

Régiospécificité de la cycloaddition des diarylnitrilimines sur quelques dérivés indoliques

Boujemaâ Daou et Mohamed Soufiaoui

Laboratoire de Cycloaddition Dipolaire, Faculté des Sciences, Université Mohamed V,
Av. Ibn Battouta, Rabat, Maroc

Robert Carrié

Université de Rennes I, Groupe de Recherche de Physicochimie Structurale, Campus de Beaulieu,
Avenue du Général Leclerc, 35042 Rennes, France

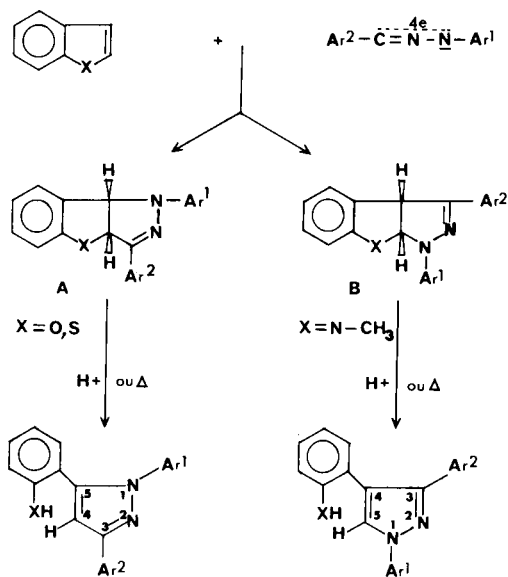
Reçu le 16 Decembre 1988

Ce mémoire décrit les résultats de l'étude de la réaction de diarylnitrilimines (DANI) sur le *N*-éthylindole (**1**) et sur le méthoxycarbonyl-2 *N*-éthylindole (**2**). Suivant la nature du dipolarophile (**1** ou **2**) la régiospécificité de la réaction s'inverse. Cette dernière est établie par voie spectroscopique et chimique.

J. Heterocyclic Chem., **26**, 1485 (1989).

Les cycloadditions dipolaires-1,3 mettant en jeu la double liaison carbone-carbone d'un hétérocycle aromatique a fait l'objet de quelques travaux [1-6]. La régiospécificité de la réaction a été établie sur la base des données spectroscopiques et par voie chimique. Les cycloadduits de structure **A** obtenus lorsque X = O, S subissent une ouverture du cycle benzofurannique ou benzothiophénique, sous l'action de l'acide ou par thermolyse, donnant ainsi des structures pyrazoliques avec un déplacement chimique du proton 4, δH_4 vers 6,90 ppm. Les cycloadduits de structure **B** formés lorsque X = N-CH₃ subissent l'ouverture du cycle indolique donnant ainsi des pyrazoles pour lesquels δH_5 se situe vers 7,90 ppm [5] (schéma 1).

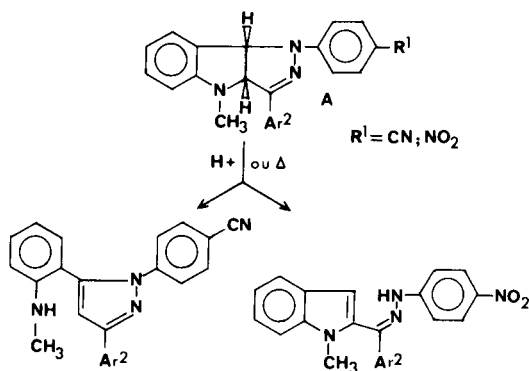
Schéma 1



Par ailleurs, d'après Ruccia et coll. [4], si Ar² est remplacé par un groupement éthoxycarbonyle avec X = N-CH₃, l'adduit obtenu est de type **B** et l'ouverture du cycle pyrazolinique donne une structure phénylhydrazonique.

L'un de nous a montré [3] que la nature des substituants donneurs ou attracteurs d'électrons en position para ou méta pour Ar², n'influe ni sur le sens de l'addition des DANI au *N*-méthylindole ni sur le mode d'ouverture du cycloadduit de structure **B**. Par contre, les substituants électroattracteurs comme cyano et nitro en position para pour Ar¹ inversent le sens de l'addition donnant des cycloadduits de structure **A** avec une ouverture du cycle soit indolique pour le cyano soit pyrazolinique pour le nitro (schéma 2).

