

CYCLISATION DE DINITRODIARYLAMINES EN NITRO-3 CARBAZOLES
INHIBITION STERIQUE DE LA SUBSTITUTION NUCLEOPHILE S_NAr PAR EFFET
ORTHO D'UN GROUPEMENT METHYLE

Jean-Pierre Hénichart*, Jean-Luc Bernier, Claude Vaccher¹,
Raymond Houssin¹, Vincent Warin² et François Baert²

Summary : As a first step in the total synthesis of pyrido [4,3-b] carbazoles, the S_NAr reaction of p.aminophenol is very easy with chlorodinitrobenzene but is hindered when a methyl group is adjacent to the nitro groups.

Les dérivés du cyano-3 carbazole 6 sont des intermédiaires-clés dans la synthèse totale des pyrido [4,3-b] carbazoles [6H] 7 qui présentent un intérêt considérable en chimiothérapie du cancer et dont l'hydroxy-9 ellipticine 7 ($R_1 = OH$, $R_2 = CH_3$) est un des représentants à l'activité la plus nette^{3,4}.

La technique que nous avons envisagée met en jeu des produits de départ d'accès facile et conduit aux cyanocarbazoles avec un bon rendement global (schéma I).

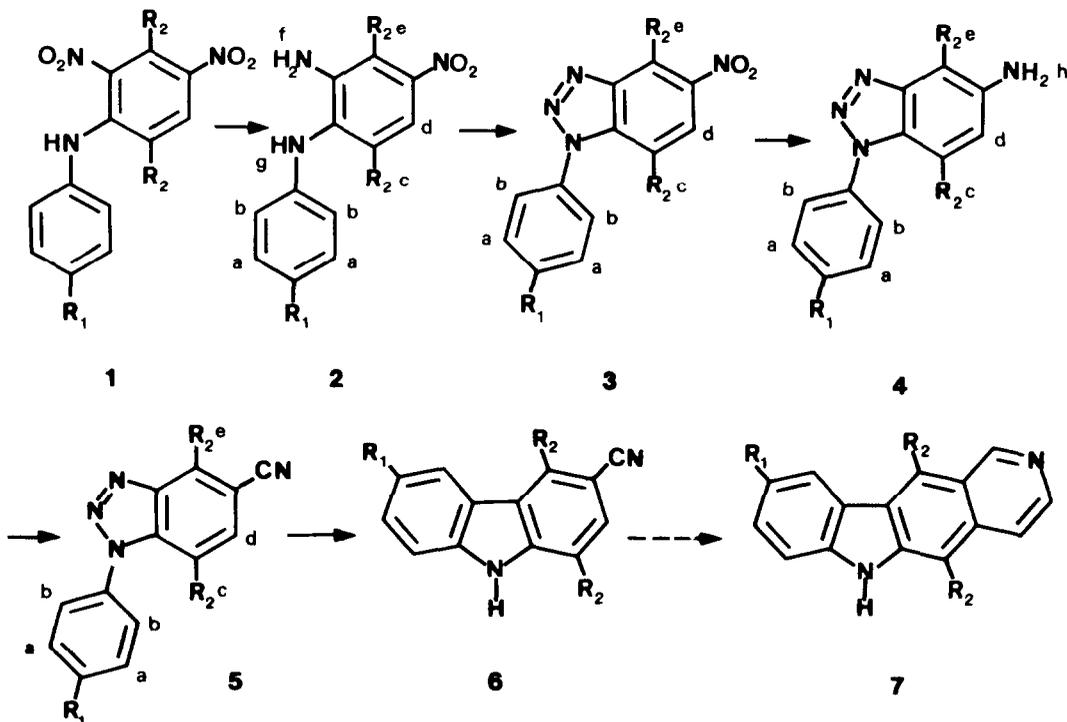


Schéma I

La première étape consiste en une réduction sélective du groupement nitro-2 de la dinitro-2,4 diarylamine. Dans l'exemple reporté ici, la dinitro-2,4 méthoxy-4' diphénylamine 1 ($R_1 = \text{OCH}_3$, $R_2 = \text{H}$) est réduite en amino-2 nitro-4 méthoxy-4' diphénylamine 2 ($R_1 = \text{OCH}_3$, $R_2 = \text{H}$)^{5a} en présence de sulfure de sodium⁶. Le diazocomposé obtenu à 0° par diazotation de 2 se cyclise en p.anisyl-1 nitro-5 benzotriazole 3 ($R_1 = \text{OCH}_3$, $R_2 = \text{H}$)^{5b} par simple retour à la température ambiante. La réduction du groupement nitré⁷ conduit à l'amino-5 benzotriazole correspondant 4 ($R_1 = \text{OCH}_3$, $R_2 = \text{H}$)^{5c}, lui-même converti en cyano-5 benzotriazole 5 ($R_1 = \text{OCH}_3$, $R_2 = \text{H}$)^{5d} par la méthode classique de Sandmeyer-Gatterman. La cyclisation en carbazole 6 ($R_1 = \text{OCH}_3$, $R_2 = \text{H}$)^{5e} est réalisée à partir du cyanobenzotriazole par chauffage à 320°⁸.

