

# ACCES AUX DINITRO-2,4 DIARYLAMINES PAR SUBSTITUTION NUCLEOPHILE $S_NAr$ -LIMITES DE LA REACTION ET APPLICATION A LA SYNTHESE DE CYANOCARBAZOLES<sup>1</sup>

J. P. HENICHART et J. L. BERNIER

Unité INSERM U16, Place de Verdun, 59045 Lille, France

C. VACCHER et R. HOUSSIN

Institut de Chimie Pharmaceutique, Rue du Professeur Laguesse, 59045 Lille, France

V. WARIN et F. BAERT

ERA 465 CNRS, Université des Sciences et Techniques de Lille I, 59650 Villeneuve-d'Ascq, France

(Received in France 26 November 1979)

**Abstract** -3-Cyanocarbazoles, key-intermediates in the total synthesis of pyrido [4,3-*b*] carbazoles, have been obtained starting from easily available materials and involving the cyclization of diarylamines. The first step of the preparation consists in a  $S_NAr$  reaction between a *para* substituted aniline and a chloro- (or bromo)-dinitrobenzene. This nucleophilic substitution has been found to be hindered by the steric effect of a methyl group, explained in terms of inhibition of resonance and confirmed by X-ray determination.

Les propriétés cytostatiques de l'ellipticine<sup>2</sup> et surtout de son dérivé 9-hydroxyle<sup>3</sup> ont amené de nombreux auteurs à décrire des synthèses plus ou moins longues du noyau pyrido [4,3-*b*] carbazole avec des rendements globaux le plus souvent relativement faibles.<sup>4</sup>

Nous avons proposé récemment<sup>5</sup> une voie d'accès immédiate aux cyano-3 hydroxy-6 carbazoles qui apparaissent constituer des intermédiaires-clés dans la synthèse de ce noyau tétracyclique puisque l'ultime annélation du cycle D est réalisable en deux étapes (réduction du groupe nitrile et cyclisation par la méthode classique de Pomeranz-Fritsch).<sup>6,7</sup>

Nous proposons ici une autre préparation des cyano-3-hydroxy-ou méthoxy-6 carbazoles mettant en jeu des matières de départ d'accès facile. La méthode

consiste à cycliser des diarylamines en benzotriazoles qui se réarrangent en carbazoles avec perte d'azote par simple chauffage (Schéma 1).

## Accès aux diarylamines 3 et 4

Les diarylamines 3 ont été obtenues par substitution nucléophile  $S_NAr$  de la *p*-hydroxyaniline 1a ou de la *p*-anisidine 1b par le dinitro-2,4 chlorobenzène 2a.

En choisissant les substituants hydroxy ou méthoxy en *para* du groupement aminé des composés 1, nous nous donnions la possibilité d'étudier l'influence sur les propriétés biologiques d'un groupement phénolique libre en position 9 sur le pyridocarbazole à synthétiser, la di-desméthyl-5,11 ellipticine.

L'utilisation d'un halogéno-2 dinitro-3,5 *p*-xylène (2b ou 2c) devait conduire par les mêmes voies à

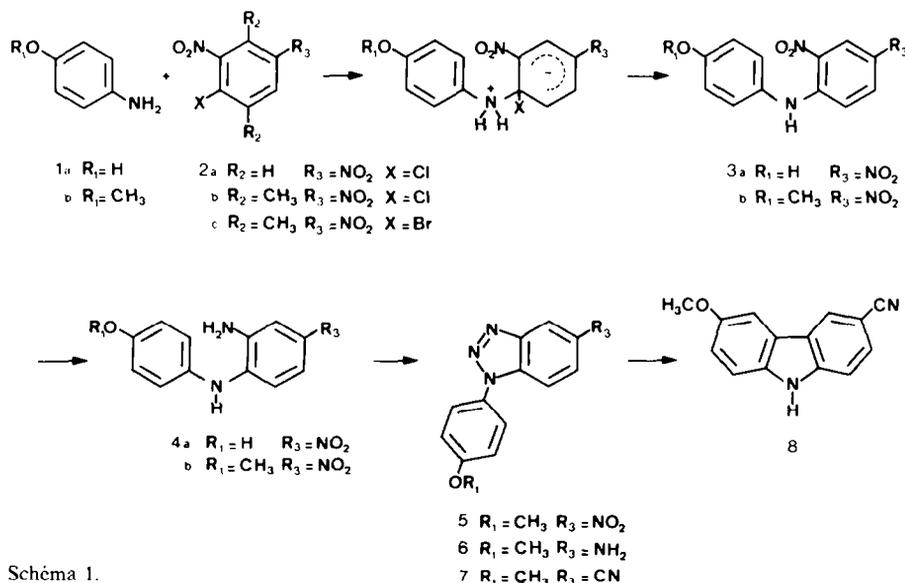


Schéma 1.

l'hydroxy-9 ellipticine mais une inhibition stérique de la substitution nucléophile dont le mécanisme est analysé plus loin, a été constatée dans ce cas.

#### Préparation des halogénodinitrobenzènes

Les composés **2b** et **2c** ont été préparés par nitration des dérivés halogénés correspondants. L'utilisation de techniques classiques de nitration (mélange sulfonitrique dans l'acide acétique) a conduit à la formation du dérivé mononitré quelles que soient les conditions de concentration et de température. Un contact trop prolongé a pour conséquence l'oxydation des groupes méthyles en acides carboxyliques.

Nous avons pu préparer les composés dinitrés souhaités avec un bon rendement en utilisant l'acide trifluoroacétique. Les avantages de ce solvant sur l'acide acétique pour augmenter la cinétique d'attaque dans certains types de réaction avaient été signalés précédemment.<sup>8-10</sup>

#### Formation des composés **3** par substitution $S_NAr$

Les diarylamines **3a** et **3b** ont été obtenues avec de très bons rendements en utilisant, en solution éthanolique, le carbonate de sodium qui arrache l'haloacide du complexe de Meisenheimer formé dans un premier temps.

En utilisant d'autres capteurs d'haloacides, le rendement baisse notablement et, dans le cas particulier de la pyridine, le nucléophile **1** agit concurremment sur un sel de pyridinium inter-

médiaire **9**,<sup>11,12</sup> conduisant à la formation d'halogénures de phénylpyridinium **10** et de dinitroanilines **11**, à côté des diarylamines **3**. Le Schéma 2 rend compte de la compétition entre l'attaque de l'amine sur le carbone porteur de l'halogène du composé **2** et l'addition du nucléophile au niveau de la liaison  $C=N^+$  de l'ion pyridinium. L'adduit  $\sigma^{13}$  formé au cours de cette réaction secondaire se réarrange par ouverture du cycle dihydropyridine vraisemblablement par un processus disrotatoire,<sup>14</sup> suivie d'une nouvelle hétérocyclisation obtenue par un processus disrotatoire inverse du précédent (Schéma 2).

