

Received: October 6, 1988; accepted: April 17, 1989

ALKYLATION DU TRIFLUOROACÉTYLACÉTATE D'ÉTHYLE
MÉTHODE GÉNÉRALE D'ACCÈS AUX TRIFLUOROMÉTHYLÉTONES.
2^{ème} PARTIE: ALKYLATIONS INDIRECTES DU TF₃AAE

Corinne AUBERT, Jean-Pierre BEGUE, Micheline
CHARPENTIER-MORIZE, Gérard NEE et Bernard LANGLOIS*

CERCOA-CNRS, 2 rue Henry Dunant, 94320 Thiais (France)

SUMMARY

A versatile method of alkylation of ethyltrifluoroacetylacetate (ETFAA) allowed selective C-alkylation of ETFAA, whatever the structure of alkyl halide was, providing that the carbonyl function was masked into a dioxolan 3 or a N,N-dimethyl hydrazone 5. These last derivatives were easily alkylated and their specific deprotection led to various C-alkylated ETFAA which in turn allowed, by a simple decarbethoxylation, the preparation of the corresponding trifluoromethyl ketones in good yields.

INTRODUCTION

Les trifluorométhylcétones sont l'objet d'un regain d'intérêt récent dû à leurs propriétés biochimiques. D'un autre point de vue, nous avons également montré que les trifluorométhylcétones sont des synthons très intéressants

* Adresse actuelle:

Rhône-Poulenc, Spécialités Chimiques (France)

pour atteindre des composés cycliques portant un groupement CF_3 sur un carbone alicyclique [1]. Ceci nous a incité à mettre au point une voie de synthèse de ces composés à partir du trifluoroacétate d'éthyle (TFAAE), qui est maintenant un produit industriel largement disponible. Dans un premier mémoire, nous avons rassemblé les résultats relatifs à l'alkylation directe du TFAAE. Ce second mémoire est consacré aux méthodes indirectes : alkylation du dioxolane du TFAAE ou de la N,N diméthyl hydrazone correspondante [2].

Malgré la faible réactivité des énolates métalliques du TFAAE vis-à-vis des réactifs électrophiles, due à l'effet électroattracteur du groupement CF_3 , il a cependant été possible de préparer sélectivement les composés C ou di-C alkylés à partir d'halogénures activés. Par contre, dans le cas d'halogénures non-activés, les faibles rendements et l'absence de sélectivité ne permettent pas d'utiliser cette méthode d'un point de vue préparatif.

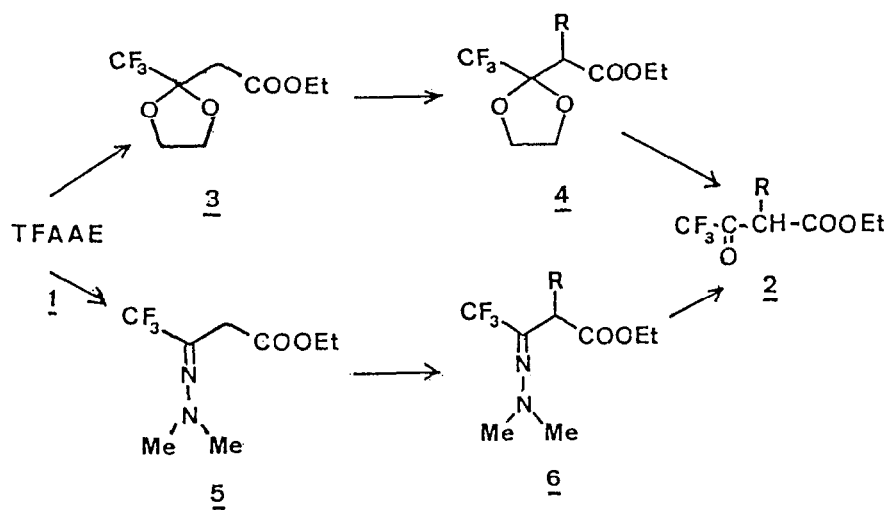
Pour éviter la formation de produits O-alkylés, et pour compenser l'effet désactivant du groupement CF_3 sur la réactivité des énolates du TFAAE, une des solutions possibles était de masquer temporairement la fonction cétonique du TFAAE ; il était envisageable de résoudre par ce biais le problème de l'alkylation du TFAAE par les halogénures non activés. Notre choix s'est porté sur le dioxolane 3 [3] et sur la N,N-

diméthylhydrazone 5, non encore décrite, mais que l'on prépare avec un bon rendement par la méthode conventionnelle.

RESULTATS ET DISCUSSION

Les anions lithiés des composés 3 et 5 sont préparés classiquement, dans le THF avec LDA à basse température. En présence de HMPT (10 %), l'alkylation du dioxolane 3 s'effectue en quelques heures à 0°C aussi bien avec les bromures activés qu'avec les iodures non activés primaires ou même secondaires (Tableau 1). Les rendements obtenus lors de l'alkylation de l'hydrazone 5 sont voisins de ceux trouvés à partir du dioxolane 3 ; cependant la réaction nécessite des temps de réaction relativement plus longs et une température plus élevée (Tableau 2).

