

Received: November 29, 1983; accepted: February 23, 1984

REACTIVITE DES HYDRYL-1 F-ALCYNES ET DES F-ALKYNYL-2 ESTERS :
SYNTHESE ET ETUDES SPECTROSCOPIQUES DE NOUVEAUX F-ALKYL
PYRAZOLES

J. FROISSARD, J. GREINER, R. PASTOR et A. CAMBON

Laboratoire de Chimie Organique du Fluor, Université de Nice,
Parc Valrose, 06034 Nice-Cédex (France)

SOMMAIRE

Nous présentons la synthèse univoque de nouveaux perfluoroalkyl-4 éthoxycarbonyl-3 pyrazoles. L'addition du diazométhane est régiospécifique sur les perfluoroalkynyl-2 esters, alors qu'elle ne l'est pas sur les hydryl-1 F-alcynes. Les nouveaux pyrazoles isomères obtenus (six pyrazoles F-alkylés en position 4, et trois en position 3), ont pu être identifiés sur la base des résultats de RMN et de spectrométrie de masse.

SUMMARY

The unequivocal synthesis of new 4-perfluoroalkyl-3-ethoxycarbonyl pyrazoles is reported. The addition of diazomethane occurs regiospecifically on perfluoroalkynyl esters but not on 1-hydril F-alkynes. The identification of the new isomeric pyrazoles (six F-alkylated pyrazoles with 4-substituents, and three with 3-substituents) was performed on the basis of NMR and mass spectrometry data.

INTRODUCTION

La présence d'un groupement F-alkyle sur un hétérocycle perturbe considérablement les densités électroniques et peut modifier ses propriétés chimiques et biologiques. Mais, son introduction sélective directe est difficile, aussi est-il souvent préférable de synthétiser les intermédiaires F-alkylés adéquats, précurseurs de l'hétérocycle envisagé.

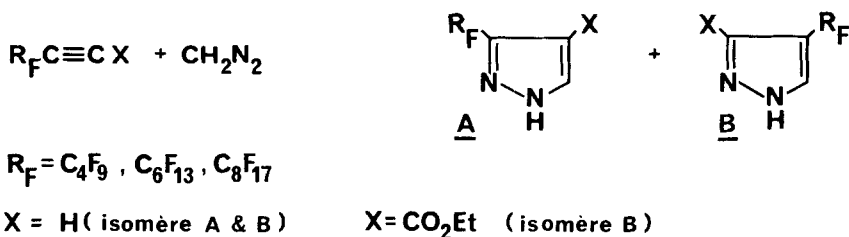
En série hydrocarbonée, deux voies principales de synthèse permettent d'atteindre le noyau pyrazole :

- action de l'hydrazine et de ses dérivés sur les β -dicétones
- action des diazoalcanes sur les alcynes.

En série fluorée, la première méthode a été appliquée depuis longtemps en ce qui concerne les groupements pentafluorophényle et trifluorométhyle [1-9], et par notre équipe plus récemment avec des groupements fluorés à longue chaîne [10].

Par contre, la seconde voie d'accès aux F-alkyl pyrazoles (addition dipolaire-1,3, type Huisgen) a été très peu étudiée. A notre connaissance, les seuls travaux concernent le groupement F-méthyle : addition de l'hydryl-1 F-diazoéthane sur des acétyléniques et du diazométhane et ses dérivés sur l'hexafluorobutyne-2 [11-13].

C'est cette dernière voie qui a retenu notre attention. Nous présentons dans ce mémoire la synthèse de pyrazoles substitués en position 3 ou 4 par un groupement F-alkyle linéaire (C_4F_9 , C_6F_{13} ou C_8F_{17}) et des pyrazoles F-alkylés en 4 substitués en position 3 par un groupement éthoxycarbone. Ils ont été obtenus par l'action du diazométhane respectivement sur les F-alcynes et les F-alkynyl-2 esters (schéma 1) :



SCHEMA 1

RESULTATS

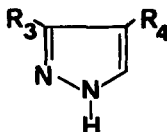
Les résultats obtenus varient selon que l'alcyne F-alkylé de départ est fonctionnalisé ou non par une fonction ester.

