

A. Hasnaoui and M. El Messaoudi

Laboratoire de Chimie des Substances Naturelles et des Hétérocycles, Faculté des Sciences, BP S15, Marrakech

M. El Mouthadi and J.-M. Goupil

Laboratoire de Chimie Théorique, Faculté des Sciences, BP S15, Marrakech

J.-P. Lavergne*

Laboratoire de Chimie Organique, U.A. CNRS 468, U.S.T.L., 34060-Montpellier Cédex, France
Reçu le 11 Juin 1987

La cycloaddition de dipoles-1,3 (mésitonitrile, *C,N*-diméthyle nitron) et de divers diénophiles (DMAD, anhydride maléique) à la triazépine-1,2,4 sont péri et régiospécifiques. Abstraction faite du nitron, l'orientation préférentielle de l'addition est en accord avec les calculs FMO/MNDO.

J. Heterocyclic Chem., **25**, 453 (1988).

Introduction.

Dans deux articles récents [1,2] nous avons montré que la triazépine-1,2,4 **1**, pouvait servir de support à des cycloadditions (4+2) π (Diels-Alder) et à des cycloadditions dipolaires-1,3. Dans la réaction de Diels-Alder, où deux diènes sont en concurrence, seul l'aza-2 diène (entre les atomes C-3 et C-6) est mis en jeu. Nous n'avons observé aucune addition sur l'aza-1 diène (entre les atomes N-1 et C-5) cependant apparenté au système hydrazonique insaturé condensé avec succès par Chosez [3] sur les diénophiles déficitaires en électrons (acrylonitrile, anhydride maléique, méthylvinylcétone).

Nous rappelons sur la Figure 1 le résultat obtenu à partir du diméthylacétylène dicarboxylate (DMAD). L'adduit **A** qui est formé subit dans ce cas un réarrangement sigmatropique 1,3 qui conduit après aromatisation à la pyrazolo[3,4-*b*]pyridine **2** [1].

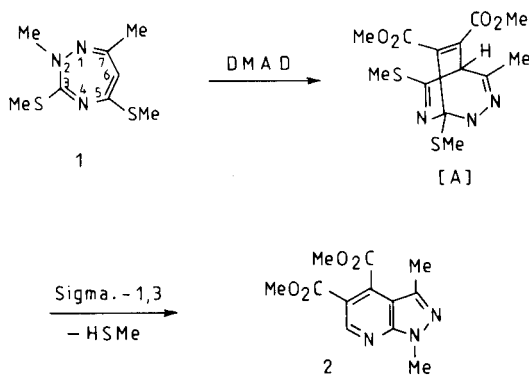


Figure 1

Dans le cadre des cycloadditions dipolaires-1,3, la triazépine-1,2,4 **1** est un substrat particulièrement intéressant puisque vis à vis d'un dipôle comme l'oxyde de

mésitonitrile elle présente trois sites dipolarophiles (entre les atomes N-1-C-6, C-3-N-4 et C-5-C-6). Nous avons montré qu'en fait cette cycloaddition, était tout à fait péri-sélective (seule la double liaison C-5-C-6 est mise en jeu) et également régiospécifique; l'isoxazolo(5,4-*e*)triazépine **3** était obtenue quantitativement [2], (Figure 2).

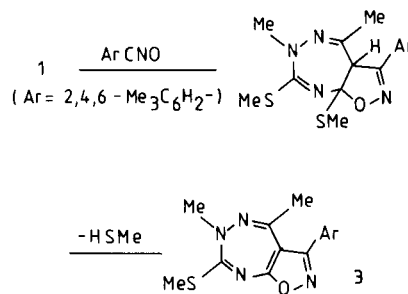


Figure 2

Désirant poursuivre nos synthèses de systèmes bihétérocycliques, nous avons engagé la triazépine-1,2,4 **1** dans de nouvelles cycloadditions, les résultats obtenus nous ont conduits à une analyse théorique dans le cadre des méthodes semi-empiriques.

Résultats et discussion.

Réaction de Diels-Alder.

Nous avons voulu tester la réactivité des diènes de la triazépine **1** vis à vis de diénophiles riches en électrons. A ce propos il faut rappeler que Boger et Neunhoeffer avaient montré que, selon les substituants, les aza-1 [2] diènes hétérocycliques telles les triazines-1,3,5 [4] ou les triazines-1,2,4 [5], étaient susceptibles de réagir avec des diénophiles inverses.

