

Received: December 6, 1988; accepted: March 29, 1989

SYNTHESE ET ETUDE SPECTROSCOPIQUE DE NOUVEAUX

N-(FLUORO-2 ALKYL) PYRAZOLES

A. BAKLOUTI et A. HEDHLI

Laboratoire de Chimie Structurale Organique, Faculté des Sciences de Tunis,
Département de Chimie, Campus Universitaire, 1060 Tunis (Tunisie)

SUMMARY

The condensation reaction between (2-fluoromonoalkyl) hydrazines and acetylacetone gives the hitherto unknown corresponding N-(2-fluoroalkyl)3,5-dimethylpyrazoles in good yields. When the condensation occurs with benzoylacetone (unsymmetrical β -diketone), only the 5-phenyl isomers are formed.

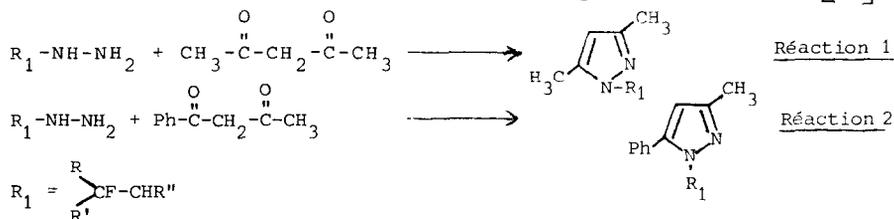
RESUME

L'obtention facile des mono (fluoro-2 alkyl) hydrazines à partir des fluoro-2 tosylates, nous a permis d'envisager la condensation de ces produits avec les β -dicétones. Lorsque la réaction est effectuée avec l'acétylacétone, les N-(fluoro-2 alkyl) diméthyl-3,5 pyrazoles, jusqu'alors inconnus, sont obtenus avec des rendements satisfaisants. Dans le cas de la phényl-1 butanedione-1,3, la condensation conduit à la formation d'un seul isomère.

SYNTHESE

La préparation des pyrazoles par condensation de l'hydrazine ou de ses dérivés avec les β -dicétones est l'un des principaux modes d'accès à cette classe importante de composés. Cette méthode, très employée dans la série des pyrazoles hydrocarbonés, est également valable en série fluorée puisque des pyrazoles substitués par les groupements trifluorométhyle et pentafluorophényle sont connus depuis longtemps [1-9]. Des pyrazoles à chaînes fluorées plus longues ont été récemment préparés [10] selon la même méthode.

Dans le présent travail, nous présentons la synthèse de quelques N-(fluoro-2 alkyl) pyrazoles substitués en 3 et 5 et obtenus par action de l'acétylacétone (réaction 1) ou benzoylacétone (réaction 2) sur les mono-(fluoro-2 alkyl) hydrazines $RR'CF-CH(R'')-NH-NH_2$ préparées suivant [11] :



Les résultats obtenus sont regroupés dans le tableau I

IDENTIFICATION

Les composés sont identifiés sur la base des données spectrales en Infrarouge, RMN et Spectrométrie de Masse.

A. Diméthyl-3,5 pyrazoles N-monofluoroalkylés

a) IR

- En spectroscopie IR, nous observons les bandes caractéristiques du noyau pyrazolique N-substitué [12] qui se présentent comme suit :
- une bande fine et intense à 1560 cm^{-1} attribuable à la vibration fondamentale du cycle.
 - une bande d'intensité moyenne et relative à la pulsation du cycle apparaît dans la région $1030 - 1020\text{ cm}^{-1}$.
 - la vibration $\nu(\text{CH})$ aromatique donne une bande d'absorption de très faible intensité vers 3130 cm^{-1} .

La présence du fluor est confirmée par l'existence d'une bande d'absorption intense vers 1100 cm^{-1} due à la vibration $\nu(\text{C-F})$.

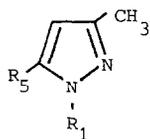
b) RMN ^1H et ^{19}F

La RMN du proton et du fluor permet d'établir sans ambiguïté la structure des produits obtenus (tableau II).