La déprotection de la fonction carbonyle a présenté un certain nombre de difficultés, en particulier dans le cas des dioxolanes alkylés 4 qui sont stables dans toutes les conditions usuelles d'hydrolyse des dioxolanes. Seules des méthodes très drastiques ont permis de réaliser cette hydrolyse ($\text{BF}_3/\text{CH}_3\text{-COOH}$ ou HClO_4 , 70 % au reflux), qui est par ailleurs toujours accompagnée d'une décarbéthoxylation en cétone 7. Cependant, en utilisant BBr_3 en solution dans l'hexane, à -10°C, la décétalisation s'effectue rapidement et avec de bons rendements (Tableau 3).



a R = n-Propyle

b R = n-Octyle

c R = Benzyle

d R = C₆H₅-CH₂-CH₂-

e R = C₆H₅-CH₂-CH₂-CH₂-

f R = C₆H₅-CH=CH-CH₂-

g R = Allyle

h R = Diméthylallyle

i R = Isopropyle

j R = Butène-4

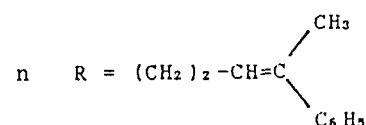
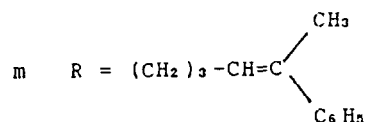
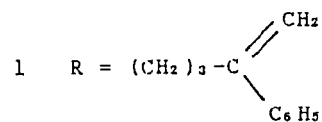
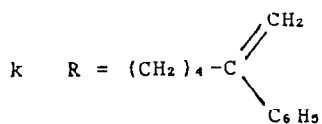


Schéma I

TABLEAU 1

Alkylation du dioxolane du TFAAE 3*

	RX (équiv.)	<u>4</u> **
a	n-Propyl I (1)	95 (85)
a	n-Propyl Br (3)	90
b	n-Octyl I (1,2)	90 (82)
c	C ₆ H ₅ -CH ₂ Br (1,1)	90 (67)
d	C ₆ H ₅ -CH ₂ CH ₂ -Br (1,1)	35 (28)
e	C ₆ H ₅ -CH ₂ -CH ₂ CH ₂ -Br (1)	80 (65)
g	Allyl Br (1)	95 (85)
i	iso-Propyl Br (3)	51
i	iso-Propyl I (3)	65
i	iso-Propyl I*** (3)	91 (70)

* Réactions effectuées dans le THF, en présence de HMPT (3 équiv.).

** Rendements déterminés par CPG, les valeurs entre parenthèses correspondent à des rendements en produits isolés.

*** Réaction effectuée en présence de 6 équivalents de HMPT.

TABLEAU 2

Alkylation de la diméthylhydrazone du TFAAE 5*

	RX (1 équiv.)	<u>6</u> **
a	n-Propyl I	90 (75)
c	C ₆ H ₅ -CH ₂ Br	>95 (80)
d	C ₆ H ₅ -CH ₂ CH ₂ I	25 (18)
e	C ₆ H ₅ CH ₂ CH ₂ CH ₂ I	80 (68)
f	C ₆ H ₅ -CH=CH-CH ₂ Br	80 (65)
g	CH ₂ =CH-CH ₂ Br	>95 (85)
h	Diméthylallyl Br	95 (77)
j	Butényl-4 I	45 (35)
k	(Phényl-5 hexényl-5) I	65 (47)
l	(Phényl-4 pentényl-4) I	60 (45)

* Réactions effectuées dans le THF en présence de HMPT (3 équiv.) à température ordinaire.

** Rendements déterminés par CPG, les valeurs entre parenthèses sont les rendements en produits isolés.

Le déblocage des hydrazones 6, bien que beaucoup plus difficile qu'en série hydrogénée, est possible par des méthodes oxydatives (réactif de Jones, ou chlorochromate de pyridinium) [4]; cependant la réaction est lente et les rendements faibles.

TABLEAU 3

Décétalisation des dioxolanes 4 en céto-esters 2 par

BBr_3 *

	R	Temps (h)	<u>2</u> **
a	n-Propyl	1	75
b	n-Octyl	1	95
e	$\text{C}_6\text{H}_5\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{-}$	2	55
i	Isopropyl	1	55

* Réactions effectuées à -10°C en solution dans l'hexane avec 1,5 équivalents de BBr_3 .

** Rendements déterminés par CPG et par RMN ^{19}F .

Il est bien préférable d'utiliser la méthode décrite par Avaro et Levisalles [5]: formation de l'hydrazonium, suivie de l'hydrolyse. Nous avons légèrement modifié ce procédé en utilisant, à la place de l'iodure de méthyle, le bromure d'éthyle, beaucoup moins coûteux, ou le bromure d'allyle, qui accélère beaucoup la réaction. Cette dernière modification est particulièrement intéressante dans le cas de substrats craignant le milieu acide comme les hydrazones 6j et 6k et les β -céto-esters 2j et 2k.

TABLEAU 4

Hydrolyse des hydrazones 6 en β -cétos esters 2*

<u>2</u>	R	R'X (équiv.)	Temps (h)	<u>2</u> **
<u>6c</u>	C ₆ H ₅ -CH ₂ -	EtBr (15)	48	(90) <u>2c</u>
<u>6d</u>	C ₆ H ₅ -CH ₂ -CH ₂ -	EtBr (15)	48	(80) <u>2d</u>
<u>6e</u>	C ₆ H ₅ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	EtBr (15)	72	(80) <u>2e</u>
<u>6h</u>	(Me ₂)C=CH-CH ₂ -	MeI (15)	48	(80) <u>2h</u>
<u>6k</u>	Phényl-5 hexényl-5	Allyle Br (15)	1,5	(70) <u>2i</u>
<u>6k</u>	Phényl-5 hexényl-5	Allyle Br (15)	7,5	(60) <u>2l</u>
<u>6l</u>	Phényl-4 pentényl-4	Allyle Br (15)	1,5	(80) <u>2k</u>
<u>6l</u>	Phényl-4 pentényl-4	Allyle Br (15)	10	(70) <u>2m</u>

* Réactions effectuées dans l'EtOH à 90 % en présence de 15 équiv. de R'X.

