

SYNTHÈSE DE CYCLOPROPANES TRIFLUOROMÉTHYLÉS GEM-DIMÉTHYLÉS

E. ZOUAOUI *, A. KHEMISS **, M. M. EL GAIED *

* *Laboratoire de Chimie Organique, Faculté des Sciences de Tunis,
Campus Universitaire, 1060 Tunis, Tunisie, Fax: 216 (71) 885 008*

** *Laboratoire de Synthèse Hétérocyclique, Photochimie et Complexation, Faculté des Sciences de Monastir,
5000 MONASTIR, Tunisie*

(Soumis en décembre 2001, accepté en février 2002)

RESUME: L'addition du 2-diazopropane (DAP) **1** sur les acroléines β -trifluorométhylées **I(a-e)** a conduit directement à la formation de cyclopropanes *gem*-diméthylés trifluorométhylés sous forme d'un mélange de deux diastéréoisomères. La formation de Δ^1 -pyrazolines n'a pas été décelée.

Mots clés: 2-diazopropane, Δ^1 -pyrazoline, cyclopropane trifluorométhylé.

ABSTRACT: The addition of 2-diazopropane (DAP) on β -trifluoromethylated acroleines led to cyclopropanes in a mixture of diastereoisomers.

Key words: 2-diazopropane, Δ^1 -pyrazoline, trifluoromethylated cyclopropane.

INTRODUCTION:

La réaction de cycloaddition-1,3 dipolaire du 2-diazopropane est réputée pour sa grande réactivité vis-à-vis des doubles et des triples liaisons activées [1,2]. Lorsque le dipolarophile est une cétone α,β -éthylénique portant un reste alkyle sur le carbone α , l'addition du 2-diazopropane peut concerner la double liaison ou/et la fonction carbonyle pour conduire généralement à des 5,5-diméthyl- Δ^1 -pyrazolines fonctionnalisées en position 3 [3,4] ou/et aux produits de type Δ^3 -(1,3,4) oxadiazoline à reste Δ^1 -pyrazolinyle. Par photochimie, ces composés conduisent aux 3,3-diméthylcyclopropylcétones connues pour leur activité pharmacologique [5,6]. A notre connaissance, les travaux signalant l'attaque simultanée de ces deux sites par le 2-diazopropane sont rares[4].

Récemment, il a été montré que la réaction du 2-diazopropane (DAP) avec les chalcones **2** à 60°C conduit à la formation d'un nouveau produit de type Δ^1 -pyrazolinyle **5**, à côté des Δ^2 -pyrazolines **4** attendues [7]. Ce produit est le résultat de l'attaque du DAP, simultanément sur la double liaison éthylénique et sur le carbonyle de l'énone **2** (Schéma 1).

