

Bernard Laude*, Mohamed Soufiaoui** et Jean Arriau**

*Laboratoire de Chimie Organique du 1er Cycle, Faculté des Sciences, La Bouloie, 25030 Besançon Cédex, France

**Département de Chimie, Faculté des Sciences, Université Mohamed V, Avenue Ibn Batota, Rabat, Maroc

Reçu le 16 Mars 1977

On étudie la réactivité du *N*-méthylindole vis-à-vis de plusieurs diarylnitrilimines. Les cycloadduits obtenus sont des dérivés du méthyl-8 dihydro-3a,8a pyrazolo[3,4-*b*]indole. La structure proposée est en accord avec les données analytiques et spectrales. Elle est confirmée par voie chimique. Une interprétation fondée sur la méthode de perturbation au second ordre des propriétés des orbitales frontières rend compte de la régiosélectivité observée.

J. Heterocyclic Chem., 14, 1183 (1977)

Les cycloaddition dipolaires-1,3 mettant en jeu une double-liaison carbone-carbone d'un hétérocycle aromatique sont encore relativement rares. En effet, ces réactions nécessitent la rupture d'un système à $(4n + 2)$ électrons π . Toutefois dans une publication antérieure (1), nous avons indiqué qu'une diarylnitrilimine 1 réagit avec le benzo[*b*]furanne qui, jouant le rôle du dipolarophile conduit à des dérivés du dihydro-3a,8b pyrazolo[4,5-*b*]benzofuranne (2). Cette réaction rappelle celle signalée par Huisgen et collaborateurs (2) dans laquelle le dipolarophile est l'indène.

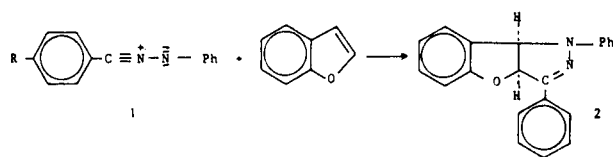


Schéma 1

Plus récemment, Reinhoudt et Kouwenhoven (3) ont montré que le pyrrolidinyl-3 benzo[*b*]furanne réagit avec la diphenylnitrilimine pour donner un mélange de deux tautomères: un dérivé du dihydro-3a,8b pyrazolo[4,5-*b*]benzofuranne de type 2 et la phénylhydrazone d'un benzoyl-2 benzo[*b*]furanne.

Enfin, Ruccia et ses collaborateurs (4) indiquent que la réaction d'une nitrilimine 3 sur le *N*-méthylindole conduit

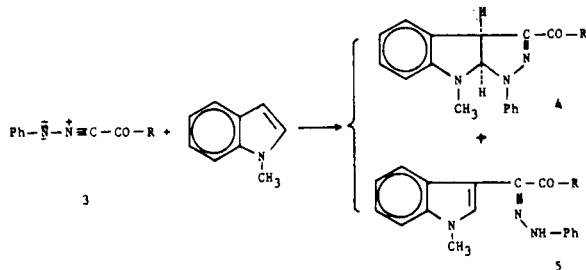


Schéma 2

à un mélange d'un cycloadduit 4 dérivé du dihydro-3a,8a pyrazolo[3,4-*b*]indole accompagné de la phénylhydrazone 5.

Mais dans ces travaux, l'aspect régiosélectif de la réaction n'est pas abordé. Nous avons donc repris le *N*-méthylindole comme dipolarophile en vue d'étudier le sens de la cycloaddition de diverses diarylnitrilimines et de comparer les résultats avec ceux obtenus en utilisant le benzo[*b*]furanne (1).

Parralèlement à ce travail expérimental nous avons tenté de proposer une interprétation théorique de la régiosélectivité observée pour chacun des deux dipolarophiles, en utilisant une méthode de perturbation au second ordre.

I. Résultats.

L'action d'une diarylnitrilimine 1 sur le *N*-méthylindole (Schéma 3) conduit au composé 6. Après précipitation et séparation de celui-ci, un traitement chromatographique sur couche mince de silice de la solution mère permet de caractériser le *N*-méthylindole et le chlorure d'hydrazonoyl précurseur de la diarylnitrilimine qui n'ont pas réagi, le produit de dimérisation de la diarylnitrilimine mise en oeuvre ainsi que de petites quantités d'un produit secondaire 7 de la réaction.

Dans le cas de 1a (R = H), un traitement chromatographique sur couche épaisse permet de déterminer le

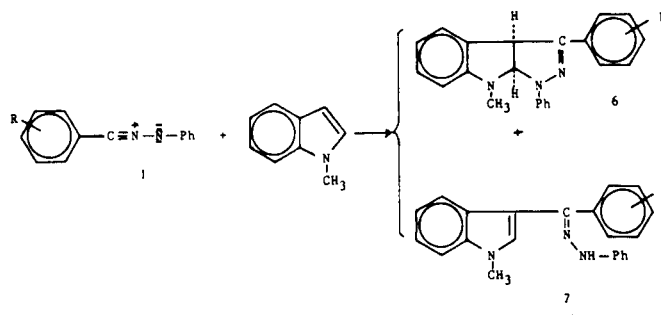


Schéma 3

Tableau I

R	6	F°	Rdt %	Ir $\nu(\text{C}=\text{N})$ cm^{-1}	Rmn		J Hz
					$\delta_{\text{H}_{3a}}$ ppm	et $\delta_{\text{H}_{8a}}$ ppm	
H	6a	213	25	1598	6,03 (d)	5,25 (d)	10
<i>p</i> -CH ₃	6b	212	25	1598	6,10 (d)	5,3 (d)	10
<i>p</i> -OCH ₃	6c	190	32	1598	6,00 (d)	5,3 (d)	10
<i>p</i> -Cl	6d	214	30	1598	6,07 (d)	5,23 (d)	10
<i>m</i> -NO ₂	6d	232	27	1598			
<i>p</i> -NO ₂	6f	264	28	1596			