Dans le cas des alcynes perfluoroalkylés vrais ($R_F C \equiv CH$), deux pyrazoles isomères A et B F-alkylés en position 3 ou 4 ont été obtenus (Cf. Tableau 1). La réaction n'est pas régiospéci-

fique. Par contre, l'utilisation d'un dipolarophile F-alkylé activé par un groupement éthoxycarbone conduit de façon univoque au perfluoroalkyl-4 éthoxycarbonyl-3 pyrazole avec des rendements supérieurs à 70%. La réaction est alors régiospécifique (*Voir Remarque*).

TABLEAU 1

Caractéristiques physiques des F-alkyl pyrazoles préparés.



R _F	R ₃	R ₄	Rdt	$\frac{A^*}{B}$	F °C	
C ₄ F ₉	<u>1</u>	R _F	H	60	63 (<u>A</u>)	32
	<u>2</u>	H	R _F		37 (<u>B</u>)	47
C ₆ F ₁₃	<u>4</u>	R _F	H	66	65 (<u>A</u>)	44
	<u>5</u>	H	R _F		35 (<u>B</u>)	63
C ₈ F ₁₇	<u>7</u>	R _F	H	75	70 (<u>A</u>)	56
	<u>8</u>	H	R _F		30 (<u>B</u>)	71
C ₄ F ₉	<u>3</u>	CO ₂ Et	R _F	75		124
C ₆ F ₁₃	<u>6</u>			70		98
C ₈ F ₁₇	<u>9</u>			72		108

* Les pourcentages relatifs des isomères A et B sont calculés d'après les données de la RMN ¹H et ¹⁹F et de la chromatographie en phase gazeuse des produits bruts.

IDENTIFICATION

Tous les composés ont été identifiés sur la base de l'analyse élémentaire C,H,N,F et des résultats de spectroscopies IR, RMN ¹H et ¹⁹F et de masse.

F-alkyl-3 et F-alkyl-4 pyrazoles

En spectrométrie IR, les deux isomères (A) et (B) donnent des spectres IR semblables qui présentent les absorptions caractéristiques des pyrazoles [14] :

- bandes voisines de 3450cm^{-1} et 3150cm^{-1} (large) attribuable aux vibrations $\nu(\text{N-H})$ libre et lié.
- dans la région $3150-2900\text{cm}^{-1}$ les vibrations $\nu(\text{C-H})$ aromatiques.
- vibration du noyau pyrazolique entre 1650 et 1305cm^{-1} et pulsation du cycle entre 1300 et 975cm^{-1} .
- la présence de la chaîne perfluoroalkylée est confirmée par les vibrations $\nu(\text{C-F})$ très intenses entre 1250 et 1150cm^{-1} .

RMN ^1H (Cf. Tableau 2)

Dans le cas des pyrazoles non substitués sur l'azote, les positions 3 et 5 étant équivalentes (tautomérie [15]), les protons en 3 et 5 ne donnent naissance qu'à un signal; c'est ce qui est observé pour les F-alkyl-4 pyrazoles (isomère B) : 8,20 ppm (H-3 et H-5) et H(N-H) à champ faible (environ 13ppm). Les F-alkyl-3 pyrazoles présentent des spectres d'allure un peu plus complexe. On observe un doublet élargi, vers 6,7ppm ($J=2,5\text{Hz}$), un massif à allure de quintuplet vers 7,7ppm et un signal très élargi à 12,5-13ppm (tous ces signaux présentent la même intensité relative).

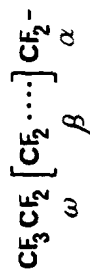
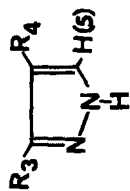
- Le doublet à champ fort correspond au proton H-4 ($J(\text{H}4-\text{H}5)=2,5\text{Hz}$). Le quintuplet à champ faible est attribué au proton H-5 : cette multiplicité résulte du couplage H4-H5 et d'un couplage longue distance avec le groupement difluorométhylénique α de la chaîne F-alkyle $^5J(\text{F}_\alpha-\text{H}5)=1,2\text{Hz}$. L'attribution des protons 4 et 5 a été faite sur la base des différents travaux de résonance magnétique nucléaire [10,12,16-18].

