

## Quaternarisation de diméthyl-5,6 pyrazolidino[4,3-d]isoxazolines-2

J. P. Gibert, R. Jacquier et C. Petrus

Laboratoire de synthèse et d'étude physicochimique d'hétérocycles azotés.  
U.S.T.L. - Place E. Bataillon, 34060 Montpellier-Cédex, FRANCE

Reçu le 11 février 1976

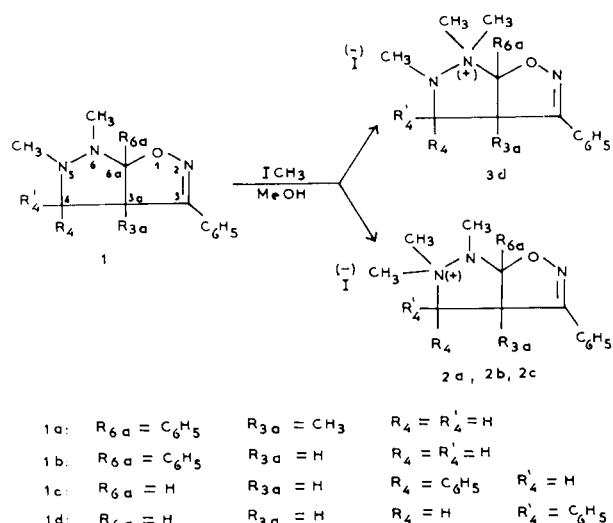
La détermination du site de quaternarisation de molécules bicycliques contenant 2 atomes d'azote  $sp^3$  vicinaux dans un cycle et un azote  $sp^2$  dans l'autre est réalisée par des études spectrales et par dégradation des iodométhylates obtenus. La quaternarisation qui se fait sur un des 2 azotes  $sp^3$  est contrôlée par les effets stériques.

*J. Heterocyclic Chem.*, 13, 1173 (1976).

Dans un travail précédent (1,2), nous avons montré que l'action de l'oxyde de benzonitrile sur les pyrazolines-3 conduit à des diméthyl-5,6 pyrazolidino[4,3-d]isoxazolines-2, **1** dont nous avons précisé la structure. Nous étudions ici la quaternarisation de ces composés.

Une mise au point sur les nombreux travaux de quaternarisation des hétérocycles est donnée par Duffin (3). Notre travail constitue un exemple de détermination du site de quaternarisation de molécules bicycliques contenant 2 atomes d'azote  $sp^3$  vicinaux dans un cycle et un azote  $sp^2$  dans l'autre.

La méthylation des dérivés **1** est réalisée par l'iode de méthyle dans le méthanol. Nous avons en général observé la quaternarisation sur l'azote en 5 et dans un cas particulier sur l'azote en 6.

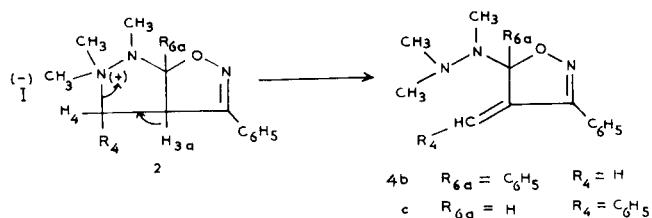


Le site de quaternarisation est déterminé par dégradation des iodométhylates **2** et **3** en milieu basique. Une étude RMN des dérivés **2** et **3** confirme ces résultats.

1 - Dégradation des iodométhylates **2** et **3**

Elle est réalisée à température ambiante en traitant les iodométhylates **2** et **3** dissous dans le méthanol par une solution de soude. La dégradation de **2a** disubstitué à la jontion de cycle a échoué, vu l'absence d'hydrogène en position 3a. A partir de **2b** et **2c**, nous obtenons les isoxazolines-2 correspondantes **4b** et **4c** montrant bien la quaternarisation de l'azote en 5 suivie d'une  $\beta$  élimination.

