

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

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

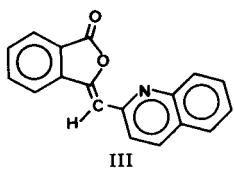
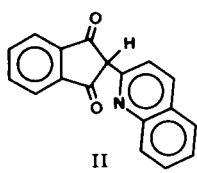
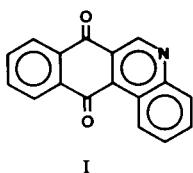
La réaction de condensation de divers hétérocycles azotés mono- ou pluriméthylés sur les anhydrides phthaliques conduit à des aryl-2 indanédiones-1,3. Les auteurs étudient la formation intermédiaire de picolylidényl-phthalides dans la série des méthyl-pyridines et précisent l'influence du solvant et de la température sur la vitesse de formation des (pyridyl-2 et -4)-2 indanédiones-1,3. L'examen des spectres ir et de rmn permet de confirmer que ces indanédiones existent sous une forme  $\beta$ -dicéto-énamine en résonance avec une forme bétainique.

J. Heterocyclic Chem., 17, 961 (1980).

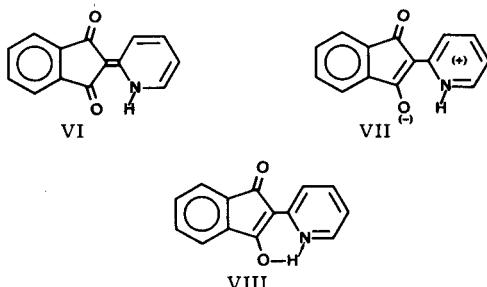
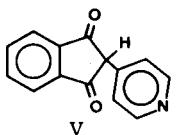
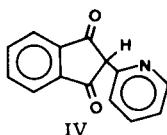
## Partie Théorique.

## Etude chimique.

L'étude de la réaction de condensation de la méthyl-2 quinoléine sur l'anhydride phthalique date des travaux de E. Jacobson et C. L. Reimer en 1833 (1), puis de A. Eibner et ses collaborateurs (2) qui isolèrent un produit, appelé jaune de quinoléine, auquel ils attribuèrent d'abord respectivement les structures I (3) et III (4) puis la structure II (quinoléinyln-2)-2 indanédione-1,3 (5,6).



L'accès aux homologues inférieurs (pyridyl-2 et -4)-2 indanédiones IV et V peut se faire par la même voie (7,8). L'étude structurale dans la série  $\alpha$  conduisit Kuhn et Bär à proposer un équilibre entre la forme (dihydro-1,2 pyridylidène-2 yl)-2 indanédione-1,3 VI et la forme bétaine VII (9). Cependant, plus récemment, Manly et ses collaborateurs (10) ont admis l'existence de la structure énolique VIII.



## Méthodes d'accès.

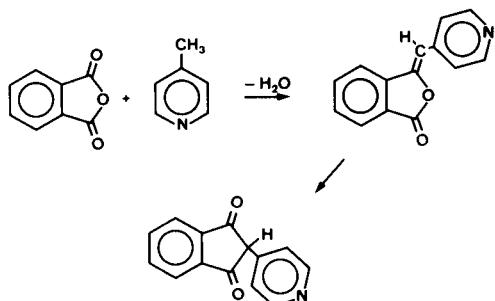
Les aryl-2 indanédiones sont couramment préparées par action d'acides arylacétiques sur l'anhydride phthalique (11,12,13,25) ou d'aldéhydes aromatiques sur les phtalides (14,15); il se forme des benzylidényl-3 phtalides qui s'isomérisent par chauffage avec les alcoolates alcalins (16). Dans la série des pyridyl-2 indanédiones, la condensation des phtalates d'alkyle avec les méthyl-pyridines (17) ou les pyridylcétones (15) ne fournit que des rendements modestes. Par contre, la mise en oeuvre de la réaction de condensation des hétérocycles azotés méthylés sur les anhydrides phthaliques dans un excès de base méthylée, constitue une méthode plus générale qui nous a permis de préparer diverses indanédiones avec des rendements satisfaisants. Les modes opératoires sont précisés dans le tableau VIII en partie expérimentale et les constantes physiques sont regroupées dans les tableaux III, IV, V, VI et VII.

## Influence de la structure du carbanion.

## Alkyl-pyridines.

Dans les réactions de condensation de l'anhydride phthalique avec les composés à groupe méthylénique activé, de faibles variations dans les conditions opératoires (température, catalyseur) suffisent à orienter vers la formation exclusive de phtalides ou d'indanédiones-1,3 (18,19).

Dans la série des méthyl-pyridines, comme l'illustre la réaction de la méthyl-4 pyridine avec l'anhydride phthalique, le schéma réactionnel comporte deux étapes: 1) addition nucléophile et déshydration en picolylidényl-3 phtalides 2) réarrangement moléculaire en indanenedione-1,3:



Bien que la formation de phtalides ait été signalée dans cette série, les produits correspondants n'ont pas été décrits dans la littérature. Dans le cas des méthyl-2 et -4 pyridines, l' $\alpha$  phtalide s'isomérisé plus rapidement en indanenedione que le  $\gamma$  phtalide, cependant le rendement final en (pyridyl-2)-2 indanenedione (**11**)  $\alpha$ P reste toujours inférieur à celui de la (pyridyl-4)-2 indanenedione (**46**)  $\gamma$ P.

Une étude du rendement en **11** en fonction du solvant et de la température (Tableau I et figure 1) permet notamment de constater qu'au delà de  $115^\circ$  (courbes B à F), la réaction semble suivre deux processus différents. A partir du temps  $t_r$ , dépendant de la température, dans un solvant donné, on observe un ralentissement de la réaction dû vraisemblablement à un phénomène de compétition par hydrolyse de l'anhydride phthalique. Dans le cas du diméthylformamide, l'apparition de ce ralentissement est lié à la température de réaction par la relation:

$$\log t_r = 0,017 (173 - \Theta) t, \text{ en heures et } \Theta \text{ en } {}^\circ\text{C}$$

L'utilisation du mélange anhydride acétique + acide acétique (courbe C) permet de retarder cette seconde phase, l'hydrolyse de l'anhydride phthalique étant limitée par la présence de l'anhydride acétique. La réaction n'a pu être observée au delà de 5 heures dans l'hexaméthylphosphotriamide (courbe A) du fait de la formation de goudrons.

Tableau I

Rendement en  $\alpha$ P en fonction du solvant et de la température

Solvants	Température	Rendement en $\alpha$ P après 24 heures	Courbes
Tetrahydrofurane	$81^\circ$	5,74	
Pyridine	$115^\circ$	5,02	
Acide acétique	$115^\circ$	5,25	G
	$131^\circ$	9,87	F

Acide acétique + Anhydride acétique	134°	15,87	C
	115°	4,93	H
Diméthylformamide	135°	10,49	E
	145°	12,10	D
	155°	18,38	B
Hexaméthylphosphotriamide	140°	21,24	A

(après 5 h)

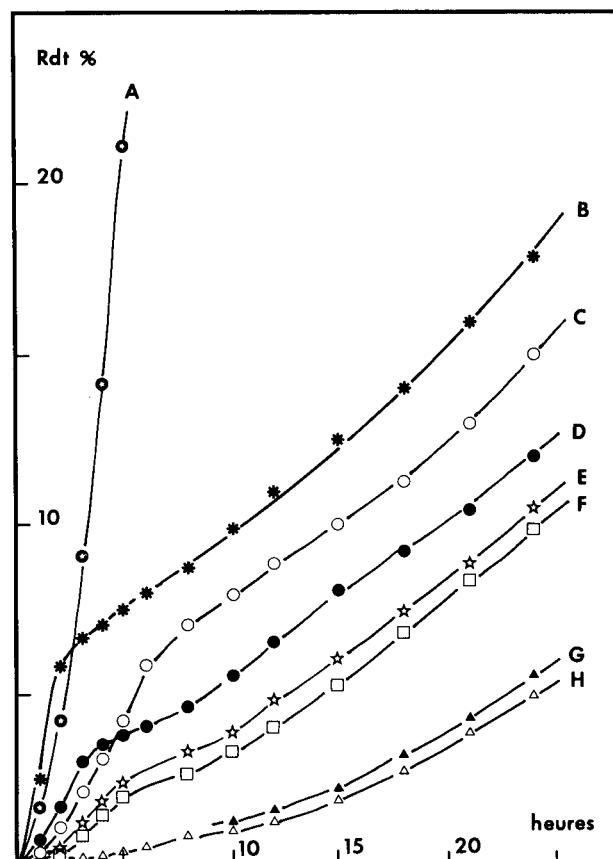


Figure 1

Rendement en  $\alpha$ P en fonction du solvant et de la température: condensation mole à mole en solution 4 M

Les essais de condensation réalisés à différentes températures en l'absence de solvant (Tableau II, figures 2 et 3) confirment nettement la plus grande réactivité de la méthyl-4 pyridine parfois contestée (10). Il apparaît par ailleurs que l'action catalytique du chlorure de zinc (couramment exploitée dans ces réactions), déjà très modeste à  $140^\circ$ , est pratiquement nulle à  $180^\circ$  par suite de la rupture du complexe méthylpyridine-chlorure de zinc.