La formation des diarylamines **3** met en jeu un mécanisme d'addition-élimination faisant intervenir un zwitterion intermédiaire stabilisé par les groupes électroattracteurs en position ortho et para du groupe partant.<sup>15-18</sup>

Le rendement de la réaction est élevé (il est même quantitatif pour **3b**). Par contre, la substitution ne se fait pas lorsqu'un groupement méthyle est présent en ortho des deux groupes nitrés de **2** et ceci quelles que soient les conditions de réaction: température, durée, solvant, nature du capteur d'haloacide ou nature du groupe partant ( $X = Cl$ , **2b** ou  $X = Br$ , **2c**).

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 partant.<sup>19</sup>

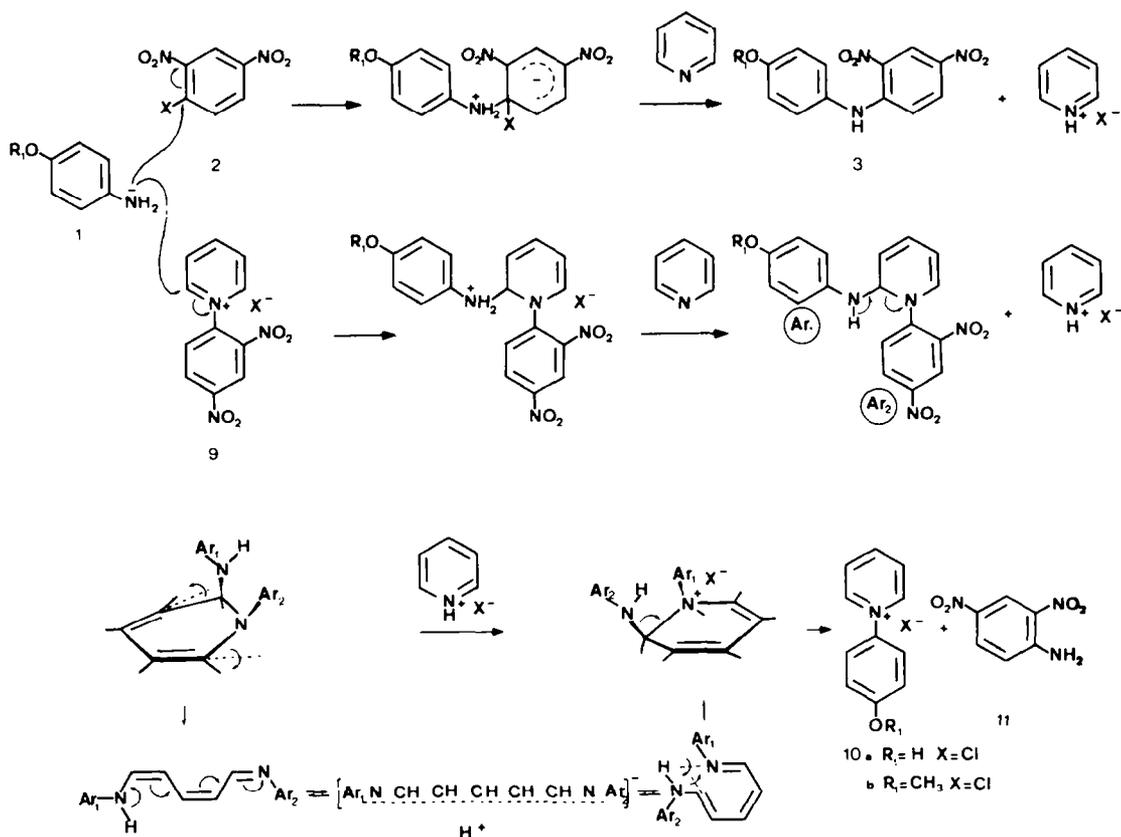


Schéma 2.

L'analyse des spectres UV de chloro-2-dinitro-3,5-p-xylène **2b** et du dinitro-2,4 chlorobenzène **2a** est en accord avec cette interprétation. L'absorption d'un composé à conjugaison multiple étant causée par les transitions  $\pi \rightarrow \pi^*$  issues du système d'électrons  $\pi$  délocalisés, quand la réalisation de la planéité est empêchée, le degré de recouvrement est diminué et il en résulte un effet sur la longueur d'onde et l'intensité des pics d'absorption. Ainsi, le spectre du dinitro-2,4 chlorobenzène **2a** ( $\lambda_{\max} = 250$  nm,  $\epsilon = 11300$ , éthanol) présente un effet hyperchrome par rapport à celui de **2b** ( $\lambda_{\max} = 253$  nm,  $\epsilon = 6800$ , éthanol). La valeur du rapport  $\epsilon_{2a}/\epsilon_{2b}$  (1,6) est tout à fait conforme aux résultats précédemment reportés pour des cas semblables.<sup>19</sup>

De plus, une analyse de la structure exacte à l'état solide, par radiocristallographie, s'est avérée déterminante. La figure 1 donne une représentation de diagrammes ORTEP<sup>20</sup> du chloro-2 dinitro-3,5 p-xylène **2b**.

Les résultats de l'étude de diffraction de rayons X illustrent parfaitement l'inhibition de conjugaison. Le groupe nitro en position ortho de l'halogène est pratiquement dans un plan perpendiculaire à celui du noyau benzénique: les deux plans forment un angle de 86°. Le groupement nitro-3 subit l'influence stérique à la fois de l'atome de chlore et du groupe méthyle. Le deuxième groupement NO<sub>2</sub> n'est soumis qu'à celle du méthyle et l'angle avec le noyau phényle n'est que de 37°.

Ces valeurs sont à comparer à celles qui ont été déterminées sur le dinitro-2,4 chlorobenzène: le groupement nitro-2 fait un angle de 39° avec le plan du noyau et l'autre (nitro-4) lui est coplanaire.<sup>21</sup>

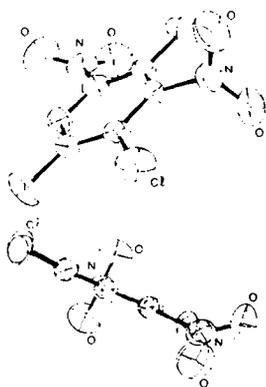


Fig. 1. Diagrammes ORTEP de **2b**.

#### Réduction sélective du groupe nitro-2

La réduction sélective de m-dinitrobenzènes en m-nitroanilines nécessite l'utilisation d'ion sulfure en milieu basique. Dans le cas particulier de dinitro-2,6 anilines, le sulfure d'ammonium<sup>22</sup> ou l'hydrosulfite de sodium<sup>23</sup> ont été employés fournissant cependant avec un rendement faible un mélange de produits difficiles à purifier.