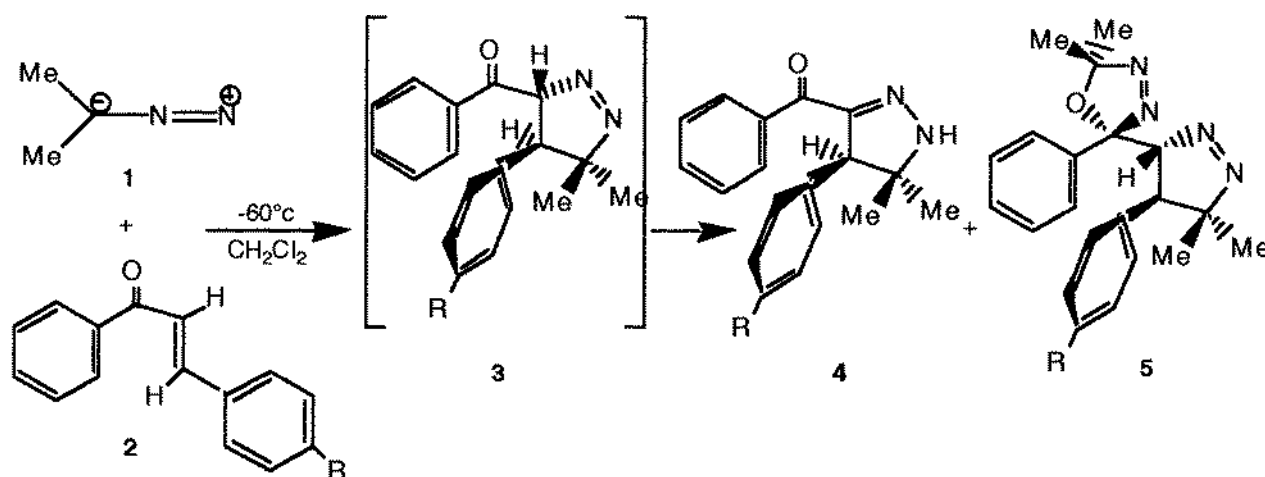


Schéma 1

Etant donné l'influence remarquable des composés fluorés sur la réactivité et les propriétés biologiques de nombreux composés organiques, un certain nombre de composés cyclopropaniques trifluorométhylés sont décrits dans la littérature [8,9]. Cependant un seul exemple de composés gem-substitués par un groupement aromatique et une fonction carbonyle a été récemment rapporté [10], en tant que précurseur d'acides aminés cyclopropaniques trifluorométhylés. Dans cette optique, nous avons opté pour les réactions de cycloaddition-1,3 dipolaire du 2-diazopropane sur les acroléines fluorées I(a-e).

Résultats et discussion:

La réaction du 2-diazopropane (DAP) 1 sur les acroléines β -trifluorométhylées I(a-e) à 0°C n'a pas conduit à la formation des Δ^1 -pyrazolines normalement attendues mais elle a abouti directement à la formation des cyclopropanes β -trifluorométhylés II(a-e) sous forme d'un mélange de deux diastéréoisomères (Schéma 2).

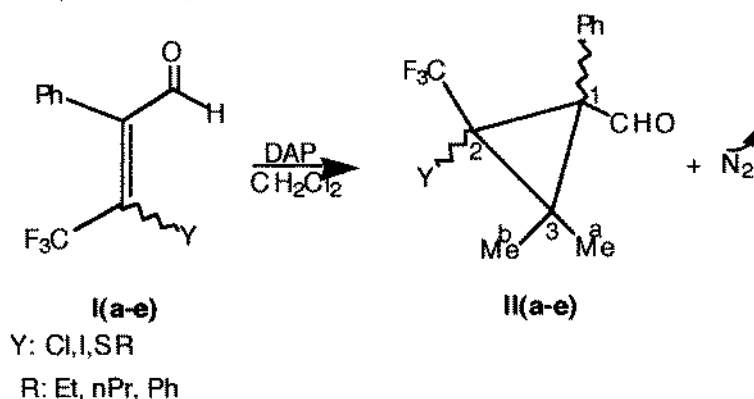


Schéma 2

La formation directe du cyclopropane peut être envisagée à partir d'un précurseur commun à la pyrazoline (Schéma 3). L'évolution vers l'un ou l'autre serait gouvernée par des facteurs orbitaux qui permettraient de rendre compte du caractère particulier du groupe CF₃.

