

## SYNTHÈSE STÉRÉOSPÉCIFIQUE DES *CIS*- ET *TRANS*-FLUORO-2 t.BUTYL-4 CYCLOHEXANONES

### APPLICATION À L'ANALYSE CONFORMATIONNELLE PAR SPECTROSCOPIE DE RMN DES NOYAUX $^1\text{H}$ ET $^{19}\text{F}$

J. CANTACUZÈNE et R. JANTZEN

Laboratoire de Chimie de l'Ecole Normale Supérieure, associé au CNRS, 24, rue Lhomond, Paris 5<sup>e</sup>

(Received in France 17 July 1969; Received in the UK for publication 17 January 1970)

**Abstract**— We describe the stereospecific synthesis of *cis*- and *trans*-2-fluoro-4-*t*-butyl cyclohexanone, obtained by the opening of the corresponding *cis*- and *trans*-epoxinitriles with hydrofluoric acid in the presence of boron trifluoride. These epoxides are obtained separately from *cis*-2-bromo-4-*t*-butylcyclohexanone.

The fluorine NMR spectra of these rigid molecules are very sensitive to the conformational orientation of the halogen. Taking advantage of this fact, and combining fluorine and proton NMR data, we propose a conformational scale which can be used with accuracy for conformational analysis of fluorinated cyclohexanone derivatives.

LES DEUX fluoro-2 *t*-butyl-4 cyclohexanones, **1e** (*cis*) et **1a** (*trans*) (Fig 1) ont été synthétisées dès 1962<sup>1</sup> grâce au réactif  $\text{ClO}_3\text{F}$ , mais de manière non stéréospécifique. Plus récemment une méthode d'obtention de **1a** par oxydation de l'alcool correspondant a été décrite; **1e** est alors obtenue par épimérisation partielle de **1a**.<sup>2</sup> Les spectres de RMN du proton de **1e** et **1a** ont été décrits en 1967<sup>3</sup> mais les spectres de RMN du fluor ne sont pas connus.

La synthèse stéréospécifique de **1e** et **1a** nous intéressait à un double point de vue:

Ayant mis au point une méthode générale de préparation des  $\alpha$ -fluorocarbonyles<sup>4</sup> à partir des bromocarbonyles correspondants (Fig 2) nous avons voulu préciser la stéréochimie de la réaction en série cyclohexanique, tant en ce qui concerne la formation de l'époxyde, que son ouverture par HX.

La stéréochimie de la réaction a déjà été précisée en série linéaire<sup>5</sup> et sur un exemple cyclohexanique.<sup>6</sup> Ainsi l'exploitation de la stéréospécificité escomptée ici (remplacement d'un atome de brome en trois étapes par un atome de fluor de même stéréochimie) devait conduire séparément à **1e** et **1a** grâce à l'utilisation de réactifs fluorés plus courants que  $\text{ClO}_3\text{F}$ .

L'étude de l'équilibre conformationnel, entreprise sur des systèmes cyclohexaniques dihalogénés mixtes (F et X) non rigides, nécessite un moyen sûr d'analyse des conformations; lorsque la RMN du proton est inopérante,\* la RMN de F doit permettre l'analyse des conformations par l'étude des couplages de F avec les protons voisins. Les composés **1a** et **1e** sont alors essentiels pour définir les couplages dans les deux conformations cyclohexaniques extrêmes.

\* La RMN de H fournit souvent des signaux "mêlés" donc difficilement exploitables: tel est le cas des *cis*-dihalogéno-2,6-cyclohexanones où les signaux dûs aux protons situés au pied des halogènes sont mêlés à 60 MHz.<sup>7</sup> De même cette méthode est inopérante pour les *gem*-dihalogéno-2,2-cyclohexanones où l'ensemble des protons méthyléniques du cycle donne naissance à un massif peu exploitable.

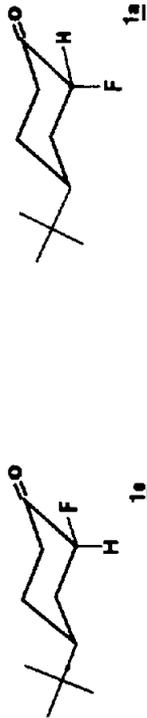


FIG 1.

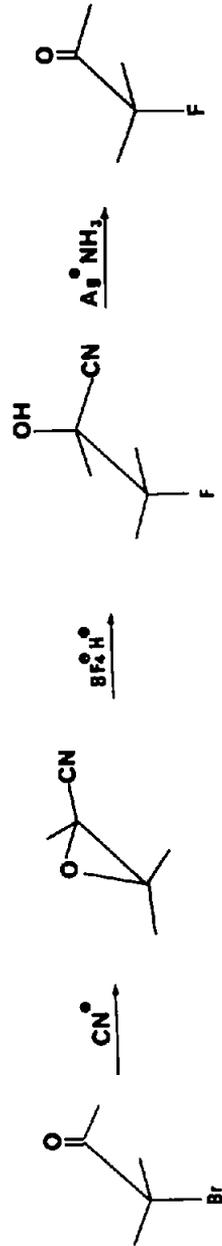


FIG 2

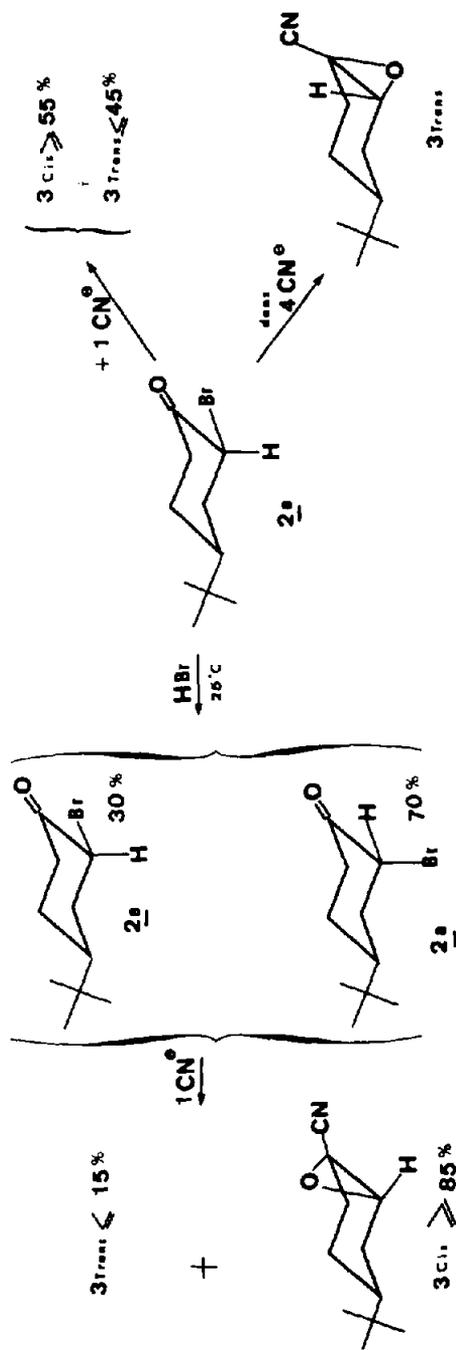
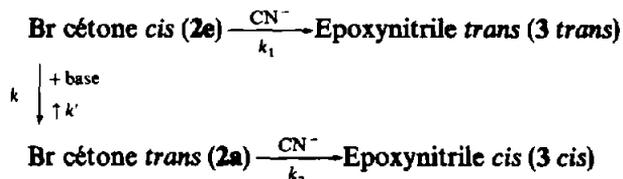


FIG. 3. Préparation des epoxynitriles **3 cis** et **3 trans**

*Cyano-époxydation de la cis-bromo-2 t.butyl-4 cyclohexanone-2e*

**2e** se prépare aisément à partir de la t-butyl-4,cyclohexanone par action du brome en présence de  $\text{CaCO}_3$  suivie d'une cristallisation isomérisante à  $-20^\circ$  dans le pentane où **2e** précipite (F:  $68^\circ$ ) déplaçant de ce fait l'équilibre  $2a \rightleftharpoons 2e$ . L'action de cyanure aqueux sur **2e** est inopérante pour préparer l'époxydinitrile **3** correspondant, la réaction s'arrêtant au stade de cyanhydrine. Un mélange de solvants (eau + diméthylsulfoxyde) permet de préparer les époxydes **3 cis** et **3 trans** dans de bonnes conditions à partir de la cétone bromée **2e**, facile à obtenir pure, contrairement à son épimère **2a** liquide<sup>9</sup> (Fig 3).