** Rendements en produits isolés.

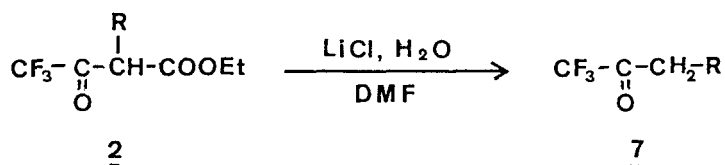


Schéma 2

TABLEAU 5

Décarbéthoxylation des β -céto esters 2 en cétones 7 par LiCl/DMF

	<u>2</u>	R	<u>7</u> *
b	n-Octyl		(65)
c	Benzyl		(85)
d	C ₆ H ₅ -CH ₂ -CH ₂ -		(85)
e	C ₆ H ₅ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -		(90)
f	C ₆ H ₅ -CH=CH-CH ₂ -		(77)
h	Diméthylallyl		(62)
k	Phényl-5 hexényl-5		(44)**
l	Phényl-4 pentényl-4		(38)**
m	Phényl-5 hexényl-4		(52)**
n	Phényl-4 pentényl-3		(56)**

* Rendements en produits isolés.

** Les rendements sont calculés par rapport aux produits 2 bruts non purifiés.

Préparation des Trifluorométhylcétones 7

Sur quelques exemples, nous avons montré que l'on peut accéder à un large éventail de trifluorométhylcétones en empruntant les voies de synthèse impliquant l'alkylation du TFAAE ou de ses dérivés. En effet, les β -céto-esters alkylés

2 soumis à la méthode classique de décarbéthoxylation selon Krapcho (DMF, LiCl, H₂O) [6], conduisent avec d'excellents rendements aux trifluorométhyles cétones correspondantes (Schéma II, Tableau 5).

CONCLUSION

L'étude de l'alkylation du TFAAE nous a permis de montrer qu'aussi bien par alkylation directe dans le cas des halogénures activés, que par l'intermédiaire de l'hydrazone (ou du dioxolane) dans le cas des halogénures activés ou non activés, il est possible d'obtenir à l'échelle préparative les β -céto-esters alkylés 2, précurseurs des trifluorométhylcétones 7. Cette voie d'accès à ces composés, simple et praticable à une échelle importante, a l'intérêt de compléter un arsenal de méthodes, déjà large, mais qui reste insatisfaisant dans de nombreux cas.

PARTIE EXPERIMENTALE

Les spectres RMN ¹H et ¹⁹F ont été enregistrés dans CDCl₃ sur un appareil Varian EM 360 (60 MHz), les spectres RMN ¹³C sur un appareil Varian CFT 20, le TMS et le CFCl₃ étant pris comme références internes. La multiplicité des signaux en RMN ¹³C représente les couplages C-F. Les spectres de masse ont été obtenus à 70 eV, avec un appareil Nermag R10-10, couplé à un chromatographe en phase gazeuse (colonne capillaire CPSIL-5, 25 m). Les analyses de chromatographie en phase gazeuse ont été réalisées sur des appareils Carlo Erba 4130 (colonnes capillaires SE30 et SE52, 25 m, 0,32 mm). Le THF est distillé sur sodium en présence de benzophénone ; la diisopropylamine est distillée sur hydrure de calcium. Toutes les réactions de métallation et d'alkylation sont réalisées sous atmosphère d'argon. Les réactifs sont introduits à la seringue à travers des bouchons à jupe rabattable.

Dioxolane du TFAAE 3

Le chloroéthanol (50 ml) et l'énolate sodique du TFAAE, (préparé à partir de 50 g de TFAAE et 6,5 g de NaH) sont chauffés à reflux pendant 48 heures. Après hydrolyse (glace, puis HCl 20%), la phase organique est extraite à l'éther (3x100 ml), lavée à neutralité, séchée (Na₂SO₄) et concentrée. La distillation sous pression réduite permet d'isoler le dioxolane 3 pur (42 g, 76%).

Eb₂₀ : 96-98°C litt. [3] ; Eb₆₀ : 120-122°C.

RMN ¹H: 1,27(t, 3H, CH₃); 2,9(s, 2H, CH₂COOEt), 4,20(m, 6H, 3CH₂).

RMN ¹⁹F: -84.

RMN ¹³C: 14,2; 37,3; 61,1; 67,64; 104,0(q, J=32Hz, CF₃-C); 123(q, J=291Hz, CF₃).

Alkylation du dioxolane 3 : Mode opératoire général

Une solution de dioxolane 3 (10 g, 4,6.10⁻² mole) dans le THF est ajoutée à -78°C à une solution 1M de LDA dans le THF, préparé à partir de 5,2g de diisopropylamine et de n-Butyllithium. Après 40 minutes, on ajoute du HMPT (24ml, 0,138mole, 3 équiv.), puis après 10 minutes, l'halogénure d'alkyle (0,053 mole, 1,2 équiv.). Après 30 minutes, la température est progressivement ramenée à l'ambiante pendant 4 heures. Le mélange réactionnel est hydrolysé (HCl 10%) puis extrait à l'éther ; les phases organiques sont lavées avec une solution de bisulfite de sodium (si l'halogénure est un iodure) puis à l'eau jusqu'à neutralité, avant d'être séchées (Na₂SO₄) et concentrées. Le produit brut est purifié par distillation sous pression réduite.