Schéma 2



Dans le but de compléter ces données de la littérature concernant les dipolarophiles indoliques nous avons étudié la réactivité de divers DANI vis à vis du *N*-éthylindole (**1**) et du méthoxy carbonyl-2 *N* éthylindole (**2**).

Résultats et discussion.

1°) La condensation d'une DANI sur un excès du *N*-éthylindole (**1**) est effectuée à reflux dans le benzène anhydre pendant 48 heures. Les exemples étudiés figurent dans le schéma 3.

L'analyse de la réaction (voir partie expérimentale) montre qu'un seul adduit s'est formé auquel nous avons attribué la structure d'un diaryl-1,3 éthyl-8 dihydro-3a, 8a

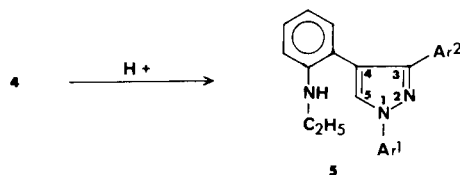
Schéma 3



$Ar^1 = Ph$	$3a : Ar^2 = Ph$	$4a$
	$3b : Ar^2 = Ph(p-CH_3)$	$4b$
	$3c : Ar^2 = Ph(p-OCH_3)$	$4c$
	$3d : Ar^2 = Ph(p-Cl)$	$4d$
	$3e : Ar^2 = Ph(p-NO_2)$	$4e$
$Ar^2 = Ph$	$3f : Ar^1 = Ph(p-CH_3)$	$4f$
	$3g : Ar^1 = Ph(p-Cl)$	$4g$

pyrazolo[3,4-*b*]indole (**4**) (composé de type **B**). Les composés **4** purs sont obtenus avec des rendements compris entre 27 et 35%. L'attribution de structure est faite sur la base des données spectroscopiques (rmn du proton) et chimiques. En effet, le spectre de rmn du proton de **4a** ($Ar^1 = Ar^2 = Ph$) dans le deutériochloroforme présente en particulier un système **AB** avec $\delta A = 5,00$ ppm et $\delta B = 5,90$ ppm attribuables respectivement aux protons H_{3a} et H_{8a} [3]. Ces derniers sont couplés entre eux et la constante de couplage est de 10,6 Hz, valeur qui correspond à deux protons en position *cis* [7]. L'ouverture de cycloadduits en milieu acide confirme la structure des cycloadduits **4**. Elle s'opère au niveau du noyau indolique donnant ainsi les pyrazoles **5** trisubstitués en 1,3 et 4 comme dans le cas du *N*-méthylindole [3,5] (schéma 4).

Schéma 4

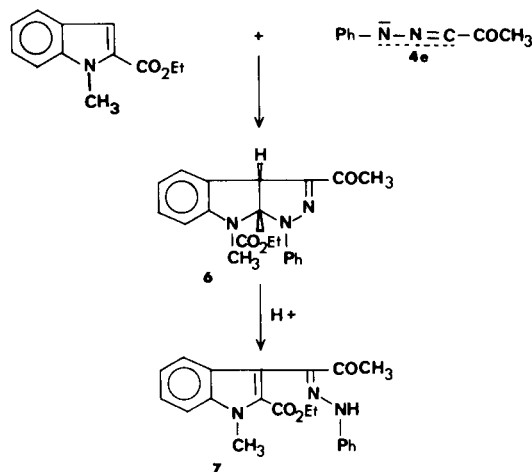


En effet, le spectre de rmn protonique de **5a** ($Ar^1 = Ar^2 = Ph$) dans le deutériochloroforme présente en particulier un singulet à 7,90 ppm attribuable au proton pyrazolique H_3 [8,9] et un signal élargi à 3,60 ppm attribuable au groupement N-H d'une amine secondaire, qui par addition de trisdipivoly-méthanoto-europium se déblinde et apparait sous forme d'un triplet mettant en évidence un couplage $^3J = 5,4$ Hz entre le N-H et les protons méthyléniques du groupement éthyle qui apparaissent sous forme d'un quintuplet. Ce couplage est un autre argument en faveur de l'ouverture du cycle indolique des cycloadduits **4**. Nous avons par ailleurs synthétisé tous les produits **5** par voie chimique.