Pour notre part, le groupement nitro-2 des diarylamines **3a** et **3b** a pu être réduit sélectivement en amines **4a** et **4b** en présence de sulfure d'ammonium<sup>a</sup> dans l'alcool pour **4a** (avec un rendement de 84%) et de sulfure de sodium dans l'alcool pour **4b** (avec un rendement de 80%). La réduction sélective du

groupement nitro-2 pour former les o-phénylénédi- amines **4** a été confirmée par l'étude des spectres de RMN <sup>1</sup>H de **3a** et **3b** d'une part (proton H-3 déblindé à  $\delta = 9.0$  ppm) et de **4a** et **4b** d'autre part (proton H-3 à  $\delta = 7.75$  ppm).

#### Passage au carbazole

Le diazocomposé obtenu par diazotation à 0° de **4** conduit à la formation du p-ainsyl-1 nitro-5 benzotriazole **5** par simple retour à la température ambiante. C'est à ce stade qu'il a paru avantageux d'introduire le groupement cyané en position 5, par réduction du groupement nitré en amine **6**, elle-même convertie en nitrile **7** par la réaction classique de Sandmeyer-Gatterman. Le chauffage de cyano-5 benzotriazole **7** au bain métallique à 320° pendant dix minutes fournit avec un rendement de 60%<sup>b</sup> le carbazole **8**.

#### PARTIE EXPERIMENTALE

Les spectres ont été enregistrés sur appareil Perkin Elmer 177 pour l'IR (pastilles de KBr) et sur un appareil JFOL JNM-MH-60 pour la résonance magnétique nucléaire <sup>1</sup>H (tétraméthylsilane comme référence interne).

Les intensités des rayons X diffractés par monocristal ont été mesurées à la température ambiante sur diffractomètre automatique Philips PW 1100, à la longueur d'onde du molybdène ( $\lambda$  MoK $\alpha$  = 0.7107 Å) avec monochromateur au graphite.

Les points de fusion ont été déterminés au banc de Kofler. Les analyses ont été effectuées sur un microanalyseur Perkin Elmer CHN 240.

#### Chloro-2 nitro-5 p-xylène

A une solution refroidie à 0° de 7.0 g (0.05 mole) de chloro-2 p-xylène dans 40 cm<sup>3</sup> d'acide acétique, on ajoute, sous agitation, 5 cm<sup>3</sup> d'acide sulfurique concentré puis un mélange sulfonitrique (20 cm<sup>3</sup> d'acide sulfurique concentré et 5 cm<sup>3</sup> d'acide nitrique concentré) goutte à goutte en maintenant la température à 0°. L'agitation est maintenue pendant 2 h. A la solution rouge obtenue, on ajoute de la glace. Le précipité formé est essoré, lavé à l'eau et recristallisé dans l'éther de pétrole ou l'éthanol pour fournir 12,6 g (68%) de cristaux jaunes.  $F = 77$ .<sup>24</sup> IR:  $\nu_{\text{as,NO}_2} = 1530$  cm<sup>-1</sup>,  $\nu_{\text{s,NO}_2} = 1330$ ,  $\nu_{\text{CH}_3} = 2900, 3000$ . UV:  $\lambda_{\max} = 270$  nm ( $\epsilon = 6500$ ),  $\lambda_{\max} = 215$  ( $\epsilon = 7200$ ), éthanol. RMN <sup>1</sup>H (CCl<sub>4</sub>):  $\delta = 2.45$  ppm (s, 3 H, CH<sub>3</sub> 1); 2.55 (s, 3 H, CH<sub>3</sub> 4); 7.30 (s, 1 H, H-3); 7.84 (s, 1 H, H-6). Calc. pour C<sub>8</sub>H<sub>8</sub>ClNO<sub>2</sub> (M = 185.6): C, 51.77; H, 4.34; N, 7.55. Trouvé: C, 51.48; H, 4.34; N, 7.51%.

En prolongeant le temps de contact à 12 h dans les mêmes conditions, des produits d'oxydation des groupements méthyles se forment avec un rendement global de 20%. Par recristallisation fractionnée dans l'éther de pétrole, deux acides isomères sont séparés: l'acide bromo-2 méthyl-4 benzoïque (F = 140;  $\nu_{\text{CO}} = 1675$  cm<sup>-1</sup>;  $\nu_{\text{CH}_3} = 3000$ ) et l'acide bromo-3 méthyl-4 benzoïque (F = 204);  $\nu_{\text{CO}} = 1675$  cm<sup>-1</sup>;  $\nu_{\text{CH}_3} = 3000$ ).

#### Bromo-2 nitro-5 p-xylène

La nitration a été réalisée comme précédemment à partir du bromo-2 p-xylène lui-même obtenu par bromation du p-xylène.<sup>25</sup> A côté du bromo-2 p-xylène (Eb = 80 /12 mm),

<sup>a</sup>Il est à noter que le rendement baisse considérablement lorsque le sulfure de sodium est utilisé pour la réduction de **3a**.

<sup>b</sup>Le passage au carbazole a été tenté sur les benzotriazoles **5** et **6** et la cyclisation s'est effectuée avec des rendements très faibles. Il est clair que le groupement porté par le noyau benzotriazole en **5** a une influence sur la marche de la réaction.

obtenu avec un rendement de 48 %, nous avons mis en évidence la formation de dibromo-2,5-*p*-xylène,  $F = 70^\circ$  (éther de pétrole), et d' $\alpha$ -bromo-*p*-xylène,  $F = 36^\circ$  (tube capillaire).

La nitration du bromo-2-*p*-xylène est effectuée en milieu sulfonitrique comme décrit plus haut et conduit à la formation de bromo-2-nitro-5-*p*-xylène avec un rendement de 51 %. Cristaux jaunes;  $F = 66^\circ$  (éther de pétrole ou éthanol); IR:  $\nu_{\text{as,NO}_2} = 1530 \text{ cm}^{-1}$ ,  $\nu_{\text{s,NO}_2} = 1330$ ,  $\nu_{\text{CH}_3} = 3000$ ; RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CCl}_4$ ):  $\delta = 2.46$  ppm (s, 3 H,  $\text{CH}_3-1$ ); 2.58 (s, 3 H,  $\text{CH}_3-4$ ); 7.47 (s, 1 H, H-3); 7.83 (s, 1 H, H-6). Calc. pour  $\text{C}_8\text{H}_8\text{BrNO}_2$  ( $M = 230.1$ ): C, 41.76; H, 3.50; N, 6.08. Trouvé: C, 41.51; H, 3.46. N, 6.20 %.

