

Received: October 14, 1983; accepted: January 18, 1984

CYCLOADDITIONS DIPOLAIRES 1,3 SUR LES F-ALKYL SULFONES α - β
INSATUREES

E.ABAD, J.FAYN, B.BERTAINA et A.CAMBON

Laboratoire de Chimie Organique du Fluor, U.E.R.-I.M.S.P.,
Université de Nice, Parc Valrose F-06034 Nice-Cédex (France)

SUMMARY

Cycloadditions of diazomethane and N-methyl nitrene with α , β -unsaturated F-hexyl sulfones substituted on C $_{\beta}$ by an aromatic group were investigated. Compounds obtained depend on the nature of the aromatic group, and a mechanism is proposed for their formation.

SOMMAIRE

Les réactions de cycloaddition du diazométhane et de la N-méthyl nitrene sur les F-hexyl sulfones α - β insaturées portant un groupement aromatique en β sont décrites. Les produits obtenus varient selon la nature du substituant aromatique. Leur mécanisme de formation est discuté.

INTRODUCTION

Dans le cadre de l'étude de la réactivité des F-alkyl sulfones α , β insaturées substituées par un groupement aromatique en β [1], nous nous sommes intéressés aux réactions de cycloaddition dipolaire-1,3. Nous avons sélectionné deux types de dipôles : le diazométhane et les nitrenes (N-méthyl nitrene et C-phényl N-phényl nitrene), afin d'atteindre deux séries homologues d'hétérocycles à deux hétéroatomes identiques (N,N) ou différents (N,O) : les pyrazolines et les isoxazolidines.

ETAT DE LA QUESTION

Si l'addition du diazométhane aux doubles liaisons activées par un groupement électroattracteur est une voie d'accès aux pyrazolines bien connue, son utilisation sur des sulfones α, β insaturés a été peu étudiée :

- PARHAM [2], par addition de diazométhane sur les vinylsulfones, obtient deux types de pyrazolines :

. Un produit attendu où l'atome de carbone du CH_2N_2 est lié au carbone β de la vinylsulfone.

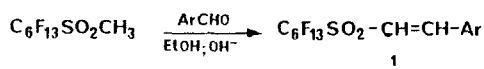
. Un produit inattendu où l'atome de carbone du CH_2N_2 est lié au carbone en α de la vinylsulfone.

- HELDER [3] à partir des divinylsulfones et de la phénylvinylsulfone, obtient une Δ_1 ou Δ_2 pyrazoline, suivant les conditions expérimentales.

Dans le domaine des produits fluorés, seule l'addition sur des aryl-2 F-alkyl sulfonyl-1 éthyne a été rapportée [4]. Elle conduit au pyrazole N-méthylé ou non méthylé selon les conditions opératoires. L'addition des nitrones sur les dipolarophiles est un sujet qui a été largement traité [5], principalement dans le but de déterminer la stéréochimie. Cependant on trouve peu d'exemples d'additions sur des vinylsulfones [6 - 10] et aucun à notre connaissance sur des F-alkyl sulfones α, β insaturés.

RESULTATS

Les F-alkyl sulfones α, β insaturés utilisés sont préparés à partir des F-hexyl méthyl sulfones [11]:

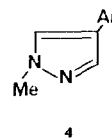
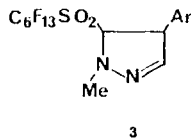
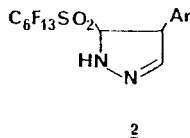


L'aromatique choisi peut être soit un hétérocycle (thiényl ou furyl), soit un homocycle (p.méthoxy benzène). *

* Nous aurions souhaité opérer avec un phényle non substitué, mais dans ce cas nous n'avons pas été en mesure de préparer la sulfone α, β insaturée, seul le composé cyclopropanique a été obtenu [12].

1 Addition du diazométhane

Dans le cas où Ar est un hétérocycle, on obtient un mélange sensiblement équimoléculaire de pyrazoline 3 et de pyrazole non fluoré 4.



