

## Equilibre prototropique de 4-acylisoxazolin- et pyrazolin-5-ones

A. Maquestiau, Y. Van Haverbeke et R. N. Muller

Service de Chimie Organique, Faculté des Sciences de l'Université de l'Etat,  
7000 - Mons, Belgique

Reçu le 10 mai 1974

Dans les milieux non associants, les 4-acylisoxazolin- et pyrazolin-5-ones existent sous une forme énolique non chélatée. La structure résultant de l'énolisation du groupe 4-acyl semble convenir à la description des dérivés examinés.

La structure prototropique énolique (OH, fig. 1) des isoxazolin et pyrazolin-5-ones alkylées ou arylées, normalement défavorisée dans les milieux apolaires (1), peut y prédominer lorsqu'un lien hydrogène intramoléculaire, suffisamment énergétique, s'établit entre le groupe 5-hydroxy et le substituant de la position 1 ou 4.

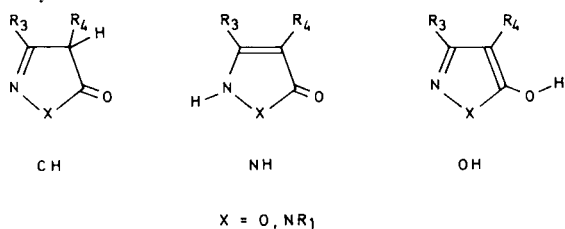
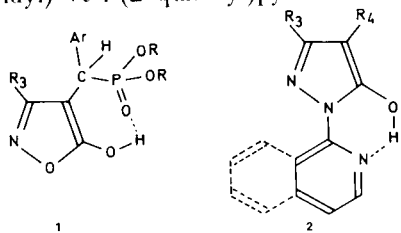
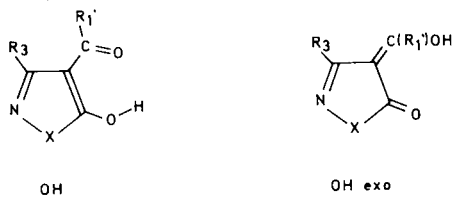


Figure 1.

Tel est le cas pour les composés phosphonates **1** (2) et les 1-(2'-pyridyl)- et 1-(2'-quinolyl)pyrazolin-5-ones **2** (3).



Des formes prototropiques chélatées sont également attribuées aux dérivés 4-carbonylés. Toutefois, s'il est bien établi que les 4-alkoxycarbonylisoxazolin- et pyrazolin-5-ones existent sous une structure OH liée intramoléculairement (4,5), la littérature est plus confuse au sujet des analogues 4-acylés qui sont décrits comme des tautomères tantôt de type 5-hydroxy (OH) (6,7), tantôt de type 4,1'-hydroxy (OH<sub>exo</sub>) (8-14).



La chélation de l'énol, toujours admise implicitement par les auteurs tant pour les isoxazolones que pour les pyrazolones, n'a d'autre preuve que le déplacement chimique important, en RMN, du pic hydroxyle, ou, quand elle est apparente, qu'une large bande de vibration vers 2700 cm<sup>-1</sup>.

Il convient de souligner que la présence d'un groupe acyle en position 4 introduit la possibilité d'existence de nouvelles formes tautomères (OH<sub>exo Z</sub>, OH<sub>exo E</sub>, fig. 2).

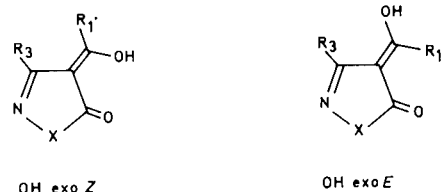
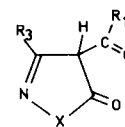


Figure 2.

Il n'est d'ailleurs pas exclu que ces structures soient favorisées par rapport aux formes de base de l'hétérocycle (CH, NH, OH; fig. 1). La stabilité des formes prototropiques présentant une double liaison semi-cyclique a été observée notamment pour des composés 4-arylazo (15-20) et 4,1'-imino (21,22).

