

## SYNTÈSE, ÉTUDE STRUCTURALE ET PHOTOCHEMIE DE $\Delta^1$ -PYRAZOLINES

N. BOUKAMCHA \*, M-T. MARTIN \*\*, A. KHEMISS \*

\* Laboratoire de Synthèse Hétérocyclique et de Photochimie,

Département de Chimie, Faculté des Sciences, 5000 Monastir, Tunisie.

\*\* Institut de Chimie des Substances Naturelles, CNRS, 91190 Gif-Sur-Yvette, France.

(Soumis en septembre 1998, accepté en janvier 1999)

**RESUME:** L'addition du 2-diazopropane (DAP) **1** sur l'indénone **2** et la 4,6-diméthylbicyclo[3.3.1]nona-3,6-diène-2,8-dione **3** a permis d'obtenir dans le premier cas un adduit  $\Delta^1$ -pyrazolinique **4** selon une régiochimie "directe". Dans le second cas, un mono-adduit **5** est obtenu selon une régiochimie "inverse" et une stéréochimie "exo". La photolyse des adduits **4** et **5** a conduit respectivement à un dérivé éthylénique **6** et à un cyclopropane *gem*-diméthylé **7**.

**ABSTRACT:** 1,3-Cycloaddition of 2-diazopropane (DAP) **1** with indenone **2** led to an expected  $\Delta^1$ -pyrazoline **4**. The Addition of **1** with 4,6-dimethylbicyclo[3.3.1]nona-3,6-diène-2,8-dione **3** gave a mono-adduct **5** with an "inverse" regiochemical way and an "exo" stereochemistry. The photolysis of **4** and **5** gave an ethylenic derivative **6** and a *gem*-dimethyl cyclopropane **7** respectively.

**Mots clés:** 2-diazopropane,  $\Delta^1$ -pyrazolines, photochimie, cyclopropane *gem*-diméthylé.

**Key words:** 2-diazopropane,  $\Delta^1$ -pyrazolines, photochemistry, *gem*-dimethyl cyclopropane.

Dans le cadre de notre étude des réactions de cycloaddition dipolaire[1,3] du 2-diazopropane (DAP) **1** avec diverses cétones  $\alpha,\beta$ -insaturées et de l'évolution photochimique des adduits formés<sup>[1,2,3]</sup>, nous nous sommes intéressés à deux éones assez particulières, en l'occurrence l'indénone **2** et la 4,6-diméthylbicyclo[3.3.1]nona-3,6-diène-2,8-dione **3**. Il s'agit de deux éones cycliques à double liaison intracyclique dont l'une c'est-à-dire la diénone **3** possède une structure bicyclique et deux sites dipolarophiles portant deux groupements méthyles sur les carbones  $\beta$ .(Fig. 1)

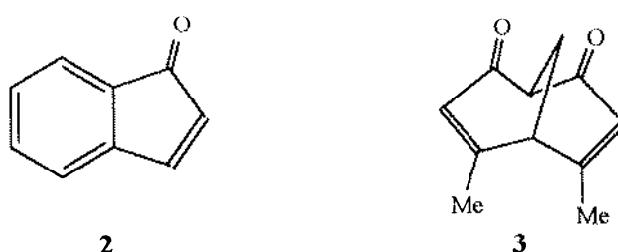


Figure 1

### Synthèse et détermination structurale des $\Delta^1$ -pyrazolines

La réaction d'addition du DAP sur l'indénone faite à 0°C a permis l'obtention univoque d'un adduit  $\Delta^1$ -pyrazolinique **4**. Cette addition est effectuée *in-situ*; en effet l'indénone est un dipolarophile peu stable et de durée de vie assez limitée<sup>[4,5,6]</sup>, il est par conséquent piégé par le 2-diazopropane dès sa formation à partir de la 3-bromoindanone.