#### Chloro-2 dinitro-3,5-*p*-xylène (2b)

Le chloro-2-*p*-xylène (70 g; 0.05 mole) est dissous dans l'acide trifluoroacétique ( $30 \text{ cm}^3$ ). On ajoute à la solution refroidie  $20 \text{ cm}^3$  d'acide sulfurique concentré en maintenant la température à  $0^\circ$ , puis goutte à goutte, sous agitation, un mélange de  $20 \text{ cm}^3$  d'acide nitrique  $d = 1.49$  (0.4 mole) et de  $20 \text{ cm}^3$  d'acide sulfurique concentré. Après contact d'une heure, on précipite, par addition de glace, un mélange chloro-2-nitro-5-*p*-xylène/chloro-2 dinitro-3,5-*p*-xylène. Les deux composés sont facilement séparables par cristallisation fractionnée, le dérivé mononitré étant plus soluble dans l'éthanol absolu que le dinitré. Le composé **2b** est ainsi obtenu avec un rendement de 59 % sous forme de cristaux jaunes  $F = 92-93^\circ$  (éthanol). IR:  $\nu_{\text{as,NO}_2} = 1530 \text{ cm}^{-1}$ ;  $\nu_{\text{s,NO}_2} = 1350$ ;  $\nu_{\text{CH}_3} = 2900$ , 3100. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CCl}_4$ ):  $\delta = 2.45$  ppm (s, 3 H,  $\text{CH}_3-1$ ); 2.55 (s, 3 H,  $\text{CH}_3-4$ ); 7.84 (s, 1 H, H-6). Calc. pour  $\text{C}_8\text{H}_7\text{ClN}_2\text{O}_4$  ( $M = 230.6$ ): C, 41.67; H, 3.04; N, 12.15. Trouvé: C, 41.54; H, 3.12; N, 12.32 %.

#### Bromo-2 dinitro-3,5-*p*-xylène (2c)

Le composé **2c** est préparé dans les mêmes conditions opératoires que **2b** avec un rendement de 53 %.  $F = 110^\circ$  (éthanol), cristaux jaunes. IR:  $\nu_{\text{as,NO}_2} = 1530 \text{ cm}^{-1}$ ;  $\nu_{\text{s,NO}_2} = 1350$ ;  $\nu_{\text{CH}_3} = 2900$ , 3000. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CCl}_4$ ):  $\delta = 2.46$  ppm

(s, 3 H,  $\text{CH}_3-1$ ); 2.56 (s, 3 H,  $\text{CH}_3-4$ ); 7.80 (s, 1 H, H-6). Calc. pour  $\text{C}_8\text{H}_7\text{BrN}_2\text{O}_4$  ( $M = 275.1$ ): C, 34.93; H, 2.56; N, 10.18. Trouvé: C, 34.95; H, 2.60; N, 9.96 %.

#### Etude cristallographique de 2b

Les cristaux appartiennent au système orthorhombique, groupe spatial  $\text{Pna}2_1$ , avec les paramètres suivants: a: 7.943(6), b: 14.810(8), c: 8.310(6) Å,  $\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$ ,  $Z = 4$ .

Les caractéristiques de l'enregistrement sur le diffractomètre sont: radiation  $\text{MoK}_\alpha$ , à température ambiante, technique de balayage  $\theta/2\theta$ . Parmi les 1625 réflexions enregistrées, ont été considérées comme observées celles d'intensité  $I \geq 3\sigma(I)$  et seules ces 735 dernières sont intervenues dans les affinements.

La structure a été résolue à l'aide du programme Multan.<sup>26</sup> La section de Fourier a permis de localiser tous les atomes lourds et l'affinement de la structure a été effectué par moindres carrés (programme Orion).<sup>27</sup> Le facteur résiduel final est de 4.7 %.

Les coordonnées atomiques et les facteurs d'agitation thermique sont rassemblés dans le Tableau 1. Les longueurs de liaison ( $\pm 0.05$  Å) et les angles de valence ( $\pm 0.10^\circ$ ) sont reportés sur les Fig. 2 et 3. L'analyse conformationnelle a été rendue possible par le calcul des plans moyens (Tableau 2).

#### Dinitro-2,4-hydroxy-4'-diphénylamine (3a)

On agite, en milieu alcoolique, à température de reflux du solvant pendant 12 h, 4.3 g (0.04 mole) de *p*-aminophénol et de 8 g (0.04 mole) de **2a** en présence d'un équivalent de carbonate de sodium. Après refroidissement, le précipité est essoré, lavé abondamment à l'eau et séché. Rdt: 72 %;  $F = 190^\circ$  (éthanol); cristaux rouges. IR:  $\nu_{\text{as,NO}_2} = 1520 \text{ cm}^{-1}$ ;  $\nu_{\text{s,NO}_2} = 1330$ ;  $\nu_{\text{NH}} = 3350-3400$ ;  $\nu_{\text{OH}} = 3400$ . RMN  $^1\text{H}$  (acétone  $d_6$ ):  $\delta = 8.70$  ppm (s, 1 H, OH); 10.00 (s, 1 H, NH); 9.06 (d, 1 H, H-3); 8.18 (double d, 1 H, H-5); 7.00 (d, 1 H, H-6);  $J_{\text{H}-\text{H}_3} = 3 \text{ Hz}$ ;  $J_{\text{H}_3-\text{H}_5} = 10 \text{ Hz}$ ; 7.25 (d, 2 H, H-2'); 6.90 (d, 2 H, H-3');  $J_{\text{H}-\text{H}_1} = 8 \text{ Hz}$ . Calc. pour  $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_5$