Tableau II

R	8	F°	Rendement %	Ir $\nu(\text{C}=\text{N})$ et $\nu(\text{C}=\text{C})$ cm^{-1}		
H	8a	186	42	1620 (m)	1595 (F)	1573 (F)
<i>p</i> -CH ₃	8b	181	35	1621 (m)	1595 (F)	1573 (F)
<i>p</i> -OCH ₃	8c	156	56	1622 (m)	1594 (F)	1574 (F)
<i>p</i> -Cl	8d	183	60	1620 (m)	1596 (F)	1575 (F)
<i>p</i> -NO ₂	8f	211	42	1619 (m)	1593 (F)	1572 (F)

(m) moyenne
(F) Forte

bilan global de la réaction: composé 6 (25%), *N*-méthylindole n'ayant pas réagi (50%), produit de dimérisation de la diarylnitrilimine (5%) et composé 7 (3%). Il est du même ordre de grandeur dans le cas de $\text{R} \neq \text{H}$.

Comme l'a montré une synthèse parallèle, les composés 7 sont les phénylhydrazones des aryl-3 *N*-méthylindoles.

Le tableau I rassemble les composés 6 isolés.

Il est permis de penser que les produits 6 résultent d'une cycloaddition et ont la structure d'un méthyl-8 dihydro-3a,8a pyrazolo[3,4-*b*]indole portant un reste phényle en 1 et un groupe aryle en 3 puisque l'on part d'une phénylarylnitrilimine connue.

Les données spectroscopiques ir et rmn des composés 6 sont en accord avec cette structure. Ainsi tous les composés 6 présentent vers 1590-1600 cm^{-1} une bande intense due à la vibration ν (C=N) et on relève vers 1390-1400 cm^{-1} la présence d'une bande intense caractéristique des vibrations δ (C-H) du cycle pyrazolinique. Les spectres de rmn du proton sont relativement simples. Outre le multiplet correspondant aux protons aromatiques, le singulet du groupe *N*-méthyle, et les signaux propres à certains substituants (méthyle et méthoxy), on observe deux doublets dus aux protons 3a et 8a. On peut les pointer vers 6 à 6,1 ppm et 5,25 à 5,3 ppm (6). Ils sont couplés entre eux (système AB) et la constante de couplage est de 10 Hz, valeur correspondant à deux protons *cis* selon Hassner (7). Ceci confirme le mécanisme de *cis*-addition qui intervient lors de la réaction.

Cette structure des produits 6 est également démontrée avec certitude par voie chimique: 1° L'oxydation des composés 6 a été effectuée à l'aide de tétracétate de plomb (8). On obtient les composés 8 rassemblés dans le tableau II.

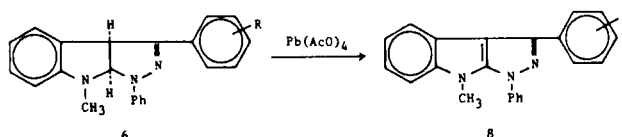


Schéma 4

La comparaison des spectres de rmn protonique des composés 8 et 6 montre la disparition du système AB présent dans 6 et le déplacement de δ N-CH₃ de 3 ppm jusqu'à 3,5 ppm c'est à dire à des champs sensiblement plus faibles que ceux des produits 6, ce qui indique la réapparition du courant de cycle dans 8.

2° Hydrolyse acide. Les substances 6 synthétisées sont soumises à l'action de l'acide acétique à reflux et conduisent quantitativement à des produits 9 que nous avons identifiés comme dérivés du diphenyl-1,3 ortho-méthylaminophényl-4 pyrazole.

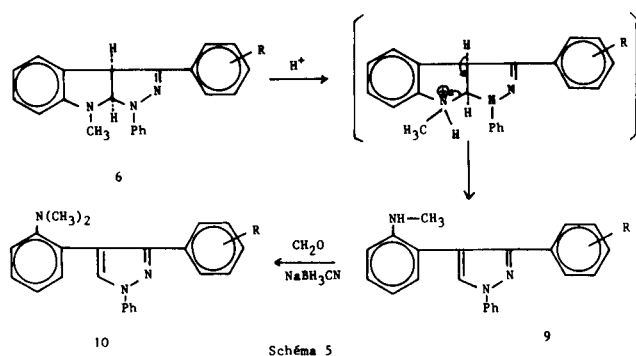
Cette ouverture qui affecte le cycle indolique diffère de celle observée par Ruccia et collaborateurs (4), qui dans le cas des composés 4 qu'ils étudiaient, affectait le cycle pyrazolinique pour conduire aux dérivés 5. Il faut noter toutefois que ces auteurs n'ont pas synthétisé les produits de coupure.

Un travail en cours porte sur l'étude du mécanisme de mécanisme de cette ouverture, mais nous pensons proposer une interprétation valable du phénomène en faisant appel comme Caramella (9) dans le cas de furopyrazolines et Alberti (10) pour la réaction de l'hydrazine sur un acyle-3 indole à une coupure du cycle indolique accompagnée de la formation d'une double-liaison entre les carbones 4 et 5 du pyrazole.

