

STRUCTURE DU PRODUIT DE DÉCOMPOSITION THERMIQUE D'UNE OXADIAZOLINE-1,3,4 OBTENUE PAR ACTION DU DIAZO-2 PROPANE SUR L'AZODICARBOXYLATE DE MÉTHYLE

J.-C. BLOCH

Laboratoire Associé au C.N.R.S., Institut de Chimie, 1 rue Blaise Pascal, 67, Strasbourg

(Received in France 18 July 1968; Received in the UK for publication 10 September 1968)

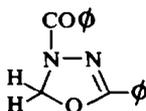
Résumé—La réaction du diazo-2 propane avec l'azodicarboxylate de méthyle conduit à l'oxadiazoline 1. Cette dernière est isomérisée par chauffage en le dérivé 5 et non pas en le dérivé de l'hydrazone 3 obtenu habituellement. Le dérivé dihydrogéné de 5 ainsi que le dérivé de l'hydrazone 3 ont été synthétisés. Un mécanisme est suggéré pour le nouveau type d'isomérisation thermique de l'oxadiazoline 1.

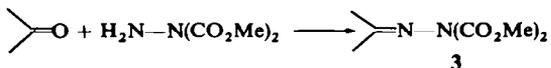
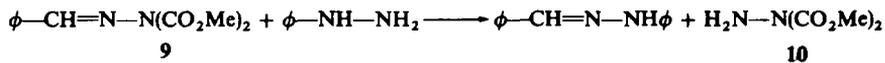
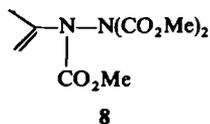
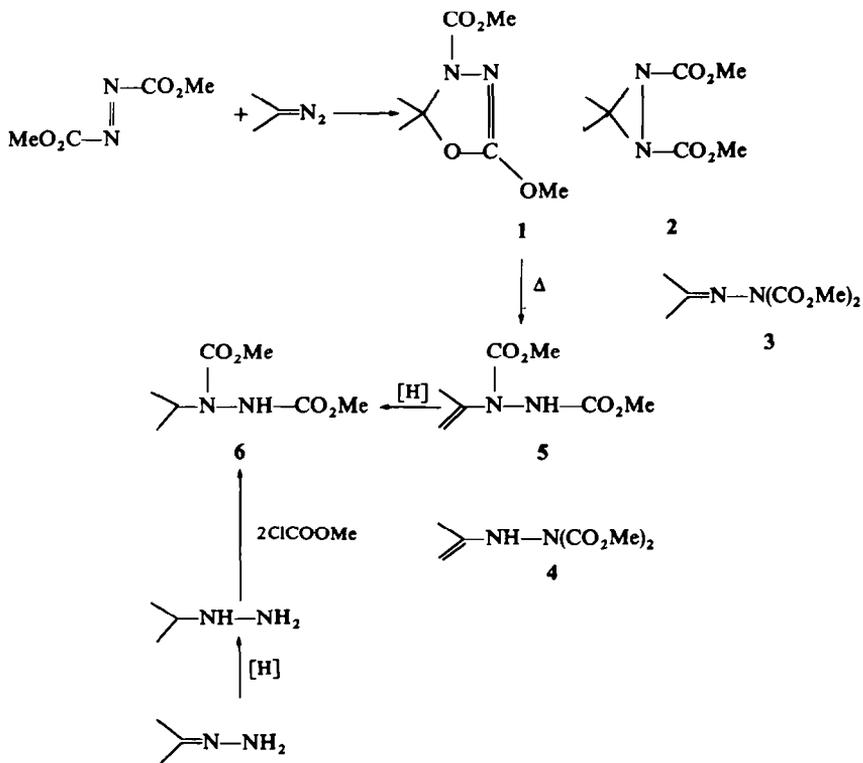
Abstract—The reaction of 2-diazopropane with azodicarboxylic acid dimethylester yields oxadiazoline 1. This last compound, by heating, does not give the hydrazone derivative usually obtained, but the compound 5. The dihydroderivative of 5 and the hydrazone derivative 3 have been synthesized. A mechanism for the new type of thermal isomerization of the oxadiazoline 1 is proposed.

LES réactions d'addition électrophile des composés azo α -carbonylés ou azo α,α' -dicarbonylés avec des dérivés diazoïques fournissent des produits différents suivant la nature des réactifs mis en jeu et suivant les conditions expérimentales.^{1,2}

Nous avons étudié la réaction de l'azodicarboxylate de méthyle en solution dans l'éther avec une solution de diazo-2 propane³ dans un mélange d'éther et d'éthylbenzène. Cette réaction s'effectue avec un dégagement d'azote. Après refroidissement de la solution, il se forme un produit cristallisé blanc, $F_K = 117^\circ$. Pour les raisons énoncées ci-dessous nous attribuons au précipité la structure de l'oxadiazoline 1. A côté de cette formule entrent en ligne de compte les structures de la diaziridine 2 et de l'hydrazone 3. Les travaux antérieurs résumés dans une revue (1) ont montré qu'on n'obtenait jamais de diaziridine. Ceci a été confirmé dans la suite.

