

## Synthèse d'homocycles *F*-alkylés par réaction de Diels–Alder sur les 3-*F*-alkylpropynoates

A. Nezis, J. Fayn et A. Cambon

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

(Reçu le 28 février 1991; accepté le 20 octobre 1991)

### Abstract

The Diels–Alder reactions of ethyl 3-*F*-alkylpropynoates with cyclopentadiene, tetracyclone (tetraphenylcyclopentadienone) and anthracene have been achieved.

The corresponding addition products were obtained with cyclopentadiene and anthracene. With tetracyclone, ethyl 2-*F*-alkyl-3,4,5,6-tetraphenylbenzoate was obtained.

### Résumé

Les réactions de Diels–Alder des 3-*F*-alkylpropynoates d'éthyle avec le cyclopentadiène, la tétracyclone (tétraphénylcyclopentadiénone) et l'anthracène ont été réalisés.

Les produits d'addition ont été obtenus avec le cyclopentadiène et l'anthracène. Avec la tétracyclone on obtient un 2-*F*-alkyl-3,4,5,6-tétraphénylbenzoate d'éthyle.

### Introduction

L'introduction de groupement *F*-alkylés sur des molécules ayant des propriétés thérapeutiques modifie les propriétés de ces dernières [1].

En effet, la résistance des produits *F*-alkylés aux réactions de réduction et d'oxydation influence leur métabolisme et l'effet hydrophobe des chaînes *F*-alkylées doit se répercuter au niveau des membranes cellulaires.

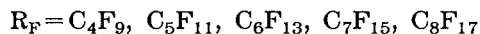
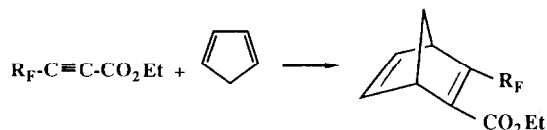
Pour obtenir des synthons précurseurs de ces médicaments, le greffage direct d'une chaîne *F*-alkylée sur une substance homo ou hétérocyclique n'est généralement pas une bonne méthode, car il conduit souvent à des mélanges complexes nécessitant des séparations difficiles et aboutissant donc à des rendements en produits isolés très faibles.

Par contre, la synthèse à partir d'un intermédiaire possédant déjà un ou plusieurs groupements *F*-alkylés donne de meilleurs résultats.

Les alcynes perfluorés s'étant révélés de bons dipolarophiles en cycloaddition dipolaire-1,3 [2–8] et de bons diénophiles dans la réaction de Diels–Alder [9–14], nous nous sommes intéressés, dans le but d'obtenir des synthons homobicycliques *F*-alkylés, à la réaction de Diels–Alder des 3-*F*-alkyl propynoates sur le cyclopentadiène, l'anthracène et la tétracyclone.

## Resultats

Les 3-*F*-alkylpropynoates d'éthyle réagissent sur le cyclopentadiène dans un tube de Schlenk (80 °C à 110 °C; 1 h à 3 h) et conduisent au produit d'addition avec de bons rendements :



L'antracène possède un certain caractère diénique qui lui permet de participer aux réactions de cycloaddition. Les conditions optimales de réaction se sont avérées être un chauffage à 100–120 °C pendant 48 h des réactifs en solution benzénique dans un tube de Schlenk. Le produit d'addition obtenu est purifié par recristallisation dans le benzène:

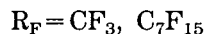
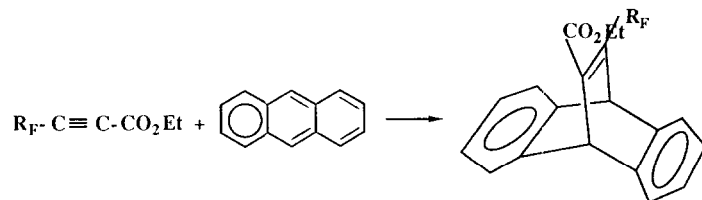


TABLEAU 1

Conditions opératoires et rendements des 2-*F*-alkyl-3-éthoxycarbonylbicyclo(2,2,1)hepta-2,5-diènes