2°) En condensant l'éthoxycarbonyl-2 *N*-méthylindole sur la *N*-phényl *C*-acétylnitrilimine Ruccia et coll. [4] ont obtenu de la pyrazoline **6** (adduit de type **B**), qui sous l'ac-

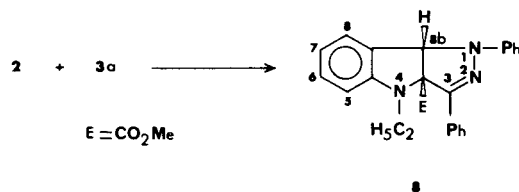
tion de l'acide s'ouvre en donnant la phénylhydrazone **7** (schéma 5).

Schéma 5



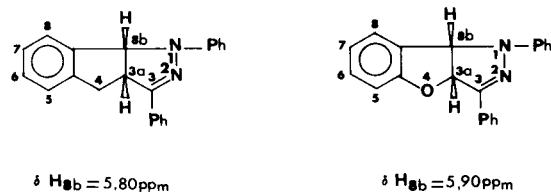
Par contre, la réaction du méthoxycarbonyl-2*N*-éthylindole (**2**) avec la diphenylnitrilimine (**3a**) conduit à un seul cycloadduit (schéma 6) auquel nous avons attribué la structure **8** (adduit de type **A**) sur la base des données spectroscopiques (rmn 1H).

Schéma 6



Le spectre de rmn protonique du composé **8** présente en particulier un singulet à 5,70 ppm attribuable au proton H_{8b} . En effet, cette valeur est proche de celle observée pour les cycloadduits indanopyrazolinique [10] et benzofurannopyrazolinique [3] (schéma 7), alors que Ruccia [4] avait trouvé dans le cas du composé **6** un déplacement chimique de l'ordre de 5,24 ppm pour le proton H_{3a} .

Schéma 7



Les premiers résultats d'un travail en cours portant sur l'étude du mécanisme de l'ouverture du cycloadduit **8** sont en faveur de la structure que nous avons proposée pour ce dernier.

L'ensemble de ces résultats montre que la double

liaison de l'hétérocycle indolique se comporte comme un dipolarophile vis à vis des DANI. La régiospécificité de la réaction de cycloaddition dipolaire-1,3 entre le *N*-éthylindole et quelques DANI a été établie par voie spectroscopique et chimique. L'introduction d'un groupement électro-attracteur comme le méthoxy-carbonyl en position 2 du *N*-éthylindole a inversé le sens de l'addition d'un DANI mettant ainsi en évidence la nécessité d'une étude expérimentale et théorique plus complète pour prévoir l'orientation de ces cycloadditions.

PARTIE EXPERIMENTALE

Les spectres ir ont été enregistrés sur spectromètre Perkin Elmer 577 (produits dispersés dans bromure de potassium). Les spectres de rmn ¹H ont été obtenus sur spectromètre Perkin-Elmer R12B (60 MHz) et les déplacements chimiques sont reportés en p.p.m. par rapport au tétraméthylsilane utilisé comme référence interne. Les analyses ont été effectuées par le Service Central de Microanalyse du C.N.R.S.. Les points de fusion ont été pris à l'aide d'un appareil Buchi 511.

Le *N*-éthylindole a été préparé par alkylation de l'indole en catalyse par transfert de phase [11]. Les α -chloroarylidène arylhydrazones précurseurs des diarylnitrilimines **3** ont été préparées selon les méthodes décrites dans la littérature [5,12,13].

La préparation du méthoxycarbonyl-2 *N*-éthylindole (**2**) est effectuée suivant la méthode préconisée par Johnson et collaborateurs [14] à partir de la *N*-éthyl *N*-phénylhydrazine et le pyruvate d'éthyle.