Nous avons pour notre part utilisé deux diénophiles in-

verses: la *N,N*-diéthylpropynylamine et les énamines obtenues par condensation de la pyrrolidine avec la cyclopentanone, la cyclohexanone et la pentanone-3. Nous n'avons observé aucune réaction de cycloaddition.

Cycloadditions dipolaire-1,3.

Poursuivant ces travaux, nous avons fait réagir la triazépine **1** et le *C,N*-diméthylnitroène; une cycloaddition dipolaire 1,3 pouvant conduire à la formation du cycle isoxazolidine [6,7]. A la température ambiante le nitroène ne réagit pas avec **1**. Après reflux dans le benzène nous obtenons, outre des produits de dégradation en faible proportion et le produit initial (30%), l'hydroxypyrrole **4** avec un rendement de l'ordre de 40%. Cette structure peut être établie à partir du spectre de masse (pic moléculaire et pic de base à *m/z* 171), du spectre de rmn où l'on note les signaux de résonance des quatre groupements méthyle à 2,10 et 2,15 ppm (C-Me), 2,75 ppm (S-Me) et 3,70 ppm (N-Me) et enfin du spectre ir où l'on observe une bande OH de faible intensité vers 3400 cm^{-1} . Nous proposons sur la Figure 3 un mécanisme pouvant expliquer la formation de **4**. Selon le sens d'addition du dipôle sur la double liaison C-5 - C-6 de **1**, les adduits **B** ou **C** peuvent être formés. Nous avons vu qu'avec l'oxyde de mésitonitrile l'on obtenait initialement un adduit de type **C** [2]. Au contraire l'obtention de **4** ne peut s'expliquer selon nous qu'à partir d'un adduit de type **B** susceptible, après ouverture du cycle isoxazolidine, de conduire à un nouvel intermédiaire **D**. Padwa [8] a décrit ce type d'ouverture du cycle isoxazole, observé dans des cycloadditions de nitrones sur

des nitro alcènes. Pour Padwa cet intermédiaire se recyclice pour donner un β -lactame à quatre chaînons. Dans notre cas, le doublet du même atome d'azote réagit préférentiellement sur le carbone C-7 de la double liaison C=N selon une réaction transannulaire analogue à celles que nous avons décrites pour les hydrazinolyse de benzodiazépines [9] ou de triazépines-1,2,4 [10]. L'ouverture de ce système bicyclique ponté, **E**, peu stable, fournit alors **4**.

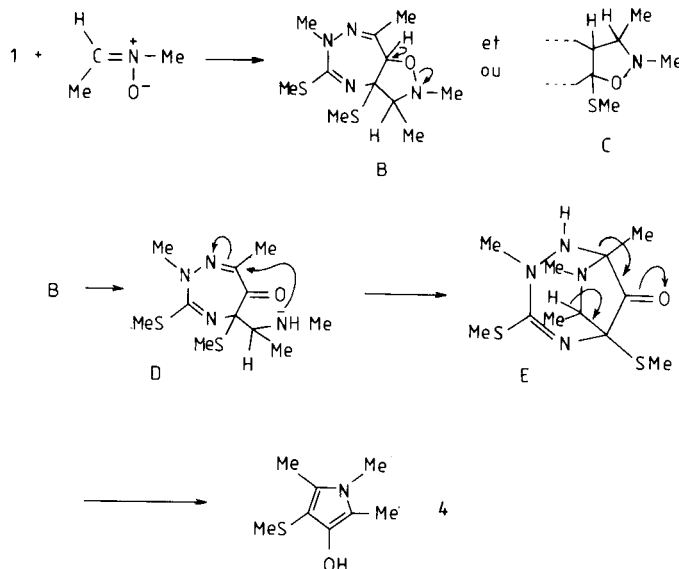


Figure 3

Tableau 1

Coefficients et énergies des OM pour les sites actifs de **1**

	N-1	C-3	N-4	C-5	C-6	C-7	E(HO) [a]	E(BV)
HO	0,3152	0,1543	0,3114	-0,3523	-0,4779	0,2992	-0,3109	
BV	-0,3379	0,5131	-0,2480	-0,4584	0,4477	0,3090		-0,0331

[a] ua.

