

Received: October 20, 1981

SYNTHÈSE DE F-ALKYL-2 CHROMONES ET MISE EN ÉVIDENCE DE LEURS INTERMÉDIAIRES RÉACTIONNELS.

V. BAYER, R.E. PASTOR et A.R. CAMBON.

Laboratoire de Chimie Organique du Fluor,
Institut de Mathématiques et Sciences Physiques, Parc Valrose,
06 034 Nice Cedex (France).

SUMMARY

The Claisen condensation of some ethyl F-alkanoates (with $-CF_3$, $-C_3F_7$, $-C_5F_{11}$ and $-C_7F_{15}$ groups) and 4,6-dimethyl 2-hydroxy acetophenone leads, by a good-yielding two-step reaction to 2-F-alkyl chromones.

Cyclic intermediates have been isolated and identified by spectrometric studies as hydroxy chromanones.

RESUME

La condensation de Claisen de F-alcanoates d'éthyle ($R_F = CF_3$, C_3F_7 , C_5F_{11} et C_7F_{15}) sur la diméthyl-4,6 hydroxy-2 acétophénone conduit aux F-alkyl-2 chromones correspondantes avec de bons rendements.

La première étape permet d'isoler un intermédiaire de synthèse pour lequel l'équilibre tautomérique est totalement déplacé vers le dérivé cyclisé. Les spectrométries I.R. et de R.M.N. lui confèrent la structure d'une hydroxychromanone.

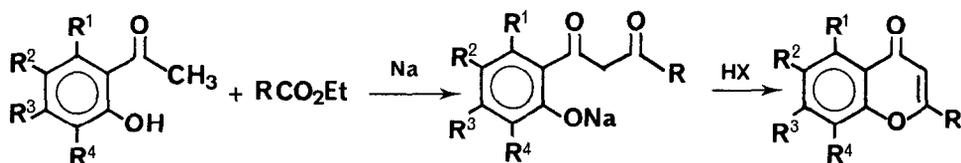
INTRODUCTION

Dans un travail précédent [1], nous avons mentionné la formation de F-propyl-2 diméthyl-5,7 chromone lors de la condensation du dihydryl-2,2 oxo-3 F-hexanoate d'éthyle sur le xylénol-1,3,5 en présence d'acide sulfurique. Ce composé, résultat inattendu dû à une réaction de Simonis, nous a conduits à envisager une synthèse spécifique de F-alkyl-2 chromones.

Ce type de composé n'a fait l'objet que de peu de travaux et seules quelques *F*-méthyl-2 chromones sont décrites dans la littérature [2-8].

MÉTHODE DE SYNTHÈSE

La condensation de type Claisen des *o*-hydroxy (alkoxy) acétophénones sur les esters conduit à des β -dicétones susceptibles d'être cyclisées en chromones substituées en position 2.



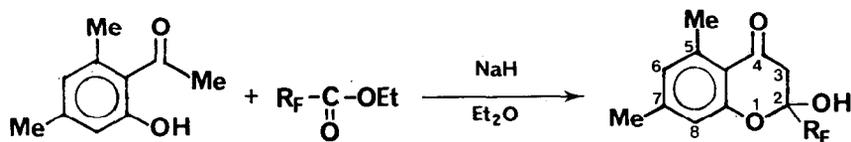
En série hydrocarbonée, cette méthode a été appliquée à un grand nombre d'esters et d'acétophénones diversement substitués [9-13]. La cyclodéshydratation s'effectue généralement par l'action d'un acide minéral (HCl , HBr , H_2SO_4 , etc.) ou par l'acétate de sodium dans l'acide acétique.

Nous avons décidé d'adapter cette méthode à la synthèse des *F*-alkyl-2 chromones.

PRÉPARATION DES *F*-ALKYL HYDROXYCHROMANNONES

Nous avons choisi des conditions opératoires voisines de celles que nous avons adoptées lors de préparations antérieures de *F*-alkyl β -dicétones et β -cétosters [1, 14].

La condensation de Claisen des *F*-alcanoates d'éthyle sur la diméthyl-4,6 hydroxy-2 acétophénone a été donc réalisée en présence d'hydrure de sodium dans l'éther sec. Nous avons obtenu, dans chaque cas, la *F*-alkyl-2 diméthyl-5,7 hydroxy-2 chromannone-4 correspondante (I).