Structure de l'oxadiazoline 1. Le produit cristallisé $F_K = 117^\circ$ a la composition $C_7H_{12}O_4N_2$ correspondant à la perte de deux atomes d'azote. Le spectre IR en pastille de KBr présente les vibrations de valence $\nu(C=O)$ à 1705 cm^{-1} et $\nu(C=N)$ à 1675 cm^{-1} .⁴ Le spectre UV dans le cyclohexane présente un maximum vers 214 nm ($\epsilon = 5700$). Enfin le spectre de RMN dans le deutériochloroforme présente deux pics à $\delta = 3.82$ et 3.98 (par rapport au TMS) correspondant chacun à un groupe méthoxyle. Les deux groupes méthyles donnent un seul signal à $\delta = 1.78$, de façon analogue au signal unique observé pour le méthylène du produit d'addition du diazométhane avec l'azobenzoyl⁵:





Par évaporation des eaux-mères, nous avons obtenu un produit que nous avons identifié à la dicarbométhoxy-1,2 hydrazine par comparaison de ses propriétés physiques (F, IR, RMN) avec celles d'un échantillon authentique obtenu par action du chloroformiate de méthyle sur l'hydrate d'hydrazine.⁶

Isomérisation thermique de l'oxadiazoline 1. Par analogie avec les travaux déjà signalés,⁴ on s'attend à ce que l'isomérisation thermique de l'oxadiazoline 1 conduise au dérivé 3 de l'hydrazone.

Par chauffage à 120° d'une quantité appréciable (6.0 g) de l'oxadiazoline 1 pendant 11 h (temps au bout duquel le spectre de RMN ne subit plus de modification), on isole un produit d'abord obtenu à l'état liquide, puis devenant très visqueux à température ordinaire et formant des cristaux à froid qu'il est possible de sublimer à température ordinaire sous un très bon vide. Le spectre de RMN nous a permis de formuler une première hypothèse de structure correspondant à 4. On observe en effet un groupe méthyle sur double liaison : $\delta = 2.0$ ($J \approx 1$ Hz),

Un signal pour les six atomes d'hydrogène des deux groupes carbométhoxyles : $\delta = 3.78$,

deux atomes d'hydrogène vinyliques : $\delta = 4.58$, d

($J = 1.5$ Hz) $\delta = 5.02$, s,

un signal élargi centré à $\delta = 7.13$ correspondant au groupe N—H.

Le spectre IR du produit indique la présence du groupe méthylène oléfinique :

$\text{CH}_2=\text{C} \langle$: 1650 et 908 cm^{-1} .

Si on effectue la réaction sur une quantité plus faible (< 1 g) un temps de chauffage de 3 h est suffisant, mais on obtient un liquide qui n'a pas pu être cristallisé et dont le spectre de RMN est pourtant identique au produit solide.

Par la suite l'examen des spectres de RMN du produit isomérisé dans des solvants différents et à des températures différentes nous a fait préférer la formule de structure 5 qui comporte un groupe carbométhoxyle sur chacun des atomes d'azote. Le tableau 1

TABLEAU 1

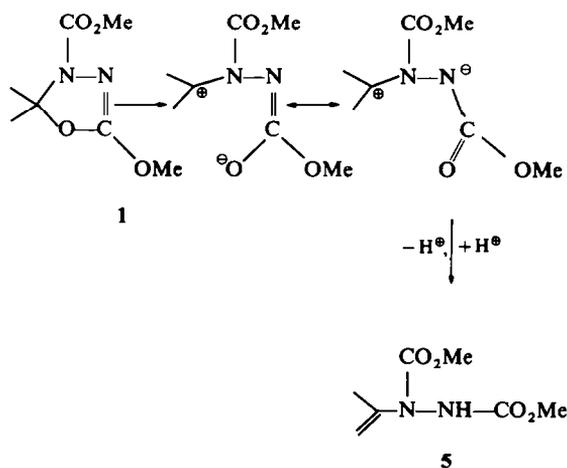
Solvant	Température	$\Delta\delta$
ϕ D ₆	38°	1 Hz
	61°	< 1 Hz
ϕ Me	38°	1.5 Hz
	100°	1.2 Hz
Py	38°	3.5 Hz
	90°	3 Hz

indique la différence exprimée en Hz entre les positions des signaux correspondant aux deux groupes carbométhoxyles. L'observation de deux signaux dans les trois solvants mentionnés à température ordinaire et à température plus élevée indique que les deux groupes carbométhoxyles sont chimiquement différents et permet de rejeter notre première hypothèse de structure 4.

Nous avons essayé de suivre la réaction d'isomérisation en solution dans l'*o*-dichloro-benzène en vue de détecter d'éventuels intermédiaires. La réaction d'isomérisation commence à 70°, elle est complète après un chauffage de 2 h. 15 mn à 70° suivi d'un chauffage de 90 mn à 80°. Le produit isomérisé est stable jusqu'à 150°. Aucun intermédiaire n'a pu être mis en évidence.

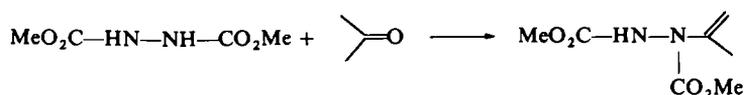
Lorsqu'on met en solution l'oxadiazoline **1** dans le chloroforme dans un tube de RMN, on constate l'apparition immédiate des signaux correspondant aux groupements carbométhoxyles du produit isomérisé. Après 270 h de repos à la température ordinaire en solution, il n'y a plus de trace de produit de départ. On observe en même temps comme réaction secondaire une hydrolyse du produit de départ en acétone et en dicarbométhoxy-1,2 hydrazine.

Nous suggérons le mécanisme suivant pour la formation de **5** à partir de **1** :



formation de la forme ouverte de l'oxadiazoline, élimination de la charge positive sur l'atome de carbone par perte d'un proton et protonation sur l'atome d'azote. Nous attribuons l'origine du cours différent de cette isomérisation par rapport à la transposition des oxadiazolines-1,3,4 déjà connue¹ à la faible stabilisation de la charge positive de l'atome de carbone par les substituants portés par cet atome de carbone. En effet les oxadiazolines-1,3,4 étudiées précédemment ne comportaient jamais d'atome de carbone porteur d'un atome d'hydrogène sur le carbone en 5; cet atome de carbone était substitué par des groupes phényles, ou par un groupe fluorényle ou encore par un atome d'hydrogène et un groupe ester.

