

Régiospécificite et stéréosélectivité de la cycloaddition de l'oxyde de benzonitrile sur la phényl-5 Δ -3-pyrazoline

C. Aspisi, J.-P. Gibert, C. Petrus et F. Petrus

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

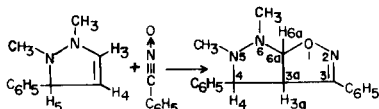
Reçu le 23 janvier 1976

La cycloaddition de l'oxyde de benzonitrile sur la diméthyl-1,2 phényl-5 Δ -3-pyrazoline est un exemple de réaction régiospécifique et stéréosélective. La structure des diméthyl-5,6 diphényl-3,4 pyrazolidino[4,3-*d*]isoxazoline-2 épimères est démontrée. Le passage à l'isomère le plus stable est réalisé et discuté.

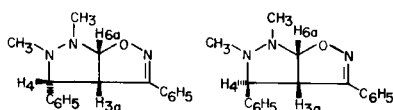
J. Heterocyclic Chem., 13, 1169 (1976).

La cycloaddition de l'oxyde de benzonitrile sur les aryl-3 Δ -3-pyrazolines conduit à des pyrazolidino[4,3-*d*]-isoxazolines-2. Cette réaction avait été donnée comme régiospécifique et stéréosélective (1a), nous avons démontré depuis qu'elle est stéréosélective (1b).

De même, l'action de l'oxyde de benzonitrile sur la diméthyl-1,2 phényl-5 Δ -3-pyrazoline qui conduit à deux isomères séparés et purifiés par chromatographie, s'est avérée régiospécifique et stéréosélective.



Un résultat analogue est observé dans la cycloaddition du phénylazide sur cette même pyrazoline (2). Nous allons montrer que les deux isomères sont deux épimères 1a et 1b et non deux régioisomères correspondant aux deux sens d'addition de l'oxyde de benzonitrile.



Identification des deux isomères 1a et 1b

La jonction de deux cycles à cinq éléments ne pouvant se faire qu'en cis, obéissant ainsi aux règles élémentaires de la cycloaddition, nous sommes en présence soit des deux épimères 1a et 1b, soit des régioisomères.

Une étude spectrale montre une analogie entre les spectres UV et IR de chaque isomère et ceux des diméthyl-5,6 pyrazolidino[4,3-*d*]isoxazolines-2 déjà décrites (1). Les spectres de RMN de 1a et 1b présentent chacun deux signaux pour les N-CH₃, un système AMX pour les protons en 6a, 3a et 4; les protons du groupement phényle en 4 apparaissent sous forme d'un multiplet pour 1a

et d'un singlet pour 1b (Voir partie expérimentale). Ces données spectrales ne permettent pas de distinguer les deux épimères des régioisomères.

Nous avons alors étudié le comportement de chaque isomère en milieu acide. En traitant séparément les deux isomères 1a et 1b dans le chloroforme ou le méthanol par l'acide chlorhydrique, nous constatons que l'isomère prépondérant, lors de la cycloaddition redonne après neutralisation l'autre isomère, qui, lui, reste inchangé. Il s'avère donc que l'isomère isolé en plus faible quantité est le plus stable thermodynamiquement alors que l'isomère prépondérant est le plus favorisé cinétiquement lors de l'addition dipolaire.

L'interconversion des deux isomères par simple reflux dans le xylène n'étant pas observée, le processus de rétrocycloaddition est rejeté et de ce fait la formation des deux régioisomères est à éliminer.

L'examen des constantes de couplage des protons H₄, H_{3a} et H_{6a} de chaque épimère permet de déterminer leur structure. Pour le composé prépondérant, l'analyse du premier ordre du système AMX donne pour les constantes de couplage: $J_{H_{3a}H_{6a}} = J_{H_{3a}H_H} = 7,8$ Hz et pour l'autre isomère: $J_{H_{3a}H_{6a}} = 8,2$ Hz et $J_{H_{3a}H_4} = 6$ Hz.

La constante de couplage de 7,8 Hz entre H_{3a} et H₄ est compatible avec la position des deux hydrogènes formant un petit angle dièdre comme le montrent les modèles de Dreiding. Ces deux protons sont donc en position cis. La constante de couplage de 6 Hz entre H_{3a} et H₄ du second isomère correspond donc à deux atomes d'hydrogènes en trans. Ceci permet d'attribuer la structure 1a à l'isomère prépondérant et 1b à l'autre. D'autre part, une telle attribution est confirmée grâce aux

signaux des protons des groupes phényles. Pour **1a** où les modèles moléculaires montrent une gêne à la libre rotation des ces derniers, ceux-ci apparaissent sous forme d'un massif à 7,1 ppm. Pour **1b**, les protons du groupe phényle en 4 se présentent sous forme d'un pic fin à 7,4 ppm, confirmant la libre rotation de ce groupement observée sur des modèles moléculaires.