Condensation des diarylnitrilimines **3** sur le *N*-éthylindole (**1**): obtention des éthyl-8 dihydro-3a, 8a pyrazolo[3,4-*b*]indoles (**4**).

Dans un ballon de 100 ml, muni d'un réfrigérant à reflux surmonté d'un tube à chlorure de calcium, 0,004 mole de chlorure d'hydrazonoyl est dissoute dans 25 ml de benzène anhydre; puis 3 ml de triéthylamine et 0,008 mole de **1** sont ajoutés. Le mélange est maintenu au reflux pendant 48 heures. Le chlorure de triéthylammonium est filtré; le benzène et l'excès de triéthylamine sont éliminés sous pression réduite. L'huile rouge restante est reprise à froid par 10 ml d'un mélange de diméthylformamide et de méthanol (1/1) puis abandonnée au réfrigérateur pendant trois jours. Le produit réactionnel **4** cristallise, on le filtre et le lave avec du méthanol froid.

La partie soluble est concentrée puis chromatographiée sur plaque de gel de silice Merck G (épaisseur 2 mm) avec un éluant formé d'un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle (90/10). Cette chromatographie du mélange permet de séparer **4** qui n'a pas cristallisé, le *N*-éthylindole qui n'a pas réagi, le dimère de la diarylnitrilimine utilisée et le pyrazole **5**.

Diphényl-1,3 éthyl-8 dihydro-3a, 8a pyrazolo[3,4-*b*]indole (**4a**).

Ce composé a été obtenu avec un rendement de 27%, F = 174°; rmn (deutériorchloroforme): δ ppm 1,00 (tr, J = 6,6), 3,35 (q, J = 6,6), 5,00 (d, H_{3a}, J = 10,7), 5,90 (d, H_{8a}, J = 10,7), 6,50-8,10 (protons aromatiques).

Anal. Calculé pour C₂₃H₂₁N₃: C, 81,42; H, 6,19; N, 12,39. Trouvé: C, 81,08; H, 6,37; N, 12,11.

Phényl-1 (*p*-tolyl)-3 éthyl-8 dihydro-3a,8a pyrazolo[3,4-*b*]indole (**4b**).

Ce composé a été obtenu avec un rendement de 35%, F =

160°; rmn (deutériorchloroforme): δ ppm 1,10 (tr, J = 6,6), 3,50 (q, J = 6,6), 5,20 (d, H_{3a}, J = 10,7), 6,15 (d, H_{8a}, J = 10,7), 6,60-8,10 (protons aromatiques).

Anal. Calculé pour C₂₄H₂₃N₃: C, 81,55; H, 6,55; N, 11,26. Trouvé: C, 81,30; H, 6,15; N, 11,40.

Phényl-1 (*p*-méthoxyphényl)-3 éthyl-8 dihydro-3a,8a pyrazolo[3,4-*b*]indole (**4c**).

Ce composé a été obtenu avec un rendement de 30%, F = 155°; rmn (deutériorchloroforme): δ ppm 1,10 (tr, J = 6,6), 3,50 (q, J = 6,6), 5,20 (d, H_{3a}, J = 10,7), 6,20 (d, H_{8a}, J = 10,7), 6,50-8,10 (protons aromatiques).

Anal. Calculé pour C₂₄H₂₃N₃: C, 78,05; H, 6,25; N, 11,38. Trouvé: C, 77,85; H, 6,23; N, 11,00.

Phényl-1 (*p*-chlorophényl)-3 éthyl-8 dihydro-3a,8a pyrazolo[3,4-*b*]indole (**4d**).

Ce composé a été obtenu avec un rendement de 30%, F = 145°; rmn (deutériorchloroforme): δ ppm 1,10 (tr, J = 6,6), 3,50 (q, J = 6,6), 5,20 (d, H_{3a}, J = 10,7), 6,20 (d, H_{8a}, J = 10,7), 6,60-8,20 (protons aromatiques).