I, $R_F = \text{CF}_3$ (a), C_3F_7 (b),
 C_5F_{11} (c), C_7F_{15} (d)

Les résultats sont rassemblés dans le Tableau I.

TABLEAU I

F-Alkyl-2 diméthyl-5,7 hydroxy-2 chromannones-4.

COMPOSE	RDT %	F °C	ANALYSE ELEMENTAIRE (C H F) %	
			calculée	trouvée
I a	62	135	55,4 4,23 21,9	55,6 4,18 21,8
I b*	56	128	46,7 3,06 36,9	46,9 3,12 36,7
I c*	67	143	41,7 2,39 45,4	41,4 2,42 45,7
I d*	75	148	38,6 1,96 50,9	38,9 1,92 50,5

Les composés nouveaux sont indiqués par un astérisque (*).

Identification spectrométrique

La structure de ces composés a été établie sur la base des spectrométries d'I.R. et de R.M.N.

1. Infra-rouge

Ces composés présentent des spectres très significatifs en raison des trois points caractéristiques suivants :

- présence d'une forte bande d'absorption $\nu(\text{OH})$ à 3300 cm^{-1}
- absence de bande $\nu(\text{C}=\text{C})$ éthylénique, normalement située vers 1650 cm^{-1} ;
- unicité de la bande $\nu(\text{C}=\text{O})$ de forte intensité à 1670 cm^{-1} .

2. Résonance magnétique nucléaire

La R.M.N. du proton permet de caractériser sans ambiguïté les composés.

La nature cyclique est confirmée par la présence des signaux correspondant au groupement méthylénique en position 3. L'environnement asymétrique du C^2 entraîne l'inéquivalence des protons portés par le C^3 dont le signal apparaît sous la forme d'un système AB caractéristique avec une constante de couplage de l'ordre de 16 Hz.

Les signaux attribués aux groupements méthyles sont bien distincts : celui situé à champ le plus élevé revient au méthyle en 5, proche du carbonyle.

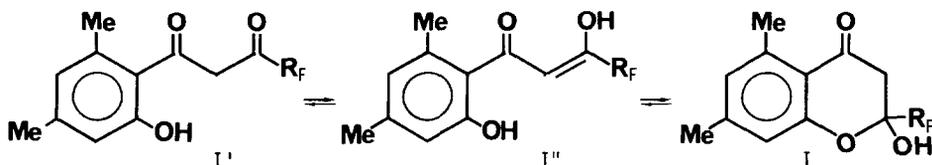
Le signal correspondant au proton hydroxylique apparaît vers 7,5 ppm et s'efface totalement par addition d'une faible quantité d'acide trifluoroacétique.

Les valeurs obtenues en spectrométries I.R et de R.M.N. se trouvent rassemblées dans le Tableau II.

Discussion

La spectrométrie de R.M.N. est particulièrement instructive dans la mesure où aucun des spectres ne dénote l'existence d'un équilibre tautomère entre les structures β -dicétonique (I'), β -cétolénolique (I'') et hydroxychromannone cyclique (I), tel qu'il a pu être observé en série hydrocarbonée [12, 13].

Seule la forme hydroxy-2 chromannone-4 est décelable pour ces composés substitués par une chaîne *F*-alkyle en position 2*.



* WHALLEY [2], sur des critères de réactivité, attribuait au composé Ia une structure β -cétolénolique I''a.

Cette observation est à relier à celles que nous avons déjà pu effectuer lors de la synthèse de *F*-alkyl-5 hydroxy-5 pyrazolines [14] et de *F*-alkyl-5 hydroxy-5 isoxazolines [15, 16]. Une fois de plus, le rôle déterminant joué par un substituant *F*-alkyle en faveur d'un déplacement total d'équilibre vers un dérivé cyclisé est ainsi mis en évidence.

TABLEAU II

Caractéristiques de spectrométrie infra-rouge et de résonance magnétique nucléaire du proton dans les *F*-alkyl-2 diméthyl-5,7 hydroxy-2 chromanones-4.