Si l'on verse lentement la bromocétone **2e** dans une solution concentrée de cyanure de sodium (4 équivalents) l'épimérisation de **2e** n'a pas le temps d'intervenir (contrairement au cas où l'on prend 1.1 équivalent) et on obtient uniquement l'époxyde **3 trans** où la substitution du brome a eu lieu avec la stéréochimie escomptée (inversion). Mais si l'on verse lentement un équivalent de cyanure dans **2e**, il y a épimérisation sur le carbone bromé avec production de **2a**, qui est, face à  $\text{CN}^-$ , certainement plus réactif<sup>8</sup> que **2e**: il y a alors production dominante, voire unique, de l'époxyde **3 cis** par suite de la consommation préférentielle de **2a** dans l'équilibre  $2e \rightleftharpoons 2a$ . Ces observations peuvent être considérées comme la conséquence du schéma cinétique suivant:



La vitesse d'apparition de **3 trans** peut raisonnablement s'exprimer par la loi  $V_{3t} = k_1[\text{CN}^-][2e]$ , celle de **3 cis** par la loi  $V_{3c} = k_2[\text{CN}^-][2a]$ . En fait la cétone **2a**, ne s'accumule pas car, fournie à un faible débit par le processus d'énolisation, ( $k$ ), elle est consommée à forte vitesse par le processus de cyanoépoxydation ( $k_2 \gg k$ ). Elle est donc dans un état stationnaire et, négligeant  $k'$  devant  $k_2$  (car  $k/k' > 1$ , **2a** étant plus stable que  $2e^{2.9}$ ) on obtient  $k_2[\text{CN}^-][2a] = k[2e] f(\text{CN})$  où  $f(\text{CN})$  représente la loi cinétique d'énolisation en présence de  $\text{CN}^-$ ; cette loi nous est *a priori* inconnue.\*

On a donc compte tenu des approximations:

$$V_{3t} = k_1[\text{CN}^-][2e] \text{ et } V_{3c} = k \cdot f(\text{CN}^-)[2e].$$

Il faut, compte tenu des données expérimentales, que

$$\left. \begin{array}{l} \text{pour } [\text{CN}^-] \text{ faible, } V_{3c} > V_{3t}, \text{ donc: } k \cdot f(\text{CN}) > k_1[\text{CN}^-] \\ \text{et pour } [\text{CN}^-] \text{ fort, } V_{3c} < V_{3t}, \text{ donc: } k \cdot f(\text{CN}) < k_1[\text{CN}^-] \end{array} \right\} \text{Condition C}$$

\* On remarque immédiatement que  $f(\text{CN})$  ne peut être une fonction proportionnelle du type A  $[\text{CN}^-]$  car s'il en était ainsi  $V_{3c}$  et  $V_{3t}$  subiraient les mêmes variations avec  $[\text{CN}^-]$  et l'augmentation de  $[\text{CN}^-]$  ne pourrait provoquer l'inversion du rapport  $V_{3c}/V_{3t}$ .

La fonction  $f(\text{CN})$  est par exemple du type  $f(\text{CN}) = B\sqrt{[\text{CN}^-]}$  et, en se rappelant que pour une solution aqueuse de cyanure alcalin on a  $[\text{OH}^-] = B\sqrt{[\text{CN}^-]}$ , cela revient à dire que l'énolisation basocatalysée  $2e \rightleftharpoons 2a$  est surtout due aux ions  $\text{OH}^-$ , plus basiques que  $\text{CN}^-$ . On peut même admettre concurremment une catalyse par  $\text{CN}^-$ :  $f(\text{CN})$  est alors de la forme  $f(\text{CN}) = a[\text{CN}^-] + B\sqrt{[\text{CN}^-]}$ , la condition C étant toujours remplie\* et on aboutit à la loi:  $f(\text{CN}) = a[\text{CN}^-] + b[\text{OH}^-]$  pour la catalyse d'épimérisation. Nous attribuons donc l'inversion des proportions d'époxydinitriles **3 cis** et **3 trans** (produits cinétiques) quand on augmente la proportion de cyanure par rapport à la cétone de départ **2e**, au fait que la concentration en agent de cyanoépoxydation ( $\text{CN}^-$ ), croit alors plus vite que la concentration en agent d'épimérisation ( $\text{OH}^-$ ).

Les proportions relatives de deux époxydes n'étant pas reproductibles, nous avons préféré préparer **3 cis** d'une autre façon: par traitement en milieu acide (HBr dans  $\text{CCl}_4$ ) l'épimérisation de **2e** conduit au mélange à l'équilibre très riche en **2a**;<sup>2,9</sup> ce mélange, enrichi à 70% en épimère réactif **2a** est traité par un équivalent de cyanure ce qui conduit à plus de 85% d'époxyde **3 cis**, qui est purifié par distillation.

#### Ouverture en cyanhydrines des époxydes **3 cis** et **3 trans** par HX

Tandis que l'ouverture de **3 cis** a lieu rapidement† et de façon stéréospécifique avec l'inversion escomptée sur le carbone non cyané du pont<sup>6</sup> l'ouverture de **3 trans** a lieu très lentement† et conduit à un mélange quasi équimoléculaire de deux isomères non transformables l'un dans l'autre (chacun des deux isomères pur reste inaltéré dans les conditions de la réaction). La structure des cyanhydrines (déterminée par RMN pour le proton au pied de l'halogène et par IR pour l'hydroxyle situé au pied du nitrile) prouve qu'il y a eu épimérisation sur le carbone non cyané du pont. L'utilisation des catalyseurs  $\text{ZnCl}_2$  ou  $\text{ZnBr}_2$  dans l'éther conduit aux mêmes résultats.<sup>10</sup> (Fig. 4).

Les cyanhydrines du type **a** et **e** ont pu être séparées par cristallisation contrôlée à partir d'un solvant mixte (70% pentane, 30%  $\text{CCl}_4$ ), un essai de séparation chromatographique sur colonne de silice ayant provoqué leur décomposition en cétones. Comme prévu,<sup>4</sup> l'hydracide faible HF ainsi que  $\text{BF}_3$  sont sans action sur les époxydes **3**. Le mélange HF,  $\text{BF}_3$  provoque dans l'éther l'ouverture stéréospécifique de **3 cis** mais aussi de **3 trans**. Ce dernier cas nécessitant l'action concertée de HF (acide faible) et de  $\text{BF}_3$ , il s'agit donc d'un mécanisme d'ouverture synchrone, donc stéréospécifique, de l'époxydinitrile<sup>5</sup> (Fig 5).

Du fait de cette remarque, il est possible de parler d'une préparation stéréospécifique des cyanhydrines **8e** et **9a** donc des fluorocétone correspondantes à partir du seul épimère bromé **2e**.