Essai de synthèse du produit isomérisé 5 et synthèse du dérivé dihydrogéné 6 1ère Méthode.



Bien qu'il soit connu que les méthyl-cétones aliphatiques donnent des produits de condensation aldolique dans les conditions de formation d'une énamine,⁷ nous avons tout de même essayé de condenser la dicarbométhoxy-1,1' hydrazine avec l'acétone en présence d'oxyde de calcium⁸; mais sans succès.

2ème Méthode. La réduction, par l'hydrure de lithium et d'aluminium⁹ de l'isopropylidènehydrazine¹⁰ ne nous a pas permis d'isoler un produit défini. Nous avons eu recours à l'hydrogénation catalytique sous pression moyenne dans le méthanol en présence d'oxyde de platine, l'hydrogénation à pression ordinaire étant trop lente. Par distillation fractionnée, nous avons obtenu l'isopropylhydrazine déjà décrite.¹¹

Ensuite, nous avons fait réagir l'isopropylhydrazine en solution dans un mélange de pyridine et d'eau avec du chloroformiate de méthyle dans des proportions stoechiométriques. Le spectre de RMN du produit de la réaction après recristallisation montre la présence de deux groupes carbométhoxyles. Nous avons donc préféré effectuer la réaction en utilisant deux moles de chloroformiate de méthyle pour une mole d'isopropylhydrazine. Sur un plan purement formel, il pourrait y avoir une ambiguïté au sujet de la structure du produit dicarbométhoxylé qui pourrait être formulé suivant **6** ou bien suivant



de l'atome d'azote faisant partie de la fonction amine secondaire dans l'isopropylhydrazine est plus élevée que celle de l'atome d'azote correspondant à la fonction

amine primaire, il se formera d'abord le produit

$$\begin{array}{c} \text{>N-NH}_2 \\ | \\ \text{CO}_2\text{Me} \end{array}$$

donner que le produit **6** comportant un groupe carbométhoxyle sur chaque atome d'azote par action d'une deuxième molécule de chloroformiate de méthyle. Si l'inverse était vrai, il se formerait d'abord le produit



ait le même produit **6** dans la suite de la réaction, l'atome d'hydrogène de la fonction uréthane étant beaucoup plus difficile à substituer que l'atome d'hydrogène de la fonction amine. Il ne nous est pas possible de désigner l'intermédiaire réel parmi les deux possibles, car il est difficile d'évaluer l'influence de la différence de nucléophilie entre les deux atomes d'azote de l'isopropylhydrazine, et l'influence de l'encombrement stérique dû au groupe isopropyle.

Pour établir une corrélation entre le dérivé dicarbométhoxylé de l'isopropylhydrazine et le produit d'isomérisation thermique de l'oxadiazoline **5**, il suffisait d'hydrogéner ce dernier produit. Nous avons effectué cette réaction dans l'acétate d'éthyle en présence de palladium sur charbon et avons obtenu par recristallisations successives dans le mélange éther-n-hexane un produit dont le point de fusion était très proche de celui du produit préparé à partir de l'isopropylhydrazine. Une nouvelle recristallisation dans le même couple de solvants a provoqué une forte élévation du point de fusion. Nous pensons qu'il s'agit d'une variété allotropique de la forme

obtenue en premier lieu. Ceci est confirmé par l'identité des spectres de RMN et des spectres IR *en solution* du produit d'hydrogénation catalytique **6** du produit **5** obtenu par isomérisation thermique et du dérivé dicarbométhoxyle de l'isopropylhydrazine. Par contre les spectres IR *pris en pastille* de KBr présentent des différences appréciables.

Synthèse de la dicarbométhoxyhydrazone de l'acétone **3**

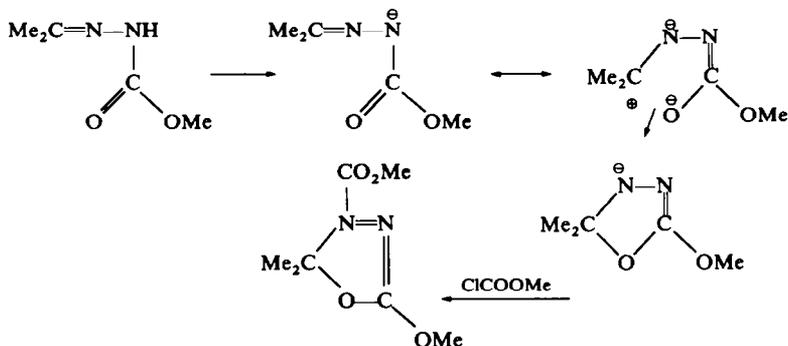
Nous avons effectué la synthèse de la dicarbométhoxyhydrazone de l'acétone **3** qui est le produit obtenu au cours du chauffage des oxadiazolines-1,3,4 préparées antérieurement ou même directement dans la réaction de dérivés diazo avec des composés azo.

1° *Méthode avec plusieurs variantes.* Nous avons tenté de réaliser le schéma de synthèse indiqué. La carbométhoxyhydrazine¹² obtenue par action du carbonate de méthyle sur l'hydrate d'hydrazine fournit avec l'acétone, l'hydrazone correspondante, c'est-à-dire la monocarbométhoxyhydrazone de l'acétone **7**. Pour l'introduction du deuxième groupe carbométhoxyle, il est bon de former l'anion sur l'atome d'azote comportant encore un atome d'hydrogène. Dans ce but, nous avons utilisé une suspension de potassium dans le xylène² et nous avons tenté de faire réagir l'anion avec du chloroformiate de méthyle. Nous avons obtenu une huile qui a été chromatographiée sur silice; en dehors des produits d'hydrolyse formés en quantité majeure au cours de la chromatographie, nous n'avons pu isoler qu'une très faible quantité d'un produit qui, d'après l'analyse, contient trois groupes carbométhoxyles. Son spectre de RMN est en accord avec la structure **8**. La formation de ce produit peut s'expliquer en se rappelant¹³ qu'on peut avoir aussi formation de l'anion ambident représenté qui peut également fixer un groupe carbométhoxyle sur l'atome d'azote n'appartenant pas à la fonction uréthane.