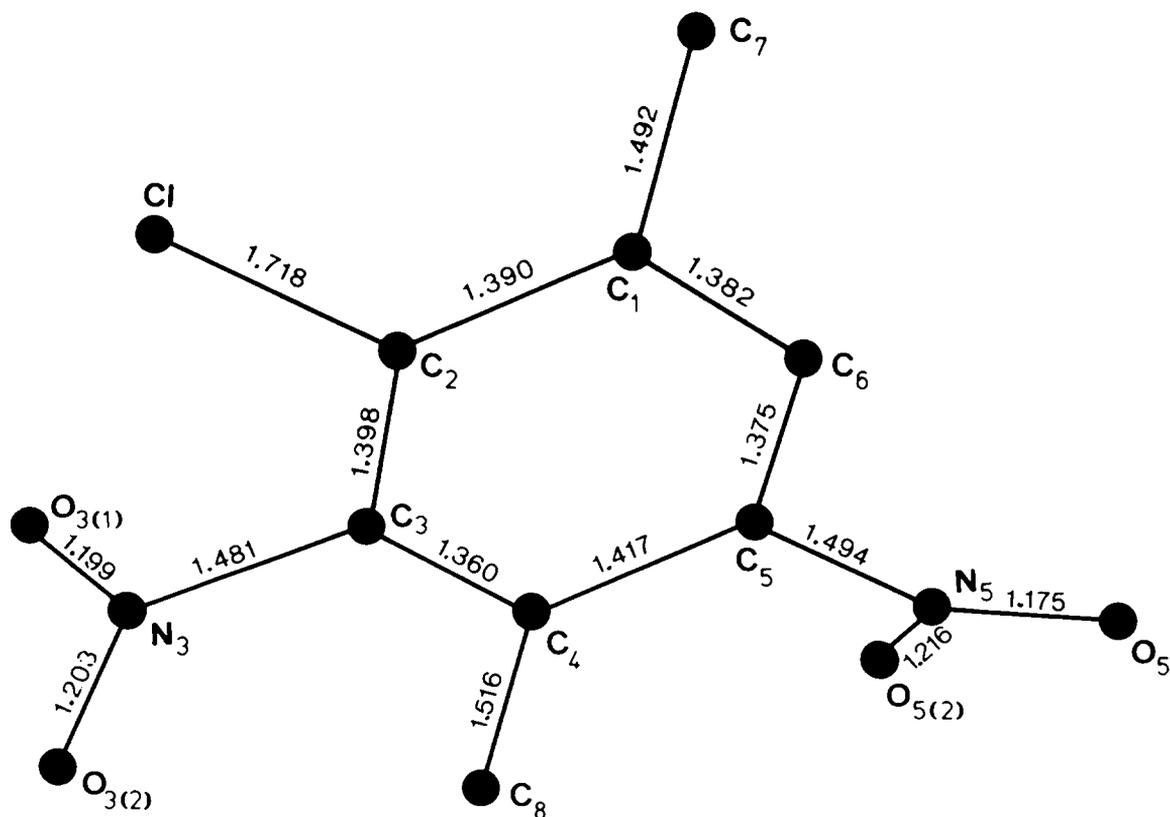
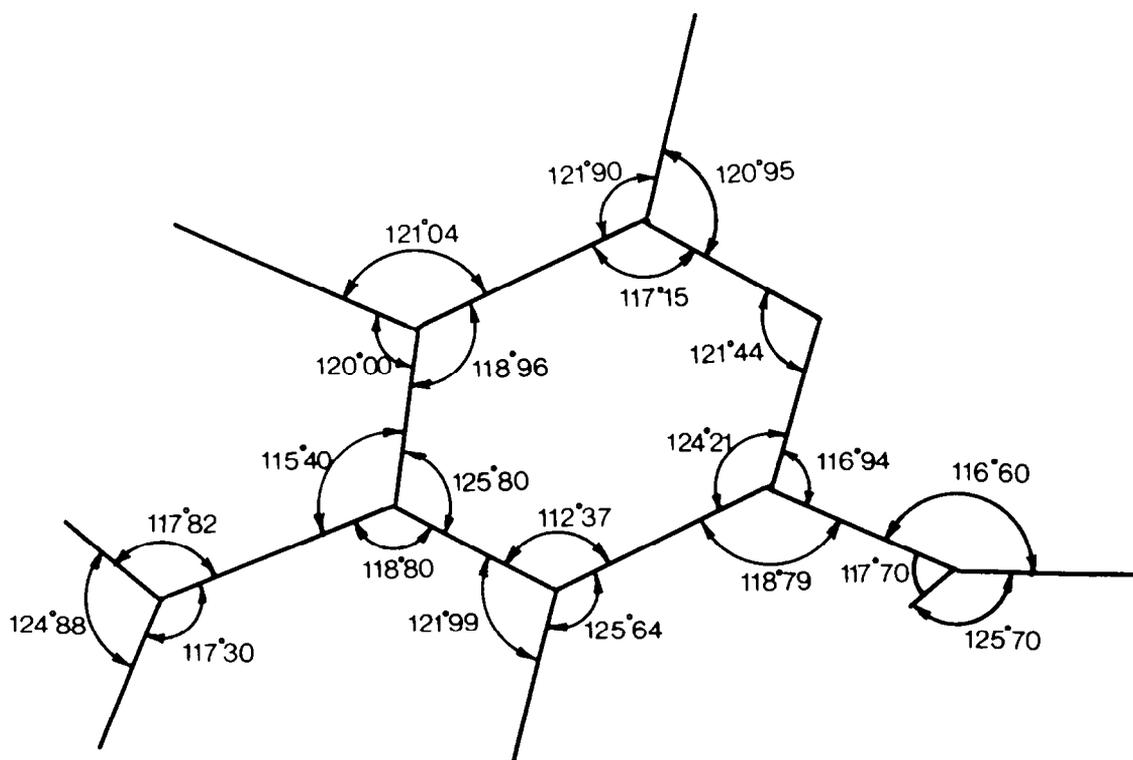


Fig. 2. Longueurs des liaisons pour **2b**

Tableau 1. Coordonnées atomiques et facteurs d'agitation thermique (**2b**)

	X	Y	Z	$\beta_{11}$	$\beta_{22}$	$\beta_{33}$	$\beta_{12}$	$\beta_{13}$	$\beta_{23}$	B
Cl	8489	6560	3720	2292	603	1220	164	125	-255	
O <sub>3(1)</sub>	8349	9660	300	2598	449	3282	254	-435	207	
O <sub>3(2)</sub>	10920	9670	1000	2478	428	2893	-174	-501	184	
O <sub>5(1)</sub>	9750	5649	-2009	2857	656	2642	178	-170	-750	
O <sub>5(2)</sub>	11700	6539	-2599	2670	1032	1748	278	548	-384	
N <sub>3</sub>	9610	9290	680	1821	356	1634	10	-270	20	
N <sub>5</sub>	10539	6299	-1849	1799	592	1339	237	-390	-283	
C <sub>1</sub>	9079	6949	2250	1351	374	1019	-84	-177	84	
C <sub>2</sub>	9089	7889	2130	1254	382	843	7	-280	-26	
C <sub>3</sub>	9620	8289	700	1247	279	1202	-42	-214	124	
C <sub>4</sub>	10159	7850	-639	1128	444	817	-69	-40	75	
C <sub>5</sub>	10080	6890	-449	1143	433	1220	143	-227	-139	
C <sub>6</sub>	9549	6470	900	1486	323	1361	40	-115	-3	
C <sub>7</sub>	8550	6480	3760	2338	590	1422	-1	498	415	
C <sub>8</sub>	10690	8339	-2169	1923	689	1109	38	357	363	
HC <sub>7</sub>	8140	6859	3080							4.0
HC <sub>7</sub>	7452	6474	4081							4.0
HC <sub>7</sub>	9089	5970	3860							4.0
HC <sub>8</sub>	10670	8100	-2999							4.4
HC <sub>8</sub>	10329	8889	-2219							4.4

Fig. 3. Angles de valence pour **2b**

(M = 275.2); C, 52.37; H, 3.30; N, 15.27. Trouvé: C, 52.42; H, 3.45; N, 15.09 %.

#### Dinitro-2,4 méthoxy-4' diphénylamine (**3b**)

En utilisant 4.8 g (0.04 mole) de p. anisidine dans les mêmes conditions opératoires que pour **3a**, on isole la diarylamine **3b** avec un rendement de 100%. F = 140° (éthanol); cristaux rouges; IR:  $\nu_{\text{as,NO}_2}$  = 1520  $\text{cm}^{-1}$ ;  $\nu_{\text{NO}_2}$  = 1330;  $\nu_{\text{NH}}$  = 3350.

