

J. Ploquin, L. Sparfel, G. Le Baut, et R. Floc'h

Laboratoire de Pharmacie Chimique et de Chimie Organique, U.E.R. des Sciences Pharmaceutiques,
1, rue Gaston Veil, 44000 Nantes, France

Reçu le 12 Juin 1978

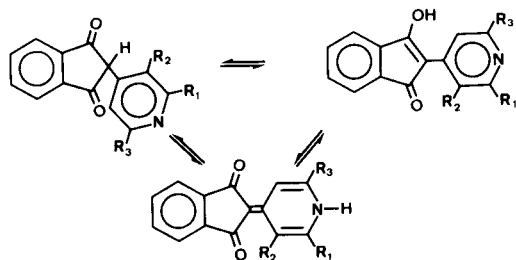
La substitution des (pyridyl-4)-2 indanediones-1,3 conduit généralement à des composés *N*-substitués. Ceux-ci peuvent être obtenus également par condensation des pyridines mono- ou pluriméthylées sur les phtalates symétriques, mixtes ou acides et par condensation oxydative de bromures de *N*-alkyl pyridinium sur l'indanedione-1,3. La solvatochromie négative, observée dans les spectres électroniques de ces dérivés *N*-substitués, traduit la prédominance d'une forme limite bétaïnique dans ces composés.

J. Heterocyclic Chem., 17, 997 (1980).

Partie Theorique.

Dans un précédent travail, nous avons décrit les méthodes d'accès à diverses indanediones substituées en 2 par un hétérocycle azoté (1). L'examen des propriétés pharmacologiques des (pyridyl-4)-2 indanediones-1,3 nous a amenés à préparer des dérivés *N*-substitués de ces composés notamment des composés *N*-alkylés (2), *N*-aralkylés (3) et *N*-dialkylamino-alkylés (4). Les travaux antérieurement réalisés dans ce domaine avaient porté sur l'obtention du dérivé *N*-méthylé de la (pyridyl-2)-2 indanedione par Kuhn et Bär en 1935 (5), par Brooker et Keyes en 1951 (6) et par Manly et ses collaborateurs en 1958 (7). Dans la série γ (pyridyl-4), seul un dérivé *N*-dichloro-2,6 benzylé avait été préparé en 1956 par Krohnke, Ellegast et Bertram (8).

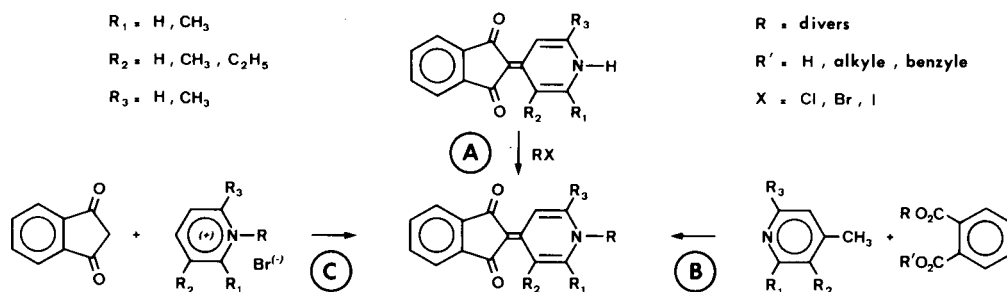
L'intérêt de l'étude de la réactivité des (pyridyl-4)-2 indanediones-1,3, vis à vis des agents de substitution et de condensation, réside dans l'existence de trois sites potentiels de fixation: C₂, N, O, dans la mesure où on admet une double tautomérisation céto-énolique et pyridine-dihydro-1,4 pyridylidène. Ce travail porte notamment sur la détermination du site de substitution et sur la possibilité de le faire varier par modification des conditions opératoires et en fonction de la charge électrique, de l'encombrement stérique réalisé au niveau d'un des sites ou sur le substituant.



L'étude des facteurs régulant la *C*- ou *O*-alkylation des aryl-2 indanediones-1,3 a été réalisée principalement par Hrnčiar et ses collaborateurs (9,10). Il a été établi que les anions des phényl-2 et (naphtyl-2)-2 indanediones-1,3 don-

nent exclusivement des dérivés *C*-substitués avec les halogénures d'alkyle primaires. Par contre, la (naphtyl-1)-2 indanedione-1,3 fournit déjà un mélange de produits *C*- et *O*-substitués. Dans ces trois types d'indanediones, les deux sites *C* et *O* sont attaqués par le diazométhane et les halogénures d'alkyle secondaires. L'encombrement stérique tant au niveau du carbone C-2 du substrat qu'au niveau du centre électrophile du groupe alkyle intervient ici pour favoriser une *O*-substitution de l'anion ambident (11). Le taux d'*O*-alkylation augmente en passant des iodoalcanes aux chloroalcanes bien que le rendement soit plus faible avec ces derniers. La réaction de l'anion aryl-indanedione avec les dérivés halogénés procède donc conformément à la règle de Kornblum qui précise que l'élévation de charge positive sur le centre électrophile de l'agent alkylant, dans l'état de transition, ainsi que la diminution de la polarisation de la liaison carbone-halogène se traduit par une attaque préférentielle sur l'atome le plus électro-négatif de l'anion ambident (12). Enfin, bien que les rendements soient faibles avec les solvants protiques, ceux-ci fournissent le meilleur rapport *O/C*-substitution.

La réaction d'alkylation de la (pyridyl-4)-2 indanedione-1,3 (1) γ P a d'abord été réalisée après sodation par l'hydrure de sodium en modifiant la nature du solvant. Dans les solvants aprotiques dipolaires où l'anion dissocié, non solvato, est l'entité nucléophile prédominante (tout au moins à des concentrations inférieures à 0,1 M), on n'observe que la formation du dérivé *N*-substitué. Les produits obtenus sont en effet aussi colorés que les produits de départ, ils restent insolubles dans les acides minéraux dilués et présentent des bandes de carbonyle vers 1670, 1635 cm⁻¹ contrairement à la phénylindanedione. La très faible basicité de l'azote pyridique exclue également la structure éther d'énol dans les produits formés. Contrairement à Kühn et Trischmann (13), nous n'avons pas constaté de réaction de compétition entre l'halogénure d'alkyle et le diméthylsulfoxyde et c'est ce solvant qui permet d'obtenir les meilleurs rendements: de 70 à 70% à la température ambiante. L'élévation de température



présente surtout un intérêt avec les solvants protiques comme l'éthanol et le *t.* butanol qui ne fournissent que des rendements infimes sans chauffage (tableau V, partie expérimentale). Ainsi le rendement de formation du composé (3) avec l'iodure d'éthyle dans le diméthylsulfoxyde ne masse que de 84,2% à 94,3% alors qu'il s'élève de 1,5 à 87,8% dans l'éthanol par chauffage à 80°. On constate un abaissement général du rendement, plus ou moins sensible selon le solvant, quand on passe de l'iodure au bromure puis au chlorure mais sans changement du site de substitution. Par ailleurs, l'utilisation d'halogénures secondaires ou la dilution du milieu réactionnel ne modifie pas le site de fixation.

Parmi les facteurs qui gouvernent la *C*-, *O*- ou *N*-alkylation, la nature du cation M^+ peut être déterminante et d'une manière générale, la nucléophilie relative du centre le plus électronégatif de l'anion ambident augmente quand l'interaction électrostatique avec le cation s'affaiblit, c'est-à-dire, à charge égale quand la taille du cation augmente (14). Nous avons donc réalisé la métallation de la γP (1) successivement par le lithium, le sodium, le potassium et utilisé un ammonium quaternaire (Triton B)

dans le *t*-butanol. Même dans ce dernier cas, on n'isole pas avec le bromure d'éthyle de composé *C*- ou *O*-substitué. Il s'avère en fait qu'il faut simultanément un réactif très volumineux et un encombrement important au niveau de l'azote hétérocyclique pour réussir à orienter la réaction sur le carbone 2 de ces indanediones. Ainsi le chlorure de dichloro-2,6 benzyle ne donne que le dérivé *N*-substitué avec la γP et avec son homologue *o*-méthylé, γL_2 , mais conduit à un mélange de composés *C*- et *N*-substitués (12) et (13) avec l'indanedione *o,o*-diméthylée, $\gamma C_{2,6}$. Contrairement aux produits *N*-substitués, 12 est un produit incolore, soluble dans les acides dilués, présentant des spectres ir et rnm classiques pour des indanediones *C*₂-disubstituées: $\nu C=O$ à 1750 et 1710 cm^{-1} et $H-\beta$ à 7,2 10^{-6} . Ainsi il apparaît donc que, plus que la nature du solvant ou même celle de l'agent de substitution, c'est surtout l'encombrement au niveau des sites de substitution qui permet d'orienter l'attaque électrophile sur l'anion ambident. Dans la série de la (pyridyl-3)-2 indanedione-1,3 l'alkylation réalisée à 70° dans le dioxanne en présence de lessive de soude (23) fournit également des composés *N*-substitués à structure ionisée du type mérocyanine.