La méthylation des produits 9 selon Borch et Hassid (11) conduit aux dérivés 10. Le tableau III rassemble les

Tableau III

R	9	F°	Rdt %	Ir $\nu(\text{C}=\text{N})$ cm ⁻¹	10	F°	Rdt %	Ir $\nu(\text{C}=\text{N})$ cm ⁻¹
H	9a	122	95	1605	10a	90	85	1608
<i>p</i> -CH ₃	9b	110	95	1608	10b	110	80	1609
<i>p</i> -OCH ₃	9c	123	95	1605	10c	86	77	1607
<i>p</i> -Cl	9d	138	95	1604	10d	100	86	1607
<i>m</i> -NO ₂	9e	136	95	1600		--	--	--
<i>p</i> -NO ₂	9f	163	95	1607	10f	145	90	1610

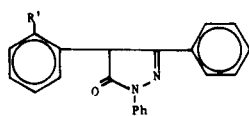
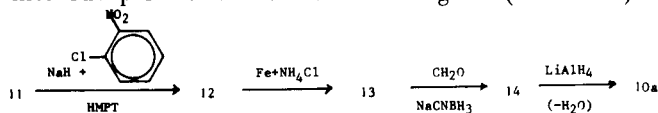


résultats concernant les produits **9** et **10**.

L'examen des propriétés spectroscopiques des composés **6** et **8** ne démontre pas l'orientation de la cycloaddition. La régiosélectivité peut par contre être établie grâce aux déplacements chimiques du proton hétérocyclique des composés **9**. Dans le cas de **9a** (R = H), on observe un singulet (3 protons) à $\delta = 2,64$ ppm (il s'agit du groupe N-CH₃). Vers $\delta = 3,8$ ppm on relève un signal élargi correspondant à un proton N-H; cette valeur de δ milite en faveur d'un groupement NH d'une amine secondaire plutôt que d'un NH hydrazonique qui apparaît habituellement aux environs de 8 ppm (12).

Entre $\delta = 6,6$ ppm et $\delta = 8$ ppm, un multiplet correspondant à 15 protons aromatiques laisse apparaître un signal isolé et fin à $\delta = 7,93$ ppm. D'après les études de Elguero et Jacquier (13) et d'Habraken (14), ce signal peut être attribué au proton fixé en 5 sur le cycle pyrazolique. Dans le cas d'une cycloaddition inversée le produit d'hydrolyse acide devrait présenter le signal d'un proton en 4 sur le cycle pyrazolique, proton qui doit résonner entre 6 et 7 ppm.

3° La synthèse du produit **10a** (R = H) par une autre méthode permet de lever toute ambiguïté (Schéma 6).



- 12 R' = NO₂
 13 R' = NH₂
 14 R' = N(CH₃)₂

L'action de la phénylhydrazine sur le benzoylacétate d'éthyle donne la diphényl-1,3 pyrazolone-5 (**11**).

Selon une méthode analogue à celle de Huttel (15), le dérivé **11** est ensuite traité par de l'orthochloronitrobenzène en présence d'hydruure de sodium en milieu hexaméthylphosphorotriamide. On obtient la diphényl-1,3 orthonitrophényl-4-pyrazolone-5 (**12**). On procède ensuite à une réduction sélective du groupe nitro suivant le procédé décrit par Fitton et collaborateurs (16). L'orthoaminophényl-4-diphényl-1,3 pyrazolone-5 (**13**) ainsi obtenue est soumise à la méthylation selon Borch et Hassid (11) pour donner **14**. On obtient ensuite directement le composé **10a** (R = H) par action de tétrahydroaluminat de lithium sur **14** selon Printy (17).

L'établissement de la structure **10a** (R = H) est une preuve supplémentaire de la structure du produit de cycloaddition **6a** correspondant. Elle confirme donc la régiospecificité observée pour cette réaction (18).

II. Discussion.

L'ensemble de ces résultats montre que la double liaison de l'hétérocycle du *N*-méthylindole se comporte comme dipolarophile vis-à-vis des diaryl nitrilimines.

Le produit de cycloaddition **6** est accompagné d'un produit secondaire **7** résultant d'une réaction concurrente. Cette dernière consiste en une attaque électrophile du sommet 3 du *N*-méthylindole par le carbone positif du chlorure d'hydrazonoyle précurseur de la diarylnitrilimine.

En effet, l'ouverture de **6** conduit à **9**, dérivé du pyrazole et **7** ne peut être un intermédiaire dans cette réaction d'ouverture puisqu'elle est quantitative après une heure de reflux dans l'acide acétique alors que la transformation de **7** en **9** nécessite un reflux de six heures.

On peut noter qu'à la différence des composés préparés par Ruccia et collaborateurs (4) qui s'ouvrent du côté du cycle pyrazolique, nos substances s'ouvrent au niveau du cycle indolique. Nous avons entrepris une étude du mécanisme de cette réaction et nous en rendrons compte ultérieurement.

Toutefois quel que soit l'hétérocycle affecté par la rupture en milieu acide, on observe une régiospecificité de la cycloaddition des diarylnitrilimines (et des nitrilimines utilisées par Ruccia et collaborateurs (4) qui est inverse de celle observée avec le benzo[*b*]furanne (1)).

Il semblait donc intéressant de confronter ces résultats

sélectivité en mettant en oeuvre la méthode des perturbations au second ordre des propriétés des orbitales frontières (5). Cette méthode présente des limites, mais elle a permis d'interpréter de nombreux résultats.

On doit faire plusieurs hypothèses: a) La perturbation initiale des deux réactifs est envisagée au début du chemin réactionnel et on suppose que c'est elle qui gouverne le déroulement de la réaction. On utilise l'hypothèse du non croisement des chemins réactionnels (5d). b) On ne considère que le terme stabilisant dû aux interactions des orbitales occupées de l'une des entités avec les orbitales vacantes de l'autre et inversement, en se limitant aux orbitales frontières π des deux réactifs.

