

Réactivité dipolaire-1,3 du 4,4,4-trichloro-3-éthoxycarbonylamino-2-diazobutyrates d'éthyle issu de l'action du diazoacétate d'éthyle sur la *N*-éthoxycarbonyl-*N*-(2,2,2-trichloroéthylidène)amine

Abdelhak Belaïssaoui, Sandrine Jacquot, Claude Morpain, Gérard Schmitt, Joël Vebrel et Bernard Laude

Résumé : La réaction du diazoacétate d'éthyle avec la *N*-éthoxycarbonyl-*N*-(2,2,2-trichloroéthylidène)amine conduit, via une réaction d'addition nucléophile, à un nouveau diazocomposé qui a manifesté ensuite une réactivité dipolaire-1,3 vis-à-vis des esters acétyléniques et des maléimides. Dans le cas des esters acétyléniques, la réaction de cycloaddition s'accompagne d'une évolution qui conduit à des pyrazoles très substitués par suite de transpositions sigmatropiques [1,5]. Avec les maléimides, on observe une réaction de cycloaddition diastéréospécifique suivie d'une élimination d'azote conduisant à un maléimido-cyclopropane. La diastéréospécificité observée a été rationalisée en faisant appel à un mode d'approche des réactants du type *endo-anti*.

Mots clés : *N*-éthoxycarbonyl-*N*-(2,2,2-trichloroéthylidène)amine, diazoacétate d'éthyle, addition nucléophile, cycloaddition dipolaire-1,3, transposition sigmatropique, diastéréosélectivité.

Abstract: The reaction of ethyl diazoacetate with the *N*-ethoxycarbonyl-*N*-(2,2,2-trichloroethylidene)amine yields, by a nucleophilic addition, a new diazo compound that gives 1,3-dipolar cycloaddition reactions with acetylenic esters and maleimides. With acetylenic esters, the cycloadduct leads to substituted pyrazoles by [1,5] sigmatropic rearrangements. With maleimides, we observe a diastereospecific cycloaddition reaction. The intermediary cycloadduct evolves by nitrogen elimination to give a maleimidocyclopropane. The diastereospecificity was explained by an *endo-anti* approach of the reactants.

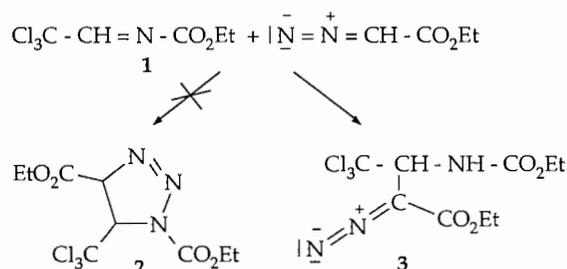
Key words: *N*-ethoxycarbonyl-*N*-(2,2,2-trichloroethylidene)amine, ethyl diazoacetate, nucleophilic addition, 1,3-dipolar cycloaddition, sigmatropic rearrangement, diastereoselectivity.

Introduction

La synthèse des anhydrochloraluréthanes a été rapportée pour la première fois par Moscheles en 1891 (1). Mais Feist a montré ultérieurement qu'il s'agissait de produits de structure (ROOC-NH-CH(CCl₃))₂O (2) et c'est en 1968 que la première préparation de la *N*-éthoxycarbonyl-*N*-(2,2,2-trichloroéthylidène)amine **1** a été menée à bien en trois étapes par Ulrich et coll. (3). Les auteurs indiquent un rendement global de 45% que nous avons réussi à porter à 83% (cf. partie expérimentale).

Cette imine est un substrat fortement électrophile et de nombreuses réactions d'addition nucléophile ont été décrites (3). L'imine **1** est aussi un diénophile qui a été engagé dans des

Schéma 1.



réactions de type Diels-Alder avec le cyclohexène (4). La seule réaction de cycloaddition dipolaire-1,3 concerne les nitrones et a été récemment décrite par Consonni et coll. (5) Pour notre part et après avoir étudié le comportement de la *N*-éthoxycarbonyl-*N*-(2,2,2-trichloroéthylidène)amine **1** avec quelques diarylnitrimines et arylnitroxydes (6), nous présentons ici les résultats obtenus en engageant le diazoacétate d'éthyle avec l'imine **1**. Dans la littérature (7-16), c'est essentiellement avec le diazométhane que diverses imines ont été mises en réaction, et les travaux décrits font tous état d'une réaction régiospécifique conduisant à une

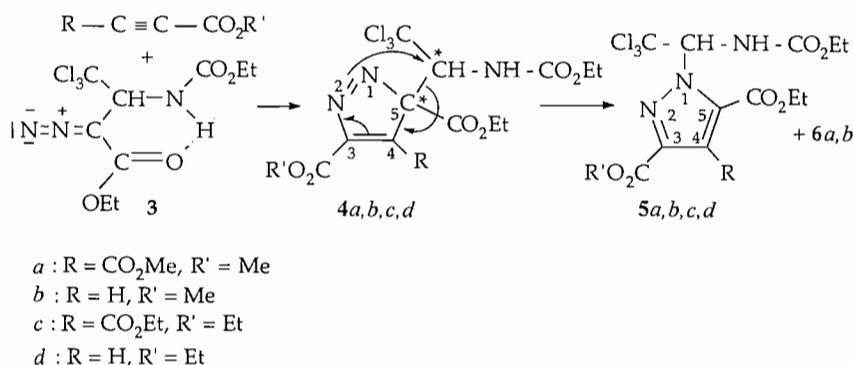
Reçu le 2 novembre 1995.¹

A. Belaïssaoui, S. Jacquot, C. Morpain, G. Schmitt, J. Vebrel et B. Laude.² Laboratoire de chimie organique, Université de Franche-Comté, 16 Route de Gray, 25030 Besançon, France.

¹ Révision reçu le 20 janvier 1997.

² Auteur à qui adresser toute correspondance. Téléphone : 03 81 66 62 70. Fax : 03 81 66 62 30.

Schéma 2.



Δ^2 -1,2,3-triazoline **2** qui dans le cas présent pourrait éventuellement s'isomériser en une Δ^3 -1,2,3-triazoline (schéma 1).

Mais l'examen en spectrométrie IR du produit **3** obtenu ici permet d'observer la présence d'une bande intense à 2104 cm^{-1} caractéristique de la présence du groupe diazo. On obtient donc le 4,4,4-trichloro-3-éthoxycarbonylamino-2-diazobutyrate d'éthyle **3**. Cette structure est en bon accord avec les résultats de l'analyse élémentaire et les paramètres de RMN ^1H et ^{13}C . Ainsi on n'observe pas de signaux correspondant à la présence de deux chainons $-\text{CH}-$ vicinaux mais à celle d'un seul groupe $-\text{CH}-$ voisin d'un reste $-\text{NH}-$ ($J_{\text{CH-NH}} = 9,8\text{ Hz}$). Il n'est pas étonnant que la réaction observée soit une addition nucléophile du diazoacétate d'éthyle puisque l'hydrogène fixé sur le carbone porteur du groupe diazo est rendu très mobile par la présence des deux groupes accepteurs liés à cet atome de carbone. On obtient donc un nouveau diazocomposé dont nous avons voulu tester l'activité dipolaire-1,3.

