

SYNTHESE DE BIS - Δ^1 - PYRAZOLINES DERIVEES D'ACETYLENIQUES DISUBSTITUES DISSYMETRIQUES

A. KHEMISS* et M. FRANCK - NEUMANN**

* Faculté des Sciences et Techniques - 5000 Monastir (TUNISIE)

** Directeur au CNRS Institut de chimie - 67000 Strasbourg

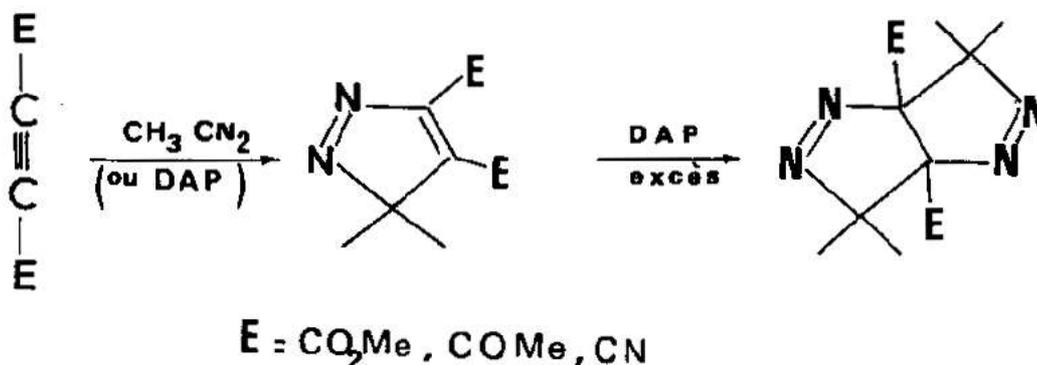
RESUME

La cycloaddition double 1,3-dipolaire du diazo -2 propane sur des acétyléniques activés dissymétriquement substitués nous a permis de synthétiser de nouveaux produits organiques de type bis- Δ^1 -pyrazoline.

Signalons toutefois que l'identification entière de la pyrazolénine transposée dérivant de la benzoyl -7 Carbométhoxy -8 bis - Δ^1 - pyrazoline a permis de confirmer la structure de ce dernier composé.
Préparation :

Les réactions de cycloaddition des acétyléniques disubstitués symétriques avec le diazo -2 propane (DAP) ont déjà fait l'objet de travaux signalés dans la littérature (1, 2, 3).

Le diazo -2 propane en excès réagit avec ces acétyléniques lorsqu'ils sont suffisamment activés pour donner avec de très bons rendements des bis - Δ^1 - pyrazolines (1,4).