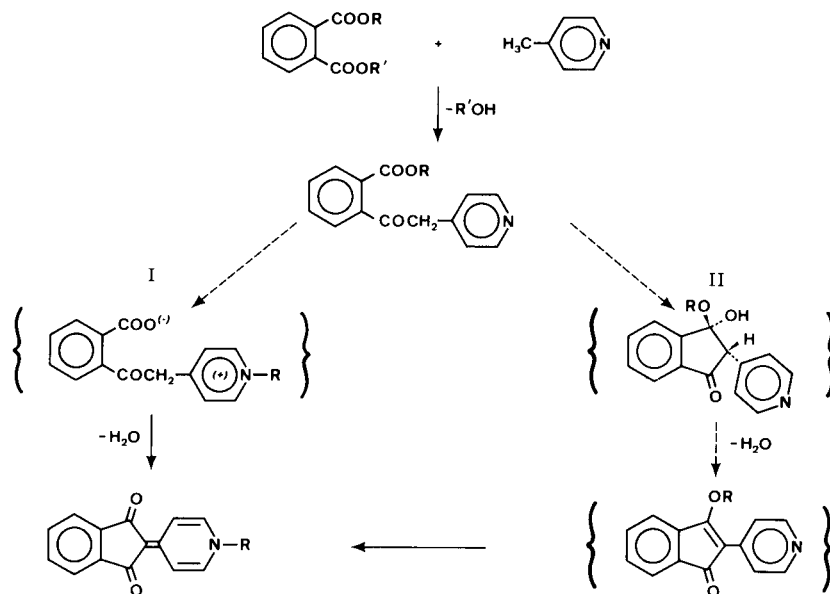
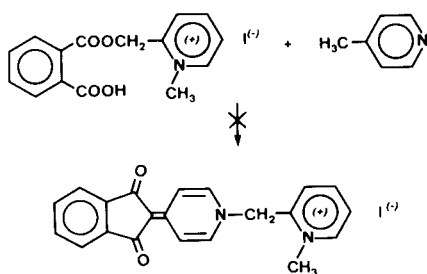


Tableau I - N-ALKYL ET BENZYL Y P

Composé	R ₁	R ₂	R ₃	R	Méthode Rendement %	F°	Solvant de cristallisation	Formule brute	Masse molaire			Analyse			
									C	H	N	Calculé	Trouvé	C	H
2	H	H	H	Méthyle	A : 91,6 B ₁ : 58,0 B ₂ : 11,7	340 déc.	Acide acétique	C ₁₅ H ₁₁ N ₂ O	237,25	75,93	4,67	5,90	75,90	4,69	5,88
3	H	H	H	Ethyle	A : 73,4 J : 54,1	271-273	Méthanol+Ethanol	C ₁₆ H ₁₃ N ₂ O	251,27	76,47	5,21	5,57	76,43	5,23	5,59
4	H	H	H	n-Nonyle	B ₁ : 42,8	206	Ethanol	C ₂₃ H ₂₇ N ₂ O	340,45	79,02	7,71	4,01	79,30	7,68	4,03
5	H	H	H	Benzyle	A : 80,3 B ₂ : 16,7	305	Méthanol	C ₂₁ H ₁₅ N ₂ O	313,34	80,49	4,82	4,47	80,78	4,85	4,49
6	H	H	H	Dichloro-2,6 benzyle	A : 83,8	325	Acide acétique	C ₂₁ H ₁₃ Cl ₂ N ₂ O	382,24	65,98	3,43	3,66	66,13	3,40	3,62
7	CH ₃	H	H	Ethyle	A : 31,1 C : 2,1	264	Ethanol	C ₁₇ H ₁₅ N ₂ O	265,30	76,96	5,70	5,28	76,69	5,85	5,26
8	CH ₃	H	H	Dichloro-2,6 benzyle	A : 60,6	278	Ethanol	C ₁₈ H ₁₇ N ₂ O	396,26	66,68	3,82	3,54	66,60	3,86	3,50
9	CH ₃	H	CH ₃	Méthyle	A : 19,1	255-260	Diméthylsulfoxyde	C ₂₃ H ₁₇ Cl ₂ N ₂ O	265,30	76,96	5,70	5,28	76,68	5,74	5,24
10	CH ₃	H	CH ₃	Ethyle	A : 13,9	275	Diméthylsulfoxyde	C ₁₈ H ₁₇ N ₂ O	279,32	77,39	6,13	5,01	77,02	6,17	4,97
13	CH ₃	H	CH ₃	Dichloro-2,6 benzyle	A : 5,4	360	Ethanol	C ₂₃ H ₁₇ Cl ₂ N ₂ O	410,29	67,32	4,18	3,41	67,57	4,16	3,38
14	H	CH ₃	H	Méthyle	B : 47,8 B ₃ : 44,9	250	Ethanol	C ₁₆ H ₁₃ N ₂ O	251,27	76,47	5,21	5,57	76,23	5,19	5,58
15	H	CH ₃	H	Ethyle	B : 7,1 C : 35,3	232	Ethanol	C ₁₇ H ₁₅ N ₂ O	265,30	76,96	5,70	5,28	76,70	5,67	5,30
16	H	CH ₃	H	Dichloro-2,6 benzyle	B : 64,7	218-220	Ethanol	C ₂₂ H ₁₅ Cl ₂ N ₂ O	396,26	66,68	3,82	3,54	66,58	3,86	3,50
17	H	C ₂ H ₅	H	Méthyle	B : 27,4	238	Ethanol	C ₁₇ H ₁₅ N ₂ O	265,30	76,96	5,70	5,28	77,24	5,74	5,30
18	H	C ₂ H ₅	H	Ethyle	B : 5,6	265	Ethanol	C ₁₈ H ₁₇ N ₂ O	279,32	77,39	6,13	5,01	77,44	6,17	4,98

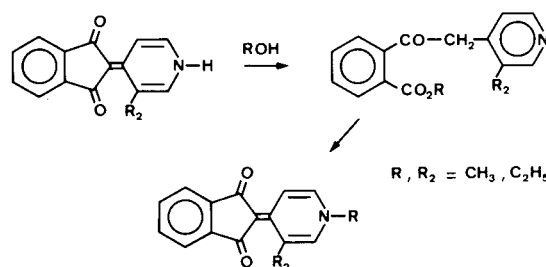
La condensation des phtalates d'alkyle sur les méthylcétones et les β céto-esters conduit respectivement aux céto-2 et aux alcoxy-carbonyl-2 indanediones-1,3 (15,16). Certains groupements méthyle comme ceux fixés aux hétérocycles azotés, sont parfois suffisamment activés pour réagir directement avec les phtalates d'alkyle en présence de *t*-butylate de potassium et permettre l'obtention d'aryl-2 indanediones-1,3 (17). Réalisée en l'absence de tout catalyseur basique, cette réaction conduit avec la méthyl-4 pyridine à des dérivés *N*-alkylés, le groupement introduit sur l'azote provenant de l'alcool estérifiant l'acide phtalique. A la suite de l'élimination d'une molécule d'alcool, il se forme un céto-ester; la migration du groupe alkyle se ferait soit avant, soit après cyclisation déshydratante selon que l'on admet la formation transitoire d'un sel interne de pyridinium I ou d'un hémicétal de l'indanedione II (méthode B).

La condensation des phtalates mixtes conduit toujours à la formation exclusive d'une seule indanedione *N*-substituée en général par le groupe alkyle de l'alcool le plus lourd. Cependant, le phtalate mixte de méthyle et d'éthoxycarbonylméthyle fournit un composé *N*-méthylé (2). L'emploi des phtalates acides n'a pas permis d'isoler le stade céto-acide ou céto-ester: en prenant soin de maintenir le milieu réactionnel vers 130° pour éviter toute réaction de dismutation, les phtalates acides de méthyle et de benzyle forment exclusivement avec la γ picoline les dérivés *N*-méthylé (2) et *N*-benzylé (5) à la suite d'une double réaction de déshydratation. Les phtalates acides d'amino-alcools *N,N*-disubstitués constituent des intermédiaires faciles d'accès permettant la préparation de composés *N*-aminoalkylés. Il est même possible d'introduire ainsi sur l'azote dihydropyridique des groupements pyridylméthyle. La structure bêtaïnique des pyridyl-2 indanediones atténue le caractère basique de ce groupement empêchant toute quaternisation de l'azote en position α ou β . Ceci nous a amenés à réaliser la quaternisation au stade céto-acide mais la condensation avec la γ picoline échoue dans ce cas:

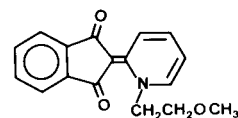


L'étude de la condensation avec les pyridines pluri-méthylées a permis de vérifier le caractère très général de cette migration intermoléculaire. La diméthyl-2,4 pyridine conduit de manière inattendue (1) aux seuls isomères γ .