Dans un autre mode opératoire, nous avons utilisé comme base de l'hydrure de sodium et employé un fort excès de chloroformiate de méthyle. Par distillation sous vide, nous avons pu obtenir une fraction qui a cristallisé à froid et qui a pu être sublimée. D'après son analyse, son spectre IR et son spectre de RMN, il s'agit de la dicarbométhoxyhydrazone de l'acétone **3**.

Cette méthode de synthèse présente l'inconvénient majeur de ne pas être univoque. En effet, la carbométhoxylation de la monocarbométhoxyhydrazone de l'acétone pourrait très bien conduire à une oxadiazoline.¹⁴



Comme nous n'avons plus réussi à reproduire cette expérience, nous avons été amené à essayer une autre voie de synthèse. Nous avons ajouté du chloroformiate de méthyle à une solution d'hydrazone de l'acétone dans un mélange d'eau et de pyridine et nous avons isolé un produit identifié à la dicarbométhoxy-1,2 hydrazine. Nous sommes alors revenu à notre premier schéma de synthèse en lui apportant quelques modifications : nous ne formons plus dans un premier stade l'anion sur l'atome d'azote de la fonction uréthane de façon à éviter également la formation de l'anion concurrentiel. En ajoutant une fort excès de chloroformiate de méthyle (4 à 5 moles) à une solution de monocarbométhoxyhydrazone de l'acétone **7** dans un mélange de chloroforme et de pyridine (un léger excès de ce dernier réactif est utilisé pour neutraliser tout l'acide chlorhydrique formé dans la réaction), on obtient après isolement un produit brut contenant environ 90% du produit cherché, mais qui n'a pas pu être purifié ni par chromatographie sur florisil (hydrolyse de l'hydrazone), ni par distillation sous vide (décomposition du produit). Pour les essais de réduction de **3** (*vide infra*), nous avons utilisé ce produit brut.

2° *Méthode*. Comme la méthode précédente nous a fourni, suivant les variantes utilisées, soit le produit pur mais de façon non reproductible, soit le produit à l'état brut, nous avons entrepris une voie de synthèse plus longue dont les premières étapes sont la reproduction d'une préparation de la dicarbéthoxy-1,1 hydrazine.¹⁵ L'exécution de la première étape ayant nécessité une mise au point, nous la décrivons en détail.

Le traitement d'une solution de monocarbométhoxybenzalhydrazine¹⁶ par une suspension de potassium dans le toluène, suivi de l'addition de chloroformiate de méthyle, nous a permis d'obtenir la dicarbométhoxyhydrazone du benzaldéhyde **9** souillée avec du produit de départ. L'utilisation d'hydrure de sodium dans le benzène ou dans le diméthoxyéthane (DME) ne nous a pas permis d'améliorer le rendement. Le benzène constitue le solvant de choix pour la séparation des produits d'arrivée et de départ par recristallisation : le premier reste en solution alors que le second précipite à froid. L'hexamétopol ne peut servir de solvant dans cette réaction de carbométhoxylation, car il semble réagir avec le chloroformiate de méthyle. La même remarque est valable pour le DMSO qui réagit très violemment avec le chloroformiate de méthyle. Après avoir adopté la méthode utilisant l'hydrure de sodium dans le DME pour l'obtention de l'anion, nous avons modifié les conditions expérimentales en vue d'améliorer le rendement, qui était de l'ordre de 50%. Un chauffage à reflux pendant la formation de l'anion n'a pas conduit à un rendement plus élevé en produit dicarbométhoxylé. Par contre, l'utilisation d'un excès d'hydrure de sodium (au moins deux fois la quantité stoechiométrique) nous a permis d'obtenir le produit **9** à l'état pur.

Au cours de la deuxième étape, nous avons obtenu un liquide qui se solidifie après plusieurs jours de séjour au réfrigérateur. Le solide de $F = 32-34^\circ$ est considéré comme étant la dicarbométhoxy-1,1 hydrazine **10** d'après son analyse, son spectre de RMN et son spectre IR. Nous n'avons réussi à obtenir ni un picrate, ni un dérivé acétylé cristallisé de ce solide. Dans le dernier cas, l'examen du spectre de RMN montre qu'il s'agit du dérivé monoacétylé.

La réaction du produit **10** avec l'acétone est quantitative à température ambiante en présence d'une quantité catalytique d'acide acétique. Le produit isolé est sublimé et est identique (F, IR, RMN) au produit obtenu une fois par la méthode utilisant

l'hydrure de sodium et le chloroformiate de méthyle. Cette identité lève l'ambiguïté que pouvait présenter la voie de synthèse utilisée en premier lieu.

Essais de synthèse du dérivé dihydrogéné du produit correspondant à notre première hypothèse de structure 4 pour le produit d'isomérisation thermique de l'oxadiazoline 1. La synthèse précédente nous a fourni un produit qui peut-être considéré comme le précurseur immédiat du dérivé dihydrogéné du produit d'isomérisation thermique de 1 (première hypothèse de structure 4). En effet, il suffit d'accomplir une réaction de réduction pour aboutir à cette structure. Aucune des méthodes utilisées—hydrogénation catalytique sous pression moyenne¹⁷ et sous forte pression, réductions par le borohydrure de sodium,¹⁸ par l'amalgame de sodium¹⁹, par l'amalgame d'aluminium²⁰ ne nous a permis d'effectuer ce passage. La réduction par l'amalgame de sodium fournit un produit qui n'a pas pu être caractérisé.