Tableau II

Température	Rendement en indanenediones: sans solvant ni excès de base pyridique							
	140°	140°	140°	160°	180°	180°	180°	180°

Rapport molaire:  
anhydride phthalique

/picoline..... I 1 2 1 1 1 2 2(a)

Chlorure de zinc..... + +

Rendement après 24 H

1) en  $\alpha P$  ..... 30,30 32,18 43,90 43,15 63,80 63,31 67,17 66,82  
2) en  $\gamma P$  ..... 49,20 51,95 69,80 60,40 78,90

Courbes (Fig. 2 et 3). E D B C A

(a) Un mole d'anhydride phthalique + 1 mole d'acide phthalique/1 mole d' $\alpha$ -picoline.

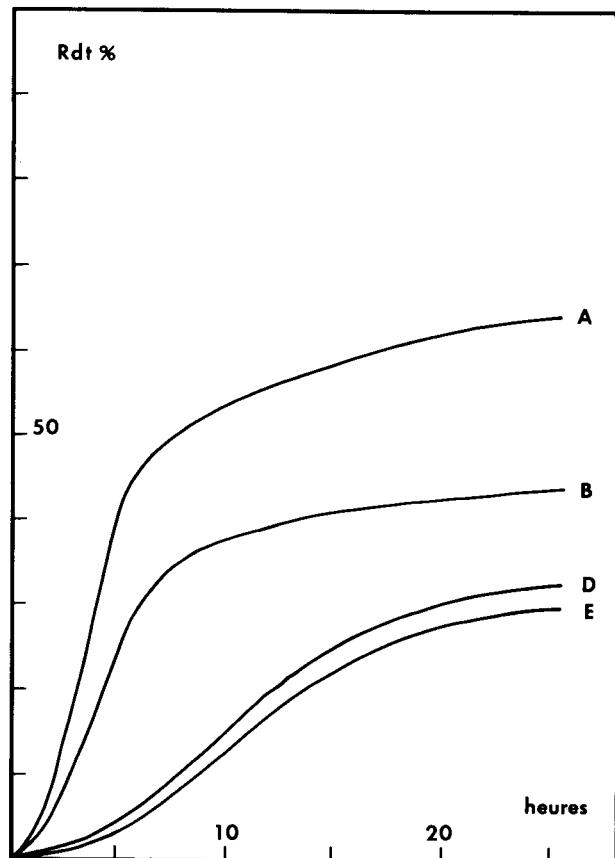


Figure 2

Rendements en  $\alpha P$ : réactions réalisées en l'absence de solvant

L'ordre de réactivité:  $\gamma > \alpha \gg \beta$  communément rencontré dans les réactions de condensation avec les dérivés carbonylés (21,22,23,24) ne se vérifie plus avec la diméthyl-2,4 pyridine qui fournit les phtalides (3) et (4) puis les indanediones (12) et (47) avec des rendements pratiquement équivalents. Certains auteurs (9,10,26) ayant conclu précédemment qu'il se formait uniquement l'isomère  $\alpha$  (12), nous avons étudié cette réactions dans divers solvants et constaté que le rapport  $\alpha/\gamma$  pyridyl-2 indanediones oscillait toujours entre 1,03 et 1,15, soulignant ainsi l'égale réactivité des deux méthyle dans ce cas particulier. Avec la triméthyl-2,4,6 pyridine, Kacens et Vanags (26) avaient indiqué avoir obtenu le seul isomère  $\alpha$ .

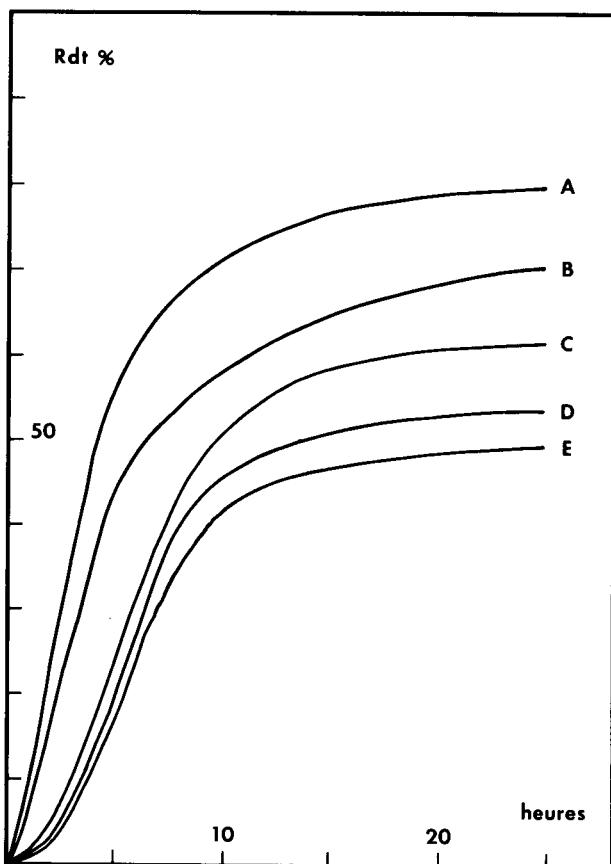


Figure 3

Rendements en  $\gamma P$ : réactions réalisées en l'absence de solvant

(19). En fait, il se forme un mélange d'indanediones  $\alpha$  (19) (20,9 %),  $\gamma$  (50) (22,1 %) et un peu de bisindanedione (2,4%). Compte tenu du rapport statistique, on peut considérer que l'on retrouve ici l'ordre normal de réactivité ( $\gamma > \alpha$ ). La présence d'un groupe alkyle vicinal (en  $\beta$ ) ne semble pas désactiver la position  $\alpha$  puisque dans le cas de la triméthyl-2,3,6 pyridine, on isole les deux isomères (17) et (18) avec des rendements pratiquement équivalents: 10,9 et 12,2%.

La présence de substituants sur l'anhydride phthalique exerce des effets variables selon leur nature et leur position. Si un groupe nitro en 3 n'affecte pratiquement pas le rendement ou le diminue en série  $\gamma$ , par contre un nitro en 4 l'élève très nettement surtout en série  $\alpha$ . Un groupe carboxy en 4 n'exerce pas d'effet favorable net. Avec les dérivés tétrahalogénés, l'élévation de rendement est surtout sensible pour les anhydrides tétrachloro- et tétrabromo-phthaliques. En règle générale, les additions nucléophiles sur les anhydrides phthaliques substitués sont régies par un facteur d'encombrement stérique quand le substituant est en 3. Ceci a été mis en évidence par exem-

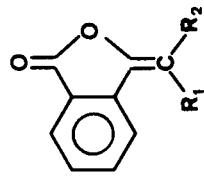


Tableau III - ARYLIDENYL-PHTALIDES

Composé	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Méthode	Rendement %	F°	Solvant de cristallisation	Formule brute	Masse molaire	Analyse Calculée			Trouvé
									C	H	N	
<b>1</b>	H	pyridyl-2	A	4,2	131	Ether isopropylique	C <sub>14</sub> H <sub>9</sub> NO <sub>2</sub>	223,22	75,34	4,03	6,28	75,36 4,06 6,31
<b>2</b>	H	pyridyl-4	A	13,8	163	Ether éthylique	C <sub>14</sub> H <sub>9</sub> NO <sub>2</sub>	223,22	75,34	4,03	6,28	75,58 3,98 6,25
<b>3</b>	H	(méthyl-4 pyridyl)-2	B	4,7	130	Cyclohexane	C <sub>15</sub> H <sub>11</sub> NO <sub>2</sub>	237,25	75,93	4,67	5,90	75,68 4,65 5,87
<b>4</b>	H	(méthyl-2 pyridyl)-4	B	4,8	148	Ether isopropylique	C <sub>15</sub> H <sub>11</sub> NO <sub>2</sub>	237,25	75,93	4,67	5,90	75,64 4,64 5,92
<b>5</b>	H	(méthyl-6 pyridyl)-2	B	14,7	148	Ether isopropylique	C <sub>15</sub> H <sub>11</sub> NO <sub>2</sub>	237,25	75,93	4,67	5,90	76,01 4,70 5,88
<b>6</b>	H	(méthyl-3 pyridyl)-4	C	5,3	202	Ether isopropylique	C <sub>15</sub> H <sub>11</sub> NO <sub>2</sub>	237,25	76,47	5,21	5,57	76,19 5,23 5,55
<b>7</b>	H	(éthyl-3 pyridyl)-4	C	5,9	192	Ethanol	C <sub>16</sub> H <sub>13</sub> NO <sub>2</sub>	251,27	76,47	5,21	5,57	75,77 4,65 5,92
<b>8</b>	CH <sub>3</sub>	pyridyl-2	D	32,9	137	Ether isopropylique	C <sub>15</sub> H <sub>11</sub> NO <sub>2</sub>	237,25	75,93	4,67	5,90	75,66 4,65 5,87
<b>9</b>	CH <sub>3</sub>	pyridyl-4	D	37,1	188	Ether éthylique	C <sub>15</sub> H <sub>11</sub> NO <sub>2</sub>	237,25	75,93	4,67	5,90	75,71 4,63 5,86
<b>10</b>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	pyridyl-4	D	50,8	210	Eau + éthanol	C <sub>20</sub> H <sub>13</sub> NO <sub>2</sub>	299,13	80,33	4,38	4,68	80,01 4,41 4,64

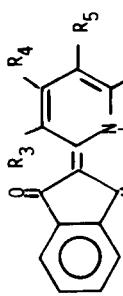
$\beta$ -Dicéto énamines hétérocycliques: 1.