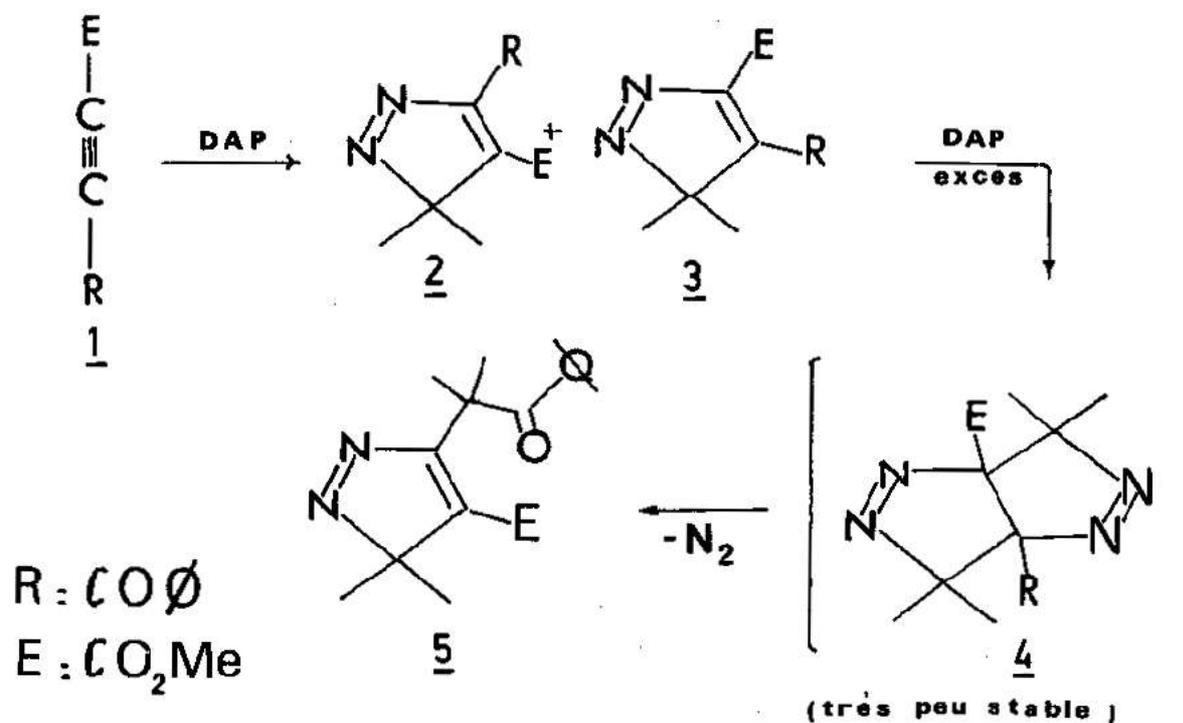
Nous précisons ici les possibilités offertes par cette cycloaddition dans le cas de dipolarophiles acétyléniques dissymétriquement disubstitués.

Nous pouvons en effet avoir dans ce cas deux possibilités d'addition lors de l'étape de formation de la pyrazolénine et éventuellement à nouveau plusieurs possibilités pour la 2^{ème} cycloaddition (cycloaddition de même sens ou croisée).

En fait nous allons voir que seuls les bisadduits de type croisé s'obtiennent ainsi. C'est leur préparation que nous décrivons dans ce mémoire. Par suite de la présence de deux enchainements cis-azo dans ces molécules elles sont relativement fragiles. Ainsi elles perdent facilement de l'azote par thermolyse ou photolyse. Ces réactions feront l'objet de l'article suivant.

Le benzoyl carbométhoxyacétylène (5,6) réagit avec le DAP en excès et à basse température (-30°) pour donner *exclusivement* le bisadduit 4 qui est très peu stable à température ambiante.

Vu l'évolution rapide du bisadduit 4, nous n'avons jamais pu l'isoler pur. Par contre l'identification de la pyrazolénine transposée 5 qui implique le passage très vraisemblablement par le bisadduit 4 a pu être faite entièrement :