R <sub>F</sub>	Temps (h)	T (°C)	Rdt. (%)
C <sub>4</sub> F <sub>9</sub>	1	80	75
C <sub>5</sub> F <sub>11</sub>	2	80	79
C <sub>6</sub> F <sub>13</sub>	2	90	74
C <sub>7</sub> F <sub>15</sub>	2	110	81
C <sub>8</sub> F <sub>17</sub>	3	110	69

TABLEAU 2

Conditions opératoires, points de fusion et rendements des 9,10-dihydro-9,10-(2-*F*-alkyl-1-éthoxycarbonyléthénylo)antracènes

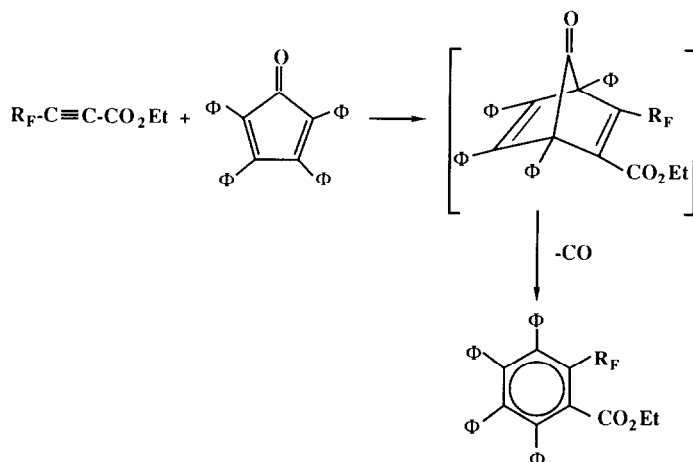
R <sub>F</sub>	Temps (h)	T (°C)	F (°C)	Rdt. (%)
CF <sub>3</sub>	52	120	110	79
C <sub>7</sub> F <sub>15</sub>	48	100	90	72

TABLEAU 3

Conditions opératoires, points de fusion et rendements des 2-*F*-alkyl-3,4,5,6-tétraphénylbenzoates d'éthyle

R <sub>F</sub>	Cond. opératoires	F (°C)	Rdt. (%)
CF <sub>3</sub>	Schlenk/N <sub>2</sub> /xylène, 155 °C, 4 jours	200	69
C <sub>5</sub> F <sub>11</sub>	Schlenk/N <sub>2</sub> /xylène, 130 °C, 3 jours	187	83
C <sub>6</sub> F <sub>13</sub>	Schlenk/N <sub>2</sub> /xylène, 170 °C, 4 jours	194	90
C <sub>7</sub> F <sub>15</sub>	Schlenk/N <sub>2</sub> /xylène, 170 °C, 4 jours	195	95

Avec la tétracyclone on obtient, comme en série hydrocarbonée [15], le composé aromatique avec perte de CO.



$R_F = CF_3, C_5F_{11}, C_6F_{13}, C_7F_{15}$

La réaction est totale après chauffage à 150 °C des réactifs, en solution dans le xylène pendant 4 jours dans le tube de Schlenk. On recueille un solide qui est purifié par recristallisation.


## Partie expérimentale

Les spectres IR ont été effectués sur un spectromètre Leitz–Wetzlar TTTG. Les spectres RMN ont été enregistrés pour la RMN <sup>1</sup>H sur un Bruker W-80 et pour la RMN <sup>19</sup>F sur un Bruker WH-90DS (84,67 MHz). Les spectres




TABLEAU 4


Déplacements chimiques et constantes de couplages des 2-*F*-alkyl-3-éthoxycarbonylbicyclo(2,2,1)hepta-2,5-diènes