Avec la triméthyl-2,4,6 pyridine, le phtalate de méthyle conduit presque exclusivement à l'isomère γ (9) tandis que le phtalate d'éthyle fournit un mélange α et γ où l'isomère α est largement prépondérant: 13,9% pour (11) et 1,5% pour (10). Dans la série de la diméthyl-3,4 pyridine et de l'éthyl-3 méthyl-4 pyridine, l'obtention des (pyridyl-4)-2 indanediones *N*-substituées (14), (15) et (17), (18) impose un contrôle rigoureux de la température vers 110° et 130° respectivement. Le stade céto-ester devient isolable dans le cas de (18); la transformation de cet intermédiaire en indanedione a pu être vérifiée (2b). Ces céto-esters peuvent également être obtenus par action des alcools sur les (pyridyl-4)-2 indanediones à substituant R_2 . Cette méthode (B₃) constitue une variante intéressante dans la mesure où l'alkylation directe par les halogénures d'alkyle échoue parfois quand $R_2 = \text{CH}_3, \text{C}_2\text{H}_5$ ($\gamma\text{L}_3, \gamma\text{L}_3$).



Une troisième voie de synthèse utilisant des intermédiaires possédant déjà un substituant sur l'azote pyridique a été mise en oeuvre (18). La condensation oxydative des bromures de pyridinium avec l'indanedione-1,3 conduit à des dihydropyridines substituées en 4 (Méthode C). Divers essais tentés avec des iodures de pyridinium ne donnent que des goudrons. Bien que l'attaque nucléophile sur les sels de pyridinium puisse se produire sur les carbones 2 et 4 (19), l'approche du carbone 2 par des nucléophiles volumineux est plus difficile (20). La présence simultanée de trace d'isomère α (C-2) a pu cependant être détectée par spectrophotométrie uv-visible dans le cas du bromure de (méthoxy-2 éthyl)-1 pyridinium:




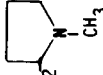
Ce composé présente en effet des bandes caractéristiques de la série α vers 287 et 320 nm. Il est curieux de constater que les sels d' α picolinium ne réagissent pas (8), ainsi le composé (7) n'a pu être obtenu qu'avec un rendement de 2,1%.

Dutta et coll. avaient supposé une structure ester d'énol pour le dérivé acétylé de la (pyridyl-4)-2 indanedione (21). L'étude des spectres électronique et infrarouge des composés (19)-(22), obtenus par acylation à l'anhydride ou au chlorure d'acide, ne permet pas d'étayer cette assertion: il

Tableau II - DERIVES DE LA γ P A SUBSTITUANT FONCTIONNALISE

Composé	R	Méthode Rendement %	F°	Solvant de cristallisation	Formule brute	Masse molaire	Calculé			A n a l y s e			
							C	H	N	C	H	N	
19	CO-CH ₃	D ₁ : 52 D ₂ : 90	270 déc.	Acide acétique	C ₁₆ H ₁₁ N ₃ O ₃	265,26	72,44	4,18	5,28	72,70	4,20	5,26	
20	CO-CH ₂ -CH ₃	D ₁ : 64,3 D ₂ : 84,1	248-250	Acide acétique	C ₁₇ H ₁₃ N ₃ O ₃	279,28	73,10	4,69	5,01	73,21	4,72	4,97	
21	CO-C ₆ H ₅	D ₁ : 90,8	215-216	Acide acétique	C ₂₁ H ₁₃ N ₃ O ₃	327,32	77,05	4,00	4,28	77,16	4,02	4,26	
22	CO-CH ₂ -Cl	D ₁ : 88,7	296	Ethanol	C ₁₆ H ₁₀ ClN ₃ O ₃	299,70	64,11	3,36	4,67	63,91	3,39	4,62	
23	CO-CH ₂ -COOCH ₃	D ₁ : 71,6	298	Ethanol	C ₁₈ H ₁₃ N ₃ O ₅	323,29	66,87	4,05	4,33	66,93	4,07	4,31	
24	CO-CH ₂ -COOH	I : 40,1	288	Acide acétique	C ₁₇ H ₁₁ N ₃ O ₅	309,27	66,02	3,58	4,53	65,96	3,61	4,49	
25	CH ₂ -Cl	A : 68,5	145-146	Ethanol	C ₁₆ H ₁₀ N ₂ O ₂	262,26	73,27	3,84	10,68	73,55	3,88	10,63	
26	CH ₂ -CH ₂ -CN	D : 96	310	Ethanol	C ₁₇ H ₁₂ N ₂ O ₂	276,28	73,90	4,38	10,14	73,97	4,41	10,18	
27	CH ₂ -COOC ₂ H ₅	A : X = I : 85,7 X = Cl : 74,6	245-246	Ethanol	C ₁₈ H ₁₅ N ₃ O ₄	309,31	69,89	4,89	4,53	70,16	4,93	4,51	
28	CH ₂ -COOC ₄ H ₉	A : 67	232	Ethanol	C ₂₀ H ₁₉ N ₃ O ₄	337,36	71,20	5,68	4,15	70,92	5,68	4,11	
29	CH ₂ -CH ₂ -COOC ₂ H ₅	D : 88,4	F : 73,2	Acide acétique	C ₁₉ H ₁₇ N ₃ O ₄	323,33	70,57	5,30	4,33	70,31	5,32	4,32	
30	CH (COOC ₂ H ₅) ₂	A : 78,9	176-178	Ethanol + Acide acétique	C ₂₁ H ₁₉ N ₃ O ₆	381,37	66,13	5,02	3,67	65,91	5,06	3,65	
31	CH ₂ -COOH	H : 67	I : 97,5	255 déc.	Ethanol	C ₁₆ H ₁₁ N ₃ O ₄	281,26	68,32	3,94	4,98	68,34	3,92	5,01
32	CH ₂ -CH ₂ COOH	H : 97	I : 83	238-240	Ethanol	C ₁₇ H ₁₃ N ₃ O ₄	295,28	69,14	4,44	4,74	68,89	4,40	4,72
33	CH ₂ -CO-NH ₂	A : 81,4	318	Méthanol	C ₁₆ H ₁₂ N ₂ O ₃	280,27	68,56	4,32	10,00	68,31	4,28	9,95	
34	CH ₂ -CO-NH-NH ₂	G : 97	280 déc.	Ethanol	C ₁₆ H ₁₃ N ₃ O ₃	295,29	65,07	4,44	14,24	64,89	4,46	14,18	
35	COOCH ₃	A : 72,1	351	Diméthylformamide	C ₁₆ H ₁₁ N ₃ O ₄	281,26	68,32	3,94	4,98	68,09	3,92	4,94	

Suite du Tableau II

Composé	R	Méthode Rendement %	F°	Solvant de cristallisation	Formule brute	Masse molaire	A n a l y s e					
							Calculé		Trouvé			
						C	H	N	C	H	N	
36	$\text{COOCH}_2\text{-CH}_3$	A : 66	268	Ethanol	$\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{NO}_4$	295,28	69,15	4,44	4,74	69,38	4,42	4,76
37	COOC_6H_5	A : 53,8	254	Diméthylformamide	$\text{C}_{21}\text{H}_{13}\text{NO}_4$	342,32	73,38	3,83	4,09	73,16	3,79	4,05
38	$\text{CO-N (CH}_3)_2$	A : 97,3	210	Ethanol	$\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3$	294,30	69,37	4,80	9,52	69,19	4,83	9,49
39	$\text{CO-N (C}_2\text{H}_5)_2$	A : 78,7	195	Ethanol	$\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3$	322,35	70,79	5,63	8,69	70,44	5,60	8,67
41	$\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CO-CH}_3$	D : 75,1	290 déc.	Ethanol	$\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{NO}_3$	293,31	73,70	5,15	4,77	73,98	5,17	4,74
42	$\text{CH}_2\text{-CO-C}_6\text{H}_5$	A : 59	290-291	Ethanol	$\text{C}_{22}\text{H}_{14}\text{NO}_3$	341,35	77,40	4,43	4,10	77,69	4,46	4,06
43	$(\text{CH}_2)_4\text{-CO-C}_6\text{H}_5\text{-p.F.}$	A : 13,2	260	Acide acétique	$\text{C}_{24}\text{H}_{18}\text{NO}_3$	387,39	74,40	4,68	3,62	74,47	4,68	3,65
44	$\text{CH}_2\text{-CHOH-CH}_3$	K : 39,3	298-300	Ethanol	$\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{NO}_3$	281,30	72,58	5,38	4,98	72,31	5,40	4,96
46	$\text{CH}_2\text{-CHOH-CH}_2\text{OH}$	A : 29,2	260	Ethanol	$\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{NO}_3$	297,30	68,67	5,09	4,71	68,42	5,13	4,76
47	$(\text{CH}_2)_3\text{-CH}_2\text{OH}$	A : 19,2	245-250 déc.	Ethanol	$\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{NO}_3$	295,32	73,20	5,80	4,74	72,94	5,77	4,78
48	$\text{CH}_2\text{-CH-CH}_2$ 	A : 63,3	274	Acide acétique	$\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{NO}_3$	279,28	73,11	4,69	5,01	73,14	4,73	5,02
49	$\text{CH}_2\text{-O-CH}_3$	A : 33,1	238	Ethanol	$\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{NO}_3$	267,27	71,90	4,91	5,24	71,93	4,95	5,24
51	$\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-O-CH}_2\text{-CH}_3$	A : 89,2	178	Ethanol	$\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{NO}_3$	295,32	73,20	5,80	4,74	73,28	5,86	4,77
52	$\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-O-CH=CH}_2$	A : 28,7	233	Méthanol	$\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{NO}_3$	293,31	73,70	5,15	4,77	73,96	5,19	4,81
53	$\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-O-CH(CH}_3)_2$	A : 51,1	187	Isopropanol	$\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{NO}_3$	309,35	73,76	6,19	4,53	73,49	6,22	4,49
54	$(\text{CH}_2)_2\text{-O-(CH}_2)_2\text{-OCH}_3$	A : 4,5	330	Diméthylsulfoxyde	$\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{NO}_4$	325,35	70,14	5,89	4,30	70,37	5,85	4,27
55	$\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-S-CH}_3$	A : 43	278-280	Diméthylformamide	$\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{NO}_2\text{S}$	297,30	68,87	5,08	4,71	69,15	5,04	4,69
56	$\text{CH}_2\text{-CH}_2$ 	A : 47,2	258	Ethanol	$\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2$	334,39	75,42	6,63	8,38	75,66	6,66	8,41