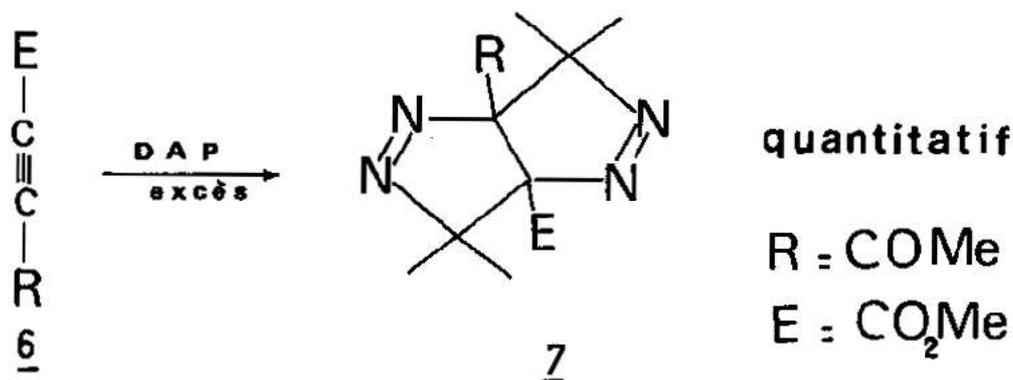


5 : Huile jaune

I.R. : (C = C - N = N) 1600 cm⁻¹ (C = O) 1675 cm⁻¹

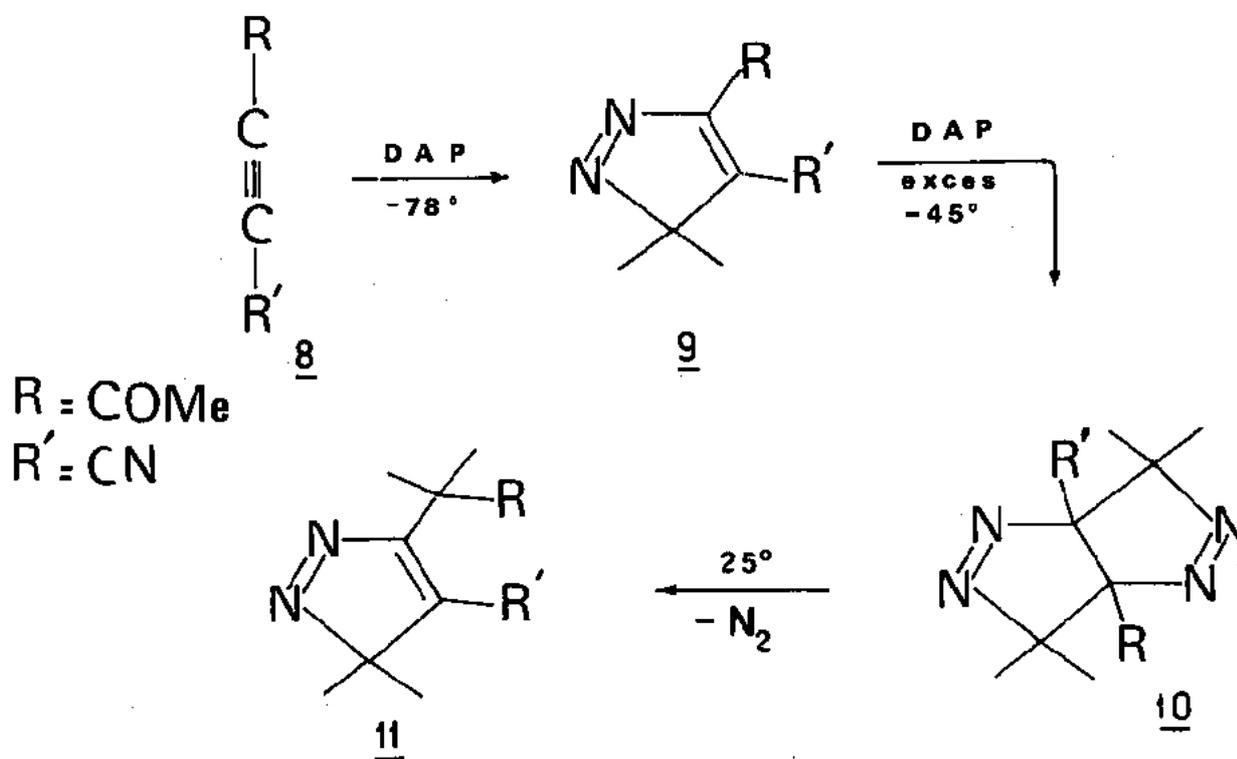
RMN : deux singulets de 6 protons chacun à 1.49 et 1.66 p p m, un singulet des protons méthoxyle à 3,69 p p m, en plus des 5 protons aromatiques.

L'acétylcarbométhoxyacétylène 6 (5, 6, 7, 8, 9) réagit avec le DAP en excès et à (-30°) pour donner exclusivement la bis - Δ⁴- pyrazolénine à fonction cétone et ester 7, qui est isolable dans ces conditions et avec un rendement de 100%.