Compte-tenu des observations décrites ultérieurement, nous avons aussi examiné quelle pouvait être sa structure spatiale. À cet effet, nous avons effectué une étude en spectrométrie IR de solutions dans CCl_4 du produit d'addition **3** à différentes concentrations. La variation de la concentration de la solution dans CCl_4 n'entraîne aucune variation de la position et de l'intensité relative des bandes d'absorption $\nu_{(\text{N-H})}$ situées à 3401 et 3436 cm^{-1} . Ce phénomène est caractéristique de l'existence d'une liaison hydrogène intramoléculaire lorsque la concentration est inférieure à $10^{-2}\text{ mol L}^{-1}$ (17). On peut donc envisager l'existence de ce composé sous forme quasi-cyclique (Schéma 2).

Réaction du nouveau diazocomposé avec des dipolarophiles acétyléniques

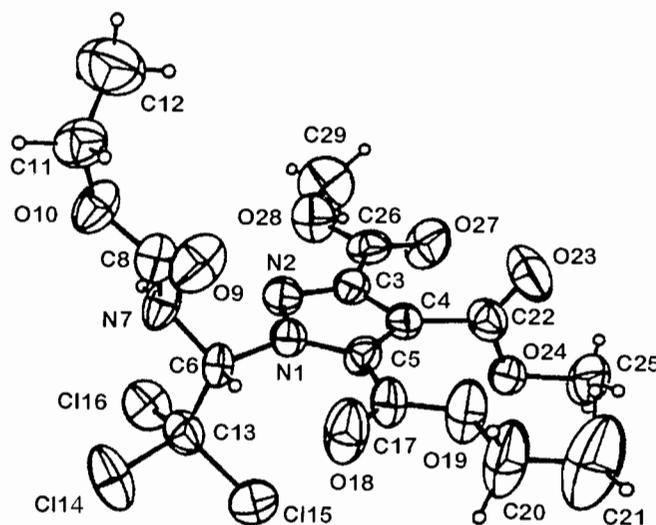
Le diazocomposé **3** n'est pas stable dans le toluène à ébullition où il se dégrade peu à peu, aussi les réactions ont-elles été effectuées à une température de 60°C et suivies par CCM et IR (disparition de la bande $\nu_{(\text{N}_2)}$). Dans ces conditions les réactions sont lentes (60–100 h).

1. Cas de l'acétylènedicarboxylate de diméthyle et du propiolate de méthyle

Ce sont les premiers dipolarophiles acétyléniques que nous avons testés. Après départ du solvant, on obtient un résidu qui est purifié par chromatographie sur plaques préparatives.

L'examen en RMN ^1H de chacun des produits ainsi purifiés (une seule tache en CCM) nous a permis d'observer le

Fig. 1. Structure du produit **5a** (18a).

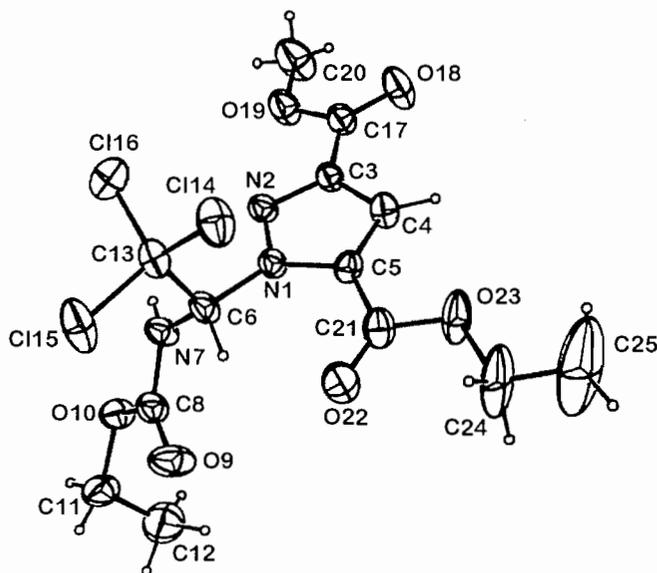


dédoublément de certains signaux. Ainsi dans le cas de l'acétylènedicarboxylate de diméthyle où un seul régioisomère peut être obtenu, on attendait le produit de structure **4a** (schéma 2).

Nous avons envisagé l'existence de deux diastéréoisomères résultant de la présence de deux centres chiraux dans la structure **4**. Mais nous avons abandonné cette hypothèse parce que le spectre de RMN ^{13}C ne présentait aucun signal attribuable au carbone sp^3 quaternaire C(5) de la structure **4**. Nous avons donc fait appel à une détermination de structure par radiocristallographie X de chaque produit isolé à partir de l'acétylènedicarboxylate de diméthyle (18a) (figure 1) d'une part et du propiolate de méthyle (18b) (figure 2) d'autre part. Les monocristaux utilisés pour cette étude ont été prélevés au sein du dépôt solide obtenu après évaporation lente d'une solution éthanolique de chaque produit purifié par chromatographie sur plaques préparatives.

Ces structures montrent à l'évidence qu'il ne s'agit pas des cycloadduits **4** attendus mais que chaque produit **5** provient de l'isomérisation du cycloadduit initial (schéma 2).

Cette isomérisation peut s'expliquer par une transposition sigmatropique [1,5] dont la force motrice est l'aromaticité du dérivé pyrazolique **5**. De plus, dans le cas du produit **5b**, la détermination radiocristallographique de sa structure permet

Fig. 2. Structure du produit **5b** (18b).

de fixer la régiochimie unique de la réaction de cycloaddition initiale.

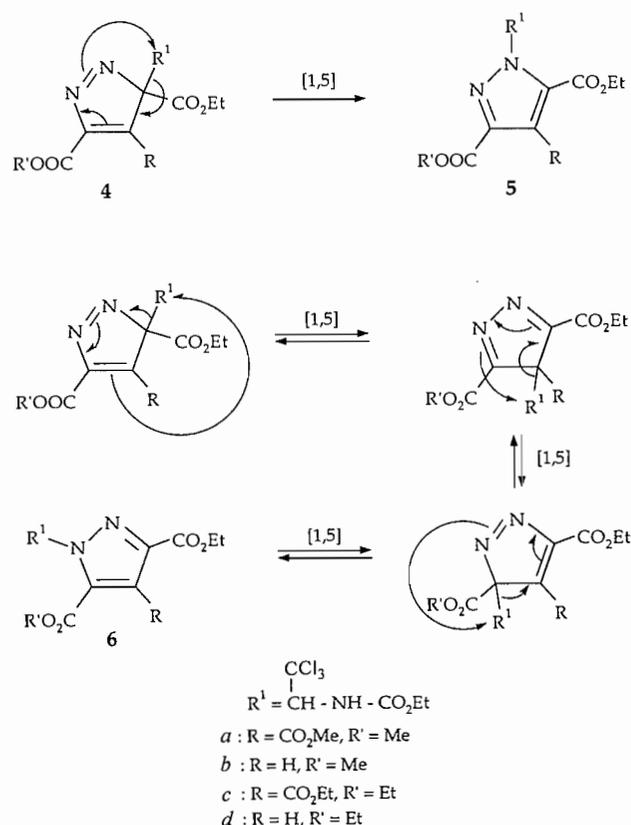
Pour tenter d'expliquer l'origine du dédoublement de certains signaux sur les spectres de RMN ^1H et ^{13}C des produits purifiés par chromatographie sur plaques préparatives, nous avons tracé les spectres de RMN ^1H et ^{13}C à partir d'une solution dans CDCl_3 des monocristaux séparés pour l'étude radiocristallographique. Ces derniers spectres ne présentent plus de dédoublement des signaux. Cette différence est illustrée par les spectres de RMN ^1H (figures 3 et 4) dans le cas du produit **5b**.