L'examen des données présentées au tableau II et relatives aux pyrazoles 1-8 permet les commentaires suivants :

TABLEAU I

Pyrazoles préparés :



N°	R ₁ -	R ₅	Eb (°C/mmHg) ou F (°C)	Rdt (%)
1	Ph-CHF-CH ₂ -	CH ₃	39	69
2	CH ₃ -CHF-CH-CH ₃ ^a 	CH ₃	63/15	65
3	CH ₂ F-CH ₂ -	CH ₃	82/15	65
4	C ₂ H ₅ -CHF-CH ₂ - ^b	CH ₃	86/15	28 ^d
5	C ₂ H ₅ -CH-CH ₂ F ^b 	CH ₃		72 ^c
6	CH ₃ -CHF-CH-CH ₃ ^e 	CH ₃	82/15	59
7	(CH ₃) ₂ CF-CH ₂ -	CH ₃	76/15	70
8	^f	CH ₃	72	92
9	CH ₃ -CHF-CH-CH ₃ ^e 	Ph	88/0,2	64
10	(CH ₃) ₂ CF-CH ₂ -	Ph	76/0,2	76
11	^f	Ph	70	89

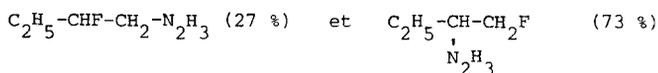
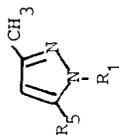
^a hydrazine de départ érythro^b les 2 pyrazoles 4 et 5 sont obtenus à partir du mélange des hydrazines^c rendement global en pyrazoles 4 et 5^d dosage par C.P.V.^e hydrazine de départ thréo^f hydrazine de départ cis.

TABLEAU II
Caractéristiques RMN ¹H et ¹⁹F des pyrazoles



N°	R ₁ -	R ₅	Déplacement chimique (p.p.m.)								Constante de couplage (Hz)				
			F	a	b	c	d	H-4	Me-3	R ₅	² J _{Fa}	³ J _{Fc}	³ J _{ac}	³ J _{bd}	³ J _{Fb}
1	Ph-CHF-CH ₂ - c a b	CH ₃	193,3	5,83	4,25	7,35		5,78	2,10	2,23	40,0				
2	CH ₃ -CHF-CH-CH ₃ c a b d ³	CH ₃	186,3	4,78	3,39	1,00	1,48	5,63	2,10	2,18	48,0	24,0	6,0	6,8	8,5
3	CH ₂ F - CH ₂ - a b	CH ₃	233,9	4,65	4,05			5,68	2,15	2,15	47,9				25,5
4	C ₂ H ₅ -CHF-CH ₂ - a b	CH ₃	192,8	4,65	3,98			5,63	2,13	2,18	48,0				21,8
5	C ₂ H ₅ -CH-CH ₂ F b a	CH ₃	230,2					5,63	2,15	2,18	46,6				12,7
6	CH ₃ -CHF-CH-CH ₃ c a b d ³	CH ₃	181,2			1,34	1,39	5,63	2,16	2,19	48,0	24,0	6,4	6,8	11,8
7	(CH ₃) ₂ CF-CH ₂ - c b	CH ₃	147,3	3,98		1,31		5,65	2,12	2,19		21,0			20,3
8		CH ₃	206,0					5,67	2,14	2,25					
9	CH ₃ -CHF-CH-CH ₃ c a b d ³	Ph	174,9			1,28	1,43	6,02	2,30	7,37	48,8	24,8	6,0	7,0	12,0
10	(CH ₃) ₂ CF-CH ₂ - c b	Ph	139,6	4,20		1,25		6,08	2,30	7,37		21,8			17,3
11		Ph	197,8					6,08	2,33	7,40					

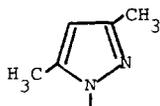
-RMN ¹H : Solvant CCl₄ (Pyrazoles 1-8) et CDCl₃ (Pyrazoles 9-11) ; référence T.M.S.

-RMN ¹⁹F : Solvant et référence CFCl₃.

- Le déplacement chimique du proton (H-4) du cycle ne varie pas sensiblement lorsqu'on passe d'un pyrazole à un autre ; les variations sont comprises entre 0,02 et 0,15 ppm.
- Un commentaire analogue est valable pour les deux méthyles Me-3 et Me-5, ce dernier résonne à des champs légèrement plus faibles que Me-3 [13-15].
- Les protons b subissent un déplacement net vers les champs faibles lorsqu'on passe des mono (fluoro-2 alkyl) hydrazines aux pyrazoles correspondants ; le caractère aromatique du cycle pyrazolique serait à l'origine de ce déplacement. Il est à remarquer par ailleurs, que dans la majorité des spectres RMN ^1H , le signal de Me-5 est légèrement plus large que celui de Me-3. Ceci est vraisemblablement dû au couplage à longue distance $^4\text{J}(\text{H}-\text{H})$ avec le proton H-4. Ce genre de couplage a été également observé par Albright *et al.* [15] ; il est égal à 0,3 Hz dans le diméthyl-1,5 phényl-3 pyrazole.