L'analyse du spectre de RMN  $^1\text{H}$  du cycloadduit **4** montre la présence de deux singulets d'intégration 3 protons chacun relatifs aux protons des méthyles (b) et (c) et de deux doublets vers 3,2 et 5,8 ppm d'intégration un proton chacun correspondant aux protons pyrazoliniques H3a et H8a. Ceci est *a priori* en faveur d'une structure  $\Delta^1$ -pyrazolinique qui semble n'avoir pas évolué par prototropie<sup>[7,8]</sup> pour conduire à l'isomère  $\Delta^2$ -pyrazolinique normalement attendu **4'**. (Schéma 1).

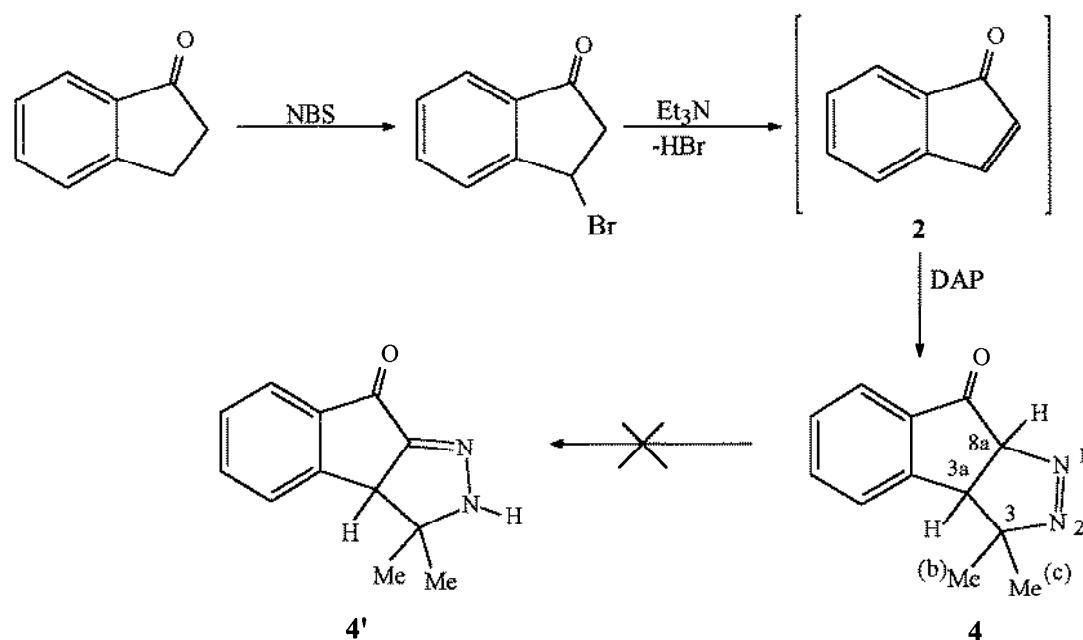


Schéma 1

Pour déterminer la régiochimie de cette addition ainsi que la stéréochimie de l'adduit **4**, nous avons eu recours à des expériences de RMN bidimensionnelles HMBC et NOESY. Ainsi, l'analyse du spectre HMBC de cet adduit montre que les protons des méthyles (b) et (c) corrèlent avec le carbone 3a, lequel corrèle avec le proton aromatique H4. Les deux méthyles (b) et (c) sont donc du côté opposé du carbonyle. Ceci est en accord avec une régiochimie directe généralement observée au cours des réactions de cycloaddition des diazoalkanes avec les systèmes éthyléniques activés<sup>[9]</sup>. L'attribution des méthyles s'est faite en se basant sur les effets  $n\text{Oe}$  observés sur le spectre NOESY; en effet ce dernier nous a permis de voir que le proton H3a présente un  $n\text{Oe}$  avec les protons méthyliques (c) et non avec (b): H3a et  $\text{CH}_3(c)$  sont donc dans une géométrie "cis". Toutes les corrélations HMBC et NOESY confirmant cette structure sont résumés dans la figure 2.