Par ailleurs, dans le cas des spectres dédoublés, une étude en RMN à température variable (jusqu'à 213 K dans CDCl_3 et 383 K dans $\text{DMSO}-d_6$) ne nous a pas permis d'observer de phénomène de coalescence des signaux dédoublés. À basse température, les signaux sont légèrement élargis par suite d'une augmentation de la viscosité du solvant. Ce résultat nous permet de ne pas retenir l'existence éventuelle de rotamères résultant de la proximité du groupement 2,2,2-trichloro-1-éthoxycarbonylaminoéthyle sur l'azote-1 et du reste ester sur le carbone C-5 du cycle pyrazolique. La construction d'un modèle Dreiding confirme l'inexistence d'une rotation restreinte.

L'analyse élémentaire quantitative des produits isolés par chromatographie étant en excellent accord avec la structure **5** proposée, nous avons alors envisagé l'existence de deux isomères de constitution **5** et **6** non séparés par chromatographie sur plaques préparatives. Une étude en chromatographie HPLC analytique ne nous a encore pas permis de les séparer quelle que soit la polarité de l'éluant (mélange hexane-chloroforme en proportions variables). Néanmoins, l'hypothèse de l'existence de deux isomères de constitution **5** et **6** très difficiles à séparer peut être retenue et sur la suggestion d'un rapporteur³ nous avons effectué les mêmes réactions entre le diazocomposé **3** et les esters éthyliques des acides butynedioïque et propioïque.

³ Nous remercions vivement le rapporteur pour cette féconde suggestion.

Schéma 3.



2. Cas de l'acétylènedicarboxylate de diéthyle et du propionate d'éthyle

Après départ du solvant, l'examen en RMN ^1H du brut réactionnel ne fait apparaître qu'un seul produit d'évolution **5** du cycloadduit initial **4** (schéma 2).

Dans le cas présent tous les groupes esters des réactants sont des esters éthyliques et il faut donc admettre que la différence entre ces deux résultats est due au fait que dans le cas précédent, les groupes esters des dipolarophiles étaient des esters méthyliques.

On peut donc proposer que l'évolution du cycloadduit **4** initial peut se faire de deux façons concurrentes (schéma 3). Une première voie consiste dans la transposition sigmatropique [1,5] — déjà explicitée sur le schéma 2 — qui conduit au produit **5**. La seconde voie peut être représentée par trois transpositions sigmatropiques [1,5] successives qui permettent d'aboutir au produit **6**.

Si $\text{R}' = \text{Et}$, les produits **5** et **6** sont identiques et c'est ce que nous observons dans le cas des esters dipolarophiles éthyliques ($5c \equiv 6c$, $5d \equiv 6d$).

Si $\text{R}' = \text{Me}$, les produits **5** et **6** sont des isomères de constitution ($5a \neq 6a$, $5b \neq 6b$) dont les comportements chromatographiques et les paramètres spectroscopiques seront évidemment très voisins ce qui rend compte des dédoublements observés sur les spectres de RMN ^1H et ^{13}C du mélange des composés $5a, b$ et $6a, b$.

On peut de plus noter que dans le cas des composés *a* et *b* les proportions relatives de ces isomères de constitution sont de l'ordre : 65% de composé **5** pour 35% de composé **6**.

Fig. 3. Spectre tracé à partir d'une solution dans CDCl_3 des monocristaux de **5b**.

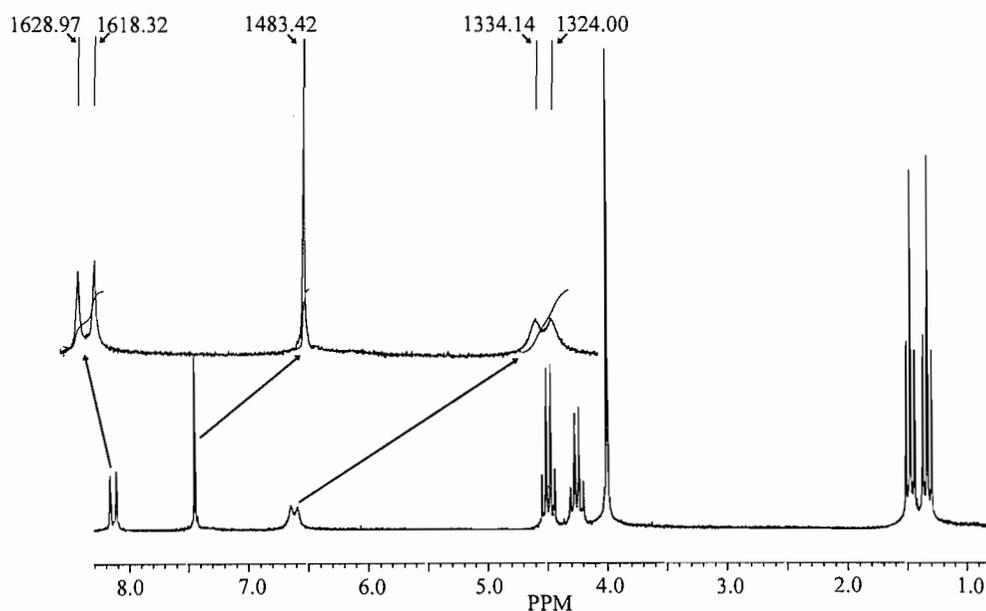
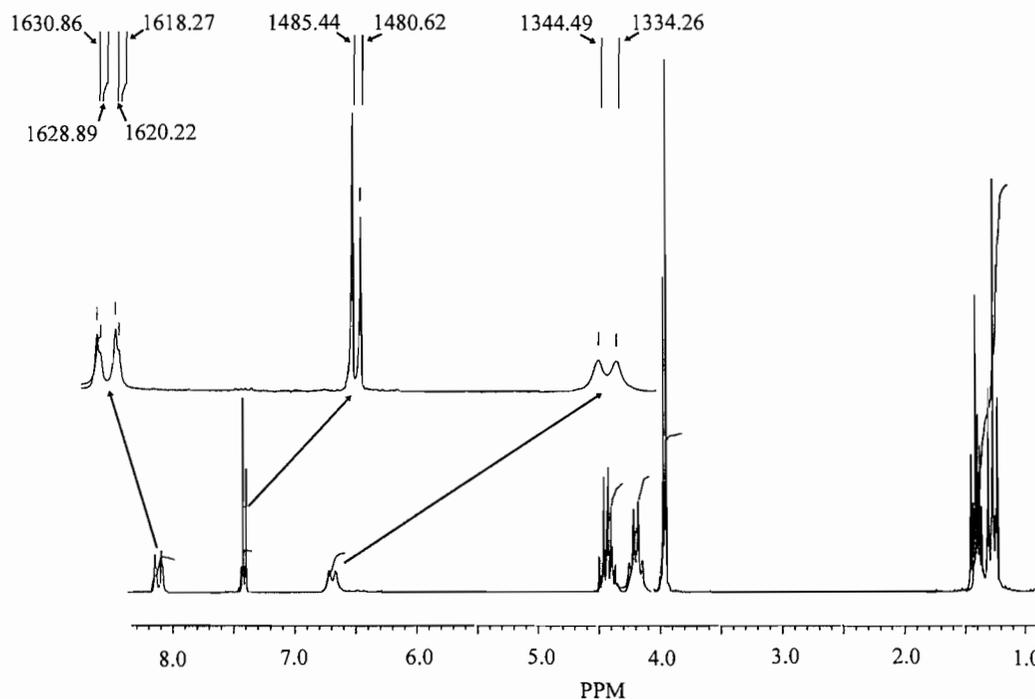


Fig. 4. Spectre tracé à partir d'une solution dans CDCl_3 du produit issu du propiolate de méthyle et chromatographié sur plaques préparatives.