## Résultats Expérimentaux et Discussion:

L'étude porte sur des isoxazolin-5-ones (**3**, **4** et **5**) et des pyrazolin-5-ones 4-acylés (**6-8**) (Tableaux 1 et 2).



3 - 8

3	X	O	R <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	R <sub>1</sub>	H
4	X	O	R <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	R <sub>1</sub>	CH <sub>3</sub>
5	X	O	R <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	R <sub>1</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
6	X	NC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	R <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	R <sub>1</sub>	H
7	X	NC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	R <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	R <sub>1</sub>	CH <sub>3</sub>
8	X	NC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	R <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	R <sub>1</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>

Tableau 1  
Spectres de RMN des 4-acylisoxazolin- et pyrazoline-5-ones  
et de quelques formes fixes.

	$\tau R_1$	$\tau R_3$	$\tau R_{1'}$	$\tau OH$ ( $\tau OCH_3$ )
3-méthyl-4-formylisoxazoline-5-one ( <b>3</b> ). deutériochloroforme DMSO-d <sub>6</sub>		7.70 7.77	2.1 1.52	? variable 0.5 ppm [0.35 M], 2.6 ppm [0.1 M].
3-phényl-4-acétylisoxazoline-5-one ( <b>4</b> ). deutériochloroforme		2.50	7.89	variable (voir figure 3)
3-phényl-4-benzoylisoxazoline-5-one ( <b>5</b> ). deutériochloroforme		2.5-2.9	2.5-2.9	variable -1.92 [0.17 M] -0.80 [0.08 M]
1-phényl-3-méthyl-4-formylpyrazoline-5-one ( <b>6</b> ). deutériochloroforme	2.2 et 2.6	7.60	0.5	variable 0.84 [0.12 M] 2.33 [0.06 M]
1-phényl-3-méthyl-4-acétylpyrazoline-5-one ( <b>7</b> ). deutériochloroforme	2.2 et 2.6	7.50	7.50	variable -1.78 [0.28 M] -0.75 [0.93 M]
1-phényl-3-méthyl-4-benzoylpyrazoline-5-one ( <b>8</b> ). deutériochloroforme	2.1 et 2.4	7.91	2.1 (?) et 2.4	variable -2.1 [0.22 M] -1.1 [0.11 M]
Sel de Na de la 3-méthyl-4-formylisoxazoline-5-one ( <b>9</b> ). DMSO-d <sub>6</sub> eau lourde		7.87 7.77	0.91 0.90	
3-méthyl-4,1'-méthoxyéthylidèneisoxazoline-5-one ( <b>10</b> ). deutériochloroforme		7.70	7.28	(5.91)
3-phényl-4,1'-méthoxyéthylidèneisoxazoline-5-one ( <b>11</b> ). deutériochloroforme		2.55	7.25	(6.18)
3-phényl-4-acétyl-5-méthoxyisoxazole ( <b>12</b> ). deutériochloroforme		2.50	7.67	(5.72)

Les spectres de RMN de tous les produits (Tableau 1) excluent l'existence de la forme CH. Cette constatation est en accord avec des observations de Wamhoff et coll. (23) qui ont relevé les spectres d'une série d'acylpyrazolin-5-ones en solution dans le diméthylsulfoxyde et la pyridine.

Dans nos spectres de RMN (deutériochloroforme), on observe un pic d'intensité relative unitaire et de déplacement chimique élevé qui correspond plus à un proton hydroxylique qu'à un proton de type amino en raison de sa faible largeur à mi-hauteur.