Tableau 2. Angles entre les plan moyens pour **2b**

N <sub>5</sub> O <sub>5(1)</sub> O <sub>5(2)</sub>	Noyau benzénique	36.7
N <sub>3</sub> O <sub>3(1)</sub> O <sub>3(2)</sub> -N <sub>5</sub> O <sub>5(1)</sub> O <sub>5(2)</sub>		67.1
N <sub>3</sub> O <sub>3(1)</sub> O <sub>3(2)</sub>	Noyau benzénique	86.1

3400;  $\nu_{\text{OCH}_3} = 3000$ . RMN  $^1\text{H}$  (acétone  $d_6$ ):  $\delta = 3.83$  ppm (s, 3 H,  $\text{OCH}_3$ ); 10.00 (s, 1 H, NH); 9.02 (d, 1 H, H 3); 8.20 (double d, 1 H, H 5); 7.10 (d, 1 H, H 6);  $J_{\text{H}_3, \text{H}_4} = 3$  Hz;  $J_{\text{H}_5, \text{H}_6} = 10$  Hz; 7.35 (d, 2 H, H 2'); 7.08 (d, 2 H, H 3');  $J_{\text{H}_2, \text{H}_3} = 8$  Hz. Calc. pour  $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_5$  (M = 289.3): C, 53.98; H, 3.83; N, 14.53. Trouvé: C, 53.79; H, 3.96; N, 14.43 %.

#### Chlorure d' (hydroxy-4' phényl)-1 pyridinium (10a)

Une solution de 2.1 g (0.02 mole) de *p*-aminophénol et de 4 g (0.02 mole) de dinitro-2,4 chlorobenzène (**2a**) dans la pyridine (50  $\text{cm}^3$ ) est chauffée à température de reflux du solvant pendant 12 h. Après refroidissement, le précipité **10a**,  $\text{H}_2\text{O}$  formé est essoré, séché puis recristallisé; Rdt 25 %; F = 220 (pyridine ou méthanol); poudre brun clair; IR:  $\nu_{\text{N}=\text{C}} = 1600$   $\text{cm}^{-1}$ ,  $\nu_{\text{OH}} = 3500$ . RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta = 8.00$ – $9.50$  ppm (m, 5 H, protons pyridiniques); 7.65 (d, 2 H, H 2, H 6); 7.08 (d, 2 H, H 3, H 5);  $J_{\text{H}_3, \text{H}_4} = J_{\text{H}_5, \text{H}_6} = 10$  Hz. Calc. pour  $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{ClNO}_2$  (M = 225.7): C, 58.54; H, 5.36; N, 6.20. Trouvé: C, 58.45; H, 5.40; N, 6.12 %. Le filtrat concentré fournit la diarylamine **3a** avec un rendement de 42 %.

#### Chlorure de (méthoxy-4' phényl)-1 pyridinium (10b)

La *p*-anisidine (2.4 g; 0.02 mole) soumise aux mêmes conditions expérimentales que précédemment, fournit le chlorure de (méthoxy-4' phényl)-1 pyridinium **10b**,  $2\text{H}_2\text{O}$  avec un rendement de 20 % et la dinitro-2,4 méthoxy-4' diphenylamine **3b** avec un rendement de 39 %. **10b**,  $2\text{H}_2\text{O}$ : F = 37 (pyridine); IR:  $\nu_{\text{N}=\text{C}} = 1600$   $\text{cm}^{-1}$ ,  $\nu_{\text{OCH}_3} = 3000$ . RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta = 8.00$ – $9.50$  ppm (m, 5 H, protons pyridiniques); 7.75 (d, 2 H, H 2, H 6); 7.25 (d, 2 H, H 3, H 5);  $J_{\text{H}_3, \text{H}_4} = J_{\text{H}_5, \text{H}_6} = 10$  Hz; 4.90 (s, 3 H,  $\text{OCH}_3$ ). Calc. pour  $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{ClNO}_3$  (M = 257.7): C, 55.93; H, 6.26; N, 5.43. Trouvé: C, 56.03; H, 6.22; N, 5.35 %.

#### Amino-2 nitro-4 hydroxy-4' diphenylamine (4a)

5.4 g (0.02 mole) de dinitro-2,4 hydroxy-4' diphenylamine **3a** sont mis en suspension dans 50  $\text{cm}^3$  d'alcool à 95° bouillant. On ajoute 8.1 g (0.02 mole) de sulfure d'ammonium en solution aqueuse, par petites portions. Le mélange est chauffé au reflux pendant 12 h. La solution est ensuite refroidie et additionnée d'eau (300  $\text{cm}^3$ ). Le précipité formé est essoré et lavé abondamment à l'eau. Rdt: 84 %; F = 195°. IR:  $\nu_{\text{N}=\text{NO}_2} = 1530$   $\text{cm}^{-1}$ ,  $\nu_{\text{NO}_2} = 1320$ ,  $\nu_{\text{NH}, \text{NH}_2} = 3400, 3500$ . RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta = 7.55$  ppm (d, 1 H, H 3); 7.45 (double d, 1 H, H 5); 6.68 (d, 1 H, H 6);  $J_{\text{H}_3, \text{H}_4} = 3$  Hz,  $J_{\text{H}_5, \text{H}_6} = 11$  Hz; 7.05 (d, 2 H, H 2', H 6'); 6.80 (d, 2 H, H 3', H 5');  $J_{\text{H}_2, \text{H}_3} = J_{\text{H}_5, \text{H}_6} = 10$  Hz; 8.90 (s, 1 H, OH); 9.30 (s, 1 H, NH); 5.30 (s, 2 H,  $\text{NH}_2$ ). Calc. pour  $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_3$  (M = 245.2): C, 58.77; H, 4.52; N, 17.13; Trouvé: C, 58.82; H, 4.45; N, 17.07 %.

#### Amino-2 nitro-4 méthoxy-4' diphenylamine (4b)

Une solution aqueuse de sulfure de sodium (9.3 g; 0.12 mole) est ajoutée à une suspension de 5.6 g (0.02 mole) de dinitro-2,4 méthoxy-4' diphenylamine **3b** dans l'alcool à 95° bouillant. La suite des opérations est identique à celle de **4a**. Rdt 80 %; F = 144°. IR:  $\nu_{\text{N}=\text{NO}_2} = 1530$   $\text{cm}^{-1}$ ,  $\nu_{\text{NO}_2} = 1320$ ,  $\nu_{\text{NH}, \text{NH}_2} = 3400, 3500$ . RMN  $^1\text{H}$  (Acétone  $d_6$ ): 7.75 (d, 1 H, H 3); 7.62 (double d, 1 H, H 5); 6.97 (d, 1 H, H 6);  $J_{\text{H}_3, \text{H}_4} = 3$  Hz;  $J_{\text{H}_5, \text{H}_6} = 11$  Hz; 7.26 (d, 2 H, H 2', H 6'); 6.80 (d, 2 H, H 3', H 5');  $J_{\text{H}_2, \text{H}_3} = J_{\text{H}_5, \text{H}_6} = 10$  Hz; 3.85 (s, 3 H,  $\text{OCH}_3$ ); 4.85 (s, 1 H, NH); 2.95 (s, 2 H,  $\text{NH}_2$ ). Calc. pour  $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_3$  (M = 259.3): C, 60.22; H, 5.05; N, 16.21. Trouvé: C, 60.15; H, 5.11; N, 16.14 %.