L'accès au cyanocarbazole se fait ainsi avec un bon rendement mais il est intéressant de revenir sur la synthèse des diarylamines 1 (schéma II). La dinitro-2,4 méthoxy-4' diphénylamine 1 ($R_1 = \text{OCH}_3$, $R_2 = \text{H}$) est obtenue facilement par substitution nucléophile S_NAr de la p.anisidine par le dinitro-2,4 chlorobenzène. La réaction qui met en jeu un mécanisme d'addition-élimination fait intervenir un zwitterion intermédiaire 10 stabilisé par les groupements électroattracteurs en position ortho et para du groupe partant^{9,10,11,12}.

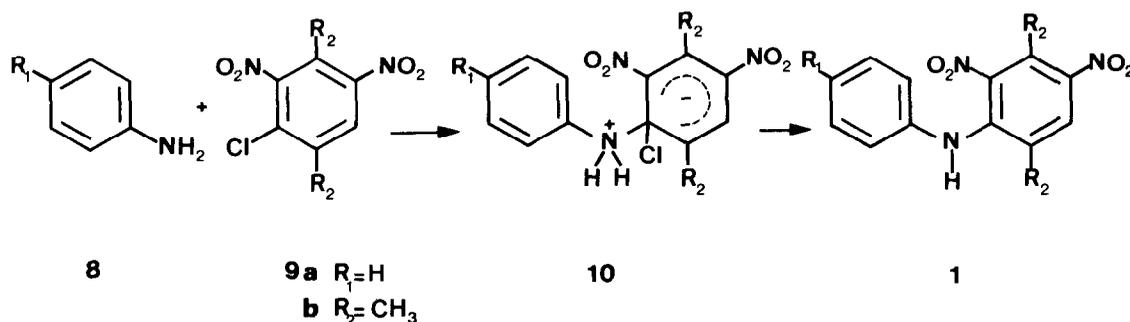


Schéma II

L'attaque est au contraire empêchée lorsqu'un groupement méthyle est introduit en position ortho des deux groupes nitrés de 9 ($R_2 = \text{CH}_3$). Nous avons montré qu'il existe un effet stérique tel que les deux substituants électroattracteurs ne sont pas coplanaires au noyau benzénique. Il se produit une inhibition stérique de la conjugaison des groupements nitrés qui perdent leur pouvoir activant vis-à-vis du groupe partant¹³. L'analyse des spectres UV du chloro-2 dinitro-3,5 p.xylène 9b ($R_2 = \text{CH}_3$) et du dinitro-2,4 chlorobenzène 9a ($R_2 = \text{H}$) est en accord avec cette interprétation. Le spectre de 9b ($\lambda_{\text{max}} = 250 \text{ nm}$, $\epsilon = 11300$, éthanol) présente un effet hypochrome par rapport à celui de 9a ($\lambda_{\text{max}} = 253 \text{ nm}$, $\epsilon = 6800$, éthanol). De plus, une analyse de la structure exacte de 9b à l'état solide par radiocristallographie est déterminante¹⁴ : le plan du groupe nitro en position ortho de l'halogène est perpendiculaire à celui du noyau.