Ethylènedioxy-3,3 Trifluoro-4,4,4 Propyl-2 butanoate d'éthyle 4a (n.c)

Eb₁₀ : 75-79°C.

RMN ¹H: 1,0(m, 3H, CH₃); 1,20(t, 7Hz, 3H, CH₃); 1,30(m, 2H, CH₂); 3,05(m, 3H, CH+CH₂); 4,15(m, 6H, 3x0-CH₂).

RMN ¹⁹F: -81,5.

Masse (70 eV): 270(M⁺, 2%); 225(M-45, 12%); 201(M-CF₃, 29%); 141(100%).

Masse exacte: 270,1076 (calc.: 270,1079 pour C₁₁H₁₇O₃F₃)

Ethylènedioxy-3,3 Trifluoro-4,4,4 Octyl-2 butanoate d'éthyle 4b (n.c)

Eb_{0,5} : 110-2°C.

RMN ¹H: 2,9(m, 1H, C-H); 4,10(m, 6H, 3xCH₂-O).

RMN ¹⁹F: -82,0.

Masse (70 eV): 340(m⁺, 1%); 271(M-69, 19%); 141 (100%).

Masse exacte: 340,1860 (calc.: 340,1862 pour C₁₆H₂₇O₄F₃)

Ethylènedioxy-3,3 Trifluoro-4,4,4 Benzyl-2 butanoate d'éthyle 4c (n.c)

Eb : 154-6°C.

RMN ¹H: 3,13(m, 3H, CH, CH₂); 4,05(m, 6H, 3xCH₂-O).

RMN ¹⁹F: -81,3.

Masse (70 eV): 318(M⁺, 3%); 177(M-141, 100%); 141(M-177, 45%); 131(55%); 91(C₆H₅-CH₂, 57%).

Masse exacte: 318,1079 (calc.: 318,1079 pour C₁₆H₁₉F₃O₄)

Ethylènedioxy-3,3 Trifluoro-4,4,4 Phénéthyl-2 butanoate d'éthyle 4d (n.c)

RMN ¹H: 2,45(m, 2H, CH₂); 3,0(m, 3H, CH, CH₂); 4,1(m, 6H, 3xCH₂-O); RMN ¹⁹F: -81,5.

Masse exacte: 332,1234 (calc.: 332,1236 pour C₁₆H₁₉F₃O₄)

Ethylènedioxy-3,3 trifluoro-4,4,4 (Phényl-3propyl)-2 butanoate d'éthyle 4e (n.c)

RMN ¹H: 1,68(m, 4H, CH₂); 2,62(m, 2H, CH₂); 3,0(m, 3H, CH, CH₂); 4,10(m, 6H, 3xCH₂-O).

RMN ¹⁹F: -81,5.

RMN ¹³C: 14,16; 26,3; 29,4; 35,7; 49,1; 60,9; 67,1; 67,6; 105,3; 126,0; 127,2(q, J=291Hz, CF₃); 128,5; 141,9; 170,5.

Masse (70 eV): 346(M⁺, 21%); 300(18%); 277(M-CF₃, 32%); 231(22%); 211(22%); 159(46%); 141(100%); 117(58%); 91(C₆H₅-CH₂, 81%).

Masse exacte: 346,1391 (calc.: 346,91 pour C₁₇H₂₁F₃O₄)

Ethylènedioxy-3,3 Trifluoro-4,4,4 Allyl-2 butanoate d'éthyle 4q (n.c)

Eb₁₀: 79-82°C.

RMN ¹H: 2,3-3,1(m, 3H, CH-, CH₂-); 4,1(m, 6H, 3xCH₂-O); 4,70-6,10(m, 3H, CH=CH₂).

RMN ¹⁹F: -81,6.

Masse (70 eV): 268(M⁺, 0,5%); 225(M-43, 9%); 199(M-CF₃, 8%); 141(100%); 127(43%).

Masse exacte: 268,0918 (calc.: 268,0922 pour C₁₁H₁₅F₃O₄)

Ethylènedioxy-3,3 Trifluoro-4,4,4 Isopropyl-2 butanoate d'éthyle 4i (n.c)

Eb₁₈: 115-8°C.

RMN ¹H: 1,0(d, 7Hz, 6H, CH₃); 1,25(t, 7Hz, 3H, CH₃); 2,85(d, 7Hz, 1H, CH); 3,95-4,60(m, 6H, 3xCH₂-O).

RMN ¹⁹F: -81,6.

Masse (70 eV): 270(M⁺, 0,5%); 225(M-45, 6%); 201(M-CF₃, 15%); 141(100%); 69(CF₃, 19%).

Masse exacte: 270,1082 (calc.: 270,1079 pour C₁₁H₁₇F₃O₄)

N,N-Diméthylhydrazone du TFAAE 5 (n.c)

Une solution de TFAAE (50 g, 0,27 mole) et de N,N-Diméthylhydrazine (19,8 g, 0,319 mole) dans l'éthanol absolu (100 ml) est chauffée à reflux pendant 20 heures ; le mélange réactionnel est concentré sous vide, puis distillé ; on obtient l'hydrazone 5 pure (50,5 g, 82%).

Eb₁₇: 85-86°C.

RMN ¹H: 1,27(t, J=7Hz, CH₃); 2,82(s, 6H, N(CH₃)₂); 3,52(s, 2H, CH₂-COOEt); 4,20(q, J=7Hz, CH₂-CH₃).