L'équation donnant l'énergie de perturbation du second ordre s'écrit alors (5e):

$$E = 2 \frac{(C_r^{HO} \cdot C_s^{BV} \cdot \beta_{rs} + C_{r'}^{HO} \cdot C_{s'}^{BV} \cdot \beta_{r's'})^2}{E_R^{HO} - E_S^{BV}} + 2 \frac{(C_r^{BV} \cdot C_s^{HO} \cdot \beta_{rs} + C_{r'}^{BV} \cdot C_{s'}^{HO} \cdot \beta_{r's'})^2}{E_S^{HO} - E_R^{BV}}$$

r et r' (de l'entité R) d'une part, s et s' (de l'entité S) d'autre part, sont les atomes des deux réactifs entre lesquels vont s'établir les deux liaisons σ .

C_r^{HO} , C_r^{BV} , $C_{r'}^{HO}$, $C_{r'}^{BV}$ etc. . . sont les coefficients des orbitales atomiques $2p_z$ sur l'atome r et r' dans les orbitales moléculaires HO et BV d'énergie E_R^{HO} E_R^{BV} .

Le terme β_{rs} est l'intégrale d'échange monoélectronique entre les atomes r et s qui vont se lier.

Les valeurs de ces intégrales d'échanges β_{CC} et β_{CN} ont été prises égales à celles adoptées par Houk (5c) dans le cas de deux plans parallèles distants de 2,5 Å, les réactifs étant placés de telle sorte que les distances des deux extrémités du dipole 1,3 aux deux atomes de carbone du dipolarophile soient égales: $\beta_{CC} = 0,097$ u.a et $\beta_{CN} = 0,079$ u.a.

Ces calculs ont été faits dans certains cas sur des

entités plus simples que celles que nous avons effectivement mises en réaction. ils ont porté sur l'indole (non méthylé) pour le dipolarophile et la nitrilimine non substituée pour le dipole 1,3. Selon Houk (5c), la présence d'un noyau phényle à chaque extrémité de la nitrilimine ne doit rien changer quant à la valeur relative des coefficients atomiques correspondants.

Pour la nitrilimine une optimisation de l'ensemble des paramètres géométriques a été recherchée à l'aide d'une méthode de plus grande pente (26).

Outre l'indole dont nous venons de rendre compte expérimentalement de l'aptitude réactionnelle, trois autres dipolarophiles ont également été envisagés dans cette étude théorique: - l'indène étudié expérimentalement par Huisgen (2), - le benzofuranne dont la réactivité avait été étudiée par l'un d'entre nous (1), - le benzothiophène que nous envisageons également de traiter expérimentalement.

Les structures géométriques de ces quatre molécules établies récemment par divers auteurs (22,23) ont été reprises dans ce travail.

L'ensemble des calculs des niveaux énergétiques et des coefficients atomiques orbitales des orbitales frontières ont été exécutés à l'aide d'un programme CNDO/2 dans sa formulation originale (21). Dans le cas du benzothiophène la méthode CNDO/2 étendue à la troisième période par Santry et Segal (27) a été étudiée dans l'approximation sp (27).

Résultats des calculs.

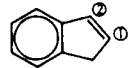
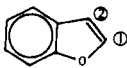
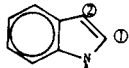
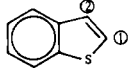
1° Energies des orbitales frontières et coefficients atomiques de ces orbitales.

2° Energie de perturbation pour les deux sens de la cycloaddition de la nitrilimine sur les quatre dipolarophiles:

L'examen du tableau précédent montre que la régio-sélectivité prévue par le calcul traduit convenablement les données expérimentales connues: - pour l'indène et le benzofuranne. La cycloaddition se fait dans le sens 1-1', 2-3'; - pour l'indole étudié expérimentalement dans ce travail on obtient par contre 1-3', 2-1'; - les données des calculs prévoient en outre que le benzothiophène devrait se comporter comme l'indole.

Le faible écart énergétique obtenu dans le cas du benzofuranne pourrait indiquer que pour ce composé une

Dipole	Energie u.a.	Coefficients atomiques u.a.	
106,7 H	HO - 0,4065	$C_{1'}^{HO} = + 0,586$	$C_{3'}^{HO} = - 0,8082$
H ^{1,088} C ^{1,203} N ^{1,272} N ^{1,07}	BV + 0,1647	$C_{1'}^{BV} = - 0,6075$	$C_{3'}^{BV} = - 0,3906$
1' 2' 3'			

Dipolarophiles		Energie u.a.	C ₁	C ₂
	HO	- 0,4315	+ 0,4894	+ 0,3326
	BV	- 0,09943	+ 0,4437	- 0,3162
	HO	- 0,4231	+ 0,5025	+ 0,3952
	BV	+ 0,1104	- 0,4958	+ 0,2892
	HO	- 0,4050	+ 0,3812	+ 0,4920
	BV	+ 0,1236	- 0,4635	+ 0,2581
	HO	- 0,4170	- 0,1326	- 0,3243
	BV	+ 0,1075	+ 0,4837	- 0,2936

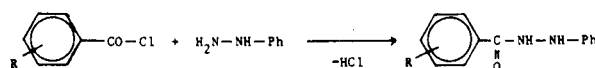
Sens de l'addition	Dipolarophiles			
	Indène	Benzofuranne	Indole	Benzothiophène
1 - 1' 2 - 3'	- 8,31 Kcal sens observé expérimentalement par Huisgen (2)	- 8,98 Kcal sens observé expérimentalement par nous (1)	- 7,44 Kcal	- 5,88 Kcal
1 - 3' 2 - 1'	- 7,83 Kcal	- 8,8 Kcal	- 8,27 Kcal sens observé expérimentalement (ce travail)	- 6,66 Kcal

modification relativement faible de la structure électronique (sous l'effet de la substitution par exemple) serait susceptible d'inverser le sens de la réactivité théorique et expérimentale observé.