Les produits suffisamment solubles dans le chloroforme ont été spectrographiés à différentes concentrations (24),

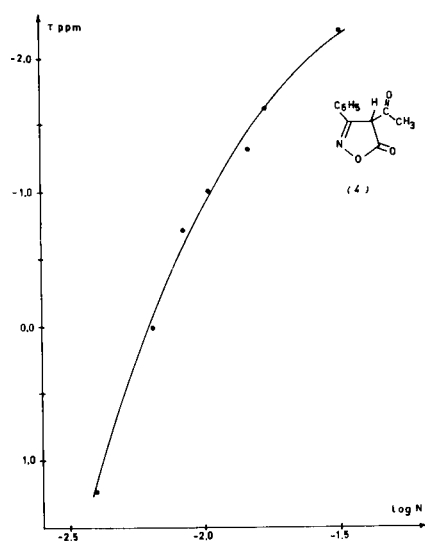
la seule modification notable provient du déplacement du pic de l'hydrogène acide (Tableau 1): la figure 3 montre l'évolution du déplacement chimique de cette absorption pour la 3-phényl-4-acétylisoxazolin-5-one (**4**). On sait que les protons chélatés présentent, en RMN, un comportement différent de celui des hydrogènes engagés dans des liens intermoléculaires: leurs déplacements chimiques, relativement élevés, sont assez peu sensibles à la concentration, à la nature et à la température des solutions apolaires (25).

La solubilité insuffisante de la 3-méthyl-4-formylisoxazolin-5-one (**3**) dans le chloroforme limite son étude à des solutions saturées dont l'examen nécessite d'ailleurs

Tableau 2

Spectres infrarouges des 4-acylisoxazolin- et pyrazolin-5-ones  
et de quelques formes fixes.

	$\nu$ (C = O)	Autres bandes	
3-méthyl-4-formylisoxazoline-5-one ( <b>3</b> ). bromure de potassium	1730 (S)	1630 (S)	
3-phényl-4-acétylisoxazoline-5-one ( <b>4</b> ). chloroforme	1698 (S)	1624 (S)	
1-phényl-3-méthyl-4-formylpyrazoline-5-one ( <b>6</b> ). chloroforme	1634 (S)	1574 (S)	
1-phényl-3-méthyl-4-acétylpyrazoline-5-one ( <b>7</b> ). chloroforme	1622 (S)	1594 (S)-1564 (S)	
1-phényl-3-méthyl-4-benzoylpyrazoline-5-one ( <b>8</b> ). chloroforme		1604 (S)	1566 (S)
bromure de potassium	1760 (W)-1660 (W)	1600 (VS)	3200 (Br) 1555 (VS)
(recristallisation chloroformé-ether de pétrole)			
bromure de potassium	1635 (S)	1600 (VS)	2250 (Br)
(recristallisation méthanol-eau)			
3-phényl-4-méthoxyéthylidèneisoxazoline-5-one ( <b>11</b> ). chloroforme	1740 (S)	1612 (S)	
3-phényl-4-acétyl-5-méthoxyisoxazole ( <b>12</b> ). chloroforme	1672 (S)	1592 (VS)-1576 (S)	

Figure 3: Déplacement chimique du proton hydroxylique de **4** en fonction du logarithme de la fraction molaire N des solutions (deutériorchloroforme).

Utilisation d'un accumulateur de spectres. Pas plus que pour son analogue azoté **6** on ne note de couplage pour l'hydrogène H<sub>1'</sub> de ce produit **3**.

Un tel couplage  $^3J(\text{H-C-O-H})$ , qui se manifeste lorsque le proton hydroxylique est engagé dans un lien intramoléculaire fort, a pu être corrélé aux proportions de

formes prototropiques résultant de l'énolisation des groupes carbonyles exocycliques et endocycliques d' $\alpha$ -formylecycl-oalcanones (**26**).

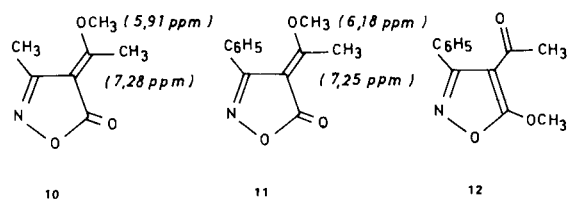
Dans notre cas, son inexistence doit être mise en rapport avec l'absence de chélation et les échanges intermoléculaires conséquents qui sont corroborés par la sensibilité du proton hydroxylique vis-à-vis de la concentration des solutions.