Étude de la réaction d'épimérisation de **1a** en **1b**.

La réaction d'isomérisation est suivie par RMN dans le DMSO- d_6 en présence d'acide trifluoroacétique. Pour les espèces protonées on note des déblindages de 0,53 ppm et 0,37 ppm pour les N-CH₃ de **1a** et de 0,4 et 0,3 ppm pour les N-CH₃ de **1b** une modification des systèmes AMX des protons H₄, H_{3a} et H_{6a} (déblindage de 1,3 ppm de H₄ et 0,33 ppm de H_{6a} et H_{3a} de l'isomère **1a** et déblindage de 1,4 ppm de H₄ de 0,5 ppm de H_{3a} et 0,76 ppm de H_{6a} de l'isomère **1b**).

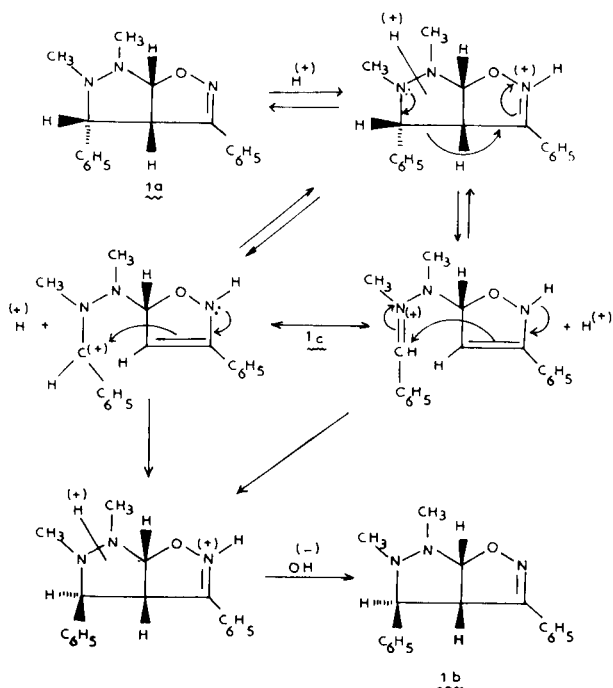
Deux processus peuvent être envisagés pour l'épimérisation en milieu acide:

Processus I.

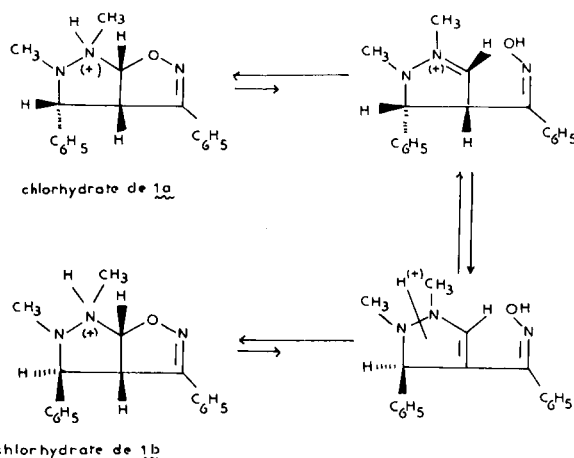
- Protonation des azotes des deux cycles.

Passage à la Δ -3-isoxazoline par ouverture du cycle pyrazolidinique et formation de l'ion immonium, stabilisé ici par le groupement benzyle.

- Recyclisation, dans un mécanisme concerté, pour redonner l'isomère thermodynamique le plus stable.



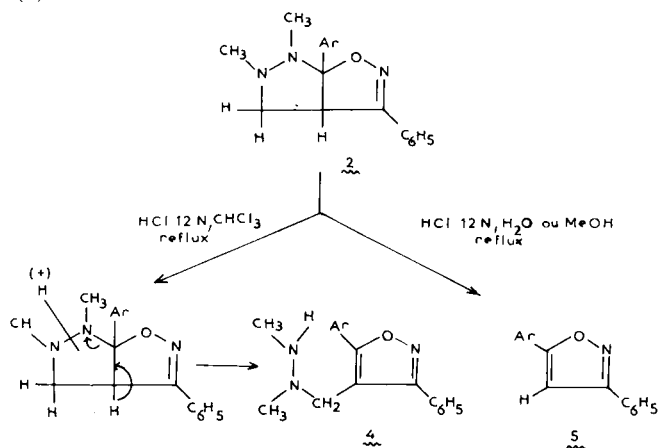
Une tautométrie du même type est signalée dans la littérature pour les dihydro-3,4 *2H* benzoxazines-1,3 protonées (3).