Les points de fusion ont été déterminés sur banc Kofler.

I. Préparation des chlorures d'hydrazonoyle, précurseurs des diarylnitrilimines (1).

A. β -Aroylphenylhydrazines.



Les spectres infrarouges ont été enregistrés sur un appareil Beckman ir 33, les produits étant dispersés dans du bromure de potassium (5%). Les données rmn ont été obtenues à l'aide d'un appareil Perkin-Elmer R 24 A, les substances étant dissoutes dans du deutériochloroforme (référence interne: TMS) sauf indication contraire.

R	Rdt %	F°	Solvant de cristallisation	Formule	Analyse		Ir cm ⁻¹	
					Calculé %	Trouvé %	ν (N-H)	ν (C=O)
<i>p</i> -CH ₃	80	172	Ethanol	C ₁₄ H ₁₄ N ₂ O	C 74,31 H 6,23 N 12,44	C 74,15 H 6,37 N 12,58	3260	1650
<i>p</i> -OCH ₃	72	170	Ethanol	C ₁₄ H ₁₄ N ₂ O ₂	C 69,40 H 5,82 N 11,56	C 69,13 H 5,93 N 11,72	3260	1640
<i>m</i> -NO ₂	85	162	Acide acétique	C ₁₃ H ₁₁ N ₃ O ₃	C 60,23 H 4,36 N 16,53	C 60,37 H 4,28 N 16,59	3300	1643
<i>p</i> -NO ₂	60	206	Acide acétique	C ₁₃ H ₁₁ N ₃ O ₃	C 60,23 H 4,36 N 16,53	C 60,17 H 4,52 N 16,61		

R	Rdt %	F°	Formule	Analyse		Ir cm ⁻¹ ν(N-H)
				Calculé %	Trouvé %	
<i>p</i> -CH ₃	50	136	C ₁₄ H ₁₃ N ₂ Cl	C 68,71	C 68,59	3320
				H 5,35	H 5,42	
				N 11,45	N 11,37	
				Cl 14,49	Cl 14,52	
<i>p</i> -OCH ₃	50	133	C ₁₄ H ₁₃ N ₂ ClO	C 64,49	C 64,63	3320
				H 5,03	H 4,97	
				N 10,75	N 10,98	
				Cl 13,60	Cl 13,72	
<i>m</i> -NO ₂	40	130	C ₁₃ H ₁₀ N ₃ ClO ₂	C 56,16	C 56,23	3320
				H 3,70	H 3,87	
				N 15,41	N 15,52	
				Cl 13,00	Cl 12,93	
<i>p</i> -NO ₂	37	166	C ₁₃ H ₁₀ N ₃ ClO ₂	C 56,16	C 56,37	3326
				H 3,70	H 3,63	
				N 15,41	N 15,35	
				Cl 13,00	Cl 13,91	

Solvant de cristallisation: benzène.

Les produits pour lesquels R = H et R = *p*-Cl sont déjà décrits (19,20). Nous avons appliqué le mode opératoire décrit par ces auteurs à la préparation des quatre autres.

Les résultats sont présentés dans le tableau ci-après:

B. Chlorures d'hydrazonoyle.

On utilise la méthode décrite par Von Pechmann (19). Les produits pour lesquels R = H et R = *p*-Cl étaient connus (19,20). Nous ne décrivons donc que les quatre autres.

II. Condensation des diarylnitrilimines avec le *N*-méthylindole, obtention des méthyl-8 dihydro-3a,8a pyrazolo[3,4-*b*]indoles (6).

Dans un ballon de 100 ml, muni d'un réfrigérant à reflux surmonté d'un tube à chlorure de calcium on dissout 1 g de chlorure d'hydrazonoyle dans 25 cm³ de tétrahydrofurane anhydre, on ajoute 3 cm³ de triéthylamine et 1 g de *N*-méthylindole. On porte à léger reflux au bain-marie à 80° pendant 90 heures. On filtre le chlorure de triéthylammonium et chasse l'excès de tétrahydrofurane sous pression réduite. L'huile restante est reprise par 10 cm³ d'un mélange froid d'éthanol et de diméthylformamide (1/1) puis abandonnée au réfrigérateur pendant 3 jours. Le produit réactionnel **6** cristallise, on le filtre et le lave à l'éthanol froid.

Dans le cas où R = H, la partie soluble est concentrée puis chromatographiée sur plaque de gel de silice Merck G (épaisseur 2 mm) à l'aide d'un éluant constitué de cyclohexane-acétate d'éthyle (90/10). Le mélange chromatographié est séparé en *N*-méthylindole qui n'a pas réagi, en produit de dimérisation de la diarylnitrilimine mise en oeuvre et en phénylhydrazone **7a**.

Les résultats ont été présentés dans la partie théorique (table I).

Composé **6a**, R = H

Ce composé avait:

Anal. Calculé pour C₂₂H₁₉N₃: C, 81,20; H, 5,88; N, 12,91. Trouvé: C, 81,47; H, 5,63; N, 13,04.

Composé **7a**, R = H

Ce composé avait:

Anal. Calculé pour C₂₂H₁₉N₃: C, 81,20; H, 5,88; N, 12,91. Trouvé: C, 81,38; H, 5,75; N, 12,82.

Composé **6b**, *p*-CH₃.

Ce composé avait:

Anal. Calculé pour C₂₃H₂₁N₃: C, 81,42; H, 6,19; N, 12,39. Trouvé: C, 81,29; H, 6,08; N, 12,46.

Composé **6c**, R = *p*-OCH₃.

Ce composé avait:

Anal. Calculé pour C₂₃H₂₁N₃O: C, 77,75; H, 5,91; N, 11,83. Trouvé: C, 77,26; H, 5,84; N, 11,98.