Anal. Calculé pour C₂₃H₂₀ClN₃: C, 73,99; H, 5,63; N, 11,26. Trouvé: C, 73,70; H, 5,65; N, 11,10.

Phényl-1 (*p*-nitrophényl)-3 éthyl-8 dihydro-3a,8a pyrazolo[3,4-*b*]indole (**4e**).

Ce composé a été obtenu avec un rendement de 34%, F = 190°; rmn (deutériorchloroforme): δ ppm 1,10 (tr, J = 6,6), 3,50 (q, J = 6,6), 5,20 (d, H_{3a}, J = 10,7), 6,20 (d, H_{8a}, J = 10,7), 6,50-8,30 (protons aromatiques).

Anal. Calculé pour C₂₃H₂₀N₄O₂: C, 71,88; H, 5,21; N, 14,58. Trouvé: C, 71,50; H, 5,30; N, 14,40.

(*p*-Tolyl)-1 phényl-3 éthyl-8 dihydro-3a,8a pyrazolo[3,4-*b*]indole (**4f**).

Ce composé a été obtenu avec un rendement de 40%, F = 168°; rmn (deutériorchloroforme): δ ppm 1,10 (tr, J = 6,6), 3,50 (q, J = 6,6), 5,20 (d, H_{3a}, J = 10,7), 6,10 (d, H_{8a}, J = 10,7), 6,20-8,10 (protons aromatiques).

Anal. Calculé pour C₂₄H₂₃N₃: C, 81,55; H, 6,55; N, 11,88. Trouvé: C, 81,11; H, 6,43; N, 11,40.

(*p*-Chlorophényl)-1 phényl-3 éthyl-8 dihydro-3a,8a pyrazolo[3,4-*b*]indole (**4g**).

Ce composé a été obtenu avec un rendement de 35%, F = 177°; rmn (deutériorchloroforme): δ ppm 1,10 (tr, J = 6,6), 3,50 (q, J = 6,6), 5,20 (d, H_{3a}, J = 10,7), 6,10 (d, H_{8a}, J = 10,7), 6,50-8,30 (protons aromatiques).

Anal. Calculé pour C₂₃H₂₀ClN₃: C, 73,99; H, 5,63; N, 11,26. Trouvé: C, 73,60; H, 5,60; N, 11,03.

Hydrolyse acide des composés **4a-g**: obtention des diaryl-1,3 *o*-éthylaminophényl-4 pyrazoles (**5**).

Dans un ballon de 100 ml, 0,01 mole de **4** et 20 ml d'acide acétique glacial sont chauffés à reflux pendant une heure. Après refroidissement, le mélange réactionnel est versé dans 100 ml d'eau. Le précipité formé est filtré, lavé à l'eau puis recristallisé dans l'éthanol.

Diphényl-1,3 (*o*-éthylaminophényl)-4 pyrazole (**5a**).

Ce composé a été obtenu avec un rendement de 90%, F = 110°; rmn (deutériorchloroforme): δ ppm 0,90 (tr, J = 6,6), 2,90 (q, J = 6,6), 3,40 (s élargi, N-H), 7,90 (s, H₃), 6,50-8,00 (protons

aromatiques).

Anal. Calculé pour $C_{23}H_{21}N_3$: C, 81,42; H, 6,19; N, 12,39. Trouvé: C, 81,20; H, 6,15; N, 12,50.

Phényl-1 (*p*-tolyl)-3 (*o*-éthylaminophényl)-4 pyrazole (**5b**).

Ce composé a été obtenu avec un rendement de 90%, $F = 125^\circ$; ir: ν cm^{-1} 3400 (NH); rmn (deutériorchloroforme): δ ppm 0,90 (tr, $J = 6,6$), 2,95 (q, $J = 6,6$), 3,40 (s, élargi, N-H), 7,95 (s, H_s), 6,50-8,00 (protons aromatiques).

Anal. Calculé pour $C_{24}H_{23}N_3$: C, 81,55; H, 6,55; N, 11,26. Trouvé: C, 81,40; H, 6,20; N, 11,45.

Phényl-1 (*p*-méthoxyphényl)-3 (*o*-éthylaminophényl)-4 pyrazole (**5c**).

