

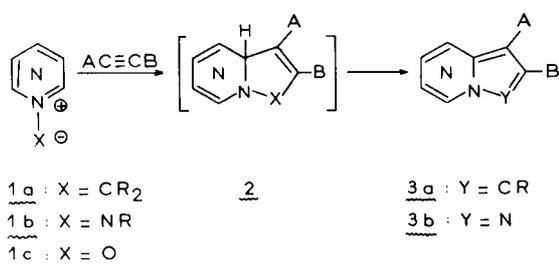
Jean Arriau, Catherine Maury et Georges Maury

Département de Chimie, Faculté des Sciences, Rabat, Maroc
Reçu le 5 Février 1978

L'étude théorique des réactions citées dans le titre a été abordée en utilisant une méthode perturbative. Les résultats des calculs permettent de retrouver les orientations préférentielles expérimentales de la réaction lorsqu'elles correspondent à des différences d'énergie de stabilisation importantes.

J. Heterocyclic Chem., **16**, 1551 (1979).

La cycloaddition d'ylures d'azinium **1a** ou de composés homologues **1b** et **1c** constitue une voie de synthèse intéressante de pyrrolo-, ou pyrazoloazines possédant un atome d'azote ponté:



Il s'agit d'une cycloaddition dipolaire-1,3 dans laquelle le dipole fait partie d'un hétérocycle aromatique et le dipolarophile est un alcyne activé. Si l'ylure et le dipolarophile sont dissymétriques, quatre isomères au plus peuvent être obtenus suivant l'orientation des réactifs dans

l'état de transition. Les résultats expérimentaux de la littérature ont été résumés dans le tableau 1. L'objet principal de notre travail a été d'étudier la régiosélectivité de la réaction **1**→**3** par le biais de modèles théoriques appliqués au système **1** ($X = CH_2, NH$ ou O) et au dipolarophile. Les conclusions obtenues ont été confrontées aux résultats expérimentaux disponibles. Toutefois, ces derniers correspondent le plus souvent non pas aux dérivés non substitués **1** mais à des homologues substitués par des radicaux stabilisants.

La réaction **1**→**3** est en fait composée d'une cycloaddition (vraisemblablement concertée mais non synchrone) donnant l'intermédiaire non aromatique **2**, et d'une aromatisation par élimination d'une molécule d'hydrogène, d'acide cyanhydrique, etc... Pour effectuer notre étude, nous avons admis que la première étape de la réaction est cinétiquement déterminante. Ceci apparaît fondé si l'on considère la perte d'aromaticité au niveau de l'état de transition conduisant à **2**. Nous avons aussi admis

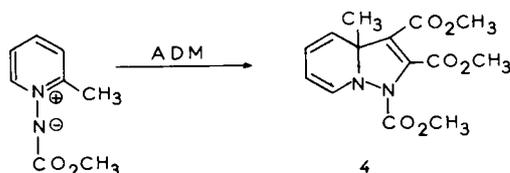
Tableau 1

Données expérimentales sur les cycloadditions à partir des dipôles **1**

| Azine | X | Dipolarophile | Azoloazines obtenues | Orientation (a) | Références |
|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|-------------------------------------------------------|-----------------|------------|
| Pyridine et dériv. méthylés | CHCOPh C(CN) ₂ | ADM (b) ADM | Indolizines Indolizines | A A | 1,2 |
| Pyridazine et dériv. méthyl. | CH ₂ , CHPh, CHAr, CHCOMe, CHCOPh, C(CN) ₂ | ADM | Pyrrolo[1,2-b]pyridazines | A=B | 1,2,5 |
| Pyridazine | C(CN) ₂ CHCOMe, CHCOPh | HC≡CCN HC≡CCO ₂ Me | Pyrrolo[1,2-b]pyridazine Pyrrolo[1,2-b]pyridazines | D D | 2 5 |
| Pyrimidine, méthoxy-3 | C(CN) ₂ | ADM | Pyrrolo[1,2-a]pyrimidine | A=B | 3 |
| Pyrazine et dériv. méthyl. | CH ₂ , CHCOPh, C(CN) ₂ | ADM | Pyrrolo[1,2-a]pyrazines | A | 1,3 |
| Pyridines et dériv. alkyl. | NH | BrCH=CH(Me)CO ₂ Me | Pyrazolo[2,3-a]pyridines | — | 7 |
| Pyridine | NMe | Dicétène | Pyrazolo[2,3-a]pyridines | — | 8 |
| Pyridines subst. en 3 (Alkyl, OH, NR ₂ , Hal, CN, CO ₂ Et) | NH | HC≡CCO ₂ Et | Pyrazolo[2,3-a]pyridines | B=D | 6 |
| Pyridine ou dériv. méthyl. | NCO ₂ R | ADM | Pyrazolo[2,3-a]pyridines | A | 4 |
| Pyridine di-Me-2,6 | NCO ₂ R | HC≡CCO ₂ Et | Pyrazolo[2,3-a]pyridines | B=D (c) | 4 |
| Pyridazine et dériv. OMe-3 | NH | ADM | Pyrazolo[2,3-b]pyridazines | A=B | 3 |
| Pyridine et dériv. méthyl. | O | PhNCO | Oxadiazolo-2,4[2,3-a]pyridines | — | 9 |