R <sub>F</sub>	C <sub>4</sub> F <sub>9</sub>	C <sub>5</sub> F <sub>11</sub>	C <sub>6</sub> F <sub>13</sub>	C <sub>7</sub> F <sub>15</sub>	C <sub>8</sub> F <sub>17</sub>
CH <sub>3</sub>	1,28(t)	1,27(t)	1,29(t)	1,33(t)	1,27(t)
<sup>3</sup> J (Hz)	7,2	7,0	7,0	7,0	7,0
CH <sub>2</sub>	4,24(q)	4,25(q)	4,20(q)	4,23(q)	4,21(q)
<sup>3</sup> J (Hz)	7,2	7,0	7,0	7,0	7,0
	6,93(m)	6,90(m)	6,87(m)	6,92(m)	6,92(m)
C-H <sup>1</sup>	3,99	3,93	3,92	3,98	3,95
C-H <sup>2</sup>	3,90	3,94	3,87	3,90	3,90
H <sup>5</sup> -C-H <sup>6</sup>	2,27	2,26	2,27	2,25	2,25
<sup>2</sup> J (Hz)	2,07	2,09	2,06	2,11	2,06
<sup>2</sup> J (Hz)	7,2	7,0	7,0	7,0	7,0

Les protons H<sup>5</sup> et H<sup>6</sup> ne sont pas isochrones. Leurs signaux sont deux doublets dont la constante de couplage est 7 Hz.

Nous indiquons dans le tableau 4 les déplacements chimiques et les constantes de couplages:

2-*F*-Butyl-3-éthoxycarbonyl bicyclo(2,2,1)hepta-2,5-diène: 1 g (3,16 mmol) de 3-*F*-butylpropynoate d'éthyle, 0,20 g de cyclopentadiène dans 20 ml de benzène, (80 °C, 1 h), donne 0,9 g de produit (Rdt. = 75%). RMN <sup>19</sup>F (CDCl<sub>3</sub>, CFC<sub>3</sub>): δ -81,6 (3F,t); -109,0 (1F,d,*J*=283 Hz); -110,3 (1F,d,*J*=283 Hz); -121 (2F,m); -126,70 (2F,m) ppm. SM (*m/z*): 382 (M<sup>+</sup>); 353 (M-Et<sup>+</sup>); 337 (M-OEt<sup>+</sup>); 309 (M-CO<sub>2</sub>Et<sup>+</sup>); 114 ()

2-*F*-Pentyl-3-éthoxycarbonyl bicyclo(2,2,1)hepta-2,5-diène: 1,1 g (3 × 10<sup>-3</sup> mol) de 3-*F*-pentylpropynoate d'éthyle, 0,20 g de cyclopentadiène dans 25 ml de benzène conduit à 1,02 g de produit (Rdt. = 79%). RMN <sup>19</sup>F (CDCl<sub>3</sub>, CFC<sub>3</sub>): δ -81,4 (3F,t); -108,8 (1F,d,*J*=276 Hz); -110,3 (1F,d,*J*=276 Hz); -121,95 (2F,m); -121,35 (2F,m); -126,8 (2F,m) ppm. SM (*m/z*): 432 (M<sup>+</sup>); 403 (M-Et<sup>+</sup>); 387 (M-OEt<sup>+</sup>); 359 (M-CO<sub>2</sub>Et<sup>+</sup>); 114 ()

2-*F*-Hexyl-3-éthoxycarbonyl bicyclo(2,2,1)hepta-2,5-diène: 0,9 g (2,16 mmol) de 3-*F*-hexylpropynoate d'éthyle, 0,14 g de cyclopentadiène dans 25 ml de benzène conduit à 0,77 g de produit (Rdt. = 74%). RMN <sup>19</sup>F (CDCl<sub>3</sub>, CFC<sub>3</sub>): δ -81,40 (3F,t); -108,7 (1F,d,*J*=277 Hz); -110,3 (1F,d,*J*=277 Hz); -121,8 (2F,m); -122,3 (2F,m); -123,3 (2F,m); -126,7 (2F,m) ppm. SM (*m/z*): 482 (M<sup>+</sup>); 453 (M-Et<sup>+</sup>); 437 (M-OEt<sup>+</sup>); 409 (M-CO<sub>2</sub>Et<sup>+</sup>); 114 ()