Tableau 2

Energies d'interaction pour les réactions de Diels-Alder avec **1**

<i>z</i> = 3A E (ua)	anhy maleïque C-3 - C-6	anhy maleïque N-1 - C-5	DMAD C-3 - C-6	DMAD N-1 - C-5
HO ^r - BV ^p	-0,0173	-0,0193	-0,0163	-0,0181
BV ^r - HO ^p	-0,0188	-0,0128	-0,0270	-0,0184
ΔE_1	-0,0362	-0,0321	-0,0434	-0,0365
Σ (HO ^r -BV ^p)	-0,0869	-0,0861	-0,0787	-0,0782
Σ (BV ^r -HO ^p)	-0,0727	-0,0619	-0,0760	-0,0646
ΔE_2	-0,1596	-0,1480	-0,1546	-0,1428

T: Triazépine, D: diénophile.

Approche théorique.

Les essais de rationalisation au niveau de la réactivité, de la régiosélectivité et de la périsélectivité des réactions de cycloaddition ont connu un formidable développement au cours de ces vingt dernières années [11]. L'approche perturbative constitue la voie la plus générale pour l'évaluation des interactions moléculaires [12]; dans ce cadre Salem [11c] a proposé une expression de la modification énergétique accompagnant l'interaction de deux molécules impliquées dans la cycloaddition (Équation 1):

$$E = -\sum_{ab} (q_a + q_b) \gamma_{ab} S_{ab} - \sum_{ab} Q_a Q_b \frac{\Omega}{\epsilon} + \frac{2 \sum_R \sum_S^{occ} \sum_S^{unocc} - \sum_R^{occ} \sum_S^{unocc}}{ER - ES} \frac{(\sum_{rs} C_a C_b \gamma_{ab})^2}{ER - ES}$$

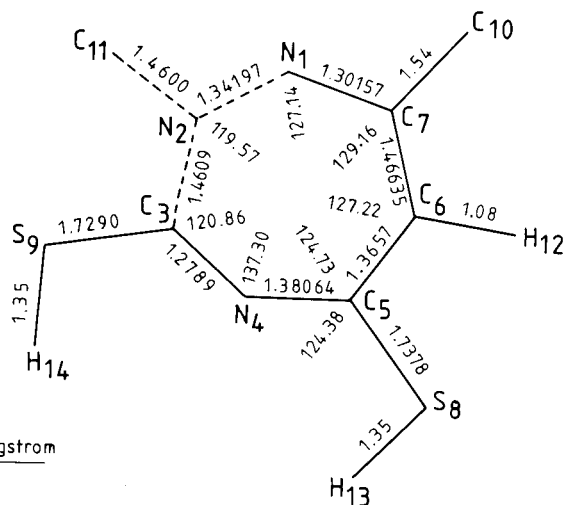
Equation 1

Si dans quelques cas le terme de perturbation au premier ordre correspondant aux interactions d'origine électrostatique a été pris en compte [13], généralement seul le terme au second ordre contenant les énergies de transfert de charge est considéré. Fukui [14] a pour sa part apporté une importante simplification qui consiste à ne prendre en considération que les interactions entre les orbitales frontières (HO et BV) des sites actifs des réactants. Houk [11b,15] a largement popularisé ce modèle qui a été utilisé depuis par de très nombreux auteurs [16].

Nous avons pour notre part calculé à l'aide de la méthode MNDO [17], en ne considérant que le terme du second ordre de l'équation 1, les énergies d'interaction dans l'état de transition: 1) en n'utilisant que les orbitales frontières (ΔE_1), 2) en prenant en compte toutes les interactions entre les OM occupées d'un système et les OM vacantes de l'autre (ΔE_2), [18]. Ces deux calculs nous ont permis de déterminer le site préférentiel d'addition (périsélectivité) et le sens de l'addition pour les dipôles (régiosélectivité).

La triazépine 1,2,4 I.

N'ayant pu obtenir de données géométriques expérimentales nous avons effectué une optimisation de cette structure en MNDO. Cette géométrie (Figure 4) se caractérise par une quasi planéité; seul l'atome d'azote N-2 est légèrement hors du plan du reste de la molécule (l'incidence est de 7°). Les niveaux énergétiques rapportés par le Tableau 1 indiquent une très basse valeur pour l'orbitale BV, ce qui est compatible avec un diène excédentaire en électrons et expliquerait donc la non réactivité des diénophiles inverses. Les valeurs des coefficients mettent d'autre part bien en évidence deux sites diéniques potentiels et trois dipolarophiles.



Géométrie de la Triazépine après optimisation M.N.D.O. (---) est hors plan: N₂ (z = .1563) C₁₁ (z = .1409)

Figure 4

Réaction de Diels-Alder.

