

RETROCYCLOADDITION DIPOLAIRE-1,3 : FORMATION D'YLURES D'AZOMETHINE IMINES
 LORS DE LA THERMOLYSE DE PYRAZOLIDINES.

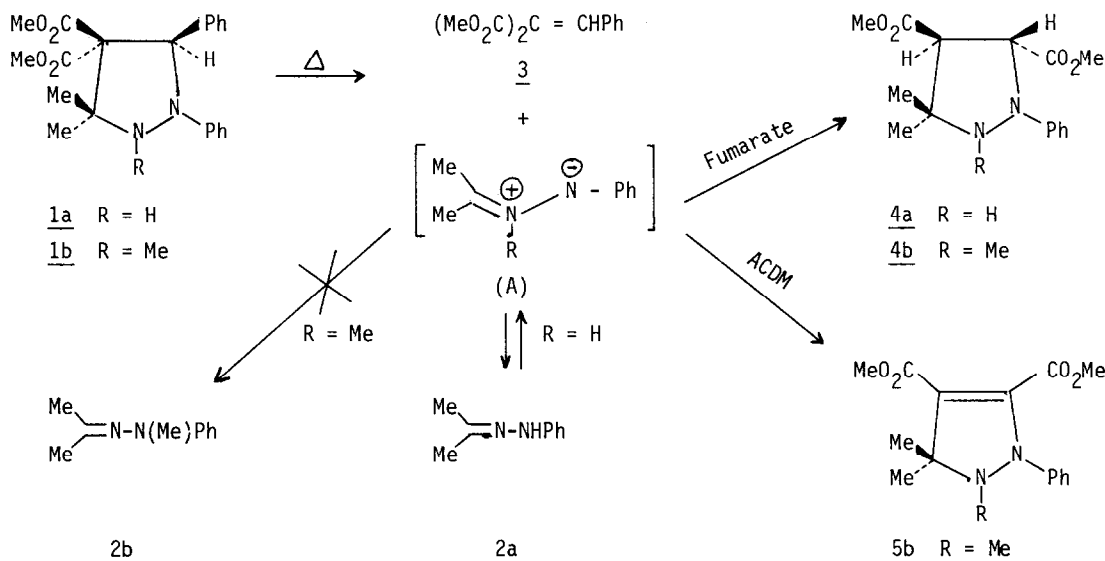
G. LE FEVRE et J. HAMELIN*

Département de Physique Cristalline et Chimie Structurale,
 Equipe de Recherche Associée au C.N.R.S., Université de Rennes,
 Campus de Beaulieu, 35042 Rennes, France.

Thermolysis of 3,3-4,4-tetrasubstituted pyrazolidines give rise to a retro 1,3-dipolar cycloaddition with formation of azomethine imine ylids which may be trapped by dipolarophiles.

Comme nous l'avons signalé, la thermolyse des pyrazolidines-3,3 disubstituées mono-substituées en 4 conduit à une aromatisation en pyrazole (1). Dans le cas d'une disubstitution en 4, où l'aromatisation est *a priori* plus difficile, on observe une réaction de retro-cycloaddition dipolaire-1,3 avec formation d'ylures d'azométhine imines.

Ainsi, la pyrazolidine 1a (obtenue par addition de l'anion lithié de la phénylhydrazone de l'acétone 2a sur le benzylidène malonate de méthyle 3 (2)) évolue au reflux du toluène sous azote pour donner 2a et 3.



Une telle évolution doit s'effectuer par l'intermédiaire d'un ylure d'azométhine imine (A) qui se stabilise sous forme d'hydrazone 2a de la même manière que les ylures d'azométhines obtenues par thermolyse de pyrrolidines se stabilisent sous forme d'imines (3).

Pour piéger l'ylure (A), la réaction est effectuée en présence d'une quantité stoechiométrique de fumarate de méthyle durant 92 heures : on observe la disparition totale de 1a, et l'apparition de 3 (57 %) de 2a (29 %) et de la pyrazolidine 4a (14 %) caractérisée par comparaison avec un échantillon authentique (4). Ce résultat a été mis à profit pour former un ylure d'azométhine imine méthylé sur l'atome d'azote central, (A) R = Me, ylure dont l'existence en équilibre avec l'hydrazone 2b ne peut être envisagé contrairement au cas de 2a (2).