Des travaux sont en cours pour établir la généralité du nouveau type d'isomérisation thermique des oxadiazolines-1,3,4.

PARTIE EXPERIMENTALE

Indications générales relatives aux spectres. Les spectres IR ont été mesurés en solution dans le chloroforme ou le plus souvent à l'état solide en pastille de bromure de potassium, avec un spectrophotomètre Beckmann IR-8 ou IR-10.

Les spectres UV ont été déterminés avec un spectrophotomètre enregistreur Beckmann DK-2 dans les solvants indiqués.

Les spectres de RMN ont été mesurés avec un appareil Varian A-60, à 60 mégacycles, dans le deutério chloroforme. Les déplacements chimiques sont évalués en unités δ par rapport au signal du tétraméthylsilane pris comme zéro de référence.

Un spectre de masse a été pris avec un appareil Thomson Houston type THN 208.

Indications diverses. Les microanalyses ont été effectuées par le Service Central de Microanalyse du CNRS, Division de Strasbourg.

Les points de fusion ont été pris au microscope à platine chauffante de Reichert, à l'exception de ceux marqués (Kof.), pris au banc chauffant de Kofler.

Par "traitement habituel" nous entendons: dilution du mélange réactionnel avec de l'eau, relargage avec du ClNa si le produit est soluble dans l'eau, extractions à l'éther ou au chloroforme, lavage des extraits réunis à l'eau, puis avec une solution saturée de ClNa, séchage de la solution organique sur du SO₄Na₂ anhydre et évaporation du solvant.

Préparation de l'oxadiazoline 1. A une solution de 9.0 g d'azodicarboxylate de méthyle dans 50 ml d'éther refroidie de temps en temps dans un bain de MeOH-carboglace, on ajoute en agitant magnétiquement 50 ml de la solution de diazopropane (quantité nécessaire pour obtenir la décoloration). On laisse la solution au réfrigérateur pendant 12 h, filtre sur verre fritté et sèche le précipité sous le vide de la trompe à eau, puis d'une pompe à huile. On arrive à 8,82 g de produit cristallisé blanc. $F_R = 117^\circ$. (C₇H₁₂N₂O₄ (188,18) Calc.: C, 44,68, H, 6,43, N, 14,88. Tr.: C, 44,5, H, 6,45, N, 15,0%); IR (KBr sur IR 10): ν (C=O): 1705 cm⁻¹; ν (C=N): 1675 cm⁻¹; UV (CH): $\lambda_{max} = 213.5$ nm; $\epsilon = 5.700$; RMN (CDCl₃): 2 Me: $\delta = 1.78$, s; O Me: $\delta = 3.82$, s; O Me: $\delta = 3.98$, s.

On concentre les eaux-mères sous vide à température ordinaire à l'aide d'un évaporateur rotatif jusqu'à un volume d'environ 15 ml et on laisse la solution au réfrigérateur pendant la nuit. Le précipité formé est filtré sur verre fritté et séché sous vide. On arrive à 723 mg de produit qui est recristallisé dans le système MeOH-Et₂O $F_R = 130^\circ$ (Litt. F = 131^o). Il s'agit de la N,N'-dicarbométhoxyhydrazine. IR (KBr sur IR 10): 3315, 1770, 1730 à 1750, 1560 et 1270 cm⁻¹; RMN (CDCl₃): 2 Me: $\delta = 3.80$, s; 2 NH: $\delta = 7.21$ pic large.

Isomérisation thermique de l'oxadiazoline 1 en N-carbométhoxy, N-isopropényl, N-carbométhoxyhydrazine 5. Un erlenmeyer de 25 ml contenant 6.0 g de l'oxadiazoline 1 est chauffé dans un bain d'huile à 120° pendant 11 h. Après refroidissement à température ordinaire, on obtient un produit liquide très visqueux qui cristallise au frigidaire. On sublime le produit sous un vide de 5 × 10⁻³ mm de Hg. $F_R 21-22^\circ$. (C₇H₁₂N₂O₄ (188-18) Calc.: C, 44.68; H, 6.43; N, 14.88. Tr.: C, 44.6; H, 6.45; N, 15.2%); IR (CHCl₃): ν (N—H): 3400 cm⁻¹, ν (C=O): 1730 cm⁻¹, ν C=CH₂: 1650, 908 cm⁻¹; RMN (CDCl₃): Me sur double

liaison $\delta = 2.0$, $d(J \approx 1 \text{ Hz})$, $2 \text{ CO}_2\text{Me}$, $\delta = 3.78$, s; 2 H vinyliques, $\delta = 4.78$, $d(J \approx 1.5 \text{ Hz})$; $\delta = 5.02$, s; NH , $\delta = 7.13$.

Essai de synthèse de la N-carbométhoxy, N-isopropényl, N'-carbométhoxyhydrazine 5. Dans un ballon de 10 ml, on introduit 2.96 g de N,N'-dicarbométhoxyhydrazine, 3.36 g de CaO et 1.50 ml d'acétone et on chauffe à reflux pendant 28 h. Après refroidissement, on filtre le précipité sur verre fritté et le lave avec du MeOH. Par évaporation du filtrat, on obtient un produit qui a été identifié au produit de départ.

Réduction de l'isopropylidènehydrazine en isopropylhydrazine. Dans le recipient de l'appareil de Parr, on introduit une solution de 3.0 g d'isopropylidènehydrazine dans 40 ml de MeOH absolu et 350 mg de PtO_2 . On hydrogène sous une pression de 3 kg/cm^2 pendant 48 h. Après arrêt de l'hydrogénation, on filtre le catalyseur et distille le filtrat à l'aide d'une colonne Vigreux à pression ordinaire.