2-*F*-Heptyl-3-éthoxycarbonyl bicyclo(2,2,1)hepta-2,5-diène: 1,3 g (2,79 mmol) de 3-*F*-heptylpropynoate d'éthyle, 0,18 g de cyclopentadiène dans 20 ml de benzène conduit à 1,20 g de produit (Rdt. = 81%). RMN <sup>19</sup>F (CDCl<sub>3</sub>,

$\text{CFCl}_3$ ):  $\delta$  -81,4 (3F,t); -108,7 (1F,d, $J=275$  Hz); -110,2 (1F,d, $J=275$  Hz); -121,7 (2F,m); -122,4 (4F,m); -123,1 (2F,m); -126,7 (2F,m) ppm. SM ( $m/z$ ): 532 ( $\text{M}^+$ ); 503 ( $\text{M}-\text{Et}^{\cdot+}$ ); 487 ( $\text{M}-\text{OEt}^{\cdot+}$ ); 459 ( $\text{M}-\text{CO}_2\text{Et}^{\cdot+}$ ); 114 ( $\text{C}_6\text{H}_5^{\text{CF}_2^{\cdot+}}$ ).

2-*F*-Octyl-3-éthoxycarbonyl (bicyclo(2,2,1)hepta-2,5-diène: 0,85 g (1,65 mmol) de 3-*F*-octylpropynoate d'éthyle, 0,12 g de cyclopentadiène conduisent à 0,66 g de produit (Rdt. = 69%). RMN  $^{19}\text{F}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{CFCl}_3$ ):  $\delta$  -81,4 (3F,t); -108,7 (1F,d, $J=276$  Hz); -110,3 (1F,d, $J=276$  Hz); -121,8 (2F,m); -122,4 (6F,m); -123,3 (2F,m); -126,7 (2F,m) ppm. SM ( $m/z$ ): 582 ( $\text{M}^+$ ); 553 ( $\text{M}-\text{Et}^{\cdot+}$ ); 587 ( $\text{M}-\text{OEt}^{\cdot+}$ ); 509 ( $\text{M}-\text{CO}_2\text{Et}^{\cdot+}$ ); 114 ( $\text{C}_6\text{H}_5^{\text{CF}_2^{\cdot+}}$ ).

#### Addition sur l'anthracène

On place dans un tube de Schlenk un mélange de *F*-alkylpropynoate d'éthyle et d'anthracène (en excès 50%) en solution dans le benzène. Après chauffage à 100–120 °C pendant 48 h, le solvant est évaporé et le solide obtenu est recristallisé dans le benzène.

Les spectres RMN  $^1\text{H}$  sont identiques quelque soit le groupement  $\text{R}_\text{F}$ . RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , TMS):  $\delta$  7,2 (8H,m); 5,25 (1H,s); 5,35 (1H,s); 4,15 (2H,q); 1,01 (3H,t) ppm.

9,10-Dihydro-9,10(2-*F*-méthyl-1-éthoxycarbonyléthénylo)anthracène: 0,54 g (3,25 mmol) de 3-*F*-méthylpropynoate d'éthyle, 0,82 g d'anthracène dans 20 ml de benzène, (100 °C, 48 h) conduisent après recristallisation à 0,9 g d'un solide ( $F$  °C = 110 °C, Rdt. = 79%). RMN  $^{19}\text{F}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{CFCl}_3$ ):  $\delta$  -59,7 ppm. SM ( $m/z$ ): 344 ( $\text{M}^+$ ); 271 ( $\text{M}-\text{CO}_2\text{Et}^{\cdot+}$ ); 202 ( $\text{M}-\text{CF}_3-\text{CO}_2\text{Et}^{\cdot+}$ ); 176 ( $\text{C}_{14}\text{H}_8^{\cdot+}$ ).