(a) Les lettres A-D désignent les 4 orientations possibles des réactants. Voir tableau 2. (b) Acétylène dicarboxylate de méthyle. (c) Le produit primaire de cycloaddition se transpose.

(sur la base de résultats expérimentaux (2,4)) que le facteur orbitalaire influence le cours des réactions étudiées de façon plus marquée que le facteur stérique. La formation du cycloadduct **4** à partir d'un ylure d'aminopyridinium substitué en 2 par un méthyle est une justification particulièrement convaincante de la prépondérance du facteur orbitalaire puisque **4** est le seul produit obtenu malgré le plus grand encombrement stérique dans l'état de transition et l'impossibilité de stabilisation par aromatisation (4).

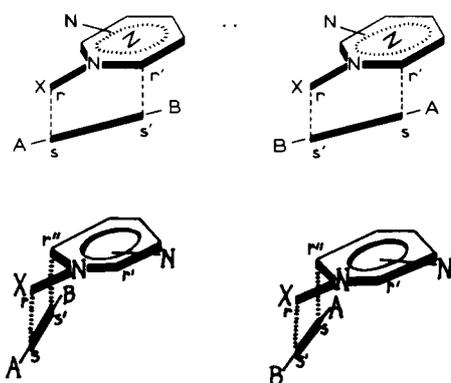


Méthodes de calcul.

Les modèles théoriques simples que nous avons retenus pour étudier les réactions précédentes sont maintenant appliqués couramment dans la littérature au cas des cycloadditions (10-14).

L'étude de la régiosélectivité de réaction et de la réactivité des dipôles a été effectuée à l'aide d'un premier modèle (Modèle I) dans lequel on suppose les réactifs dans deux plans parallèles, à une distance moyenne constante de 2,5 Å. L'énergie de stabilisation E_s due à l'interaction des deux réactifs au niveau des centres r, s et r', s' dans une orientation donnée des réactifs est donnée par la formule 1 résultant d'un traitement perturbatif au deuxième ordre (10-15). L'orientation la plus favorable correspond à l'énergie de stabilisation la plus grande. Dans tous les cas, on s'est limité aux interactions entre orbitales frontières qui jouent un rôle prépondérant dans la détermination de la stéréochimie (16). Les dipolarophiles examinés sont l'acide acétylène-dicarboxylique et l'acide propiolique.

La formula 1 a été appliquée aux systèmes correspondant aux 4 orientations possibles:



$$E_s = 2 \left[\frac{(c_r^{HO} c_s^{BV} \beta_{rs} + c_{r'}^{HO} c_{s'}^{BV} \beta_{r's'})^2}{E_R^{HO} E_S^{BV}} + \frac{(c_r^{BV} c_s^{HO} \beta_{rs} + c_{r'}^{BV} c_{s'}^{HO} \beta_{r's'})^2}{E_S^{HO} E_R^{BV}} \right] \quad (1)$$

C_r^{HO} : Coefficient de l'orbitale atomique de l'atome r dans l'orbitale moléculaire la plus haute occupée (HO).

C_s^{BV} : Coefficient de l'O.A. de l'atome s dans l'O.M. la plus basse vacante (BV), etc...

β_{rs} : Intégrale de résonance entre les atomes r et s à la distance: 2,5 Å.

E_R^{HO} et E_S^{BV} : Energies de HO et BV du dipole-1,3.

E_S^{HO} et E_R^{BV} : Energies de HO et BV du dipolarophile.

