



## Réaction hétéro-Diels–Alder: addition des azostyrènes sur les dérivés 2-hydroxyméthylène indanones

Hegazi Salaheddine, Soumia Lafquih Titouani\*, Mohamed Soufiaoui et Abderrahim Tahdi

Laboratoire de Chimie des Plantes et de Synthèse Organique et Bioorganique Associé au CNCPRST, Université Mohamed V, Faculté des Sciences B.P. 1014 R.P. Rabat, Maroc

Reçu le 12 avril 2002, accepté le 19 avril 2002

**Abstract**—Hetero-Diels–Alder reactions of 2-hydroxyméthylène indanone derivatives to hydrazone  $\alpha$ -halogenocetones are described. The stereospecificity and regioselectivity of the reactions are discussed. New fused indanone-spiro-pyridazine structures are reported. © 2002 Elsevier Science Ltd. All rights reserved.

**Résumé**—Les réactions d'hétéro-Diels–Alder des dérivés 2-hydroxyméthylène indanones avec les hydrazones  $\alpha$ -halogénocétone sont décrites. La stéréospécificité et la régiospécificité des réactions sont discutées. De nouvelles structures indanone-spiro-pyridazines sont reportées. © 2002 Elsevier Science Ltd. All rights reserved.

Les hydrazones des  $\alpha$ -halogénocétone ont été utilisées dans les réactions d'hétérocycloaddition [4+2]<sup>1,2</sup> comme précurseurs des hétérodiènes  $\alpha$ -azoalcènes. Ces derniers, opposés aux diénophiles riches en électron, aboutissent d'une façon quantitative aux cycloadduits à structure pyridazine quand la fonction azo de l' $\alpha$ -azoalcène renferme un groupement attracteur d'électrons.

Dans ce travail, nous décrivons le comportement des dérivés  $\alpha$ -bromoacétophénone hydrazones **1** et **2**, précurseurs des  $\alpha$ -azostyrènes **3** et **4**, vis-à-vis des  $\alpha$ -hydroxyméthylène indanones à faces énantiotopiques **5** et à faces diastéréotopiques **6** et **7** (Schéma 1).

Le protocole expérimental général<sup>1</sup> consiste à placer dans le tétrahydrofurane un excès du diénophile par rapport à l' $\alpha$ -bromoacétophénone hydrazone en prés-

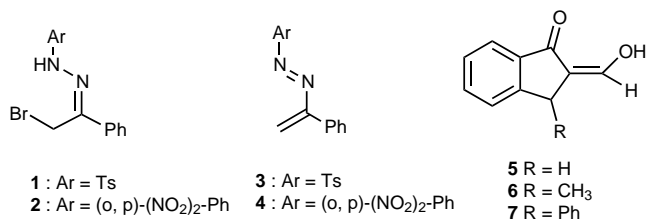
ence du carbonate de sodium anhydre. Le mélange réactionnel est maintenu sous agitation à température ambiante pendant 24 heures. La solution est filtrée sur celite puis concentrée sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié.

Pour notre part, nous avons engagé la réaction d'hétérocycloaddition entre hétérodiènes et diénophiles pris en quantité stœchiométrique.<sup>5</sup> Nous avons obtenu avec un bon rendement un résidu recristallisable dans l'éthanol.

Les données spectroscopiques<sup>3</sup> montrent dans la plupart des cas la formation d'un seul cycloadduit à structure indanone-spiro-pyridazine.<sup>6–11</sup> Dans le cas où **4** est opposé à **5**, nous avons constaté d'une manière reproductible la synthèse d'un produit majoritaire à structure ouverte **14**<sup>12</sup> à côté du système cyclique **11** (Schéma 2).

Les spectres de RMN <sup>1</sup>H des diverses pyridazines montrent plus particulièrement un système AB attribuable aux deux protons géminés H<sub>4</sub> et un singulet assigné au proton H<sub>6</sub> déblindé sous l'effet de l'oxygène et de l'azote, L'absence du couplage entre les protons H<sub>4</sub> et H<sub>6</sub> prouve la régiospécificité de la cycloaddition.