Remarquons une fois de plus l'absence de couplage $^4J(\text{F}_\alpha\text{H}4)$ [10] et la présence d'un couplage $^5J(\text{F}_\alpha\text{H}5)$.

Burger et Coll. [17] relèvent également un couplage longue distance en 5J entre le F-méthyl-3 et le méthyl-4 dans le cas du F-(t-butyl)-1 F-méthyl-3 méthyl-4 éthoxy-5 pyrazole et l'absence de couplage $^4J(\text{F}_\alpha\text{H}4)$ dans le F-(t-butyl)-1 F-méthyl-3 éthoxy-5 pyrazole. Ce phénomène observé à plusieurs reprises par différents auteurs [10,17,18] nous paraît être un critère supplémentaire permettant la localisation des substituants fluorés.

TABLEAU 2

Caractéristiques RMN ^1H et ^{19}F des F-alkyl pyrazoles (solvant acétone- d_6 sauf * CDCl_3)

 ^{19}F ^1H

R_F	R_3	R_4	H_1	R_3	R_4	H_5	$\text{CF}_{2\alpha}$	$\text{CF}_{2\beta} \dots$	$\text{CF}_{2\omega}$	CF_3
C_{4F_9} *	1 R_F	H	12,4	-	6,84 ^b	8,10 ^c	-110,5	-124,0	-126,3	-81,8
	2 H	R_F	12,4	8,17	-	8,17	-105,5	-124,0	-126,3	-81,8
$\text{C}_{6F_{13}}$	4 R_F	H	13,0	-	6,66 ^b	7,66 ^c	-108,4	-122,4(4F)	-125,9	-80,9
	5 H	R_F	13,0	8,17	-	8,17	-103,4	-122,4(4F)	-125,9	-80,9
$\text{C}_{8F_{17}}$	7 R_F	H	13,0	-	6,65 ^b	7,71 ^c	-108,4	-122,4(4F)	-125,8	-80,8
	8 H	R_F	13,0	7,86	-	7,86	-104,4	-122,4(4F)	-125,8	-80,8
C_{4F_9}	CO_2Et R_F		13,5	CH_3 1,46 ^a	-	8,37	-101,7	-121,0	-125,5	-81,1
				CH_2 4,48						
$\text{C}_{6F_{13}}$	CO_2Et R_F		13,5	CH_3 1,44 ^a	-	8,37	-101,7	-120,2 -121,0	-125,7	-80,7
				CH_2 4,50						
$\text{C}_{8F_{17}}$	CO_2Et R_F		13,6	CH_3 1,44 ^a	-	8,37	-101,8	-120,2 -121,4 -122,5 (6F)	-125,9	-80,8
				CH_2 4,49						

^a $J(\text{CH}_2-\text{CH}_3) = 7,1\text{Hz}$; ^b $J(\text{H}_4-\text{H}_5) = 2,5\text{Hz}$; ^c $J(\text{H}_5-\text{F}\alpha) = 1,2\text{Hz}$.

RMN ¹⁹F

Les spectres RMN du fluor des F-alkyl-3 et des F-alkyl-4 pyrazoles permettent de caractériser la nature des chaînes F-alkyles et par comparaison des déplacements chimiques avec les résultats obtenus au laboratoire [10] de confirmer la position de la chaîne F-alkyle. Quand la chaîne perfluoroalkylée est en position 4, le CF₂α résonne vers -105ppm.

Masse (Tableau 3)

Les deux isomères sous impact électronique conduisent à des spectres de masse homologues. Toutefois, deux caractéristiques permettent de préciser la nature de chaque isomère.

