

Régiosélectivité et stéréosélectivité de la cycloaddition de l'oxyde de benzonitrile sur les pyrazolines-3.

J.-P. Gibert, C. Pétrus et F. Pétrus

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

Reçu le 17 Juin 1976

La régiosélectivité et la stéréosélectivité de la cycloaddition de l'oxyde de benzonitrile sur les pyrazolines-3 sont démontrées. L'étude du comportement en milieu acide des différentes pyrazolidino[4,3-*d*]isoxazolines-2 obtenues est réalisée et les processus d'épimirisation et de dégradation observés sont discutés en fonction du substituant en 4 et du solvant utilisé.

J. Heterocyclic Chem., 14, 253 (1977).

Ce travail est destiné à préciser la stéréochimie d'une réaction décrite précédemment (1,2). Nous avions observé la formation de deux isomères dans l'action de l'oxyde de benzonitrile sur la phényl-5 pyrazoline-3 et examiné le comportement en milieu acide des deux diméthyl-5,6 diphenyl-3,6a pyrazolidino[4,3-*d*]isoxazolines-2 épimères, (1). Il nous a paru intéressant d'étudier la cycloaddition de l'oxyde de benzonitrile sur d'autres pyrazolines-3 possédant un carbone asymétrique en 5 et pouvant conduire à des pyrazolidino[4,3-*d*]isoxazolines-2 substituées en 6a.

Nous avons repris l'action de l'oxyde de benzonitrile sur la triméthyl-1,2,5 phényl-3 pyrazoline-3 et isolé deux isomères de la triméthyl-4,5,6 diphenyl-3,6a pyrazolidino[4,3-*d*]isoxazoline-2 **2a** et **3a** alors qu'un travail précédent

signalait l'obtention d'un seul composé de cycloaddition (2). De même, à partir de la diméthyl-1,2 diphenyl-3,5 pyrazoline-3 deux isomères **2b** et **3b** sont obtenus (schéma 1).

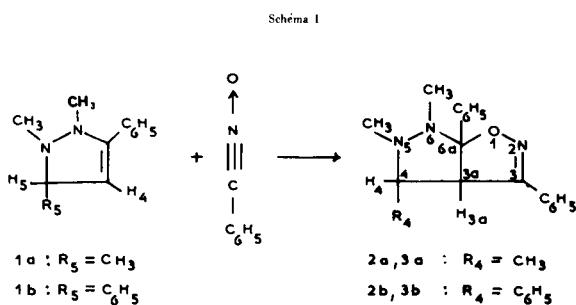


Tableau I

Spectres RMN des diméthyl-5,6 diphenyl-3,6a pyrazolidino[4,3-*d*]isoxazolines-2

	R ₄	R ₄	N-CH ₃	H ₄	H _{3a}	C ₆ H ₅
2a	CH ₃	0,94 J _{H4} -CH ₃ = 6,5	2,48 2,51	2,87 J _{H3a} -H ₄ = 8,0 Hz	3,90 (d)	7,50 (m)
3a	CH ₃	1,36 J _{H4} -CH ₃ = 6,5	2,50 2,53	3,45 J _{H3a} -H ₄ = 1,4 Hz	3,60	7,50 (m)
2b	C ₆ H ₅	7,50 (m)	2,40 2,62	4,15 J _{H3a} -H ₄ = 8,0 Hz	3,90	7,50 (m)
3b	C ₆ H ₅	7,50 (m)	2,42 2,63	4,20 J _{H3a} -H ₄ = 1,4 Hz	4,10	7,50 (m)

Spectres enregistrés à 60 MHz; d = doublet, m = massif. Solvant deuterochloroforme.

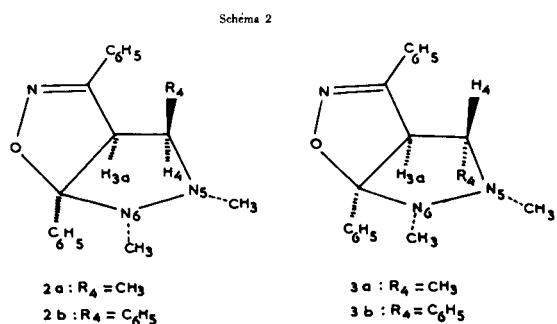
La caractérisation des dérivés **2a**, **3a**, **2b**, **3b** est faite par des méthodes spectrales et par dégradation de chacun d'eux en milieu acide. Signalons tout d'abord que dans certaines conditions que nous étudierons plus loin, la dégradation de chaque dérivé conduit au diphenyl-3,5 isoxazole (2). Nous prouvons ainsi que **2** et **3** sont deux épimères et non deux régioisomères, l'attaque de l'oxygène du dipôle se faisant toujours sur le carbone en 3 des pyrazolines-3.

Etude RMN

Nous résumons dans le tableau I les données RMN des produits de cycloaddition obtenus.