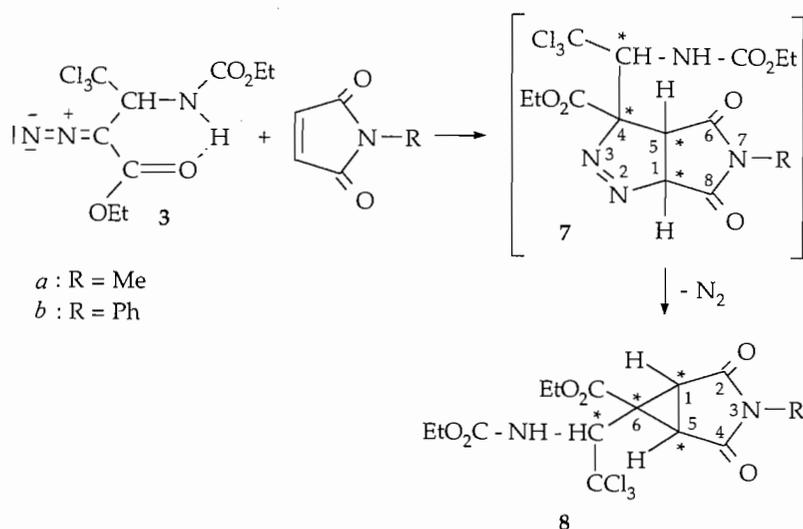
D'autres tentatives d'obtention d'un cycloadduit avec d'autres dipolarophiles acétyléniques tels que le phénylacétylène ou le phénylpropiolate de méthyle n'ont donné aucune réaction.

Réaction du nouveau diazocomposé avec les *N*-méthyl et *N*-phénylmaléimides

Nous avons testé divers dipolarophiles éthyléniques et notamment les esters acrylique, maléique et fumarique sans observer

une réaction. Seuls les *N*-méthyl et *N*-phénylmaléimides ont permis d'obtenir un cycloadduit avec des rendements modestes (30 et 40%) vraisemblablement dûs au fait que la réaction étant effectuée au reflux du toluène, il y a compétition entre la dégradation du dipôle **3** et sa réaction de cycloaddition. Après retour à la température ambiante, le cycloadduit cristallise dans le toluène. L'analyse élémentaire et les paramètres spectroscopiques (IR, RMN et masse) permettent de retenir la structure de dérivés du maléimidocyclopropane ou 3-méthyl (ou phényl)-3-aza-6-éthoxycarbonyl-6-(2,2,2-

Schéma 4.



trichloro-1-éthoxycarbonylaminoéthyl)bicyclo[3.1.0]hexane-2,4-dione **8** résultant de la perte d'azote du cycloadduit initial **7** qui est un dérivé d'une maléimido-1-pyrazoline (schéma 4).

Dans les deux cas, nous n'avons obtenu qu'un seul produit alors que la structure du cycloadduit intermédiaire **7** présente quatre centres de chiralité ce qui permettrait d'envisager a priori l'existence de quatre diastéréoisomères puisque les deux atomes d'hydrogène en positions 1 et 5 seront nécessairement dans une disposition *cis* par suite de la stéréochimie *cis* des réactions de cycloaddition. Pour expliquer cette remarquable diastéréospécificité nous pouvons invoquer successivement deux phénomènes :

1. La structure quasi-cyclique du dipôle-1,3 par suite de l'existence de la liaison hydrogène intramoléculaire caractérisée en spectrométrie IR permet de distinguer deux faces diastéréotopiques pour ce dipôle. L'un des « hémisphères » comporte le groupement trichlorométhyle beaucoup plus encombrant que l'atome d'hydrogène situé dans l'autre hémisphère et il est raisonnable d'envisager que l'approche dipôle-dipolarophile s'effectue sur la face la moins encombrée du dipôle-1,3.

2. Il subsiste alors deux approches possibles qui conduiront à des cycloadduits de stéréochimie relative différente entre les atomes C(1)-C(5) et l'atome C(4) dans le cycloadduit **7** qui devient C(6) dans **8** après perte d'azote. Ces deux approches A et B sont représentées sur la figure 5.

On peut désigner l'approche A comme étant une approche « *endo* » du maléimide par rapport au groupement ester du dipôle **3**, groupe ester qu'on retrouve fixé sur le carbone C(4) du cycloadduit **7** et C(6) du produit d'évolution **8**. Elle conduit à un produit où le groupe le plus encombrant (2,2,2-trichloro-1-éthoxycarbonylaminoéthyl) est en « *exo* » par rapport au reste maléimido, donc thermodynamiquement favorisé au contraire de celui qui résulterait de l'approche B.

Pour élucider cette structure nous avons d'abord vérifié que le produit obtenu présentait encore une liaison hydrogène intramoléculaire par une étude spectrométrique IR en dilution : alors que le produit dispersé dans KBr présente deux bandes $\nu_{(\text{NH})}$ à 3345 et 3430 cm^{-1} , une solution dans CCl_4 de plus en plus diluée montre une diminution de l'intensité rela-

tive de la bande située à 3345 cm^{-1} jusqu'à sa disparition à la concentration de 10^{-2} mol L^{-1} et le maintien de la bande à 3430 cm^{-1} . Cette observation conforte l'existence d'une liaison hydrogène intramoléculaire.

Chacun des produits obtenus **8** ($R = \text{Me}, \text{Ph}$) a été soumis à une étude de NOE-différence en RMN ^1H . L'irradiation du proton H(1') se traduit par une augmentation de l'intensité des signaux des protons H(1) et H(5) de 10 et 16% ce qui est un argument en faveur de la structure résultant de l'approche A. Il nous semble raisonnable de penser que cette approche « *endo* » pour le groupe ester fixé sur le carbone C(4) du cycloadduit intermédiaire puisse être due à des interactions orbitales secondaires entre l'un des groupes carbonyle du maléimide et ce groupe ester, ce qui contrôlerait alors la stéréochimie de l'approche pour donner lieu à une très grande diastéréosélectivité de la réaction.

Il faut noter que cette approche préférentielle via l'état de transition cinétiquement favorisé conduit alors au produit thermodynamique et il n'est pas étonnant d'observer la formation unique du produit **8**.

Conclusion

La réaction du diazoacétate d'éthyle sur la *N*-éthoxycarbonyl-*N*-(2,2,2-trichloroéthylidène)amine conduit à un nouveau diazocomposé qui manifeste une réactivité dipolaire-1,3 vis-à-vis des esters acétyléniques et des maléimides.