Modèle I

L'examen d'une famille de réactions homologues (**1-3**: $X = CH_2, NH$ ou O) a été effectué à l'aide du Modèle II proposé par Anh (12) et Sustmann (22). Les deux réactifs se trouvent toujours dans deux plans parallèles, mais la distance qui les sépare ne reste pas constante dans une série donnée et croît avec l'amplitude des lobes des orbitales frontières. L'énergie de stabilisation E_s est alors obtenue à partir de la formule 1 simplifiée; les numérateurs variant de façon négligeable devant les dénominateurs, on garde dans l'expression finale les numérateurs constants et on fait varier les dénominateurs.

$$E_s = K^2 \left[\frac{1}{E_R^{HO} E_S^{BV}} + \frac{1}{E_S^{HO} E_R^{BV}} \right]$$

Modèle II

L'application des deux modèles précédents à l'étude de la réaction **1-3** a été effectuée en utilisant les fonctions d'onde moléculaires dérivées d'un calcul effectué à l'aide de la méthode CNDO-2 dans sa paramétrisation originale; les valeurs de β sont celles données par Houk (17), et les géométries des réactifs utilisées dans le calcul sont commentées en appendice. Les résultats obtenus sont rassemblés dans le tableau 2.

Discussion.

Considérons d'abord la régiosélectivité de la réaction. L'examen du tableau 2 conduit aux classements globaux suivants, par ordre de stabilisation décroissante:

Dans les trois séries étudiées ($X = CH_2, NH, O$), les classements sont sensiblement les mêmes. Lorsque le dipolarophile est l'acide propiolique, l'orientation qui prévaut implique une attaque de X (caractérisé par des coefficients élevés dans HO) vers le carbone 3 de l'acide déficient en électrons; en effet, on a les relations $B(\equiv D) > A(\equiv C)$ lorsque le dipole est symétrique (ylures de pyridinium et de pyrazinium) et les relations $B > A$ et $D > C$ lorsque le dipole est dissymétrique (ylures de pyridazinium et de pyrimidinium). Ceci coïncide avec l'orientation déduite de la simple application de la mésométrie et se retrouve sans exception dans tous les résultats expérimentaux où un propiolate d'alkyle est utilisé (4,5,6,18).

| | X = CH ₂ | | X = NH | | X = O | |
|-----------------|---------------------|---------------|---------|---------------|---------|---------------|
| | Diacide | Monoacide | Diacide | Monoacide | Diacide | Monoacide |
| N ₁ | — | B > A | — | B > A | — | B > A |
| N ₁₂ | A ≅ C (a) | D ≅ B > C ≅ A | A ≅ C | D ≅ B > C ≅ A | A ≅ C | D ≅ B > C > A |
| N ₁₃ | C > A | D > B > C > A | C > A | D > B > C > A | C > A | D > C ≅ B > A |
| N ₁₄ | — | B > A | — | B > A | — | B > A |

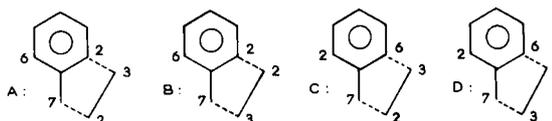
(a) Les énergies correspondantes ne diffèrent que de moins de 5%.

Tableau 2

Calcul des énergies de stabilisation E_s et E'_s

| Dipolarophiles (a) | | Dipoles (b) X = CH ₂ | | | | Dipoles X = NH | | | | Dipoles X = O | | | |
|----------------------------------------------------------|-----|---------------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|----------------|-----------------|-----------------|-----------------|----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| | | N ₁ | N ₁₂ | N ₁₃ | N ₁₄ | N ₁ | N ₁₂ | N ₁₃ | N ₁₄ | N ₁ | N ₁₂ | N ₁₃ | N ₁₄ |
| HO ₂ CC≡C CO ₂ H (Modèle I) (c) | A≡B | 12,4 | 10,4 | 10,9 | 11,4 | 8,44 | 7,56 | 7,76 | 7,92 | 4,72 | 4,20 | 4,13 | 4,53 |
| | C≡D | — | 10,3 | 13,0 | — | — | 7,38 | 8,72 | — | — | 4,33 | 4,98 | — |
| HO ₂ CC≡CCO ₂ H (Modèle II) (c) | | 8,45 | 8,22 | 8,34 | 8,14 | 7,99 | 7,87 | 7,97 | 7,90 | 7,43 | 7,41 | 7,47 | 7,46 |
| HC≡C ₂ CO ₂ H (Modèle I) (c) | A | 8,67 | 7,26 | 7,50 | 8,19 | 6,27 | 5,53 | 5,70 | 5,94 | 3,71 | 3,23 | 3,20 | 3,58 |
| | B | 11,8 | 9,81 | 10,8 | 10,7 | 7,67 | 6,65 | 7,29 | 7,26 | 4,20 | 3,78 | 3,81 | 4,03 |
| | C | — | 7,51 | 9,24 | — | — | 5,53 | 6,51 | — | — | 3,45 | 3,95 | — |
| | D | — | 9,76 | 12,2 | — | — | 6,89 | 7,93 | — | — | 3,89 | 4,34 | — |
| HC≡CCO ₂ H (Modèle II) (c) | | 7,72 | 7,54 | 7,63 | 7,48 | 7,13 | 7,29 | 7,37 | 7,32 | 6,94 | 6,93 | 6,97 | 6,98 |