Dans le cas où Ar est un homocycle, on obtient, dans les mêmes conditions, un mélange de deux pyrazolines méthylées 3 ou non méthylées 2 sur l'atome d'azote en 1; le produit dominant est toujours 2 (Cf. Tableau I):

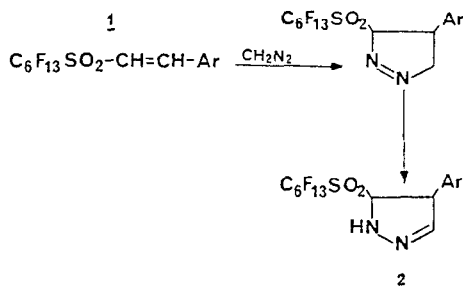
TABLEAU I

Ar	symbole Ar	alcool ne	produits
	a	<u>1a</u>	<u>3a</u> + <u>4a</u> 49% 51%
	b	<u>1b</u>	<u>3b</u> + <u>4b</u> 60% 40%
	c	<u>1c</u>	<u>2c</u> + <u>3c</u> 85% 15%

Ces résultats peuvent s'expliquer par un mécanisme en trois étapes :

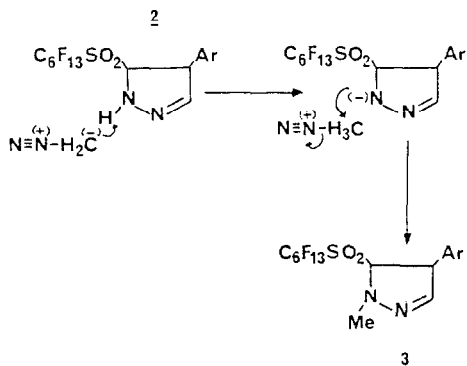
1ère étape

Addition du CH_2N_2 sur la double liaison : elle aboutit à une Δ_2 pyrazoline 1 :

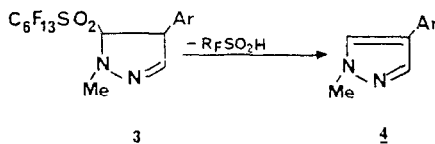


2ème étape

Réaction de méthylation de la fonction NH par une seconde molécule de CH_2N_2 .

3ème étape

Réaction d'élimination du groupement $\text{C}_6\text{F}_{13}\text{SO}_2$.



Lorsque Ar est un hétérocycle, la réaction de méthylation se fait bien. Lorsque Ar est un homocycle, elle est plus difficile et la perte de $\text{C}_6\text{F}_{13}\text{SO}_2\text{H}$ n'est pas observée.

La réaction d'élimination de la 3ème étape nécessite une étude plus approfondie.

Le diazométhane est ajouté sur la F-hexyl sulfone α, β insaturée à 0°C et le mélange réactionnel est maintenu à température ambiante (20°C) pendant une heure. La chromatographie sur plaque montre que l'élimination a lieu avant que le mélange ne passe sur la colonne. Habituellement, une réaction d'élimination peut se faire soit par voie thermique, soit en milieu acide, soit en milieu basique.

Dans nos manipulations, nous n'avons utilisé ni acide, ni base*. Avec les mêmes conditions expérimentales, à partir d'une

* Nous aurions pu supposer que des traces de KOH restant dans la solution de diazométhane seraient en mesure d'induire la réaction d'élimination. La N-méthyl Δ_2 pyrazoline mise en milieu basique, même concentré, pendant 12 heures, ne présente pas d'élimination de $\text{C}_6\text{F}_{13}\text{SO}_2\text{H}$.

2 Addition de nitrones

L'action de la N-méthyl nitrone sur les F-hexyl sulfones α, β insaturées conduit à un seul produit d'addition : l'isoxazolidine avec le groupement $C_6F_{13}SO_2$ en 5.

Les rendements sont assez faibles (Cf. Tableau III).