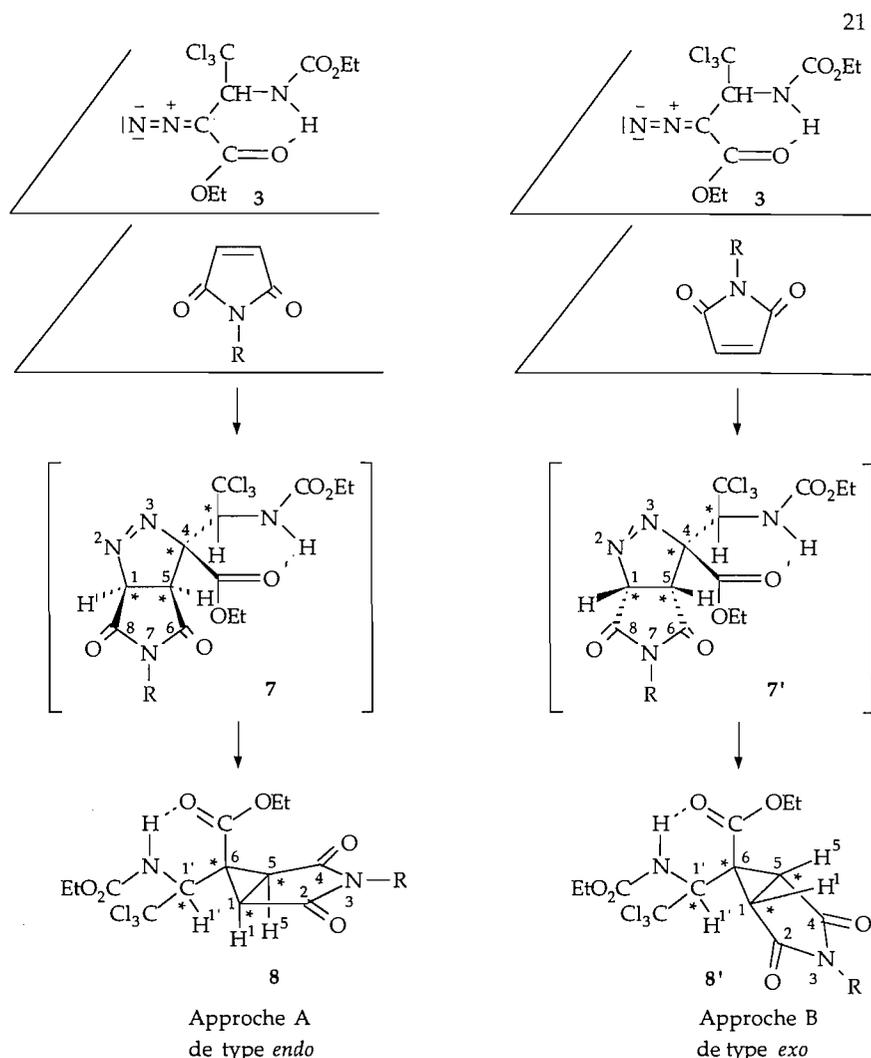
Dans le cas des esters acétyléniques, la réaction de cycloaddition s'accompagne d'une évolution qui conduit à des pyrazoles par suite de transpositions sigmatropiques [1,5].

Avec les maléimides, on observe une réaction de cycloaddition dipolaire-1,3 diastéréospécifique suivie d'une élimination d'azote qui conduit à un maléimidocyclopropane. La diastéréospécificité observée a été rationalisée en faisant appel à un mode d'approche des réactants de type *endo-anti*.

Partie expérimentale

Toutes les matières premières sont préparées selon des méthodes déjà décrites dans la littérature et que nous avons

Fig. 5.



optimisées. Les points de fusion sont mesurés par projection sur banc Kofler et non corrigés. Les spectres d'absorption IR ont été tracés sur un spectrophotomètre Bio-Rad FTS-7, les produits étant dispersés en phase solide dans KBr à 5% ou examinés entre deux fenêtres de NaCl dans le cas des liquides. Les études en solution dans CCl_4 sont effectuées dans une cuve. Les spectres de RMN ^1H et ^{13}C ont été obtenus avec un spectromètre Bruker-Spectrospin AC200 (200 MHz pour ^1H et 50 MHz pour ^{13}C), les produits étant dissous dans CDCl_3 ou $\text{DMSO}-d_6$ (référence interne TMS). La chromatographie préparative sur plaques a été effectuée à partir de plaques préparées au laboratoire. Elles sont en verre Pyrex (20×20 ou 20×40) et recouvertes de gel de silice Merck 7747 (60 PF_{254}) (épaisseur 3 mm). Les microanalyses élémentaires ont été effectuées par le Service Central de Microanalyse du CNRS à Vernaison.

Synthèse de la *N*-éthoxycarbonyl-*N*-(2,2,2-trichloroéthylidène)amine 1

Cette imine est préparée selon Ulrich et coll. (3) mais ayant réussi à en améliorer le rendement, nous décrivons ici nos résultats expérimentaux.

1.1 Préparation de la 1-hydroxy-2,2,2-trichloroéthyl-carbamate d'éthyle (19)

Dans un erlen rodé de 500 mL, 49,9 g (0,56 mol) d'uréthane sont mélangés à 82,7 g (0,5 mol) de chloral hydraté. Progressivement, une phase liquide se forme. La réaction endothermique est activée par un léger chauffage. On obtient une seule phase homogène qui est diluée avec 40 mL d'acide chlorhydrique concentré. Après 20 min, un bloc cristallin se forme avec un léger échauffement. Il est essoré, lavé à l'eau glacée jusqu'à pH 7. La poudre blanche est séchée à l'étuve à 50°C. Rdt = 94% ; P.F. = 106°C. IR : $\nu(\text{OH}) = 3400 \text{ cm}^{-1}$, $\nu(\text{NH}) = 3260 \text{ cm}^{-1}$, $\nu(\text{C}=\text{O}) = 1710 \text{ cm}^{-1}$. RMN ^1H (CDCl_3) : 1,20 (t, 3H, $J = 7,15 \text{ Hz}$), 4,10 (q, 2H, $J = 7,15 \text{ Hz}$), 5,70 (dd, 1H, $J = 5,90 \text{ Hz}$ et $J = 9,70 \text{ Hz}$, CH), 6,60 (d, $J = 5,90 \text{ Hz}$, OH), 7,10 (d, $J = 9,70 \text{ Hz}$, NH). RMN ^{13}C (CDCl_3) : 14,2 (CH_3), 61,0 (OCH_2), 84,0 (CHOH), 102,3 (CCl_3), 155,7 ($\text{C}=\text{O}$ ester).

1.2 Préparation du 1,2,2,2-tétrachloroéthylcarbamate d'éthyle

Dans un erlen tricol de 2 L équipé d'un réfrigérant et d'un tube à CaCl_2 , une solution de 119 g de chlorure de thionyle (1 mol) et 2,2 g de pyridine, est additionnée à une suspension de 222,5

g (1 mol) de 1-hydroxy-2,2,2-trichloroéthylcarbamate d'éthyle dans 1200 mL de chlorure de méthylène. Après un reflux de 60 min, une solution claire est obtenue. Après évaporation du solvant, le résidu est distillé sous vide. Rdt = 99% (litt. (3) 97%), $E_{b,0,05}^{\text{Torr}}$ (1 Torr = 133,3 Pa) = 90°C, P.F. = 67°C (litt. (3) 63°C). IR : $\nu(\text{NH}) = 3320 \text{ cm}^{-1}$, $\nu(\text{C}=\text{O}) = 1730 \text{ cm}^{-1}$. RMN ^1H (DMSO- d_6) : 1,20 (t, 3H, $J = 7,15 \text{ Hz}$), 4,20 (q, 2H, $J = 7,15 \text{ Hz}$), 6,50 (s, 1H). RMN ^{13}C (DMSO- d_6) : 14,0 (CH₃), 63,3 (OCH₂), 79,5 (CHCl), 101,2 (CCl₃), 154,8 (C=O ester).