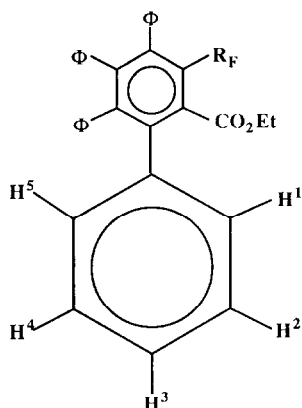
9,10-Dihydro-9,10(2-*F*-heptyl-1-éthoxycarbonyléthénylo)anthracène: 0,38 g (0,81 mmol) de 3-*F*-heptylpropynoate d'éthyle, 0,22 g d'anthracène dans 20 ml de benzène, (100 °C, 48 h), conduisent à 0,38 g de produit ( $F$  °C = 90 °C, Rdt. = 72%). RMN  $^{19}\text{F}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{CFCl}_3$ ):  $\delta$  -81,4 (3F,t); -98,4 (2F,d, $J=283$  Hz); -122,8 (6F,m); -127,4 (2F,m) ppm. SM ( $m/z$ ): 644 ( $\text{M}^+$ ); 571 ( $\text{M}-\text{CO}_2\text{Et}^{\cdot+}$ ); 275 ( $\text{M}-\text{C}_7\text{F}_{15}^{\cdot+}$ ); 202 ( $\text{M}-\text{C}_7\text{F}_{15}-\text{CO}_2\text{Et}^{\cdot+}$ ); 176 ( $\text{C}_{14}\text{H}_8^{\cdot+}$ ).

#### Addition sur la tétracyclone

Dans un tube de Schlenk, on place les réactifs en quantité équimolaire en solution dans le xylène. Après chauffage à 130–170 °C pendant 4 jours, on évapore le solvant. On recueille un solide qui est purifié pour recristallisation dans un mélange acétate d'éthyle–hexane.

La RMN  $^1\text{H}$  donne des signaux identiques quelque soit le groupement *F*-alkyle. On note que le signal caractéristique des esters éthyliques est déplacé vers les champs forts [ $\delta$  0,9 (3H,t); 3,85 (2H,q)], déplacement dû sans doute à la présence du cône d'anisotropie d'un noyau benzénique.

Les quatre groupements phényles donnent des signaux à 7,1 ppm (8H,d) et 6,7 ppm (12H,m) correspondant respectivement aux protons  $\text{H}^1$  et  $\text{H}^5$ , et aux protons  $\text{H}^2$ ,  $\text{H}^3$  et  $\text{H}^4$ :



2-*F*-Méthyl-3,4,5,6-tétraphénylbenzoate d'éthyle: 0,43 g ( $2,6 \times 10^{-3}$  mol) de 3-*F*-méthylpropynoate d'éthyle, 1 g de tétracyclone conduit à 0,93 g de produit ( $F \text{ } ^\circ\text{C} = 200 \text{ } ^\circ\text{C}$ , Rdt. = 69%). RMN  $^{19}\text{F}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{CFCl}_3$ ):  $\delta -59,3$  ppm. SM ( $m/z$ ): 522 ( $\text{M}^+$ ); 477 ( $\text{M}-\text{OEt}^{\text{T}+}$ ).

2-*F*-Pentyl-3,4,5,6-tétraphénylbenzoate d'éthyle: 1,4 g ( $3,8 \times 10^{-3}$  mol) de 3-*F*-pentylpropynoate d'éthyle, 1,46 g de tétracyclone conduit à 2,29 g de produit ( $F \text{ } ^\circ\text{C} = 187 \text{ } ^\circ\text{C}$ , Rdt. = 83%). RMN  $^{19}\text{F}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{CFCl}_3$ ):  $\delta -81,4$  (3F,t);  $-97,1$  (2F,m);  $-116,7$  (2F,m);  $-123,5$  (2F,m);  $-126,7$  (2F,m) ppm. SM ( $m/z$ ): 772 ( $\text{M}^+$ ); 677 ( $\text{M}-\text{OEt}^{\text{T}+}$ ).