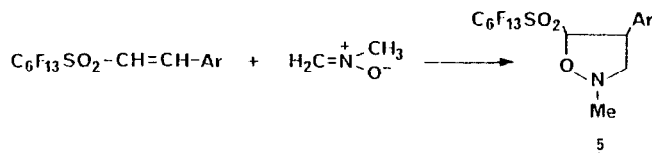





TABLEAU III

Ar	symbole Ar	alcène	produits	Rdt%
	a	1a	5a	25
	b	1b	5b	22
	c	1c	5c	30

Aucune réaction d'élimination n'a pu être observée quelles que soient les conditions utilisées.

La C-phényl N-phényl nitrone ne réagit pas; l'alcène est récupéré.

Les composés nouveaux (2 à 5), ont été identifiés par la spectrométrie de masse et l'analyse élémentaire jointes aux méthodes spectroscopiques habituelles (RMN 1H et ^{19}F , IR) * (Cf. partie expérimentale).

* Les spectres I.R. ont été enregistrés sur un appareil LEITZ-WETZLAR III G (solvant $CCl_4, CHCl_3$); les spectres RMN 1H et ^{19}F sur un appareil BRUKER à transformée de Fourier : 90MHz pour 1H et 84,67MHz pour ^{19}F (solvant $CDCl_3$ avec respectivement TMS et CCl_3F pour références internes).

Les spectres de masse ont été effectués sur un appareil NERMAG RIBER R 10-10 Quadrupole (ionisation chimique avec NH_3).

PARTIE EXPERIMENTALE

1 Addition du diazométhane

Le diazométhane a été préparé par action de la potasse sur la N-nitrométhylurée {13}. On obtient une solution jaune éthérée de diazométhane (4,2g de CH_2N_2 pour 150cc de solution). Le diazométhane utilisé en excès donne de meilleurs rendements et ne modifie pas les proportions des produits obtenus.

Mode opératoire général

Dans un ballon rodé de 100cc, équipé d'une ampoule à brome, d'un réfrigérant et d'une agitation mécanique, on place 0,004 mole de F-alkyl sulfone α, β insaturée que l'on dilue dans 15cc d'éther.

Le ballon est plongé dans un bain de glace.

25ml. d'une solution de diazométhane dans l'éther éthylique (correspondant à 0,7g de CH_2N_2) sont ajoutés lentement par l'ampoule à brome.

L'addition terminée, le mélange réactionnel est maintenu une heure sous agitation à température ambiante.

L'éther est chassé sous vide. Le résidu est soumis à une chromatographie sur plaque de silice (éluant CHCl_3). On obtient un mélange de deux produits solides qui sont séparés par chromatographie en phase liquide, support gel de silice (Merck 60F 254), éluant CHCl_3 .

* A partir de 1,97g d' α -thiényl-2 vinyl F-hexyl sulfone (1a) et 0,7g de CH_2N_2 , on obtient 1,38g ($R^t = 97,5\%$) d'un mélange constitué de 49% de 3a ($F=64^\circ\text{C}$) et 51% de 4a ($F=54^\circ\text{C}$).

3a : Méthyl-1 α -thiényl-4 F-hexyl sulfonyl-5 Δ_2 pyrazoline

Analyse élémentaire* : C% = 30,80 (30,68); H% = 1,58 (1,64);
F% = 44,94 (45,04); N% = 5,10 (5,10); S% = 11,62
(11,70)

* Analyse élémentaire : valeur trouvée (valeur calculée).

460

IR (cm^{-1}) : $\nu_{\text{C-H}}=2940$ à 2860 ; $\nu_{\text{C=C}_{\text{Ar}}}=1465$; $\nu_{\text{SO}_2}=1300$;
 $\nu_{\text{C-F}}=1230$ à 1100

RMN ^1H (δ_{ppm}) : α -thiényl = 7,1(m);

	$\delta_{\text{X}}=4,88$	$J_{\text{AX}}=7,9\text{Hz}$
$\text{H}_3+\text{H}_4+\text{H}_5$: syst. ABX	$\delta_{\text{B}}=4,18$	$J_{\text{BX}}=12,4\text{Hz}$
	$\delta_{\text{A}}=3,87$	$J_{\text{AB}}=11,6\text{Hz}$
N-Me = 3,35(s)		