1.3 Préparation du *N*-éthoxycarbonyl-*N*-(2,2,2-trichloroéthylidène)amine 1

Dans un erlen tricol de 500 mL muni d'un réfrigérant, d'un tube à CaCl₂ et d'une ampoule à brome, on ajoute lentement une solution de 48,2 g (0,2 mol) de 1,2,2,2-tétrachloroéthylcarbamate d'éthyle dans 200 mL de benzène anhydre à une solution de 20,2 g (0,2 mol) de triéthylamine anhydre et fraîchement distillée dans 200 mL de benzène anhydre. À la fin de l'addition, le chlorhydrate de triéthylamine est filtré. Après évaporation du solvant à l'évaporateur rotatif, le résidu est distillé sous vide. Rdt = 89% (litt. (3) 47,7%), $E_{b,0,3}^{\text{Torr}} = 65^\circ\text{C}$ (litt. (3) 70°C sous 1,1 Torr). IR : $\nu(\text{C}=\text{O}) = 1710 \text{ cm}^{-1}$, $\nu(\text{C}=\text{N}) = 1650 \text{ cm}^{-1}$. RMN ^1H (CDCl₃) : 1,30 (t, 3H, $J = 7,15 \text{ Hz}$), 4,30 (q, 2H, $J = 7,15 \text{ Hz}$), 8,20 (s, 1H). RMN ^{13}C (CDCl₃) : 13,8 (q, CH₃, $J = 127,5 \text{ Hz}$), 63,9 (t, OCH₂, $J = 149,0 \text{ Hz}$), 92,4 (s, CCl₃), 160,0 (s, C=O ester), 161,7 (d, CH=N, $J = 186,5 \text{ Hz}$).

Réaction du diazoacétate d'éthyle avec la *N*-éthoxycarbonyl-*N*-(2,2,2-trichloroéthylidène)amine : obtention du 3-éthoxycarbonylamino-4,4,4-trichloro-2-diazobutyrate d'éthyle 3

Mode opératoire

Dans un ballon de 100 mL, muni d'un réfrigérant et d'un tube à CaCl₂, on introduit 4,37 g (2×10^{-2} mol) de *N*-éthoxycarbonyl-*N*-(2,2,2-trichloroéthylidène) amine 1, 50 mL de toluène anhydre et 2,28 g (2×10^{-2} mol) de diazoacétate d'éthyle. Le mélange est chauffé à 60°C pendant 44 h. La réaction est suivie par CCM (éluant : chloroforme). Le solvant est éliminé à l'évaporateur rotatif. Le solide jaune obtenu est recristallisé dans l'hexane. Rdt = 83% ; P.F. = 70°C. IR : $\nu(\text{NH}) = 3401$ et 3436 cm^{-1} , $\nu(\text{N}_2) = 2105 \text{ cm}^{-1}$, $\nu(\text{C}=\text{O}) = 1695$ et 1740 cm^{-1} . RMN ^1H (CDCl₃) : 1,29 (t, 3H, $J = 7,25 \text{ Hz}$, CH₃), 1,31 (t, 3H, $J = 7,10 \text{ Hz}$, CH₃), 4,20 (q, 2H, $J = 7,10 \text{ Hz}$, CH₂), 4,24 (q, 2H, $J = 7,25 \text{ Hz}$, CH₂), 5,50 (d, 1H, $J = 9,8 \text{ Hz}$, CH), 6,50 (sl, NH). RMN ^{13}C (CDCl₃) : 14,3 (q, CH₃, $J = 126,0 \text{ Hz}$), 14,4 (q, CH₃, $J = 126,0 \text{ Hz}$), 61,5 (t, CH₂, $J = 146,5 \text{ Hz}$), 62,2 (t, CH₂, $J = 148,0 \text{ Hz}$), 63,0 (d, CH, $J = 146,0 \text{ Hz}$), 102,9 (s, CCl₃), 164,8 (s, C=O ester), 164,9 (s, C=O ester). Analyse pour C₉H₁₂Cl₃N₃O₄ calculé : C 32,5%, H 3,64%, N 12,63%, Cl 31,58%, trouvé : C 32,5%, H 3,68%, N 12,38%, Cl 32,25%.

Réactions du 3-éthoxycarbonylamino-4,4,4-trichloro-2-diazobutyrate d'éthyle avec les dipolarophiles acétyléniques

Mode opératoire général

Dans un ballon rodé de 100 mL équipé d'un réfrigérant et d'un tube à CaCl₂, on introduit 1,66 g (5 mmol) de 3-éthoxycarbonylamino-4,4,4-trichloro-2-diazobutyrate d'éthyle 3, 15 mL de toluène anhydre et 5 mmol d'ester acétylénique. Sous agi-

tation magnétique, le mélange réactionnel est chauffé entre 60 et 70°C pendant 60–100 h. La réaction est suivie par CCM et IR (l'avancement de la réaction va dans le même sens que la disparition de la bande $\nu(\text{N}_2)$ à 2104 cm^{-1}). Le solvant est éliminé à l'évaporateur rotatif. On obtient une huile qui est purifiée par chromatographie préparative sur plaques de gel de silice (éluant : chloroforme) dans le cas des esters méthyliques ou par cristallisation dans l'éthanol dans le cas des esters éthyliques.

Cas des esters méthyliques

La chromatographie permet d'isoler les mélanges des composés 5 et 6.

(a) Produits 5a et 6a issus de l'acétylènedicarboxylate de diméthyle. Rendement global : 80%. IR : $\nu(\text{NH}) = 3367$ et 3334 cm^{-1} , $\nu(\text{C}=\text{O}) = 1732 \text{ cm}^{-1}$. RMN ^{13}C (DMSO- d_6) : tracé à partir du mélange 5a + 6a, l'existence des deux isomères de constitution entraîne le dédoublement de certains signaux indiqués par un astérisque. 13,9 et 14,0 (CH₃)*, 14,8 (CH₃), 52,9 et 53,9 (OCH₃)*, 53,1 (OCH₃), 61,7 (OCH₂), 61,9 et 63, (OCH₂)*, 73,5 (CH), 97,2 (CCl₃), 121,7 et 121,8 (Cq)*, 135,4 et 133,5 (Cq)*, 140,4 (Cq), 156,0 (Cq), 158,0 et 158,4 (Cq)*, 159,8 et 160,3 (Cq)*, 162,9 (Cq). Analyse pour C₁₅H₁₈Cl₃N₃O₈ calculé : C 37,94%, H 3,82%, N 8,86%, Cl 22,43%, trouvé : C 38,12%, H 3,67%, N 8,95%, Cl 22,37%.

3,4-Diméthoxycarbonyl-5-éthoxycarbonyl-1-(2,2,2-trichloro-1-*N*-éthoxycarbonylaminoéthyl)pyrazole 5a séparé par cristallisation fractionnée de l'éthanol. Rdt = 52% ; P.F. = 137°C (monocristaux de l'éthanol). IR : $\nu(\text{NH}) = 3367$ et 3334 cm^{-1} , $\nu(\text{C}=\text{O}) = 1732 \text{ cm}^{-1}$. RMN ^1H (DMSO- d_6) : 1,20 (t, 3H, $J = 7,10 \text{ Hz}$), 1,30 (t, 3H, $J = 7,10 \text{ Hz}$), 3,90 (s, 3H), 3,99 (s, 3H), 4,20 (q, 2H, $J = 7,10 \text{ Hz}$), 4,35 (partie AB d'un système ABX₃, $J_{\text{AB}} = 11,7 \text{ Hz}$, $J_{\text{AX}_3} = J_{\text{BX}_3} = 7,10 \text{ Hz}$), 7,97 (d, 1H, $J = 9,90 \text{ Hz}$), 9,34 (dl, NH, $J = 9,90 \text{ Hz}$). Structure radiocristallographique (18a).