Composé **6d**, R = *p*-Cl.

Ce composé avait:

Anal. Calculé pour C₂₂H₁₈N₃Cl: C, 73,41; H, 5,04; N, 11,67; Cl, 9,86. Trouvé: C, 73,25; H, 5,13; N, 11,73; Cl, 9,93.

Composé **6e**, R = *m*-NO₂.

Ce composé avait:

Anal. Calculé pour C₂₂H₁₈N₄O₂: C, 71,35; H, 4,86; N, 15,14. Trouvé: C, 70,87; H, 4,89; N, 15,19.

Composé **6f**, R = *p*-NO₂.

Ce composé avait:

Anal. Calculé pour C₂₂H₁₈N₄O₂: C, 71,35; H, 4,86; N, 15,14. Trouvé: C, 71,13; H, 4,97; N, 15,23.

III. Oxydation de **6**: Obtention des méthyl-8 pyrazolo[3,4-*b*]indole (**8**).

Sous agitation magnétique, on place dans un erlenmeyer de 150 cm³, 0,005 mole de produit **6** dans 30 cm³ de dichlorométhane. On y ajoute ensuite par petites portions 0,0075 mole de tétracétate de plomb lavé au préalable à l'éther de pétrole. On bouche l'erlenmeyer et laisse sous agitation pendant 12 heures à la température ambiante. On élimine l'excès de tétracétate de plomb avec de l'hydrate d'hydrazine jusqu'à ce que la coloration brune du dioxyde de plomb ait disparu.

On sèche ensuite sur du carbonate de potassium filtre et chasse le dichlorométhane puis reprend le résidu gris par de l'acide

acétique glacial. On filtre et lave à l'eau. On recristallise les produits **8** dans un mélange de diméthylformamide et d'éthanol.

Les résultats ont été présentés dans le tableau II:

Composé **8a**, R = H.

Ce composé avait:

Anal. Calculé pour $C_{22}H_{17}N_3$: C, 81,7; H, 5,29; N, 12,99.
Trouvé: C, 81,77; H, 5,24; N, 13,14.

Composé **8b**, R = *p*-CH₃.

Ce composé avait:

Anal. Calculé pour $C_{23}H_{19}N_3$: C, 81,87; H, 5,67; N, 12,47.
Trouvé: C, 81,76; H, 5,72; N, 12,52.

Composé **8c**, R = *p*-OCH₃.

Ce composé avait:

Anal. Calculé pour $C_{23}H_{19}N_3O$: C, 78,18; H, 5,38; N, 12,00.
Trouvé: C, 77,66; H, 5,45; N, 11,75.

Composé **8d**, R = *p*-Cl.

Ce composé avait:

Anal. Calculé pour $C_{22}H_{16}N_3Cl$: C, 73,84; H, 4,47; N, 11,74; Cl, 9,93. Trouvé: C, 73,27; H, 4,55; N, 11,58; Cl, 10,6.

Composé **8e**, R = *m*-NO₂.

Ce composé avait:

Anal. Calculé pour $C_{22}H_{16}N_4O_2$: C, 71,72; H, 4,40; N, 15,20. Trouvé: C, 71,60; H, 4,42; N, 15,03.

Composé **8f**, R = *p*-NO₂.

Ce composé avait:

Anal. Calculé pour $C_{22}H_{16}N_4O_2$: C, 71,72; H, 4,40; N, 15,20. Trouvé: C, 71,57; H, 4,36; N, 15,32.

IV. Hydrolyse acide de **6**. Obtention des diaryl-1,3-ortho-méthylaminophényl-4 pyrazoles (**9** et **10**).

1° Dans un ballon de 100 cm³, on place 1/100 de mole de produit **6**, et 20 cm³ d'acide acétique glacial. On porte à reflux pendant une heure et laisse refroidir. On verse dans 100 cm³ d'eau. Un précipité se forme, on le filtre, lave à l'eau et recristallise dans l'éthanol (*cf.* tableau III).

Composé **9a**, R = H.

Ce composé avait:

Anal. Calculé pour $C_{22}H_{19}N_3$: C, 81,2; H, 5,88; N, 12,91.
Trouvé: C, 81,36; H, 5,60; N, 13,15.

Composé **9b**, R = *p*-CH₃.

Ce composé avait:

Anal. Calculé pour $C_{23}H_{21}N_3$: C, 81,42; H, 6,19; N, 12,39.
Trouvé: C, 81,13; H, 6,07; N, 12,52.

Composé **9c**, R = *p*-OCH₃.

Ce composé avait:

Anal. Calculé pour $C_{23}H_{21}N_3O$: C, 77,75; H, 5,91; N, 11,83.
Trouvé: C, 77,42; H, 5,87; N, 12,03.

Composé **9d**, R = *p*-Cl.

Ce composé avait:

Anal. Calculé pour $C_{22}H_{18}N_3Cl$: C, 73,41; H, 5,04; N, 11,67; Cl, 9,86. Trouvé: C, 73,73; H, 4,94; N, 11,73; Cl, 9,76.

Composé **9e**, R = *m*-NO₂.

Ce composé avait:

Anal. Calculé pour $C_{22}H_{18}N_4O_2$: C, 71,35; H, 4,86; N, 15,14. Trouvé: C, 71,07; H, 4,94; N, 15,23.

Composé **9f**, R = *p*-NO₂.

Ce composé avait:

Anal. Calculé pour $C_{22}H_{18}N_4O_2$: C, 71,35; H, 4,86; N, 15,14. Trouvé: C, 71,42; H, 4,93; N, 15,03.

2° Méthylation des composés **9**. Obtention de **10**. Méthode de Borch et Hassid (11).

