

**CYCLOADDITION DU 2-DIAZOPROPANE SUR UN  
DERIVE ÉTHYLENIQUE ACTIVE BICYCLIQUE  
Photochimie des  $\Delta^1$ - pyrazolines formées**

**R. GHARBI\*, Z. MIGHRI\*, A. KHEMISS\*\***

*\*Laboratoire de chimie des substances naturelles et de synthèse organique,  
Faculté des sciences de Monastir, 5000 Monastir, Tunisie.*

*\*\* Laboratoire de chimie organique,  
Faculté de médecine dentaire, 5000 Monastir, Tunisie.*

(Soumis en janvier 1996, accepté en avril 1996)

**Résumé:** L'addition du 2-diazopropane (DAP) sur un dérivé éthylénique bicyclique fonctionnalisé **2** a conduit à l'obtention univoque de la  $\Delta^1$ -pyrazoline **3**.

La photolyse de cette dernière a permis d'obtenir quantitativement et de façon propre le cyclopropane correspondant **5**.

De même, lorsque nous ajoutons le DAP en excès sur le monoadduit formé **3**, nous observons la formation exclusive du bis- $\Delta^1$ -pyrazoline croisé, symétrique **4**.

**Abstract:** Cycloaddition of 2- diazopropane to an activated bicyclic ethylene. Photochemistry of the resulting  $\Delta^1$ -pyrazoline.

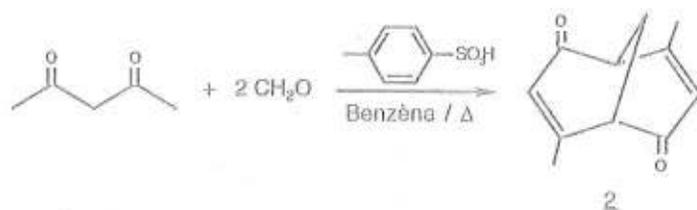
The 1,3-dipolar cycloaddition of 2-diazopropane (DAP) to an activated symmetric ethylene **2** has enabled us to synthesise in good yield the  $\Delta^1$ -pyrazoline **3**. When **3** was reacted with excess DAP, a symmetrical bis- $\Delta^1$ -pyrazoline **4** was exclusively formed.

The photolysis of the  $\Delta^1$ -pyrazoline **3** gives the expected cyclopropane derivative **5** quantitatively.

---

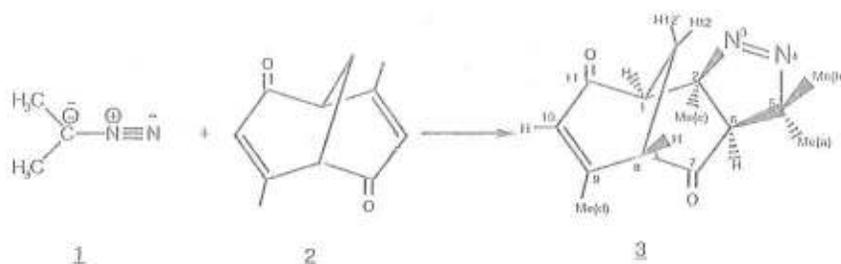
Notre travail se situe dans le cadre de l'étude de la réactivité du 2-diazopropane<sup>(1)</sup> (DAP) **1** sur les dérivés éthyléniques activés et de l'évolution photochimique des adduits résultants<sup>(2,3,4)</sup>. Nous nous proposons de faire cette addition sur la 4,8-diméthylbicyclo [3.3.1] nona-3,7-diène-2,6-dione **2**. Il s'agit d'un composé carbonylé bicyclique portant des insaturations en  $\alpha$  des carbonyles et des substituants alkyles sur les carbones  $\beta$ . La photochimie des adduits formés a permis d'obtenir des dérivés cyclopropaniques dont les motifs s'apparentent à des produits naturels terpéniques tels que le phorbol ou l'aristolone<sup>(5,8)</sup>.

Pour commencer, nous avons entrepris la préparation de la dicétone **2** selon la méthode décrite par J.M.MELLOR<sup>(9)</sup>.