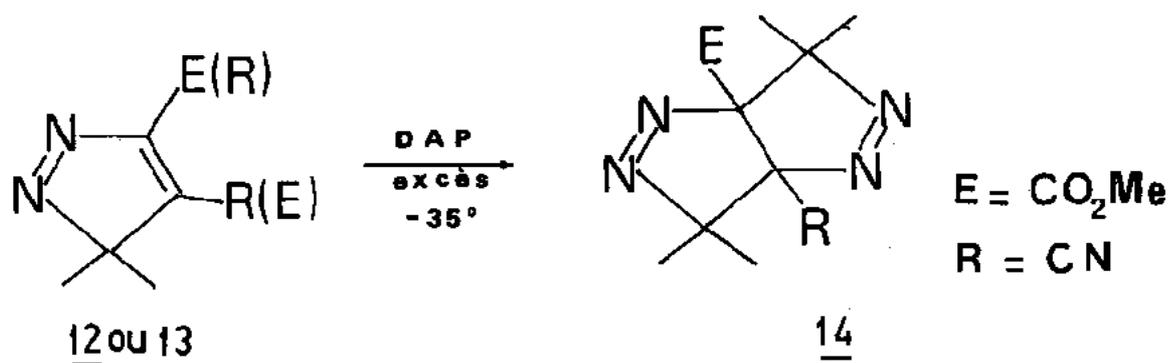


Le cyanoacétylacétylène 8 contrairement aux dipolarophiles précédemment utilisés n'était pas connu. Nous l'avons donc préparé par réaction du chlorure d'acétyle sur le cyanoacétylène-cuivre dans le HMPT en présence d'iodure de lithium (7, 8, 9).

Il est extrêmement réactif et de ce fait n'a pas été isolé en substance mais utilisé directement en solution. Le cyanoacétylacétylène 8 ainsi préparé réagit très rapidement avec le DAP en excès pour donner la bis- Δ^1 -pyrazoline 10 (9) qui, dès 25°C perd progressivement une mole d'azote en conduisant exclusivement à la pyrazolénine transposée 11 (cf article prochain)



Vu l'évolution rapide de la bis- Δ^1 -pyrazoline 10, nous n'avons pu la caractériser par l'ensemble des moyens spectroscopiques et de microanalyse dont nous disposons. Nous avons dû nous limiter pour l'identifier, au seul spectre de RMN fait immédiatement après addition du DAP.



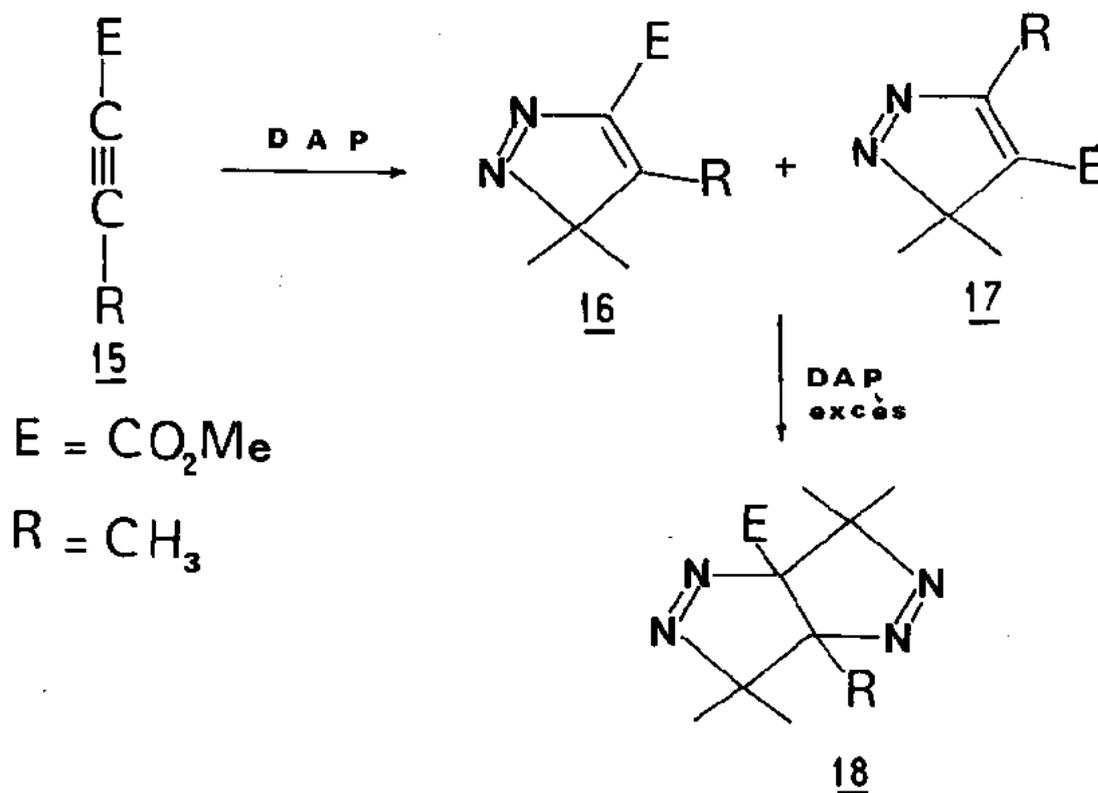
La pyrazolénine transposée 11 est par contre facilement isolée par chromatographie sur silice et entièrement identifiée (cf. article suivant).