Il semble donc bien que les 4-acylisoxazolin- et pyrazolin-5-ones étudiées existent essentiellement sous une forme énolique *non chélatée* en solution chloroformique.

Il reste à préciser quelle structure (OH ou OH<sub>exo</sub>) représente le mieux l'énol des différents dérivés 4-acylés.

L'étude de la 3-phényl-4-acétylisoxazolin-5-one (**4**) a été facilitée par l'examen de deux formes bloquées: la 3-phényl-4,1'-méthoxyéthylidèneisoxazoline-5-one (**11**) et le 3-phényl-4-acétyl-5-méthoxyisoxazole (**12**).

La stéréoisomérisation *E* est attribuée à **11** et à l'analogue 3-méthylé **10** en raison des déplacements chimiques pratiquement égaux des groupes méthyle-1' (7,25 ppm [**11**], 7,28 ppm [**10**]) et de l'effet diamagnétique subi par le groupe OCH<sub>3</sub> de **11** ( $\tau$  OCH<sub>3</sub> [**11**]- $\tau$  OCH<sub>3</sub> [**10**] = 0,27 ppm).



En solution chloroformique, la 3-phényl-4-acétylisoxazolin-5-one (**4**) absorbe à 1698 et 1624  $\text{cm}^{-1}$ ; dans les mêmes conditions les formes bloquées présentent des bandes intenses à 1672, 1592 et 1576  $\text{cm}^{-1}$  pour **12** et 1740 et 1612  $\text{cm}^{-1}$  pour **11**. (Tableau 2).

Bien que les positions des absorptions de la forme libre soient assez différentes de celles des structures bloquées, on peut admettre que les spectres ir ne sont pas en contradiction avec l'existence d'une structure énolique de type OH *exo*.

Remarquons encore que la bande intense située à 1624  $\text{cm}^{-1}$  paraît caractériser la vibration de groupe  $\text{C}_4 = \text{C}_1$ .

En RMN, la comparaison des positions des pics méthyle-1' n'apporte pas d'information concernant la nature du tautomère présent (Tableau 1).

Seul l'examen des spectres uv permet de conclure à la prédominance de la structure à double liaison semi-cyclique OH *exo* (Figure 4).

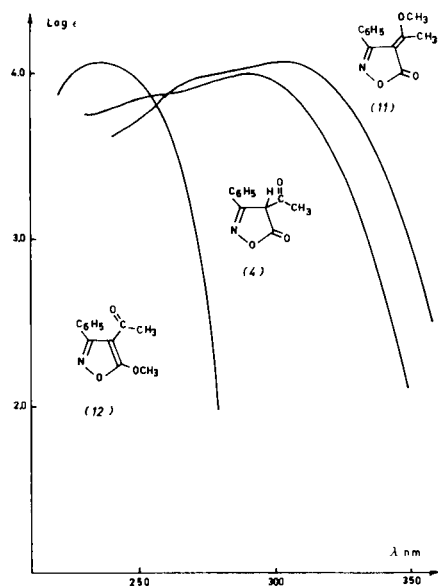


Figure 4: Spectres uv de la 3-phényl-4-acétylisoxazolin-5-one **4** et de ses formes fixes **11** et **12**. Solvant: chloroforme; épaisseur de cellule: 0.1 mm.

Les spectres de RMN de la 3-méthyl-4-formylisoxazolin-5-one **3** présentent un pic à  $\tau = 2.1$  ppm (deutérochloroforme) [ $\tau = 1.52$  ppm (DMSO- $d_6$ )], son déplacement chimique s'identifie assez mal à celui d'un proton aldéhydique.