### Addition du 2-diazopropane sur la dicétone 2

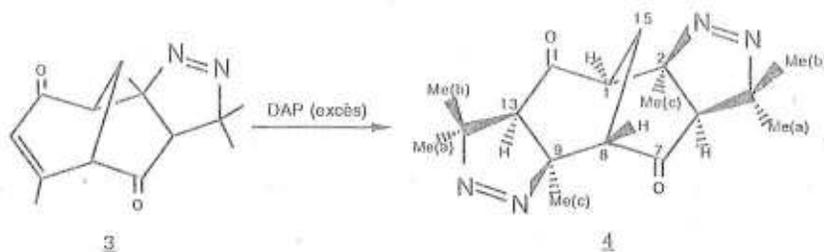
Le 2-diazopropane **1** réagit stoechiométriquement et à  $-10^{\circ}\text{C}$  avec la dicétone **2** pour donner exclusivement l'adduit **3** :



La  $\Delta^1$ -pyrazoline **3** est facilement purifiée par chromatographie sur colonne de silice (rendement quantitatif). Elle se présente sous forme de cristaux incolores ( $F = 103^{\circ}\text{C}$ ).

### Synthèse du bis $\Delta^1$ -pyrazoline 4

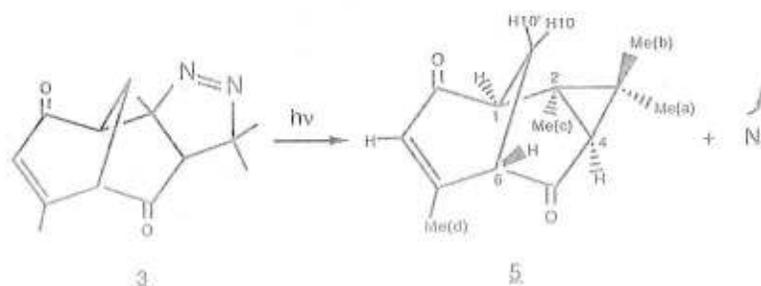
La  $\Delta^1$ -pyrazoline **3** réagit avec le DAP en excès à basse température ( $-5^{\circ}\text{C}$ ) pour donner le bisadduit **4** :



Le bisadduit **4** est isolé pur par chromatographie sur colonne d'alumine avec un rendement quantitatif. Il est obtenu sous forme de cristaux incolores cotonneux ( $F = 212^{\circ}\text{C}$ ).

### Photolyse de la $\Delta^1$ -pyrazoline 3

La photochimie de la  $\Delta^1$ -pyrazoline **3** en solution dans le chlorure de méthylène fraîchement distillé sur  $\text{P}_2\text{O}_5$  pour éliminer les traces d'alcools, s'effectue avec un dégagement stoechiométrique d'azote:



Le produit cyclopropanique **5** est purifié par chromatographie sur colonne de silice (Rendement 70%); il se présente sous forme de cristaux incolores ( $T_f = 65^\circ\text{C}$ ).

### Discussion :

L'addition du 2-diazopropane sur la double liaison conjuguée du bicyclic s'est faite en sens "inverse" par rapport à celle de Michaël dite "directe". En effet les analyses spectrales de RMN bidimensionnelle (HMBC et NOESY)\* ont permis de confirmer la régiochimie et la stéréochimie proposées pour nos adduits.

Le spectre de RMN du  $^{13}\text{C}$  relatif à la  $\Delta^1$ -pyrazoline **3**, combiné à des expériences de DEPT (90 et 135), ainsi que le spectre de RMN  $^1\text{H}$  ont permis de préciser les déplacements chimiques des carbones et des protons correspondants (partie expérimentale).

Par ailleurs et pour prouver la régiochimie ou addition "inverse" du DAP sur la double liaison conjuguée, nous considérons le spectre de RMN bidimensionnelle HMBC; l'analyse de ce spectre montre, d'une part, que les protons des méthyles (a) (1,56 ppm) et (b) (1,36 ppm) corrélaient avec le C5 (97,66 ppm) et le C6 (93,18 ppm); d'autre part, le méthyle (c) (1,26 ppm) corréla avec C6 et C2 mais ne corréla pas avec C5. Au vu de ces résultats nous pouvons donc dire que les méthyles (a) et (b) ne sont pas directement liés à C2 (voir spectre HMBC).