Proton H <sub>n</sub>	HMBC H <sub>n</sub> -C <sub>j</sub>	NOESY H <sub>n</sub> -H <sub>j</sub>
3a	3,4, 8, 4a, 7a, b,c	8a,c
4	3a,4a	5, b
5	4,4a	4,6
6	5,7,7a	5,7
7	8, 7a	6
8a	8, 7a	3a
b	3,3a, c	4
c	3,3a, b	3a

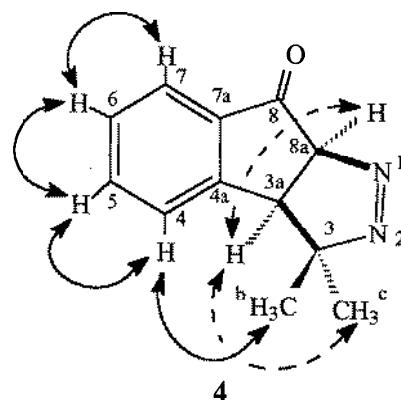


Figure 2: Correlations HMBC et NOESY pour l'adduit 4

Quant à la 4,6-diméthylbicyclo[3.3.1]nona-3,6-diène-2,8-dione **3**, elle réagit avec le 2-diazopropane pour conduire exclusivement à un monoadduit  $\Delta^1$ -pyrazolinique **5**.

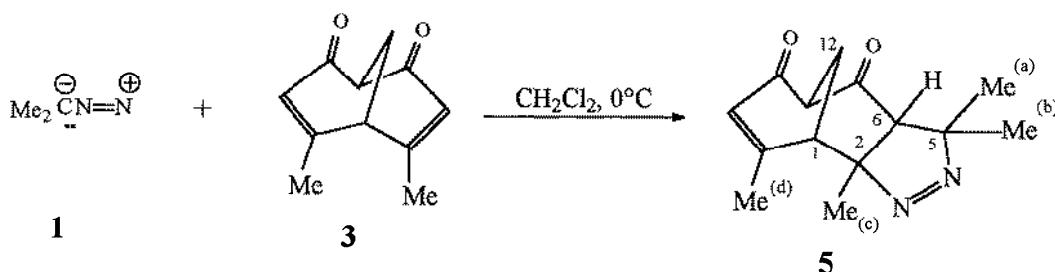


Schéma 2

Une étude en spectrométrie de masse FAB (présence des pics  $MH^+$ ) montre en effet que **5** résulte de l'addition d'un seul équivalent de DAP. Dans ce cas aussi nous avons été amenés à envisager les corrélations HMBC et NOESY pour préciser la régio- et la stéréochimie de cette addition. L'analyse du spectre HMBC du monoadduit **5** montre d'une part que les protons des méthyles (a) et (b) corrèlent avec les carbones C5 et C6, d'autre part les protons méthyliques (c) corrèlent avec les carbones C2 et C6 mais ne corrèlent pas avec C5. Ceci montre un enchaînement  $[Me(a), Me(b)]-C5-C6-C2-Me(c)$  correspondant à une addition "inverse" du 2-diazopropane sur la double liaison éthylénique. La stéréochimie du monoadduit **5** a été déterminée à partir des effets nOe observés sur le spectre NOESY. L'analyse de ce spectre a montré que le proton H6 présente un nOe avec les protons méthyliques (b) et (c), et non pas avec le méthyle (a); ce dernier présente un nOe avec H12 qui ne présente aucun nOe avec (b) et (c). Le méthyle (a) est donc du côté du pont du cycle,  $CH_3(b)$ ,  $CH_3(c)$  et H6 sont donc de l'autre côté par rapport au plan moyen du cycle azoté ce qui implique une géométrie "exo" qui semble être stériquement favorisée<sup>[10]</sup>. (Figure 3).