Pour **4c**, le groupement benzylidène en **4** est mis en

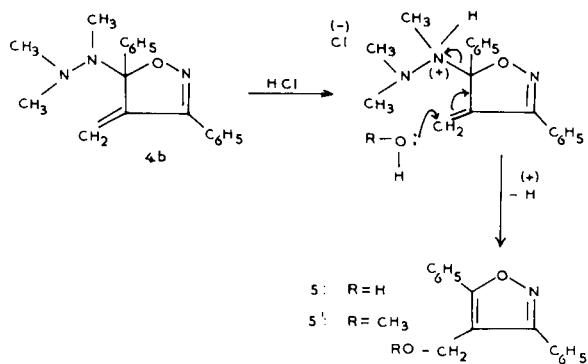


évidence en RMN par le couplage allylique de 2,5 Hz entre le proton en 5 de l'isoxazoline et  $H_4$  du groupement benzylidène. Il n'est pas possible d'attribuer à **4c** la configuration E ou Z. La constante de couplage dépend de l'angle du proton  $H_5$  avec le plan de la molécule, qui est le même pour les dérivés E et Z (4).

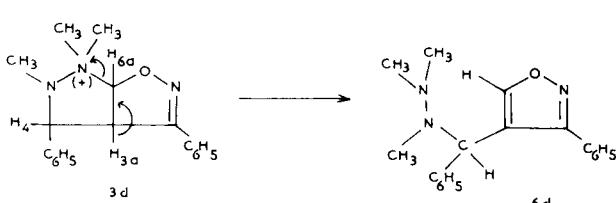
En IR, nous notons la bande  $\nu$  C=N à  $1600\text{ cm}^{-1}$  et à  $1635\text{ cm}^{-1}$  une bande faible qui peut être attribuée au groupement benzylidène.

Le spectre RMN de **4b** montre la présence de deux hydrogènes à 5,18 et 5,37 ppm avec  $J_{\text{gem}} = 0$  qui ne

peuvent être attribués qu'au groupement méthylidène de **4b**. La structure de **4b** est confirmée par voie chimique. Ce composé traité dans l'eau ou le méthanol par l'acide chlorhydrique 12N à reflux, conduit suivant le solvant au diphenyl-3,5 hydroxy (ou méthoxy) méthylène-4 isoxazole **5** ou **5'**. La formation de **5** et **5'** s'explique par l'attaque du solvant (eau, méthanol) sur le dérivé **4b** protoné dans une sorte de transposition allylique.



Une quaternarisation de l'azote en 6 conduit à des hydrazinoalkyl-4 isoxazoles. A partir de **3d**, nous obtenons un hydrazino-isoxazole **6d** correspondant à la rupture de la liaison C<sub>6a</sub>-N<sub>6</sub> lié à la présence de l'azote quaternarisé en 6. En effet on note en RMN pour **6d** un singulet à 8,44 ppm caractéristique du proton en H<sub>5</sub> d'un dérivé isoxazolique.



## 2- Etude RMN des dérivés **2** et **3**

Afin de les comparer, nous donnons respectivement dans le tableau I les spectres RMN des pyrazolidino[4,3-d]-isoxazolines-2 et ceux des iodométhylates correspondants.

Le spectre RMN de l'iosométhylate **2a**, disubstitué en jonction de cycle, présente un système AX pour les hydrogènes en 4, très déblindés par rapport aux protons en 4 du dérivé **1a**. Pour les composés **1b** et **2b** substitués en position 6a, les protons H<sub>3a</sub>, H<sub>4</sub> et H'<sub>4</sub> apparaissent pour **1b** sous forme d'un système ABX et pour **2b** sous forme d'un massif centré à 4,94 ppm assimilable à un système ABC. Les protons en 4 subissent un déblindage beaucoup plus marqué que le proton en 3a. Si l'on compare les spectres de **1c** et de **2c**, on observe un fort déblindage de 1,80 ppm pour le proton en 4 tandis que les déblindages respectifs de H<sub>6a</sub> et H<sub>3a</sub> sont de 1,30 ppm et de 1,15 ppm.

Le fort déblindage des protons en 4 aurait pu s'expliquer dans ce cas là par la proximité de l'azote quaternarisé en 5.