En spectroscopie infrarouge nous constatons que les cyanhydrines halogénées se comportent à très faible concentration ( $10^{-3} \text{ Ml}^{-1}$ ) dans la région des  $3600 \text{ cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{OH}}$ ) d'une manière qui dépend nettement de l'orientation relative du vibreur OH et de la liaison C-X. Ceci est bien connu pour les alcools  $\beta$ -halogénés.<sup>2, 11, 12, 13, 14</sup>

\* A condition que  $a.k < k_1$ , c'est à dire que la réactivité de  $\text{CN}^-$  vis à vis du proton au pied du brome ( $a.k$ ) doit être inférieure à sa réactivité vis à vis du carbonyle ( $k_1$ ), ce qui est vraisemblable.<sup>22</sup>

† 2 g de **3 cis** dans 5 ml de  $\text{CCl}_4$  sont transformés en 1 min par HCl. 2 g de **3 trans** dans 5 ml de  $\text{CCl}_4$  sont transformés en 15 min par HCl.

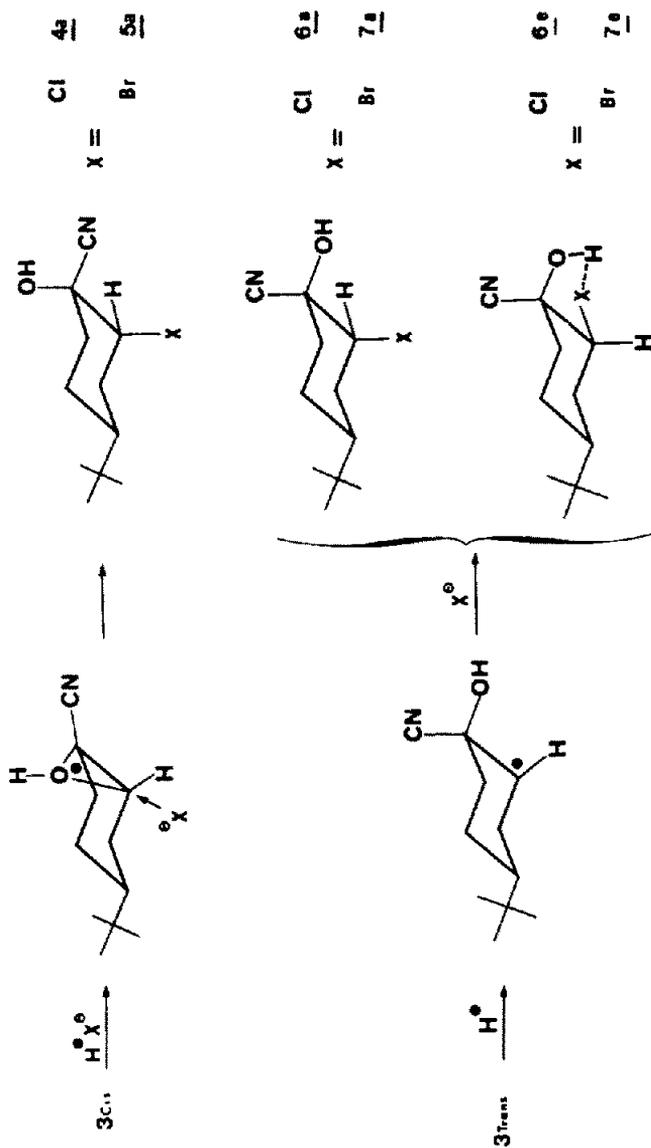


FIG 4. Ouverture des époxyimines par HBr et HCl

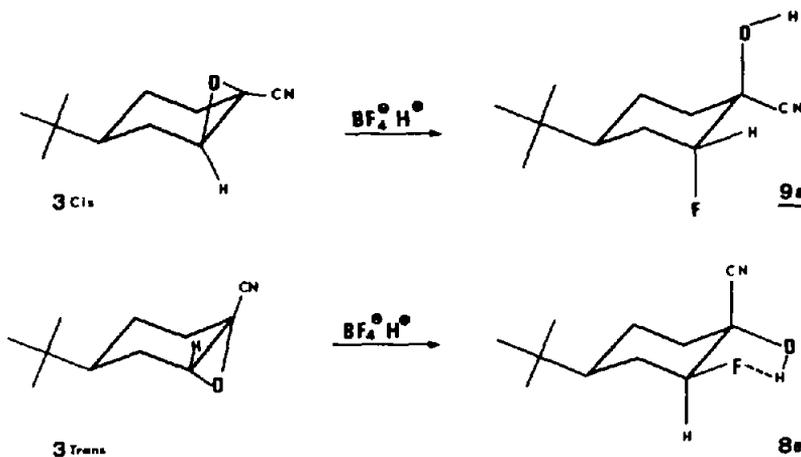


FIG 5. Production des cyanhydrines fluorés

Pour les cyanhydrines **6e**, **7e**, **8e** dont les groupes C—OH et C—X sont équatoriaux, on ne perçoit pas de fréquence due à OH "libre", tandis que pour toutes les autres on ne perçoit que la fréquence due à OH "libre". Il y a donc "chélation" totale dans le premier cas et nulle dans les autres cas. Ces cyanhydrines se comportent donc différemment des alcools halogénés correspondants où seul l'isomère diaxial ne présente pas de fréquence  $\nu_{\text{OH}}$  "chélate".<sup>1,11-14</sup> Cette circonstance permet donc de calculer dans notre cas sans ambiguïté les coefficients d'absorption moléculaire  $\epsilon$  et on constate que pour O—H...X,  $\epsilon$  est pratiquement indépendant de l'halogène (X = F, Cl, Br). Par contre la valeur des fréquences  $\nu_{\text{OH}}$  correspondant à la "chélation" de chaque halogène varie nettement avec la nature de l'halogène comme on l'a déjà signalé pour d'autres cyanhydrines.<sup>5</sup> Les caractéristiques IR et RMN des cyanhydrines sont rassemblées dans le tableau 1.

#### Préparation des fluorocétone **1e** et **1a** à partir des cyanhydrines correspondantes

La décomposition des fluorocyanhydrines **8e** et **9a** par un équivalent de  $\text{Ag}^+$  et un équivalent d'ammoniaque<sup>4</sup> conduit aux deux fluorocétone **1e** et **1a** sans changement de la stéréochimie de la liaison C—F comme cela est prouvé par la RMN du proton situé au pied de F, et par la RMN du fluor.

Nous présenterons dans la Figure 6 les spectres de RMN obtenus pour les noyaux  $^1\text{H}$  et  $^{19}\text{F}$  situés sur le même carbone. Les spectres RMN de H et F des cyanhydrines correspondantes ont une allure très voisine de celle obtenue dans le cas des cétones.