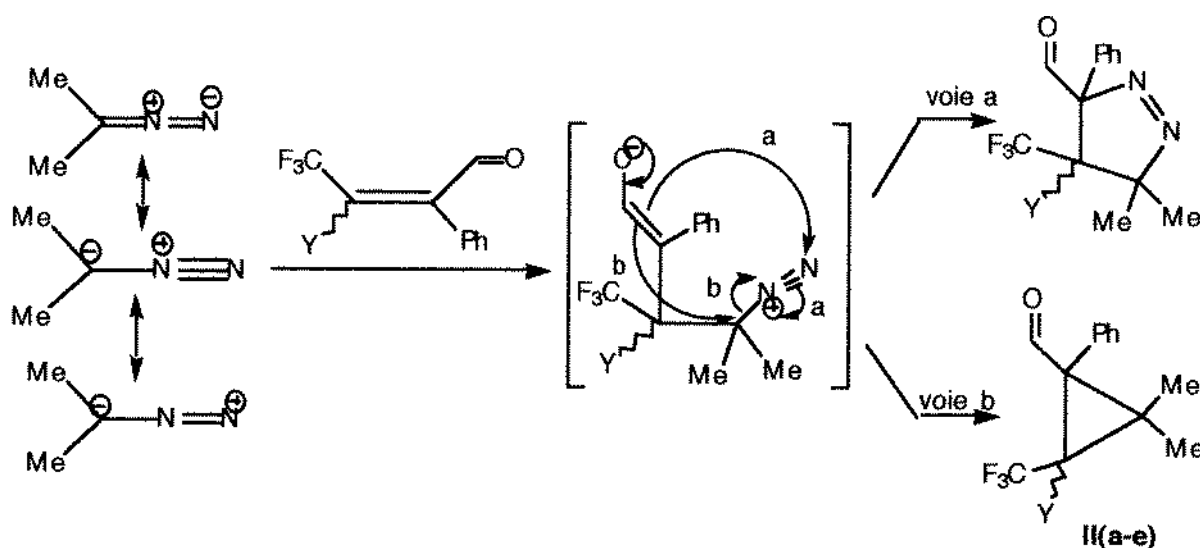


Schéma 3

Détermination structurale:

La détermination des structures de ces composés est réalisée à l'aide de la RMN (^1H , ^{13}C , ^{19}F) et de la spectrométrie de masse. En effet,

- La RMN du fluor montre, pour chaque composé, deux pics relatifs au groupement CF_3 .
- La RMN du proton montre quatre singulets relatifs aux groupes méthyles provenant de l'addition du DAP.
- La RMN du ^{13}C révèle l'existence de quatre singulets relatifs aux carbones des deux groupements méthyle et deux singulets relatifs au carbone du groupe CHO .

Toutes ces observations confirment la formation d'un mélange de deux diastéréoisomères. La structure cyclopropanique est déduite de l'absence de pic, en spectrométrie de masse, relatif à l'élimination d'une molécule d'azote ($\text{M}-\text{N}_2$); de plus, l'analyse élémentaire de l'un de ces produits montre l'absence totale d'atomes d'azote dans la molécule.

Il est connu dans la littérature que les cycloadditions dipolaires-1,3 sont des *cis*-additions et la configuration du dipolarophile se conserve au cours de la réaction [11,12,13]. En conséquence, la détermination de la stéréochimie et des pourcentages de chaque diastéréoisomère ont été effectués par comparaison avec celles des chalcones de départ.

Nous donnons dans le tableau ci-dessous les pourcentage des configurations Z et E des produits **Ia-e** [14,15,16].

Ia-e	Ia	Ib	Ic	Id	Ie
Z(%)	80	50	68	80	70
E(%)	20	50	32	20	30

Tableau I

PARTIE EXPERIMENTALE:

Les spectres de RMN ont été enregistrés à 300 MHz pour le ^1H et à 75,47 MHz pour le ^{13}C sur un spectromètre Brüker AC-300, la référence interne est le tétraméthylsilane (TMS), le solvant est le deutérochloroforme. Les spectres RMN du ^{19}F sont enregistrés à 282,362 MHz, la référence interne est le C_6F_6 .

Le 2-diazopropane est préparé selon la méthode de Staudinger [17] et conservé en solution dans le dichlorométhane à -60°C .

Réaction avec le 2-diazopropane:

Le 2-diazopropane, très instable, n'est jamais isolé à l'état pur. Toutes les réactions sont effectuées en solutions dans le mélange éther-dichlorométhane, préparées depuis moins de deux heures et conservées à -60°C .

Les solutions de diazopropane sont ajoutées au moyen d'une seringue par petites fractions, très rapidement, afin d'éviter leur réchauffement. Toutes ces réactions d'addition se font dans des fioles d'erlenmeyer, sous agitation et à 0°C , si nécessaire. Il est à rappeler que le 2-diazopropane se décompose lorsque la température augmente et que cette décomposition est concurrente avec les réactions de cycloaddition ce qui impose à utiliser un excès de 2-diazopropane lorsque la réaction de cycloaddition est lente.

Cycloaddition du 2-diazopropane sur les acroléines

Synthèse de cyclopropanes trifluorométhylés.

Une solution d'une mole d'acroléine dans 30 mL de dichlorométhane anhydre est refroidie à 0°C puis additionnée de 15 mL d'une solution 2,6 M de 2-diazopropane fraîchement préparée et gardée à -60°C . La solution est maintenue sous agitation tout en laissant remonter la température lentement de 0 à 10°C . La réaction est suivie par chromatographie sur couche mince. La disparition de l'acroléine s'accompagne de la formation de deux stéréoisomères Z et E, que l'on isole sur colonne de silice (éluant: éther de pétrole-éther 80/20).

Les produits obtenus sont liquides et la séparation des deux diastéréoisomères n'a pas été possible par chromatographie sur colonne.