Un examen des constantes de couplage, dans une analyse du premier ordre permet la détermination de la configuration relative du carbone en 4 des isomères **2** et **3** en accord avec la relation de Karplus. Pour **2a** et **2b** la constante de couplage observée entre les protons H_{3a} et H₄ (8 Hz) est compatible avec la position *cis* de ces deux protons, formant alors un angle dièdre voisin de 0° comme le montrent les modèles de Dreiding. Pour **3a** et

3b, la constante de couplage entre les protons H_{3a} et H₄ est de 1,4 Hz correspondant à 2 protons en *trans* dont l'angle dièdre est de l'ordre de 120°. Il faut noter que l'isomère prépondérant est l'isomère le plus encombré stériquement (schéma 2).



Comportement en milieu acide des composés **2** et **3**. Comme le montre le tableau II, nous constatons, suivant les conditions indiquées, l'épimérisation des isomères **2a**

Tableau II

produit de départ	solvant	temps de reflux	% produit de départ	% épimérisation	% diphenyl-3,5 isoxazole
2a	chloroforme + acide chlorhydrique 12 <i>N</i>	24 h	40%	60%	5%
2a	chloroforme + acide chlorhydrique 12 <i>N</i>	35 h	25%	70%	5%
2a	chloroforme + acide chlorhydrique 12 <i>N</i>	48 h	10%	80%	10%
2a	methanol + acide chlorhydrique 12 <i>N</i>	16 h	50%	30%	20%
2a	acide chlorhydrique 10% dans l'eau	6 h	30%	20%	50%
2a	acide chlorhydrique 10% dans l'eau	3 h			100%
3a	chloroforme + acide chlorhydrique 12 <i>N</i>	16 h	90%		10%
3a	acide chlorhydrique 10% dans l'eau	5 h			100%
2b	chloroforme + acide chlorhydrique 12 <i>N</i>	15 h	20%	80%	
2b	acide chlorhydrique 10% dans l'eau	3 h	30%	20%	50%
2b	acide chlorhydrique 10% dans l'eau	10 h			100%
3b	chloroforme + acide chlorhydrique 12 <i>N</i>	15 h	100%		
3b	acide chlorhydrique 10% dans l'eau	10 h			100%

et **2b** et leur dégradation en diphenyl-3,5 isoxazole (2). Seule cette dégradation est mise en évidence avec **3a** et **3b**. En aucun cas, nous n'avons observé la formation de *N,N'*-diméthylhydrazinoalkyl-4 isoxazole, le *N,N'*-diméthylhydrazinoéthyl-4 isoxazole a été confondu dans un travail précédent avec **3a** (2). Les dérivés **2** et **3** ont donc en milieu acide un comportement différent des 2 épimères de la diméthyl-5,6 diphenyl-3,4 pyrazolidino-[4,3-d]isoxazoline-2, non substitué en jonction de cycle, pour lesquels nous avions observé uniquement l'épimérisation de l'un des isomères (1). Le comportement de **2** et **3** est aussi différent de celui des pyrazolidino[4,3-d]-isoxazolines-2 non substituées en 4 qui suivant le solvant utilisé, peuvent donner soit un *N,N'*-diméthylhydrazinoalkyl-4 isoxazole ou un diaryl-3,5 isoxazole (1 et 2).

Interprétation des résultats

La stabilité des composés obtenus oriente la réaction. L'épimérisation a lieu sur **2a** et **2b** les plus encombrés stériquement et non sur **3a** et **3b**, montrant bien que cette réaction est contrôlée thermodynamiquement. La formation du diphenyl-3,5 isoxazole est favorisée par suite de la forte conjugaison de ce composé, l'obtention du phénol-3 isoxazole n'ayant pas été observée lors de l'essai de dégradation de la diméthyl-5,6 diphenyl-3,4 pyrazolidino-[4,3-d]isoxazoline-2; des mesures physicochimiques ont montré par ailleurs une forte interaction et conjugaison de tout le noyau isoxazole avec le phényle en 5 (3). Rappelons que les processus d'épimérisation et de formation de diphenyl-3,5 isoxazole impliquent le même

intermédiaire **4** qui évolue différemment suivant la substitution en 4 et les conditions expérimentales (schéma 3). La réaction concurrente qui, dans un mécanisme concerté (1 et 2), conduit au *N,N'*-diméthylhydrazinoalkyl-4 isoxazole avec les pyrazolidino[4,3-d]isoxazolines-2 non substitués en 4 n'est pas observée ici.

La substitution sur le carbone en 4, stabilisant l'intermédiaire **4** par suite de la formation d'un cation secondaire ou benzylique. D'autre part, quand on passe du dérivé **2a** au dérivé **2b**, c'est la réaction d'épimérisation qui prédomine. Nous l'expliquons par l'importance de la forme limite **4'** due à la présence du cation benzylique. Une nette accélération des réactions d'épimérisation et de dégradation en diphenyl-3,5 isoxazole est notée en passant du chloroforme dans l'eau. Les réactions ayant lieu à reflux, l'élévation de température peut-être l'un des facteurs de cette accélération. D'autre part, l'augmentation de la polarité du solvant ne peut que favoriser la formation de l'intermédiaire **4** par solvatation des ions formés.