(a) Les diverses orientations possibles des réactifs sont:



(b) N₁ représente le dérivé dipolaire de la pyridine, N₁₂ celui de la pyridazine, N₁₃ de la pyrimidine et N₁₄ de la pyrazine. (c) Les énergies sont données sous la forme $-10^3 E_s$ (Modèle I) et $-E'_s$ (Modèle II).

L'application du modèle I aux dipôles I non symétriques conduit, indépendamment du dipolarophile, à favoriser les orientations C devant A ou D devant B, dans le cas des dérivés de la pyrimidine; au contraire, dans le cas des dérivés de la pyridazine, l'orientation A est favorisée devant C tandis que B est favorisée devant D (Tableau 2). Dans le cas des ylures de pyrimidinium, la formation d'azolo[c]pyrimidine est ainsi favorisée par rapport à la formation de l'azolo[a]pyrimidine isomère. L'examen des résultats fournis par le calcul CNDO-2 montre que les conclusions précédentes relatives aux ylures de pyridazinium dérivent surtout de la faible valeur du coefficient de l'orbitale atomique de C-6 dans BV par rapport au coefficient correspondant de N-2. Dans la littérature, la seule orientation constatée met en oeuvre C-6 et jamais N-2, conduisant ainsi à des azolo[b]pyridazines (1,2,3,5). A cet égard, il faut remarquer que l'orientation vers N-2 aboutirait à un système bicyclique avec une liaison N-N à la jonction des cycles gênant l'aromatisme du système. Le fait que l'on n'observe pas l'orientation prévue dans ce cas peut être dû aussi bien au choix du modèle utilisé (valeurs des intégrales β_{CN} et β_{NN}) qu'à l'éventuelle réversibilité de la première étape de la réaction ce qui rendrait sans objet l'application de la théorie des perturbations.

Dans la mesure où l'on admet que les états de transition des réactions étudiées sont peu différents, la comparaison des énergies E_s (ou E'_s) constitue une estimation des réactivités relatives des composés I. Indépendamment du nombre et de la position des atomes d'azote dans l'hétérocycle et de la nature du dipolarophile, les deux modèles utilisés montrent nettement que les méthylures I (X = CH₂) sont plus réactifs que les iminoylures I (X = NH) et eux-mêmes plus que les N-oxydes I (X = O). La réactivité diminue ainsi avec l'électronégativité de X, ce qui est compatible avec les résultats de la littérature (17a). En effet, les ylures I (X = CR₂ et NR) ne sont pas en général isolables (au contraire des N-oxydes) et apparaissent très réactifs malgré le caractère fréquemment attracteur d'électrons et stabilisant des substituants R (Tableau 1). Les résultats des calculs concernant la variation de réactivité dans une série donnée en fonction de la nature de l'azine dépendent du modèle utilisé. Quels que soient X et le dipolarophile, le modèle I fournit le classement suivant par réactivité décroissante: pyrimidine > pyridine > pyrazine > pyridazine. Au contraire, l'ensemble des classements établis par utilisation du modèle II ne présente pas de régularité apparente. Aucune étude cinétique expérimentale n'étant disponible, il n'est pas possible d'apprécier la validité de ces résultats.

Les conclusions obtenues par application des modèles I et II aux trois séries de composés étudiés suggèrent les remarques suivantes. Les études théoriques antérieures des cycloadditions dipolaires-1,3 ont essentiellement porté sur des dipôles-1,3 isolés, et les calculs ont montré que les différences entre les valeurs des énergies E_s (ou E_s') sont relativement marquées et permettent en général de prédire nettement l'orientation prépondérante. Dans le présent travail, les dipôles examinés ne sont plus des entités isolées mais constituent des fragments impliqués dans un système aromatique. Les différences d'énergies de stabilisation entre deux types de fixation sont en conséquence "diluées" par le phénomène d'aromaticité. Les écarts énergétiques obtenus sont alors plus faibles et lorsque l'on compare deux molécules aussi voisines que les ylures d'azinium un classement relatif n'est pas possible. On se trouve ici vraisemblablement à la limite d'utilisation des deux modèles proposés.