Sous agitation magnétique, on place dans un erlenmeyer de 150 cm³: 5 millimoles du composé **9** dans 30 cm³ d'acétonitrile, 2 cm³ (25 millimoles) de formaldéhyde aqueux à 37% et 8 millimoles de cyanoborohydrure de sodium. Le mélange réactionnel est agité pendant 15 minutes, puis on additionne goutte à goutte de l'acide acétique glacial pour maintenir le pH vers 7. Lagitation continue pendant 45 minutes.

On évapore le solvant sous pression réduite. Le résidu obtenu est alors traité avec 20 cm³ d'une solution de potasse 2*N*. On extrait ensuite avec trois fois 20 cm³ d'éther. La phase étherée est lavée avec une solution de potasse 0,5 *N*, puis traitée trois fois avec 10 cm³ d'acide chlorhydrique *N*. La phase aqueuse acide est à son tour neutralisée avec de la potasse solide et extraite avec 3 fois 20 cm³ d'éther.

On rassemble les phases étherées, on les sèche sur du carbonate de potassium puis on évapore le solvant. Le résidu est repris avec de l'éthanol: le produit **10** cristallise (*cf.* tableau III).

Composé **10a**, R = H.

Ce composé avait:

Anal. Calculé pour $C_{23}H_{21}N_3$: C, 81,38; H, 6,23; N, 12,38.
Trouvé: C, 81,54; H, 6,07; N, 12,42.

Composé **10b**, R = *p*-CH₃.

Ce composé avait:

Anal. Calculé pour $C_{24}H_{23}N_3$: C, 81,53; H, 6,54; N, 11,89.
Trouvé: C, 81,77; H, 6,37; N, 11,73.

Composé **10c**, R = *p*-OCH₃.

Ce composé avait:

Anal. Calculé pour $C_{24}H_{23}N_3O$: C, 78,03; H, 6,27; N, 11,37.
Trouvé: C, 77,82; H, 6,35; N, 11,42.

Composé **10d**, R = *p*-Cl.

Ce composé avait:

Anal. Calculé pour $C_{23}H_{20}N_3Cl$: C, 73,74; H, 5,40; N, 11,25; Cl, 9,59. Trouvé: C, 73,52; H, 5,72; N, 11,07; Cl, 9,32.

Composé **10f**, R = *p*-NO₂.

Ce composé avait:

Anal. Calculé pour $C_{23}H_{20}N_4O_2$: C, 71,85; H, 5,24; N, 14,59. Trouvé: C, 71,72; H, 5,13; N, 14,72.

V. Synthèse de **10a** à partir de la diphényl-1,3 pyrazolone-5 (**11**).

1° Synthèse de l'*o*-nitrophényl-4 diphényl-1,3 pyrazolone-5 (**12**).

Nous avons appliqué la méthode préconisée par R. Huttel (15) consistant à faire agir sur la diphényl-1,3 pyrazolone-5 l'*o*-nitrochlorobenzène en présence de l'hydrure de sodium et de HMPT.

Un produit sous forme de cristaux jaune-vert a été obtenu. Son point de fusion est de 220°, la littérature donne 210° (15).

2° Synthèse de l'*o*-aminophényl-4 diphényl-1,3 pyrazolone-5 (**13**).

La réduction du groupement nitré en groupe amine primaire a été faite selon le mode opératoire de Fitton et coll. (16).

L'*o*-aminophényl-4 diphényl-1,3 pyrazolone-5 obtenue sous forme d'aiguilles grises par cristallisation dans le benzène a un point de fusion de 200°. Le rendement est de 72%.

Anal. Calculé pour $C_{21}H_{17}N_3O$: C, 77,04; H, 5,23; N, 12,83.

Trouvé: C, 77,37; H, 4,97; N, 13,02.

3° Synthèse de l'*o*-diméthylaminophényl-4 diphenyl-1,3 pyrazole (10a).

On commence par préparer le composé **14** par méthylation de **13** selon Borch et Hassid (11). Le mode opératoire a été présenté ci-dessus pour la méthylation de **9**, Rendement 85%. Solvant de cristallisation: éthanol.

Anal. Calculé pour C₂₃H₂₁N₃O: C, 77,72; H, 5,95; N, 11,82. Trouvé: C, 78,09; H, 5,62; N, 12,01.

Le produit **14** résultant de la méthylation a été repris avec 180 cm³ d'éther éthylique anhydre. Dans un ballon de 500 ml à 3 tubulures muni d'un système d'agitation, d'un réfrigérant et d'une ampoule à brome, on place 40 cm³ d'éther anhydre et 0,38 g de tétrahydroaluminat de lithium. Sous agitation, on ajoute pendant 15 minutes goutte à goutte la solution étherée contenant **14**.

Après ébullition, on agite encore pendant 15 minutes. Ensuite, on ajoute 25 cm³ d'eau et 25 cm³ d'une solution d'acide chlorhydrique à 4%. On décante la phase étherée et lave avec une solution d'acide chlorhydrique à 3%. On la lave en suite avec de l'eau distillée et sèche sur sulfate de sodium. On élimine le solvant et le résidu est repris avec de l'éthanol. Le produit qui en résulte est identique au composé **10a**.

VI. Synthèse de **9a** à partir du benzoyl-3 *N*-méthylindole.

Ce dernier composé a été préparé comme l'indique Szmuszkovicz (24).

1° Synthèse de la phénylhydrazone **7a**.