Les spectres de RMN <sup>13</sup>C révèlent un déplacement chimique relatif au carbone secondaire C<sub>6</sub>, attestant l'effet déblindant des deux hétéroatomes azote et oxygène et par conséquent la régiospécificité de la cycloaddition.



### Schéma 1.

\* Corresponding author. Tel./fax: +212-37-77-54-40; e-mail: lafquih@fsr.ac.ma

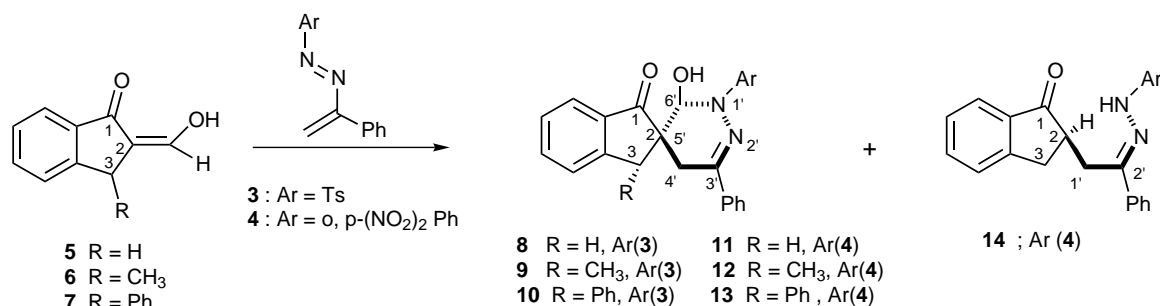


Schéma 2.

Compte tenu de l'obtention d'un seul adduit, l'approche vraisemblablement concertée de l'hétérodiène vis-à-vis des diénophiles **6** et **7** se fait de préférence du côté opposé au groupement R (R = CH<sub>3</sub>, Ph) porté par le carbone C<sub>3</sub> indanonique<sup>13</sup> d'où le caractère stéréospécifique de la cycloaddition [4+2].

L'élaboration d'un composé non cyclique de type hydrazone **14** largement majoritaire par rapport au cycloadduit **11** est un résultat analogue à celui décrit par Faragher et al.<sup>1b</sup> (Schéma 3).

De la même manière, l'hydrazone **14** résulte apparemment du clivage de la liaison C<sub>6</sub>-N<sub>1'</sub> de la pyridazine **11** conduisant dans notre cas à un intermédiaire instable, non isolé ni détecté par les méthodes spectroscopiques et est suivi d'une déformylation ou d'une oxydation par l'oxygène de l'air et décarboxylation (Schéma 4).

En conclusion, l'obtention d'un seul cycloadduit de structure pyridazinique dans la plupart des cas et de la structure hydrazone **14** majoritaire dans un cas particulier, conforte le caractère hautement concerté, stéréo et régiosélectif de l'hétérocycloaddition [4+2]. Nos dérivés pyridazines nouvellement synthétisés constituent, à notre connaissance, les premières structures

spiranniques résultantes de la réaction d'hétéro-Diels-Alder à partir des dérivés azostyrènes, hétérodiènes peu utilisés dans la littérature et les  $\alpha$ -hydroxyméthylène indanones prises comme diénophiles.

## Références

- (a) Faragher, R.; Gilchrist, T. L. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1976**, 581–582; (b) Faragher, R.; Gilchrist, T. L. *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* **1979**, 249–257; (c) Sommer, S. *Tetrahedron Lett.* **1977**, 18, 117; (d) Sommer, S. *Chem. Lett.* **1977**, 583; (e) Gilchrist, T. L.; Richards, P. *Synthesis* **1983**, 153; (f) Clarke, S. J.; Davies, D. E.; Gilchrist, T. L. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1983**, 1803; (g) Gilchrist, T. L.; Stevens, J. A.; Parton, B. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1985**, 1741; (h) Vors, J. P. *J. Heterocycl. Chem.* **1990**, 27, 579–582; (i) South, M. S. *J. Heterocycl. Chem.* **1999**, 36, 301–319.
- (a) Boger, D. L. *Tetrahedron* **1983**, 39, 2865–2939; (b) Boger, D. L.; Weinreb, S. M. *Hetero Diels-Alder Methodology in Organic Synthesis*; Academic Press: New York, 1987; p. 71; (c) Boger, D. L. In *Comprehensive Organic Synthesis*; Pergamon Press: Oxford, UK, 1990; Vol. 5, Chapters 4.3.
- Les points de fusion ont été pris au moyen d'un appareil Buchi 510. Les spectres RMN <sup>1</sup>H et <sup>13</sup>C ont été enreg-