Appendice.

Les structures géométriques des divers ylures et dipolarophiles non disponibles dans la littérature ont été estimées en utilisant les données de la littérature concernant les azines correspondantes. Les longueurs de liaison ont été calculées à partir des indices de liaison donnés à la convergence par un calcul itératif (18) et l'application des formules simples liant distances et valeurs des indices correspondants (19). Les angles de liaison ont été évalués soit par la méthode de Coulson (20), soit à partir des données de la littérature concernant des liaisons analogues (21).

BIBLIOGRAPHIE ET NOTES

- (1) V. Boekelheide et K. Fahrenholtz, *J. Am. Chem. Soc.*, **83**, 458 (1961).
- (2) T. Sasaki, K. Kanematsu, Y. Yakimoto et S. Ochiai, *J. Org.*

Chem., **36**, 813 (1971).

(3) Y. Kobayashi, T. Kutsuma et K. Morinaga, *Chem. Pharm. Bull.*, **19**, 1206 (1971).

(4) T. Sasaki, K. Kanematsu et A. Kakehi, *J. Org. Chem.*, **36**, 2978 (1971).

(5) Y. Masaki, K. Otsuka, Y. Nakayama et M. Hioki, *Chem. Pharm. Bull.*, **21**, 2780 (1973).

(6) Y. Tamura, Y. Sumida, Y. Miki et M. Ikeda, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, 406 (1975).

(7) T. Sasaki, K. Kanematsu et A. Kakehi, *Tetrahedron Letters*, 5245 (1972).

(8) T. Kato et S. Masuda, *Chem. Pharm. Bull.*, **23**, 452 (1975).

(9a) T. Hisano, S. Yoshikawa et K. Muraoka, *Org. Prep. Proced. Int.*, **5**, 95 (1973); *Chem. Abstr.*, **79**, 78699 (1973); (b) T. Hisano, T. Matsuoka et M. Ichikawa, *Org. Prep. Proced. Int.*, **6**, 243 (1974); *Chem. Abstr.*, **82**, 140035 (1974).

(10) K. N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.*, **94**, 8953 (1972).

(11) J. Bastide, N. El Ghandour et O. Henri-Rousseau, *Tetrahedron Letters*, 4225 (1972).

(12) O. Eisenstein, N. T. Anh, *Bull. Soc. Chim. France*, 2721, 2723 (1973).

(13) R. Grée, F. Tonnard et R. Carrié, *Tetrahedron Letters*, 135 (1974).

(14) N. Dennis, B. Ibrahim et A. R. Katritzky, *Chem. Commun.*, 425 (1975).

(15) G. Klopman, *J. Am. Chem. Soc.*, **90**, 223 (1968).

(16) G. Klopman, "Chemical Reactivity and Reaction Paths", John Wiley and Sons, New York, N.Y., 1974, p. 103.

(17a) K. N. Houk, J. Sims, R. E. Duke, R. W. Strozier et K. K. Georges, *J. Am. Chem. Soc.*, **95**, 7287 (1973); (b) K. N. Houk, J. Sims, C. R. Watts et L. J. Lukus, *ibid.*, **95**, 7301 (1973).

(18) J. Deschamps, J. Arriau et P. Parmentier, *Tetrahedron*, **27**, 5779 (1971).

(19a) A. Julg, "Chimie théorique", Dunod, 1964; (b) K. Nishimoto et L. Forster, *Theoret. Chim. Acta.*, **4**, 155 (1966); (c) M. Roche et L. Pujol, *Bull. Soc. Chim. France*, 1097 (1969).

(20) C. A. Coulson et H. Looyenga, *J. Chem. Soc.*, 6592 (1965).

(21) Nous tenons à la disposition des lecteurs les géométries utilisées.

(22a) R. Sustmann, A. Ansmann et F. Vahrenholt, *J. Am. Chem. Soc.*, **94**, 8099 (1972); (b) R. Sustmann, H. Trill, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **11**, 838 (1972).

English Summary.

Using a perturbation model the theoretical studies of the title reactions have been carried out and the results compared with experimental data.