Mais un résultat contradictoire est note dans l'examen des spectres de **1d** et **3d**: l'hydrogène en 6a le plus proche de l'azote quaternarisé en 6 est moins déblindé que les protons en 3a et 4 contrairement à ce qui était attendu.

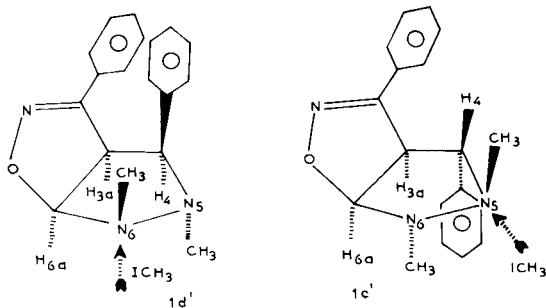
## 3 - Interprétation des résultats

La quaternarisation sur l'azote en 5 des dérivés **1a** et **1b** possédant un groupement phényle en 6a s'explique par la gêne stérique de ce substituant qui défavorise l'approche de ICH<sub>3</sub> sur l'azote en 6.

Nous allons discuter le cas de quaternarisation des isomères **1c** et **1d** non substitués à la jonction de cycles, en considérant la stéréochimie des deux molécules.

Il a été montré que les *N,N'*-diméthylpyrazolidines disubstituées en 3 et 5 cis et trans et trisubstituées en 3, 4 et 5 ont une stéréochimie telle qu'il y ait le moins d'interaction possible entre les groupes vicinaux; donc une alternance des substituants qui favorise nettement un invertomère cis (**5**). En appliquant cette règle d'alternance, l'invertomère **1d'** est préférentiel et, si l'attaque sur l'azote en 5 est générée stériquement, l'attaque sur l'azote en 6 est favorisée.

Cette même règle donne pour **1c** l'invertomère privilégié **1c'**. L'approche par ICH<sub>3</sub> de l'azote en 6 a l'intérieur du dièdre formé par les deux cycles est défavorisée par rapport à l'approche de l'azote en 5 malgré la présence du groupement phényle en 4.



En conclusion, nous montrons que le site de quaternarisation est, comme attendu, un des deux azotes sp<sup>3</sup>, la quaternarisation étant contrôlée par les effets stériques.

## PARTIE EXPERIMENTALE

Les points de fusion non corrigés ont été pris en capillaire.

Les analyses ont été déterminées par le laboratoire central de microanalyse du CNRS.

Les spectres RMN ont été déterminés soit au moyen d'un appareil Varian modèle T 60, soit dans le laboratoire de résonance magnétique nucléaire de l'Université II au moyen d'un appareil Varian modèle HA 100, sur des solutions dans le deutériochloroforme ou le DMSO-d<sub>6</sub> et par rapport au tétraméthylsilane comme référence interne. Les déplacements chimiques sont exprimés en ppm.

Les diméthyl-5,6 pyrazolino[4,3-d]isoxazolines-2 **1** sont préparées suivant les méthodes déjà décrites (1,2).