n'apparaît en effet aucune modification, ni dans le nombre des bandes, ni dans leur position par rapport aux molécules *N*-substituées dont la structure a été confirmée (22). Par condensation du chloroformylacétate de méthyle sur la γ P (1), on obtient, après hydrolyse spécifique de la fonction ester en milieu carbonate neutre de sodium, un composé à enchaînement carboxy-2 acétyle sur l'azote (24).

L'application de la réaction de Michael, réalisée avec l'acrylonitrile, l'acrylate d'éthyle et la méthylvinylcétone conduit également à des composés *N*-substitués (26), (29) et (41). Les rendements sont aussi satisfaisants que la réaction soit réalisée en milieu hétérogène dans le dioxanne (80%) ou en milieu homogène dans la pyridine ou le diméthylformamide (95%). La réaction échoue cependant avec le cinnamionitrile.

L'hydrolyse alcaline des composés à fonction nitrile (25) ou ester (27)-(30) aboutit aux acides attendus (31) et (32). Par contre, l'hydrolyse du nitrile (26) doit être réalisée en milieu acide car il se produit en milieu alcalin une scission hydrolytique au niveau de l'azote avec retour à la γ P de départ. L'échec des essais de réduction du nitrile (26) et de l'ester (27) par l'aluminohydruure de lithium pourrait résulter de leur insolubilité dans l'éther éthylique. Cependant, la réduction de (26), en présence de nickel de Raney W_6 sous pression, après solubilisation dans l'éthanol, échoue également. L'action du chloracétamide sur la γ P conduit bien à l'amide (33); par contre, le dichloracétamide reste totalement inactif, alors qu'il fournit avec les phényl-2 indanediones un mélange d'amides mono- et disubstitués.

La *N*-substitution préférentielle des (pyridyl-4)-2 indanediones nous a conduits à envisager la préparation de com-

posés à "enchaînement carbamate" par l'intermédiaire des chloroformiates (méthode J). Les composés obtenus se décarboxylent par chauffage donnant accès aux dérivés *N*-alkylés ou arylés difficiles à préparer par arylation directe. L'hydrolyse en milieu alcalin à froid est immédiate. Les dérivés *N*-carboxamido obtenus par action des chlorures d'acides carbamiques sont par contre très stables à la chaleur et en milieu acide ou alcalin. Divers essais de préparation par les isocyanates n'ont pas abouti.

La mise en évidence d'une notable activité anticoagulante (2b) avec la *N*-(méthoxy-2 éthyl) γ P nous a incités à préparer un ensemble de composés à fonction éther, thioéther ou alcool par les méthodes A et B. L'alkylation par le chloro-4 butanol et le chloro-3 propanediol fournit des rendements satisfaisants mais le chloro-2 éthanol ne réagit pas. Dans la série des dérivés à substituants carbonylés, la *N*-(oxo-2 propyl)- γ P (40) a servi d'intermédiaire pour accéder à l'alcool (44), à l'oxime (45) (méthode K) puis à des amines par la méthode de Leuckart-Wallach (4b). Le composé aminé (56) à chaîne propyle, partiellement intégrée dans un cycle, analogue à celle de la Clémastine^R, manifeste une activité antihistaminique et anti-inflammatoire comparable à des molécules à enchaînement *N*-dialkylaminoalkyle précédemment testées (4b).

Les β dicéto énamines *N*-substituées sont des composés fortement colorés (jaune orangé) à points de fusion nettement plus élevés que ceux des phényl-2 indanediones-1,3, très peu solubles aussi bien dans les solvants apolaires (benzène, éthers) que dans les solvants polaires (alcools) ou même aprotiques dipolaires où leur solubilité ne dépasse guère 5%; la présence de certains groupements (C=O, CN,

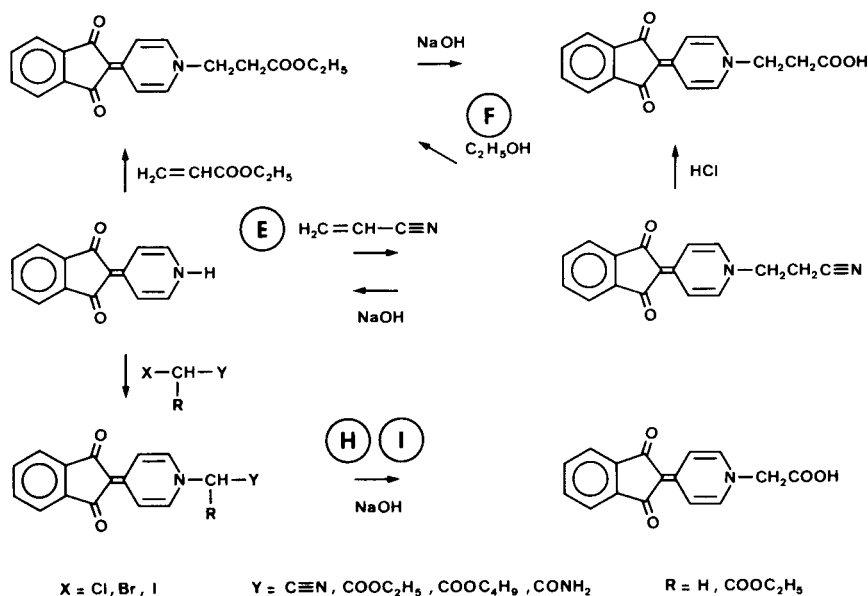



Tableau III - DERIVES DES γ L₂ ET γ C_{2,6} A SUBSTITUANT FONCTIONNALISE

Composé	R ₁	R ₂	R ₃	R	Méthode Rendement %	F°	Solvant de cristallisation	Formule brute	Masse molaire	A n a l y s e					
										Calculé		Trouvé			
								C	H	N	C	H	N		
57	CH ₃	H	H	(CH ₂) ₄ -COC ₆ H ₅ -	A : 13,7	269	Diméthylformamide + Ethanol	C ₂₅ H ₂₁ NO ₃	402,42	74,60	4,02	3,60	74,88	3,98	3,56
58	CH ₃	H	H	CH ₂ -CH ₂ -OCH ₃	A : 33,9	269	Ethanol	C ₁₈ H ₁₇ NO ₃	295,32	73,20	5,80	4,74	73,51	5,76	4,77
59	CH ₃	H	H	CH ₂ -CH ₂ -S-CH ₃	A : 35,2	260	Ethanol	C ₁₈ H ₁₇ NO ₂ S	311,32	69,44	5,50	4,50	69,32	5,53	4,47
60	CH ₃	H	CH ₃	CH ₂ -CH ₂ -N 	A : 4,9	244	Ethanol	C ₂₃ H ₂₆ N ₂ O ₃	362,45	76,21	7,23	7,73	76,16	7,26	7,70

COOH) diminue encore leur solubilité. Les valeurs expérimentales des coefficients de partage ne sont qu'exceptionnellement conformes aux règles d'additivité de Hansch et on assiste même à une inversion de l'influence des substituants: les substituants alkyle semblant introduire une hydrophilie et les substituants à fonction oxygénée, une lipophilie (22). En dehors des dérivés substitués en 3' (R₃) et naturellement des composés à groupement aminé, ces composés ne sont pas solubles dans l'acide chlorhydrique. Les perchlorates isolés lors du dosage potentiométrique en milieu acide acétique ne sont en fait que des associations ioniques instables où le rapport HClO₄/indanedione varie entre 0,4 et 0,8. Toutes ces anomalies sont la traduction d'un état d'association très intense de ces composés et de la participation d'une forme bétaïnique aux structures résonantes comme le confirme l'examen des spectres électroniques. La solvatochromie négative se manifeste surtout sur la bande de plus grande longueur d'onde vers 400 nm (Tableau IV). La substitution exerce un effet bathochrome net, l'effet hyperchrome n'est pas constant.