Nous avons adapté le mode opératoire préconisé par Casnati (25) pour d'autres composés. Dans un ballon de 250 cm³ on dissout 1/100 de mole de benzoyl-3 *N*-méthylindole dans 100 cm³ d'éthanol et on y ajoute 3/100 de mole de phénylhydrazine puis 4 cm³ d'acide chlorhydrique 6*N*. On porte à reflux pendant trois heures et verse ensuite dans 300 cm³ d'eau. Le précipité qui se forme est difficilement cristallisable et se décompose à la longue. On purifie le produit par filtration sur colonne d'alumine neutre (15 g) à l'aide de 100 cm³ de dichlorométhane comme éluant. Après évaporation de ce solvant, on reprend par de l'éthanol dans lequel le composé cristallise. Il est identique au produit obtenu en petites quantités dans la réaction initiale.

2° Transposition de **7a** en **9a**.

On dissout 1/100 de mole de **7a** dans 50 cm³ d'acide acétique et on y ajoute 2 cm³ d'acide bromhydrique (d = 1,73) dans 10 cm³ d'eau. Après un reflux de 12 heures, on verse dans l'eau. Le précipité est recristallisé. Il s'agit de **9a** obtenu quantitativement.

BIBLIOGRAPHIE ET NOTES

- (1) K. Le Quoc et B. Laude, *C. R. Acad. Sci.*, **276**, 109 (1973) Article I.
- (2) R. Huisgen, M. Seidel, G. Wallbillich et M. Knupfer, *Tetrahedron*, **17**, 3 (1962).
- (3) D. N. Reinhoudt et C. G. Kouwenhoven, *Rec. Trav. Chim.*, **93**, 321 (1974).
- (4) H. Ruccia, N. Vivona, G. Cusmano, M. L. Marino et F. Piozzi, *Tetrahedron*, **29**, 3159 (1973).
- (5a) W. C. Herndorn, *Chem. Rev.*, **2**, 157 (1972); (b) K. N. Houk, J. Sims, R. E. Duke, Jr., R. M. Strozier et J. K. George, *J. Am. Chem. Soc.*, **95**, 7287 (1973); (c) K. N. Houk, J. Sims, C. R. Watts et L. J. Luskus, *J. Am. Chem. Soc.*, **95**, 7301 (1973);

(d) R. Gree, F. Tonnard et R. Carrié, *Bull. Soc. Chim. France*, 1325 (1975); (e) J. Bastide et O. Henri-Rousseau, *ibid.*, 2294 (1973) et 1037 (1974).

(6) On peut observer que des quatre signaux du système AB, le doublet qui résonne à champ plus élevé a des composantes légèrement élargies. On peut envisager deux raisons à cet élargissement. Il peut être dû à un couplage de type benzylique et ce signal correspond au proton 3a. Mais cet élargissement peut aussi s'expliquer par l'influence quadripolaire des deux atomes d'azote vicius du sommet 8a et le signal est alors celui du proton 8a. Un travail ultérieur doit nous permettre de faire une attribution univoque.].

(7) A. Hassner et M. J. Michelson, *J. Org. Chem.*, **27**, 3974 (1962).

(8) K. Le Quoc, Thèse de Docteur-Ingénieur, Besançon (1973).

(9) P. Caramella, *Tetrahedron Letters*, 743 (1968).

(10) C. Alberti, *Gazz. Chim. Ital.*, **77**, 398 (1947).

(11) R. F. Borch et A. J. Hassid, *J. Org. Chem.*, **57**, 1673 (1972).

(12) J. Elguero, R. Jacquier et G. Tarrago, *Bull. Soc. Chim. France*, 2981 (1966).

(13) J. Elguero, R. Jacquier et J.-L. Imbach, *J. Chim. Phys.*, **62**, 643 (1965).

(14) C. L. Habraken, H. J. Munster et J. Cl. Westgeest, *Rec. Trav. Chim.*, **86**, 56 (1967).

(15) R. Huttel, M. Rosner et D. Wagner, *Chem. Ber.*, **106**, 2767 (1973).

(16) A. O. Fitton et R. K. Smalley, "Practical Heterocyclic Chemistry", Academic Press, London and New York, 1968.

(17) H. C. Printy et P. L. Jullian, *J. Am. Chem. Soc.*, **71**, 3206 (1949).

(18) Etendant les travaux d'Alberti (10), nous avons de plus confirmé la structure de tous les produits **9** en les synthétisant par transposition des phénylhydrazones **7** des aroyl-3 *N*-méthylindoles correspondants traitées par l'acide acétique au reflux pendant 6 heures. Nous rendrons compte de ces travaux dans un article ultérieur.

(19) H. Von Pechmann et L. Seeberger, *Ber.*, **27**, 2121 (1894).

(20) R. Huisgen, R. Grashey, M. Seidel et G. Wallbillich, *Ann. Chem.*, **653**, 105 (1962).

(21) J. A. Pople, D. P. Santry et G. A. Segal, *J. Chem. Phys.*, **43**, S129 et S136 (1965).

(22) M. H. Palmer et S. M. F. Kennedy, *J. Chem. Soc.*, 1893 (1974).

(23) H. Sauvaitre, J. Teyssyre et J. Elguero, *Bull. Soc. Chim. France* 635 (1976).

(24) J. Szmuszkovicz, *J. Org. Chem.*, **27**, 511 (1962).

(25) G. Casnati et A. Ricca, *Gazz. Chim. Ital.*, **93**, 355 (1963).

(26) A. Dargelos, D. Liottard et M. Chaillet, *Tetrahedron*, **28**, 5595 (1972).

(27) D. P. Santry et G. A. Segal, *J. Chem. Phys.*, **47**, 158 (1967).

English Summary.

The reactivity of *N*-methylindole towards diarylnitrilimines has been studied. The cycloadducts are 8-methyl-3a,8a-dihydro-pyrazolo[3,4-*b*]indole derivatives. The structure reported was assigned on the bases of satisfactory analytical, spectroscopic and chemical data. An interpretation based on the second order perturbation method of frontier orbitals is in agreement with the observed regioselectivity.