#### Utilité des Spectres de RMN de F

On sait que les couplages vicinaux  $^3J$  observables en RMN entre deux noyaux dépendent de l'angle dièdre que font entre elles les deux liaisons correspondantes;<sup>15</sup> pour un angle dièdre de  $60^\circ$ ,  $^3J_{\text{HH}}$ <sup>17,18,19</sup> et  $^3J_{\text{FH}}$ <sup>16</sup> sont de l'ordre de 4 à 6 Hz; pour un angle dièdre de  $180^\circ$ ,  $^3J_{\text{HH}}$  vaut environ 12 Hz,<sup>15,19</sup> tandis que  $^3J_{\text{FH}}$  est voisin de 45 Hz<sup>16</sup> soit environ quatre fois plus que le précédent. Pour une molécule comportant le motif —CH<sub>2</sub>—CHF—, le couplage  $^3J_{\text{FH}}$  peut s'observer en principe

TABLEAU 1. CARACTÉRISTIQUES RMN ET IR DES CYANHYDRINES

Cyanhydrines	RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ )		$\text{F}^\circ$	IR	
	$\delta_1 = \delta$ du t. butyle $\delta_2 = \delta$ de H de $-\text{CHX}-$ en ppm			$\nu_1 = \nu_{\text{OH}}$ dilué ( $10^{-3} \text{ M.l}^{-1}$ ) et $\nu$ caractéristique du squelette (dans $\text{CCl}_4$ )	
9a(F) } —OH ax.	$\delta_1 = 0.86$ $\delta_2 = 4.8$ largeur 6 Hz $J_{\text{gem}} = 48 \text{ Hz}$	120	$\nu_1 = 3598$ ( $\epsilon = 125$ ) $\nu = 1060$ (F) 1050 (F) 1005 (m)		
4a(Cl) } —X ax.	$\delta_1 = 0.9$ $\delta_2 = 4.3$ largeur 6 Hz	110	$\nu_1 = 3595$ ( $\epsilon = 100$ ) $\nu = 1055$ (F) 945 (f)		
5a(Br) }	$\delta_1 = 0.85$ $\delta_2 = 4.45$ largeur 7 Hz	74	$\nu_1 = 3591$ ( $\epsilon = 130$ ) $\nu = 1056$ (F)		
8e(F) } —OH	$\delta_1 = 0.92$ $\delta_2 = 4.4$ largeur 16 Hz $J_{\text{gem}} = 50 \text{ Hz}$	85	$\nu_1 = 3582$ ( $\epsilon = 130$ ) $\nu = 1077$ (F) 1050 (m)		
6e(Cl) } —OH éq.	$\delta_1 = 0.90$ $\delta_2 = 3.90$ largeur 16 Hz	86	$\nu_1 = 3559$ ( $\epsilon = 125$ ) $\nu = 1180$ (f) 1155 (f) 1120 (F) 1070 (F)		
7e(Br) } —X éq.					
6a(Cl) } —OH	$\delta_1 = 0.88$ $\delta_2 = 4.20$ largeur 6 Hz	110	$\nu_1 = 3605$ ( $\epsilon = 130$ ) $\nu = 1150$ (f) 1125 (f) 982 (f)		
7a(Br) } —OH éq.	$\delta_1 = 0.90$ $\delta_2 = 4.25$ largeur 6 Hz	121	$\nu_1 = 3602$ ( $\epsilon = 122$ ) $\nu = 1150$ (f) 1122 (f) 980 (f)		
7a(Br) } —X ax.					

de deux façons: soit en examinant un proton du groupe  $-\text{CH}_2-$  soit en examinant le noyau. F. Dans les cyclanones  $\alpha$ -halogénées, la première possibilité est exclue car les signaux correspondants sont "noyés" dans le massif général dû à tous les protons méthyléniques du cycle. Dans une fluorocyclohexanone on ne peut donc observer aisément par RMN que les signaux dus aux noyaux H et F appartenant au motif  $-\text{CHF}-$ ; compte tenu des valeurs numériques précédentes des couplages vicinaux, on peut donc prévoir que la RMN de F sera en gros trois à quatre fois plus sensible que la RMN de H vis à vis d'un basculement conformationnel. C'est ce qui ressort de la Figure 7.

Chaque fois que le noyau examiné en RMN se trouve dans l'angle dièdre des deux protons vicinaux, les couplages vicinaux sont petits et le massif obtenu est étroit; le couplage géminé  $^2J_{\text{HF}}$  étant ici grand ( $\sim 50 \text{ Hz}$ ) par rapport aux couplages vicinaux, on obtient tant pour le signal de H que de F deux signaux séparés par 50 Hz (cas A et D). Lorsque le noyau est à l'extérieur de l'angle dièdre des deux protons vicinaux, au moins l'un des couplages (diaxial) est grand et le massif obtenu est large tant pour F que pour H. Le couplage géminé  $^2J_{\text{HF}}$  est alors du même ordre de grandeur ( $\sim 50 \text{ Hz}$ ) que le couplage diaxial (cas B).