Tableau IV - (PYRIDYL-2)-2 INDAHETIONES

Composé	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	R <sub>6</sub>	Méthode	Rendement %	F°	Solvant de cristallisation	Formule brute	Masse molaire	Analyse Trouvé		
											C	H	N
11 $\alpha$ P	H	H	H	H	E	43,4	(7a) : 273 (10) : 285 - 291	Ethanol	C <sub>14</sub> H <sub>19</sub> NO <sub>2</sub>	223,22			
12 $\alpha$ L <sub>4</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	H	C	20,7	260-261 (20)	Dichlorométhane	C <sub>15</sub> H <sub>11</sub> NO <sub>2</sub>	237,25			
13 $\alpha$ L <sub>5</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	H	F	20,6	276	Ethanol	C <sub>15</sub> H <sub>11</sub> NO <sub>2</sub>	237,25	75,93	4,67	5,90
14 $\alpha$ L <sub>6</sub>	H	H	H	CH <sub>3</sub>	F	21,3	(10) : 221 (11) : 210-211	Acide acétique	C <sub>15</sub> H <sub>11</sub> NO <sub>2</sub>	237,25			
15	H	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	F	19,1	(10) : 236 (10) : 235-236	Ethanol	C <sub>16</sub> H <sub>13</sub> NO <sub>2</sub>	251,27			
16	H	H	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	F	21,4	162	Ethanol	C <sub>16</sub> H <sub>13</sub> NO <sub>2</sub>	251,27	76,47	5,21	5,57
17 $\alpha$ C <sub>3,6</sub>	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	F		10,9	147	Ethanol	C <sub>16</sub> H <sub>13</sub> NO <sub>2</sub>	251,27			
18 $\alpha$ C <sub>5,6</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	F	12,2	248	Chloroforme + Cyclohexane	C <sub>16</sub> H <sub>13</sub> NO <sub>2</sub>	251,27			
19 $\alpha$ C <sub>4,6</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	C	20,9	240 (20)	Dichlorométhane	C <sub>16</sub> H <sub>13</sub> NO <sub>2</sub>	251,27			

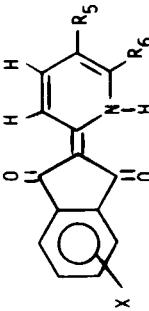


Tableau V - (PYRIDYL-2)-2 INDANDIONES SUBSTITUÉES SUR LE NOYAU PHTALOYLE

Composé	$\chi$	$R_5$	$R_6$	Méthode	Rendement %	$F^\circ$ Ethanol	Formule brute	Masse molaire	Analyses			
									C	H	N	Trouvé
<b>20</b>	Nitro-4	H	H	F	38,5	310 (10) : 315-316	$C_{14}H_8N_2O_4$	268,22				
<b>21</b>	Nitro-4	$CH_3$	H	F	19,5	293	$C_15H_{10}N_2O_4$	282,25	63,82	3,57	9,93	63,88 3,53 9,95
<b>22</b>	Nitro-4	H	$CH_3$	F	21,9	285 (10) : 293-294	$C_{15}H_{10}N_2O_4$	282,25				
<b>23</b>	Nitro-4	$C_2H_5$	H	F	16,2	330	$C_{16}H_{12}N_2O_4$	296,27	64,86	4,08	9,46	64,65 4,11 9,47
<b>24</b>	Nitro-4	H	$C_2H_5$	F	18,6	330	$C_{16}H_{12}N_2O_4$	296,27				
<b>25</b>	Nitro-5	H	H	F	43,5	308 (10) : 352-355	$C_{14}H_8N_2O_4$	268,22				
<b>26</b>	Nitro-5	$CH_3$	H	F	32,4	225	$C_15H_{10}N_2O_4$	282,25	63,83	3,57	9,93	63,91 3,61 9,98
<b>27</b>	Nitro-5	H	$CH_3$	F	38,3	216						
<b>28</b>	Nitro-5	$C_2H_5$	H	F	23,5	305	$C_{16}H_{12}N_2O_4$	296,27	64,86	4,08	9,46	64,65 4,13 9,51
<b>29</b>	Nitro-5	H	$C_2H_5$	F	29,8	290						
<b>30</b>	Carboxy-5	H	H	F	16,6	305	$C_{15}H_9NO_4$	267,23	67,41	3,39	5,24	67,36 3,40 5,21
<b>31</b>	Carboxy-5	$CH_3$	H	F	20,1	325	$C_{16}H_{11}NO_4$	281,26	68,32	3,94	4,98	68,04 3,97 4,94
<b>32</b>	Carboxy-5	H	$CH_3$	F	24,2	310	$C_{16}H_{11}NO_4$	281,26				
<b>33</b>	Carboxy-5	$C_2H_5$	H	F	18,1	345	$C_{17}H_{13}NO_4$	295,28	69,14	4,43	4,74	68,86 4,39 4,71
<b>34</b>	Carboxy-5	H	$C_2H_5$	F	21,4	305	$C_{17}H_{13}NO_4$	295,28				
<b>35</b>	Tétrachloro	H	H	H	48,6	240-245 déc.	$C_{14}H_5Cl_4NO_2$	361,02	46,57	1,40	3,88	46,70 1,42 3,91
<b>36</b>	Tétrachloro	$CH_3$	H	H	42,7	272	$C_{15}H_7Cl_4NO_2$	375,04	48,03	1,88	3,73	48,12 1,84 3,70
<b>37</b>	Tétrachloro	H	$CH_3$	H	36,1	291	$C_{15}H_7Cl_4NO_2$	375,04				
<b>38</b>	Tétrachloro	$C_2H_5$	H	H	38,1	290-295 déc.	$C_{16}H_9Cl_4NO_2$	389,07	49,39	2,33	3,60	49,52 2,36 3,64
<b>39</b>	Tétrachloro	H	$C_2H_5$	H	30,9	254-256	$C_{16}H_9Cl_4NO_2$	389,07				
<b>40</b>	Tétrabromo	H	H	H	50,1	324	$C_{14}H_5Br_4NO_2$	538,82	31,20	0,93	2,60	31,28 0,96 2,56
<b>41</b>	Tétrabromo	$CH_3$	H	H	36,4	285	$C_{15}H_7Br_4NO_2$	552,85	32,58	1,28	2,53	32,70 1,30 2,57

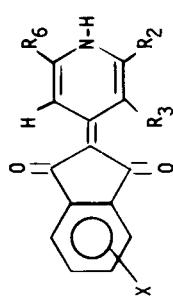


Tableau VI - (PYRIDYL-4)-2 INDANEDIONES

<b>42</b>	Tétrabromo	H	CH <sub>3</sub>	H	34,5	295					32,69	1,31	2,56	
<b>43</b>	Tétraiodo	H	H	H	16,5	272-276 déc.	C <sub>14</sub> H <sub>5</sub> I <sub>4</sub> NO <sub>2</sub>	726,80	23,13	0,69	1,93	23,04	0,72	1,96
<b>44</b>	Tétraiodo	CH <sub>3</sub>	H	H	32,4	> 350	C <sub>15</sub> H <sub>7</sub> I <sub>4</sub> NO <sub>2</sub>	740,83	24,32	0,95	1,89	24,21	0,92	1,92
<b>45</b>	Tétraiodo	H	CH <sub>3</sub>	H	27,5	> 350	C <sub>15</sub> H <sub>7</sub> I <sub>4</sub> NO <sub>2</sub>	740,83	24,35	0,98	1,92			

Composé	X	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>6</sub>	Méthode	Rendement %	F° Éthanol]	Formule globale	masse molaire	C	H	N	C	H	N
<b>46<sub>Y</sub>P</b>	H	H	H	H	E	48,9	293 (8) : 300	C <sub>14</sub> H <sub>9</sub> NO <sub>2</sub>	223,22						
<b>47<sub>Y</sub>L<sub>2</sub></b>	H	CH <sub>3</sub>	H	H	C	18,4	276 (20)	C <sub>15</sub> H <sub>11</sub> NO <sub>2</sub>	237,25						
<b>48<sub>Y</sub>L<sub>3</sub></b>	H	CH <sub>3</sub>	H	C	40,1	280		C <sub>15</sub> H <sub>11</sub> NO <sub>2</sub>	237,25	75,93	4,67	5,90	76,19	4,70	5,86
<b>49<sub>Y</sub>L<sub>3e</sub></b>	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	C	2,2	255		C <sub>16</sub> H <sub>13</sub> NO <sub>2</sub>	251,27	76,47	5,21	5,57	76,71	5,22	5,58
<b>50<sub>Y</sub>C<sub>2,6</sub></b>	H	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	C	22,1	300 déc. (20)								
<b>51</b>	Nitro-4	H	H	H	F	29,8	350	C <sub>14</sub> H <sub>8</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	258,22	62,69	2,99	10,48	62,45	3,02	10,50
<b>52</b>	Nitro-5	H	H	H	F	47,20	328	C <sub>14</sub> H <sub>8</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	268,22				62,59	3,03	10,49
<b>53</b>	Carboxy-5	H	H	H	F	21,40	335	C <sub>15</sub> H <sub>9</sub> NO <sub>4</sub>	267,23	67,42	3,37	5,24	67,35	3,40	5,27
<b>54</b>	Tétrachloro	H	H	H	F	56,1	262 (8) : > 260	C <sub>14</sub> H <sub>5</sub> Cl <sub>4</sub> NO <sub>2</sub>	361,02	46,57	1,40	3,88	46,70	1,43	3,91
<b>55</b>	Tétrabromo	H	H	H	H	50,1	324	C <sub>14</sub> H <sub>5</sub> Br <sub>4</sub> NO <sub>2</sub>	538,82	31,20	0,93	2,60	31,29	0,97	2,61
<b>56</b>	Tétraiodo	H	H	H	H	41,8	232 déc.	C <sub>14</sub> H <sub>5</sub> I <sub>4</sub> NO <sub>2</sub>	726,80	23,13	0,69	1,93	23,15	0,72	1,89