RMN ¹³C: 14,1; 33,3; 46,8; 61,7; 121,5(q, J=275Hz, CF₃); 136,0(q, J=33Hz, C=N); 168,2(COOEt).

RMN ¹⁹F: -69,8.

Masse exacte: 226,0927 (calc.: 226,0929 pour C₈H₁₃F₃N₂O₂)

Alkylation des hydrazones 6 : Mode opératoire général

Une solution d'hydrazone 6 (10 g, 4.10^{-2} mole) dans le THF (100 ml) est ajoutée à 0°C à une solution 1M de LDA ($4.4.10^{-2}$ mole, 1,1 équiv.) dans le THF. Après 2 heures, la température est abaissée à -78°C et on ajoute du HMPT (19 ml, 3 équiv.), puis l'agent alkylant (1,1 équiv.). Après 2 heures, la température est ramenée lentement à l'ambiante. Le mélange réactionnel est hydrolysé (HCl 10 %) après 22 heures et extrait à l'éther. Les phases organiques après les traitements usuels conduisent à un produit brut qui est, soit purifié par distillation, soit transformé directement en β -cétoster.

N,N-Diméthyl hydrazono-3 Trifluoro-4,4,4 Propyl-2 butanoate d'éthyle 6a (n.c)

RMN ^1H : 1,73(m, 4H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2$); 2,68(s, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$); 2,90(t, J=7Hz, CH-); 4,23(q, J=7Hz, 2H, CH_2O).

RMN ^{19}F : -66,5.

Masse exacte: 268,1396 (calc.: 268,1399 pour $\text{C}_{11}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2$).

N,N-Diméthyl hydrazono-3 Trifluoro-4,4,4 Benzyl-2 butanoate d'éthyle 6c (n,c)

Ebo.₂ : 108-110°C.

RMN ^1H : 2,42(s, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$); 2,92(m, 2H, CH_2); 4,18(q, J=7Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-O}$); 4,25(m, 1H, CH); 4,78(m, 1H).

RMN ^{19}F : -65,7.

RMN ^{13}C : 13,9; 34,4; 45,7; 47,1; 61,6; 122,4(q, J=275Hz, CF_3); 126,8; 128,5; 129,1; 138,1; 152,9(q, J=31Hz, $\text{CF}_3\text{-C=N}$); 169,3.

Masse exacte: 316,1399 (calc.: 316,1398 pour $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2$).

N,N-Diméthyl hydrazono-3 Trifluoro-4,4,4 Phénéthyl-2 butanoate d'éthyle 6d (n,c)

RMN ^1H : 2,60(m, 2H, CH_2); 2,80(s, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$); 3,50(m, 2H, CH_2); 4,18(q, J=7Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-O}$); 4,18(m, 1H, CH-).

RMN ^{19}F : -66,5.

Masse exacte: 330,1555 (calc.: 330,1156 pour $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2$).

N,N-Diméthyl hydrazono-3 Trifluorométhyl-4,4,4 (Phényl-3 propyl)-2 butanoate d'éthyle 6e (n.c)

RMN ^1H : 2,60(s, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$); 3,47(m, 2H, CH_2); 4,18(q, J=7Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-O}$); 4,20(q, J=7Hz, 7Hz, 1H, $\text{CH}=\text{C}$).

RMN ^{19}F : -66,2.

Masse exacte: 344,1712 (calc.: 344,1711 pour $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2$).

N,N-Diméthyl hydrazono-3 Trifluorométhyl-4,4,4 Cinnamyl-2 butanoate d'éthyle 6f (n.c)

RMN ^1H : 2,60(s, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$); 2,95(m, 2H, CH_2); 4,20(q, J=7Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-O}$); 4,35(m, 1H, CH-); 5,8-6,5(m, 2H, $\text{HC}=\text{CH}$); 7,23 (5H, C_6H_5).

RMN ^{19}F : -66,1.

Masse exacte: 342,1555 (calc.: 342,1556 pour $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_2$).

N,N-Diméthyl hydrazono-3 Trifluorométhyl-4,4,4 Allyl-2 butanoate d'éthyle 6g (n.c)

RMN ^1H : 2,70(s, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$); 2,90(m, 2H, CH_2); 4,22(q, $J=7\text{Hz}$, 2H, $\text{CH}_2\text{-O}$); 5,1(m, 2H, $\text{CH}_2=\text{CH}$); 5,72(m, 1H, $\text{CH}=\text{CH}$).

RMN ^{19}F : -66,3.

Masse exacte: 266,1242 (calc.: 266,1240 pour $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2$).

N,N-Diméthyl hydrazono-3 Trifluorométhyl-4,4,4 Diméthylallyl-2 butanoate d'éthyle 6h (n.c)

Eb_{20} : 120-124°C.

RMN ^1H : 1,23(t, $J=7\text{Hz}$, 3H, CH_3); 1,66(m, 6H, $(\text{CH}_3)_2$); 2,43(s, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$); 2,60(m, 2H, CH_2); 4,2(q, 2H, $\text{CH}_2\text{-O}$); 4,40(m, 1H, CH); 5,10(t, 1H, $\text{CH}=\text{C}$).

RMN ^{19}F : -66,2.

RMN ^{13}C : 13,9; 17,7; 25,7; 27,1; 44,3; 47,4; 61,5; 120,2; 120,6(q, $J=278\text{Hz}$, CF_3); 134,6; 153,7(q, $J=31\text{Hz}$, $\text{CF}_3\text{-C}=\text{N}$).