COMP.	I.R.				R.M.N. - ¹ H					
	$\nu_{\text{O-H}}$	$\nu_{\text{C=O}}$	$\nu_{\text{C=C}}$	$\nu_{\text{C-F}}$	Me ⁵	Me ⁷	H ³ _a	H ³ _b	H ^{6,8} *	OH
Ia	3300	1670	1615	1250-1100	2,69	2,45	2,95	3,39	6,87	7,45
Ib	3270	1670	1620	1300-1100	2,67	2,47	2,95	3,44	6,87	7,54
Ic	3350	1665	1620	1300-1100	2,70	2,45	3,06	3,50	6,77	7,44
Id	3350	1660	1615	1300-1100	2,70	2,47	3,04	3,47	6,50	7,40

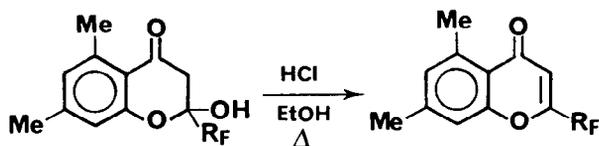
I.R. : En cm^{-1} ; pastilles de KBr ; concentration pondérale $\approx 1\%$.

R.M.N. : En ppm (δ) par rapport au TMS en référence interne ; solvant : acétone-D₆ ; concentration $\approx 0,5\text{ M}$; $^2\text{J}(\text{H}^3_{\text{a}}-\text{H}^3_{\text{b}}) \approx 16\text{ Hz}$.

* Les protons H⁶ et H⁸ résonnent ensemble sous forme d'un fin singulet.

PRÉPARATION DES *F*-ALKYL CHROMONES

Les *F*-alkyl-2 hydroxy-2 chromanones-4 sont facilement déshydratées par l'acide chlorhydrique en milieu éthanolique, pour conduire aux chromones correspondantes (II).



II , R_F = CF₃ (a), C₃F₇ (b),
C₅F₁₁ (c), C₇F₁₅ (d)

Le Tableau III rassemble les résultats obtenus et les caractéristiques de ces composés.

TABLEAU III

F-Alkyl-2 diméthyl-5,7 chromones.

COMPOSE	RDT %	F °C	SUB °C/mm	ANALYSE ELEMENTAIRE (C H F) %	
				calculée	trouvée
II a	89 (55)	98	80/1,5	59,5 3,72 23,6	59,7 3,70 23,4
II b *	87 (48)	95	60/0,2	49,1 2,63 38,9	49,4 2,66 38,6
II c *	91 (61)	105	80/2,0	43,4 2,04 47,3	43,1 2,06 47,5
II d *	90 (67)	131	110/0,5	39,9 1,66 52,6	39,4 1,68 52,8

Le rendement total, calculé à partir des esters R_FCO_2Et , est exprimé entre parenthèses.

Les composés nouveaux sont indiqués par un astérisque (*).

Identification spectrométrique

Les études spectrométriques d'I.R. et de R.M.N. nous ont permis d'identifier la structure des composés.

1. Infra-rouge

Dans les chromones, le système γ -pyronique se caractérise par deux principales zones d'absorption [17-20] :

- la première, située entre 1660 et 1650 cm^{-1} , correspond à la vibration $\nu(C=O)$ du carbonyle conjugué ;

- la seconde, située entre 1650 et 1600 cm^{-1} d'une part et 1590 à 1560 cm^{-1} d'autre part, est due aux vibrations d'élongation $\nu(C=C)$ éthyléniques.

La très grande similitude offerte par les spectres des quatre composés reflète le peu d'influence exercé par la variation de longueur dans la chaîne *F*-alkyle en position 2. Cette influence se manifeste uniquement par un déplacement bathochrome de la vibration $\nu(C=O)$ vers 1670-1665 cm^{-1} et un effet hypsochrome sur la vibration $\nu(C=C)$ vers 1645-1615 cm^{-1} .

Les chaînes *F*-alkyles se caractérisent par une absorption intense entre 1300 et 1100 cm^{-1} .