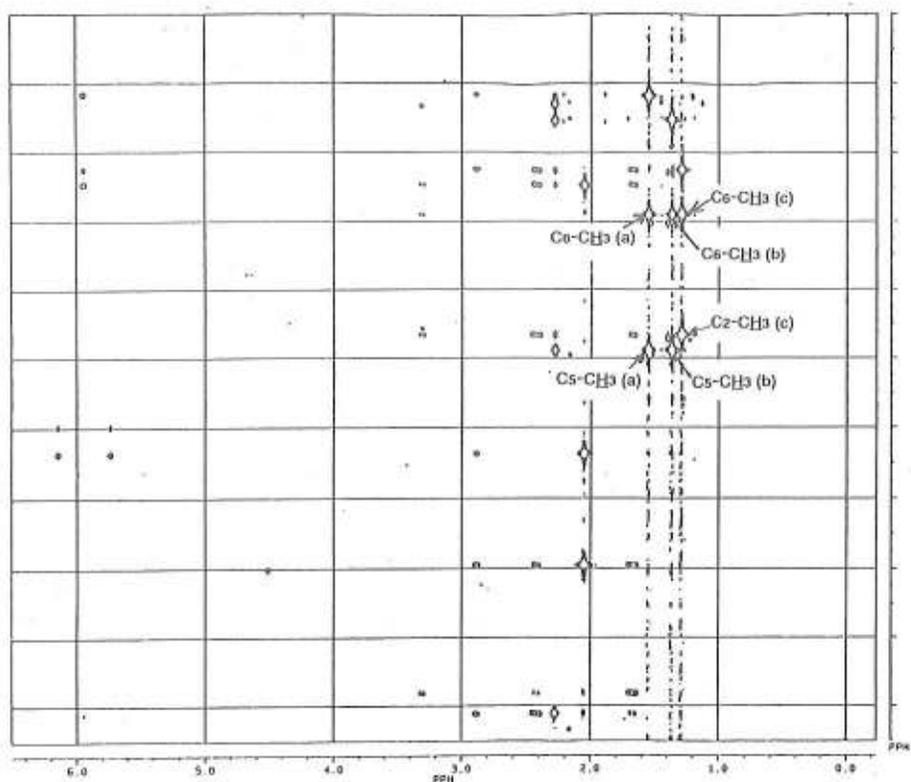
Aussi, pour justifier la stéréochimie de la  $\Delta^1$ -pyrazoline **3**, nous avons envisagé les effets nucléaires Overhauser : l'analyse du spectre NOESY montre que le proton H6 (2,43 ppm) présente un NOE avec les méthyles (a) et (c) et non pas avec le méthyle (b), or ce dernier présente un NOE avec H12 (2,43 ppm) qui, à son tour, ne présente aucun effet avec les méthyles (a) et (c). Ces observations nous permettent de dire que le méthyle (b) se trouve du côté du pont du cycle, l'hydrogène H6 et le méthyle (c), eux, sont du côté opposé c'est-à-dire que H6 et  $\text{CH}_3(\text{c})$  sont dans une géométrie "cis" (voir spectre NOESY).

\*HMBC : Heteronuclear Multiple Bond Correlation.