Masse exacte: 294,1555 (calc.: 294,1556 pour $\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2$).

N,N-Diméthyl hydrazono-3 Trifluorométhyl-4,4,4 (butényl-4)-2 butanoate d'éthyle 6j (n.c)

RMN ^1H : 2,67(s, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$); 4,2(q, 2H, $\text{CH}_2\text{-O}$); 4,3(m, 1H, CH); 5,1(m, 2H, $\text{CH}_2=\text{CH}$); 5,7(m, 1H, $\text{CH}=\text{CH}$).

RMN ^{19}F : -66,3.

Masse exacte: 280,1399 (calc.: 280,1398 pour $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2$).

N,N-Diméthyl hydrazono-3 Trifluorométhyl-4,4,4 (Phényl-5 hexényl-5)-2 butanoate d'éthyle 6k (n.c)

RMN ^1H : 1,85(m, 4H, CH_2); 2,58(s, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$); 2,93(m, 2H, CH_2); 4,17(q, 7Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-O}$); 4,30(m, 1H, CH); 5,2(m, 2H, $\text{C}=\text{CH}_2$).

RMN ^{19}F : -66,5.

Masse exacte: 384,2025 (calc.: 384,2024 pour $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2$).

N,N-Diméthyl hydrazono-3 Trifluorométhyl-4,4,4 (Phényl-4 pentényl-4)-2 butanoate d'éthyle 6l (n.c)

RMN ^1H : 1,85(m, 6H, CH_2); 2,60(s, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$); 2,95(m, 2H, CH_2); 4,17(q, 7Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-O}$); 4,30(m, 1H, CH); 5,2(m, 2H, $\text{C}=\text{CH}_2$).

RMN ^{19}F : -66,6.

Masse exacte: 370,1868 (calc.: 370,1870 pour $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2$).

Décétalisation des dioxolanes 5 en β -céto-esters 2 : Mode opératoire général

Une solution de dioxolane 5 (300 mg, 0,88 mmole) dans l'hexane (10 ml) est ajoutée à -10°C , sous atmosphère d'argon à une solution 1 M de BBr_3 dans l'hexane (1,32 ml, 1,5 équiv.). Après 1 heure, le mélange réactionnel est hydrolysé, puis extrait à l'éther (3 x 20 ml). Après lavage à neutralité, la phase organique est séchée (Na_2SO_4), puis concentrée. Le résidu, après chromatographie sur colonne de silice (CH_2Cl_2) conduit au β -céto-ester 3 pur, ainsi qu'à des traces de cétone 9.

Hydrolyse des hydrazones 6 en β -céto-esters 2: Mode opératoire général

Une solution d'hydrazone 6 (3.10^{-2} mole) dans l'éthanol à 90% (100 ml) et d'halogénure d'alkyle (15 équiv.) sont maintenus à reflux. En fin de réaction, l'éthanol et l'excès d'halogénure d'alkyle sont éliminés sous vide. Le résidu est extrait à l'éther ; après lavage à l'eau (3 fois), les phases organiques sont séchées (Na_2SO_4) puis concentrées. Le produit brut est soit purifié : distillation ou chromatographie sur silice (pentane- Et_2O 95-5), soit utilisé directement. Les β -céto esters 2 sont généralement isolés sous forme d'un mélange des formes cétonique et hydratée.

Les trifluoroacétylacétates d'éthyle alkylés 2a, 2b, 2c, 2g et 2h sont décrits dans le mémoire précédent [1]

Phényl-2 Trifluoroacétylacétate d'éthyle 2d (n.c)

$E_{b0,3}$: 70°C.

RMN ^1H : 2,1-3,8(m, 5H); 4,15(q, J=7Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-O}$).

RMN ^{19}F : -78,2.

RMN ^{13}C : 13,9; 29,4; 33,0; 52,5; 62,4; 115,5(q, J=292Hz, CF_3); 126,6; 128,6; 128,8; 139,9; 167,2; 186,9(q, J=37Hz, $\text{CF}_3\text{-C=O}$)

Masse exacte: 287,0895 (calc.: 287,0895 pour $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{O}_3$).

(Phényl-3 propyl)-2 Trifluoroacétylacétate d'éthyle 2e (n.c)

E_{b20} : 160°C.

RMN ^1H : 1,4-2,1(m, 4H, CH_2); 2,6-3,4(m, 3H, CH et CH_2); 4,17(q, J=7Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-O}$).

RMN ^{19}F : -78,3. (forme hydrate : -84,2).

RMN ^{13}C : 13,9; 27,4; 28,9; 35,7; 53,2; 62,1; 115,6(q, J=292Hz, CF_3); 126,5; 128,5; 141,3; 167,28; 187,1(q, J=36Hz, $\text{CF}_3\text{-C=O}$). (hydrate: 47,8; 93,8(q, J=32Hz, $\text{CF}_3\text{-C-}$); 123,1(q, J=292Hz, CF_3); 175,2).

Masse exacte: 302,1132 (calc.: 302,1130 pour $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{O}_3$).

Diméthylallyl-2 Trifluoroacétylacétate d'éthyle 2h (n.c)

RMN ^{19}F : -78,5. (forme hydrate: -84,2).

RMN ^{13}C : 14,0; 17,6; 27,0; 53,7; 62,6; 115,7(q, J=292Hz, CF_3); 118,8; 135,4; 167,5 ; 187,3(q, J=37 Hz, $\text{CF}_3\text{-C=O}$). (forme hydrate: 25,8; 62,0; 94,1(q, J=32 Hz, $\text{CF}_3\text{-C-}$); 119,6; 123,3(q, J=288Hz, CF_3); 175,3).