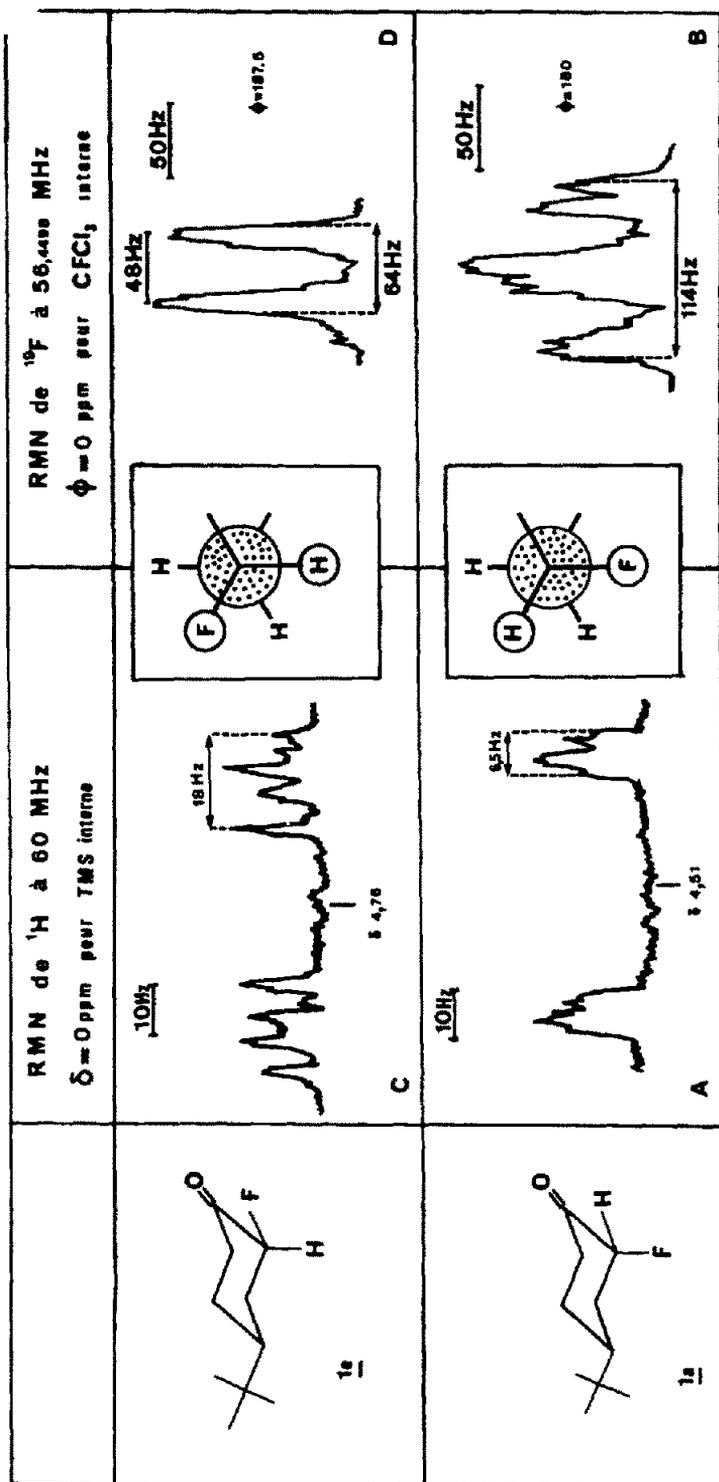


FIG 6. Spectres RMN de F et H de 1e et 1a

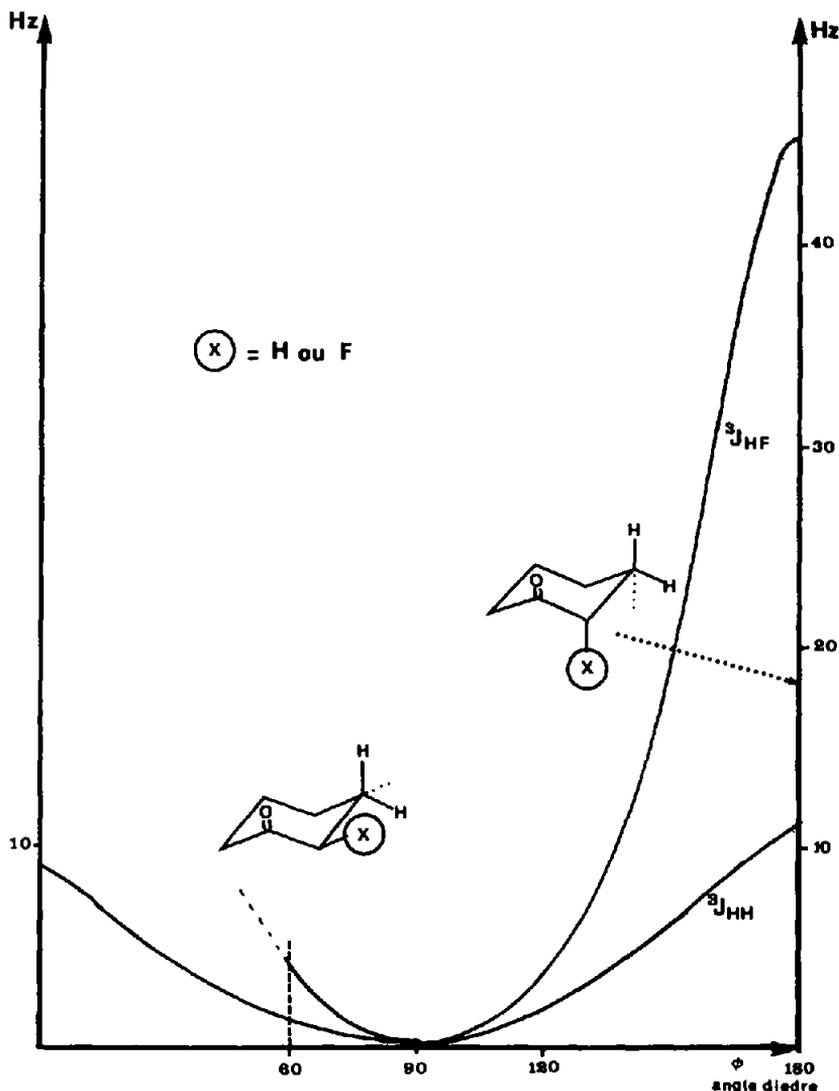


FIG 7. Courbe représentant  ${}^3J_{HF}$  et  ${}^3J_{HH}$  en fonction de l'angle dièdre pour des systèmes cycliques

#### *Echelle conformationnelle*

L'interprétation détaillée de tous les spectres est en cours d'étude mais on peut d'ores et déjà en proposer l'application à l'analyse conformationnelle des molécules fluorées cyclohexaniques. Tandis que les déplacements chimiques  $\delta$  et  $\phi$  dépendent fortement des conditions intermoléculaires (effet de solvant par exemple<sup>3</sup>), la constante de couplage  $J$  dépend essentiellement de phénomènes intramoléculaires et il a été montré sur **1e** et **1a** ainsi que pour leurs homologues chlorés ou bromés que les constantes de couplage du proton situé au pied de l'halogène sont pratiquement indépendantes du solvant utilisé et de la nature de l'halogène.<sup>3</sup> Indépendamment de toute interprétation numérique de la valeur exacte des couplages à courte ou à longue distance, un noyau, F par exemple, donnera naissance à un signal large ou

étroit suivant qu'il est axial ou équatorial, tandis que l'autre noyau, H, donnera naissance sur les mêmes molécules à un signal étroit ou large suivant qu'il est équatorial ou axial. Ainsi en situation axiale le signal de F a une largeur\* de 114 Hz† tandis qu'en situation équatoriale la largeur du signal est de 64 Hz.\* Il y a donc une variation  $\Delta L_F = 50$  Hz lorsque le fluor bascule d'une conformation à une autre, tandis que pour le proton la variation n'est que de  $\Delta L_H = 11.5$  Hz.† Ceci peut être reporté sur un graphique à deux axes et on construit alors une échelle conformationnelle qui doit permettre d'estimer la "position" d'un système donné par rapport aux deux conformations extrêmes, c'est à dire la proportion de chaque conformation, par simple mesure de la largeur d'un signal (Fig 8). Cette propotionalité entre largeur de bande—somme des divers couplages—et pourcentage conformationnel se justifie théoriquement<sup>20</sup> pour des systèmes à échange conformationnel rapide, ce qui est le cas des cyclohexanones à température ordinaire.

#### *Application à la fluoro-2 cyclohexanone 10*

La valeur des t-butyl-4, cyclohexanones comme modèle figé pouvant servir de référence dans l'étude de l'équilibre conformationnel a été contestée (Litt<sup>2</sup> et références citées). Néanmoins, si l'on a pu montrer que les valeurs des déplacements chimiques en RMN étaient perturbées par l'introduction d'un groupe t-butyle en position 4,<sup>3, 21</sup> on n'a pu encore formuler valablement la même critique à l'égard des constantes de couplage du proton ou de leur somme, que nous utilisons ici.

L'échelle obtenue permet d'analyser la composition conformationnelle d'un système labile tel que la fluoro-2, cyclohexanone. L'examen simultané en RMN du proton et du fluor d'une série de solutions de cette cétone doit permettre dans chaque cas l'estimation des proportions des deux conformations en équilibre. On trouve qu'en solution infiniment diluée dans  $CCl_4$  la fluoro-2, cyclohexanone existe pour 38%  $\mp$  2% dans la conformation axiale et dans le cyclohexane pour 43%  $\mp$  2%. Ce sont les proportions que l'on obtient par d'autres méthodes.<sup>3</sup> Dans le liquide pur, la forme axiale intervient pour 7%. On doit remarquer qu'au fur et à mesure que la concentration en **10** augmente la largeur des signaux de RMN varie; il y a augmentation pour le proton et diminution pour le fluor, ce qui indique clairement que la proportion de molécules à conformation équatoriale augmente et ceci est d'autant plus certain que les points représentatifs des différentes concentrations restent sur l'échelle conformationnelle: par dilution de **10** dans  $CCl_4$  et le cyclohexane, l'échelle est décrite de bas en haut en on peut dans chaque cas préciser la composition conformationnelle de la solution (Tableau 2).

On retiendra donc de tout ceci l'extrême sensibilité des couplages observés en RMN du fluor à l'orientation de l'halogène dans la molécule. La comparaison des indications de la RMN du fluor avec celles de la RMN du proton, sur trois exemples extrêmes de conformations connues (**1a**, **1e** et **10** infiniment dilués dans  $CCl_4$ ) montre l'usage quantitatif qui peut être fait de cette méthode. La Fig 9 montre le changement assez spectaculaire qui peut subir le spectre de RMN du fluor de **10** quand on modifie les proportions conformationnelles à l'équilibre par modification de la polarité du milieu.

\* Voir la partie expérimentale pour la discussion sur le choix de la largeur du massif à différentes hauteurs.

† Valeur relative au massif le plus proche du TMS car on constate que sa largeur est légèrement plus influencée par l'orientation du noyau <sup>1</sup>H examiné que celle de l'autre massif.