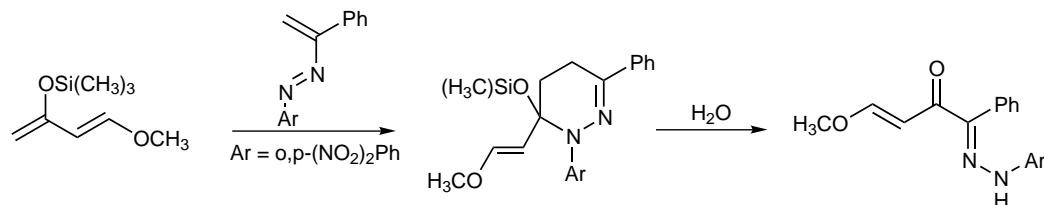


Schéma 3.

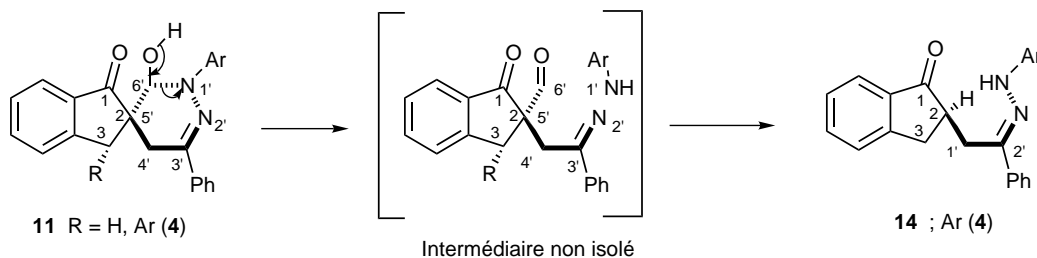


Schéma 4.

istrés avec des appareils Brücker respectivement (200; 300 MHz) et (50; 75 Hz). Les spectres ont été enregistrés dans  $\text{CDCl}_3$  avec le TMS comme référence interne. Les déplacements chimiques sont donnés en ppm et les constantes de couplage en Hertz. Les spectres IR ont été pris avec un appareil PERKIN ELMER 577. Les produits étant dispersés en phase solide dans KBr à 5%. Les chromatographies sur couche mince ont été réalisées avec des plaques d'oxyde d'alumine: réf. 5554, prêtes à l'emploi, avec indicateur de fluorescence. L'éluant utilisé est un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle (9/1). La préparation des diénophiles a été réalisée selon le protocole opératoire décrit par Johnson, W. S. et al.<sup>4a</sup> Les hydrazones de l' $\alpha$ -bromocétone sont synthétisées selon les méthodes décrites par Johnson, G. D. et al.<sup>4b</sup> et Dondoni, A. et al.<sup>4c</sup>

