthylcyclohexanone 9, bien plus commodément que la méthode qui préconise l'utilisation de Br_2 à -45° (6).

II. L'époxydation par CN^- (H_2O) des cétones monobromées précédemment obtenues est quasi-quantitative.

1°) Cyanocétones.

Contrairement à 12 qui est fortement énolisé, 13 permet d'obtenir l'époxy-nitrile 14 (environ 20 g en trois opérations).

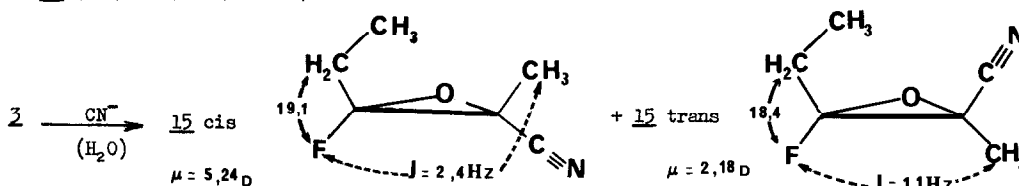


Le spectre I.R. de 14 est significatif en raison de l'absence de fréquence $\text{C}=\text{O}$, $\text{O}-\text{H}$ ou $\text{C}=\text{C}$, mais la fréquence $\text{C}\equiv\text{N}$ est à peine perceptible; néanmoins son moment dipolaire élevé et son analyse élémentaire prouvent sa structure de dinitrile de même que son spectre de R.M.N. qui est composé, comme on s'y attend, de deux massifs symétriques, pratiquement également sensible à l'action du solvant benzène: $\Delta_{\text{CDCl}_3} \sim 50 \text{ Hz}$.



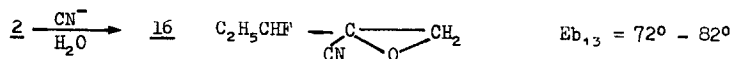
2°) Fluorocétones.

L'action de CN^- sur la cétone fluorobromée 3 permet de préparer quantitativement le fluoroépoxy-nitrile 15 (45 % cis; 55 % trans)



Les deux diastéréoisomères cis et trans de 15 ont été préparés dans des quantités de l'ordre de 10 g, ce qui permet de les séparer par distillation car, étant de polarités très différentes, ils se distinguent nettement par leur point d'ébullition ($\text{Eb}_{15 \text{ cis}} = 72^\circ$; $\text{Eb}_{15 \text{ trans}} = 35^\circ$). Les spectres de R.M.N. permettent d'en déterminer la structure et de les distinguer tant en résonance du proton ($\nu_{\text{CH}_3 \text{ cis}} = 8,45 \text{ ppm}$; $\nu_{\text{CH}_3 \text{ trans}} = 8,30 \text{ ppm}$) qu'en résonance du fluor ($\phi_{\text{trans}} = 142,3 \text{ ppm}$; $\phi_{\text{cis}} = 130,6 \text{ ppm}$); leurs fréquences I.R. sont par contre très peu différentes.

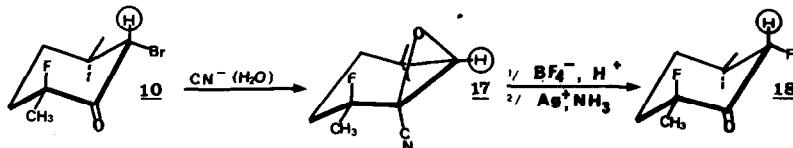
L'action de CN^- sur les cétones fluorées et bromées 2 et 10 conduit également de façon quasi-quantitative aux époxydations escomptées



Les 5 g de 16 obtenus à l'état de pureté sont un mélange de deux diastéréoisomères qui n'ont pas été séparés.

III. La préparation d'une difluorocyclohexanone 18 à partir de 10, découle des résultats précédents : 8 g de 2 (lui-même obtenu avec un rendement de 40 % à partir de 9, commercial) ont conduit à 1,6 g de

produit pur, distillé, 18 ($E_b, s = 72^\circ$)



La configuration de 18 est la même que celle de 10 : c'est bien ce que l'on attend après deux inversions sur le même carbone α' ; les conformations, déduites des mesures spectrales R.M.N. du proton (H) et I.R. du carbonyle sont pour 10 et 18 celles à interaction 1-3 diaméale minimale. En R.M.N. les spectres de 10, 17 et 18 ont une particularité commune : le proton isolé vers $\tau = 5$ ppm, (H) en α' , présente à 60 MHz un quintuplet (deux quintuplets distants de 50 Hz pour 18) dont les composantes ont pour intensités approximatives : (1,3,3,3,1) : ceci est dû au couplage de (H) avec le fluor en α et les deux protons en β' ; deux constantes de couplage sont égales, la troisième a une valeur double. La largeur du massif qui est de 24 Hz pour 10 et 18 indique que (H) est bien axial $(7)(8)(9)$, ce qui fixe J_{HF} à $24 - 18 = 6$ Hz environ. La largeur du massif qui est de 9 Hz pour 17 est double de celle du triplet obtenu pour un époxyde non-fluoré (1) ; (H) est bien quasi-équatorial dans 17 et on a donc $J_{HF} = 9 - 4,5 = 4,5$ Hz environ.

REFERENCES

- (1) J. Cantacuzène, D. Ricard, Bull. Soc. Chim. France, 1587, (1967).
- (2) M. Mousseron, J. Jullien, Y. Jolchine, Bull. Soc. Chim. France, 1209, (1950).
- (3) M. Gaudry, A. Marquet, Bull. Soc. Chim. France, 1849, (1967).
- (4) F. Caujolle, D.Q. Quan, C.R. Acad. Sci., 265 C, 269, (1967).
- (5) H.O. House, Modern Synthetic Reactions, Benjamin, 149-150, (1965).
- (6) E.W. Garbisch Jr, J. Amer. Chem. Soc., 86, 1780, (1964).
- (7) J. Cantacuzène, J. Petrissans, D.Q. Quan, Tetrahedron Letters, 2543, (1967).
- (8) F. Caujolle, J. Cantacuzène, D.Q. Quan, C.R. Acad. Sci., 265 C, 765, (1967).
- (9) G. Garbisch, J. Org. Chem., 80, 2109, (1965).
- (10) E.W. Warnhoff, D.G. Martin, W.S. Johnson, Org. Synt., Coll. vol. 4, 162, (1963).
- (11) N.B. Chapman, J.L. Levy, J. Chem. Soc., 1677, (1952).
- (12) J.J. Delpuech, Cl. Béguin, Bull. Soc. Chim. France, 791 (1967) et réf. citées.
- (13) E.J. Corey, J. Amer. Chem. Soc., 75, 3297, (1953).

- Spectres de R.M.N. du proton, sur Varian A-60, repère interne TMS, solvant CCl_4 .
du fluor, sur D.P.-60, avec bandes latérales, repère interne et solvant $CFCl_3$,
(Ugine), enregistrés par Mme Doremieux à l'Ecole des Mines de Paris (Pr. Boulet)
- Spectres I.R. sur Perkin-Elmer 457, dans CCl_4 .
- Moments dipolaires dans C_6H_6 à $20^\circ C$ sur Dipolemètre WTW. DM01 voir réf. (1).
- Les analyses élémentaires, réalisées sur C, H, et N le cas échéant, pour les fluoroépoxydes et les fluorocyclohexanones, sont correctes.