2. Résonance magnétique nucléaire du proton ^1H

Les spectres de R.M.N.- ^1H confirment la structure des chromones (Tableau IV). Les deux groupements méthyles en 5 et 7 donnent respectivement naissance à des signaux situés à 2,8 ppm et 2,6 ppm. Le proton éthylénique H^3 résonne sous forme d'un singulet vers 6,8 ppm et son déplacement chimique ne semble guère affecté par la variation de la chaîne *F*-alkyle. On peut noter, pour ce proton, une absence (ou faible intensité) de couplage avec les fluors α de la chaîne *F*-alkyle. Enfin, vers 7,2 et 7,4 ppm apparaissent les signaux relatifs aux deux protons du noyau benzénique.

3. Résonance magnétique nucléaire du fluor ^{19}F

Les résultats de R.M.N.- ^{19}F permettent de confirmer à leur tour la présence et la nature de la substitution *F*-alkyle (Tableau IV).

TABLEAU IV

Déplacements chimiques dans les *F*-alkyl-2 diméthyl-5,7 chromones.

COMP	^1H ^a					^{19}F ^b				
	Me ⁵	Me ⁷	H ^{3 c}	H ^{6 d}	H ^{8 d}	CF ₂ ^{α}	CF ₂ ^{β}	CF ₂ ^{γ}	CF ₂ ^{ω}	CF ₃
IIa	2,77	2,57	6,74	7,20	7,37	—	—	—	—	-71,5 ^c
IIb	2,84	2,57	6,84	7,24	7,40	-118,1	—	—	-125,1	-80,1
IIc	2,85	2,59	6,79	7,25	7,40	-118,8	-120,5	-123,6	-126,0	-79,9
IId	2,88	2,58	6,83	7,25	7,38	-118,1	-120,0	-124,5 ^e	-126,0	-80,3

^a Valeurs de δ en ppm par rapport au TMS (r.i.) ; solvant acétone-D₆ ; concentration \approx 0,5 M.

^b Valeurs de δ en ppm par rapport au CCl₃F (r.i.).

^c $J(\text{H}^3\text{-F}^\alpha) < 0,3$ Hz.

^d $J(\text{H}^6\text{-H}^8) \approx 1$ Hz.

^e Massif correspondant à 8 F.

PARTIE EXPÉRIMENTALE

Les spectres d'absorption I.R. ont été réalisés en pastille de KBr (conc. pond. 1 %) et enregistrés sur spectromètre Perkin-Elmer 577.

Les spectres R.M.N. ont été réalisés en solution dans l'acétone-D₆ et enregistrés sur spectromètre Bruker WM H 90, avec des fenêtres spectrales respectives de 1200 Hz et 12000 Hz pour les noyaux ¹H et ¹⁹F.

Les points de fusion non corrigés ont été déterminés à l'aide d'un appareil Tottoli et la pureté des produits a été contrôlée par chromatographie sur couche mince de silice (Merck 60 F 254, 250 μ), solvant acétone, éluant toluène - acétate d'éthyle - acide acétique (5:4:1), révélation à l'iode.

Mode opératoire généralPréparation des F-alkyl-2 diméthyl-5,7 hydroxy-2 chromannones-4 (I).

Dans un ballon rodé de 100 ml, équipé d'un réfrigérant et d'une ampoule à brome à pression compensée, le tout maintenu sous atmosphère d'azote sec, on introduit 25 mM d'hydrure de sodium en suspension dans la paraffine (*i.e.* 0,6 g de NaH pur). Le ballon est maintenu à 0 °C par un bain de glace.

L'hydrure est alors recouvert par 15 ml environ d'éther rigoureusement anhydre. On introduit, goutte-à-goutte, 10 mM d'ester éthylique de F-acide préalablement séché sur hydrure de calcium. Après avoir retiré le bain de glace, on introduit, selon un goutte-à-goutte très lent, une solution de 10 mM de diméthyl-4,6 hydroxy-2 acétophénone (1,64 g) dans 10 ml d'éther anhydre. L'addition terminée, le mélange réactionnel est chauffé au reflux pendant 2 h, puis maintenu sous agitation à température ambiante pendant une nuit.