Proton H <sub>n</sub>	HMBC H <sub>n</sub> -C <sub>j</sub>	NOESY H <sub>n</sub> -H <sub>j</sub>
1	2,6,8,10, 11,12, d	12,12', d,
6	1,2,5,7,8,a, b, c	b,c
8	1,7, 9	b
10	1,8,d	d
12	1,2,7,8,9,11	12', a
12'	1,2,7,8,9,11	1, 12
a	5,6,b	8, 12
b	5,6,a	a, 6, 8
c	1,2,6	1,6
d	1,10,11	1,10

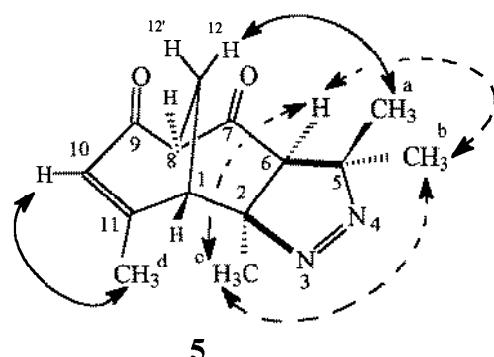


Figure 3: Corrélations HMBC et NOESY pour l'adduit 5.

### Photochimie des $\Delta^1$ -pyrazolines 4 et 5

La photolyse de l'adduit 4 en solution dans le dichlorométhane anhydre s'accompagne d'un dégagement stœchiométrique d'azote. Un contrôle en CCM (élation acétate d'éthyle-hexane: 40-60) montre l'apparition d'un nouveau produit beaucoup moins polaire que l'adduit 4. Le spectre de masse FAB de ce produit indique un pic moléculaire  $MH^+$  à  $m/z = 173$  qui correspond à une élimination de  $N_2$ . Une étude de RMN<sup>1</sup>H de ce dernier révèle la présence de deux singulets vers 2,1 et 2,6 ppm d'intégration 3H chacun et correspondant à des protons méthyliques, et d'un sigulet d'intégration 2H à 5,1 ppm. Les déplacements chimiques assez élevés de ces deux méthyles ainsi que l'absence d'un système AB analogue à celui relatif aux protons pyrazoliniques H<sub>3a</sub> et H<sub>8a</sub> dans l'adduit 4 est en faveur d'une structure éthylénique 6; cette dernière est obtenue en dépit d'une structure cyclopropanique 6' normalement attendue où les déplacements chimiques des protons méthyliques (a) et (b) n'auraient pas excédé 2 ppm. (Schéma 3).

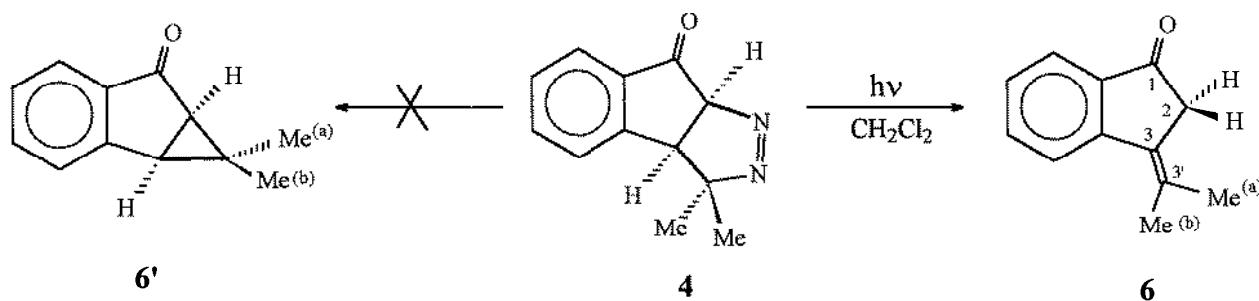
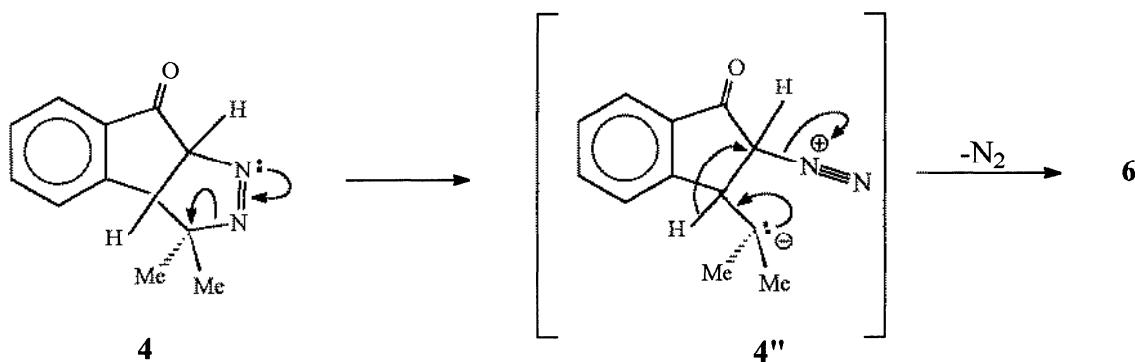