On recueille les fractions suivantes: 1° fraction: Eb = 65° : MeOH; 2° fraction: Eb = $95\text{--}104^\circ$; 140 mg; 3° fraction: Eb = $104\text{--}106^\circ$: 1.76 g (Litt.: Eb_{750 mm} = $106\text{--}107^\circ$).¹¹

Synthèse de la N-carbométhoxy, N-isopropyl, N'-carbométhoxyhydrazine 6. Une solution de 472 mg d'isopropylhydrazine dans un mélange de 2.1 ml de Py et de 8.5 ml d'eau est refroidie dans un bain de glace. On ajoute goutte à goutte, en agitant magnétiquement, 1.0 ml de ClCOOMe. On laisse pendant 20 h, ajoute de l'eau; on extrait à l'éther et obtient après le traitement habituel 357 mg de produit qui est recristallisé dans le système éther-n-hexane, F_R $95.5\text{--}96.5^\circ$. ($\text{C}_7\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_4$ (190.20) Calc.: C, 44.20; H, 7.42; N, 14.73. Tr.: C, 44.1; H, 7.35; N, 14.8%; IR (CHCl_3): $\nu(\text{C}=\text{O})$: 1750, 1705 cm^{-1} , $\nu(\text{NH})$: 3350, 3250 cm^{-1} ; IR (KBr): $\nu(\text{C}=\text{O})$: bande large de 1690 à 1720 cm^{-1} , $\nu(\text{NH})$: 3260 cm^{-1} ; autres bandes à 695, 737, 760, 786, 833, 880, 964, 1044, 1100, 1195, 1240, 1288, 1332, 1367, 1402, 1450 et 1510 cm^{-1} , RMN (CDCl_3): Me_2CH $\delta = 1.12$ d ($J = 7 \text{ Hz}$), $2 \text{ CO}_2\text{Me}$ $\delta = 3.72$ s élargi, NH $\delta = 6.70$.

Hydrogénation catalytique de la N-carbométhoxy, N-isopropényl, N'-carbométhoxyhydrazine 5. Dans un ballon de 100 ml, on introduit 737 mg du produit 5 en solution dans 20 ml d'acétate d'éthyle et 300 mg de Pd/C et on hydrogène sous pression ordinaire. Au bout de 15 mn le volume d'hydrogène théorique est absorbé. On filtre la solution, évapore le filtrat et arrive à 738 mg. 3 recristallisations éther-n-hexane F_R $92\text{--}93.5^\circ$; 4° recristallisation éther-n-hexane F_R $173\text{--}174^\circ$, IR (KBr): $\nu(\text{C}=\text{O})$: 1740, 1695 cm^{-1} , $\nu(\text{NH})$: 3300 cm^{-1} . Les autres bandes présentes: 732, 763, 790, 1048, 1093, 1158, 1215, 1245, 1270, 1330, 1358, 1377, 1450, 1495 cm^{-1} . Spectre de masse: M = 190. Il présente des pics à 175 (rupture α , perte d'un Me), à 131 (perte de CO_2Me), 116 (perte de NHCO_2Me).

Carbométhoxyhydrazine. Elle a été préparée suivant.¹² IR 41 (CHCl_3): $\nu(\text{C}=\text{O})$: 1720 cm^{-1} ; $\nu(\text{N—H})$: 3420 et 3310 cm^{-1} ; RMN (CDCl_3): CO_2Me : $\delta = 3.75$.

Monocarbométhoxyhydrazone de l'acétone 7. Dans un erlenmeyer de 25 ml contenant 5.0 g de carbométhoxyhydrazine, on ajoute 8.2 ml d'acétone et laisse reposer la solution pendant 1 h. On évapore la solution sous vide et sèche le produit sous le vide d'une pompe à huile. On arrive à 7.16 g qu'on recristallise dans le système MeOH-hexane, $F_R = 90\text{--}92^\circ$. ($\text{C}_5\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2$ (130.15) Calc.: C, 46.14; H, 7.75; N, 21.53. Tr.: C, 46.0; H, 7.8; N, 21.3%; IR (CHCl_3): $\nu(\text{C}=\text{O})$: 1740, 1770 cm^{-1} ; $\nu(\text{NH})$: 3420 cm^{-1} ; UV (MeOH) $\lambda_{\text{max}} = 220 \text{ nm}$, $\epsilon = 10,800$; RMN (CDCl_3) $\text{Me}_2\text{C}=\text{O}$: $\delta = 1.85$ et 2.05 s, CO_2Me : $\delta = 3.84$ s, NH : $\delta = 7.90$ signal large.

Synthèse de la dicarbométhoxyhydrazone de l'acétone 3

1° Variante fournissant la N,N'-dicarbométhoxy, N'-carbométhoxy, N'-isopropénylhydrazine 8.