- Le pic de base (M-R'_F: rupture de type benzylique de la chaîne perfluoroalkylée en β du cycle) peut perdre une molécule de HCN et conduire à un fragment beaucoup plus intense pour les F-alkyl-4 pyrazoles (facteur 10); en effet à partir du pic de base, la probabilité pour l'expulsion de HCN est deux fois plus grande lorsque le groupement R_F est en 4.

- La perte d'une molécule de R_FCN par l'ion moléculaire n'est possible qu'à partir des F-alkyl-3 pyrazoles.

F-alkyl-4_éthoxycarbonyl-3_pyrazole

On retrouve dans les spectres IR de ces composés toutes les bandes caractéristiques des F-alkyl pyrazoles (vide supra) accompagnées des absorptions correspondant à la présence de la fonction ester (ν(CO) intense à 1715cm⁻¹).

Il reste à préciser la position respective des groupements F-alkyle et éthoxycarbonyle.

La spectrométrie de masse ne nous permet pas d'apporter une réponse. Par contre, les informations apportées par la RMN du proton et du fluor nous permettent de fixer la structure du pyrazole obtenu.

En RMN ¹H, le proton qui résonne aux environs de 8,4ppm n'est pas couplé avec le groupement gemdifluorométhylénique. Par comparaison avec les F-alkyl-3 (et 4) pyrazoles, nous pouvons attribuer à la chaîne perfluoroalkylée la position 4. La RMN du ¹⁹F nous apporte une confirmation : en effet le CF₂α résonne à -101,7ppm, proche du domaine d'un CF₂α en position

TABLEAU 3

Pics caractéristiques des spectres de masse des
F-alkyl-3(isomère A) et F-alkyl-4 pyrazoles (isomère B)

Fragment m/e	Isomère A		Isomère B	
	$R_F=C_6F_{13}$	C_8F_{17}	C_6F_{13}	C_8F_{17}
M	1,2 (386)	0,7 (486)	0,4	0,3
M-F	0,8 (367)	1	0,6	1,4
a 148	2	2	2	3
$M-R'_F$ ^b 117	100	100	100	100
Z-HCN 90	1	1	11	7
Z-N ₂ H 88	3	2	2	2
M-R _F 70	1	1	5	3
CF ₃ 69	13	10	8	8
M-R _F CN 41	1	2	-	-
39	22	14	2	2

^a rupture de la chaîne F-alkyle en γ du cycle pyrazolique et expulsion d'un atome de fluor.

^b $R'_F = (R_F - CF_2)$; $M - R'_F = Z$

*Remarque : En série hydrocarbonée, l'action du diazométhane sur les alcynes vrais conduit à un pyrazole unique substitué en 3, tandis que sur les alcynes carboxylates deux pyrazoles isomères sont obtenus [19-21]. Les résultats avec les alcynes perfluoroalkylés sont inversés au niveau de la régiospécificité mais les justifications tentées tant sur la base de considérations stéréoelectroniques qu'orbitales ne nous ont pas permis de donner d'explications cohérentes. D'ailleurs comme le faisait remarquer HUISGEN [22], le phénomène de l'orientation de l'addition dipolaire-1,3 reste sans doute un des plus grands problèmes non résolus.

4 (Cf. Tableau II). Le déblindage par rapport aux $CF_2\alpha$ des F-alkyl-4 pyrazoles est probablement dû au cône d'anisotropie du substituant éthoxycarbonyle. D'ailleurs il faut noter que cet effet est également perceptible à un degré moindre sur les $CF_2\beta$.

PARTIE EXPERIMENTALE

La pureté des produits a été vérifiée par chromatographie en phase vapeur à l'aide d'un appareil Girdel à ionisation de flamme équipé des colonnes SE30 10% chromosorb W.H.M.D.S.80/100 et Carbowax 20M 10% Gas Chrom.O.D.M.C.S.80/100.

Les points de fusion (non corrigés) ont été déterminés sur un appareil Buchi-Tottoli.

Les spectres RMN du proton et du fluor ont été enregistrés sur un appareil Bruker WH90 à transformée de Fourier, respectivement à 90 et 84,67MHz pour le proton et le fluor. Les déplacements chimiques sont mesurés en référence interne par rapport au TMS pour le proton et par rapport au CCl_3F pour le fluor.