4,5-Diméthoxycarbonyl-3-éthoxycarbonyl-1-(2,2,2-trichloro-1-*N*-éthoxycarbonylaminoéthyl)pyrazole 6a non isolé. Rdt = 28%. RMN ^1H (DMSO- d_6) : 1,20 (t, 3H, $J = 7,10 \text{ Hz}$), 1,28 (t, 3H, $J = 7,10 \text{ Hz}$), 3,90 (s, 3H), 3,99 (s, 3H), 4,20 (q, 2H, $J = 7,10 \text{ Hz}$), 4,35 (q, 2H, $J = 7,10 \text{ Hz}$), 7,95 (d, 1H, $J = 9,90 \text{ Hz}$), 9,34 (dl, NH, $J = 9,90 \text{ Hz}$).

(b) Produits 5b et 6b issus du propiolate de méthyle. Rendement global : 63% ; IR : $\nu(\text{NH}) = 3320$ et 3420 cm^{-1} , $\nu(\text{C}=\text{O}) = 1730 \text{ cm}^{-1}$. RMN ^{13}C (CDCl₃) : tracé à partir du mélange 5b + 6b ; l'existence des deux isomères de constitution entraîne le dédoublement de certains signaux indiqués par un astérisque. 14,0 (CH₃), 14,3 (CH₃), 52,4 et 52,7 (OCH₃)*, 61,5 (OCH₂), 62,2 et 62,4 (OCH₂)*, 73,5 (CH), 98,3 (CCl₃), 113,9 et 114,1 (CH)*, 135,9 (Cq), 143,6 (Cq), 154,8 (Cq), 158,7 (Cq), 160,9 et 161,5 (Cq)*. Analyse pour C₁₃H₁₆Cl₃N₃O₆ calculé : C 37,46%, H 3,97%, N 10,08%, Cl 25,55%, trouvé : C 37,58%, H 4,12%, N 9,87%, Cl 25,68%.

3-Méthoxycarbonyl-5-éthoxycarbonyl-1-(2,2,2-trichloro-1-*N*-éthoxycarbonylaminoéthyl)pyrazole 5b séparé par cristallisation fractionnée de l'éthanol. Rdt = 41% ; P.F. = 142°C (monocristaux de l'éthanol). RMN ^1H : 1,35 (t, 3H, $J = 7,10 \text{ Hz}$), 1,45 (t, 3H, $J = 7,15 \text{ Hz}$), 3,92 (s, 3H, OCH₃), 4,25 (q, 2H, $J = 7,15 \text{ Hz}$), 4,50 (q, 2H, $J = 7,10 \text{ Hz}$), 6,60 (dl, 1H, $J = 10,6 \text{ Hz}$, NH), 7,39 (s, 1H, H-4), 8,10 (d, 1H, $J = 10,6 \text{ Hz}$, CH). Structure radiocristallographique (18b).

5-Méthoxycarbonyl-3-éthoxycarbonyl-1-(2,2,2-trichloro-

1-*N*-éthoxycarbonylaminoéthyl)pyrazole **6b**, non isolé. Rdt = 22%. RMN ^1H : 1,30 (t, 3H, $J = 7,10$ Hz), 1,38 (t, 3H, $J = 7,15$ Hz), 3,94 (s, 3H, OCH₃), 4,20 (q, 2H, $J = 7,15$ Hz), 4,40 (q, 2H, $J = 7,10$ Hz), 6,60 (dl, 1H, $J = 10,6$ Hz, NH), 7,36 (s, 1H, H-4), 8,09 (d, 1H, $J = 10,6$ Hz, CH).

Cas des esters éthyliques

(a) 3,4,5-Triéthoxycarbonyl-1-(2,2,2-trichloro-1-*N*-éthoxycarbonylaminoéthyl)pyrazole **5c**. Rdt = 56% ; P.F. = 83°C (éthanol). IR : $\nu_{(\text{NH})} = 3354$ cm⁻¹, $\nu_{(\text{C=O})} = 1739$ cm⁻¹. RMN ^1H (CDCl₃) : 1,27 (t, 3H, $J = 7,15$ Hz), 1,34 (t, 3H, $J = 6,9$ Hz), 1,36 (t, 3H, $J = 7,15$ Hz), 1,38 (t, 3H, $J = 7,0$ Hz), 4,19 (q, 2H, $J = 7,0$ Hz), 4,39 (q, 6H, $J = 7,10$ Hz), 6,62 (dl, 1H, $J = 10,5$ Hz, NH), 8,05 (d, 1H, $J = 10,5$ Hz). RMN ^{13}C (CDCl₃) : 13,8 (q, $J = 128$ Hz), 13,9 (q, $J = 127$ Hz), 14,0 (q, $J = 128$ Hz), 14,2 (q, $J = 127$ Hz), 61,9 (t, $J = 149$ Hz), 62,1 (t, $J = 148$ Hz), 62,5 (t, $J = 149$ Hz), 62,7 (t, $J = 148$ Hz), 73,7 (d, $J = 159$ Hz), 97,8 (s, CCl₃), 121,9 (s, Cq), 133,2 (s, Cq), 140,9 (s, Cq), 154,7 (s, CO), 157,6 (s, CO), 159,9 (s, CO), 162,7 (s, CO). Analyse pour C₁₇H₂₂Cl₃N₃O₈ calculé : C 40,62%, H 4,41%, N 8,36%, Cl 25,46%, trouvé : C 40,48%, H 4,62%, N 8,27%, Cl 25,60%

(b) 3,5-Diéthoxycarbonyl-1-(2,2,2-trichloro-1-*N*-éthoxycarbonylaminoéthyl)pyrazole **5d**. Rdt = 47% ; P.F. = 122°C (éthanol). IR : $\nu_{(\text{NH})} = 3421$ cm⁻¹, $\nu_{(\text{C=O})} = 1734$ cm⁻¹. RMN ^1H (CDCl₃) : 1,28 (t, 3H, $J = 7,15$ Hz), 1,40 (t, 3H, $J = 7,15$ Hz), 1,42 (t, 3H, $J = 7,05$ Hz), 4,20 (q, 2H, $J = 7,05$ Hz), 4,42 (q, 2H, $J = 7,15$ Hz), 4,44 (q, 2H, $J = 7,15$ Hz), 6,68 (dl, 1H, $J = 10,6$ Hz, NH), 7,40 (s, 1H, H-4), 8,11 (d, 1H, $J = 10,6$ Hz). RMN ^{13}C (CDCl₃) : 14,0 (q, $J = 128$ Hz), 14,2 (q, $J = 126$ Hz), 61,4 (t, $J = 144$ Hz), 62,0 (t, $J = 152$ Hz), 62,3 (t, $J = 152$ Hz), 73,4 (d, $J = 160$ Hz), 98,3 (s, CCl₃), 113,8 (d, $J = 168$ Hz), 135,7 (s, Cq), 143,8 (s, Cq), 154,8 (s, CO), 158,66 (s, CO), 160,9 (s, CO). Analyse pour C₁₄H₁₈Cl₃N₃O₆ calculé : C 39,04%, H 4,21%, N 9,77%, Cl 24,70%, trouvé : C 39,22%, H 4,13%, N 9,82%, Cl 24,57%.