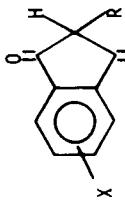


Tableau VII - ARYL-2 INDAINEDIONES

Composé	X	R	Méthode	Rendement %	F° Ethanol	Formule brute	Analyse						
							Masse molaire	C Calculé	N Trouvé				
<b>57</b>	H	Pyrimidyl-4	G	2,1	245	C <sub>13</sub> H <sub>8</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	224,21	69,63	3,59	12,49	69,42	3,56	12,45
<b>58</b>	H	Quinoléiny-1-2	G	40,8	239 (1) : 234-236 (10) : 241-242 (12) : 241 (22) : 344-346	C <sub>18</sub> H <sub>11</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	273,28						
<b>59</b>	H	Isoquinoléiny-1-3	G	2,3	345	C <sub>18</sub> H <sub>11</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	273,28						
<b>60</b>	H	Indolyl-1-3		12,2	199 (25) : 198-200	C <sub>17</sub> H <sub>11</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	261,27						
<b>61</b>	H	Imidazolyl-2	H	8,8	302	C <sub>12</sub> H <sub>8</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	212,20	67,92	3,80	13,20	67,73	3,77	13,16
<b>62</b>	H	Benzimidazolyl-2	H	18,7 66,1	> 350 (10,13) : 350	C <sub>16</sub> H <sub>10</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	262,26						
<b>63</b>	H	Benzothiazolyl-2	G	4,7 2,2	354 (10) : 350-360	C <sub>16</sub> H <sub>19</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S	279,39						
<b>65</b>	Tétrachloro	Quinoléiny-1-2	I	65,9	> 350	C <sub>18</sub> H <sub>7</sub> Cl <sub>4</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	411,07	52,59	1,72	3,41	52,54	1,70	3,44
<b>66</b>	Tétrachloro	Benzimidazolyl-2	I	40,1	> 350	C <sub>16</sub> H <sub>6</sub> Cl <sub>4</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	400,05	48,03	1,51	7,00	47,83	1,47	6,98
<b>67</b>	Tétrachloro	Benzothiazolyl-2	I	71,9	> 350 (27)	C <sub>16</sub> H <sub>5</sub> Cl <sub>4</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S	417,10	46,07	1,21	3,36	46,26	1,24	3,32
<b>68</b>	Tétrabromo	Quinoléiny-1-2	I	42,1	> 350	C <sub>18</sub> H <sub>7</sub> Br <sub>4</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	588,88	36,71	1,20	2,38	36,75	1,17	2,41
<b>69</b>	Tétrabromo	Benzimidazolyl-2	I	33,2	> 350	C <sub>15</sub> H <sub>6</sub> Br <sub>4</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	577,86	33,25	1,05	4,85	33,35	1,09	4,82
<b>70</b>	Tétrabromo	Benzothiazolyl-2	I	88,8	> 350	C <sub>16</sub> H <sub>5</sub> Br <sub>4</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S	594,91	32,30	0,85	2,35	32,41	0,88	2,33
<b>71</b>	Tétraiodo	Quinoléiny-1-2	I	20,1	> 350	C <sub>18</sub> H <sub>7</sub> I <sub>4</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	846,84	27,83	0,91	1,80	27,78	0,94	1,77
<b>72</b>	Tétraiodo	Benzimidazolyl-1-2	I	20,8	> 350	C <sub>16</sub> H <sub>6</sub> I <sub>4</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	765,82	25,09	0,79	3,66	25,12	0,81	3,63

ple lors de l'aminolyse de l'anhydride nitro-3 phthalique (29). Par contre, quand le substituant est en 4, ce sont les facteurs électroniques qui orientent l'addition nucléophile sur le carbonyle attaché au carbone le plus déficitaire du cycle. L'addition nucléophile sur l'anhydride nitro-3 phthalique porterait sur le carbonyle défavorisé du point de vue électronique quand le réactif est encombrant, ce qui expliquerait les moindres rendements obtenus dans cette série. Par contre, avec l'anhydride nitro-4 phthalique, l'influence favorable du substituant se manifeste par des rendements améliorés. Avec les anhydrides tétrahalogénés, on retrouve cette dualité entre l'influence des facteurs électronique et stérique. Pour les dérivés tétrachlorés et tétrabromés, les substituants interviennent par un effet inductif attracteur favorisant les additions nucléophiles. Par contre avec les composés tétraiodés, l'encombrement stérique réalisé au niveau des carbonyles explique les moindres rendements.

Les essais de condensation de la méthyl-4 pyridine avec les anhydrides succinique et cis térahydro-1,2,3,6 phthalique ont échoué. Diverses tentatives de condensation avec l'anhydride maléique réalisée même à température ambiante dans le térahydrofurane anhydre n'ont abouti qu'à la formation de goudrons.

Des résultats contradictoires ont été obtenus dans la série des éthyl- et benzyl-pyridines: la condensation avec la chlorure de phtaloyle conduisant soit aux phtalides (30), soit aux indanédiones (10). Avec l'anhydride phthalique au reflux du toluène en présence de chlorure de zinc, la réaction s'est toujours arrêtée au stade phtalide comme en atteste la présence d'une bande de carbonyle dédoublée vers 1770 cm<sup>-1</sup> dans les spectres ir.

#### Autres hétérocycles azotés.

Divers hétérocycles possédant un groupe méthyle en  $\alpha$  sont peu réactifs vis à vis de l'anhydride phthalique: c'est le cas de la méthyl-4 pyrimidine, de la méthyl-3 isoquinoléine, du méthyl-2 benzothiazole et du méthyl-2 imidazole, tout au moins quand la température du milieu réactionnel ne dépasse pas 125° (méthode G). Cependant, l'élévation de température (180° dans la méthode I) ne permet pas automatiquement d'améliorer le rendement: il reste plus faible dans le cas du composé (63), seul exemple où il a été possible d'isoler simultanément le phtalide correspondant (64). Les anhydrides phthaliques tétrahalogénés fournissent des rendements satisfaisants par cette dernière méthode. Il apparaît néanmoins qu'à 180° les indanédiones-1,3 issues du méthyl-2 imidazole se polymérisent immédiatement et les composés tétraiodés doivent être isolés après au maximum 15 minutes de chauffage.

Le méthyl-2 indole réagit par le carbone 3 nucléophile et conduit avec l'anhydride phthalique au (carboxy-2 benzoyl)-3 méthyl-2 indole précédemment obtenu par l'intermédiaire des magnésiens (31). Tout comme la méthyl-3

pyridine, les hétérocycles possédant un méthyle en position  $\beta$ : méthyl-5 pyrimidine et méthyl-3 indole sont inertes vis à vis des anhydrides phthaliques. L'(indolyl-3)-2 indanédione (60) a été obtenue par condensation de formyl-3 indole sur le phtalide en milieu méthylate de sodium.

#### Etude structurale.

##### Spectres ir.

A l'état solide aussi bien qu'en solution dans des solvants de diverses polarités: tétrachloréthylène, dioxane, acetonitrile, chloroforme, diméthylsulfoxyde, bromoformé, il y a une étroite parenté entre les spectres des (pyridyl-2 et -4)-4 indanédiones-1,3 étudiées. Dans la série des isomères  $\alpha$ , nous n'avons pas trouvé d'arguments en faveur d'une forme énolique, ce que confirme l'étude des spectres électroniques (32).

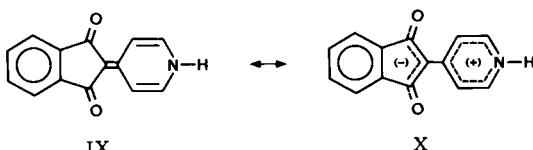
Vers 3200-3300 cm<sup>-1</sup>, apparaissent soit une bande fine (série  $\gamma$ ), soit un système de bandes fines (série  $\alpha$ ) qui peuvent être attribuées à  $\nu$  NH, avec superposition ou non de  $\nu$  NH associés (série  $\alpha$ ). Cette absorption diminue beaucoup d'intensité dans les spectres des homologues méthylés de la série  $\alpha$  ( $\alpha$ L<sub>4</sub> et  $\alpha$ C). Le déplacement de 10 à 20 cm<sup>-1</sup> vers les hautes fréquences, en particulier dans la série  $\gamma$  quand on introduit des substituants méthyle en *ortho* et *ortho'*, prouve que l'absorption est bien due à  $\nu$  NH et non à  $\nu$  OH.

D'une manière générale, les aryl-2 indanédiones-1,3 présentent deux bandes de vibration de valence des carbonyles situées entre 1750 et 1700 cm<sup>-1</sup>. Dans la série étudiée, seule l'(indolyl-3)-2 indanédione-1,3 (60) absorbe à ce niveau.