Les spectres IR ont été enregistrés sur un Leitz-Wetzlar IIG et les spectres de masse ont été réalisés sur un appareil quadrupolaire Ribermag R-10-10.

Tous les composés ont fourni des résultats analytiques (C,H,N) conformes aux formules moléculaires.

Les F-alcynes ont été préparés à partir des iodo-1 F-alcynes* selon la méthode d'Haszeldine [23] et Henne [24] modifiée par Le Blanc et coll. [25]. Les F-alkynylesters sont synthétisés par action du chloroformiate d'éthyle sur les F-acétylures de lithium [26].

Mode opératoire général

Dans un ballon rodé de $100cm^3$ équipé d'une ampoule à brome, d'un réfrigérant et d'une agitation magnétique, on place le F-alcyne ou le F-alkynylester dilué dans l'éther. Le ballon est refroidi par un bain de glace; une solution de 0,3M de diazométhane dans l'éther éthylique est ajoutée goutte à goutte.

* Ces composés nous ont été gracieusement offerts par la Société PCUK que nous remercions.

L'addition terminée, le mélange réactionnel est maintenu quelques heures sous agitation à température ambiante. L'éther est évaporé sous pression réduite et le résidu est soumis à la chromatographie en phase vapeur. Dans le cas des composés 3,6 et 9, on recristallise dans l'éther de pétrole. Dans le cas d'un mélange, les deux isomères sont séparés par chromatographie en phase liquide, support gel de silice, éluant benzène-acétate d'éthyle 9:1.

F-butyl-3 pyrazole 1 et F-butyl-4 pyrazole 2

2,93g (12mM) d'hydryl-1 F-hexyne et 50cm³ de solution étherée de diazométhane (0,63g) donnent après distillation 2,06g de 1 et 2 séparés par chromatographie en phase liquide : 1,29g de 1 et 0,76g de 2 (solides blancs).

F-hexyl-3 pyrazole 4 et F-hexyl-4 pyrazole 5

Dans les mêmes conditions, nous obtenons avec 4,13g (12mM) d'hydryl-1 F-octyne et 50cm³ d'une solution étherée de diazométhane (0,63g) 3g (R=66%) de 4 et 5. La chromatographie sur colonne donne 1,95g de 4 et 1,05g de 5 (solides blancs).

F-octyl-3 pyrazole 7 et F-octyl-4 pyrazole 8

5,33g (12mM) d'hydryl-1 F-décyne conduisent à 4,37g (R=75%) d'un mélange qui par séparation donne 3,05g de 7 et 1,31g de 8.

F-butyl-4 éthoxycarbonyl-3 pyrazole 3

1,58g (5mM) de F-heptyne-2 oate d'éthyle et 22cm³ d'une solution de diazométhane (270mg) conduisent à 1,34g (R=75%) de fines aiguilles blanches après recristallisation dans l'éther de pétrole.

Spectrométrie de masse : M⁺ 358(10); 313(21); 293(11); 291(8); 189(37); 161(16); 141(100); 121(17); 89(30); 70(15); 69(17); 45(10).

F-hexyl-4 éthoxycarbonyl-3 pyrazole 6

2,08g (5mM) de F-nonyne-2 oate d'éthyle donnent 1,6g (R=70%) de cristaux blancs.

Spectrométrie de masse : M⁺ 458(1); 189(28); 161(11); 141(100); 121(35); 119(10); 115(12); 89(26); 70(17); 69(23); 45(53).

F-octyl-4 éthoxycarbonyl-3 pyrazole 9

A partir de 2,58g (5mM) de F-undécyne-2 oate d'éthyle, on obtient 2,01g de 9 (72%).

Spectrométrie de Masse : M⁺558(2) ; 189(38) ; 161(16) ; 141(100) ; 121(10) ; 89(16) ; 69(18) ; 45(7).