- (a) Johnson, W. S.; Shelberg, W. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1945**, *67*, 1745; (b) Johnson, G. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73*, 5888; (c) Dondoni, A.; Rossini, G.; Mossa, G.; Caglioti, L. *J. Chem. Soc. (B)* **1968**, 1404.
- A une solution de  $2 \times 10^{-3}$  mol de diénophile dans 50 ml de tétrahydrofurane anhydre, sont ajoutées  $2 \times 10^{-3}$  mol de l'hydrazone de l' $\alpha$ -bromocétone et  $10^{-2}$  mol de carbonate de sodium anhydre. Le mélange réactionnel est maintenu sous agitation à température ambiante. L'évolution de la réaction est suivie par chromatographie sur couche mince (support: alumine 0.2 mm; Eluant: cyclohexane/acétate d'éthyle, 9/1) jusqu'à épuisement du diénophile. Le mélange réactionnel est filtré sur papier filtre. La phase organique est concentrée au rotavapeur. Le solide récupéré est recristallisé dans un solvant approprié. phase organique est concentrée au rotavapeur. Le résidu obtenu est purifié dans l'éthanol.
- 6'-Hydroxy-3'-phényl-1'-tosylindanone-2-spiro-5'(4H)-pyridazine: **8**. L' $\alpha$ -bromoacétophénone tosylhydrazone ( $2 \times 10^{-3}$  mol: 0.73 g), la 2-hydroxyméthylèneindan-1-one ( $2 \times 10^{-3}$  mol: 0.32 g) donne après recristallisation dans l'éthanol, la pyridazine **8**. Rdt = 60%;  $F^\circ\text{C} = 128\text{--}130$ ; IR,  $\nu \text{ cm}^{-1} = 1690$  (C=O), 2400–3600 (OH); RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta \text{ Me (Ts)} = 2.34$  (s.3H);  $J_{\text{H}_3, \text{H}_3} = 2.83\text{--}3.18$  (AB.2H);  $J_{\text{H}_3, \text{H}_3} = 18$  Hz;  $\delta \text{H}_4, \text{H}_4 = 2.40\text{--}3.01$  (AB.2H);  $J_{\text{H}_4, \text{H}_4} = 17$  Hz;  $\delta \text{H}_6' = 5.67$  (s.1H);  $\delta \text{H}_{\text{Ar}} = 7.18\text{--}8.02$  (m.13H); RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta \text{C}_1 = 207.82$ ;  $\delta \text{C}_{2(5')} = 48.22$ ;  $\delta \text{C}_3 = 38.04$ ;  $\delta \text{C}_3 = 152.30$ ;  $\delta \text{C}_4 = 28.11$ ;  $\delta \text{C}_6 = 76.07$ ;  $\delta \text{Me(Ts)} = 21.71$ ;  $\delta \text{C}_{\text{Ar}} = 124.84\text{--}147.10$ .
- 6'-Hydroxy-3-méthyl-3'-phényl-1'-tosylindanone-2-spiro-5'(4H)-pyridazine: **9**. L' $\alpha$ -bromoacétophénone tosylhydrazone ( $2 \times 10^{-3}$  mol: 0.73 g), la 2-hydroxyméthylène-3-méthylindan-1-one ( $2 \times 10^{-3}$  mol: 0.35 g) donne après recristallisation dans l'éthanol, la pyridazine **9**. Rdt = 55%;  $F^\circ\text{C} = 200\text{--}201$ ; IR,  $\nu \text{ cm}^{-1} = 1690$  (C=O), 2400–3600 (OH); RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta \text{ Me(Ts)} = 2.35$  (s.3H);  $\delta \text{ Me} = 1.42$  (d.3H);  $\delta \text{H}_3 = 3.08$  (q.1H);  $J_{\text{H}_3, \text{Me}} = 7$  Hz;  $\delta \text{H}_4, \text{H}_4 = 2.26\text{--}2.87$  (AB.2H);  $J_{\text{H}_4, \text{H}_4} = 17$  Hz;  $\delta \text{H}_6' = 6.07$  (s.1H);  $\delta \text{H}_{\text{Ar}} = 7.22\text{--}8.08$  (m.13H); RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta \text{C}_1 = 209.08$ ;  $\delta \text{C}_{2(5')} = 50.90$ ;  $\delta \text{C}_3 = 44.01$ ;  $\delta \text{C}_3 = 158.85$ ;  $\delta \text{C}_4 = 31.03$ ;  $\delta \text{C}_6 = 74.08$ ;  $\delta \text{Me(Ts)} = 21.74$ ;  $\delta \text{Me} = 18.84$ ;  $\delta \text{C}_{\text{Ar}} = 124.87\text{--}146.48$ .