Il est alors acidifié par 50 ml d'acide sulfurique à 10 % avec bain de glace. La phase étherée est recueillie par décantation et la phase aqueuse est extraite plusieurs fois à l'éther. Les phases étherées rassemblées sont lavées à l'eau distillée jusqu'à pH 6-7, puis l'éther est chassé sous pression réduite. Le produit brut de réaction est recristallisé deux fois dans le tétrachlorure de carbone.

Préparation des F-alkyl-2 diméthyl-5,7 chromones. (II).

L'hydroxychromanone précédemment obtenue est reprise dans 20 ml d'éthanol absolu, additionnée de 1 ml d'acide chlorhydrique concentré et le mélange est chauffé au reflux pendant 15 mn.

Après retour à température ambiante, la solution est concentrée par évaporation sous pression réduite de l'alcool et diluée par addition de 20 ml d'eau glacée. Le précipité formé est essoré sur Büchner, rincé plusieurs fois à l'eau glacée et recristallisé dans l'éthanol aqueux. Le produit est ensuite séché sous vide (dessiccateur Brahm-Wetzel), puis purifié par sublimation sous pression réduite.

REMERCIEMENTS

Nous remercions la Société P.C.U.K. qui nous a aimablement fourni les F-acides carboxyliques précurseurs des F-esters de départ.

RÉFÉRENCES

- 1 V. BAYER, R.E. PASTOR et A. CAMBON, *J. Fluorine Chem.* en publication.
- 2 W.B. WHALLEY, *J. Chem. Soc.* 1951, 3235.
- 3 V.P. KHILYA, L.G. GRISHKO et T.N. SOKOLOVA, *Khim. Geterotsikl Soedin* 12, 1593 (1975).
- 4 V.P. KHILYA, L.G. GRISHKO, I. SHEVSHENKO, L.I. BARVINOK, V.A. DIMOVICH et V. SZABO, *Khim. Geterotsikl Soedin* 9, 1202 (1973).
- 5 V.P. KHILYA, J.P. KUPCHEVSKAYA, A.I. SALIKHOVA, L.G. GRISHKO, F.S. BABICHEV et L.G. KIRILLOVA, *Khim. Geterotsikl Soedin* 9, 1180 (1977).
- 6 N.V. GORBULENKO, G.M. GOLUBISHINA, I.P. KUPCHEVSKAYA et V.P. KHILYA, *Dopov. Akad. Nauk Ukr. R.S.R., Ser B : Geol, Khim. Biol. Nauk* 7, 621 (1978).
- 7 S. DILLI et K. ROBARDS, *Aust. J. Chem.* 31(8), 1833 (1978).
- 8 V. SZABO et K. SZUGA, *Acta Chim. Acad. Sci. Hung.* 97(4), 451 (1978).
- 9 L.L. WOODS et J. STERLING, *J. Org. Chem.* 29, 502 (1964).
- 10 R. MOZINGO, H. ADKINS et R.J. GANDER, "*Organic Syntheses*" *Coll. Vol.3*, Wiley, N.-Y., 1967, p. 387.
- 11 V.K. AHLUWALIA et S. SUNITA, *Indian J. Chem.* 15B, 240 (1977).
- 12 V.K. AHLUWALIA et D. KUMAR, *Indian J. Chem.* 15B, 514 (1977).
- 13 V.K. AHLUWALIA, D. KUMAR et M.C. GUPTA, *Indian J. Chem.* 16B, 216 (1978).
- 14 J.L. PEGLION, R.E PASTOR et A.R. CAMBON, *Bull. Soc. Chim. France, II*, 5-6, 309 (1980).
- 15 C. MASSYN, R. PASTOR et A. CAMBON, *Bull. Soc. Chim. France* 5-6, 975 (1973).
- 16 C. MASSYN et A. CAMBON, *J. Fluorine Chem.* 5, 67 (1975).
- 17 R.D.H. MURRAY et P.H. McCABE, *Tetrahedron* 25, 5819 (1969).
- 18 R.D.H. MURRAY, P.H. McCABE et T.C. HOGG, *Tetrahedron* 25, 5839 (1969).
- 19 H.A.B. LINKE, *Spectrochim. Acta* 25A, 1067 (1969).
- 20 A.R. KATRITZKY, "*Physical Methods in Heterocyclic Chemistry*" *Vol.4*, Academic Press, N.-Y. et Londres, 1971, p. 352.