Schéma 3

Le mécanisme proposé conduisant au produit réarrangé **6** pourrait être le suivant:



En effet, il se forme un intermédiaire diazoïque **4''** (coloration jaune très intense) qui, par prototropie évolue vers le produit éthyénique final **6**.

La photolyse de l'adduit **5**, menée dans les mêmes conditions que celle de **4**, montre également l'apparition d'un produit moins polaire **7**. Le spectre de masse FAB de ce dernier indique un pic moléculaire  $MH^+$  à  $m/z = 220$  correspondant à une élimination d'une molécule d'azote. Les spectres de RMN semblent confirmer la structure cyclopropanique attendue **7**. (Schéma 4).

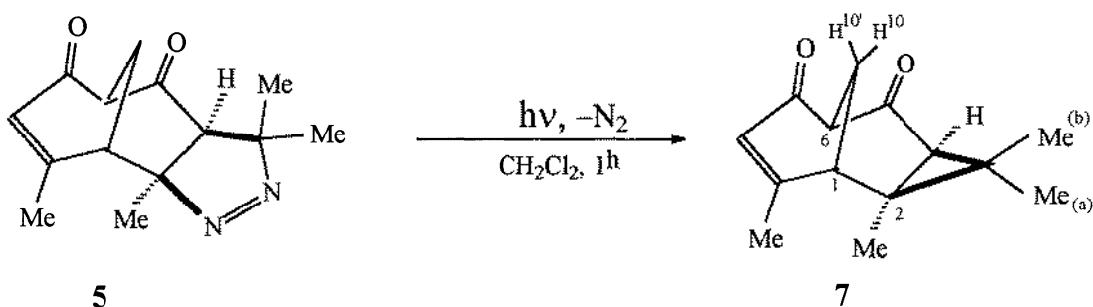


Schéma 4

## Conclusion

L'addition du 2-diazopropane sur la double liaison éthyénique activée par le carbonyle s'est faite dans le cas de l'indénone **2** en sens "direct", c'est-à-dire celui de Michaël. Dans le cas de la dicétone **3**, l'addition s'est faite en sens "inverse". La régiochimie de l'addition semble être conditionnée essentiellement par des facteurs stériques<sup>[11,12]</sup>. Une explication basée sur la théorie des orbitales moléculaires frontières pourrait être envisagée; en fait, les interactions entre les orbitales

moléculaires hautes occupées du dipôle (HOMO) et les orbitales moléculaires basses vacantes du dipolarophile (LUMO) favorisent une telle approche<sup>[13,14]</sup>.

La photolyse des adduits **4** et **5** s'est accompagnée dans tous les cas de l'extrusion d'une molécule d'azote. Un dérivé éthylénique est obtenu dans le cas de l'adduit **4**; une structure cyclopropanique semble être stériquement empêchée. Pour l'adduit **5** un cyclopropane *gem*-diméthylé est obtenu avec un rendement quantitatif et de façon propre.