2-Chloro-2-trifluorométhyl-3,3-diméthyl-1-phénylcyclopropane carbaldéhyde IIa (Z+E)

Rdt: 85%; IR ($\text{CHCl}_3/\text{cm}^{-1}$): $\nu_{\text{C=O}}=1707$; $\nu_{\text{CF}_3}=1147-1174$.

IIa (Z): RMN ^1H (60 MHz, CDCl_3): δ_{ppm} 1,11 (3H, $\text{CH}_3(\text{a})$); 1,09 (3H, $\text{CH}_3(\text{b})$); 7,38 (m, 6H, H_{arom} et CHO). RMN ^{13}C (75,47 MHz, CDCl_3): δ_{ppm} : 17,87 (s, $\text{CH}_3(\text{a})$); 26,62 (s, $\text{CH}_3(\text{b})$); 39,67 (C_3); 40,46 (C_1); 76,57 (C_2); 205 (2s, C=O); 127,6 (C_{arom}); 128,7 (C_{arom}); 128,92 (C_{arom}); 129,51 (C_{arom}). RMN ^{19}F (282,362 MHz, C_6F_6): $\delta_{\text{CF}_3}=98,4$ (20%). SM: 276 (M^+ , 2); 71 (81) 43 (100).

IIa (E): RMN ^1H (60 MHz, CDCl_3): δ_{ppm} 1,06 (3H, $\text{CH}_3(\text{a})$); 1,03 (3H, $\text{CH}_3(\text{b})$); 7,38 (m, 6H, H_{arom} et CHO). RMN ^{13}C (75,47 MHz, CDCl_3): δ_{ppm} : 17,69 (s, $\text{CH}_3(\text{a})$); 26,54 (s, $\text{CH}_3(\text{b})$); 39,67

(C₃); 40,46 (C₁); 76,57 (C₂); 205 (2s, C=O); 127,6 (C_{arom}); 128,7 (C_{arom}); 128,92 (C_{arom}); 129,51 (C_{arom}). RMN¹⁹F (282,362 MHz, C₆F₆): δCF₃=101,2 (80%). SM: 276 (M⁺, 4); 241 (100); 183 (32); 43 (85).

2-Trifluorométhyl-2-iodo-3,3-diméthyl-1-phénylcyclopropane carbaldéhyde IIb (Z+E)

Rdt: 85%; IR (CHCl₃/cm⁻¹): ν_{C=O}=1704; ν_{CF₃}=1106-1140 RMN¹H (60 MHz, CDCl₃): δppm: (1,10-1,13) (2s, 3H, CH₃(a)); (1,20-1,30) (2s, CH₃(b)); 7,30 (m, 6H, H_{arom} et CHO). RMN¹³C (75,47 MHz, CDCl₃): δppm: (18,20-20,24) (2s, CH₃(a)); (20,63-21,47) (2s, CH₃(b)); (38,19-38,77) (2s, C₃); (48,76-49,11) (2s, C₁); 65,76 (C₂); 127,93 (C_{arom}); 128,70 (C_{arom}); 129,02 (C_{arom}); 129,36 (C_{arom}); (206,91-207,77) (2s, CHO). RMN¹⁹F (282,362 MHz, C₆F₆): δCF₃=103,70 (50%); 106,60 (50%).

2-Trifluorométhyl-3,3-diméthyl-1-phényl-2-thioéthylcyclopropane carbaldéhyde IIc (Z+E)

Rdt: 78%; IR (CHCl₃/cm⁻¹): ν_{C=O}=1700; ν_{CF₃}=1132-1170. RMN¹H (300MHz, CDCl₃): δppm: 1,16 (t, 3H, CH₃); 1,26 (m, 6H, 2 CH₃(a,b)); 2,83 (q, 2H, CH₂); 7,50 (m, 5H_{arom} et 1H, CHO)

IIc (Z): RMN¹³C (75,47 MHz, CDCl₃): δppm: 15,20 (s, CH₃); 17,99 (CH₃(a)); 18,27 (CH₃(b)) ; 30,33 (s, CH₂); 65,78 (C₂); 40,39 (C₁) ; 38,69 (C₃); 127,46 (C_{arom}); 128,35 (C_{arom}); 129,19 (C_{arom}); 128,74 (C_{arom}); 207 (2s, C=O). RMN¹⁹F (282,362 MHz, C₆F₆): δCF₃=105 (68%)