#### *p*-Anisyl-1 nitro-5 benzotriazole (5)

A une solution de 2.7 g (0.01 mole) d' amino-2 nitro-4 méthoxy-4' diphenylamine **4b** dans l'alcool à 95° est ajoutée une solution de 0.7 g (0.01 mole) de nitrite de sodium dans 2  $\text{cm}^3$  d'eau. Le mélange, porté à ébullition, est versé par petites portions, en agitant, dans un mélange acide chlorhydrique 10 N (3  $\text{cm}^3$ )–éthanol (10  $\text{cm}^3$ ). Après refroidissement, le précipité est essoré, lavé à l'eau puis à l'alcool absolu. Rdt 88 %; F = 244 (toluène ou acide acétique).

IR:  $\nu_{\text{as}, \text{NO}_2} = 1550$   $\text{cm}^{-1}$ ,  $\nu_{\text{s}, \text{NO}_2} = 1330$ . RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 9.20$  ppm (d, 1 H, H 4); 8.55 (double d, 1 H, H 6); 7.20 (d, 1 H, H 7);  $J_{\text{H}_5, \text{H}_6} = 3$  Hz;  $J_{\text{H}_8, \text{H}_9} = 10$  Hz; 7.70 (d, 2 H, H 2', H 6'); 7.15 (d, 2 H, H 3'–H 5');  $J_{\text{H}_2, \text{H}_3} = J_{\text{H}_5, \text{H}_6} = 9$  Hz; 4.00 (s, 3 H,  $\text{OCH}_3$ ). Calc. pour  $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_3$  (M = 270.3): C, 57.78; H, 3.73; N, 20.73. Trouvé: C, 57.61; H, 3.82; N, 20.69 %.

#### *p*-Anisyl-1 amino-5 benzotriazole (6)

On ajoute 20 g de zinc en poudre puis 1.5 g de chlorure de calcium en solution aqueuse à 2.6 g (0.01 mole) de *p*-anisyl-1 nitro-5 benzotriazole **5** en suspension dans 100  $\text{cm}^3$  d'alcool à 95°. Le mélange est chauffé pendant 24 heures à reflux. Le zinc est éliminé par filtration et lavé à l'alcool à 95° bouillant. Le benzotriazole **6** cristallise du filtrat refroidi et concentré. Rdt 95 %; F = 158 °C (toluène). IR:  $\nu_{\text{NH}_2} = 3300, 3500$   $\text{cm}^{-1}$ . RMN  $^1\text{H}$  (Acétone- $d_6$ ):  $\delta = 7.10$  ppm (d, 1 H, H 4); 7.55 (double d, 1 H, H 6); 7.02 (d, 1 H, H 7);  $J_{\text{H}_5, \text{H}_6} = 2$  Hz;  $J_{\text{H}_8, \text{H}_9} = 9$  Hz; 7.70 (d, 2 H, H 2'–H 6'); 7.08 (d, 2 H, H 3', H 5');  $J_{\text{H}_2, \text{H}_3} = J_{\text{H}_5, \text{H}_6} = 10$  Hz; 3.95 (s, 3 H,  $\text{OCH}_3$ ); 4.95 (s, 2 H,  $\text{NH}_2$ ). Calc. pour  $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}$  (M = 240.3): C, 64.99; H, 5.03; N, 23.31. Trouvé: C, 64.84; H, 5.10; N, 23.25 %.

#### *p*-Anisyl-1 cyano-5 benzotriazole (7)

On ajoute 6 g (0.025 mole) de *p*-anisyl-1 amino-5 benzotriazole **6** à 30  $\text{cm}^3$  d'acide chlorhydrique 3.5 N. Au mélange refroidi à 0°, on ajoute une solution de 1.7 g (0.025 mole) de nitrite de sodium dans 30  $\text{cm}^3$  d'eau. Un mélange de 6 g (0.025 mole) de sulfate de cuivre hydraté dissous dans 100  $\text{cm}^3$  d'eau bouillante et de 6.5 g (0.1 mole) de cyanure de potassium dissous dans 50  $\text{cm}^3$  d'eau est ramené à température ambiante (Un précipité formé après addition de KCN disparaît au bout de quelques minutes), puis ajouté, sous agitation et en refroidissant, à la solution de sel de diazonium initialement préparée. Après addition, l'agitation est maintenue pendant 24 h en laissant revenir à température ambiante. On filtre le précipité formé qui est repris par l'alcool bouillant. Le nitrile attendu **7** cristallise de la solution alcoolique concentrée. Rdt 55 %; F = 198 °C. IR:  $\nu_{\text{C}=\text{N}} = 2250$   $\text{cm}^{-1}$ . RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta = 8.92$  ppm (s, 1 H, H 4); 8.00 (s, 2 H, H 6, H 7); 7.80 (d, 2 H, H 2', H 6'); 7.25 (d, 2 H, H 3', H 5');  $J_{\text{H}_2, \text{H}_3} = J_{\text{H}_5, \text{H}_6} = 10$  Hz; 3.90 (s, 3 H,  $\text{OCH}_3$ ). Calc. pour  $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}$  (M = 250.3): C, 67.19; H, 4.03; N, 22.39. Trouvé: C, 67.25; H, 3.96; N, 22.21 %.

#### Cyano-3 méthoxy-6 carbazole (8)

Le *p*-anisyl-1 cyano-5 benzotriazole **7** (0.4 g; 0.016 mole) est chauffé à 320° en utilisant un bain métallique pendant 10 mn. Après refroidissement et addition d'éther de pétrole, le précipité formé est filtré puis recristallisé dans un mélange eau-méthanol. Rdt 60 %; F = 145°. IR:  $\nu_{\text{C}=\text{N}} = 2220$   $\text{cm}^{-1}$ ,  $\nu_{\text{NH}} = 3300$ . RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.00$ – $7.70$  ppm (m, 6 H, protons aromatiques masquant le NH à 7.65 ppm échangeable par  $\text{D}_2\text{O}$ ); 3.87 (s, 3 H,  $\text{OCH}_3$ ). Calc. pour  $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}$  (M = 222.3): C, 75.66; H, 4.54; N, 12.60. Trouvé: C, 75.52; H, 4.61; N, 12.68 %.

**Remerciements** Ce travail a été réalisé grâce à l'aide financière de l'Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (CRL 79 5 1633) que nous remercions vivement.