Un ballon à 3 cols muni d'un réfrigérant à reflux et d'un agitateur KPG contient une solution de 1.3 g de monocarbométhoxyhydrazine de l'acétone dans 75 ml de xylène anhydre. On met le montage sous azote et ajoute en petites quantités 390 mg de K en chauffant vers 50 à 60° . Après l'addition complète du K, on chauffe à reflux pendant 1 h et obtient une masse gélatineuse. Lorsque le mélange réactionnel est revenu à température ordinaire, on lui ajoute une solution de 1.96 ml de ClOOMe dans 2 ml de xylène. Le mélange devient fluide. On maintient encore l'agitation pendant 14 h. Puis on filtre le liquide sur verre fritté, lave le précipité de ClK avec du benzène et évapore le filtrat sous vide à l'aide de l'évaporateur rotatif. On arrive à 1.48 g d'huile qui est chromatographiée sur 70 g de silice. A côté de produits d'hydrolyse des hydrazones, on obtient 92 mg du produit 8, $F_R = 65\text{--}67^\circ$. ($\text{C}_9\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_6$ (246.22) Calc.: C, 43.90; H, 5.73; N, 11.38. Tr.: C, 43.7; H, 5.7; N, 11.5%; IR (KBr): 1800, 1720 à 1730 cm^{-1} , 1650, 900 cm^{-1} ; RMN (CDCl_3): Me sur double liaison: $\delta = 2.04$ d ($J = 1 \text{ Hz}$). CO_2Me : $\delta = 3.76$ s, $2\text{CO}_2\text{Me}$: $\delta = 3.86$ s, 2 H vinyliques: $\delta = 4.66$, $\delta = 4.84$.

2° Variante donnant le produit 3 de façon non reproductible. Un ballon de 100 ml à deux cols contient 2.50 g de suspension de HNa à 50% dans 30 ml de DME anhydre et est muni de deux ampoules à tubulure latérale. Après avoir mis l'ensemble sous azote, on ajoute goutte à goutte une solution de 5.0 g de mono-

carbométhoxyhydrazone de l'acétone dans 25 ml de DME en agitant magnétiquement. Le mélange réactionnel s'épaissit. On ajoute par la deuxième ampoule une solution de 9-12 ml de ClCOOMe dans 15 ml de DME. La solution devient plus fluide. On maintient encore l'agitation pendant 2 h, filtre le mélange sur verre fritté n° 2 et évapore le filtrat sous le vide de la trompe à eau. Le résidu est distillé dans un ballon de 10 ml muni d'une tête de colonne. On obtient 3 fractions dans les conditions suivantes: 1° fraction: 2-18 g, Eb = 104-108°, p = 0-05 à 0-04 mm Hg. Cette fraction cristallise au réfrigérateur et est sublimée deux fois de suite sous un vide de 10^{-3} mm de Hg. Il s'agit du produit 3, $F_R = 58-5-61-5^\circ$. ($C_7H_{12}N_2O_4$ (188-18) Calc.: C, 44-68; H, 6-43; N, 14-88. Tr.: C, 44-3; H, 6-6; N, 15-0%; IR (KBr): $\nu(C=O)$: 1782 cm^{-1} , $\nu(C=N)$: 1643 cm^{-1} ; RMN ($CDCl_3$): 2 Me sur double liaison: $\delta = 1-88$, $\delta = 2-20$; CO_2Me : $\delta = 3-85$. 2° fraction: 512 mg Eb = 110-117°, p = 0-09 mm Hg; 3° fraction: 1-40 g Eb = 135-140°, p = 0-2 mm Hg.

3° Variante donnant le produit 3 avec une pureté de l'ordre de 90%. Un erlenmeyer rodé de 250 ml contenant une solution de 5-0 g de monocarbométhoxyhydrazone de l'acétone dans un mélange de 35 ml de $CHCl_3$ et de 16-9 ml de Py anhydre est refroidi dans un bain de glace. On ajoute goutte à goutte à l'aide d'une ampoule à tubulure latérale une solution de 15-25 ml de ClCOOMe dans 50 ml de $CHCl_3$ en agitant magnétiquement (durée de l'addition: 4 h et 45 mn). On maintient l'agitation encore pendant 2 h et traite de la façon habituelle. On obtient 8-48 g de liquide jaune dont le spectre de RMN indique la présence d'une faible quantité de produit de départ à côté des signaux du produit 3.

Carbométhoxybenzalhydrazine. Elle a été préparée suivant; $^{16}F_R = 150^\circ$ (Litt. F = 146°¹⁶); IR ($CHCl_3$): $\nu(NH)$: 3325 cm^{-1} , $\nu(C=O)$: 1710 à 1740 cm^{-1} ; UV (MeOH): épaulement pour $\lambda = 296$ nm, $\epsilon = 10,000$, $\lambda_{max} = 277$ nm, $\epsilon = 22,000$, épaulement pour $\lambda = 220$ nm, $\epsilon = 13,000$, $\lambda_{max} = 215-5$ nm, $\epsilon = 17,600$, $\lambda_{max} = 210-5$ nm, $\epsilon = 17,000$; RMN ($CDCl_3$): CO_2Me : $\delta = 3-87$ s, $CH=$: $\delta = 7-95$ s, NH : $\delta = 8-80$ pic large.

Dicarbométhoxybenzalhydrazine 9. Un ballon de 500 ml à 3 cols muni d'un agitateur KPG, d'une ampoule à tubulure latérale et d'un tube à silicagel contient une solution de 15-0 g de monocarbométhoxybenzalhydrazine dans 300 ml de DME anhydre. Après avoir fait plusieurs fois le vide dans le ballon et remis chaque fois l'ensemble de l'appareil sous azote, on fait passer un courant d'azote et ajoute à la pipette une suspension de 9-0 g de HNa à 50% dans 20 ml de DME. Après 30 mn d'agitation, on ajoute une solution de 26-5 ml de ClCOOMe en solution dans 33-5 ml de DME goutte à goutte pendant 20 mn et on maintient encore l'agitation pendant 2 h. On filtre le mélange réactionnel sur un verre fitté n° 3, évapore la solution à température ordinaire sous vide à l'aide de l'évaporateur rotatif et obtient 19-75 g; $F_R = 94-95^\circ$ (EtOH) ($C_{11}H_{12}N_2O_4$ (236-22) Calc.: C, 55-93; H, 5-12; N, 11-86. Tr.: C, 56-1; H, 5-3; N, 11-9%); IR ($CHCl_3$ sur IR 10): 1760, 1795 cm^{-1} ; UV (MeOH): épaulement à $\lambda = 276$ nm, $\epsilon = 9,600$, $\lambda_{max} = 251-5$ nm, $\epsilon = 14,200$; RMN ($CDCl_3$): 2 CO_2Me : $\delta = 3-93$ s, $CH=$: $\delta = 8-93$ s.