La formation d'un carbone sp^2 en 4 de la Δ -3-pyrazoline permet d'envisager le passage à l'isomère le plus stable.

Comparaison avec les aryl-6a pyrazolidino[4,3-*d*]isoxazoles-2.

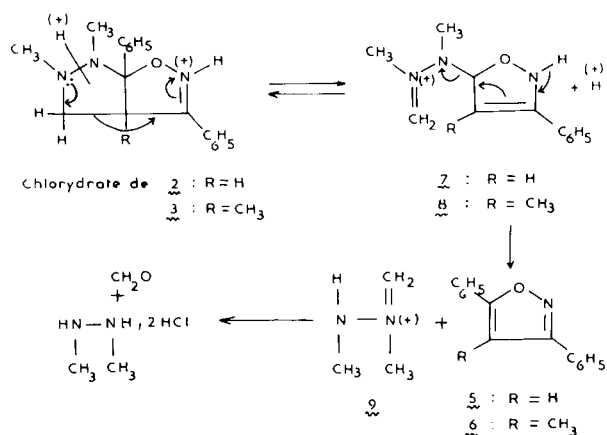
Le comportement des dérivés **1** en milieu acide est différent de celui des aryl-6a diméthyl-5,6 phényl-3 pyrazolidino[4,3-*d*]isoxazoles-2 (**2** (1)). Dans ce cas, il y a ouverture du cycle pyrazolidinique pour donner en milieu chloroformique l'aryl-5 *N,N'* diméthylhydrazino-méthyl-4 phényl-3 isoxazole **4** et dans des solvants plus polaires (méthanol, eau), l'aryl-5 phényl-3 isoxazole **5**. La formation de **4** implique la participation de de l'hydrogène en 3a, suivant un mécanisme déjà proposé (1).



Si la triméthyl-3a, 5,6-diphényl-3,6a pyrazolidino[4,3-*d*]isoxazoline-2-**3** ne possédant pas d'hydrogène en 3a reste inchangée par action de l'acide chlorhydrique dans le chloroforme, elle donne, en solution aqueuse chlorhydrique, le méthyl-4 diphényl-3,5 isoxazole **6**.

D'autre part, **4** n'est pas transformé par chauffage à reflux dans l'eau ou le méthanol en présence d'acide

chlorhydrique, ce qui permet de l'exclure comme intermédiaire dans l'obtention des aryl-5 phényl-3 isoxazoles. Dans l'eau ou le méthanol, nous envisageons donc une protonation de tous les atomes d'azotes, y compris l'azote sp^2 , qui entraîne comme dans le cas de l'épimérisation de **1a** en **1b**, la rupture de la liaison $C_{3a}-C_4$, avec passage par l'isoxazoline-3 **7** ou **8**. La perte de l'ion immonium **9** conduit aux isoxazoles **5** ou **6**. Un mécanisme semblable a déjà été proposé dans la dégradation acide de certains hétérocycles (4).



Dans le spectre RMN du produit de la réaction, le pic observé à 2,64 ppm, qui augmente par addition de dichlorhydrate de diméthyl-1,2 hydrazine, montre la présence de ce composé dans le mélange réactionnel. Elle s'explique par l'hydrolyse de **9** avec formation de formol.

Il s'avère donc que le comportement des pyrazolidino-[4,3-*d*]isoxazoles-2 en milieu acide est considérablement influencé par la position d'un groupement aryle en 4 ou en 6a. Le phényle en 4 stabilise **1c**; l'une des formes mésomères, possédant un cation benzylique très réactif, permet la cyclisation en l'isomère le plus stable **1b**. Avec le groupement aryle en 6a, la formation d'une molécule très conjuguée telle que l'aryl-5 phényl-3 isoxazole oriente la réaction après la protonation des pyrazolidino[4,3-*d*]isoxazoles-2 qui varie suivant le solvant.

Compte tenu des effets d'un groupement aryle en position 4 ou 6a, le processus 1 pour l'épimérisation de **1a** en **1b** est en bon accord avec les mécanismes proposés pour la dégradation en milieu acide de **2** en **5**. De ce fait, le processus 2 apparaît moins probable, sans être absolument exclu.

Nous avons donc mis en évidence un premier exemple de cycloaddition d'oxyde de benzonitrile régiospécifique et stéréosélective sur une Δ -3-pyrazoline.

PARTIE EXPERIMENTALE

La diméthyl-1,2 phényl-5 Δ -3-pyrazoline est préparée suivant

la méthode de Jacquier, Pellier, Petrus et Petrus (5).

Diméthyl-5,6 diphényl-3,4 pyrazolidino[4,3-*d*]isoxazoline-2 (**1a** et **1b**).