#### REFERENCES

- Communication préliminaire: J. P. Hénichart, J. L. Bernier, C. Vaccher, R. Houssin, V. Warin et F. Baert, *Tetrahedron Letters* 945 (1979).
- S. Goodwin, A. F. Smith et E. C. Horning, *J. Am. Chem. Soc.* **81**, 1903 (1959); <sup>b</sup>W. C. Mosher, O. P. Crews, E. M. Acton et L. Goodman, *J. Med. Chem.* **9**, 237 (1966); <sup>c</sup>L. K. Dalton, S. Demerac, B. C. Elmes, J. W. Loder, J. M. Swan et T. Teitel, *Aust. J. Chem.* **20**, 2715 (1967); <sup>d</sup>G. H. Svoboda, G. A. Poore et M. L. Montfort, *J. Pharm. Sci.* **57**, 1720 (1968); <sup>e</sup>J. Le Men, M. Hayat, G. Mathé, J. C. Guillon, E. Chenu, M. Humblot et Y. Masson, *Rev. Eur. Etud. Clin. Biol.* **15**,

- 534 (1970); <sup>1</sup>G. Mathé, M. Hayat, F. De Vassal, L. Schwarzenberg, M. Schneider, J. R. Schlumberger, C. Jasmin et C. Rosenfeld, *Rev. Eur. Etud. Clin. Biol.* **15**, 541 (1970); <sup>2</sup>B. Festy, J. Poisson et C. Paoletti, *Febs Letters* **17**, 321 (1971); <sup>3</sup>C. T. Hardesty et N. A. Chaney, *Proc. Am. Assoc. for Cancer Research* **11**, 34 (1974); <sup>4</sup>C. Paoletti, C. Lesca, S. Cros, C. Malvy et C. Auclair, *Biochem. Pharmacol.* **28**, 345 (1979).
- <sup>3a</sup>M. Hayat, G. Mathé, M. M. Janot, P. Potier, Nguyễn-Dat-Xuong, A. Cavé, T. Sévenet, C. Kan-Fan, J. Poisson, J. Miet, J. Le Men, F. Le Goffic, A. Gouyette, A. Ahond, L. K. Dalton et T. A. Connors, *Biomedicine* **21**, 101 (1974); <sup>b</sup>J. B. Le Pecq, Nguyễn-Dat-Xuong, C. Gosse et C. Paoletti, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **71**, 5078 (1974); <sup>c</sup>J. B. Le Pecq, C. Gosse, Nguyễn-Dat-Xuong et C. Paoletti, *C.R. Acad. Sci.* **281D**, 1365 (1975); <sup>d</sup>C. Paoletti, S. Cros, Nguyễn-Dat-Xuong, P. Leconte et A. Moisan, *Chem. Biol. Interactions* **25**, 45 (1979).
- <sup>4a</sup>M. Sainsbury, *Synthesis*, 437 (1977) pour une analyse des publications parues sur le sujet jusqu'au début de 1976; pour des travaux plus récents: <sup>b</sup>J. Bergmann et R. Carlsson, *Tetrahedron Lett.* 4663 (1977); <sup>c</sup>A. H. Jackson, P. R. Jenkins et P. V. Shannon, *J. Chem. Soc. Perkin I*, 1698 (1977); <sup>d</sup>D. Rousselle, J. Gilbert et C. Viel, *C.R. Acad. Sci.* **284C**, 377 (1977); <sup>e</sup>A. P. Kozilkowski et N. M. Hasan, *J. Org. Chem.* **42**, 2039 (1977); <sup>f</sup>J. Gilbert, D. Rousselle, G. Gansser et C. Viel, *J. Heterocyclic Chem.* **16**, 7 (1979); <sup>g</sup>E. Bisagni, C. Ducrocq, J. M. Lhoste, C. Rivalle et A. Cavier, *J. Chem. Soc. Perkin I* 1706 (1979); <sup>h</sup>D. A. Taylor et J. A. Joule, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 642 (1979).
- <sup>5</sup>J. L. Bernier, J. P. Hénichart, C. Vaccher et R. Houssin, *J. Org. Chem.* **45**, 1493 (1980).
- <sup>6</sup>A. J. Birch, A. H. Jackson et P. V. R. Shannon, *J. Chem. Soc. Perkin I*, 2185 (1974).
- <sup>7</sup>R. W. Guthrie, A. Brossi, F. A. Mennona, J. G. Mullin, R. W. Kierstead et E. Grunberg, *J. Med. Chem.* **18**, 755 (1975).
- <sup>8</sup>R. M. Keefer et L. J. Andrews, *J. Am. Chem. Soc.* **79**, 5169 (1957).
- <sup>9</sup>H. C. Brown et R. A. Wirkkala, *Ibid.* **88**, 1447 (1966).
- <sup>10</sup>U. A. Spitzer et R. Stewart, *J. Org. Chem.* **39**, 3936 (1974).
- <sup>11</sup>R. A. Barnes, *Pyridine and its Derivatives* (Edited by E. Klingsberg), p. 57, Vol. I, Interscience, New York (1960).
- <sup>12a</sup>C. Ducrocq, E. Bisagni, C. Rivalle et J. Mispelter, *J. Chem. Soc. Perkin I* 135 (1979); <sup>b</sup>C. Rivalle, C. Ducrocq et F. Bisagni, *Ibid.* 138 (1979); <sup>c</sup>C. Ducrocq, E. Bisagni, C. Rivalle et J. M. Lhoste, *Ibid.* 142 (1979).
- <sup>13</sup>G. Fraenkel et J. C. Cooper, *Tetrahedron Letters* 1825 (1968).
- <sup>14</sup>R. B. Woodward et R. Hoffmann, *Angew. Chem.* **81**, 797 (1969).
- <sup>15</sup>C. F. Bernasconi, *Internat. Rev. Sci. Org. Chemistry, Series 1*, **3**, 33 (1973).
- <sup>16</sup>E. Bunzel, A. R. Norris et K. F. Russel, *Quart. Rev.* **22**, 123 (1968).
- <sup>17</sup>J. Hirst et K. U. Rahman, *J. Chem. Soc. Perkin II* 2119 (1973).
- <sup>18</sup>E. Bunzel et W. Eggiman, *J. Am. Chem. Soc.* **99**, 5958 (1977).
- <sup>19</sup>P. Beltrame et P. Carniti, *Gazetta* **103**, 723 (1973).
- <sup>20</sup>C. K. Johnson, ORTEP Report ORNL-3794, Oak Ridge National Laboratory, Tennessee.
- <sup>21</sup>W. Eggimann, P. Schmid et H. Zollinger, *Helv. Chim. Acta* **58**, 257 (1975).
- <sup>22</sup>H. B. Gillespie, F. Spano et S. Graff, *J. Org. Chem.* **25**, 942 (1960).
- <sup>23</sup>J. Idoux, *J. Chem. Soc. (C)*, 435 (1970).
- <sup>24</sup>H. Wahl, *Ann. Chim.* **5**, 50 (1936).
- <sup>25</sup>R. L. Datta et N. R. Chatterjee, *J. Am. Chem. Soc.* **38**, 2545 (1916).
- <sup>26</sup>G. Germain, P. Main et M. M. Woolfson, *Acta Cryst.* **A27**, 368 (1971).
- <sup>27</sup>D. André, R. Fourme et M. Renaud, *Ibid.* **B27**, 2371 (1971).