La synthèse et l'évolution photochimique de nouveaux hétérocycles azotés, en l'occurrence le bis-adduit émanant de la cis-dicétone **3** fera l'objet de nos prochaines investigations.

### Partie expérimentale

Les spectres de RMN ont été enregistrés sur des spectromètres BRUKER AM-400 et AC-300 (<sup>1</sup>H et <sup>13</sup>C), l'attribution des signaux s'est faite en se basant sur des expériences DEPT, HMBC et NOESY. La référence interne est toujours le tétraméthylsilane, le solvant est le deutérochloroforme. Les spectres infrarouges ont été tracés en dispersion solide dans le KBr à 5% à l'aide d'un spectromètre PERKIN-ELMER IR-197. Les spectres de masse ont été enregistrés sur un spectromètre de géométrie Nier-Johnson Kratos MS-80Rf en utilisant la technique FAB (mode positif), le gaz de bombardement est le xénon, la matrice étant constituée de thioglycérol. Les points de fusion ont été mesurés au moyen d'un appareil à capillaire Büchi-500. Le 2-diazopropane est préparé selon la méthode de Staudinger<sup>[15]</sup> et conservé en solution éthérée à -78°C. La dicétone **3** est préparée selon la méthode décrite par J.M.MELLOR par double condensation du formaldéhyde sur l'acétylacétone<sup>[16]</sup>. La Chromatographie sur Couche Mince (CCM) a été faite sur des plaques de silice Merck 60-254 avec révélation U.V( 254 nm) et à l'iode. Les séparations chromatographiques ont été effectuées sur gel de silice Si-60-7734 Merck au moyen de colonnes chemisées refroidies à l'eau courante. La photolyse des adduits **4** et **5** a été réalisée dans un appareil en verre Pyrex avec une lampe à mercure à haute pression PHILIPS HPK-125 refroidie à l'eau courante.

### Préparation de la 3,3-diméthyl-3a,8a-dihydro-3H-indéno[2,1-c] pyrazol-8-one **4**

On porte à reflux pendant 1 heure et sous agitation un mélange de 2g (15 mmoles) d'indanone, 3,4g (19 mmoles) de N-bromosuccinimide et 0,1g de peroxyde de benzoyle dans 50 ml de benzène anhydre. On laisse revenir à température ambiante et on ajoute 5ml de triéthylamine et 35 ml d'une solution 2,6M de 2-diazopropane fraîchement préparée à -78°C. Après une nuit à 0°C et évaporation du solvant le brut est chromatographié sur 100g de silice en éluant avec un mélange 70-30 d'hexane-acétate d'éthyle. On récupère 2,2g d'un solide sous forme de cristaux incolores, F=98°C (Rdt=73%).

**4** : SM-FAB, m/z(int. rel. %): 201(MH<sup>+</sup>, 27), 173(MH<sup>+</sup>-N<sub>2</sub>, 100); IR, ν<sub>cm<sup>-1</sup></sub>: 1530(N=N), 1600(C=C<sub>arom</sub>), 1720(C=O), 3000(C-H); RMN <sup>1</sup>H (400 MHz) δ<sub>ppm</sub>: 1,33(s, 3H, CH<sub>3</sub>(b)), 1,53(s, 3H, CH<sub>3</sub>(c)), 3,45(d, 1H, H<sub>3a</sub>), 5,82(d, 1H, H<sub>8a</sub>), 7,43(m, 2H, H<sub>4</sub>, H<sub>5</sub>), 7,64 et 7,71(m, 1H et m, 1H, H<sub>6</sub>, H<sub>7</sub>); RMN <sup>13</sup>C (100 MHz) δ: 24,60(C<sub>b</sub>), 28,77(C<sub>c</sub>), 45,88(C<sub>3a</sub>), 89,58(C<sub>3</sub>), 100,65(C<sub>8a</sub>), 124,66(C<sub>7</sub>), 127,90(C<sub>4</sub>), 128,73(C<sub>5</sub>), 134,27(C<sub>7a</sub>), 135,35(C<sub>6</sub>), 151,65(C<sub>4a</sub>), 196,30(C=O).