La cyano -7- carbométhoxy-3 bis - Δ^2 - pyrazoline 14 est obtenue quantitativement par addition du DAP en excès (-35°C) sur les pyrazolénines isomères intermédiaires purifiées 12 ou 13. Ces pyrazolénines sont obtenues par oxydation au moyen de dioxyde de manganèse (10) des Δ^2 - pyrazolines que donne le DAP avec cyano -1 carbométhoxy -2 étylène (9) préparé selon la littérature (11).

Le bisadduit 14 est purifié par recristallisation, dans un mélange d'éther et d'éther de pétrole, à (-78°) sous forme de cristaux incolores et avec un rendement de 87%. Ce composé est suffisamment stable pour pouvoir être entièrement caractérisé.

L'existence de bisadduits dérivant d'acétyléniques diactivés et différemment substitués ne fait donc pas de doute. Nous avons maintenant cherché à savoir comment s'effectuerait l'addition d'un excès de diazo -2-propane (DAP) sur un acétylénique monoactivé mais toujours différemment substitué. En effet cette addition peut s'arrêter au stade de monoadduits isomères ou éventuellement aller jusqu'à la formation du bisadduit désiré.

L'addition d'un large excès de DAP sur le tétrolate de méthyle à (-30°) conduit en fait uniquement à la méthyl -7 carbométhoxy -8 bis - Δ^1 - pyrazoline 18 entièrement caractérisée (isolée 60%).



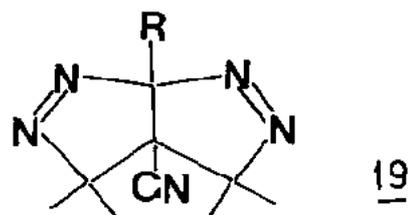
Conclusion :

La synthèse des bis - Δ^4 - pyrazolines à substituants différents se fait avec de bons rendements soit par addition d'un excès de DAP sur les acétyléniques de départ, soit par addition de DAP sur les pyrazolénines intermédiaires.

Ce n'est que dans le cas du benzoylpropiolate de méthyle que nous n'avons pas pu isoler du tout les bis - Δ^4 - pyrazolines correspondantes, cette difficulté étant imputable à son instabilité même à basse température.