La position des niveaux énergétiques (Tableau 2 et Figure 5) indique un contrôle HO diène-BV diénophile ce qui correspond aux observations faites pour les réactions de Diels-Alder classiques [11a]. Le calcul d'interaction indique que pour les deux diénophiles testés (DMAD, anhydride maléique) l'addition sur le diène C-3-C-6 est largement favorisée. Ce résultat est en accord avec nos observations expérimentales.

Cycloaddition dipolaire 1,3.

Pour les deux dipôles présentés les niveaux énergétiques indiquent que l'interaction HO dipôle-BV triazépine est dominante (Figure 5). De même dans les deux cas et quelle que soit l'expression utilisée, les valeurs obtenues montrent une beaucoup plus grande réactivité du dipolarophile C-5 - C-6 (Tableau 3). Ce résultat est en accord avec la périsélectivité observée expérimentalement. Pour la régiosélectivité les deux expressions prévoient pour les deux dipôles une addition O(dipôle)-C-5(triazépine), ce qui n'est vérifié expérimentalement que pour l'oxyde de mésitonitrile. Pour le nitronne cette mauvaise prévision peut être liée à l'existence d'interactions secondaires d'origine stérique ou électrostatique. On peut aussi envisager un passage sous contrôle thermodynamique (la réaction ne s'effectue qu'à reflux du benzène) qui inverserait la régiosélectivité [19]. Il faut noter à ce propos que le C-phényl-N-méthylnitronne ne réagit pas sur la triazépine **1** dans les mêmes conditions expérimentales, alors que les calculs MNDO que nous avons réalisés prévoient une réactivité supérieure [20].

Conclusion.

Les calculs théoriques sont donc en général en bon ac-

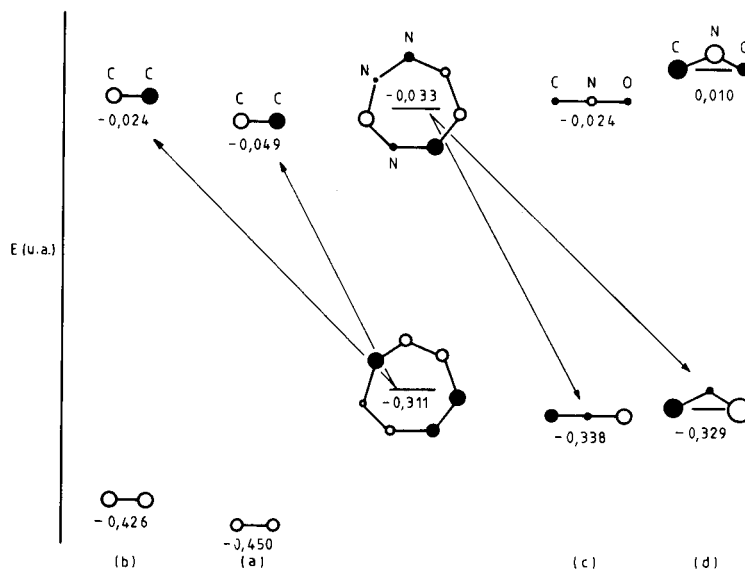


Figure 5

Tableau 3

Energies d'interaction pour l'addition des dipôles avec 1

$z = 3A$ E (ua)		C-5 - C-6		N-1 - C-7	C-3 - N-4
		O (dip)-C-6	O (dip)-C-5		
oxyde de méritonitrile	HO ^d -BV ^T	-0,0289	-0,0291		
	BV ^d -HO ^T	-0,0063	-0,0064		
	ΔE_1	-0,0352	-0,0355	-0,0179	-0,0253
	Σ (HO ^d -BV ^T)	-0,1290	-0,1321		
	Σ (BV ^d -HO ^T)	-0,0664	-0,0719		
	ΔE_2	-0,1954	-0,2040	-0,1894	-0,1911
C-méthyl N-méthyl nitron	HO ^d -BV ^T	-0,0727	-0,0728		
	BV ^d -HO ^T	-0,0326	-0,0368		
	ΔE_1	-0,1053	-0,1096	-0,0556	-0,0656
	Σ (HO ^d -BV ^T)	-0,1507	-0,1526		
	Σ (BV ^d -HO ^T)	-0,0795	-0,0839		
	ΔE_2	-0,2302	-0,2365	-0,2176	-0,2163

T: Triazépine, d: dipôle.