‡ 114 Hz entre pics extrêmes et 119 Hz à mi hauteur.

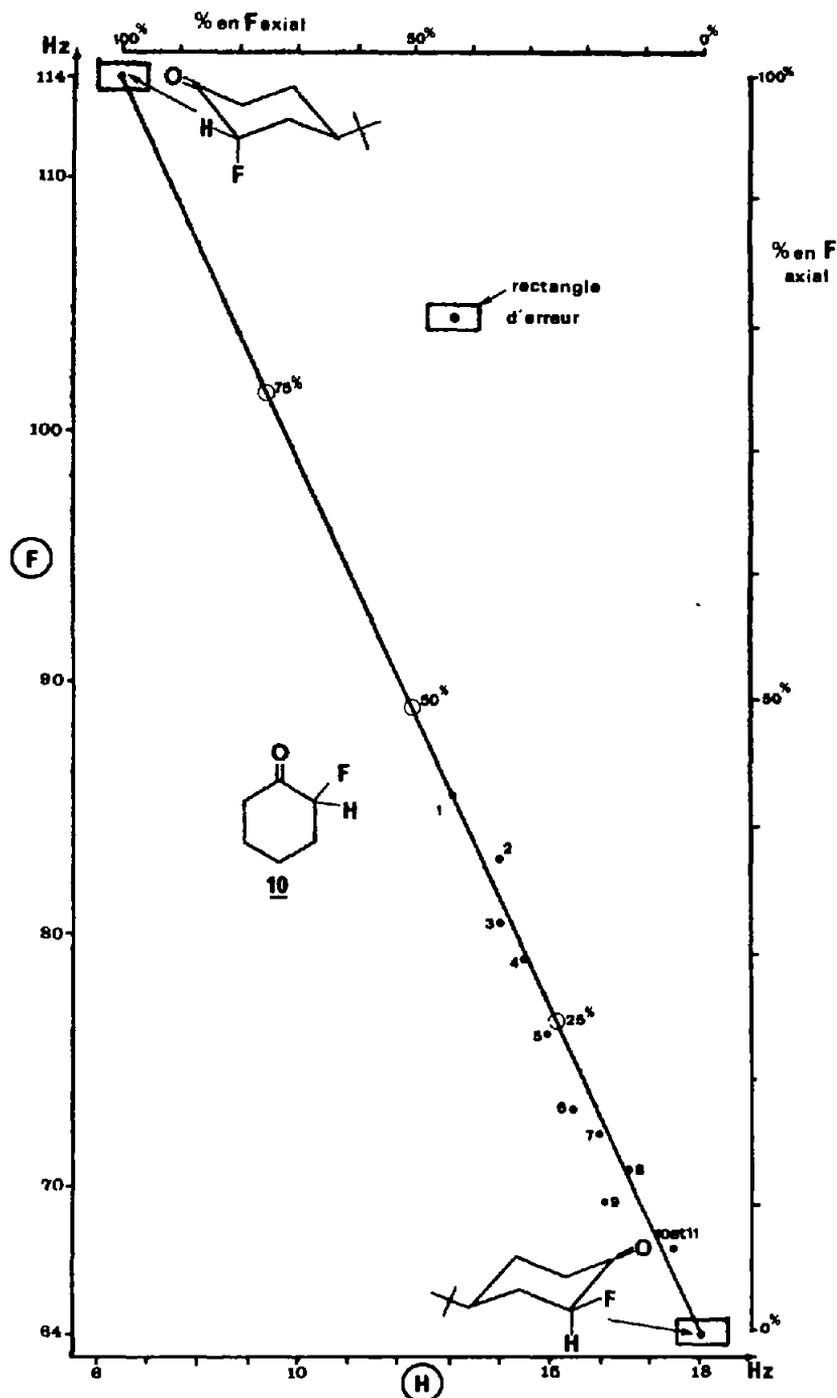


FIG 8. Echelle conformationnelle. Les points, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 et 11 représentent des solutions de 10 de concentration respective: infiniment diluée dans  $C_6H_{12}$ ; infiniment diluée dans  $CCl_4$ , 2.5%, 5, 10, 15, 20, 25% dans  $CCl_4$ , 10% dans  $CH_3CN$ , liquide pur. Ces concentrations sont exprimées en g pour 100 ml de solvant

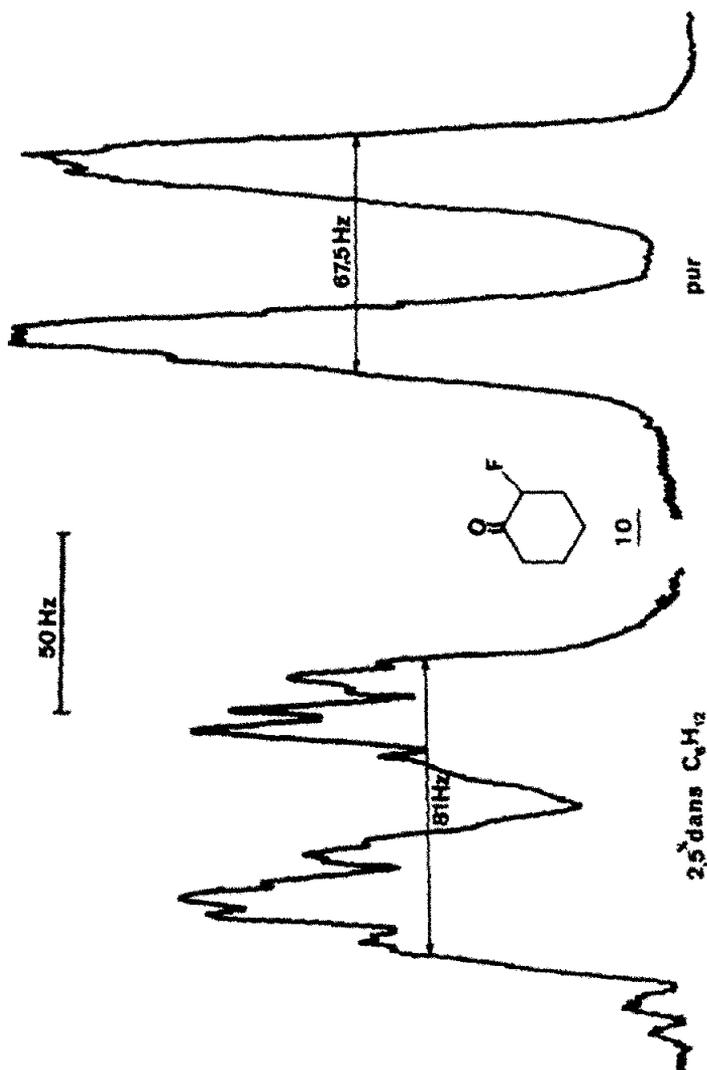


Fig. 9. Exemple montrant la variation de la largeur de bande de bande en fonction de la concentration de 10 en RMN de F

TABLEAU 2

Condition à 20°		% forme axiale ± 2%	% forme équatoriale ± 2%
dilution infinie	C <sub>6</sub> H <sub>12</sub>	43	57
	CCl <sub>4</sub>	38	62
2.5% dans	C <sub>6</sub> H <sub>12</sub>	35	65
	CCl <sub>4</sub>	33	67
5% dans	C <sub>6</sub> H <sub>12</sub>	31	69
	CCl <sub>4</sub>	30	70
10% dans	C <sub>6</sub> H <sub>12</sub>	23	77
	CCl <sub>4</sub>	24	76
15% dans	C <sub>6</sub> H <sub>12</sub>	19	81
	CCl <sub>4</sub>	18	82
20% dans	C <sub>6</sub> H <sub>12</sub>	16	84
	CCl <sub>4</sub>	16	84
25% dans	C <sub>6</sub> H <sub>12</sub>	13	87
	CCl <sub>4</sub>	13	87
10% dans liquide pur	CH <sub>3</sub> CN	7	93
		7	93

## PARTIE EXPÉRIMENTALE

Les spectres dans l'infrarouge ont été pris dans CCl<sub>4</sub> sur un spectromètre Perkin Elmer 457 et Perkin Elmer 221 pour les vibrations  $\nu_{OH}$ , les spectres de résonance magnétique nucléaire sur un appareil Varian A 60 pour le proton, avec le TMS comme référence interne et Jeol C 60 H pour le fluor.