RMN ^{19}F (δ_{ppm}) : $\text{CF}_3=-81,38$; $\text{CF}_{2\alpha}=-112,67$; $\text{CF}_{2\beta}=-120,53$;
 $\text{CF}_{2\gamma}=-122,26$ à $-123,27$; $\text{CF}_{2\delta}=-126,65$

4a : Méthyl-1 α -thiényl-4 pyrazole

Analyse élémentaire : C% = 58,62(58,56); H%=4,79(4,86); N%=19,65
(19,52)

IR (cm^{-1}) : $\nu_{\text{C-H}}=2910$; vibr. de val. du cycle=1580; vibr. du
noyau=1350; puls. du cycle=980

RMN ^1H (δ_{ppm}) : α -thiényl = 7,06; H_3 et $\text{H}_5=7,66$ et 7,52(2s);
N-Me=3,90(s)

* A partir de 1,90g d' α -furyl-2 vinyl F-hexyl sulfone 1b
et 0,7g de CH_2N_2 , on obtient 1,22g ($R^t.=80,5\%$) d'un mélange
constitué de 60% de 3b ($F=47^\circ\text{C}$) et 40% de 4b (liquide visqueux).

3b : Méthyl-1 α -furyl-4 F-hexyl sulfonyl-5 Δ_2 pyrazoline

Analyse élémentaire : C% = 31,69(31,60); H%=1,74(1,69); F%=46,28
(46,40); N%=5,20(5,26); S%=6,07(6,02)

IR (cm^{-1}) : $\nu_{\text{C-H}}=3000$ à 2850 ; $\nu_{\text{C=C}_{\text{Ar}}}=1465$; $\nu_{\text{SO}_2}=1360$; $\nu_{\text{C-F}}=1230$
à 1100

RMN ^1H (δ_{ppm}) : α -furyl=6,85	$\delta_{\text{X}}=4,76$	$J_{\text{AX}}=9,4\text{Hz}$
$\text{H}_3+\text{H}_4+\text{H}_5$: syst. ABX	$\delta_{\text{B}}=4,13$	$J_{\text{BX}}=12,4\text{Hz}$
	$\delta_{\text{A}}=3,95$	$J_{\text{AB}}=11,6\text{Hz}$
N-Me=3,36(s)		

RMN ^{19}F (δppm) : $\text{CF}_3 = -81,35$; $\text{CF}_{2\alpha} = -113,03$; $\text{CF}_{2\beta} = -120,60$;
 $\text{CF}_{2\gamma} = -122,33$ à $-123,27$; $\text{CF}_{2\delta} = -126,73$

4b : Méthyl-1 α -furyl-4 pyrazole

Analyse élémentaire : C% = 64,82(64,91); H% = 5,32(5,40); N% = 19,01
 (18,91)

IR (cm^{-1}) : $\nu_{\text{C-H}} = 2900$; vibr. de val. du cycle = 1620; vibr. du
 noyau = 1335; puls. du cycle = 1004

RMN ^1H (δppm) : α -furyl = 6,88; H_3 et $\text{H}_5 = 7,69$ et 7,58(2s); N-Me =
 3,91(s)

* A partir de 2,1g de p.anisyl-2 vinyl F-hexyl sulfone 1c
 et 0,7g de CH_2N_2 , on obtient 1,69g ($R^t = 74\%$) d'un mélange cons-
 titué de 85% de 2c (F=154°C) et 15% de 3c (F=85°C).