Ainsi, par chauffage de 1b (obtenu par réaction de l'anion lithié de 2a avec 3 puis traitement par MeSO_3F à -70° dans le THF) durant 35 heures au reflux du toluène on observe la formation de 3 (13 %). Ce résultat implique la retrocycloaddition, et nous avons piégé l'ylure intermédiaire (A) R = Me, en présence de dipolarophiles. La thermolyse effectuée en présence d'acétylène dicarboxylate de méthyle (ACDM) conduit, après 46 heures au reflux du xylène, à l'oléfine 3 (70 %) et à la pyrazoline-4 5b (30 %) à côté de produits non identifiés résultant vraisemblablement de l'évolution de l'ylure n'ayant pas réagi. 5b est séparée par chromatographie sur colonne de silice et sa structure est établie à l'aide des caractéristiques suivantes :

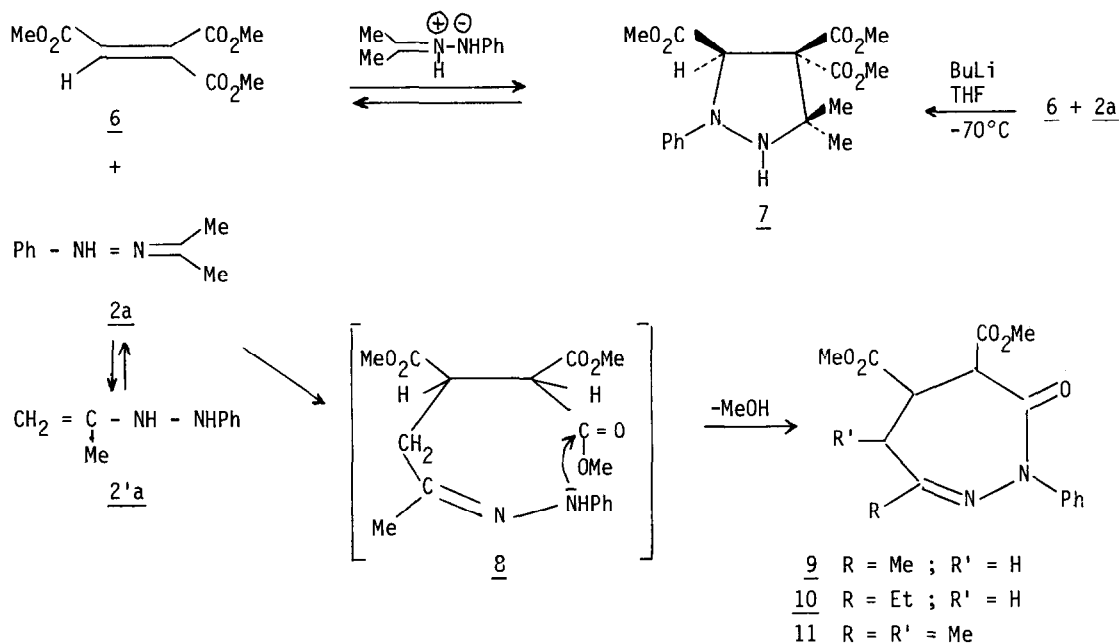
RMN ^1H (CDCl_3 , TMS, δ ppm) : 1,55 (s, 3H, Me) ; 2,32 (s, 3H, Me) ; 2,83 (s, 3H, N-Me) ; 3,49 (s, 3H, CO_2Me) ; 3,67 (s, 3H, CO_2Me) ;
 RMN ^{13}C (20, 115 MHz, TMS, δ ppm) : 12,47 et 24,13 (Me en 3) ; 37,91 (N-Me) ; 50,54 et 52,14 (Me des CO_2Me) ; 75,15 (C_3) ; 104,29 (C_5) ; 157,64 (C_4) ; 165,01 et 172,35 (CO_2).
 Spectrographie de masse : $m/e = 304$ (M^+) ; $m/e = 289$ ($\text{M}^+ - \text{Me}$) ; $m/e = 245$ ($\text{M}^+ - \text{CO}_2\text{Me}$) ; $m/e = 56$ ($\text{Me}-\text{N}^+\equiv\text{CMe}$).

De même, avec le fumarate de méthyle, on observe après 92 heures la formation de 3 et de pyrazolidine 4b dans les proportions 90/10 à côté de produits non identifiés. 4b est séparée sur colonne de silice et sa structure est établie à l'aide des caractéristiques suivantes et par comparaison avec un échantillon authentique obtenu par traitement de 4a avec MeSO_3F .

RMN ^1H (CDCl_3) : 0,83 (s, 3H, Me) ; 1,43 (s, 3H, Me) ; 2,62 (s, 3H, N-Me) ; 3,76 (s, 3H, CO_2Me) ; 3,82 (s, 3H, CO_2Me) ; 3,80 (d, 1H, H-4 ou H-5) ; 4,74 (d, 1H, H-4 ou H-5) ;
 $J_{4-5} = 8,4$ Hz.
 RMN ^{13}C : 22,91 et 24,13 (Me en 3) ; 40,30 (N-Me) ; 52,28 et 52,77 (Me des CO_2Me) ; 52,77 (C_4) ; 66,31 (C_3 et C_5) ; 170,74 et 173,66 (CO_2).
 Spectrographie de masse : $m/e = 306$ (M^+) ; $m/e = 291$ ($\text{M}^+ - \text{Me}$) ; $m/e = 247$ ($\text{M}^+ - \text{CO}_2\text{Me}$) ; $m/e = 56$ ($\text{Me}-\text{N}^+\equiv\text{CMe}$).

L'évolution de l'ylure (A) R = Me en absence de dipolarophile n'a pas été étudiée, cependant nous avons montré, par synthèse univoque, que cet ylure ne se stabilisait pas sous forme d'hydrazone 2b.