Dans la région des fréquences des liaisons insaturées (C=C, C=O, C=N), on observe qualitativement une certaine constance soulignant une étroite parenté de structure: deux bandes vers 1685 et 1665 cm<sup>-1</sup>, d'intensité moyenne, sensibles à l'influence du solvant, une bande vers 1665-1650 cm<sup>-1</sup> de faible intensité, deux bandes (série  $\gamma$ ) ou trois bandes (série  $\alpha$ ) vers 1640-1620 cm<sup>-1</sup> de forte intensité, sensibles à l'influence du solvant et à la structure. Aux plus basses fréquences, on observe des bandes vers 1600, 1590, 1580 et 1550 cm<sup>-1</sup>. Les spectres expérimentaux dans la région de 1700 à 1600 cm<sup>-1</sup> ont été décomposés graphiquement en supposant la symétrie des bandes de vibration ce qui, dans la plupart des cas, est possible avec une assez bonne précision. En passant des solvants peu polaires aux solvants polaires ou donneurs de liaison hydrogène, on observe un double phénomène au niveau du doublet 1685-1665 cm<sup>-1</sup>: déplacement vers les basses fréquences et inversion dans le rapport des intensités des deux bandes au voisinage du changement de polarité par passage du dioxane à l'acetonitrile. La bande à 1665-1650 cm<sup>-1</sup> ainsi que celle à 1600 cm<sup>-1</sup> ne se déplacent pratiquement pas ou peu vers les hautes fré-

quences. Pour le doublet à 1640-1620 cm<sup>-1</sup> de la série  $\gamma$ , l'inversion se produit au voisinage de la polarité du diméthylsulfoxyde; par contre, dans le cas du triplet 1640-1620 cm<sup>-1</sup> de la série  $\alpha$ , il apparaît seulement un minimum dans ce même solvant dans inversion.

Si l'on exclue la possibilité des formes énoliques pour ces composés, on peut admettre deux formes limites:



Ces indanédiones sont caractérisées par une absorption infrarouge montrant un couplage mécanique entre les deux carbonyles qui donne une bande de vibration symétrique,  $\nu_s$  (C=O) et une bande de vibration antisymétrique,  $\nu_{as}$  (C=O). Pour les benzylidényl-2 indanédiones-1,3 dont la structure est apparentée à la forme limite non polaire IX, ces absorptions apparaissent entre 1740 et 1710 cm<sup>-1</sup> pour  $\nu_s$  (C=O) et 1665-1650 cm<sup>-1</sup> pour  $\nu_{as}$  (C=O) (33,34,35).

Pour les pyridyl-2 indanédiones, on doit admettre une analogie dans les spectres infrarouges et le fait que les modes de vibration se situent vers 1685-1665 cm<sup>-1</sup> pour  $\nu_s$  (C=O) et 1640-1620 cm<sup>-1</sup> pour  $\nu_{as}$  (C=O) est attribué à une contribution importante de la forme polarisée X qui explique l'abaissement de fréquence.

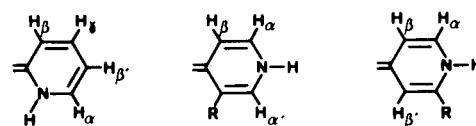
La complexité des spectres de ces composés dans la région 1700-1600 cm<sup>-1</sup> peut s'expliquer par un couplage mécanique des carbonyles perturbé par un couplage complémentaire avec la liaison indanédione-hétérocycle ou une résonance de Fermi simple ou double avec une harmonique ou plus vraisemblablement une bande de combinaison voisine de  $\nu_s$  (C=O) ou de  $\nu_{as}$  (C=O). L'étude des spectres en fonction de la polarité des solvants permet de conforter l'hypothèse de la résonance de Fermi avec le mode de vibration antisymétrique. En effet, les corrections effectuées sur les valeurs expérimentales (36) donnent des valeurs de  $\nu_{as}$  (C=O) linéairement dépendantes des valeurs  $\nu$  (C=O) d'un composé de référence. De plus, les mesures des intensités intégrées des bandes attribuées à  $\nu_s$  (C=O) et  $\nu_{as}$  (C=O) et le calcul des rapports sont compatibles avec un système  $\beta$ -dicétionique couplé et avec la géométrie des molécules (angle entre le vibrateurs).

Une étude plus approfondie est envisagée en particulier sur les dérivés substitués en 3' et 5' de pyridyl-2 indanédiones qui permettra de déterminer l'influence de l'encombrement stérique sur la conjugaison entre les carbonyles et l'hétérocycle. Dans l'hypothèse d'une résonance de Fermi, les écarts de fréquence entre  $\nu_s$  et  $\nu_{as}$  (C=O) dans le diméthylsulfoxyde sont de l'ordre de 43 cm<sup>-1</sup> en série  $\alpha$  et 55 cm<sup>-1</sup> en série  $\gamma$ . Ces écarts caractéristiques du couplage mécanique et de la densité

électronique sur le système  $\beta$ -dicétionique, montrent l'influence d'une liaison hydrogène intromoléculaire dans la série  $\alpha$ NH.

#### Spectres rmn.

La résonance magnétique nucléaire constitue une méthode rapide pour confirmer la position d'attaque dans les pyridines pluriméthylées. Malheureusement, la faible solubilité des produits obtenus constitue un handicap majeur dans la mise en oeuvre de cette technique et limite les investigations au proton.



Dans les spectres des isomères  $\alpha$  et  $\gamma$ , la symétrie du massif benzénique évoquant un système AA'BB', conduit à exclure l'existence d'une tautomérie céto-énolique. Compte tenu du solvant utilisé (hexadeutériodiméthylsulfoxyde) et de la charge électronique de l'azote hétérocyclique, le proton NH n'a jamais été observé.

Dans la série,  $\alpha$ , la proton  $\beta'$ , éloigné des carbonyles, possède une position normale entre 6,8 et 7,4 10<sup>-6</sup>, par contre le proton  $\beta$  est nettement déblindé, au delà même du proton  $\alpha$ , entre 8,0 et 8,6 10<sup>-6</sup>.

Dans la série  $\gamma$ , on retrouve ce même phénomène et contrairement à l'attribution faite par Lombardino (16), les signaux les plus déblindés correspondent aux protons proches des carbonyles (notés  $\beta$  et  $\beta'$ ), comme le montre l'influence de la substitution en  $\alpha$  dans la  $\gamma$ L<sub>2</sub> sur l'allure du spectre obtenu à 250 MHz: H <sub>$\alpha$</sub>  8,04, H <sub>$\beta$</sub>  8,62, H <sub>$\beta'$</sub>  8,56 10<sup>-6</sup> (J <sub>$\alpha\beta$</sub>  = 7,0, J <sub>$\beta\beta'$</sub>  = 1,7, J <sub>$\alpha\beta'$</sub>  = 0,5 Hz). Cependant, la présence d'un substituant en  $\beta$  atténue cet effet et entraîne une inversion des positions comme dans le spectre à 250 MHz de la  $\gamma$ L<sub>3</sub>: H <sub>$\alpha$</sub>  8,30, H <sub>$\alpha$</sub> ' 8,34 et H <sub>$\beta$</sub>  8,20 10<sup>-6</sup> (J <sub>$\alpha\beta$</sub>  = 6,6 Hz). Les protons  $\beta$  apparaissent dans la même région que ceux des N-oxydes et des halogénures de pyridinium (37), alors que ces mêmes protons se situent vers 5,2 10<sup>-6</sup> pour les dihydro-1,4 pyridines et 7,0 10<sup>-6</sup> pour les cyclopentadiényl-4 dihydro-1,4 pyridines (38). Ce net déblindage des protons proches des carbonyles, quelle que soit la série envisagée, peut s'interpréter par le déficit électronique au niveau de l'hétérocycle et l'influence des champs électriques locaux dans la forme polarisée bêtaïnone X. Quant à l'anisotropie magnétique qui pourrait être évoquée à propos de deux groupements carbonyle, il nous semble que ce phénomène ne soit pas prédominant. En effet, il apparaît deux zones d'anisotropie positive dans le plan de chaque fonction (39) et ainsi les protons  $\beta$  subissent un effet paramagnétique ou un effet diamagnétique suivant le carbonyle envisagé (figure 4).

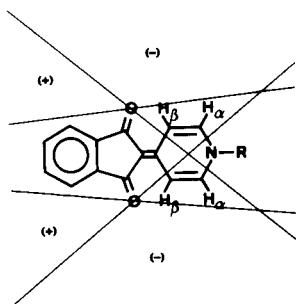
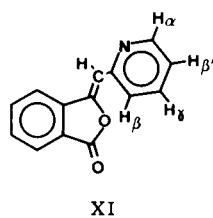


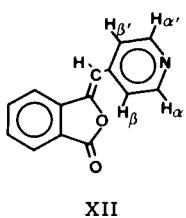
Figure 4

Représentation des cônes d'anisotropie magnétique des carbonyles des (pyridyl-4)-2 indanediolones-1,3 (+): effet diamagnétique, (-): effet paramagnétique).

Les spectres des phtalides de la série  $\alpha$  mettent en évidence des déplacements chimiques normaux pour les protons  $\alpha$ ,  $\gamma$  et  $\beta'$ . Par contre, les protons  $\beta$  sont plus déblindés sans atteindre les valeurs observées avec les (pyridyl-2)-2 indanediolones. Cette différence entre les protons  $\beta$  et  $\beta'$  peut s'expliquer par l'intervention de conformation privilégiée XI dans laquelle le proton  $\beta$  est proche de la fonction lactone (la configuration Z étant généralement admise dans ce type de composés).