- 6'-Hydroxy-3,3'-diphényl-1'-tosylindanone-2-spiro-5'(4H)-pyridazine: **10**. L' $\alpha$ -bromoacétophénone tosylhydrazone ( $2 \times 10^{-3}$  mol: 0.73 g), la 2-hydroxyméthylène-3-phénylindan-1-one ( $2 \times 10^{-3}$  mol: 0.47 g) donne après recristallisation dans l'éthanol, la pyridazine **10**. Rdt = 62%;  $F^\circ\text{C} = 254\text{--}255$ ; IR,  $\nu \text{ cm}^{-1} = 1690$  (C=O), 2400–3600 (OH); RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta \text{ Me(Ts)} = 2.34$  (s.3H);  $\delta \text{H}_3 = 4.19$  (s.1H);  $\delta \text{H}_4, \text{H}_4 = 2.69\text{--}2.94$  (AB.2H);  $J_{\text{H}_4, \text{H}_4} = 17$  Hz;  $\delta \text{H}_6' = 5.43$  (s.1H);  $\delta \text{H}_{\text{Ar}} = 6.92\text{--}7.93$  (m.18H); RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta \text{C}_1 = 209.33$ ;  $\delta \text{C}_{2(5')} = 52.33$ ;  $\delta \text{C}_3 = 55.18$ ;  $\delta \text{C}_3 = 155.57$ ;  $\delta \text{C}_4 = 31.23$ ;  $\delta \text{C}_6 = 74.67$ ;  $\delta \text{Me(Ts)} = 21.69$ ;  $\delta \text{C}_{\text{Ar}} = 124.28\text{--}145.47$ .
- 6'-Hydroxy-3'-phényl-1'-(2,4-dinitrophényl)indanone-2-spiro-5'(4H)-pyridazine: **11**. L' $\alpha$ -bromoacétophénone-2,4-dinitrophénylhydrazone ( $2 \times 10^{-3}$  mol: 0.70 g), la 2-hydroxyméthylèneindan-1-one ( $2 \times 10^{-3}$  mol: 0.32 g) donne après recristallisation dans l'éthanol, la pyridazine **11**. Rdt = 10%; IR,  $\nu \text{ cm}^{-1} = 1690$  (C=O), 2400–3600 (OH); RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta \text{H}_3, \text{H}_3 = 2.80\text{--}3.20$  (AB.2H);  $J_{\text{H}_3, \text{H}_3} = 18$  Hz;  $\delta \text{H}_4, \text{H}_4 = 2.48\text{--}3.20$  (AB.2H);  $J_{\text{H}_4, \text{H}_4} = 18$  Hz;  $\delta \text{H}_6' = 5.31$  (s.1H);  $\delta \text{H}_{\text{Ar}} = 7.18\text{--}8.02$  (m.12H); RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta \text{C}_1 = 208.39$ ;  $\delta \text{C}_{2(5')} = 47.73$ ;  $\delta \text{C}_3 = 33.10$ ;  $\delta \text{C}_3 = 152.50$ ;  $\delta \text{C}_4 = 27.83$ ;  $\delta \text{C}_6 = 76.52$ ;  $\delta \text{C}_{\text{Ar}} = 124.84\text{--}147.10$ .
- 6'-Hydroxy-3-méthyl-3'-phényl-1'-(2,4-dinitrophényl)indanone-2-spiro-5'(4H)-pyridazine: **12**. L' $\alpha$ -bromoacétophénone-2,4-dinitrophénylhydrazone ( $2 \times 10^{-3}$  mol: 0.70 g), la 2-hydroxyméthylène-3-méthylindan-1-one ( $2 \times 10^{-3}$  mol: 0.35 g) donne après recristallisation dans l'éthanol, la pyridazine **12**. Rdt = 62%;  $F^\circ\text{C} = 226\text{--}228$ ; IR,  $\nu \text{ cm}^{-1} = 1690$  (C=O), 2400–3600 (OH); RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta \text{ Me} = 1.27$  (d.3H);  $\delta \text{H}_3 = 3.23$  (q.1H);  $J_{\text{H}_3, \text{Me}} = 