Cette observation concorde avec les données des spectres de vibration (bromure de potassium) où l'on note deux bandes intenses situées à 1730 et 1630  $\text{cm}^{-1}$ , respectivement attribuées aux vibrations des groupes  $\text{C} = \text{O}$  et  $\text{C} = \text{C}$  de la forme OH *exo*. Le sel de sodium **9** du même

dérivé se caractérise en RMN par un pic à  $\tau = 0.91$  ppm (DMSO- $d_6$ ) et en ir par une bande carbonyle à 1690  $\text{cm}^{-1}$  (bromure de potassium). Ces grandeurs spectrales, différentes de celles mesurées pour la molécule neutre, coïncident avec une structure ionique de type 4-formyl-5-isoxazolate. En accord avec l'hypothèse de Sokolov et coll. (8), nous admettons donc pour le dérivé **3**, l'existence de la forme OH *exo*.

Les données spectroscopiques concernant la 1-phényl-3-méthyl-4-formylpyrazolin-5-one (**6**), bien que moins décisives, sont assez cohérentes avec une structure 4-hydroxyméthylénique; en effet, malgré que le pic RMN du proton H<sub>1'</sub> apparaisse à  $\tau = 0.50$  ppm, soit dans la zone d'absorption des protons aldéhydiques, la seule bande ir que l'on puisse attribuer à un groupe carbonyle se manifeste à une fréquence trop basse (1634  $\text{cm}^{-1}$ ) pour être attribuée au groupe carbonyle d'un aldéhyde non chélaté, elle correspond mieux, par contre, au  $\nu$  ( $\text{C} = \text{O}$ ) conjugué cyclique.

Le spectre uv de la molécule ( $\lambda_{\text{max}} = 279$  nm,  $\log \epsilon_{\text{max}} = 4.20$ ) en solution hydroalcoolique est par ailleurs assez semblable à celui de la forme bloquée de type OH *exo*, la 1-phényl-3-méthyl-4-méthoxyméthylène-pyrazolin-5-one ( $\lambda_{\text{max}} = 282$  nm,  $\log \epsilon_{\text{max}} = 4.45$ ) (14). Le spectre ir de la 1-phényl-3-méthyl-4-acétylpyrazolin-5-one (**7**) ne présente pas de bande attribuable à un carbonyle au delà de 1622  $\text{cm}^{-1}$ . Compte tenu de l'absence de chélation, et par analogie avec les isoxazolinones, on est tenté d'admettre, pour ce produit également, l'existence de la structure OH *exo*.

Des motifs analogues incitent à considérer que la forme énolique *exo* non chélatée convient le mieux à la 1-phényl-3-méthyl-4-benzoylpyrazolin-5-one **8** en solution chloroformique.

Nous avons aussi étudié ce dernier composé à l'état solide car, selon Jensen (12) et Michaelis (27), les formes énolique et dicétonique sont séparables respectivement par recristallisation en milieux apolaires et polaires (28).

Les bandes ir caractéristiques, reprises au tableau 2, indiquent que la substance issue de la recristallisation en milieu polaire (méthanol-eau) ne possède en aucun cas une structure dicétonique CH. L'absorption large centrée à 2550  $\text{cm}^{-1}$  et les deux bandes intenses à 1635 et 1600  $\text{cm}^{-1}$  témoignent plutôt d'une structure NH associée habituelle aux pyrazolin-5-ones en phase solide (29).

D'autre part, le spectre (bromure de potassium) du produit recristallisé en solvant apolaire (chloroforme-éther pétrole) est assez analogue à celui des solutions chloroformiques; on note en effet la présence de bandes intenses à 1600 et 1555  $\text{cm}^{-1}$  et d'une absorption large à 3200  $\text{cm}^{-1}$ . Deux autres bandes de faible intensité apparaissent à 1760 et 1660  $\text{cm}^{-1}$ , elles indiquent probablement la

présence de quantités minimales de forme CH à côté de la structure OH exo prédominante.

#### Conclusions:

En solution chloroformique, les 3-R-4-acylisoxazolin-et pyrazolin-5-ones sont totalement énolisées mais ne présentent pas le phénomène de chélation.

La littérature renseigne certains cas analogues, entre autres, celui des 2-R-formylacétates d'éthyle dont les formes énoliques *E* et *Z* chélatée coexistent (30).

Ceci tend à prouver que, contrairement à l'opinion généralement admise, la formation d'un lien hydrogène intramoléculaire n'est pas toujours la cause de l'énolisation.