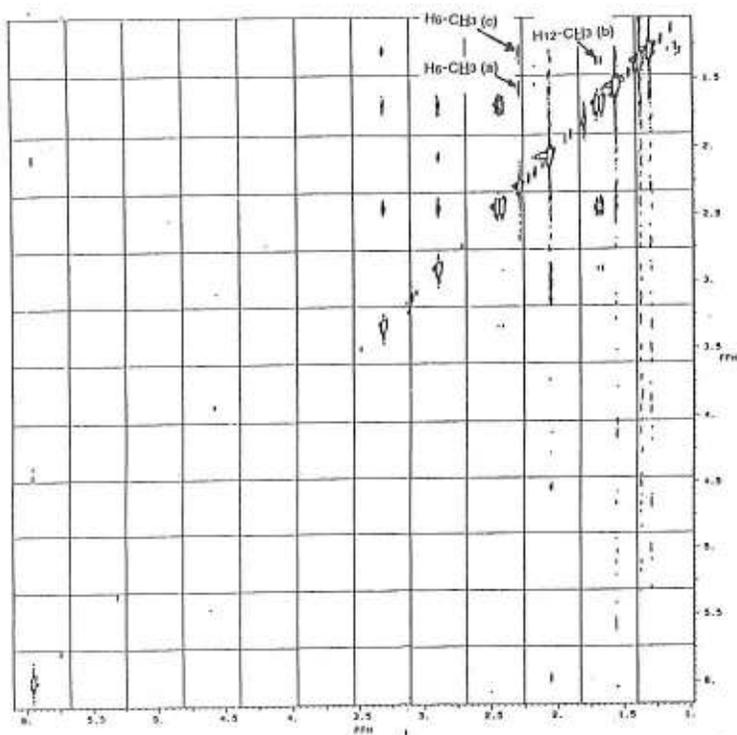
NOESY : Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy.

**Conclusion** : L'addition "inverse" semble être conditionnée, essentiellement, par les facteurs stériques (2,11,12). Une explication basée sur la théorie des orbitales moléculaires frontières pourrait aussi être envisagée; en fait, les interactions entre les orbitales moléculaires hautes occupées du dipôle (HOMO) et les orbitales moléculaires basses vacantes du dipolarophile

Spectre HMBC du composé 3



Spectre NOESY du composé 3



(LUMO) favorisent une telle approche (13,14). De même, la stéréochimie "exo" semble aller dans le même sens que celui envisagé par De Micheli lors de l'addition du DAP sur le norbornadiène (15).

### Partie expérimentale

Les spectres de RMN ont été enregistrés à 400 MHz pour le proton et à 100 MHz pour le carbone 13 sur un BRUKER WH-400, la référence interne est toujours le tétraméthylsilane; le solvant, sauf indication contraire, est le deutériochloroforme.

Les spectres IR ont été tracés, en dispersion solide dans KBr à 5%, à l'aide d'un spectrophotomètre PERKIN-ELMER IR-197.

Les points de fusion ont été mesurés au moyen d'un appareil à capillaires BUCHI-510.

Les microanalyses ont été effectuées, à 0,5 % près, au service de microanalyse de l'Institut de Chimie des Substances Naturelles du CNRS à Gif-sur-Yvette.

Les séparations de produits par chromatographie sur colonne ont été effectuées sur silice Merck Si 60, au moyen de colonnes chemisées refroidies à l'eau courante.

#### Méthode générale de photolyse.

L'irradiation de l'adduit **3** a été effectuée dans un appareil en verre pyrex avec une lampe de mercure à haute pression PHILIPS HPK-125 refroidie à l'eau courante. La photolyse de la Pyrazoline **3** est suivie en mesurant le dégagement d'azote.

Le 2-diazopropane **1** est préparé selon la méthode de Staudinger<sup>(1)</sup>.

### Préparation de la 2,5,5,9-tétraméthyl-3,4-diaza-tricyclo[6.3.1.0<sup>2,6</sup>]dodéca-3,9-diène-7,11-dione **3**.

On ajoute 5 ml de solution 2,6 M de 2-diazopropane **1**, fraîchement préparé, à -78°C, à une solution de 1,76g de la dicétone **2** (10 mmol) dans 10 ml éther éthylique en maintenant une agitation vive. Après une nuit à 0°C, on évapore les solvants à froid; on purifie le monoadduit **3** sur 120g de silice en éluant avec de l'hexane, progressivement enrichi jusqu'à 30% d'acétate d'éthyle. On obtient 2g d'un solide sous forme d'aiguilles incolores (Rdt=81%).