PARTIE EXPERIMENTALE

cord avec nos résultats expérimentaux. Il faut noter que le modèle limité aux orbitales frontières s'est avéré satisfaisant. Pour les nitrones l'expression tenant compte de toutes les OM ne permet pas mieux de rendre compte de la régiosélectivité de cette réaction. Nous envisageons pour ce cas l'inclusion du terme au premier ordre dans nos expressions.

Les points de fusion ne sont pas corrigés. Les spectres de rmn ont été enregistrés sur un appareil Varian FT 80 A à partir de solution dans le deutériochloroforme contenant le tétraméthylsilane comme référence ($\delta = 0$ ppm). Les spectres de masse ont été réalisés sur un spectromètre Jéol JMS D 300. Les spectres IR ont été enregistrés sur un appareil Perkin-Elmer 683.

Les calculs ont été effectués sur les ordinateurs IBM 43-61 et Durango S85.

Action des diénophiles inverses sur **1**.

La réaction avec la *N,N*-diéthylpropynylamine a été conduite à partir de 10 mmoles (2,15 g) de la triazépine **1** et de 20 mmole du diénophile. Après 48 heures à la température ambiante, en atmosphère inerte, où 4 heures à reflux, le mélange réactionnel est chromatographié sur silice. Le produit **1** est récupéré dans la proportion de 90%.

Les énamines ont été préparées en faisant réagir 10 mmole de la cétone choisie (cyclopentanone, cyclohexanone ou pentanone-3) sur 10 mmole de pyrrolidine, à reflux en atmosphère inerte, dans 10 ml de chloroforme, en présence de 5 g de tamis moléculaire 4 Å. La réaction sur la triazépine **1** est ensuite testée dans les conditions décrites ci-dessus et conduit, après chromatographie, au produit initial (85%).

Hydroxy-3 triméthyl-1,2,5 méthylthio-4(1*H*) pyrrole (**4**).

Une solution de 10 mmole (2,15 g) de la triazépine-1,2,4, **1** et de 10 mmoles (0,73 g) du nitroène [21] dans 50 ml de benzène est portée à reflux en atmosphère inerte pendant 6 heures. Après concentration du solvant, l'huile obtenue est chromatographiée sur colonne de silice (éther/hexane). On obtient l'hydroxy-3 triméthyl-1,2,5 méthylthio-4(1*H*) pyrrole (**4**); ce composé a été obtenu avec un rendement de 0,68 g (40%), huile; rmn (deutériorchloroforme): δ ppm 2,10 (C-CH₃), 2,15 (C-CH₃), 2,75 (S-CH₃), 3,70 (N-CH₃); ms: (70 eV) *m/z* (% ion) 171 (100, M⁺), 156 (17, M-CH₃), 124 (41, M-SCH₃); ir: ν cm⁻¹, 3400 (OH).

Anal. Calculé pour C₈H₁₃NOS (171,07): C, 56,12; H, 7,66; N, 8,19. Trouvé: C, 56,00; H, 7,75; N, 8,05.

BIBLIOGRAPHIE ET NOTES

* Pour toute correspondance.

[1] A. Hasnaoui, M. El Messaoudi et J.-P. Lavergne, *J. Heterocyclic Chem.*, **22**, 25 (1985).

[2] A. Hasnaoui, M. El Messaoudi et J.-P. Lavergne, *Rec. Trav. Chim.*, **104**, 129 (1985).

[3] B. S. Poncin, A. M. H. Frisque et L. Ghosez, *Tetrahedron Letters*, 3261 (1982).

[4] H. Neunhoeffer et M. Bachmann, *Chem. Ber.*, **108**, 3877 (1975); D. L. Boger, J. Schumacher, M. D. Mullikan, M. Patel et J. S. Panek, *J. Org. Chem.*, **47**, 2673 (1982); D. L. Boger, M. Patel, et M. D. Mullikan, *Tetrahedron Letters*, 4559 (1982); D. L. Boger, *Tetrahedron Report*, **39**, 2867 (1983).

[5] H. Neunhoeffer, P. F. Wiley, "Chemistry Heterocyclic Compounds", Vol **33**, Wiley-Interscience, New York, 1978, pp 226-228; H. Neunhoeffer et H. W. Fruhauf, *Ann. Chem.*, 125 (1972); H. Neunhoeffer et H. W. Fruhauf, *Tetrahedron Letters*, 3151 (1969); H. Neunhoeffer et B. Lehmann, *Ann. Chem.*, 1413 (1977); H. Neunhoeffer et B. Lehmann, *ibid.*, 1718 (1977); D. L. Boger et J. S. Panek, *J. Org. Chem.*, **46**, 2179 (1981); D. L. Boger, J. S. Panek et M. M. Meier, *ibid.*, **47**, 895 (1982).