Une structure tautomère présentant une double liaison semi-cyclique due à l'énolisation du groupe 4-acyle semble la plus conforme à la description des dérivés isoxazoloniques et pyrazoloniques examinés. L'absence de chélation semble indiquer que la forme stéréoisomère OH exo *Z*, dans laquelle les groupes R<sub>1</sub>' et R<sub>3</sub> interagissent stériquement est défavorisée au profit de la structure OH *E*; cette hypothèse qui n'est en contradiction avec aucune des analyses spectrales effectuées pourrait être étayée par l'examen en RMN de formes bloquées de type 4,1'-alkoxyalkylidéniques ou arylidéniques *Z*.

#### PARTIE EXPERIMENTALE

Appareillage: Résonance magnétique nucléaire: Bruker 60 MHz, Varian XL 100-15. Spectrométrie infrarouge: Perkin Elmer 125 et 157 G. Spectrométrie ultraviolette: Hitachi Perkin-Elmer 124.

#### Synthèses.

##### 3-Méthyl-4-formylisoxazolin-5-one (3).

F = 145-146°; litt.: 150° (31). Sel de Na (9) (30); F = 270-280°.

##### 3-Phényl-4-acétylisoxazolin-5-one (4).

F = 139-142°; litt.: 139-141° (9).

##### 3-Phényl-4-benzoylisoxazolin-5-one (5).

F = 153°; litt.: 153° (7).

##### 1-Phényl-3-méthyl-4-formylpyrazolin-5-one (6).

F = 171°; litt.: 171-173° (13).

##### 1-Phényl-3-méthyl-4-acétylpyrazolin-5-one (7).

F = 57°; litt.: 58° (12).

##### 1-Phényl-3-méthyl-4-benzoylpyrazolin-5-one (8).

F = 91° (chloroforme-éther de pétrole); litt.: 92° (12). F = 120° (méthanol); litt.: 122° (12).

##### 3-Méthyl-4,1'-méthoxyéthylidèneisoxazolin-5-one (10).

Obtenu selon la méthode de Korte et coll. (9) par action de l'orthoacétate de méthyle sur la 3-méthylisoxazolin-5-one. F = 126-129°.

*Anal. Calc.*: C: 54.19; H: 5.80; N: 9.03; O: 30.96. *trouvé*: C: 54.00; H: 5.85; N: 9.01; O: 31.04.

##### 3-Phényl-4,1'-méthoxyéthylidèneisoxazolin-5-one (11).

F = 175-180°; litt.: 181-184° (9).

##### 3-Phényl-4-acétyl-5-méthoxyisoxazole (12).

Obtenu par action du diazométhane sur le produit 4 en suspension dans l'éther. La substance 11 formée au cours de la réaction précipite tandis que 12 reste en solution.

F = 95-105° (sublimé). M<sup>+</sup> = 217 u.m.a. (spectrographe A. E. I. MS 902).

*Anal. Calc.*: C: 66.36; H: 5.07; N: 6.45; O: 22.12. *trouvé*: C: 66.15; H: 4.92; N: 6.53; O: 22.26.