IIc (E): RMN¹³C (75,47 MHz, CDCl₃): δppm: 14 (s, CH₃); 17,99 (CH₃(a)); 18,27 (CH₃(b)); 28,88 (s, CH₂); 65,78 (C₂); 40,39 (C₁); 38,69 (C₃); 127,46 (C_{arom}); 128,35 (C_{arom}); 129,19 (C_{arom}); 128,74 (C_{arom}); 206 (2s, C=O). RMN¹⁹F (282,362 MHz, C₆F₆): δCF₃=102 (32%). S.M: 273 (50); 259 (30); 71 (62); 43 (100).

2-Trifluorométhyl-3,3-diméthyl-1-phényl-2-thiopropylcyclopropane carbaldéhyde IId (Z+E)

Rdt: 69,5%; IR (CHCl₃/cm⁻¹): ν_{C=O}=1702 ; ν_{CF₃}=1138-1168.

II (Z): RMN¹H (300MHz, CDCl₃): 1,06 (s, CH₃(a)); 1,08 (s, CH₃(b)); 2,80 (t, 2H, -SCH₂) ; 1,69 (m, 2H, -CH₂-); 1 (m, 3H, -CH₂CH₃); 7,35 (m, 6H, CHO et C₆H₅). RMN¹³C (75,47 MHz, CDCl₃): 18,38 (s, CH₃(a)); 22,49 (s, CH₃(b)); 13,41 (s, -CH₂CH₃); 29,68 (-CH₂-); 36,31 (-SCH₂); 39,69 (s, C₃); 40,49 (s, C₁); 41,15 (C₂); 124,66 (C_{arom}); 126,49 (C_{arom}); 126,74 (C_{arom}); 127,5 (C_{arom}); 206,73 (s, C=O). RMN¹⁹F (282,362 MHz, C₆F₆): δCF₃=104,28 (80%)

II (E): RMN¹H (300MHz, CDCl₃): 1,03 (s, CH₃(a)); 1,04 (s, CH₃(b)); 2,66 (t, 2H, -SCH₂) ; 1,69 (m, 2H, -CH₂-); 1 (m, 3H, -CH₂CH₃); 7,35 (m, 6H, CHO et C₆H₅). RMN¹³C (75,47 MHz, CDCl₃): 18,28 (s, CH₃(a)); 22,28 (s, CH₃(b)); 13,30 (s, -CH₂CH₃); 29,68 (-CH₂-); 36,31 (-SCH₂); 38,27 (s, C₃); 40,49 (s, C₁); 41,15 (C₂); 124,66 (C_{arom}); 126,49 (C_{arom}); 126,74 (C_{arom}); 127,5 (C_{arom}); 206 (s, C=O). RMN¹⁹F (282,362 MHz, C₆F₆): δCF₃= 101,26 (20%).

2-Trifluorométhyl-3,3-diméthyl-1-phényl-2-thiophénylcyclopropane carbaldéhyde IIe (Z+E)

Rdt: 79,5%; IR (CHCl₃/cm⁻¹): ν_{C=O}=1708 ; ν_{CF₃}=1138-1163.

IIe (Z): RMN¹H (300MHz, CDCl₃): 1,06 (s, 3H, CH₃(a)); 1,09 (s, 3H, CH₃(b)); 7,17 (m, 5H, SPh) ; 7,30 (m, 6H, CHO et H_{arom}). RMN¹³C (75,47 MHz, CDCl₃): 18,19 (s, CH₃(a)); 22,69 (s, CH₃(b)); 29,26 (s, C₃); 31,92 (s, C₁); 40,39 (s, C₂); (120-130) (m, C_{arom}); 207,8 (s, C=O) RMN¹⁹F (282,362 MHz, C₆F₆): δCF₃=106,39 (70%)

Ile (Z): RMN¹H (300MHz, CDCl₃): 1,03 (s, 3H, CH₃(a)); 1,05 (s, 3H, CH₃(b)); 7,17 (m, 5H, SPh) ; 7,30 (m, 6H, CHO et H_{arom}). RMN¹³C (75,47 MHz, CDCl₃): 18, 03 (s, CH₃(a)); 21,85 (s, CH₃(b)); 28,57 (s, C₃); 29,69 (s, C₁); 39,02 (s, C₂); (120-130) (m, C_{arom}); 206,56 (s, C=O) RMN¹⁹F (282,362 MHz, C₆F₆): δCF₃=102,38 (30%)

S.M: 350(M⁺, 15) ; 307 (34) ; 109 (36) ; 71 (76) ; 43 (100).