La contribution de la forme (dihydro-1,4 pyridylidène-4 yl)-2 indanedione-1,3 prédominante entraîne l'attribution de cette bande à une transition de transfert de charge intramoléculaire entre le système β dicétonique et l'hétérocycle. Il faut admettre que cette conjugaison sera d'autant mieux assurée que la molécule aura une géométrie proche de la coplanéité et l'introduction de substituants exercera un effet hypochrome comme c'est le cas pour les mérocyanines dissymétriques. Or ici, l'introduction d'un substituant en 3' s'il exerce un effet hypochrome provoque par contre un déplacement bathochrome allant de 15 nm (série non substituée) à 25 nm (série *N*-alkylée). Les propriétés particulières de ces indanediones pourraient alors s'interpréter par la contribution à cette bande d'une transition par transfert de charge intermoléculaire dans un complexe de dimérisation (25).

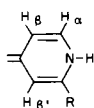
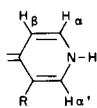
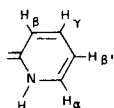
PARTIE EXPERIMENTALE

Indications générales.

Les chromatographies en couche mince ont été réalisées sur plaques aluminium Merck recouvertes de gel de silice G 60 F 254. Deux systèmes solvants ont été principalement utilisés: chloroforme/éthanol (9/1) et butanol/acide acétique/eau (4/1/5). Les points de fusion ont été déterminés en tube capillaire (appareil Tottoli-Büchi) ou sur platine chauffante de Kofler et ne sont pas corrigés. Les spectres ultra-violet et visibles ont été tracés sur appareil Beckman DK 2A. Les spectres infrarouges ont été enregistrés sur appareil Beckman IR 12 et IR 4230 après inclusion des produits dans le bromure de potassium et les spectres de résonance magnétique nucléaire sur appareil Varian EM 360 et XL 100. Les protons du noyau pyridyle sont désignés par H- α , H- β et H- γ . Quand il y a un substituant en β ou α dans la série des (pyridyl-4)-2 indanediones-1,3, le proton vicinal est désigné par H- α' ou H- β' . En série (pyridyl-2), le proton pyridinique du carbone 5 est désigné par β' .

Tableau IV - INFLUENCE DE LA SUBSTITUTION SUR LA POSITION ET L'INTENSITE DE LA BANDE D'ABSORPTION DANS LE VISIBLE

Solvant	Composé	λ max	ϵ max	Composé	λ max	ϵ max
Ethanol Tétrahydrofuranne	γ P	385	48 000	MeyP	392	57 500
	1	403	58 000	2	408	49 000
	γ L ₂	385 396	56 800 59 100	MeyL ₂	388 405	54 000 57 500
	γ L ₃	399 417	26 500 31 800	MeyL ₃ 14	416 429	30 300 31 700
	γ L _{3e}	400 416	23 800 30 500	MeyL _{3e} 17	405 419	33 000 40 250
	γ C _{2,6}	384 398	58 000 62 500	Et C _{2,6} 10	392 405	64 000 69 000



Symboles utilisés: γ P (**1**): (dihydro-1,4 pyridylidène-4 yl)-2 indanedione-1,3; γ L₂: (méthyl-2 dihydro-1,4 pyridylidène-4 yl)-2 indanedione-1,3; γ L₃: (méthyl-3 dihydro-1,4 pyridylidène-4 yl)-2 indanedione-1,3; γ L_{3e}: (éthyl-3 dihydro-1,4 pyridylidène-4 yl)-2 indanedione-1,3; γ C_{2,6}: (diméthyl-2,6 dihydro-1,4 pyridylidène-4 yl)-2 indanedione-1,3.

Méthode A.

Méthode générale.

A une solution de γ P (**1**) dans 100 cm³ de solvant, on ajoute l'agent de métallation (Li, NaH, KH) ou le triton B. Après 15 minutes de contact, l'agent alkylant est peu à peu versé sur la solution rouge. Celle-ci est maintenue sous agitation pendant 8 heures. Le précipité éventuellement formé est alors directement isolé, puis le filtrat est concentré versé sur glace: une deuxième fraction est ainsi recueillie. L'identité des produits obtenus est d'abord déterminée par chromatographie en couche mince sur gel de silice G 60. Après séparation éventuelle des indanediones substituées et recristallisation, leur structure est confirmée par spectroscopies uv-visible, ir et rmn.

L'étude de la variation du site d'attaque en fonction du solvant, du type d'halogénure et de l'agent de métallation a été réalisée notamment avec la (pyridyl-4)-2 indanedione-1,3. Les essais ont été réalisés à température ambiante avec le diméthylsulfoxyde et le diméthylformamide. Dans l'hexaméthylphosphotriamide, la formation simultanée de goudrons limite le rendement à 67,3% avec l'iode d'éthyle. Les essais dans l'éthanol et le *t*-butanol absolu ont été menés à 80°, les rendements étant pratiquement nuls à 25°.

Tableau V - ESSAIS DE SUBSTITUTION DE LA γ PYROPHTALONE (1) PAR LES HALOGENURES D'ETHYLE OU LE SULFATE D'ETHYLE DANS DIVERS SOLVANTS (SOLUTIONS 0,05 M) RENDEMENTS EN PYROPHTALONE (3) (2 a)

Agent de métallation	Agent alkylant	Solvant	Diméthylsulfoxyde	Diméthylformamide	Ethanol	<i>t</i> . Butanol
NaH		C ₂ H ₅ I	84,2	75,6	87,8	91,8
		C ₂ H ₅ Br	73,4		46,1	59,3
		C ₂ H ₅ Cl	71,5		34,6	14,6
		(C ₂ H ₅) ₂ SO ₄		27,3		
Li		C ₂ H ₅ Br				62,6
KH		"				48,8
Triton B		"			64,6	83,7

Isolement d'une indanedione (C-2 disubstituée.

(Dichloro-2,6 benzyl)-2 (diméthyl-2,6 pyridyl-4)-2 indanedione-1,3 (**12**).

A une solution de 1,25 g (0,005 mole) de (diméthyl-2,6 pyridyl-4)-2 indanedione-1,3 (γ C_{2,6}) dans 20 cm³ de diméthylsulfoxyde, on ajoute 0,3 g d'hydrure de sodium à 50% préalablement lavé au benzène sec, puis 1,30 g de dichloro-2,6 bromure de benzyle. Après 3 heures de contact, la solution jaunit et il se forme un précipité. La suspension est filtrée; on isole 0,565 g d'un produit blanc fondant à 171°; le traitement du filtrat par l'éther permet de recueillir une deuxième fraction: 0,7 g. Les deux fractions recristallisées dans 15 cm³ d'un mélange éther isopropylique/acétate d'éthyle (4/1) fournissent 1,08 g (52,7%) de l'indanedione C-2 disubstituée (**12**), sous forme de fins cristaux blancs, F = 201°; chlorhydrate F = 190-195°; uv-visible (acide chlorhydrique N): max nm 210 (ϵ , 29 000), ép. 218 (ϵ 27 000), 236 (ϵ 21 000), 261 (ϵ , 16 800), ép. 280 (ϵ , 10 000), 320 (ϵ 7 600); ir: ν cm⁻¹ 1745, 1705 (C=O), 2920 (CH₂); rmn (DMSO

d_6 : δ ppm CH₃ 2,40 (singulet), CH₂ 3,93 (singulet), H- β 7,20 (singulet), H benzyle 7,40 (multiplet), C₆H₄ 8,10 (multiplet).

Anal. Calculé pour C₂₃H₁₇Cl₂NO₂: C, 67,33; H, 4,18; N, 3,41. Trouvé: C, 67,54; H, 4,17; N, 3,43.

[(Dichloro-2,6 benzyl)-1 diméthyl-2,6 dihydro-1,4 pyridylidène-4 yl]-2 indanedione-1,3 (13).

Par addition d'eau au filtrat précédent, il se forme un précipité jaune orangé qui est séparé sur filtre, lavé à la soude *N*, à l'eau et enfin à l'alcool. Après séchage à l'étuve, on recueille 0,110 g (5,4%) de 13, F > 360°; ir: ν cm⁻¹: 1670, 1660, 1635, 1625 (C=O); 2940 (CH₂).

Anal. Calculé pour C₂₃H₁₇Cl₂NO₂: C, 67,33; H, 4,18; N, 3,41. Trouvé: C, 67,57; H, 4,16; N, 3,38.