L'évolution de la pyrazolidine 7 a également été étudiée et constitue un cas particulier intéressant de retrocycloaddition.



En effet, par chauffage de 2a avec le triméthoxycarbonyléthylène 6 à l'ébullition du toluène on observe la formation de 7 (20 %) après 15 h. Si le chauffage est prolongé plus d'une journée on constate la diminution de la proportion de 7 (14 %) et l'apparition du composé 9 (18 %). Si la réaction est réalisée à l'ébullition du xylène durant 88 heures on observe la formation quantitative de 9, F = 91° (MeOH). 9 est caractérisé par IR, RMN H^1 et C^{13} , spectrographie de masse et analyse élémentaire.

IR (nujol) $\nu_{C=O}$ = 1760 ; 1730 et 1670 cm^{-1}

RMN ($CDCl_3$, TMS, δ en ppm) H^1 : 2,12 (s, 3H, Me) ; 3,0 (m, 2H, H-4) ; 3,34 (m, 1H, H-5) ; 4,1 (d, 1H, H-6) ; 3,79 et 3,78 (2s, 6H, CO_2Me) ; $J_{4-4} = 16,0$ Hz ; $J_{4-5} = 6,9$ et 12,3 Hz ; $J_{5-6} = 6,3$ Hz.

C^{13} : 23,4 (Me en 3) ; 29,0 (C_4) ; 37,3 (C_5) ; 50,62 (C_6) ; 52,81 et 52,97 (CO_2Me) ; 154,3 (C_3) ; 165,05 (C_7) ; 168,3 et 168,6 (CO_2) ; 141,05 (N-C de N-Ph).

Spectrographie de masse : m/e = 318 (H^+) ; m/e = 187 ($CH_2=CH-C(Me)=N-N(Ph)-C=O$) ; m/e = 119 ($Ph-N^+=C=O$).

D'autre part, la thermolyse de 7 pur conduit, après 42 h, au reflux du xylène à 2a (11 %), 6 (31 %) et à la diazépide 9 (58 %). Ce résultat implique la rétrocycloaddition à partir de 7. L'ensemble des résultats est rassemblé sur le schéma 2.

L'ylure en équilibre avec 2a s'additionne sur 6 pour donner 7 dans une étape réversible et parallèlement 2a en équilibre avec la forme ènehydrazine 2'a conduit à l'intermédiaire 8, lequel donne lieu à une élimination irréversible de méthanol pour former 9. La littérature signale de nombreux exemples de la réactivité ènehydrazine des hydrazones de cétones (5, 6). Pour vérifier ce mécanisme, nous avons réalisé la même réaction avec la phénylhydrazone de la butanone durant 110 heures dans le xylène ; on observe la formation quantitative des diazépéridinones 10 et vraisemblablement 11. Seule 10 est isolée par chromatographie sur silice et identifiée à l'aide de ses propriétés spectroscopiques IR, RMN et spectrographie de masse.

IR (film liquide) : $\nu_{C=O} = 1760, 1735 \text{ et } 1680 \text{ cm}^{-1}$

RMN H^1 ($CDCl_3$, TMS, δ en ppm) : 1,17 (t, 3H, Me de Et en 3) ; 2,40 (q, 2H, CH_2 de Et en 3) ; 2,77 (m, 2H, CH_2 en 4, $J_{4-4} = 15,6 \text{ Hz}$) ; 3,34 (m, 1H, H-5) ; 4,06 (d, 1H, H-6, $J_{5-6} = 6,6 \text{ Hz}$) ; 3,76 et 3,79 (2s, 6H, CO_2Me).

Spectrographie de masse : $m/e = 334 (M^+)$; $m/e = 201 (CH_2=CH-C(Et)=N-N(Ph)C=O)$.

La diazépéridinone 11 n'a pas été isolée pure, cependant dans le spectre de RMN d'une fraction de chromatographie, on note la présence de signaux compatibles avec la structure 11 en particulier : 2,04 (s, 3H, Me en 3) et 1,26 (d, 3H, Me en 4). Ces résultats sont en accord avec l'existence de deux formes ènehydrazine qui se manifestent également lors de la synthèse des indoles.

Références

1. G. LE FEVRE et J. HAMELIN, *Tetrahedron Letters*, 1978, 4503.
2. G. LE FEVRE, Thèse de 3ème Cycle, Rennes, 1978, résultats non publiés.
3. S. SINBANDHIT et J. HAMELIN, *J.C.S. Chem. Comm.*, 1977, 768.
4. 4a est préparé d'une manière univoque par réaction de l'hydrazone 2a sur le fumarate de méthyle à l'ébullition du xylène durant 4 jours. Rdt 64 % (voir référence 2).
5. R. ROBINSON, *Chem. Rev.*, 1963, 63, 373 et références citées.
6. D. HEINDEL, P.D. KENNEWELL et M. PFAU, *J. Org. Chem.*, 1970, 35, 80.

(Received in France 19 February 1979)