**3**: F=108°C; C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>O<sub>2</sub>N<sub>2</sub>; M=246:cal(%) C=68,29; H=7,32; N=11,38; tr(%) C= 67,73; H=6,98; N=11,79; V<sub>N=N</sub>=1580cm<sup>-1</sup>; V<sub>C=C</sub>=1650cm<sup>-1</sup>; V<sub>C=Oconj</sub>=1690cm<sup>-1</sup>; V<sub>C=O</sub>=1720 cm<sup>-1</sup>; V<sub>C-H</sub>=3000cm<sup>-1</sup>.

δCH<sub>3</sub>(c)=1.26ppm(s,3H); δCH<sub>3</sub>(b)=1.36ppm(s,3H); δCH<sub>3</sub>(a)= 1.56ppm(s,3H); δH12'=1.69ppm(d,1H); (H12H12'syst.AB JH12H12'=16Hz); δCH<sub>3</sub>(d)= 2,04ppm(s,3H); δH6=2.30ppm(s,1H); δH12=2.43ppm(d,1H); δH8=2.89ppm(s,1H); δH1=3.29ppm(s,1H); δH10=5.94ppm(s,1H); δCH3(d)=23.19ppm; δCH3(b)=23.62ppm; δCH3(c)=25.55ppm; δC12=26.68ppm; δCH3(a)=30.43ppm; δC1=44.94ppm; δC8=49.18ppm; δC6=57.89ppm; δC2=93.18ppm; δC5=97.66ppm; δC10=127.32ppm; δC9=159.01ppm; δC11=196.37ppm; δC7=202.36ppm.

**Préparation de la 2,5,5,12,12,9-hexaméthyl-3,4,10,11-tétrazatétracyclo-[1.3.6.6.0<sup>2,6</sup>.0<sup>9,13</sup>]undéca-3,11-diène-7,14-dione 4.**

A une solution de 1,23g du composé 3 (5mmol) dans 10ml d'éther éthylique, on ajoute un excès (environ 10 eq) de 2-diazopropane 1 à (-78°C). Après une nuit à 0°C, on évapore les solvants à froid. Le bisadduit 4 est isolé par chromatographie sur 100g de silice en éluant avec de l'hexane, progressivement enrichi jusqu'à 70% d'acétate d'éthyle; on obtient 1,48g d'un solide sous forme de cristaux cotonneux incolores (Rdt=94%).

4 : F=212°C; C<sub>17</sub>H<sub>22</sub>O<sub>2</sub>N<sub>4</sub>; M=316 : cal(%) C=64,56; H=7,59; N=17,72; tr(%) C=64,04; H=7,57; N=17,75; V<sub>N=N</sub>=1580cm<sup>-1</sup>; V<sub>C=C</sub>=1650cm<sup>-1</sup>; V<sub>C=Oconj</sub>=1690cm<sup>-1</sup>; V<sub>C=O</sub>=1720cm<sup>-1</sup>; V<sub>C-H</sub>=3000cm<sup>-1</sup>.

δCH<sub>3</sub>(b)=1,36ppm (s,6H); δH15=1,36ppm (s,2H); δCH<sub>3</sub>(c)=1,40ppm (s,6H); δCH<sub>3</sub>(a)=1,53ppm (s,6H); δH6=2,16ppm (s,2H); δH8=3,10ppm (s,2H); δC15=20,67 ppm; δCH3(b)=23,13ppm; δCH3(c)=25,32ppm; δCH3(c)=30,12ppm; δC8=45,62ppm; δC1=60,33ppm; δC2=94,04ppm; δC2=98,96ppm; δC7=206,99ppm.

**Préparation de la 2,3,3,7-tétraméthyl-3,4-tricyclo[4.3.1.0<sup>2,4</sup>]dodéc-7-ène-5,9-dione 5.**

On irradie 484 mg (2mmol) de la Δ<sup>1</sup>-pyrazoline 3 en solution dans 80ml de chlorure de méthylène fraîchement distillé sur P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>; on observe dès les premières minutes un dégagement gazeux lent et régulier; une chromatographie sur couche mince permet de montrer l'apparition d'un nouveau produit moins polaire. La photolyse est arrêtée après 30 minutes. Après évaporation du chlorure de méthylène à froid, le brut réactionnel est chromatographié sur 50g de silice; on récupère 302 mg du cyclopropane 5; cristaux incolores (Rdt =70%).