Méthode B.

Phtalate symétrique.

(Ethyl-1 diméthyl-2,6 dihydro-1,4 pyridylidène-4 yl)-2 indanedione-1,3 (10).

Dans un tricol rodé équipé d'un réfrigérant et d'un thermomètre, on place 7,25 g, soit 0,5 ml (0,050 mole) de triméthyl-2,4,6 pyridine et 11,10 g, soit 9 ml de phtalate d'éthyle. La solution est chauffée à 190° pendant 5 heures. Après un séjour de trois semaines sous la hotte, le précipité formé est repris par un mélange éther-acétate d'éthyle. Par concentration des solvants, on recueille 2,6 g de cristaux marron foncé que l'on dissout partiellement dans l'éthanol chaud. Le résidu (0,265 g) correspond à l'isomère γ (10); il est recristallisé dans le diméthylsulfoxyde: 0,250 g (1,5%), F = 275°; uv-visible (éthanol 95°): max nm 236 (ϵ , 34 200), ép. 248 et 258, 293 (ϵ 5 800), 305 (ϵ 8 500), 392 (ϵ 64 000); ir: ν cm⁻¹: 1670, 1660, 1635, 1625 (C=O); rmn (DMSO d_6): δ ppm CH₃ (α et α') 2,53 (singulet), CH₂ 1,40 (triplet), CH₂ 4,20 (quadruplet), C₆H₄ 7,50 (multiplet), H- β 8,50 (singulet).

(Ethyl-1 diméthyl-4,6 dihydro-1,2 pyridylidène-2 yl)-2 indanedione-1,3 (11).

Le filtrat alcoolique précédent est évaporé et le résidu est repris par le chloroforme pour éliminer les traces de l'isomère γ (10) qui souille l'isomère α (11). L'addition d'acétate d'éthyle à la solution chloroformique concentrée permet d'isoler 2,336 g (13,9%) de 11, F = 240°; uv-visible (éthanol 95°): max nm 217 (ϵ , 23 200), 229 (ϵ 30 200), ép. 252 et 279, 287 (ϵ 23 000), 304 (ϵ 9 800), 318 (ϵ 6 500), 385 (ϵ 34 500); ir: ν cm⁻¹: 1665, 1635 (C=O); rmn (DMSO d_6): δ ppm CH₃ α 2,40 (singulet), CH₃ γ 2,50 (singulet), CH₂ 1,40 (triplet), CH₂ 3,75 (quadruplet), H- β 8,05, H- β' 6,85 ($J_{\beta\beta'} = 1,5$).

Méthode B₁: phtalates mixtes.

(Nonyl-1 dihydro-1,4 pyridylidène-4 yl)-2 indanedione-1,4 (4).

Un mélange de 34,85 g (0,1 mole) de phtalate de butyle nonyle et de 27,9 g (0,3 mole) de méthyl-4 pyridine est chauffé sous léger reflux pendant 24 heures dans un ballon équipé d'un Dean-Stark destiné à recueillir l'azéotrope butanol-eau qui distille. Par refroidissement, il se forme un abondant précipité constitué de fines aiguilles soyeuses jaunes que l'on sépare sur filtre: 8,1 g. Le filtrat est distillé pour éliminer l'excès de picoline puis versé sur un égal volume d'eau. Après séjour au froid, une deuxième fraction est recueillie: 7,6 g, soit donc un rendement brut de 50,1%. L'absence du dérivé *N*-butylé est vérifiée par chromatographie en couche mince sur gel de silice G 60 dans le couple chloroforme/éthanol (9/1). Les deux fractions recristallisées dans 200 cm³ d'éthanol fournissent 14,6 g (42,8%) de 4, F = 206°; ir: ν cm⁻¹: 1675, 1660, 1635, 1620 (C=O), 2960, 2940, 2880 (CH₃, CH₂).

Anal. Calculé pour C₂₃H₂₇NO₂: C, 79,02; H, 7,71; N, 4,01. Trouvé: C, 79,30; H, 7,68; N, 4,03.

Méthode B₂: phtalates acides.

(Méthyl-1 dihydro-1,4 pyridylidène-4 yl)-2 indanedione-1,3 (2).

Un mélange de 4,8 g (0,03 mole) de phtalate acide de méthyle et 9,3 g (0,1 mole) de méthyl-4 pyridine est chauffé à 130° dans un bain d'huile.

La température est rigoureusement contrôlée afin d'éviter toute transformation en phtalate de diméthyle. Après un chauffage de deux heures, la solution est abandonnée au froid. Les cristaux formés sont séparés, lavés à l'éther et recristallisés dans 400 cm³ de méthanol: 0,76 g; rendement: 11,7%. Il ne se forme qu'un seul produit correspondant au dérivé *N*-méthylé (2), F = 335° déc; uv-visible (éthanol 95°): max nm 203 (ϵ 18 500), 217 (ϵ 13 500), 235 (ϵ 36 000), ép. 255 (ϵ 9 500), ép. 285 (ϵ 3 000), 296 (ϵ 5 500), 306 (ϵ 7 500), 392 (ϵ 57 500); ir: ν cm⁻¹: 1680, 1630, 1620 (C=O), 2780 (N-CH₃); rmn (DMSO d_6): δ ppm CH₃ 3,98 (singulet), C₆H₄ 7,55 (multiplet), H- α 8,20 H- β 8,74 ($J_{\alpha\beta} = 7,5$).

Anal. Calculé pour C₁₅H₁₁NO₂: C, 75,93; H, 4,67; N, 5,90. Trouvé: C, 75,90; H, 4,69; N, 5,88.

Méthode B₃: via le céto-ester.

(Diméthyl-1,3 dihydro-1,4 pyridylidène-4 yl)-2 indanedione-1,3 (14).

Une solution de 0,474 g de (méthyl-3 dihydro-1,4 pyridylidène-4 yl)-2 indanedione-1,3 γ L₃ (1) dans 16 cm³ de méthanol anhydre est acidifiée par 2 gouttes d'acide sulfurique concentré puis portée au reflux pendant 48 heures. Après évaporation du méthanol sous vide, le résidu est neutralisé par une solution 0,4 M de carbonate acide de sodium. Il se forme un précipité jaune crème qui est extrait par l'éther. Après dessiccation sur sulfate de sodium, la phase organique est filtrée et évaporée: on recueille 0,45 g (83,6%) de (méthyl-3 pyridyl-4) acétyl-2 benzoate de méthyle, sous forme de fines aiguilles soyeuses blanc crème, F = 131°. Après recristallisation dans l'éther isopropylique, il fond à 137°; rendement final 76,2%; ir: ν cm⁻¹: 2950, 2915 (CH₂, CH₃), 1705, 1695 (C=O).

Anal. Calculé pour C₁₆H₁₃NO₃: C, 71,35; H, 5,61; N, 5,20. Trouvé: C, 71,05; H, 5,59; N, 5,16.

Par chauffage vers 150°, ce céto-ester est transformé en (diméthyl-1,3 dihydro-1,4 pyridylidène-4 yl)-2 indanedione-1,3 (14) avec un rendement de 53,7% après recristallisation dans 10 cm³ d'éthanol, F = 250°; uv-visible (éthanol 95°): max nm 239 (ϵ 27 000), ép. 250 (ϵ 21 000), 275 (ϵ 1 500), 283 (ϵ 1 600), 298 (ϵ 1 400), 308 (ϵ 1 800), 416 (ϵ 28 000); ir: ν cm⁻¹: 1660, 1615 (C=O); rmn (DMSO d_6): δ ppm CH₃ 2,41 (singulet), N-CH₃ 4,05 (singulet), C₆H₄ 7,45 (multiplet), pyridyle 8,40 (multiplet).

Anal. Calculé pour C₁₆H₁₃NO₂: C, 76,47; H, 5,21; N, 5,57. Trouvé: C, 76,23; H, 5,19; N, 5,58.

Méthode C.

(Ethyl-1 méthyl-2 dihydro-1,4 pyridylidène-4 yl)-2 indanedione-1,3 (7).