Les points de fusion sont pris sur un appareil Buchi et ne sont pas corrigés.

Toutes les distillations sont effectuées sous atmosphère d'azote ou d'argon sec.

*cis*-*t*-butyl-4 bromo-2 cyclohexanone (2e). A une solution de 77 g (0.5 mole) de *t*-butyl-4, cyclohexanone dans 200 ml de CCl<sub>4</sub>, agitée avec 150 g CaCO<sub>3</sub>, on ajoute goutte à goutte 80 g de brome (0.5 mole) dilué par 50 ml de CCl<sub>4</sub>. Un léger chauffage (bain d'eau chaude) est quelquefois nécessaire pour faire démarrer la réaction. Après l'addition on filtre, lave à l'éther anhydre, et on chasse le solvant sous vide. Le résidu, dissous dans du pentane anhydre, acidifié par HBr sec, est mis au congélateur à -20°. Les cristaux récupérés, lavés au pentane glacé sont recristallisés dans du pentane. Diverses fractions après filtration et évaporation d'une partie du solvant peuvent être réunies et la cristallisation isomérisante recommencée. On obtient 92 g (rdt 80%) de 2e.

*trans*-*t*-butyl-4 cyano-1 époxy-1,2 cyclohexane (3 *trans*). A une solution de 21 g (0.43 mole) de NaCN dissous dans 50 ml d'eau et 50 ml de DMSO, on ajoute pendant 1 h une solution de 25 g de cétone 2e (0.107 mole) dissoute dans 175 ml de DMSO. Un peu de CHCl<sub>3</sub> (15 ml) peut aider à la dissolution. Une heure après la fin de l'addition on ajoute au mélange une grande quantité d'eau saturée en NaCl (3 l). On extrait quatre fois à l'éther, lave les phases étherées par de l'eau salée, on sèche sur MgSO<sub>4</sub>, chasse le solvant sous vide, et on recristallise le solide obtenu dans du pentane à -20°. On recupère 10.5 g (0.084 mole) d'époxyde 3 *trans* (rdt 55%). F: 45-5°C. IR: absence de bande  $\nu_{C=O}$ ,  $\nu_{CN}$ : 2245 cm<sup>-1</sup>. RMN: H époxydique: singulet à 3.65 ppm. *t*-butyle: singulet à 0.82 ppm. Analyse C<sub>11</sub>H<sub>17</sub>ON (Calc: C, 73.76; H, 9.49; N, 7.81; O, 8.92. Tr: C, 73.75; H, 9.66; N, 7.95; O, 9.07%).

*cis*-*t*-butyl-4 cyano-1 époxy-1,2 (3 *cis*). 15 g (0.065 mole) de 2e sont mis en solution dans du tétrachlorure

de carbone acidifié par HBr sec. On laisse le mélange s'équilibrer une nuit à température ordinaire. On contrôle le mélange par RMN, on chasse le solvant et HBr sous vide et on dilue par 50 ml de DMSO. On ajoute lentement (1 h) une solution de 4.6 g de NaCN (0.094 mole) dans 30 ml d'eau et 20 ml de DMSO. Deux heures après la fin de l'addition, on ajoute de l'eau saturée en NaCl, on extrait quatre fois à l'éther et on opère comme précédemment. Dans le cas où il reste de la cétone bromée on traite le mélange au bisulfite de sodium afin de récupérer l'époxyde pur. Le solvant étant chassé on distille le produit de la réaction sous vide poussé. On récupère 5 g (0.028 mole) d'époxyde **3 cis**, (rdt 45%).  $E_{b_{0.5}}$ : 80–85°. IR: absence de bande  $\nu_{C=O}$ ,  $\nu_{CN}$ : 2240  $cm^{-1}$ . RMN: H époxydique: doublet à 3.5 ppm,  $J = 5$  Hz. t-butyle: singulet à 0.82 ppm. Analyse  $C_{11}H_{17}ON$ . (Calc: C, 73.76; H, 9.49; N, 7.81. Tr: C, 73.55; H, 9.34; N, 7.75%).

#### Ouverture par HX des deux époxydes (**3 cis**- et **trans**-)

On dissout l'époxyde dans  $CCl_4$  et on fait barboter l'hydracide sec. On contrôle la fin de la réaction par RMN. On chasse l'acide et le solvant sous vide. On ajoute au produit brut du pentane anhydre et on met le tout au congélateur à  $-20^\circ$ . On recrystallise dans du pentane anhydre à  $-20^\circ$ . Le rendement est quantitatif. Pour séparer les deux isomères résultant de l'ouverture de **3 trans**, on utilise un mélange de 70% de pentane anhydre et de 30%  $CCl_4$  à  $0^\circ$ . Le dérivé stéréochimique cristallise le premier. On contrôle sa pureté par IR dans la région située entre 900 et 1000  $cm^{-1}$  ou par RMN. Quelquefois lors de la recrystallisation cet isomère cristallise seul. Analyse  $C_{11}H_{16}ONCl$  (Calc: C, 61.28; H, 8.35; N, 6.49; O, 7.41; Cl, 16.44. Tr: C, 61.41; H, 8.40; N, 6.63; O, 7.60; Cl, 16.21%). Analyse  $C_{11}H_{16}ONBr$  (Calc: C, 50.81; H, 6.92; N, 5.38; O, 6.15; Br, 30.73. Tr: C, 50.46; H, 7.09; N, 5.45; O, 6.35; Br, 31.24%).

#### Ouverture des époxydes par HF, $BF_3$

**Epoxyde 3 cis**. On dissout 3.7 g de HF anhydre (0.185 mole) dans 100 ml d'éther anhydre dans un flacon de polyéthylène; on ajoute 6.6 g  $BF_3 \cdot Et_2O$  (0.045 mole) et 8.3 g d'époxyde (0.045 mole); on laisse le mélange au contact pendant 48 h, et on contrôle la fin de la réaction par RMN, après traitement (neutralisation) d'une petite partie de la solution. La neutralisation, contrôlée au papier pH, se fait par l'isopropylamine dissoute dans l'éther anhydre. L'éther est décanté de la masse visqueuse. Celle-ci est hydrolysée, puis extraite à l'éther. Cette phase étherée séchée sur  $MgSO_4$ , est jointe à la précédente. On chasse le solvant et le résidu est dissout dans du pentane anhydre et mis au congélateur. On obtient 2.1 g de cyanhydrine **9a** (0.015 mole). Rdt: 30%.

**Epoxyde 3 trans**. On utilise la même méthode en prenant quatre équivalents de HF pour un équivalent d'époxyde et  $BF_3 \cdot Et_2O$ . A partir de 16.5 g d'époxyde (0.092 mole) on obtient 9.1 g de cyanhydrine **8e** (0.045 mole). Rdt: 50%. Analyse d'un mélange  $C_{11}H_{16}ONF$  (Calc: C, 66.35; H, 9.04; N, 7.03; F, 9.53. Tr: C, 65.78; H, 9.06; N, 7.59; F, 7.87%).