On ajoute goutte à goutte dans une solution de 0,03 mole de Δ -3-pyrazoline et de 0,03 mole de triéthylamine dans de l'éther anhydre, 0,03 mole de chlorure d'acide benzhydroxamique en solution étherée. Le mélange est agité pendant deux heures à température ambiante repris par 100 cm³ d'eau pour solubiliser le chlorhydrate de triéthylamine formé, puis extrait à l'éther. On chasse le solvant sous vide: **1a** précipite en partie et est séparé.

Par chromatographie sur colonne de silice des huiles restantes, avec comme éluant un mélange éther-éther de pétrole (80/20) on sépare successivement les isomères du diphényl furoxanne résultant de la dimérisation de l'oxyde de benzonitrile, **1b** et **1a**.

1a Rdt 30%, F = 145-147°

Anal. Calculé pour C₁₈H₁₉N₃O: C, 73,70; H, 6,53; N, 14,32. Trouvé: C, 73,72; H, 6,51; N, 14,28.

RMN (deutériochloroforme): C₆H₅ en 3 et 4 7,1 (multiplet); N-CH₃ 2,25, 2,85; H₄ 3,63; H_{3a} 4,26; H_{6a} 5,85 (système AMX: J_{H₄H_{6a}} = 0, J_{H_{3a}H_{6a}} = J_{H₄H_{3a}} = 7,8).

1b Rdt 10%, F = 133-135°.

Anal. Calculé pour C₁₈H₁₉N₃O: C, 73,70; H, 6,53; N, 14,32. Trouvé: C, 73,70; H, 6,48; N, 14,27.

RMN (deutériochloroforme): C₆H₅ en 3 7,5 (multiplet); C₆H₅ en H 7,4 (singulet); N-CH₃ 2,25, 2,85; H₄ 3,46; H_{3a} 4,15; H_{6a} 5,35 (système AMX: J_{H₄H_{6a}} = 0, J_{H_{3a}H_{6a}} = 8,2, J_{H₄H_{3a}} = 6).

Isomérisation de la diméthyl-5,6 diphényl-3,4 pyrazolidino[4,3-*d*]isoxazoline-2 (**1a**) en la diméthyl-5,6 diphényl-3,4 pyrazolidino[4,3-*d*]isoxazoline-2 (**1b**).

On porte à reflux pendant 15 heures 0,01 mole de **1a** dans 50 cm³ de chloroforme ou de méthanol avec un poids triple d'acide chlorhydrique 12 N. Le mélange est refroidi, neutralisé par une solution de soude, repris par l'eau et extrait au chloroforme. On sèche sur sulfate de sodium. Le solvant est éliminé sous vide. L'huile restante cristallise à froid. Le précipité est constitué uniquement par l'isomère **1b** pur.

Diphényl-3,5 méthyl-4 isoxazole (**6**).

La triméthyl-5,6,3a diphényl-3,6a pyrazolidino[4,3-*d*]isoxazoline-2, **3** (0,01 mole) préparée suivant la méthode d'Aspisi, Petrus et Petrus (1), est portée à reflux pendant 3 jours dans 50 cm³ de solution d'acide chlorhydrique 10%.

On neutralise par une solution de soude, on extrait au chloroforme, on sèche sur sulfate de sodium. Le solvant est évaporé sous vide. **6** précipite. Rendement quantitatif. **6** est identique à un échantillon de méthyl-4 diphényl-3,5 isoxazole préparé directement par action du chlorhydrate d'hydroxylamine sur l' α méthyl dibenzoylméthane, dans le méthanol en présence de carbonate de potassium. F = 126° RMN (deutériochloroforme): CH₃ 2,35 (singulet), C₆H₅ 7,60 (multiplet).

BIBLIOGRAPHIE

- (1a) C. Aspisi, C. Petrus et F. Petrus, *Bull. Soc. Chim. France*, 1479 (1974); (1b) J.-P. Gibert et C. Petrus, Résultats à paraître.
- (2) R. Jacquier, C. Pellier, C. Petrus et F. Petrus, *ibid.*, 4078 (1971).
- (3) A. Mc. Donagh et H. Smith, *J. Org. Chem.*, **33**, 8 (1968).
- (4) D. Pocar, G. Bianchetti et P. Dalla Croce, *Chem. Ber.*, **97**, 1225 (1964).
- (5) R. Jacquier, C. Pellier, C. Petrus et F. Petrus, *Bull. Soc. Chim., France*, 646 (1971).

English Summary

An example of stereospecific and stereoselective reactions is described concerning the cycloaddition of benzonitrile oxide with 1,2-dimethyl-5-diphenyl-3-pyrazoline. The structure of the two

epimeric 5,6-dimethyl 3,4-dimethyl[4,3-*d*]pyrazolidinoisoxazolines-2 was proved by the means of chemical and physical methods. The conversion of one epimeric product to another more stable is achieved and discussed.