Un mélange de 10,5 g (0,111 mole) de méthyl-2 pyridine et de 12,4 g (0,113 mole) de bromure d'éthyle en solution dans 20 cm³ d'acétonitrile est chauffé sous reflux pendant 16 heures. Par concentration de la solution, le bromure d'éthyl-1 α -picolinium précipite. On recueille 20 g de produit brut rouge que l'on recristallise à deux reprises dans l'acétone; on obtient ainsi 4,3 g (0,0212 mole); F = 65°. Cette fraction est solubilisée dans 45 cm³ de méthanol, puis on ajoute 1,46 g d'indanedione-1,3 et 2 cm³ de lessive de soude. La solution rougeâtre est maintenue sous vive agitation au contact de l'air à température ambiante pendant 48 heures. Le milieu est alors versé sur 200 cm³ d'eau et abandonné au froid pendant 10 jours. Le précipité formé est séparé, lavé par la soude *N* puis par l'eau jusqu'à neutralité et enfin par l'éther. La recristallisation dans 10 cm³ d'éthanol permet de recueillir 0,120 g (2,1%) de cristaux rouge foncé, F = 264°; uv-visible (éthanol 95°): max nm 217 (ϵ 12 800), 235 (ϵ 32 500), ép. 250 (ϵ 17 500), ép. 260 (ϵ 7 500), ép. 283 (ϵ 2 800), 293 (ϵ 4 500), 305 (ϵ 7 300), 391 (ϵ 55 000); ir: ν cm⁻¹: 1670, 1630, 1615 (C=O); rmn (DMSO d_6): δ ppm CH₃ 1,38 (triplet), CH₂ 4,20 (quadruplet), CH₃ α 2,57 (singulet), H- α 8,20, H- β / β' 8,60 (multiplet), C₆H₄ 7,45 (multiplet).

Anal. Calculé pour C₁₇H₁₃NO₂: C, 76,96; H, 5,87; N, 5,28. Trouvé: C, 76,69; H, 5,85; N, 5,25.

Cette indanedione (7) a été également préparée selon les méthodes A et B avec des rendements respectifs de 31,1 et 36,4% (2b).

Méthode D.

Méthode D₁: par les chlorures d'acides.

(Benzoyl-1 dihydro-1,4 pyridylidène-4 yl)-2 indanedione-1,3 (21).

Sur une suspension de 2,23 g (0,01 mole) de γ P (1) dans 5,1 g (0,05 mole) de triéthylamine placée dans un bain de glace, on verse peu à peu 1,55 g de chlorure de benzoyle. Après agitation de 60 minutes, la masse pâteuse est versée sur glace, filtrée, puis lavée à l'eau et à l'éthanol bouillant. On recueille ainsi 2,99 g (91 %) de 21 sous forme de poudre jaune fondant à 215-216; ir: ν cm^{-1} 1700 (NCO).

Anal. Calculé pour $\text{C}_{21}\text{H}_{13}\text{NO}_3$: C, 77,05; H, 4,00; N, 4,28. Trouvé: C, 77,16; H, 4,02; N, 4,26.

Méthode D₂: par les anhydrides d'acides.

(Acétyl-1 dihydro-1,4 pyridylidène-4 yl)-2 indanedione-1,3 (19).

Un mélange de 500 mg (0,0022 mole) de γ P (1) de 20 cm^3 d'acide acétique et de 5 cm^3 d'anhydride acétique est chauffé sous reflux pendant 24 heures. Les solvants sont évaporés et le résidu est lavé par l'alcool chaud: 0,532 g (90 %), F = 270° déc.; ir: ν cm^{-1} 1740 (NCO).

Anal. Calculé pour $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{NO}_3$: C, 72,44; H, 4,18; N, 5,28. Trouvé: C, 72,70; H, 4,20; N, 5,26.

Méthode E.

[(Cyano-2 éthy)-1 dihydro-1,4 pyridylidène-4 yl]-2 indanedione-1,3 (26).

A une solution de 2,23 g (0,01 mole) de γ P (1) dans 30 cm^3 de diméthylformamide, on ajoute 1 cm^3 d'hydroxyde de benzyl-triméthylammonium (Triton B) en solution méthanolique à 40%, puis par petites fractions, 1,3 cm^3 d'acrylonitrile dilué dans 10 cm^3 de diméthylformamide. Le mélange est ensuite porté à 80° pendant 3 heures. Après 48 heures à température ambiante, la suspension est filtrée: 1,25 g; une deuxième fraction précipite après addition d'eau au filtrat: 1,40 g. Les deux fractions sont lavées par 200 cm^3 d'éthanol chaud; on isole ainsi 2,60 g de 26 (96 %), F = 310° déc.; ir: ν cm^{-1} 2230 (C=N).

La même réaction réalisée en milieu hétérogène dans le dioxane fournit le nitrile avec un rendement de 80,5%.

Anal. Calculé pour $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2$: C, 73,90; H, 4,38; N, 10,14. Trouvé: C, 73,97; H, 4,41; N, 10,18.

Méthode F.

(Ethoxycarbonyléthyl-1 dihydro-1,4 pyridylidène-4 yl)-2 indanedione-1,3 (29).

Une suspension de 1,636 g (0,006 mole) de 26 dans 100 cm^3 d'éthanol absolu est saturée de vapeurs d'acide chlorhydrique (préalablement séché sur chlorure de calcium). La température de milieu s'élève jusqu'au reflux de l'éthanol. Celui-ci est maintenu pendant 4 heures. Après distillation sous vide au rota-vapor, le résidu est versé sur une solution aqueuse de carbonate acide de sodium, puis la suspension est filtrée et lavée. L'ester formé (29) est recristallisé dans 30 cm^3 d'acide acétique: 1,42 g (73,2%). Sur platine de Kofler, il fond à 245° et se resolidifie pour fondre à nouveau vers 310-312°; ir: ν cm^{-1} 1715 (COO).

Anal. Calculé pour $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{NO}_4$: C, 70,57; H, 5,30; N, 4,33. Trouvé: C, 70,31; H, 5,32; N, 4,32.

Méthode G.

L'hydrazide de la (carboxyméthyl-1 dihydro-1,4 pyridylidène-4 yl)-2 indanedione-1,3 (34) est préparé selon (24a). On recueille une poudre jaune se décomposant vers 280° avant de fondre vers 300-302°; ir: ν cm^{-1} 3440, 3320 (-NH-NH₂), 1740 (CONH).

Anal. Calculé pour $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_3$: C, 65,07; H, 4,44; N, 14,23. Trouvé: C, 64,89; H, 4,46; N, 14,18.

Méthode H.

(Carboxyméthyl-1 dihydro-1,4 pyridylidène-4 yl)-2 indanedione-1,3 (31).

Une suspension de 0,4 g (0,0015 mole) de 25 dans 5 cm^3 de soude 0,5 N est chauffée sous reflux au bain d'eau pendant 36 heures. La solution rouge obtenue est filtrée et versée sur 26 cm^3 d'acide chlorhydrique 0,1 N. Le précipité jaune recueilli est entièrement solubilisé dans 20 cm^3 de carbonate acide de sodium 0,4 N. Après réacidification par l'acide chlorhydrique, la N-carboxyméthyl- γ P (31) isolée est recristallisée dans

l'éthanol: 0,280 g (67 %), F = 253°; ir: ν cm^{-1} 1720 (COOH), 3500, 2600 (OH).

Anal. Calculé pour $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{NO}_4$: C, 68,32; H, 3,94; N, 4,98. Trouvé: C, 68,34; H, 3,92; N, 5,01.

L'hydrolyse de la N-(cyano-éthyl) γ P (26), réalisée dans les mêmes conditions, fournit uniquement la γ P (1). Par contre, après chauffage de deux heures dans l'acide chlorhydrique 10 N, on isole l'acide correspondant (32) avec un rendement de 97%, F = 238-240°; ir: ν cm^{-1} 1755, 1710 (C=O).

Anal. Calculé pour $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{NO}_4$: C, 69,14; H, 4,44; N, 4,74. Trouvé: C, 68,69; H, 4,40; N, 4,72.

Méthode I.

(Carboxyméthyl-1 dihydro-1,4 pyridylidène-4 yl)-2 indanedione-1,3 (31).

L'hydrolyse a été réalisée sur 4,017 g (0,013 mole) de 27 en suspension dans 15,6 cm^3 de soude aqueuse N à la température ambiante. Après 2 heures d'agitation, le milieu est filtré; la solution rouge orangé est versée sur 19 cm^3 d'acide chlorhydrique N. L'acide 31 libéré est séparé sur filtre, lavé jusqu'à neutralité des eaux de lavage et recristallisé dans l'éthanol: 3,65 g (97,5%), F = 255°.

Méthode J.

(Ethoxycarbonyl-1 dihydro-1,4 pyridylidène-4 yl)-2 indanedione-1,3 (36).

Une solution de 6,69 g (0,03 mole) de γ P (1) dans 30 cm^3 de diméthylsulfoxyde est traitée par 1,65 g d'hydrure de sodium à 50%. Après 20 minutes d'agitation, 3,6 g (+ 10%) de chloroformiate d'éthyle sont ajoutés à la solution rouge; celle-ci vire rapidement au jaune et il se forme un abondant précipité jaune. La suspension est agitée pendant une nuit à température ambiante puis filtrée: 5,5 g. Une deuxième fraction précipité après addition d'eau au filtrat: 1,15 g soit un rendement brut de 75,2%. Après recristallisation dans 160 cm^3 d'acide acétique, 5,8 g de 36 sont recueillis, F cap. = 268°. Il se décompose sur le banc de Kofler vers 228° avec dégagement de gaz carbonique; ir: ν cm^{-1} 1765 (COO), 1680, 1635 (C=O).