Lors de la formation des bis - Δ^4 - pyrazolines, l'addition de la deuxième molécule de DAP sur la double liaison carbone-carbone activée s'est toujours effectuée avec obtention exclusive de bisadduits croisés. Le déroulement de la réaction est donc plus simple qu'on ne pourrait le craindre a priori

En fait dans le cas des acétyléniques où l'un des substituants est très petit telle une fonction nitrile la réalisation de bisadduits symétriques aurait également pu se produire. Cependant dans nos synthèses aucune trace de ce type de bisadduit 19 n'a jamais été décelée :



Partie expérimentale :

- Les spectres Infra-Rouge (IR) ont été mesurés à l'aide de spectrophotomètre PERKIN-ELMER IR-117. Solvant généralement utilisés : Chloroforme ($CHCl_3$) ou tétrachlorure de carbone (CCl_4)

- Les spectres Ultra-Violet (UV) ont été obtenus avec un spectrophotomètre CARY 118 ou PERKIN-ELMER UV 550.

- Les spectres de Résonance Magnétique Nucléaire (RMN) ont été mesurés soit à 60 MHz sur les appareils VARIAN A 60 ou PERKIN-ELMER R-12B, soit sur un appareil PERKIN-ELMER R32 ou à 250 MHz sur l'appareil CAMECA.

- La référence interne est toujours le tétraméthylsilane (TMS), le solvant, sauf indication contraire, le deutério-chloroforme.

- Les séparations par chromatographie sur colonne d'absorbant sont effectuées au moyen de colonnes chémisées, refroidies à l'eau courante pour minimiser les éventuelles décompositions et améliorer les séparations, quelques unes ont été effectuées par chromatographie liquide sous moyenne et haute pression (silice Merck Si 60).

- Préparation du diazo-2 propane (DAP)

Nous utilisons la méthode de STAUDINGER et GAULE (12) modifiée par FRANK-NEUMANN (13). Le DAP est obtenu par oxydation de l'hydrazone de l'acétone par une suspension d'oxyde mercurique dans de l'éthylbenzène. Au fur et à mesure de sa formation, le DAP est éliminé, sous vide,

du mélange réactionnel et se condense dans un piège refroidi à (-78°). On le dilue avec de l'éther avant de le laver rapidement avec un peu d'eau qui, refroidie à (-78°), se prend en masse. On décante rapidement la phase organique de la couche de glace inférieure et sèche sur des pastilles de potasse caustique ; la solution ainsi obtenue se conserve durant quelques heures à (-78°). On dose en mesurant le dégagement d'azote que donne 1 ml de solution traitée par l'acide acétique.

- Réaction avec le DAP :

Le DAP, très instable, n'est jamais isolé à l'état pur. Toutes les réactions sont effectuées avec les solutions dans le mélange éther-éthylbenzène, préparées depuis moins de deux heures et conservées à (-78°). Selon le caractère plus ou moins exotherme des réactions de cycloaddition 1,3 - dipolaires, les solutions d'acétyléniques sont refroidies entre (-78°) et 0° avant l'adjonction de solution de DAP. Les solutions de DAP à (-78°) sont ajoutées au moyen de seringues par petites fractions, rapidement, afin d'éviter leur réchauffement. Toutes ces réactions d'addition se font dans des fioles d'Erlenmeyer, avec