### Préparation de la 2,5,5,11-tétraméthyl-3,4-diazatricyclo[6.3.1.0<sup>2,6</sup>]dodéca-3,10-diène-7,9-dione 5

A une solution de 1g (5,68 mmoles) de la dicétone **3** dans 50 ml de dichlorométhane sous agitation, on ajoute 30 ml d'une solution 2,6M de 2-diazopropane fraîchement préparée à -78°C. Le contrôle de l'évolution de la réaction par CCM montre l'apparition d'un nouveau produit moins polaire et l'addition est arrêtée dès la disparition totale de l'énone. Le monoadduit **5** est purifié sur 50g de silice en éluant avec de l'hexane progressivement enrichi jusqu'à 50% d'acétate d'éthyle. On obtient 1,1 g d'un solide sous forme de cristaux incolores, F= 172°C, (Rdt = 78%).

**5** : SM-FAB, m/z(int. rel. %): 247(MH<sup>+</sup>, 100), 219(MH<sup>+</sup>-N<sub>2</sub>, 26), 177(MH<sup>+</sup>-70, 84); IR, ν<sub>cm<sup>-1</sup></sub>: 1580(N=N), 1560(C=C), 1690(C=C<sub>conj</sub>), 1720(C=O), 3000(C-H); RMN <sup>1</sup>H (400 MHz) δ<sub>ppm</sub>: 1,33(s, 3H, CH<sub>3</sub>(a)), 1,48(s, 3H, CH<sub>3</sub>(c)), 1,54(s, 3H, CH<sub>3</sub>(b)), 1,69(m, 1H, H<sub>12'</sub>), 2,27(s, 3H, CH<sub>3</sub>(d)), 2,34(s, 1H, H<sub>6</sub>), 2,47(m, 2H, H<sub>12</sub>), 3,12(m, 1H, H<sub>8</sub>), 3,31(m, 1H, H<sub>1</sub>), 5,93(s, 1H, H<sub>10</sub>); RMN <sup>13</sup>C (100 MHz) δ: 22,75(C<sub>c</sub>, C<sub>d</sub>), 27,70(C<sub>12</sub>), 30,20(C<sub>b</sub>), 39,43(C<sub>1</sub>), 56,28(C<sub>8</sub>), 59,23(C<sub>6</sub>), 96,78(C<sub>5</sub>), 97,68(C<sub>2</sub>), 128,04(C<sub>10</sub>), 162,65(C<sub>11</sub>), 189,45(C<sub>9</sub>), 201,11(C<sub>7</sub>).

### Photolyse des adduits **4** et **5**.

#### Préparation de la 3-isopropylidènindan-1-one **6**.

On irradie 500mg (2,5 mmoles) de l'adduit **4** en solution dans 100 ml de dichlorométhane fraîchement distillé sur P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>. Une Chromatographie sur Couche Mince (élution 70/30 hexane/acétate d'éthyle) montre l'apparition d'un produit moins polaire **6**. L'irradiation est arrêtée après 15 min. Après évaporation du solvant, le brut est chromatographié sur 50g de silice. On récupère 220mg d'un solide sous forme de cristaux jaunes F=103°C, (Rdt = 67%).

**6** : SM-FAB, m/z(int. rel. %): 131(MH<sup>+</sup>, 100), IR, ν<sub>cm<sup>-1</sup></sub>: 1690(C=C), 1720(C=O), 3000(C-H); RMN <sup>1</sup>H (300 MHz) δ<sub>ppm</sub>: 2,15(s, 3H, CH<sub>3</sub>(a)), 2,32(s, 3H, CH<sub>3</sub>(b)), 5,08(s, 2H, H<sub>2</sub>), 6,95-7,21(m, 4H, H<sub>arom</sub>); RMN <sup>13</sup>C (75 MHz) δ: 26,40(C<sub>a</sub>), 56,02(C<sub>2</sub>), 123,59-133,13(6 signaux, Carom), 138,15(C<sub>3</sub>), 145,61(C<sub>3'</sub>), 194,81(C<sub>1</sub>).