#### Fluoro-2 t-butyl-4 cyclohexanone *cis* et *trans*

**Cétone cis 1e**. 2.3 g de cyanhydrine **8e** (0.0115 mole) sont agités avec 11.6 ml N  $AgNO_3$  (0.0115 mole) et 8.9 ml d'ammoniaque à 22° Baumé. On laisse le mélange en contact pendant six heures, on filtre le précipité de cyanure d'argent, on extrait la phase aqueuse à l'éther. La phase étherée est séchée sur  $MgSO_4$  et le solvant évaporé. On récupère 1.3 g de cétone fluorée *cis* **1e** (0.007 mole) purifiée par distillation ou recrystallisation dans du pentane anhydre à  $-20^\circ$ . Rdt: 65%.  $F$ : 40°C.  $E_{b_{0.6}}$  mm: 80°. IR:  $\nu_{C=O}$ : 1745  $cm^{-1}$  ( $\Delta\nu_{C=O} = +25$   $cm^{-1}$ ). Analyse  $C_{10}H_{17}FO$  (Calc: C, 69.73; H, 9.95; F, 11.03. Tr: C, 69.66; H, 9.78; F, 10.85%).

**Cétone trans 1a**. On utilise la même méthode en prenant un équivalent de N  $AgNO_3$  et d'ammoniaque à 22° Baumé pour un équivalent de cyanhydrine. Le solvant évaporé, l'hydrate de la cétone cristallise. Celui-ci est décomposé par distillation de la cétone sous vide poussé. A partir de 2 g de cyanhydrine **9a** on obtient 1 g de cétone **1a**. Rdt: 60%. On conserve sous azote sec.  $E_{b_{0.7}}$ : 50°. IR:  $\nu_{C=O}$ : 1735  $cm^{-1}$  ( $\Delta\nu_{C=O}$ : +15  $cm^{-1}$ ). Analyse  $C_{10}H_{17}OF$  (Calc: C, 69.73; H, 9.95; F, 11.03. Tr: C, 70.05; H, 9.70; F, 10.80%).

#### Fluoro-2 cyclohexanone **10**.<sup>4</sup>

#### Discussion sur le choix de la largeur du massif en RMN à différentes hauteurs

La largeur d'un massif est définie par la somme des constantes de couplages. Elle

\* Analyse médiocre en raison de l'instabilité du produit ( $-HCN$ ) et des imprécisions d'analyse sur F. Les produits **3 cis** et **3 trans** sont spectroscopiquement purs (IR, RMN) quand ils sont frais.

sera donc représentée par la distance entre les pics extrêmes quelle que soit la hauteur relative des pics.

En considérant la partie  $X_3$  d'un spectre  $A_2X_3$  (éther par exemple) la somme des constantes de couplages,  $2 J_{AX}$ , est représentée par la distance entre les pics extrêmes du triplet (où les raies ont une intensité 1:2:1). La largeur du massif est donc ici prise à mi hauteur. Si on considère la partie  $A_2$  de ce spectre, il s'agit d'un quadruplet (1;3;3;1) et la somme des constantes de couplage,  $3 J_{AX}$ , s'obtient entre les pics extrêmes c'est à dire au tiers de la hauteur du massif et non plus à mi hauteur. Dans un spectre ABX, la distance entre les deux pics extrêmes de la partie X représente la somme  $J_{AX} + J_{BX}$ . S'il existe des couplages à longue distance, la distance entre les deux raies extrêmes représentera la somme des couplages quelle que soit l'intensité relative de ces raies.

La largeur d'un massif ne peut être donc prise à hauteur fixe (par exemple mi hauteur). La nature du massif détermine la hauteur où cette valeur doit être prise. Le problème du choix de cette hauteur a déjà été discuté.<sup>20</sup>

Expérimentalement pour toutes solutions de **1e**, **1a** et **10** en RMN de H et pour **1a** en RMN de F, on observe une multiplicité des massifs, et on peut donc en déduire la largeur de ces massifs.

Mais en RMN de F aucune structure fine n'est apparente pour les spectres de **1e** et **10** dans  $CCl_4$  et  $C_6H_{12}$ .

Dans le benzène, **1e** présente en RMN de F deux quadruplets (distant de 50 Hz) dont les bandes sont d'intensités relatives 2:3:3:1 avec une largeur de 64 Hz entre les pics extrêmes. Cette valeur est identique à la largeur à mi hauteur de **1e** dans  $C_6H_{12}$  et  $CCl_4$  où aucune multiplicité n'apparaît.

De façon générale on prendra donc en RMN de F pour **10** en solution dans  $CCl_4$  et  $C_6H_{12}$  les largeurs à mi hauteur et pour toute solution en RMN de H la distance entre raies extrêmes.

#### RÉFÉRENCES

- <sup>1</sup> N. L. Allinger et H. M. Blatter, *J. Org. Chem.* **27**, 1523 (1962)
- <sup>2</sup> P. Moreau, A. Casadevall et E. Casadevall, *Bull. Soc. chim. Fr.*, 2013 (1969)
- <sup>3</sup> Yuh Hsu Pan et J. B. Stothers, *Canad. J. Chem.* **45**, 2943 (1967)
- <sup>4</sup> J. Cantacuzène et D. Ricard, *Bull. Soc. chim. Fr.*, 1587 (1967)
- <sup>5</sup> J. Cantacuzène et D. Ricard, *Ibid.* 3632 (1969)
- <sup>6</sup> J. Cantacuzène, M. Atlani et J. Anibit, *Tetrahedron Letters*, 2335 (1968)
- <sup>7</sup> J. Cantacuzène et D. Ricard, *Bull. Soc. chim. Fr.*, 628 (1969)
- <sup>8</sup> E. L. Eliel, *Stereochemistry of carbon compounds*, p. 186, McGraw Hill (1962)
- <sup>8</sup> N. L. Allinger et J. Allinger, *J. Am. Chem. Soc.* **80**, 5476 (1958)
- <sup>10</sup> G. Stork, W. S. Worrall et J. J. Pappas, *Ibid.* **82**, 4315 (1960)
- <sup>11</sup> A. Nickon, *Ibid.* **79**, 243 (1957)
- <sup>12</sup> N. A. Lebell et R. F. Ccaja, *J. Org. Chem.* **26**, 4768 (1961)
- <sup>13</sup> L. Mion, A. Casadevall et E. Casadevall, *Bull. Soc. chim. Fr.*, 2950 (1968)
- <sup>14</sup> A. Casadevall, E. Casadevall et M. Mion, *Ibid.* 4498 (1968)
- <sup>15</sup> N. S. Bhacca et D. H. Williams, *Applications of NMR Spectroscopy in organic chemistry*, p. 49, Holden Day
- <sup>16</sup> K. L. Williamson, Yuan Fang Li Hsu, F. H. Hall, S. Swager et M. S. Coulter, *J. Am. Chem. Soc.* **90**, 6717 (1968)
- <sup>17</sup> C. Djerassi et J. Gutzwiller, *Ibid.* **88**, 4357 (1966)
- <sup>18</sup> H. J. Ringold, M. Gut, M. Hayano et A. Turner, *Tetrahedron Letters*, 835 (1962)

- <sup>19</sup> F. J. Schmitz et W. S. Johnson, *Ibid.* 647 (1962)
- <sup>20</sup> H. Booth, *Tetrahedron* **20**, 2211 (1964)
- <sup>21</sup> S. Wolfe et J. R. Campbell, *Chem. Commun.*, 872 (1967)
- <sup>22</sup> J. Seyden-Penne, *Bull. Soc. chim. Fr.*, 3871 (1968)