Tableau I

	R <sub>6a</sub>	R <sub>3a</sub>	R' <sub>4</sub>	R <sub>4</sub>	N-CH <sub>3</sub>	<sup>+</sup> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	R <sub>6a</sub>	R <sub>3a</sub>	R' <sub>4</sub>	R <sub>4</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	Réf.	
1a	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	2,50 2,50		7,50 (m)	0,95		2,46 3,67		7,50 (m)	(1)
									J <sub>AX</sub> = 9,0				
1b	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	H	H	2,50 2,50		7,50 (m)	HX 3,80	HA = 2,80 HB = 3,20			7,50 (m)	(1)
								J <sub>AX</sub> = 1,0 J <sub>BX</sub> = 7,6 J <sub>AB</sub> = 10,0					
1c	H	H	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	2,25 2,80		HX 5,35	HM 4,15	HA 3,46	7,40	7,50 (m)	(2)	
							J <sub>AM</sub> = 6,0 J <sub>MX</sub> = 8,2 J <sub>AX</sub> = 0						
1d					2,25 2,85		HX 5,85	HM 4,26	7,10 (m)	HA 3,64	7,10 (m)	(2)	
	H	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H			J <sub>AM</sub> = 7,8 J <sub>MX</sub> = 7,8			J <sub>AX</sub> = 0			
1d*					2,17 2,67		HX 5,88	HM 4,60	7,00 (m)	HA 3,70	7,00 (m)		
							J <sub>AM</sub> = 7,8 J <sub>MX</sub> = 7,8			J <sub>AX</sub> = 0			
2a	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	2,97	3,80 4,18	7,70 (m)	1,07		4,34 6,00	7,70 (m)		
									J <sub>AX</sub> = 13,0				
2b	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	H	H	2,87	3,64 4,03	7,57 (m)	7,57 (m)	7,57 (m)	système ABC non résolu, massif			
										centré à 4,94			
2c	H	H	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	3,60	3,15 3,15	HX 6,65	HB 5,30	7,40	7,77 (m)			
							J <sub>AB</sub> = 3,2 J <sub>BX</sub> = 7,0 J <sub>AX</sub> = 0						
3d*	H	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	2,65	3,60 3,63	HX 6,67	HM 5,61	7,20 (m)	HA 5,03	7,20 (m)		
							J <sub>AM</sub> = 8,0 J <sub>MX</sub> = 8,0			J <sub>AX</sub> = 0			

(m) multiplet. Les déplacements chimiques sont exprimés en (ppm) par rapport au TMS pris comme référence interne dans le deutériochloroforme. Les spectres des composés marqués d'un astérisque sont pris dans DMSO-d<sub>6</sub>. Spectres enregistrés à 60 MHz.

#### Iodométhylates des diméthyl-5,6 pyrazolidino[4,3-*d*]isoxazolines-2: 2a, 2b, 2c et 3d.

On porte à reflux pendant une heure 0,01 mole de diméthyl-5,6 pyrazolidino[4,3-*d*]isoxazoline-2 dans 50 cm<sup>3</sup> de méthanol avec un excès d'iode de méthyle (environ trois fois la quantité stoéchiométrique).

Le mélange est concentré sous vide. Par addition d'éther anhydre, les iodométhylates respectifs précipitent. Ils sont purifiés par recristallisation dans un mélange méthanol-éther. (Tableau II). Dégradation des iodométhylates des diméthyl-5,6 pyrazolidino[4,3-*d*]isoxazolines-2.

On ajoute 30 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse de soude à 10% à 0,01 mole d'iodométhylate dissous dans 50 cm<sup>3</sup> de méthanol. Le mélange est agité à température ambiante pendant une heure. Le méthanol est éliminé sous vide; on reprend par l'eau; on extrait à l'éther et on séche sur SO<sub>4</sub>Na<sub>2</sub>. L'éther est chassé sous vide.

La N,N'-triméthyl hydrazino-5 benzylidène-4 phénol-3 isoxazoline-2, 4c et la N,N'-triméthyl hydrazino-5 méthylidène-4 diphenyl-3,5 isoxazoline-2, 4b sont obtenues directement par précipitation de l'huile restante et sont purifiées par recristallisation dans un mélange éther-éther de pétrole.

4b: F = 83-85°. Rendement quantitatif; RMN (deutériochloroform): N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> 2,27; N-CH<sub>3</sub> 2,24; C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> 7,20 (massif); H<sub>4</sub>5, 18, 5,37 J<sub>gem</sub> = 0.

Tableau II

	F	Analyses	%	C	H	Rendement
2a	163-165°	C <sub>20</sub> H <sub>24</sub> N <sub>3</sub> OI	calculé trouvée	53,45 53,52	5,35 5,37	80%
2b	202°	C <sub>19</sub> H <sub>22</sub> N <sub>3</sub> OI	calculé trouvée	52,41 52,40	5,06 5,17	90%
2c	125°	C <sub>19</sub> H <sub>22</sub> N <sub>3</sub> OI	calculé trouvée	52,41 52,41	5,06 5,18	70%
3d	185-187°	C <sub>19</sub> H <sub>22</sub> N <sub>3</sub> OI	calculé trouvée	52,41 52,49	5,06 5,18	70%

*Anal.*  $C_{19}H_{21}N_3O$ : calculé: C, 74,27; H, 6,84. Trouvé: C, 73,99; H, 6,96.