### Préparation de la 3,3,3,9-tétraméthyl-3,4-tricyclo[4.3.1.0<sup>2,4</sup>] dec-8-ène-5,7-dione 7.

L'irradiation de 200mg (0,81 mmoles) du monoadduit **5** en solution dans 75ml de dichlorométhane anhydre s'accompagne d'un dégagement régulier d'azote. Un contrôle de l'évolution de la réaction par CCM montre l'apparition d'un produit moins polaire **7**. La photolyse est arrêtée après 30 min. Le brut est ensuite chromatographié sur 20g de silice. Après évaporation du solvant, on obtient 130mg du cyclopropane **7** sous forme de cristaux incolores, F=122°C (Rdt=73%).

**7** : SM-FAB, m/z(int. rel. %): 220(MH<sup>+</sup>, 100), IR,  $\nu_{\text{cm}^{-1}}$ : 1560(C=C), 1690(C=O<sub>conj</sub>), 1720(C=O), 3000(C-H); RMN <sup>1</sup>H (400 MHz)  $\delta_{\text{ppm}}$ : 1,15(s, 3H, CH<sub>3</sub>(c)), 1,33(s, 3H, CH<sub>3</sub>(b)), 1,38(s, 1H, H4) 1,42(s, 1H, H1), 1,58(s, 3H, CH<sub>3</sub>(a)), 2,19(s, 3H, CH<sub>3</sub>(d)), 2,25(m, 1H, H10'), 2,47(m, 2H, H10), 2,73(m, 1H, H6), 6,02(s, 1H, H8); RMN <sup>13</sup>C (100 MHz)  $\delta$ : 17,60(C3), 19,75(C2), 22,67(Cd), 25,14(Cb), 26,12(Cc), 29,21(C10), 30,17(Ca), 39,12(C1), 46,23(C6), 52,48(C4), 127,81(C8), 158,13(C9), 201,20(C7), 203,58(C5).

### Bibliographie

- [1] A. Khémiss, M. Franck-Neumann, *J. Soc. Chim. Tun.* **1986**, 2, 3-8.
- [2] C. Berger, M. Franck-Neumann, G. Ourisson, *Tetrahedron Lett.* **1968**, 30, 3451.
- [3] A. Khémiss, M. Franck-Neumann, *J. Soc. Chim. Tun.* **1994**, 3, 435-443.
- [4] C. Marvel, C. W. Hinman, *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, 76, 5435.
- [5] H. Hock, F. Ernest, *Chem. Ber.* **1959**, 92, 2723.
- [6] P. H. Lacy, D. D. C. Smith, *J. Chem. Soc.* **1971**, C<sub>1</sub>, 41.
- [7] R. Huisgen, P. Eberhard, *Tetrahedron Lett.* **1971**, 4343.
- [8] G. W. Jones, K. T. Chang, H. Shechter, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, 100, 3906.
- [9] M. Regits, H. Heydt, *1,3-Dipolar cycloaddition chemistry*, vol.1, pp. 393-558, A. Padwa, ed., Wiley Interscience, New York, **1984**.
- [10] C. De Micheli, R. Gandolfi, R. Oberti, *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 1209.
- [11] M. Franck-Neumann, *Angew. Chem.* **1968**, 80, 42.
- [12] M. Franck-Neumann, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1968**, 7, 65.
- [13] K. N. Houk, J. Sims, L. J. Luksus, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 7301.
- [14] R. Sustmann, *Tetrahedron Lett.* **1971**, 29, 2717.
- [15] H. Staudinger, A. Gaule, *Ber.* **1916**, 49, 1897.
- [16] P. A. J. Knott, J. M. Mellor, *J. Chem. Soc.* **1989**, 3, 4125.