5 : F=65°C; C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>O<sub>2</sub>; M=218 : cal(%) C=77,06; H=8,26; N=0,00; tr(%) C=76,94; H=8,22; N=0,25; V<sub>C=C</sub>=1625cm<sup>-1</sup>; V<sub>C=O conj.</sub>=1681cm<sup>-1</sup>; V<sub>C=O</sub>=1710cm<sup>-1</sup>; V<sub>C-H</sub>=3019cm<sup>-1</sup>.

δCH<sub>3</sub>(c)=1.06ppm(s,3H); δCH<sub>3</sub>(b)=1.29ppm=(s,3H); δH4=1.33ppm(s,1H); δH6=1.36ppm (s,1H); δCH<sub>3</sub>(a)=1.39ppm (s,3H); δCH<sub>3</sub>(d)=2,00ppm (s,3H); δH10=2.45ppm (d,1H); δH10'=2.23ppm (d,1H); (H10H10'syst.AB JH10H10'=15Hz); δH1=2.68ppm(s,1H); δH8=5.89ppm (s,1H); δC3=18.00ppm; δC2=19.84ppm; δCH3(d)=22.18ppm; δCH3(b)=27.23ppm; δCH3(c)=27.72ppm; δC10=28.62ppm; δCH3(a)=30.96ppm; δC1=40.19ppm; δC6=45.11ppm; δC4=51.92ppm; δC8=126.99ppm; δC7=157.95ppm; δC9=200.49ppm; δC5=204.24ppm.

**Remerciements** : Nous remercions les services de microanalyse et de RMN de l'Institut de Chimie des Substances Naturelles de Gif-sur-Yvette (France); tout particulièrement, nous remercions D<sup>r</sup> Marie-Thérèse MARTIN pour la discussion fructueuse relative à l'interprétation des spectres de RMN bidimensionnelle.

**Bibliographie**

1. H. Staudinger et A. Gaule, Ber., (1916), 49, 1897-1923.
2. A. Khemiss et M. Franck-Neumann, J. Soc. Chim. Tun., (1986), Vol.II, n°3, 3-8.
3. C. Berger, M. Franck-Neumann et G. Ourisson, Tetrahedon Lett., (1968), 30, 3451-3452.
4. A. Khemiss et M. Franck-Neumann, J. Soc. Chim. Tun., (1994), Vol.III, n° 7, 435-443.
5. P. A. Wender, R. M. Keenan, H. Y. Lee, J. Am. Chem. Soc., (1987), 109, 4390-4392.
6. C. V. C. Prasad, T. H. Chan, J. Org. Chem., (1987), 52, 120-124.
7. J. H. Rigby and P. Ch. Kierkus, J. Am. Chem. Soc., (1989), Vol.III, 4125-4126.
8. M. Saha, B. Bagby and K. M. Nicholas, Tetrahedron Lett., (1986), Vol. 27, n°8, 915-918.
9. P. A. Knott and J. M. Mellor, J. Chem. Soc. (C), (1971), 670-674.
10. M. Regitz, H. Heydt in "1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry", A. Padwa Ed., Wiley Interscience, New-York, Vol.1, 1984.
11. M. Franck-Neumann, Angew. Chem., (1968), 80, 42-43.
12. M. Franck-Neumann, Angew. Chem. Int. Ed. Engl., (1968), Vol7, n°1, 65-66.
13. K. N. Houk, J. Sims, L. J. Luksus, J. Am. Chem. Soc., 1973, 95, 7301-7315.
14. R. Sustmann, Tetrahedron Lett., (1977), 2717-2720.
15. C. De Micheli, R. Gandolfi, R. Oberti, J. Org. Chem., (1980), 45, 1209-1213.