XI



XII

Dans la série des phtalides  $\gamma$ , les spectres rmn à température standard ( $32^\circ$ ) montrent des bandes larges dues vraisemblablement à un phénomène de coalescence provoqué par la rotation libre, autour de la liaison à l'hétérocycle azoté. L'examen des spectres à basse température n'a pu être réalisé du fait de la faible solubilité des produits, mais l'interprétation qualitative des spectres ne met pas en évidence le déblindage important des protons  $\beta$  observé avec les (pyridyl-4)-2 indanediolones et les déplacements chimiques sont du même ordre que ceux des protons des isomères  $\alpha$  phtalides (40).

## PARTIE EXPERIMENTALE

Les points de fusion ont été déterminés sur platine chauffante de Kofler. Les chromatographies en couche mince ont été réalisées sur plaques aluminium recouvertes de Kieselgel G 60. Le couple de solvants habituellement utilisé a été le mélange chloroforme/éthanol (9/1). Les analyses élémentaires ( $C, H, N$ ) ont été déterminées sur un appareil F et M 185 (Hewlett-Packard). Les résultats sont en accord avec les formules brutes des composés et sont indiqués seulement pour les produits nouveaux; les difficultés de combustion catalytique de ces composés à haut point de fusion expliquent dans certains cas un écart supérieur à  $\pm$

0,3% dans les valeurs trouvées. Les spectres ultra-violets et visibles ont été enregistrés sur un appareil Beckman DK 2A. Les spectres infrarouges ont été tracés sur appareils Beckman IR 12 ou IR 4230. Les produits ont été examinés après inclusion dans le bromure de potassium à la concentration de 0,25 à 1 %. Les analyses de résonance magnétique nucléaire ont été réalisées sur appareils Varian EM 360, Varian XL 100 et Cameca 250 MHz après dissolution des produits dans l'hexadeutériodiméthylsulfoxyde ou le deutériochloroforme, le tétraméthylsilane étant pris comme référence interne.

### Méthodes de préparation.

Tableau VIII

Méthode	1 équivalent d'anhydride phtalique dans	Température	Durée (heures)
A	2 équivalents de méthyl-pyridine	140°	2
B	2 équivalents de diméthyl-pyridine	140°	1
C	3 équivalents de diméthyl-3,4 pyridine ou d'éthyl-3-méthyl-4 pyridine	160°	6
D	1 équivalent d'hétérocycle azoté en solution molaire dans le toluène + chlorure de zinc.	110°	48
E	2 équivalents de méthyl-pyridine	140°	24
F	3 équivalents de méthyl-pyridine	reflux	5
G	3 équivalents d'hétérocycle azoté	125°	5
H	1 équivalent d'hétérocycle azoté en solution molaire dans le diméthylformamide.	153°	5
I	1 équivalent d'hétérocycle azoté	180°	0,2 à 4

Condensation de l'anhydride phtalique avec les alkyl-pyridines.

#### 1) Méthyl-2 pyridine.

##### a) (Pyridyl-2) méthylidénol-3 phtalide (I) (méthode A).

Après avoir placé 1,48 g (0,010 mole) d'anhydride phtalique et 2 cm<sup>3</sup> (0,020 mole) de méthyl-2 pyridine dans 6 ampoules, celles-ci sont scellées et placées dans un bain d'huile à 140°C. Une ampoule est sortie après chaque demi-heure de chauffage; le 6<sup>e</sup> tube est maintenu pendant 24 heures dans le bain. Le phtalide apparaît dans le milieu réactionnel après une demi-heure de chauffage tandis que l'indanédione se forme après une heure de contact environ. Le contenu de chaque ampoule est traité, sous agitation, par une solution de carbonate de sodium. Après cessation de l'effervescence, le phtalide est séparé de l'indanédione par extraction à l'éther isopropylique puis purifié par passage sur colonne de silicagel en éluant par le même solvant. Le rendement en I est de 4,2% après deux heures de chauffage, F = 134°; uv (éthanol 95%): max nm 214 (ε, 17 500), 228 (ε 14 000), 251 (ε 13 000), 293 (ε 16 500), 304 (ε 20 500), 330 (ε 22 500); ir: ν cm<sup>-1</sup> 1780 (C=O); rmn (DMSO d<sub>6</sub>): δ ppm H, 8,61 (J<sub>αβ'</sub> = 4,8, J<sub>αγ</sub> = 1,7, J<sub>αβ</sub> = 1,0), H<sub>β</sub>, 7,28 (J<sub>β'γ</sub> = 7,3, J<sub>β'β</sub> = 1,4), H<sub>γ</sub>, 7,72 (J<sub>γβ</sub> = 7,5), H<sub>β</sub>, 8,18, CH, 6,90, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> ~ 7,8 (multiplet).

##### b) (Pyridyl-2)-2 indanédione-1,3 (II).

L'indanédione (II) isolée du tube 6 est purifiée par recristallisation de l'éthanol: 0,575 g, rendement 25,7%, F = 273°; uv-visible (soude 5 N): max nm ép. 254 (ε 18 500), 280 (ε 26 000), 333 (ε 18 250), 342 (ε 17 500), 425 (ε 4 500); ir: ν cm<sup>-1</sup> 1660, 1640 (C=O); rmn (DMSO d<sub>6</sub>): δ ppm H<sub>α</sub>, 8,26 (J<sub>αβ'</sub> = 6,3, J<sub>αγ</sub> = 1,6, J<sub>αβ</sub> = 0,8), H<sub>β'</sub>, 7,09 (β'γ = 7,1, J<sub>β'β</sub> = 1,4), H<sub>γ</sub>, 8,02 (J<sub>γβ</sub> = 8,3), H<sub>β</sub>, 8,46, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 7,50 (multiplet symétrique).

#### 2) Diméthyl-3,4 pyridine.

##### a) (Méthyl-3 pyridyl-4) méthylidénol-3 phtalide (6) (méthode C).

Une solution de 2,4 g (0,016 mole) d'anhydride phtalique dans 6 cm<sup>3</sup> (0,048 mole) de diméthyl-3,4 pyridine est portée à 160° puis maintenue au léger reflux pendant 6 heures. Dès refroidissement, il se forme un

léger précipité. Par addition d'éther éthylique, le mélange se prend en une masse visqueuse qui cristallise par trituration. Après filtration, le précipité jaune verdâtre est lavé par 50 cm<sup>3</sup> d'éther chaud puis par 20 cm<sup>3</sup> d'acétone pour éliminer l'anhydride phthalique et le phtalide. Les filtrats étherés et acétонiques sont rassemblés et évaporés. L'addition d'une solution de bicarbonate de sodium à 4% à la suspension provoque une légère effervescence. Le résidu insoluble en milieu alcalin est séparé séché et recristallisé dans l'éther isopropylique: 0,200 g de cristaux blancs, F = 202°; uv (éthanol 95°): max nm 212 (ε 5 100), 252 (ε 3 200), 290 (ε 4 100), 304 (ε 4 100), 330 (ε 4 300); ir: ν cm<sup>-1</sup> 1770 (C=O), 1260, 1080 (C-O-C).

*Anal.* Calculé pour C<sub>15</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>2</sub>: C, 75,93; H, 4,67; N, 5,90. Trouvé: C, 75,77; H, 4,65; N, 5,92.

### b) (Méthyl-3 pyridyl-4)-2 indanedione-1,3 (48).

Le précipité jaune (1,75 g) précédemment lavé par l'éther et l'acétone est recristallisé dans 75 cm<sup>3</sup> d'éthanol. Par agitation et refroidissement, l'indanedione (48) cristallise en aiguilles fines avec un rendement final de 40,1% (1,55 g), F = 280°; uv-visible (éthanol 95°): max nm 203,5 (ε 41 000), 236 (ε 28 700), 247 (ε 22 000), 298 (ε 3 700), 308 (ε 3 900), 399 (ε 26 500); ir: ν cm<sup>-1</sup> 1670, 1635 (C=O); rmn (DMSO d<sub>6</sub>): δ ppm H<sub>α</sub> 8,30 (J<sub>αα'</sub> = 6,6), H<sub>α'</sub> 8,34 H<sub>β</sub> 8,20 (J<sub>αα'</sub> et J<sub>α'β</sub> non mesurables à 250 MHz).

*Anal.* Calculé pour C<sub>15</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>2</sub>: C, 75,93; H, 4,67; N, 5,90. Trouvé: C, 76,18; H, 4,65; N, 5,87.

### 3) Diméthyl-2,6 pyridine.

#### a) (Méthyl-6 pyridyl-2) méthylidényl-3 phtalide (5) (méthode B).

Une solution de 1,48 g (0,01 mole) d'anhydride phthalique et 3,5 cm<sup>3</sup> (0,03 mole) de diméthyl-2,6 pyridine est chauffée à 140° pendant 1 heure en tube scellé. Dès refroidissement, la masse colorée est traitée par une solution aqueuse de carbonate acide de sodium et maintenue une heure sous agitation. Après filtration, le résidu 0,380 g est recristallisé dans 30 cm<sup>3</sup> d'éther isopropylique. Les cristaux crème formés sont recueillis et séchés: 0,358 g, rendement 14,7%, F = 148°; ir: ν cm<sup>-1</sup> 1775 (C=O); rmn (DMSO d<sub>6</sub>): δ ppm H<sub>β</sub> 7,16 (J<sub>βγ</sub> = 7,2, J<sub>β'β</sub> = 1,4), H<sub>γ</sub> 7,69 (J<sub>γβ</sub> = 7,5), H<sub>β</sub> 8,22, CH 6,90, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> 7,8 (multiplet), CH<sub>3</sub>, 2,51.