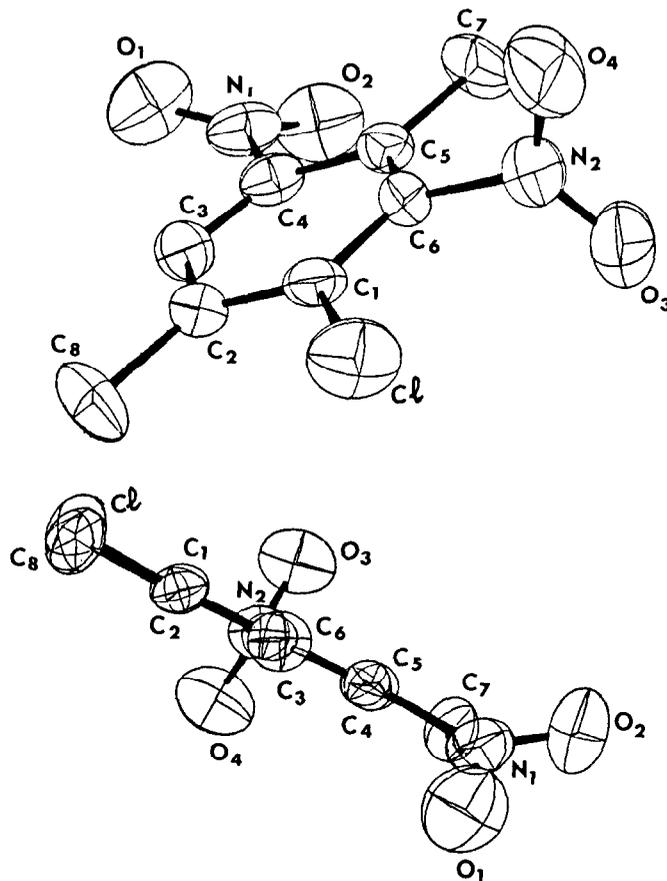


Diagramme ORTEP du chloro-1 dinitro-3,5 diméthyl-1,4 benzène

Distances interatomiques ($\pm 0,005$ Å) et angles de valence ($\pm 0,10^\circ$) : $C_1 - C_2 = 1,390$;
 $C_2 - C_3 = 1,382$; $C_3 - C_4 = 1,375$; $C_4 - C_5 = 1,417$; $C_5 - C_6 = 1,360$; $C_1 - C_6 = 1,398$;
 $C_1 - Cl = 1,718$; $C_2 - C_8 = 1,492$; $C_4 - N_1 = 1,494$; $C_5 - C_7 = 1,516$; $C_6 - N_2 = 1,481$;
 $N_2 - O_3 = 1,199$; $N_2 - O_4 = 1,203$; $\angle C_1 - C_2 - C_3 = 121^\circ 44$; $\angle C_2 - C_3 - C_4 = 124^\circ 21$;
 $\angle C_3 - C_4 - C_5 = 124^\circ 21$; $\angle C_4 - C_5 - C_6 = 112^\circ 37$; $\angle C_5 - C_6 - C_1 = 125^\circ 80$; $\angle Cl - C_1 - C_2 = 121^\circ 04$;
 $\angle C_1 - C_2 - C_8 = 121^\circ 90$; $\angle Cl - C_1 - C_6 = 120^\circ 00$; $\angle C_6 - C_1 - C_2 = 118^\circ 96$; $\angle C_3 - C_2 - C_8 = 120^\circ 95$;
 $\angle C_3 - C_4 - N_1 = 116^\circ 94$; $\angle C_5 - C_4 - N_1 = 118^\circ 79$; $\angle C_4 - C_5 - C_7 = 125^\circ 64$; $\angle C_6 - C_5 - C_7 = 121^\circ 92$;
 $\angle C_5 - C_6 - N_2 = 118^\circ 8$; $\angle C_1 - C_6 - N_2 = 115^\circ 4$; $\angle C_4 - N_1 - O_1 = 116^\circ 6$; $\angle C_4 - N_1 - O_2 = 117^\circ 7$;
 $\angle O_1 - N_1 - O_2 = 125^\circ 70$; $\angle C_6 - N_2 - O_3 = 117^\circ 82$; $\angle C_6 - N_2 - O_4 = 117^\circ 30$; $\angle O_3 - N_2 - O_4 = 124^\circ 85$