Ce composé a été obtenu avec un rendement de 90%, $F = 95^\circ$; ir: ν cm^{-1} 3400 (NH); rmn (deutériorchloroforme): δ ppm 0,90 (tr, $J = 6,6$), 2,80 (q, $J = 6,6$), 3,50 (s élargi, N-H), 7,80 (s, H_s), 6,50-8,10 (protons aromatiques).

Anal. Calculé pour $C_{24}H_{23}N_3O$: C, 78,05; H, 6,25; N, 11,38. Trouvé: C, 77,95; H, 6,20; N, 11,02.

Phényl-1 (*p*-chlorophényl)-3 (*o*-éthylaminophényl)-4 pyrazole (**5d**).

Ce composé a été obtenu avec un rendement de 90%, $F = 146^\circ$; ir: cm^{-1} 3400 (NH); rmn (deutériorchloroforme): δ ppm 1,00 (tr, $J = 6,6$), 3,00 (q, $J = 6,6$), 3,40 (s, élargi, N-H), 7,70 (s, H_s), 6,40-8,00 (protons aromatiques).

Anal. Calculé pour $C_{23}H_{20}ClN_3$: C, 73,99; H, 5,63; N, 11,26. Trouvé: 73,80; H, 5,50; N, 11,40.

Phényl-1 (*p*-nitrophényl)-3 (*o*-éthylaminophényl)-4 pyrazole (**5e**).

Ce composé a été obtenu avec un rendement de 90%, $F = 124^\circ$; ir: cm^{-1} 3470 (NH); rmn (deutériorchloroforme): δ ppm 1,00 (tr, $J = 6,6$), 2,80 (q, $J = 6,6$), 3,60 (s élargi, N-H), 6,10-8,20 (protons aromatiques), 8,10 (s, H_s).

Anal. Calculé pour $C_{23}H_{20}N_4O_2$: C, 71,88; H, 5,21; N, 14,58. Trouvé: C, 71,60; H, 5,30; N, 14,70.

(*p*-Tolyl)-1 phényl-3 (*o*-éthylaminophényl)-4 pyrazole (**5f**).

Ce composé a été obtenu avec un rendement de 90%, $F = 120^\circ$; ir: cm^{-1} 3400 (NH); rmn (deutériorchloroforme): δ ppm 1,05 (tr, $J = 6,6$), 3,05 (q, $J = 6,6$), 3,50 (s élargi, N-H), 8,00 (s, H_s), 6,50-8,00 (protons aromatiques).

Anal. Calculé pour $C_{24}H_{23}N_3$: C, 81,55; H, 6,55; N, 11,88. Trouvé: C, 81,40; H, 6,40; N, 11,80.

(*p*-Chlorophényl)-1 phényl-3 (*o*-éthylaminophényl)-4 pyrazole (**5g**).

Ce composé a été obtenu avec un rendement de 90%, $F = 85^\circ$; ir: cm^{-1} 3400 (NH); rmn (deutériorchloroforme): δ ppm 0,90 (tr, $J = 6,6$), 2,90 (q, $J = 6,6$), 3,50 (s élargi, N-H), 7,90 (s, H_s), 6,50-8,00 (protons aromatiques).

Anal. Calculé pour $C_{23}H_{20}ClN_3$: C, 73,99; H, 5,65; N, 11,26. Trouvé: C, 73,80; H, 5,70; N, 11,20.

Synthèse des produits **5** à partir des aryl-3 *N*-éthylindole.

Les aryl-3 *N*-éthylindoles sont préparés à partir des aryl-3 indoles [3].