Masse exacte: 252,0973 (calc.: 252,0975 pour $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{O}_3$)

(Phényl-5 hexényl-5)-2 Trifluoroacétylacétate d'éthyle 2i (n.c)

RMN ^1H : 1,20(t, 3H, CH_3); 1,2-1,4 (m, 6H, 3CH_2); 2,5(m, 2H, CH_2); 3,85(m, 1H, CH-); 4,13(q, 2H, $\text{CH}_2\text{-O}$); 5,18(m, 2H, C=CH_2); 7,26(m, 5H, C_6H_5).

RMN ^{19}F : -78,5. (hydrate : -84,2).

(Phényl-5 hexényl-4)-2 Trifluoroacétylacétate d'éthyle 2m
(n.c)

RMN ¹H: 1,20(t, 3H, CH₃); 2,0(s large, 3H, CH₃-C=C); 1,4-2,7(m, 6H, 3CH₂); 3,9(m, 1H, CH-); 4,20(q, J=7Hz, 2H, CH₂-O); 5,66(m, 1H, CH=C); 7,35(m, 5H, C₆H₅).
RMN ¹⁹F: -78,1. (hydrate : -84,2).

(Phényl-4 pentényl-4)-2 Trifluoroacétylacétate d'éthyle 2l
(n.c)

RMN ¹H: 1,18(t, J=7Hz, 3H, CH₃); 1,2-1,4(m, 4H, 2CH₂); 2,52(m, 2H, CH₂-CH); 3,80(t, J=7Hz, 1H, CH-); 4,13(q, J=7Hz, 2H, CH₂-O); 5,13-5,18(m, 2H, C=CH₂); 7,28(m, 5H, C₆H₅).
RMN ¹⁹F: -78,3. (hydrate : -84,2).
RMN ¹³C: 13,9; 25,6; 27,3; 34,8; 53,1; 62,3; 113,1; 115,4(q, J=292Hz, CF₃); 126,2; 127,6; 128,4; 140,9; 147,6; 167,2; 187,0(q, J=36Hz, CF₃-C=O). (hydrate: 47,6, 61,9; 94,0(q, J=32Hz, CF₃-C-); 112,8; 122,0(q, J=296Hz, CF₃); 175,1).

(Phényl-4 pentényl-3)-2 Trifluoroacétylacétate d'éthyle 2n
(n.c)

RMN ¹H: 1,20(t, J=7Hz, 3H, CH₃); 2,0(s large, 3H, CH₃-C=C); 1,6-2,7(m, 4H, CH₂); 3,9(m, 1H, CH-); 4,20(q, J=7Hz, 2H, CH₂-O); 5,66(m, 1H, C=CH); 7,35(m, 5H, C₆H₅).
RMN ¹⁹F: -78,2. (hydrate : -84,0).

Décarbéthoxylation des β-céto-esters 2 en cétones 7: Mode opératoire général

Une solution de β-céto-ester 2 (2,55.10⁻² mole) dans le DMF (70 ml) est chauffée à reflux en présence de LiCl (2,16 g, 5,1.10⁻² mole, 2 équiv.) et d'eau (0,46 g, 2,55.10⁻² mole, 1 équiv.) pendant 2 heures. Le mélange réactionnel est repris par l'eau, puis extrait à l'éther. Après 5 lavages à l'eau, la phase organique est séchée (Na₂SO₄), puis concentrée. Le produit brut est purifié par distillation ou chromatographie sur colonne de silice.

Trifluorométhyl nonylcétone 7b (n.c)

Eb : 198°C.

RMN ¹H: 0,88(m, 3H, CH₃); 1,60(m, 14H, CH₂); 2,65(m, 2H, CH₂-CO).

RMN ¹⁹F: -80,3.

IR(CCl₄): C = O = 1760 cm⁻¹.

Masse exacte: 224,1385 (calc.: 224,1388 pour C₁₁H₁₉F₃O).

Trifluorométhyl Phényléthylcétone 7c (n.c)

Eb₂₀ : 82-84°C.

RMN ¹H: 3,0(s, 4H, CH₂-CH₂); 7,17(m, 5H, C₆H₅).

RMN ¹⁹F: -79,8.

RMN ¹³C: 28,4; 38,1; 115,7(q, J=292Hz, CF₃); 127,7; 139,4; 190,7(q, J=35Hz, CF₃-C=O).

IR(CCl₄): C = O : 1760 cm⁻¹.

Masse exacte: 202,0506 (calc.: 202,0605 pour C₁₀H₉F₃O)

Trifluorométhyl (Phényl-3) propylcétone 7d

Eb₁ : 52-54°C (litt.[7] Eb₁: 53°C).

RMN ¹⁹F: -78,4.

Trifluorométhyl (Phényl-4) butylcétone 7e (n.c)E_b 76,4 : 78°C.RMN ¹H: 1,45(m, 4H, CH₂); 2,57(m, 4H, CH₂); 7,1(s, 5H, C₆H₅).RMN ¹⁹F: -80,2.RMN ¹³C: 22,1; 30,6; 35,7; 36,3; 115,3(q, J=292 Hz, CF₃);126,1; 128,6; 141,9; 191,5(q, J=35Hz, CF₃-C=O).IR(CCl₄): C = O=1760 cm⁻¹.Masse exacte: 230,0919 (calc.: 230,0918 pour C₁₂H₁₃F₃O)Trifluorométhyl (Phényl-4 Butényl-2) cétone 7f (n.c)

F : 42-43°C.