Références et Notes

- 1 - Institut de Chimie Pharmaceutique, rue du Professeur Laguesse 59045 Lille (France)
- 2 - Laboratoire de Physique du Solide, ERA 465, Université de Lille I 59650 Villeneuve d'Ascq (France)
- 3 - J.B. Le Pecq, C. Gosse, N. Dat-Xuong et C. Paoletti, *Compt. rend. (D)* (1973), 277, 2289
- 4 - J.B. Le Pecq, N. Dat-Xuong, C. Gosse et C. Paoletti, *Proc. Nat. Acad. Sci., USA* (1974) 71, 5078
- 5 - Données expérimentales et spectrales : Rdt %; F °C; IR (Perkin-Elmer 177) : ν cm⁻¹;
 RMN ¹H (JEOL JNM-MH-60) : δ ppm (i,multiplicité)
 - a) 2 : 80 %; 144°; $\nu_{\text{NH,NH}_2}$ = 3400,3500 $\nu_{\text{as NO}_2}$ = 1530 $\nu_{\text{s NO}_2}$ = 1320; acétone d₆, OCH₃ : 3,85 (3H,s), a : 6,80 (2H,d), b : 7,26 (2H,d) J_{ab} = 10 Hz, c : 6,97 (1H,d), d : 7,62 (1H,double d), e : 7,75 (1H,d) J_{cd} = 11 Hz J_{de} = 3 Hz, f : 2,95 (2H,s), g : 4,85 (1H,s)
 - b) 3 : 88 %; 244°; $\nu_{\text{as NO}_2}$ = 1550 $\nu_{\text{s NO}_2}$ = 1330; CDCl₃, OCH₃ : 4,00 (3H,s), a : 7,15 (2H,d), b : 7,70 (2H,d) J_{ab} = 9 Hz, c : 7,20 (1H,d), d : 8,55 (1H,double d), e : 9,20 (1H,d) J_{cd} = 10 Hz J_{de} = 3 Hz
 - c) 4 : 95 %; 158°; ν_{NH_2} = 3300,3500; acétone d₆, OCH₃ : 3,95 (3H,s), a : 7,08 (2H,d), b : 7,70 (2H,d) J_{ab} = 10 Hz, c : 7,02 (1H,d), d : 7,55 (1H,double d), e : 7,10 (1H,d) J_{cd} = 9 Hz J_{de} = 2 Hz, h : 4,95 (2H,s)
 - d) 5 : 55 %; 198°; $\nu_{\text{C}\equiv\text{N}}$ = 2250; DMSO d₆, OCH₃ : 3,90 (3H,s), a : 7,25 (2H,d), b : 7,80 (2H,d) J_{ab} = 10 Hz, c et d : 8,00 (2H,s), e : 8,92 (1H,s)
 - e) 6 : 60 %; 145°; $\nu_{\text{C}\equiv\text{N}}$ = 2220 ν_{NH} = 3300; CDCl₃, OCH₃ : 3,87 (3H,s), aromatiques : 7,00 à 7,70 masquant le NH (7,65) échangeable par D₂O
- 6 - H.K. Porter, *Organic Reactions*, Wiley, New York (1973), vol. 20, p. 455
- 7 - La réduction du groupement nitré s'effectue en présence de zinc et de chlorure de calcium dans l'alcool
- 8 - Différents essais nous ont permis de constater que les rendements de cyclisation du cyano-5 benzotriazole en cyanocarbazole étaient nettement supérieurs aux rendements obtenus en cyclisant le nitro-5 benzotriazole en nitrocarbazole
- 9 - C.F. Bernasconi, *Internat. Rev. Sci., Org. Chemistry Series I* (1973), 3, 33
- 10 - E. Buncel, A.R. Norris et K.E. Russel, *Quart. Rev.* (1968), 22, 123
- 11 - J. Hirst et K.U. Rahman, *JCS Perkin II* (1973), 2119
- 12 - E. Buncel et W. Eggiman, *J. Amer. Chem. Soc.* (1977), 99, 5958
- 13 - P. Beltrame et P. Carniti, *Gazzetta* (1973), 103, 723
- 14 - Données cristallographiques (Philips PW 1100) : système orthorombique, groupe d'espace Pna2s
 a = 7,943(6)Å, b = 14,810(8)Å, c = 8,310(6)Å, $\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$ et Z = 4
 La structure a été résolue par méthodes directes utilisant le programme MULTAN¹⁵.
 R = 0,047
- 15 - G. Germain, P. Main et M.M. Woolfson, *Acta Cryst.* (1971), A27, 368