2c : p.anisyl-4 F-hexyl sulfonyl-5 Δ_2 pyrazoline

Analyse élémentaire : C% = 34,28(34,43); H% = 1,89(1,97);
 F% = 44,39(44,24); N% = 4,89(5,01); S% = 5,79
 (5,74)

IR (cm^{-1}) : $\nu_{\text{C-H}} = 3000$ à 2800; $\nu_{\text{C=C}_{\text{Ar}}} = 1600$; $\nu_{\text{SO}_2} = 1360$;
 $\nu_{\text{C-F}} = 1230$ à 1100; $\nu_{\text{N-H}} = 3380$
 ϕ : 7,00

RMN ^1H (δppm): p. anisyl :
 OMe : 3,80(s)

$\text{H}_3 + \text{H}_4 + \text{H}_5 = 4,27$ (m)

NH = 4,43(s)

RMN ^{19}F (δppm): $\text{CF}_3 = -81,31$; $\text{CF}_{2\alpha} = -112,45$; $\text{CF}_{2\beta} = -120,60$;
 $\text{CF}_{2\gamma} = -122,11$ à $-123,34$; $\text{CF}_{2\delta} = -126,65$

3c : Méthyl-1 p.anisyl F-hex 1 sulfonyl-5 Δ₂ pyrazoline

Analyse élémentaire : C%=35,57(35,69); H%=2,22(2,27); F%=43,22
(43,15); N%=4,79(4,89); S%=5,59(5,60)

IR (cm⁻¹): ν_{C-H}=2960 à 2800; ν_{C=C_{Ar}}=1600; ν_{SO₂}=1360; ν_{C-F}=1230
à 1100

RMN ¹H(δppm): P. anisyl : ∅ : 7,00
 OMe: 3,79(s)

	δ _X =4,49	J _{AX} =6,8Hz
H ₃ +H ₄ +H ₅ : syst. ABX	δ _B =4,15	J _{BX} =12,8Hz
	δ _A =3,76	J _{AB} =11,3Hz

N-Me=3,33(s)

RMN ¹⁹F(δppm): CF₃=-81,35; CF_{2α}=-112,60; CF_{2β}=-120,60;
CF_{2γ}=-122,33 à -123,34; CF_{2δ}=-126,73

2) Addition de la N-méthyl nitrone

Le dipôle est préparé in situ par action du chlorhydrate de méthyl hydroxylamine sur le formaldéhyde [14].

Mode opératoire général

Dans un ballon rûd  de 50ml, équipé d'une ampoule à brome, d'un réfrigérant et d'une agitation mécanique, on introduit successivement 10⁻³ mole de F-alkyl sulfone α,β insaturée, 10⁻³ mole d'acétate de sodium, 10⁻³ mole de formaldéhyde (solution aqueuse 37%) et 5ml d'éthanol.

On chauffe à 60 C et on additionne lentement 1,2x10⁻³ mole de chlorhydrate de m thylhydroxylamine en solution dans l'éthanol.

L'addition terminée, on laisse 72 heures à 60 C.

Après refroidissement, on ajoute 10ml. d'eau et on neutralise avec du carbonate de sodium.

Après extraction par l'acétate d'éthyle ou l'éther diéthylique, la phase organique est séchée sur sulfate de magnésium et évaporée. Le résidu est chromatographié sur colonne de silice (MERCK 60 F 254), avec du chloroforme comme éluant.

5a : Méthyl-2 α -thiényl-4 F-hexyl sulfonyl-5 isoxazolidine

Masse : La présence du fragment m/e 110 Th.-CH=CH₂ (8,4%) confirme la position en 5 du fragment F-alkyl sulfonyl.

Analyse élémentaire : C%=30,59(30,50); H%=1,86(1,83); F%=44,63(44,79); N%=2,60(2,54); S%=11,75(11,63)

IR(cm⁻¹) : ν_{C-H} =2900; ν_{SO_2} =1360; ν_{C-F} =1230 à 1100

RMN ¹H(δ ppm) : α -thiényl=7,2(m); H₅=5,86(d), J=5,3Hz; H₄=4,31(m); H₃=3,48(m); N-Me=2,87(s)

RMN ¹⁹F(δ ppm) : CF₃=-81,3; CF_{2 α} =-111,9; CF_{2 β} =-120,7; CF_{2 γ} =-122,1 à -123,2; CF_{2 δ} =-126,6

5b : Méthyl-2 α -furyl-4 F-hexyl sulfonyl-5 isoxazolidine

Masse : La présence du fragment m/e=94 furyl-CH=CH₂ (7%), confirme la position en 5 du groupement F-hexyl sulfonyl.