2-*F*-Hexyl-3,4,5,6-tétraphénylbenzoate d'éthyle: 1,12 g ( $2,7 \times 10^{-3}$  mol) de 3-*F*-hexylpropynoate d'éthyle, 1,05 g de tétracyclone conduit à 1,8 g de produit ( $F \text{ } ^\circ\text{C} = 194 \text{ } ^\circ\text{C}$ , Rdt. = 90%). RMN  $^{19}\text{F}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{CFCl}_3$ ):  $\delta -81,4$  (3F,t);  $-97,1$  (2F,m);  $-116,6$  (2F,m);  $-122,7$  (4F,m);  $-126,7$  (2F,m) ppm. SM ( $m/z$ ): 772 ( $\text{M}^+$ ); 727 ( $\text{M}-\text{OEt}^{\text{T}+}$ ).

2-*F*-Heptyl-3,4,5,6-tétraphénylbenzoate d'éthyle: 1,26 g ( $2,7 \times 10^{-3}$  mol) de 3-*F*-heptylpropynoate d'éthyle, 1,05 g de tétracyclone conduit à 2,10 g de produit ( $F \text{ } ^\circ\text{C} = 195 \text{ } ^\circ\text{C}$ , Rdt. = 95%). RMN  $^{19}\text{F}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{CFCl}_3$ ):  $\delta -81,4$  (3F,t);  $-97,1$  (2F,m);  $-116,5$  (2F,m);  $-122,5$  (2F,m);  $-123,2$  (4F,m);  $-126,7$  (2F,m) ppm. SM ( $m/z$ ): 822 ( $\text{M}^+$ ); 777 ( $\text{M}-\text{OEt}^{\text{T}+}$ ).

## Bibliographie

- 1 R. Filler et Y. Kobayashi, *Biochemical Aspects of Fluorine Chemistry*, Elsevier Biomedical Press/Kodanshat Ltd., Amsterdam, 1982.
- 2 Y. Kobayashi, I. Kumadaki et S. Fujino, *Heterocycles*, 7 (1977) 871.
- 3 Y. Kobayashi, I. Kumadaki et T. Yoshida, *Heterocycles*, 8 (1977) 387.
- 4 J. Galluci, *Thèse*, Université de Nice, 1978.
- 5 F. Massa, H. Hanack et L. R. Subramanian, *J. Fluorine Chem.*, 19 (1982) 601.
- 6 J. Froissard, J. Greiner, R. Pastor et A. Cambon, *J. Fluorine Chem.*, 26 (1984) 47.
- 7 Y. C. Shen, J. H. Zheng et Y. Z. Huang, *Synthesis*, (1985) 970.
- 8 J. Fayn, A. Nezis et A. Cambon, *J. Fluorine Chem.*, 36 (1987) 479.
- 9 R. E. Putman, R. J. Harder et J. E. Castle, *J. Am. Chem. Soc.*, 83 (1961) 391.
- 10 C. G. Krespan, B. C. McKusick et T. L. Cairns, *J. Am. Chem. Soc.*, 83 (1961) 3428.
- 11 R. S. H. Lin et C. G. Krespan, *J. Org. Chem.*, 34 (1969) 1271.

- 12 R. J. De Pasquale, C. D. Padgett et P. W. Rosser, *J. Org. Chem.*, **40** (1975) 810.
- 13 K. Hiroao, A. Yamashita et O. Yonemitsu, *J. Fluorine Chem.*, **36** (1987) 293.
- 14 M. Kuwara, K. Fukunishi, M. Nomura et H. Yamanaka, *J. Fluorine Chem.*, **41** (1988) 227.
- 15 (a) W. Dilthey, I. Thewalt et O. Trosken, *Ber.*, **67** (1934) 1959; (b) C. F. Allen et J. A. Van Allan, *J. Am. Chem. Soc.*, **64** (1942) 1260.
- 16 J. Froissard, J. Greiner, R. Pastor et A. Cambon, *J. Fluorine Chem.*, **17** (1981) 249.
- 17 (a) Y. Z. Huang, Y. C. Shen et C. C. Wang, *Acta Chim. Sin.*, **37** (1979) 47 [*Chem. Abstr.*, **91** (1979) 19 853]; (b) Y. Z. Huang, Y. C. Shen, W. Ding et J. Zheng, *Tetrahedron Lett.*, **22** (1981) 5283.