En conclusion, cette étude complémentaire sur l'action de l'oxyde de benzonitrile sur les pyrazolines-3, montre la régiosélectivité et la stéréosélectivité de la cycloaddition. L'évolution des composés de cycloaddition peut se faire suivant plusieurs processus, les substituants en 4 et 6a et la polarité du solvant influençant l'orientation de la réaction.

PARTIE EXPERIMENTALE

La triméthyl-1,2,5 phénol-3 pyrazoline-3 et la diméthyl-1,2 diphenyl-3,5 pyrazoline-3 sont préparées suivant la méthode de Jacquier, Pellier, Pétrus et Pétrus (4).

Les diméthyl-5,6 diphenyl-3,6a pyrazolidino[4,3-d]isoxazolines-2 **2a**, **3a**, **2b**, **3b** sont obtenues suivant la méthode générale de synthèse indiquée précédemment (1,2). La séparation des 2 épimères est réalisée par chromatographie sur colonne de silice, éluant:éther (50%)-éther de pétrole (50%). On isole successivement les isomères du diphenyl furoxanne résultant de la dimérisation de l'oxyde de benzonitrile, **3** et **2**.

2a: F = 120-122° (2). Rendement 55%.

3a: F = 88-90°. Rendement 35%.

Anal. Calculé pour $C_{19}H_{21}N_3O$: C, 74,24; H, 6,89. Trouvé: C, 74,32; H, 6,95.

2b: F = 198-200°. Rendement 55%.

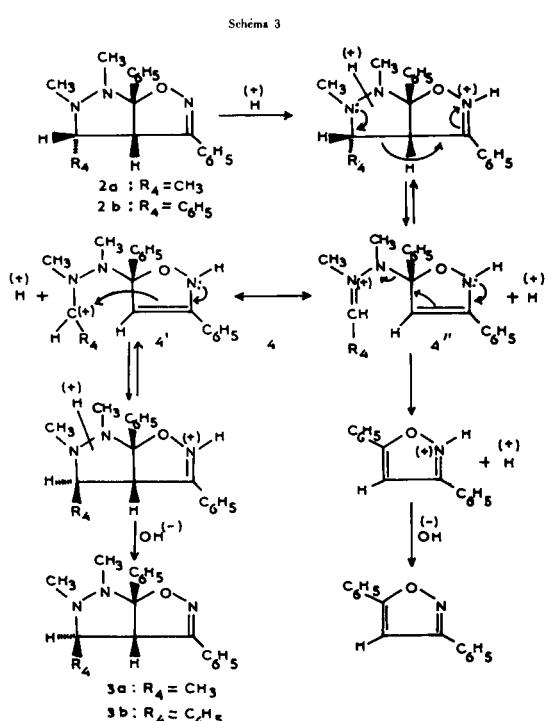
Anal. Calculé pour $C_{24}H_{23}N_3O$: C, 78,02; H, 6,28. Trouvé: C, 77,98; H, 6,25.

3b: F = 167-169°. Rendement 35%.

Anal. Calculé pour $C_{24}H_{23}N_3O$: C, 78,02; H, 6,28. Trouvé: C, 77,83; H, 6,30.

Etude des composés **2a**, **3a**, **2b**, **3b** en milieu acide.

On porte à reflux 1 g du composé étudié dans 50 cm³ de chloroforme ou de méthanol contenant 3 cm³ d'acide chlorhydrique 12N, ou dans 50 cm³ d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique à 10%. Après neutralisation par une solution aqueuse de soude à 10%, on extrait au chloroforme; on chasse le solvant sous vide. Les pourcentages des différents composés



présents dans le mélange brut réactionnel (tableau II) sont évalués à partir des intégrations des signaux du spectre RMN (proton en 4 pour le diphenyl-3,5 isoxazole et protons en 3a et 4 pour les pyrazolidino[4,3-d]isoxazolines-2.

BIBLIOGRAPHIE

- (1) C. Aspisi, J.-P. Gibert, C. Pétrus et F. Pétrus, *J. Heterocyclic Chem.*, **13**, 1169 (1976).
(2) C. Aspisi, C. Pétrus et F. Pétrus, *Bull. Soc. Chim. France*, 1479 (1974).
(3) G. Spéroni, "The Chemistry of Heterocyclic Compounds, Five and Six Membered Compounds with Nitrogen and Oxygen," A. Weissberger, Ed., John Wiley and Sons, New York, N.Y., 1962, p. 177.
(4) R. Jacquier, C. Pellier, C. Pétrus et F. Pétrus, *Bull. Soc. Chim. France*, 4078 (1971).

English Summary.

Pursuing our study on the cycloaddition of benzonitrile oxide with Δ_3 -pyrazolines (1,2), we can now affirm that this reaction is regiospecific and stereoselective. The behaviour in acidic medium was studied. We have then discussed the process of epimerization and degradation observed according to the C₄ substituent of the bicyclic molecule and the solvent used.