c) Spectre de Masse

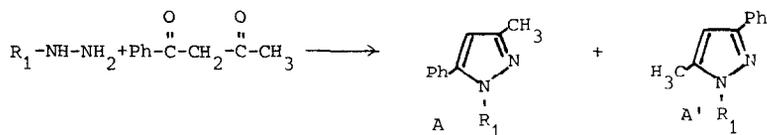
Soumis à l'impact électronique, les pyrazoles fluorés conduisent à des spectres de masse donnant tous, outre le pic parent, les pics correspondant aux fragmentations caractéristiques du motif :



(voir tableau III)

B. Méthyl-3 phényl-5 pyrazoles N-monofluoroalkylés

La condensation a lieu dans ce cas sur une β -dicétone dissymétrique ; elle peut donner naissance à deux isomères selon le schéma :

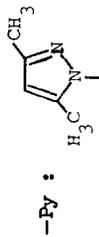


a) IR

Nous retrouvons les bandes de vibration du noyau pyrazolique ainsi que celles relatives à la présence du fluor.

TABLEAU III

Pics caractéristiques des spectres de masse des
pyrazoles RR'CF-CHR''Py



N°	PYRAZOLE	FRAGMENT M/e (A.R.)							
		M ⁺	RR'CF ⁺	R'CHPy ⁺	HPy ⁺	[HPy] [MeCN] ⁺	[HPy] [C ₃ H ₅ N] ⁺	[HPy] [C ₃ H ₄ N] ⁺	[HPy-B] ⁺
2	CH ₃ -CHF-CH-CH ₃ érythro Py	170 (34,5)	47 (24,8)	123 (100,0)	96 (33,1)	55 (26,0)	41 (39,4)	42 (81,9)	95 (31,1)
3	CH ₂ F-CH ₂ -Py	142 (50,9)	-	109 (100,0)	96 (57,0)	55 (10,6)	41 (60,7)	42 (69,1)	95 (43,9)
4	C ₂ H ₅ -CHF-CH ₂ -Py	170 (29,1)	-	109 (100,0)	96 (46,6)	55 (20,5)	41 (12,6)	42 (12,9)	95 (16,0)
5	C ₂ H ₅ -CH-CH ₂ F Py	170 (28,5)	-	137 (37,9)	96 (100,0)	55 (21,9)	41 (68,3)	42 (69,1)	95 (62,5)
6	CH ₃ -CHF-CH-CH ₃ thréo Py	170 (47,6)	47 (26,8)	123 (100,0)	96 (45,0)	55 (27,4)	41 (44,5)	42 (94,9)	95 (38,4)
7	(CH ₃) ₂ CF-CH ₂ -Py	170 (53,7)	61 (9,9)	109 (100,0)	96 (30,0)	55 (19,4)	41 (78,0)	42 (80,7)	95 (18,2)

b) RMN ¹H

Les données RMN du proton montrent que seul l'un des deux isomères existe (un seul signal pour C₆H₅ et un seul pour CH₃). De plus, dans le cas des pyrazoles isomères du type A et A', il a été montré [16] que le signal de Ph se traduit par un singulet quand il est en position 5 et par un multiplet quand il est en position 3. L'apparition du signal de Ph sous forme de singulet pour les composés 9, 10 et 11, nous permet de leur attribuer la structure A.

Cette attribution est confirmée par l'étude des valeurs calculées ($\delta_{H-4}(\text{cal})$) et observées ($\delta_{H-4}(\text{ob})$) du déplacement chimique du proton pyrazolique H-4, en appliquant la relation [16] :

$$\delta_{H-4}(\text{cal}) = \delta_{H-4}(\text{s}) + \alpha_1 + \alpha_3 + \alpha_5.$$

où :

* $\delta_{H-4}(\text{s})$ est le déplacement chimique dans un solvant s du H-4 appartenant au triméthyl-1,3,5 pyrazole.

* α_1 , α_3 et α_5 des constantes empiriques représentant l'effet engendré par le remplacement d'un méthyle par un autre groupement.

D'après les valeurs données dans le tableau IV, la concordance entre $\delta_{H-4}(\text{ob})$ et $\delta_{H-4}(\text{cal})$ est réalisée pour une structure du type A, où le groupement phényle occupe la position 5.

PARTIE EXPERIMENTALE

Les spectres RMN ont été enregistrés sur un appareil Jeol-C-60 aux fréquences respectives de 60 MHz pour le proton et 56,4 MHz pour le fluor.

Les spectres IR ont été réalisés en solution dans CCl₄ à l'aide d'un appareil Perkin-Elmer 681.

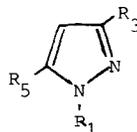
Les spectres de masse ont été effectués sur un spectromètre Ribermarg R-10-10

Les pyrazoles 4 et 5 ont été séparés par chromatographie en phase vapeur à l'aide d'un appareil Intersmat IGC 120 ML à catharomètre, équipé d'une colonne SE 30 10 %. Chromosorb W.H.M.D.S. 80/100.