BIBLIOGRAPHIE

- 1 J.B.WRIGHT, W.E.DULIN, J.H.MARKILLIE, J.Medicin.Chem. 7, 102 (1964)
- 2 H.A.WAGNER, US Patent 3.200.128 (1965); Chem.Abst. 63, 13.272 (1965)
- 3 S.TROFIMENKO, J.Am.Chem.Soc. 89, 3165 (1967)
- 4 M.WOLF, US Patent 3.284.464 (1966); Chem.Abst. 68, 49.599 (1968)
- 5 S.PORTNOY, J.Heterocyclic Chem., 6, 223 (1969)
- 6 T.NISHIWAKI, Bull.Chem.Soc.Japan, 42, 3024 (1969)
- 7 J.F.GERSTER, Ger.Offen. 1.945.430 (1970); Chem.Abst. 72, 121.526 (1970)
- 8a S.A.OSADCHII, V.A.BARKHASH, Zh.Org.Khim., 7, 1215 (1971); Chem.Abst., 75, 98.491 (1971)
- b S.A.OSADCHII, V.A.BARKHASH, Izvest.Akad.Nauk.SSSR, Ser.Khim., 1825 (1971); Chem.Abst., 75, 151.723 (1971)
- 9 M.FOURNIER, Mémoire CNAM, Lyon 1975
- 10a J.L.PEGLION, R.PASTOR, A.CAMBON, Bull.Soc.Chim., Fr. II, 309 (1980)
- b J.L.PEGLION, R.PASTOR, J.GREINER, A.CAMBON, Bull.Soc.Chim., Fr. II, 89 (1982)
- c J.L.PEGLION, J.GREINER, R.PASTOR, A.CAMBON, Bull.Soc.Chim., Fr. II, 181 (1982)
- 11 B.L.DYATKIN, E.P.MOCHALINA, Izvest.Akad.Nauk.SSSR, Ser.Khim., 1225 (1964); Chem.Abst., 61, 11881 (1964)
- 12 J.H.ATHERTON, R.FIELDS, J.Chem.Soc. (C), 1507 (1968)
- 13 A.HARTMANN, M.REGITZ, Phosphorus, 5, 21 (1974)
- 14 A.R.KATRITZKY, Physical Methods in Heterocyclic Chemistry, Academic Press, New-York, Londres, 4, 327 (1971)
- 15 A.R.KATRITZKY, J.M.LAGOWSKI in Adv. Heterocyclic Chem., Academic Press, New-York, 1, 231 et 316 (1969)
- 16 J.ELGUERO, R.JACQUIER, H.C.N.TIEN DUC, Bull.Soc.Chim., Fr. 3727 (1966) et références citées dans le texte

- 17 F. HEIN, K. BURGER, J. FIRL, J. C. S. Chem. Comm., 792 (1979)
- 18 K. BURGER, C. ZETTL, Chem. Zeit., 104, 71 (1980)
- 19 J. BASTIDE, J. HAMELIN, F. TEXIER, Y. VO QUANG, Bull. Soc. Chim., Fr. 2555 et 2871 (1973) et références citées dans le texte
- 20 J. BASTIDE, N. EL GHANDOUR, O. HENRI-ROUSSEAU, Tetrahedron Letters, 41, 4225 (1972)
- 21 J. BASTIDE, O. HENRI-ROUSSEAU in The Chemistry of The Carbon-Carbon Triple Bond - Part. I, ed. S. PATAI, J. WILEY and Sons (1978), London.
- 22 R. HUISGEN, J. Org. Chem., 33, 2291 (1968)
- 23 R. N. HASZELDINE, K. LEEDHAM, J. Chem. Soc., 3483 (1952)
- 24 A. L. HENNE, M. NAGER, J. Am. Chem. Soc., 73, 1042 (1951)
- 25 M. LE BLANC, G. SANTINI, F. JEANNEAUX, J. G. RIESS, J. Fluorine Chem., 7, 525 (1976)
- 26 J. FROISSARD, J. GREINER, R. PASTOR, A. CAMBON, J. Fluorine Chem., 17, 249 (1981).