#### BIBLIOGRAPHIE

- (1) A. Maquestiau, Y. Van Haverbeke et R. N. Muller, *Bull. Soc. Chim. Belges*, **79**, 343 (1970), A. Maquestiau, Y. Van Haverbeke et R. Jacquerye, *ibid.*, **82**, 215 (1973) et références citées.
- (2) T. Nishiwaki et K. Kondo, *J. Chem. Soc. Perkin I*, 90 (1972).
- (3) D. S. Iyengar, K. K. Prasad, et R. V. Venkataratnam, *Tetrahedron Letters*, 3937 (1972).
- (4) A. R. Katritzky, S. Øskne et A. J. Boulton, *Tetrahedron*, **18**, 777 (1962).
- (5) A. Maquestiau, Y. Van Haverbeke et R. Jacquerye, *Bull. Soc. Chim. Belges*, **82**, 233 (1973).
- (6) I. Ya. Postovskii et S. V. Sokolov, *Zhur. Obshch. Khim.*, **29**, 3446 (1959).
- (7) G. Speroni, *Gazz. Chim. Ital.*, **82**, 691 (1952).
- (8) S. V. Sokolov et I. Ya. Postovskii, *Zhur. Obshch. Khim.*, **30**, 600 (1960).
- (9) F. Korte et K. Storiko, *Chem. Ber.*, **94**, 1956 (1961).
- (10) W. Muller, U. Kraatz et F. Korte, *ibid.*, **106**, 332 (1973).
- (11) W. Muller, U. Kraatz et F. Korte, Communication privée, *Tetrahedron*, à paraître.
- (12) B. S. Jensen, *Acta Chem. Scand.*, **13**, 1668 (1959).
- (13) Mach Phuoc Sinh et N. P. Buu-hoi, *Chimie Thérapeutique*, 106 (1967).
- (14) Ya. Kvitko et B. A. Porai-Koshits, *Zhur. Obshch. Khim.*, **34**, 3005 (1964).
- (15) R. Jones, A. J. Ryan, S. Sternhell et S. E. Wright, *Tetrahedron*, **19**, 1497 (1963).
- (16) J. Elguero, R. Jacquier et G. Tarrago, *Bull. Soc. Chim. France*, 2990 (1966).
- (17) G. J. Lestina et T. H. Regan, *J. Org. Chem.*, **34**, 1685 (1969).
- (18) H. Yasuda et H. Midorikawa, *ibid.*, **31**, 1722 (1966).
- (19) B. L. Kaul, P. M. Nair, A. V. Rama Rao et K. Venkataratnam, *Tetrahedron Letters*, 3897 (1966).
- (20) L. A. Summers, P. F. H. Freeman et D. J. Shields, *J. Chem. Soc.*, 3312 (1965).
- (21) A. Maquestiau, Y. Van Haverbeke et R. N. Muller, *J. Heterocyclic Chem.*, **12**, 27 (1975).
- (22) L. N. Kurkovskaia, N. N. Shapetko, I. Ya. Kvitko, I. V. N. Koshelev et E. M. Sofina, *Zhur. Org. Khim.*, **9**, 821 (1973).

(23) H. Wamhoff, S. Schramm et F. Korte, *Synthesis*, 216 (1971).

(24) Les spectres des produits **4**, **7** et **8** ont été relevés sur un appareil Bruker 60 MHz dont la température au niveau de l'échantillon est inférieure à celle du spectromètre Varian XL 100-15 utilisé pour l'étude de **5** et **6**.

(25) J. C. Davis Jr. et K. K. Deb dans, "Advances in Magnetic Resonance," Vol. 4, p. 201, Academic Press, New York, London (1970).

(26) E. W. Garbisch, *J. Am. Chem. Soc.*, **85**, 1696 (1963).

(27) A. Michaelis et F. Engelhardt, *Chem. Ber.*, **41**, 2668 (1908).

(28) Bien qu'aucune preuve tangible n'ait confirmé les suppositions structurales concernant les deux "formes", certains auteurs, (E. Larsen, I. H. Qureshi et J. Møller, *Org. Mass Spectrom.*, **7**, 89 (1973)), ont examiné le comportement de chacune d'elles sous l'impact électronique et concluent à leur identité spectrale.

(29) R. Jacquerye, Thèse de doctorat, Université de Mons (1972).

(30) S. T. Yoffe, P. V. Petrovsky, Ye. I. Goryunov, T.V. Yershova et M. I. Kabachnik, *Tetrahedron*, **28**, 2783 (1972).

(31) P. Papini, *Gazz. Chim. Ital.*, **80**, 844 (1950).

#### English Summary.

In non polar media, 4-acylloxazolin- and pyrazolin-5-ones are highly enolised. As shown by nmr spectra, intramolecular hydrogen bonds are less favoured than the intermolecular ones. Structures resulting from enolisation of the exocyclic carbonyl group seem quite suitable for description of investigated compounds.