*Anal.* Calculé pour C<sub>15</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>2</sub>: C, 75,93; H, 4,67; N, 5,90. Trouvé: C, 76,01; H, 4,70; N, 5,88.

#### b) (Méthyl-6 pyridyl-2)-2 indanedione-1,3 (14) (méthode F).

La réaction réalisée dans les mêmes conditions mais en maintenant un reflux de 5 heures fournit, après double recristallisation, l'indanedione-1,3 (14) avec un rendement de 21,3%, F = 221° après double recristallisation dans le méthanol à 15% d'acide acétique; litt. (10): 218-219°, (11): 210-211°; uv-visible (soude 5 N): max nm 228 (ε 75 000), 282 (ε 11 000), 344 (ε 15 000); ir: ν cm<sup>-1</sup> 1670, 1630 (C=O); rmn (DMSO d<sub>6</sub>): δ ppm H<sub>β</sub> 6,96 (J<sub>βγ</sub> = 7,4 J<sub>β'β</sub> = 1,1), H<sub>γ</sub> 7,92 (J<sub>γβ</sub> = 8,6), H<sub>β</sub> 8,16, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> 7,47 (multiplet symétrique), CH<sub>3</sub>, 2,53.

#### 4) Triméthyl-2,3,6 pyridine (méthode F).

Séparation des indanédiones-1,3 isomères (diméthyl-3,6 pyridyl-2)-2 indanedione-1,3 (17) et (diméthyl-5,6 pyridyl-2)-2 indanedione-1,3 (18).

Une solution de 7,4 g (0,05 mole) d'anhydride phthalique dans 18,2 g (3 équivalents) de triméthyl-2,3,6 pyridine est maintenue sous léger reflux pendant 5 heures. Elle est ensuite évaporée sous vide pour récupérer l'excès de collidine. Le résidu est traité par 200 cm<sup>3</sup> d'une solution saturée de carbonate acide de sodium. Après une heure de contact, la suspension est filtrée, le précipité est soigneusement lavé à l'éther puis mis à sécher: 2,9 g soit un rendement global de 23,1%. La chromatographie en couche mince permet de mettre en évidence la présence de deux isomères de position dont on procède à la séparation quantitative sur plaque préparative (40 × 40) de gel de silice G 60. La migration dans un mélange chlorure de méthylène/méthanol (93/3) fournit 1,365 g (47%) de (17) et 1,545 g (53%) de (18).

L'isomère (17) a été recristallisé dans l'éthanol, F = 147°; uv-visible (éthanol 95°): max nm 230 (ε 15 500), 250 ép. (ε 10 500), 276 ép. (ε, 9

500), 286 (ε 14 000), 304 (ε 5 500), 317 (ε 3 750), 387 (ε 15 000); ir: ν cm<sup>-1</sup> 1670, 1660 (C=O), 1605, 1575, 1530 (C=C, C=N), 2930 (CH<sub>3</sub>), 1450, 1380 δ (CH<sub>3</sub>); rmn δ ppm a) (deutériochloroforme): CH<sub>3</sub> α 2,50, CH<sub>3</sub> β 2,68, H<sub>β</sub> 6,75 (J<sub>βγ</sub> = 7,6), H<sub>γ</sub> 7,59, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> 7,55 (multiplet); b) (DMSO d<sub>6</sub>): CH<sub>3</sub> α 2,58, CH<sub>3</sub> β 2,68, H<sub>β</sub> 7,33 (J<sub>βγ</sub> = 7,4), H<sub>γ</sub> 8,11, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> 7,63 (multiplet).

*Anal.* Calculé pour C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>2</sub>: C, 76,47; H, 5,21; N, 5,57. Trouvé: C, 76,42; H, 5,18; N, 5,55.

L'isomère (18) a été purifié dans le mélange chloroforme-cyclohexane, F = 248°; uv-visible (éthanol 95°): max nm 229 (ε 22 000), 255 ép. (ε 9 000), 278 (ε 15 000), 287 (ε 18 500), 307 (ε 9 500), 320 (ε 7 500), 389 (ε 25 000); ir: ν cm<sup>-1</sup> 1665, 1640, 1620 (C=O), 1595, 1575, 1555 (C=C, C=N); 2930 (CH<sub>3</sub>); 1440 δ (CH<sub>3</sub>); rmn δ ppm a) (deutériochloroforme): CH<sub>3</sub> α 2,49, CH<sub>3</sub> β 2,18, H<sub>β</sub> 8,33 (J<sub>βγ</sub> = 8,2), H<sub>γ</sub> 7,60, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> 7,58 (multiplet); b) (DMSO d<sub>6</sub>): CH<sub>3</sub> α 2,64, CH<sub>3</sub> β 2,33, H<sub>β</sub> 8,37 (J<sub>βγ</sub> = 8,4), H<sub>γ</sub> 8,06, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> 7,68 (multiplet).

*Anal.* Calculé pour C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>2</sub>: C, 76,47; H, 5,21; N, 5,57. Trouvé: C, 76,41; H, 5,19; N, 5,54.

### 4) Ethyl-2 pyridine.

#### [Pyridyl-2]-2 éthylidényl]-3 phtalide (8) (méthode D).

Après dissolution de 14,8 g (0,1 mole) d'anhydride phthalique dans 100 cm<sup>3</sup> de toluène, 5,35 g d'éthyl-2 pyridine et 0,100 g de chlorure de zinc sont ajoutés à la solution. Le mélange est chauffé à ébullition pendant 48 heures. Le solvant est alors éliminé du milieu par un Dean-Stark. Une solution saturée de carbonate acide de sodium est versée sur la masse visqueuse. Après cessation de l'effervescence, le résidu et récupéré par filtration et lavage abondant à l'eau distillée: poids 4,8 g; F = 140°. La recristallisation dans 200 cm<sup>3</sup> d'éther éthylique fournit 3,9 g de cristaux blanc jaunâtre à F = 143°, rendement 32,9%; uv-visible (éthanol 95°): max nm 233 (ε 10 500), 248 (ε 12 250), 293 (ε 14 500), 325 (ε 14 400); ir: ν cm<sup>-1</sup> 1765 (C=O), 1640, 1605, 1585, 1565, 1470 (C=C et C=N); rmn (DMSO d<sub>6</sub>): δ ppm H<sub>α</sub> 8,62 (J<sub>αβ'</sub> = 4,8, J<sub>αβ</sub> = 1,1), H<sub>β</sub> 7,38 (J<sub>βγ</sub> = 7,5, J<sub>β'β</sub> = 1,1), H<sub>γ</sub> 7,68 (J<sub>γβ</sub> = 7,6), H<sub>β</sub> 8,10, CH<sub>3</sub>, 2,54.

*Anal.* Calculé pour C<sub>15</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>2</sub>: C, 75,93; H, 4,67; N, 5,90. Trouvé: C, 75,66; H, 4,65; N, 5,87.

Condensation avec d'autres hétérocycles méthylés.

#### (Pyrimidinyl-4)-2 indanedione-1,3 (57) (méthode G).

Une solution de 7,4 g (0,050 mole) d'anhydride phthalique dans 14,5 cm<sup>3</sup> (0,150 mole) de méthyl-4 pyrimidine est chauffée à 125° pendant 5 heures en bain d'huile. Le milieu réactionnel tiède est versé sur 100 cm<sup>3</sup> d'eau. La solution laisse déposer un léger précipité au bout de 24 heures. Il est séparé sur filtre, lavé à l'eau puis à l'éther et enfin à l'éthanol. Par concentration et refroidissement, de fines paillettes jaunes se forment: 235 mg, rendement 2,1%, F = 245°; ir: ν cm<sup>-1</sup> 1690, 1650, 1620 (C=O), 1590, 1570, 1520, 1510 (C=C, C=N).

*Anal.* Calculé pour C<sub>15</sub>H<sub>11</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: C, 69,63; H, 3,59; N, 12,49. Trouvé: C, 69,45; H, 3,57; N, 12,45.

#### Imidazolyl 2)-2 indanedione-1,3 (61) (méthode H).

Un mélange de 3,7 g (0,025 mole) d'anhydride phthalique et de 2,6 g (0,025 mole) de méthyl-2 imidazole est solubilisé dans 25 cm<sup>3</sup> de diméthylformamide. Le milieu réactionnel est maintenu sous léger reflux pendant 5 heures. Le milieu se colore rapidement en rouge. La solution tiède est versée sur 200 cm<sup>3</sup> d'eau, puis neutralisée par addition progressive de carbonate acide sodium. Après une nuit de contact, le précipité formé est recueilli sur filtre, lavé à l'eau, à l'éther puis à l'acool chaud: 0,47 g de fins cristaux jaune foncé, solubles dans la soude en donnant une solution rouge redonnant l'indanedione par acidification à l'acide chlorhydrique, rendement 8,8%, F = 302°; ir: ν cm<sup>-1</sup> 1680, 1670, 1645, 1620 (C=O), 1590, 1580, 1550, 1500, (C=C, C=N).

*Anal.* Calculé pour C<sub>15</sub>H<sub>11</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: C, 67,92; H, 3,80, N, 13,20. Trouvé: C, 67,73; H, 3,78; N, 13,16.