TABLEAU I

N°	R ₁	R ₂	R M N p p m	IR cm ⁻¹	U V _{nm}	analyse	F	Rdt
Z	CO ₂ CH ₃	COCH ₃	$\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{matrix} \rightarrow :1.42 (6\text{H}, \text{singulet élargi})$ $\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{matrix} \rightarrow :1.78 (3\text{H}, \text{s}) \text{ et } 1.82 (3\text{H}, \text{s})$ CH ₃ CO - : 2.46 (3H, s) CH ₃ CO ₂ - : 3.76 (3H, s)	(N=N) 1560 (C=O) 1719 (CO ₂ -) 1756	$\lambda_{\text{max}}^{331}$ (ε=266)	C ₁₂ H ₁₈ N ₄ O ₃ (M=266)	54°	85%
10	COCH ₃	CN	$\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{matrix} \rightarrow :1.31 (3\text{H}, \text{s}) \text{ et } 1.37 (3\text{H}, \text{s})$ $\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{matrix} \rightarrow :1.81 (3\text{H}, \text{s}) \text{ et } 1.93 (3\text{H}, \text{s})$ CH ₃ -C≡C: 2.43 (3H, s)					
14	CO ₂ CH ₃	CN	$\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{matrix} \rightarrow :1.43 (3\text{H}, \text{s}) \text{ et } 1.57 (3\text{H}, \text{s})$ $\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{matrix} \rightarrow :1.88 (3\text{H}, \text{s}) \text{ et } 1.95 (3\text{H}, \text{s})$ CH ₃ -CO ₂ : 3.92 (3H, s)	(N=N) 1550 (C≡N) 2225 (CO ₂ -) 1745	$\lambda_{\text{max}}^{332}$ (ε=250)	C ₁₁ H ₁₅ N ₅ (M=249)	80°	77%
18	CO ₂ CH ₃	CH ₃	$\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{matrix} \text{ et } \text{CH}_3- : 1.28 (3\text{H}, \text{s}) ; 1.33 (3\text{H}, \text{s})$ 1.49 (3H, s) $\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{matrix} \rightarrow : 1.73 (3\text{H}, \text{s}) \text{ et } 1.84 (3\text{H}, \text{s})$ CH ₃ CO ₂ : 3.80 (3H, s)	(N=N) 1560 (CO ₂ -) 1745	$\lambda_{\text{max}}^{339}$ (ε 292)	C ₁₁ H ₁₈ N ₇ O ₂ (M=238)	45°	60%

agitation magnétique et refroidissement en cours de réaction si nécessaire. Rappelons que le DAP se décompose lorsque la température augmente et que cette décomposition, concurrente des réactions de cycloaddition, oblige à utiliser un excès de DAP d'autant plus important que la réaction de cycloaddition est plus lente.

- Synthèse des bis - Δ^4 - pyrazolines (Mode opératoire général)

On ajoute la solution de DAP, fraîchement préparé, à l'acétylénique de départ (ou à l'une ou l'autre des pyrazolénines intermédiaires) en solution dans l'éther refroidi à (-78°) en utilisant un excès de DAP. La décoloration du DAP est lente. Après un repos de 12 heures à 0°, on évapore les solvants à 25° sous 1 mm de Hg. Sur plaque le résidu apparaît constitué essentiellement d'un seul produit. Les bisadduits sont purifiés par chromatographie sur silice (éluant éther de pétrole 40-60 additionné progressivement d'éther). Il est important de signaler que quelques uns de ces adduits doubles sont peu stables (forte tendance à la perte d'une molécule d'azote suivie d'une migration du groupe carbonyle voisin. cf. article suivant). Voir résultats du tableau I.

REFERENCES

1. M. FRANK-NEUMANN *Angewandte Chemie* 79, 98, (1967)
2. M. FRANK-NEUMANN, C. DIETRICH *Tetrahedron* 33, 745 (1977)
3. M. FRANK-NEUMANN, C. DIETRICH *Tetrahedron* 33, 751 (1977)
4. M. FRANK-NEUMANN, D. MARTINA *Tetrahedron letters* 1767 - 1770 (1975)
5. L.J. HAYNES et E.R.H. JONES *J. Chem. Soc.*, 503, (1946)
6. A. W. NINEHAM et R.A. RAPHAEL *J. Chem. Soc.*, 118 (1949)
7. J. F. NORMANT *Synthesis* 63-80 (1972).
8. R. D. STEPHENS et C. E. CASTRO *J. Org. Chem.* 28 3313 (1963)
9. A. KHEMISS Thèse de Doctorat ès-Sciences, Strasbourg (1980).
10. M. FRANK-NEUMANN, M. MIESCH *Tetrahedron* 39... 1247 (1983)
11. SAVERS et COTIER *J. Org. Chem.* 26, 6, (1961)
12. H. STAUDINGER, A. GAULE *Ber.* 49, 1897 (1916)
13. M. FRANK-NEUMANN ; Thèse de Doctorat ès-Sciences Strasbourg (1968)