**4c:** F = 70-72°. Rendement 80%; RMN (deutériochloroforme):  $C(CH_3)_2$  2,55; N-CH<sub>3</sub> 2,37; C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> 7,50 (massif) H<sub>6a</sub> 6,36; H<sub>4</sub> 6,97 (doublet)  $J_{H_{6a}H_4}$  = 2,5.

*Anal.*  $C_{19}H_{21}N_3O$ : calculé: C, 74,27; H, 6,84. Trouvé: C, 74,24; H, 6,91.

Le *N,N'*-triméthyl hydrazino alkyl-4 phénol-3 isoxazole **5d** est purifié par chromatographie de l'huile restante sur colonne de silice avec de l'éther comme éluant. **5d** est isolé sous forme d'un liquide visqueux.

**6d:** Rendement 80%; RMN (deutériochloroforme): N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> 2,05; N-CH<sub>3</sub> 1,95; C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> 7,26 (massif); H<sub>6a</sub> 8,44; H<sub>4</sub> 4,57.

*Anal.*  $C_{19}H_{21}N_3O$ : calculé: C, 74,27; H, 6,84. Trouvé: C, 74,12; H, 6,88.

Méthoxyméthylène-4 diphenyl-3,5 isoxazole **5'** et hydroxyméthylène-4 diphenyl-3,5 isoxazole **5**.

On dissout 0,01 mole de *N,N'*-triméthylhydrazino-5 méthylène-4 diphenyl-3,5 isoxazoline-2 dans 50 cm<sup>3</sup> de méthanol ou d'eau. On ajoute 5 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique 12*N*. Le mélange est porté à reflux pendant trois jours, puis neutralisé par une solution de soude à 10%.

Pour **5'**, le méthanol est chassé sous vide. On extrait à l'éther; l'éther chassé, le produit est purifié par chromatographie sur silice.

**5':** F = 69-71°. Rendement 80%; RMN (deutériochloroforme): OCH<sub>3</sub> 3,45; CH<sub>2</sub> 4,30; C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> 7,63 (massif).

*Anal.*  $C_{17}H_{15}NO_2$ : calculé: C, 76,96; H, 5,70. Trouvé: C, 76,63; H, 5,71.

Pour **5**, après extraction à l'éther, le produit est purifié par

chromatographie sur silice.

**5:** F = 137-139°. Rendement quantitatif; RMN (deutériochloroforme): OH 2,45; CH<sub>2</sub> 4,67; C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> 7,67 (massif).

*Anal.*  $C_{16}H_{13}NO_2$ : calculé: C, 76,48; H, 5,21. Trouvé: C, 76,52; H, 5,22.

## BIBLIOGRAPHIE

- (1) C. Aspisi, C. Petrus et F. Petrus, *Bull. Soc. Chim. France*, 1479 (1974).
- (2) C. Aspisi, J.-P. Gibert, R. Jacquier, C. Petrus et F. Petrus, *J. Heterocyclic Chem.*, 13, 1169 (1976).
- (3) G. Duffin, "Advances in Heterocyclic Chemistry," A. Katritzky, Ed., Academic Press, New York, 3, 1 (1964).
- (4) L. M. Jackman et S. Sternhell, "Applications of Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy in Organic Chemistry," Pergamon Press, 5, 316 (1969).
- (5) J. Elguero, C. Marzin et D. Tizané, "Organic Magnetic Resonance," 1, 249 (1969).

## English Summary

We have determined the quaternization site of bicyclic molecules such as dimethyl-5,6 pyrazolidino[4,3-*d*]isoxazolines-2 containing two vicinal sp<sup>3</sup> nitrogen atoms in a cycle and one sp<sup>2</sup> nitrogen atom in the other by spectral methods and by degradation of their corresponding iodomethylates. The quaternization takes place on one of the two sp<sup>3</sup> nitrogen atoms and is controlled by steric effects.