Analyse élémentaire : C%=31,29(31,41); H%=1,82(1,88); F%=46,29(46,14); N%=2,71(2,62); S%=6,05(5,99)

IR(cm⁻¹) : ν_{C-H} =2900; ν_{SO_2} =1360; ν_{C-F} =1230 à 1100

RMN ¹H(δ ppm) : α -furyl=7,3(m); H₅=5,55(d), J=5,6Hz; H₄=4,56(m); H₃=3,51(m); N-Me=2,76

RMN ¹⁹F(δ ppm) : CF₃=-81,3; CF_{2 α} =-111,9; CF_{2 β} =-120,8; CF_{2 γ} =-122,1 à -123,1; CF_{2 δ} =-126,6

5c : Méthyl-2 p. anisyl-4 F-hexyl sulfonyl-5 isoxazolidine

Masse : La présence du fragment m/e132 p.anisyl-CH=CH₂ (3,5%) confirme la position en 5 du groupement F-alkyl sulfonyl.

Analyse élémentaire : C%=35,63 (35,49) ; H%=2,42 (2,45) ; F%=42,98
(42,93) ; N%=2,36 (2,43) ; S%=5,44 (5,57)

IR (cm⁻¹) : ν_{C-H} = 2900 ; $\nu_{C=C_{Ar}}$ = 1600 ; ν_{SO_2} = 1360 ; ν_{C-F} = 1230 à 1100 ;
 ϕ = 7,02

RMN ¹H (δppm) : p. anisyl
OMe = 3,70

H₅ = 5,37 (d), J = 5,6 Hz ; H₄ = 4 (m) ; H₃ = 3,40 (m) ; N-Me = 2,77
(s)

RMN ¹⁹F (δppm) : CF₃ = -81,3 ; CF_{2α} = -111,9 ; CF_{2β} = -120,8 ; CF_{2γ} = -122,2
à -123,1 ; CF_{2δ} = -126,5.

BIBLIOGRAPHIE

- 1 E. ABAD, J. FAYN, B. BERTAINA et A. CAMBON, J. Fluorine Chem, 24 (1984) 233.
- 2 W. E. PARHAM, F. D. BLAKE et D. R. THEISSEN, J. Org. Chem., 27 (1962) 2415
- 3 R. HELDER, T. DOORBOS, J. STRATING, B. ZWANENBURG, Tetrahedron, 29 (1973) 1375
- 4 F. MASSA, M. HANACK, L. R. SUBRAMANIAN, J. Fluorine Chem., 19 (1982) 601
- 5 R. HUISGEN, R. GRASHEY, J. SAUER, 'The Chemistry Of Alkenes', S. PATAI, Ed. Interscience, London, 1964, p. 739
- 6 D. J. VRENCUR, Ph. D. THESIS PURDUE Univ. (1970) ; Dissert. Abs. Int. B, 31 (1970) 1845 ; C. A. 75 (1971) 35289
- 7 J. SIMS, K. N. HOUK, J. Am. Chem. Soc., 95 (1973) 5798
- 8 A. Z. BIMANAND, K. N. HOUK, Tetrahedron Letters, 24 (1983) 435
- 9 P. G. DE BENEDETTI, S. QUARTIERI, A. RASTELLI, M. DE AMICI, C. DE MICHELI, R. GANDOLFI, P. GARIBALDI, J. Chem. Soc., Perkin II (1982) 95
- 10 P. DALLA CROCE et Coll, J. Heterocyclic Chem. 20, (1983) 519
- 11 R. SODOYER, E. ABAD, E. ROUVIER et A. CAMBON, J. Fluorine Chem., 22 (1983) 401
- 12 R. SODOYER, E. ROUVIER, R. PASTOR et A. CAMBON, J. Fluorine Chem., 22 (1983) 421
- 13 A. I. VOGEL, 'A Text Book Of Practical Organic Chemistry', Ed. Longmans, (1956) 967
- 14 E. J. FORNFELD, A. J. PIKE, J. Org. Chem., 44 (1979) 835.