Sous agitation magnétique, 26,8 g d'hydroxyde de potassium et 120 ml d'eau distillée sont placés dans un erlenmeyer, puis 0,025 mole de l'aryl-3 indole dissous dans 330 ml d'acétone sont ajoutés. On additonne goutte à goutte 39 g (0,25 mole) d'iodure d'éthyle pendant 15 minutes, après quoi l'agitation du mélange

réactionnel est maintenue pendant deux heures. Le solvant est éliminé sous pression réduite et l'huile formée est cristallisée après addition d'éthanol. Dans un ballon de 250 ml muni d'un réfrigérant, on dissout 0,1 mole de l'aryl-3 *N*-éthylindole dans 50 ml d'acide acétique puis on ajoute 2 ml d'acide bromhydrique de densité 1,73, dilué dans 10 ml d'eau. On ajoute 0,03 mole de l'arylhydrazine puis on maintient à reflux pendant une nuit. Le contenu du ballon est alors versé dans 200 ml d'eau. Le précipité formé est filtré puis recristallisé dans l'éthanol.

Condensation de la diphénylnitrilimine **3a** sur le méthoxycarbonyl-2-*N*-éthylindole (**2**).

Dans un ballon de 100 ml muni d'un réfrigérant et d'un tube à chlorure de calcium, on dissout 5 mmoles de méthoxycarbonyl-2 *N*-éthylindole et 5 mmoles de chlorure d'hydrazonoyl dans 25 ml de benzène anhydre puis on ajoute 3 ml de triéthylamine anhydre. Après 24 heures de chauffage à reflux, le sel formé est filtré, puis le solvant est évaporé sous pression réduite. L'huile rouge obtenue est dissoute à froid dans l'éthanol puis abandonnée dans le réfrigérateur pendant un jour. Le produit **8** formé est filtré puis lavé par l'éthanol froid.

Ce composé a été obtenu avec un rendement de 24%, $F = 145^\circ$; rmn (deutériorchloroforme): δ ppm, 0,90 (tr, $J = 6,6$), 3,45 (q, $J = 6,6$), 3,70 (s, -O-CH₃), 5,70 (s, H_{ab}), 6,10-8,00 (protons aromatiques).

Anal. Calculé pour $C_{25}H_{23}N_3O_2$: C, 75,56; H, 5,79; N, 10,57. Trouvé: C, 75,45; H, 5,75; N, 10,50.

Bibliographie

- [1] K. Lequoc et B. Laude, *C. R. Acad. Sci.*, **276**, 109 (1973).
- [2] D. N. Reinhoudt et C. G. Konwenhoven, *Rec. Trav. Chim.*, **93**, 321 (1974).
- [3] M. Soufiaoui, Doctorat es Sciences Physiques, Besançon, 1978.
- [4] M. Ruccia, N. Vivona, G. Cusmano, M. L. Marino et F. Piozzi, *Tetrahedron*, **29**, 3159 (1973).
- [5] B. Laude, M. Soufiaoui et J. Arriau, *J. Heterocyclic Chem.*, **14**, 1183 (1977).
- [6] J. Daunis, M. Soufiaoui et B. Laude, *Org. Mass Spectrom.*, **14**, 121 (1979).
- [7] A. Hassner et M. J. Michelson, *J. Org. Chem.*, **27**, 3974 (1962).
- [8] J. Elguero, R. Jacquier et J. L. Imbach, *J. Chim. Phys.*, **62**, 643 (1965).
- [9] C. L. Habraken, H. J. Munster et J. C. P. Westgeest, *Rec. Trav. Chim.*, **86**, 56 (1967).
- [10] B. Daou, Thèse 3ème Cycle, Rabat (1982).
- [11] V. Bocchi, G. Casnati, A. Dossena, F. Villani, *Synthesis*, 414 (1976).
- [12] H. Von Pechmann et L. Seeberger, *Chem. Ber.*, **27**, 2121 (1984).
- [13] R. Huisgen, R. Grashy, M. Seidel et G. Wallbillich, *Ann. Chem.*, **653**, 105 (1962).
- [14] J. Johnson, R. B. Hasbrouck, J. D. Dutcher et W. F. Bruce, *J. Am. Chem. Soc.*, **67**, 423 (1945).

English Summary.

In this paper, we describe the results of a study of the reaction of diaryl nitrilimines with *N*-ethylindole (**1**) and 2-methoxycarbonyl-*N*-ethylindole (**2**). The regioselectivity of the reaction is reversed when going from **1** to **2** as it has been spectroscopically and chemically demonstrated.