7$  Hz;  $\delta \text{H}_4, \text{H}_4 = 2.37\text{--}3.13$  (AB.2H);  $J_{\text{H}_4, \text{H}_4} = 17.6$  Hz;  $\delta \text{H}_6' = 5.65$  (s.1H);  $\delta \text{H}_{\text{Ar}} = 7.24\text{--}8.56$  (m.12H); RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta \text{C}_1 = 209.47$ ;  $\delta \text{C}_{2(5')} = 50.51$ ;  $\delta \text{C}_3 = 43.47$ ;  $\delta \text{C}_3 = 158.78$ ;  $\delta \text{C}_4 = 30.40$ ;  $\delta \text{C}_6 = 75.99$ ;  $\delta \text{Me} = 18.76$ ;  $\delta \text{C}_{\text{Ar}} = 116.71\text{--}145.46$ .
- 6'-Hydroxy-3,3'-diphényl-1'-(2,4-dinitrophényl)indanone-2-spiro-5'(4H)-pyridazine: **13**. L' $\alpha$ -bromoacétophénone-2,4-dinitro-phénylhydrazone ( $2 \times 10^{-3}$  mol: 0.70 g), la 2-hydroxy méthylène-3-phénylindan-1-one ( $2 \times 10^{-3}$  mol: 0.47 g) donne après recristallisation dans l'éthanol, la pyridazine **13**. Rdt = 65%;  $F^\circ\text{C} = 194\text{--}196$ ; IR,  $\nu \text{ cm}^{-1} = 1690$  (C=O), 2400–3600 (OH); RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta \text{H}_3 = 4.32$  (s.1H);  $\delta \text{H}_4, \text{H}_4 = 2.59\text{--}3.16$  (AB.2H);  $J_{\text{H}_4, \text{H}_4} = 17.6$  Hz;  $\delta \text{H}_6' = 5.06$  (s.1H);  $\delta \text{H}_{\text{Ar}} = 6.69\text{--}8.38$  (m.17H); RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta \text{C}_1 = 209.20$ ;  $\delta \text{C}_{2(5')} = 52.42$ ;  $\delta \text{C}_3 = 54.54$ ;  $\delta \text{C}_3 = 155.06$ ;  $\delta \text{C}_4 = 30.59$ ;  $\delta \text{C}_6 = 75.77$ ;  $\delta \text{Me(Ts)} = 21.69$ ;  $\delta \text{C}_{\text{Ar}} = 116.63\text{--}145.23$ .
- 2-[2'-(2,4-Dinitrophénylhydrazone)-2'-phényléthyl]indan-1-one: **14**. L' $\alpha$ -bromoacétophénone-2,4-dinitrophénylhydrazone ( $2 \times 10^{-3}$  mol: 0.70 g), la 2-hydroxy méthylène indan-1-one ( $2 \times 10^{-3}$  mol: 0.32 g) donne après recristallisation dans l'éthanol, l'hydrazone **14**. Rdt = 60%;  $F^\circ\text{C} = 190\text{--}192$ ; IR,  $\nu \text{ cm}^{-1} = 1705$  (C=O); RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta \text{H}_{1a} = 2.89$  (dd.1H);  $\delta \text{H}_{1b} = 3.36$  (dd.1H);  $J_{\text{H}_{1a}, \text{H}_{1b}} = 16.4$  Hz;  $\delta \text{H}_2 = 3.07$  (m.1H);  $J_{\text{H}_2, \text{H}_{1a}} = 4.0$  Hz;  $J_{\text{H}_2, \text{H}_{1b}} = 6.08$  Hz;  $\delta \text{H}_{3a} = 3.07$  (dd.1H);  $\delta \text{H}_{3b} = 3.56$  (dd.1H);  $J_{\text{H}_{3a}, \text{H}_{3b}} = 18.4$  Hz;  $J_{\text{H}_{3a}, \text{H}_2} = 8.5$  Hz;  $J_{\text{H}_{3b}, \text{H}_2} = 9.1$  Hz;  $\delta \text{H}_{\text{N-H}} = 11.7$  (s.1H);  $\delta \text{H}_{\text{Ar}} = 7.28\text{--}8.58$  (m.8H); RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta \text{C}_{\text{C=O}} = 209.57$ ;  $\delta \text{C}_{\text{C-N}} = 158.31$ ;  $\delta \text{C}_1 = 31.62$ ;  $\delta \text{C}_2 = 48.98$ ;  $\delta \text{C}_3 = 36.87$ ;  $\delta \text{C}_{\text{Ar}} = 116.73\text{--}152.24$ .
- Lafquih-Titouani, S.; Soufiaoui, M.; Toupet, L.; Carrié, R. *Tetrahedron* **1990**, *46*, 3869–3878.