Réactions du 3-éthoxycarbonylamino-4,4,4-trichloro-2-diazobutyrate d'éthyle avec les *N*-méthyl et *N*-phénylmaléimides

Mode opératoire

Dans un erlen rodé de 100 mL, surmonté d'un réfrigérant et d'un tube à CaCl₂, on introduit 5×10^{-3} mol de 3-éthoxycarbonylamino-4,4,4-trichloro-2-diazobutyrate d'éthyle **3**, 15 mL de toluène anhydre, et 5×10^{-3} mol de *N*-phényl ou *N*-méthylmaléimide. Sous agitation magnétique, le mélange est porté à reflux pendant 4 jours. La réaction a été contrôlée par IR en suivant la disparition de la bande du groupement diazo à 2104 cm⁻¹. On laisse revenir la solution à température ambiante. Après 1 nuit, un solide cristallise dans le toluène.

3-Méthyl-6-éthoxycarbonyl-6-(2,2,2-trichloro-1-éthoxycarbonylaminoéthyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane-2,4-dione **8a** : Rdt = 30% ; P.F. = 188°C. IR : $\nu_{(\text{NH})} = 3345$ cm⁻¹, $\nu_{(\text{C=O})} = 1722$ et 1781 cm⁻¹. RMN ^1H (CDCl₃) : 1,25 (t, 3H, $^3J = 7,15$ Hz), 1,35 (t, 3H, $^3J = 7,10$ Hz), 2,83 (s, 3H), 2,90 (d, 1H, $J = 5,40$ Hz), 3,20 (d, 1H, $J = 5,40$ Hz), 4,25 (q et (q + ABX₃), 4H,

$J_q = 7,15$ Hz ($J_{\text{AB}} = 10,75$ Hz, $J_{\text{AX}_3} \approx J_{\text{BX}_3} = 7,10$ Hz), 4,28 (d, 1H, $J = 10,4$ Hz), 6,14 (d, 1H, NH, $J = 10,4$ Hz). RMN ^{13}C (CDCl₃) : 13,6 (q, CH₃, $J = 127,5$ Hz), 14,3 (q, CH₃, $J = 127,0$ Hz), 24,4 (q, CH₃, $J = 141,5$ Hz), 30,0 (d, CH, $J = 185,5$ Hz), 33,9 (d, CH, $J = 185,5$ Hz), 44,9 (s, Cq), 62,5 (t, CH₂, $J = 148,0$ Hz), 63,5 (t, CH₂, $J = 149,5$ Hz), 68,6 (d, CH, $J = 147,0$ Hz), 99,2 (s, CCl₃), 155,9 (C=O), 165,2 (C=O), 169,9 (C=O), 170,4 (C=O). Analyse pour C₁₄H₁₇Cl₃N₂O₆ calculé : C 40,45%, H 4,12%, N 6,74%, Cl 25,59%, trouvé : C 40,98%, H 4,30%, N 6,67%, Cl 25,58%

3-Phényl-6-éthoxycarbonyl-6-(2,2,2-trichloro-1-éthoxycarbonylaminoéthyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane-2,4-dione **8b** : Rdt = 40% ; P.F. = 165°C. IR : $\nu_{(\text{NH})} = 3392$ et 3358 cm⁻¹, $\nu_{(\text{C=O})} = 1725$ cm⁻¹. RMN ^1H (CDCl₃) : 1,25 (t, 3H, $^3J = 7,10$ Hz), 1,35 (t, 3H, $J = 7,10$ Hz), 3,05 (d, 1H, $J = 5,50$ Hz), 3,30 (d, 1H, $J = 5,50$ Hz), 4,00–4,40 (d + q + (ABX₃, q), 5H, $J_d = 10,45$ Hz, $J_q = 7,10$ Hz ($J_{\text{AB}} = 10,80$ Hz, $J_{\text{AX}} \approx J_{\text{BX}} = 7,10$ Hz, $J_q = 7,10$ Hz)), 6,15 (d, NH, $J = 10,45$ Hz), 7,20–7,50 (m, C₆H₅). RMN ^{13}C (CDCl₃) : 13,5 (q, CH₃, $J = 128,0$ Hz), 14,3 (q, CH₃, $J = 127,0$ Hz), 29,8 (d, CH, $J = 186,0$ Hz), 33,8 (d, CH, $J = 186,0$ Hz), 44,5 (s, Cq), 62,6 (t, CH₂, $J = 150,0$ Hz), 63,4 (t, CH₂, $J = 150,0$ Hz), 68,7 (d, CH, $J = 144,0$ Hz), 99,2 (s, CCl₃), 125,9 (d, 2CH, $J = 157,0$ Hz), 128,6 (d, CH, $J = 162,0$ Hz), 129,1 (d, 2CH, $J = 159,0$ Hz), 130,9 (s, Cq), 156,0 (s, Cq), 164,9 (s, Cq), 168,8 (s, Cq), 169,1 (s, Cq). Analyse pour C₁₉H₁₉Cl₃N₂O₆ calculé : C 47,75%, H 4,01%, N 5,86%, Cl 22,29%, trouvé : C 47,93%, H 3,92%, N 5,77%, Cl 22,37%.

Bibliographie

1. R. Moscheles. Chem. Ber. **24**, 1803 (1891).
2. F. Feist. Chem. Ber. **45**, 945 (1912).
3. H. Ulrich, B. Tucker et A.A.R. Sayigh. J. Org. Chem. **33**, 2887 (1968).
4. G.R. Krow, C. Johnson et M. Boyle. Tetrahedron Lett. 1978, (1971).
5. R. Consonni, P. Dalla Croce, R. Ferraccioli et C. La Rosa. J. Chem. Res. (S), 32 (1992).
6. A. Belaïssaoui, C. Morpain et B. Laude. Bull. Soc. Chim. Belg. **104**, 491 (1995).
7. P.W. Manley, R. Somanathan, D.L.R. Reeves et R.C. Stoor. J. Chem. Soc. Chem. Commun. 396 (1978).
8. A. Mustafa. J. Chem. Soc. 234 (1949).
9. G.D. Buckley. J. Chem. Soc. 1850 (1954).
10. J.M. Stewart, R.L. Clark et P.E. Pike. J. Chem. Eng. Data, **16**, 99 (1971).
11. P.K. Kadaba. Synthesis. 71 (1973).
12. F. Roelants et A. Bruylants. Tetrahedron, **34**, 2229 (1978).
13. K. Burger, J. Fehn et A. Gieren. Liebigs Ann. Chem. **757**, 9 (1972).
14. K. Burger, W. Thenn, J. Fehn, A. Gieren et P. Narayanan. Chem. Ber. **107**, 1526 (1974).
15. A.L. Logothetis. J. Org. Chem. **29**, 3049 (1964).
16. T.C. Callagher et R.C. Storr. Tetrahedron Lett. **22**, 2909 (1981).
17. M. Tichy. Adv. Org. Chem. **5**, 115 (1966).
18. N. Rodier, A. Belaïssaoui, C. Morpain et B. Laude. (a) Acta Crystallogr. Sect. C: Cryst. Struct. Commun. **C50**, 1171 (1994); (b) Acta Crystallogr. Sect. C: Cryst. Struct. Commun. **C50**, 1762 (1994).
19. O. Diels et C. Seib. Chem. Ber. **42**, 4062 (1909).