N,N-Dicarbométhoxyhydrazine 10. 19-75 g de dicarbométhoxybenzalhydrazine sont dissous dans un mélange de 113 ml d'éthanol et de 85 ml d'eau dans un erlenmeyer rodé de 250 ml. On ajoute 9-05 g de phénylhydrazine et chauffe à reflux au bain-marie pendant 30 mn. Après refroidissement au réfrigérateur, on filtre le précipité de benzalphénylhydrazine (16-15 g après séchage sous vide) sur Büchner et distille le filtrat dans un ballon de 250 ml muni d'une tête de colonne. On recueille de l'eau et de l'alcool sous un vide allant de 120 mm à 15 mm. Puis on transfère le résidu dans un ballon de 25 ml et distille sous le vide d'une pompe à huile (0-9 mm Hg). On recueille les fractions suivantes: 1° fraction: Eb = 86-92° 0-52 g; 2° fraction: Eb = 93-95°, 7-72 g d'huile jaune qui cristallise après plusieurs jours de séjour au réfrigérateur. Il s'agit de la N,N-dicarbométhoxyhydrazine 10, $F_R = 32-34^\circ$. ($C_4H_8N_2O_4$ (148-12) Calc.: C, 32-43; H, 5-44; N, 18-91. Tr.: C, 32-65; H, 5-3; N, 19-1%). IR ($CHCl_3$): 3320, 3420, 3500, 3640, 1620 cm^{-1} ; 1720 à 1755 cm^{-1} ; RMN ($CDCl_3$): 2 CO_2Me : $\delta = 3-85$ s, NH_2 : $\delta = 4-46$ signal élargi.

Réaction de l'acétone avec la N,N-dicarbométhoxyhydrazine 10. On ajoute 3 gouttes d'acide acétique (99-100% Merck) à une solution de 959 mg de N,N-dicarbométhoxyhydrazine dans 5 ml d'acétone Merck et laisse reposer pendant 25 h à température ordinaire. Après extraction au chloroforme et traitement habituel on obtient 1-05 g de produit 3 qui cristallise au réfrigérateur et est sublimé deux fois de suite sous un vide de 10^{-3} mm, $F_R = 59-61-5^\circ$.

Réaction de l'anhydride acétique avec la N,N-dicarbométhoxyhydrazine 10. Dans un erlenmeyer de 10 ml contenant 500 mg de N,N-dicarbométhoxyhydrazine, on ajoute 1-38 g d'anhydride acétique et laisse reposer à température ordinaire pendant 28 h. Après addition d'eau, extraction au chloroforme et traitement habituel on arrive à 376 mg d'huile qui est le dérivé monoacétylé ($(MeO_2C)_2N-NH-COCH_3$); RMN ($CDCl_3$): $COCH_3$: $\delta = 2-06$ s; NH : $\delta = 2-56$ signal élargi; 2 CO_2Me : $\delta = 3-81$ s.

Remerciements—L'auteur remercie le Professeur G. Ourisson et le Dr. M. Franck-Neumann pour des discussions, le Dr. G. Teller pour la mesure d'un spectre de masse.

BIBLIOGRAPHIE

- ¹ E. Fahr et H. Lind, *Angew. Chem.* **78**, 376 (1966).
- ² E. Fahr et F. Scheckenbach, *Ann. Chem.* **655**, 86 (1962).
- ³ H. Staudinger et A. Gaule, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **49**, 1897 (1916).
- ⁴ E. Fahr, K. Döppert et F. Scheckenbach, *Ann. Chem.*, **696**, 136 (1966).
- ⁵ R. Breslow, C. Yaroslavsky et S. Yaroslavsky, *Chem. & Ind.* 1961 (1961).
- ⁶ O. Diels et M. Paquin, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **46**, 2007 (1913).
- ⁷ J. Szmuszkowicz, *Advances in Organic Chemistry* t. 4, p. 11. Interscience, N.Y. (1963).
- ⁸ C. Mannich et H. Davidsen, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **69**, 2106 (1936).
- ⁹ R. Renaud et L. C. Leitch, *Canad. J. Chem.* **32**, 545 (1954).
- ¹⁰ T. Curtius et K. Thun, *J. Prakt. Chem.* **44**, 161 (1891).
- ¹¹ H. L. Lochte, W. A. Noyes et J. R. Bailey, *J. Am. Chem. Soc.* **44**, 2556 (1922).
- ¹² O. Diels, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **47**, 2183 (1914).
- ¹³ G. Wittig et H. Reiff, *Angew. Chem.* **80**, 8 (1968).
- ¹⁴ K. Königsdorfer, Dissertation, Université de Würzburg (1965).
- ¹⁵ O. Diels et E. Borgwardt, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **53**, 150 (1920).
- ¹⁶ O. Diels et P. Fritzsche, *Ibid.* **44**, 3024 (1912).
- ¹⁷ M. C. Chaco, P. R. Stapp, J. A. Ross et N. Rabjohn, *J. Org. Chem.* **27**, 3371 (1962).
- ¹⁸ C. H. Yates et L. M. Thomson, *Brevet Anglais* n° 921 322; *Chem. Abstr.* **60**, 4064 (1964).
- ¹⁹ A. Wohl et C. Oesterlin, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **33**, 2736 (1900).
- ²⁰ T. Takeshima, M. Muraoka, H. Asaba et M. Yokoyama, *Bull. Chem. Soc. Japan* **41**, 506 (1968).