[6] R. Huisgen, H. Seidl et I. Bruning, *Chem. Ber.*, **102**, 1102 (1969).

[7] J. J. Tufariello, *Acc. Chem. Res.*, **12**, 396 (1979).

[8] A. Padwa, K. F. Koehler et A. Rodriguez, *J. Org. Chem.*, **49**, 282 (1984).

[9] E. M. Essassi, J.-P. Lavergne et P. Viallefont, *Tetrahedron*, **33**, 2807 (1977).

[10] A. Hasnaoui, J.-P. Lavergne et P. Viallefont, *Rec. Trav. Chim.*, **97**, 204 (1978).

[11a] W. C. Herndon, *Chem. Rev.*, **72**, 157 (1972) et les références citées; [b] K. N. Houk, *Top. Curr. Chem.*, **79**, 1 (1979) et les références citées; [c] L. Salem, *J. Am. Chem. Soc.*, **90**, 543 (1968); [d] G. Klopman et R. F. Hudson, *Theor. Chim. Acta*, **8**, 165 (1967); [e] G. Klopman et R. F. Hudson, *Tetrahedron Letters*, 1103 (1967); [f] G. Klopman, *J. Am. Chem. Soc.*, **90**, 223 (1968).

[12] M. J. S. Dewar, *ibid.*, **74**, 3341, 3345, 3350, 3353, 3355 et 3357 (1952).

[13] R. Sustmann et G. Binsch, *Mol. Phys.*, **20**, 19 (1971); R. Sustmann, A. Ansmann et F. Vahrenholt, *J. Am. Chem. Soc.*, **94**, 8099 (1972); A. R. Katritsky, N. Dennis, M. Chaillet, C. Larrieu et M. El Mouthadi, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, 408 (1979).

[14] K. Fukui, T. Yonezawa et H. Shingu, *J. Chem. Phys.*, **20**, 722 (1952); K. Fukui, T. Yonezawa et H. Shingu, *ibid.*, **22**, 1433 (1954); K. Fukui et H. Fujimoto, *Bull. Chem. Soc. Japan*, **91**, 1989 (1968); K. Fukui, *Fortschr. Chem. Forsch.*, **15**, 1 (1970); K. Fukui, *Acc. Chem. Res.*, **4**, 57 (1971); K. Fukui, *Top. Curr. Chem.*, **15**, 1 (1970).

[15] K. N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.*, **95**, 4092 (1973); K. N. Houk et R. W. Strozier, *ibid.*, **95**, 4094 (1973); K. N. Houk, J. Sims, R. E. Duke, R. W. Strozier et J. K. George, *ibid.*, **95**, 7287 (1973); K. N. Houk, J. Sims, C. R. Watts et L. J. Luskus, *ibid.*, **95**, 7301 (1973).

[16] Parmi les publications les plus récentes: T. Kametani, T. Honda, Y. Ibisawa et H. Ichikawa, *Tetrahedron*, **41**, 3643 (1985); A. S. Shawali, B. E. Elanadoulis et H. A. Albar, *Tetrahedron*, **41**, 1877 (1985), et P. V. Alston, R. M. Ottenbrite, O. F. Guner et D. D. Shillady, *Tetrahedron*, **42**, 4403 (1986).

[17] M. J. S. Dewar et W. Thiel, *J. Am. Chem. Soc.*, **99**, 4899 (1977).

[18] Les valeurs de l'intégrale γ ont été calculées dans le cadre de la méthode MNDO pour une distance d'approche fixée à 3 Å.

[19] G. R. Delpierre et M. J. Lamchen, *J. Chem. Soc.*, 4693 (1963).

[20] M. El Messaoudi, Thèse, Université Cadi Ayyad, Marrakech, 1984.

[21] O. Exner, *Collect. Czech. Chem. Commun.*, **16**, 258 (1951).

English Summary.

The cycloaddition of 1,3-dipoles (mesitonitrile, *C,N*-dimethylnitrone) and various dienophiles (DMAD, maleic anhydride) to 1,2,4-triazepine **1** are *peri* and *regio*specific. Nitrone excepted the preferred orientation of addition is predicted correctly by FMO/MNDO calculation.