Les points de fusion déterminés à l'aide d'un appareil Buchi-Tottoli sont donnés non corrigés.

TABLEAU IV

Paramètres α_1 (ppm) et déplacements chimiques (ppm) des H-4 dans les pyrazoles 9-11



N°	R ₁ -	α_1^*	R ₃	R ₅	δ_{H-4} (cal)	δ_{H-4} (ob)
9	CH ₃ -CHF-CH-CH ₃ CH ₃	- 0,03	CH ₃	Ph	6,06	6,02
			Ph	CH ₃	6,27	
10	(CH ₃) ₂ CF-CH ₂ -	- 0,01	CH ₃	Ph	6,08	6,08
			Ph	CH ₃	6,29	
11		0,01	CH ₃	Ph	6,10	6,08
			Ph	CH ₃	6,31	

* Les valeurs approximatives (ppm) des paramètres α_1 des pyrazoles 9,10 et 11 sont tirées des données RMN ¹H des pyrazoles 6,7 et 8 respectivement.

Mode opératoire général

Dans un tricol de 100 ml, muni d'un thermomètre, d'un réfrigérant, d'une ampoule à brome et soumis à une agitation magnétique, nous introduisons sous atmosphère d'azote, 10 m.mol de β -dicétone diluée dans 8 ml de méthanol. Le milieu est acidifié par 0,5 ml d'acide chlorhydrique concentré. Nous ajoutons goutte à goutte, à température ambiante et sous agitation magnétique, 12 m.mol d'hydrazine fluorée diluée dans 8 ml de méthanol. La réaction est exothermique et la température s'élève jusqu'à environ 50°C. L'addition terminée, le mélange réactionnel est chauffé 3 heures (pyrazoles 1-8) ou 24 heures (pyrazoles 9-11) au reflux du méthanol. Après refroidissement, le solvant est distillé sous pression réduite. Le produit brut ainsi obtenu est repris avec l'éther. La phase étherée est lavée trois fois à l'eau; après décantation, elle est séchée sur MgSO₄. Après évaporation de l'éther, nous distillons le résidu sous pression réduite. Lorsque le pyrazole est solide, le résidu est repris avec le pentane anhydre et recristallisé à -40°C.

REFERENCES

- 1 J.B. WRIGHT, W.E. DULIN et H. MARKILLIE, *J. Medicinal. Chem.*, 7 (1966) 102.
- 2 H.A. WAGNER, US Pat. 3 200 128 (1965); *Chem. Abst.*, 63 (1965) 13.272.b
- 3 S. TROPIMENKO, *J. Am. Chem. Soc.*, 89 (1967) 3165.
- 4 M. WOLF, US Pat. 3 284 464 (1966); *Chem. Abst.*, 68 (1968) 49.599.v
- 5 S. PORTNOY, *J. Heterocyclic Chem.*, 6(2)(1969) 223.
- 6 T. NISHIWAKI, *Bull. Chem. Soc. Jap.*, 42 (1969) 3024.
- 7 J.F. GERSTER, Ger. Offen 1 945 430 (1970); *Chem. Abst.*, 72 (1970) 121.526. w
- 8 a) S.A. OSADCHII et V.A. BARKHASH, *Zh. Org. Khim.*, 7 (1971) 1215
b) S.A. OSADCHII et V.A. BARKHASH, *Izvest. Akad. Nauk. SSSR, Ser. Khim.*, 8 (1971) 1825.
- 9 M. FOURNIER, Mémoire CNAM, Lyon 1975.
- 10 a) J.L. PEGLION, R. PASTOR et A. CAMBON, *Bull. Soc. Chim. Fr.* II (1980) 309.
b) J.L. PEGLION, R. PASTOR, J. GREINER et A. CAMBON, *Bull. Soc. Chim. Fr.* II (1982) 89.
- 11 A. BAKLOUTI et A. HEDHLI, *J. Fluorine Chem.*, 25 (1984) 151.
- 12 A.R. KATRITZKY, *Physical Methods in Heterocyclic Chemistry*, Academic Press, New York, Londres, 4 (1971) 327.
- 13 J.A. MOORE et C.L. HABRAKEN, *J. Am. Chem. Soc.*, 86 (1964) 1456.
- 14 J.ELGUERO et R. JACQUIER, *J. Chem. Phys.*, 63 (1966) 1242.
- 15 T.D. ALBRIGHT et L. GOLDMAN, *J. Org. Chem.*, 31 (1966) 273.
- 16 L.G. TENSMEYER et C. AINSWORTH, *J. Org. Chem.*, 31 (1966) 1878.