BIBLIOGRAPHIE:

- [1] M. A. Kuznetsov, Yu. V. Dorofeeva and A. N. Studenikov, *Tetrahedron*, **1992**, *48*, 1269.
 [2] M. F. Neumann, M. Miesch et L. Gross, *Tetrahedron*, **1995**, *51*, 4969-84.
 [3] M. Regitz, H. Heydt in "1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry", A. Padwa, ed; Wiley Interscience, New York, **1984**, *1*, 393-558.
 [4] M. F. Aldersley, F. M. Dean and B. E. Mann, *J. Chem. Soc. Perkin Trans I*, **1986**, 2217-2222.
 [5] J. H. Rigby and P. Ch. Kierkus, *J. Am. Chem. Soc.*; **1989**, *111*, 4125-26.
 [6] Y. F. Zhu, T. Yamazaki and M. Goodman, *J. Org. Chem.*; **1992**, *57*, 1074-81.
 [7] J. Lachheb, M.T. Martin et A. Khemiss, *J. Soc. Alger. Chim*, **2000**, *10*, 61-71.
 [8] a-I. Ojima, J. R. Mc Carthy, J. T. Welch, eds, *Biomedical frontiers of fluorine chemistry*, ACS Symp 639; ACS, Washington DC, **1996**.
 b-R. Filler, Y. Kobayashi, L. M. Yajupolskii, Eds, *Organofluorine Compounds in Medicinal Chemistry and Biomedical Application*, Elsevier, Amsterdam, **1993**.
 [9] Y. M. Saunier, R. Danion-Bougot, D. Danion et R. Carrié, *Tetrahedron*, **1976**, *32*, 1995.
 [10] T. Katagiri, M. Irie, K. Uneyama, *Organic Lett.*; **2000**, *2*, 2423-2425.
 [11] F. Texier et R. Carrié, *Bull. Soc. Chim. de France*, **1972**, *6*, 2373-2380.
 [12] D. B. Delpon, J. P. Bégué, T. Lequeux and M. Ourevitch, *Tetrahedron*, **1996**, *52*, 59-70.
 [13] K. N. Houk, J. Gonzales, Y. Li; *Acc. Chem. Res.* **1995**, *28*, 81-90.
 [14] G. Alvernhe, D. Greif, B. Langlois, A. Laurent, I. Le Dréan, M. Pulst, A. Selmi et M. Weissenfels, *Bull. Soc. Chim. de France*, **1994**, *131*, 167-172.
 [15] E. Zouaoui, M. M El Gaied, B. Crousse et J. P. Bégué, Travaux non publiés. **Ib**: Rdt: 80%; IR (CHCl₃/cm⁻¹): ν_{C=O}=1697 ; ν_{CF₃}=1148-1174. RMN¹H (200MHz, CDCl₃): (7,2-7,6) (m, 5H, C₆H₅) (9,25; 9,35) (2s, 1H, CHO). RMN¹³C (75,47 MHz, CDCl₃): (122,9-122,4) (2q, CF₃, ¹J_{CF}=273,5Hz); (128,11-129,48) (m, C₆H₅); 138 (s, C-CF₃); 148,42 (s, C-Ph); (195,87; 195,5) (2s, C=O). RMN¹⁹F: δCF₃= 107 (50%); 111 (50%).
 [16] A. Selmi, M. M. El Gaied, Travaux non publiés. **Ie**: Rdt=90%; IR(CHCl₃/cm⁻¹): ν_{C=O}=1685; ν_{CF₃}=1180-1130. RMN¹H (200MHz, CDCl₃): Z (70%): (6,6-7,5) (m, 10H, -S-C₆H₅ et -C₆H₅); 10,13 (s, 1H, CHO). E (30%): (6,7-7,5) (m, 10H, -S-C₆H₅ et C₆H₅); 10,4 (q, CHO, ⁵J_{HF}=2Hz). RMN¹⁹F: δCF₃= 105 (70%) ; 109,4(30%).
 [17] H. Staudinger et A. Gaule, *Ber.*, **1916**, *49*, 1897.