RMN ¹H: 2,80(m, 4H, CH₂-CH₂); 6,30(m, 2H, CH=CH); 7,30(m, 5H, C₆H₅).RMN ¹⁹F: -79,7.IR(CCl₄): C = O=1760 cm⁻¹.Masse (70 eV): 228(M⁺, 39%); 159(M-CF₃, 6%); 117(100%);

115(56%); 91(58%).

Trifluorométhyl (Méthyl-4 pentényl-3) cétone 7h (n.c)E_b 76,0 : 90-95°C.RMN ¹H: 1,7(m, 6H, CH₃); 2,41(m, 2H, CH₂); 2,72(m, 2H, CH₂); 5,1(m, 1H, CH=C).RMN ¹⁹F: -80.RMN ¹³C: 17,1; 21,4; 25,7; 36,9; 115,9(q, J=292Hz, CF₃);121,4; 134,4; 191,5(q, J=35Hz, CF₃-C=O).Masse exacte: 180,0763 (calc.: 180,0762 pour C₈H₁₁F₃O).Trifluorométhyl (Phényl-5 hexényl-5) cétone 7l (n.c)RMN ¹H: 1,50(m, 4H, CH₂); 2,63(m, 4H, CH₂); 5,08 et 5,32(d de d, J_{AB}=15Hz et J=2Hz, 2H, CH₂=C); 7,30(m, 5H, C₆H₅).RMN ¹⁹F: -80,0.RMN ¹³C: 22,2; 27,4; 35,1; 36,3; 112,7; 116(q, J=292Hz, CF₃);126,4; 127,7; 128,6; 141,3; 148,1; 191,1(q, J=35Hz, CF₃-C=O).Masse (70eV) m/e: 256(M⁺, 4%); 144(9%); 118(100%).Masse exacte: 256,1076 (calc.: 256,1075 pour C₁₄H₁₅F₃O).Trifluorométhyl (Phényl-6 heptényl-5) cétone 7m (n.c)RMN ¹H (300 MHz): 1,46(m, 2H, CH₂); 1,71(m, 2H, CH₂); 2,03(m, 3H, CH₃); 2,20(q, J=7,2Hz, 2H, CH₂); 2,73(t, J=7,2Hz, 2H, CH₂); 5,74(m, ³J=7,2Hz et ⁴J=1,5Hz, 1H, CH=C); 7,30(m, 5H, C₆H₅).RMN ¹⁹F: -80,0.RMN ¹³C (75 MHz): 15,8; 22,2; 28,4; 28,8; 36,3; 115,8(q, J=292Hz, CF₃); 125,8; 126,8; 127,5; 128,3; 135,6; 143,9; 192,2(q, J=37Hz, CF₃-C=O).Masse (70 eV) m/e: 270(M⁺, 32%); 143 (38%); 131(100%); 91(62%).Masse exacte: 270,1232 (calc.: 270,1231 pour C₁₅H₁₇F₃O).Trifluorométhyl (Phényl-5 hexényl-4) cétone 7n (n.c)RMN ¹H (300 MHz): 1,85(quin^t., J=7,2Hz, 2H, CH₂); 2,03(m, 3H, CH₃); 2,27(q, J=7,2Hz, 2H, CH₂); 2,76(t, J=7,2Hz, 2H, CH₂); 5,71(m, ³J=7,3Hz et ⁴J=1,4Hz, 1H, CH=C); 7,34(m, 5H, C₆H₅).RMN ¹⁹F: -80,0.

RMN ^{13}C : 15,8; 22,4; 27,6; 35,8; 115,8(q, $J=292\text{Hz}$, CF_3); 125,8; 126,4; 126,9; 128,3; 136,7; 143,7; 191,5(q, $J=35\text{Hz}$, $\text{CF}_3-\text{C}=\text{O}$).

Masse exacte: 256,1075 (calc.: 256,1075 pour $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{O}$).

REMERCIEMENTS

Ce travail a fait l'objet d'un contrat avec Rhône-Poulenc, Spécialités Chimiques.

REFERENCES

- 1 C. AUBERT, J.B. BEGUE, M. CHARPENTIER-MORIZE et G. NEE
J. Fluorine Chem., 44 (1989) 361, et références citées.
- 2 J.P. BEGUE, C. AUBERT, M. CHARPENTIER-MORIZE et G. NEE, Eur.
Pat. 88-400 443-3.
- 3 N.V. KONDRATENKO, E.P. VECHIRO et L.M. YAGUPOLSKII, Zh. Org.
Khim., 15, (1979), 704.
- 4 E.J. COREY et D. ENDERS, Tetrahedron Lett., 17, (1976), 3; E.J.
COREY et D. ENDERS, Tetrahedron Lett., 17, (1976), 11; E.J.
COREY et S. KNAPP, Tetrahedron Lett., 17, (1976), 3667; T.W.
GREENE, 'Protective Groups in Organic Synthesis', John Wiley and
Sons ed., 1981, New York, p. 142.
- 5 M. AVARO, J. LEVISALLES et H. RUDLER, J. Chem. S. Chem. Comm.,
(1969), 445.
- 6 A.P. KRAPCHO, J.F. WEIMASTER, J.M. ELDRIDGE, E.G.E. JAHNGEN, Jr.,
A.J. LOVEY et W.P. STEPHENS, J. Org. Chem., 43, (1978), 138.
- 7 J.P. BEGUE et D. MESUREUR, J. Fluorine Chem., 39, (1988), 271.