(Benzothiazolyl-2)-2 indanedione-1,3 (63) et (benzothiazolyl-2) méthylidényl-3 phtalide (64) (méthode I).

Un mélange intime de 3,7 g (0,025 mole) d'anhydride phthalique et 3,75 g (0,025 mole) de méthyl-2 benzothiazole est chauffé sur bain d'huile vers 180° pendant 4 heures. La masse formée est reprise trois fois par 50 cm<sup>3</sup> d'éthanol bouillant. Le résidu insoluble est séparé sur filtre, lavé à l'éthanol et séché à l'étuve: 153 mg, rendement 2,2%, F = 354°, litt.(10): 350-360°; ir:  $\nu$  cm<sup>-1</sup> 1690, 1675, 1635, (C=O), 1600, 1590, 1585, 1540, 1530 (C=C, C=N).

Le filtrat alcoolique est évaporé et le résidu est agité avec 100 ml de solution saturée de carbonate acide de sodium jusqu'à cessation du dégagement gazeux. Le phthalide isolé par filtration et lavage est recristallisé dans 5 cm<sup>3</sup> d'éthanol. Il se forme de fines aiguilles blanc crème: 300 mg, rendement 4,3%, F = 212°, ir:  $\nu$  cm<sup>-1</sup> 1790, 1785 (C=O), 1665, 1600, 1540 (C=C, C=N).

*Anal.* Calculé pour C<sub>16</sub>H<sub>10</sub>NO<sub>2</sub>S: C, 68,80; H, 3,25; N, 5,01. Trouvé: C, 68,66; H, 3,25; N, 4,98.

La durée de la réaction de condensation selon le mode opératoire I a été modulée en fonction de la réactivité des hétérocycles méthylés et de la stabilité des indanédiones formées:

Composés	Durée de la réaction en heures
58	0,5
62	4
63, 64	4
65	0,5
66	4
67	2
68	0,5
69	4
70	2
71	0,2
72	0,2

#### Etude du rendement en pyridyl-2 indanédiones.

##### 1) En présence de solvants.

L'anhydride phthalique (0,1 mole) et 0,1 mole de méthyl-2 pyridine sont mis en solution dans 25 cm<sup>3</sup> de solvant. La solution 4 M est chauffée en tube scellé dans un bain d'huile thermostaté. La réaction est arrêtée à un temps t donné (0,5 à 24 heures). Le contenu de l'ampoule est refroidi et dilué dans le chloroforme. Après dilution convenable, la densité optique est déterminée à 395 nm. Ni l' $\alpha$  picoline, ni l'anhydride phthalique, ni le chlorure de zinc ne gênent la détermination spectrophotométrique. les phthalides éventuellement présents n'absorbent pas dans cette zone du spectre visible et quant à l'absorption parasite due aux produits secondaires possibles, elle est négligeable du fait de la dilution ( $\sim 1.10^{-5}$  M). Les rendements en  $\alpha$ P après 24 heures de chauffage dans les différents solvants sont consignés dans le tableau I; les courbes de la figure 1 précisent les vitesses de formation de l'indanédième (11)  $\alpha$ P.

##### 2) Sans solvant ni excès de base pyridique.

Les essais en tube scellé ont été réalisés à 140°, 160° et 180° en présence ou non de chlorure de zinc. La détermination spectrophotométrique du rendement en 46  $\gamma$ P est réalisée par lecture de la DO à 383 nm après dilution dans l'éthanol à 95°. Les rendements en  $\alpha$ P et  $\gamma$ P après 24 heures de chauffage sont précisés dans le Tableau II. Les courbes des figures 2 ( $\alpha$ P) et 3 ( $\gamma$ P) précisent les vitesses de formation des indanédiones.

#### BIBLIOGRAPHIE ET NOTES

- (1) E. Jacobson et C. L. Reimer, *Chem. Ber.*, **16**, 1083 (1883).
- (2) A. Eibner et O. Lange, *Ann. Chem.*, **315** 303 (1901).
- (3) M. C. Traub, *Chem. Ber.*, **16**, 297 (1883).
- (4) A. Eibner et E. Simon, *ibid.*, **34**, 2302 (1901).
- (5) E. Jacobson et C. Reimer, *ibid.*, **16**, 2602 (1883).

- (6) A. Eibner et E. Simon, *ibid.*, **34**, 2303 (1901).
- (7a) H. Von Huber, *ibid.*, **36**, 1653 (1903); (b) E. Eibner, *ibid.*, **36**, 1860 (1903); (c) R. Gaebele, *ibid.*, **36**, 3913 (1903).
- (8) E. During, *ibid.*, **38**, 161 (1905).
- (9) R. Kuhn et F. Bär, *Ann. Chem.*, **516**, 155 (1935).
- (10) D. C. Manly, A. Richardson, A. M. Stock, C. H. Tilford et E. D. Amstutz, *J. Org. Chem.*, **23**, 373 (1958).
- (11) A. Scholze, *Chem. Ber.*, **38**, 2806 (1905).
- (12) J. Olgivie, U. S. Patent 1,1963,374.
- (13) J. Van Alphen, *Rec. Trav. Chim.*, **59**, 289 (1940).
- (14) R. L. Horton et K. C. Murdock, *J. Org. Chem.*, **25**, 938 (1960).
- (15) W. A. Mosher et R. W. Soedder, *ibid.*, **36**, 1561 (1971).
- (16) J. G. Lombardino, *ibid.*, **32**, 1988 (1967).
- (17) J. G. Lombardino et E. H. Wiseman, *J. Med. Chem.*, **11**, 342 (1968).
- (18) W. A. Mosher et W. E. Meier, *J. Org. Chem.*, **35**, 2924 (1970).
- (19) T. Rotberg et V. Oshkaya, *Zh. Org. Khim.*, **8**, 84 (1972).
- (20) J. Ploquin, L. Sparfel, G. Le Baut et R. Floc'h, *C. R. Acad. Sci. (C) Paris*, **279**, 747 (1974).
- (21) J. J. Jerchel et H. E. Heck, *Ann. Chem.*, **613**, 171 (1958).
- (22) J. R. Cook et D. F. Martin, *J. Inorg. Nucl. Chem.*, **26**, 571 (1964).
- (23) Konomemko, *Reakts., Sposobn. Org. Soedin.*, **8**, 185 (1972).
- (24) P. L. Compagnon et O. Compagnon, *Actual. Chim.*, **4**, 76 (1974).
- (25) M. Lacova, *Chem. Zvesti*, **23**, 450 (1969).
- (26a) J. I. Kacens et G. I. Vanags, *Izv. Akad. Nauk. SSSR Ser. Khim.*, 357 (1963); (b) *idem.*, *Latv. PSR Zinat. Akad. Vestis, Kim. Ser.*, 189 (1964).
- (27) I. Kumano, M. Mihatake, M. Suzuki et S. Ebashi, *Brevet japonais: Japan* 74 02,322.
- (28) S. P. Dutta, A. K. Acharya et U. P. Basu, *J. Indian Chem. Soc.*, **43**, 549 (1966).
- (29) A. Resplandy et P. Leroux, *Bull. Soc. Chim. France*, 4947 (1968).
- (30) J. Von Huber, A. Eibner et R. Gaebele, *Chem. Ber.*, **36**, 2924 (1903).
- (31) A. N. Kost, M. A. Yurovskaya, M. A. Nguyen Mink Thao et A. L. Kotov, *Vestn. Mosk. Univ. Khim.*, **15**, 323 (1974); *Chem. Abstr.*, **81**, 120366t (1974).
- (32) J. Amiel, J. Ploquin, L. Sparfel, G. Le Baut et R. Floc'h *Bull. Soc. Chim. France*, 2154 (1974).
- (33) G. Tchena, T. Rotberg et V. Oshkaya, *Izv. Akad. Nauk Latv. SSR, Ser. Khim.*, **3**, 329 (1969).
- (34) V. P. Oshkaya, *Latv. PSR Zinat. Akad. Vestis Kim Ser.*, **6**, 730 (1971).
- (35) J. Kanetti et I. Yuchnovski, *Tetrahedron*, **26**, 4397 (1970).
- (36) J. F. Bertran, L. Ballester, L. Dobrimalova, N. Sanchez et R. Arrieta, *Spectrochim. Acta*, **24 A**, 1765 (1968).
- (37) T. R. Simpson, J. Cymerman Craig et W. D. Kumler, *J. Pharm. Sci.*, **56**, 708 (1967).
- (38) G. V. Boyd, A. W. Ellis et M. D. Haras, *J. Chem. Soc.*, 800 (1970).
- (39) I. W. Apsimon, W. G. Craig, P. V. Demarco, D. W. Mathieson, L. Saunders et W. B. Whalley, *Chem. Commun.*, 754 (1964) et *Tetrahedron*, **26**, 119 (1970).
- (40) Ce travail a été réalisé avec la collaboration technique de M. C. Claire que nous remercions ici vivement.

#### English Summary.

The condensation of methylated *N*-heterocycles and especially monomethyl- and polymethylpyridines on phthalic anhydrides leads to 2-aryl-1,3-indanédiones. The 3-alkylenylphthalides formed in an intermediary state have been isolated. The influence of solvents and temperature on the velocity and yield of formation of 2-(2- and 4-pyridyl)-1,3-indanédiones has been studied. The ir and nmr spectra confirm that these compounds exist under a  $\beta$ -diketoenamine form resonating with a betaine form.