Anal. Calculé pour $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{NO}_4$: C, 69,15; H, 4,44; N, 4,74. Trouvé: C, 69,38; H, 4,42; N, 4,76.

(Ethyl-1 dihydro-1,4 pyridylidène-4 yl)-2 indanedione-1,3 (3).

Un tube à essai renfermant 1,475 g de 36 est chauffé sous vide de 0,1 mm de mercure, en élevant progressivement la température jusqu'à 200° en 30 minutes. Le résidu brun est ensuite repris par 20 cm^3 de soude 0,1 N, versé sur filtre et lavé à l'eau: 1,1 g. On recueille 0,9 g (72 %) de 3 après recristallisation dans 40 cm^3 d'un mélange à parties égales de méthanol de d'éthanol, F = 270-273°; ir: ν cm^{-1} 2970, 2920 (CH_2 - CH_3); rmn (DMSO d_6): δ ppm CH_3 , 1,4 (triplet), CH_2 , 4,2 (quadruplet), C_6H_4 , 7,60 (multiplet), H- α 8,20 H- β 8,70 ($J_{\alpha\beta}$ = 7,5 Hz).

Anal. Calculé pour $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{NO}_2$: C, 76,47; H, 5,21; N, 5,57. Trouvé: C, 76,43; H, 5,24; N, 5,60.

La N-(éthoxycarbonyl) γ P (36) est hydrolysée et décarboxylée par simple contact avec la soude N à température ambiante. Le passage en milieu acide acétique fournit 1 avec un rendement de 91,1%, F = 290-292°; ir: ν cm^{-1} 3220 (NH).

Méthode K.

[(Hydroxy-2 propyl)-1 dihydro-1,4 pyridylidène-4 yl]-2 indanedione-1,3 (44).

L'[(oxo-2 propyl)-1 dihydro-1,4 pyridylidène-4 yl]-2 indanedione-1,3 (40) à été obtenue par condensation de la chloracétone sur 1 sodée dans le diméthylsulfoxyde avec un rendement de 82,8% (4b). Une suspension de 2,80 g (0,01 mole) de 40 dans 250 cm^3 de méthanol est traitée par 0,410 g de borohydrure de sodium (5 éq.). Le milieu est maintenu sous agitation pendant 4 heures à une température inférieure à 35°. Après distillation du solvant, le résidu est additionné d'eau puis recueilli sur filtre: 2,7 g. Deux recristallisations dans l'éthanol fournissent 2,2 g (78,3%) de l'alcool (44) sous forme de fines aiguilles jaunes fondant à 286°; ir: ν cm^{-1} 3220 (OH).

Anal. Calculé pour $C_{17}H_{15}NO_3$: C, 72,58; H, 5,38; N, 4,98. Trouvé: C, 72,31; H, 5,40; N, 4,96.

Dérivé caractéristique de 40.

L'[(hydroxyimino-2 propyl)-1 dihydro-1,4 pyridylidène-4 yl]-2 indanedione-1,3 (45) est obtenue selon (24b) dans l'éthanol.

Ce composé avait $F = 270-271^\circ$; ir: ν cm^{-1} 3300 (=N-OH).

Anal. Calculé pour $C_{17}H_{14}N_2O_3$: C, 69,37; H, 4,80; N, 9,52. Trouvé: C, 69,12; H, 4,78; N, 9,49.

BIBLIOGRAPHIE ET NOTES

- (1) J. Ploquin, L. Sparfel, G. Le. Baut, R. Floc'h et Y. Letourneux, *J. Heterocyclic Chem.*, **17**, 961 (1980).
- (2a) J. Ploquin, L. Sparfel, G. Le Baut, L. Welin, J. Y. Petit et N. Henry, *Eur. J. Med. Chem., Chim. Ther.*, **8**, 350 (1973); (b) *ibid.*, **9**, 519 (1974).
- (3) G. Le Baut, L. Sparfel, J. Ploquin, J. Y. Petit, H. Henry et L. Welin, *Bull. Soc. Pharm. Ouest*, **15**, 43 (1973).
- (4a) J. Ploquin, L. Sparfel, G. Le Baut et R. Floc'h, *ibid.*, **16**, 211 (1974); (b) J. Ploquin, L. Sparfel, G. Le Baut, R. Floc'h, L. Welin, J. Y. Petit et N. Henry, *Eur. J. Med. Chem.*, **11**, 407 (1976).
- (5) R. Kuhn et F. Bär, *Ann. Chem.*, **516**, 155 (1935).
- (6) L. G. S. Brooker et G. H. Keyes, *J. Am. Chem. Soc.*, **73**, 5356 (1951).
- (7) D. G. Manly, A. Richardson, A. M. Stock, C. H. Tilford et E. M. Amstutz *J. Org. Chem.*, **23**, 373 (1958).
- (8) F. Krohnke, K. Ellegast et E. Bertram, *Ann. Chem.*, **600**, 176 (1956).
- (9a) P. Hrnčiar, *Acta. Fac. Rerum Nat. Univ. Comeniana (Chim.)*, **12**, 273 (1968); (b) P. Hrnčiar, M. Steklar, M. Livar et H. Cipinova, *Chem. Zvesti*, **23**, 597 (1969); (c) P. Hrnčiar et F. Szemzq, *Collect Czech. Chem. Commun.*, **36**, 1843 (1971); (d) P. Hrnčiar et M. Sladkova, *ibid.*, **36**, 2956 (1971); (e) P. Hrnčiar et M. Melicherčik, *Z. Chem.*, **12**, 178 (1972).
- (10a) P. Hrnčiar, M. Livar, F. Szemzq et A. Perjessy, *Collect. Czech. Chem. Commun.*, **38**, 417 (1973); (b) P. Hrnčiar et M. Melicherčik, *ibid.*, **38**, 1200 (1973).
- (11) C. A. Bruynes, R. F. Rekker et W. T. Nauta, *Réc. Trav. Chim.*, **85**, 1529 (1969).
- (12) N. Kornblum, R. Smiley, R. Blackwood et D. Iffland, *J. Amer. Chem. Soc.*, **77**, 6269 (1955); N. Kornblum, H. Lardon, R. Blackwood, D. Mooberry, E. Oliveto et G. Graham, *ibid.*, **78**, 1497 (1956).
- (13) R. Kühn et H. Trischmann, *Ann. Chem.*, **611**, 117 (1958).
- (14) W. J. Le Noble, *Synthesis*, 1 (1970).
- (15) L. C. Gueita, I. E. Dalberg et A. Grinvald, *Izv. Akad. Nauk SSSR, Ser Kim.*, **8**, 494 (1974).
- (16) G. Tchema, T. Pottberg, V. Ochkaya, *ibid.*, **3**, 329 (1969).
- (17) J. G. Lombardino et E. H. Wiseman, *J. Med. Chem.*, **11**, 342 (1968).
- (18) J. Amiel, J. Ploquin, L. Sparfel, G. Le Baut et R. Floc'h, *C. R. Acad. Sci., Paris (C)*, **279**, 747 (1974).
- (19) K. Schofiels in "Hetero-atomic Nitrogen Compounds. Pyrroles and Pyridines", Butterworth, London, 1967, p. 200.
- (20) A. K. Sheinkman, L. M. Kapkan, L. G. Gakh, E. V. Titov, A. N. Kost et S. N. Baranov, *Dokl. Acad. Nauk SSSR*, **193**, 366 (1970).
- (21) S. P. Dutta, A. K. Acharrya et U. P. Basu, *J. Indian Chem. Soc.*, **43**, 549 (1966).
- (22) J. Amiel, J. Ploquin, L. Sparfel, G. Le Baut et R. Floc'h, *Bull. Soc. Chim. France*, 2154 (1974).
- (23) Y. E. Friedmaniss et E. C. Lavrinovitch, *Otkrytiya Izobret; Prom. Obraztsy, Tovarnye Znaki*, **53**, 63 (1976) et brevet russe USSR, 536, 176; *Chem. Abstr.*, **87**, 23054F (1977).
- (24) A. I. Vogel, "Practical Organic Chemistry", third Ed., 1956, Longmans; (a) p. 395; (b) p. 345.
- (25) Ce travail a été réalisé avec la collaboration technique de Melle I. Bourgeois et M. C. Clairc que nous remercions vivement.

English Summary.

The authors have studied the regulation of the position of substitution in 2-(4-pyridyl)-1,3-indandiones and the precise methods for introducing functionalised substituents on the dihydropyridine nitrogen. These *N*-substituted compounds can also be synthesised by (a) condensation of mono- or polymethylated pyridines on dialkyl and monoalkyl phthalates and (b) by the oxidative condensation of *N*-alkylpyridinium bromides on 1,3-indandione. The negative solvatochromy observed in the electronic spectra of the *N*-substituted 2-(1,4-dihydro-4-pyridylidène)-1,3-indandiones leads us to propose a betaine structure for these compounds.