

Synthèses de la benzo[*b*][1,4]diazocino[7,6-*f*]indole, de pyrrolo[*f*]phtalazines et réactions de cycloadditions

Jack Duflos et Guy Quéguiner*

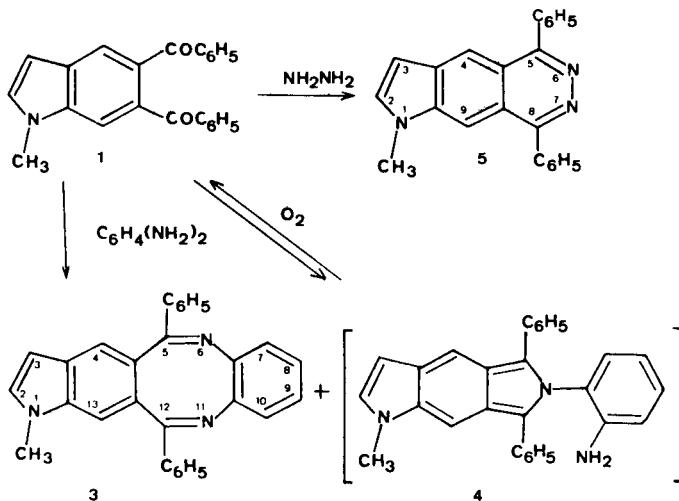
Laboratoire de Chimie Organique Hétérocyclique, Institut National Supérieur de Chimie Industrielle de Rouen et Faculté des Sciences et des Techniques, 76130 Mont-Saint-Aignan, France
Reçu le 4 avril 1983

A partir du méthyl-1 dibenzoyl-5,6 1*H* indole nous avons obtenu deux nouveaux systèmes hétérocycliques les benzo[*b*][1,4]diazocino[7,6-*f*]indole et pyrrolo[2,3-*f*]phtalazine. Avec le méthyl-2 dibenzoyl-5,6 2*H* isoindole, nous avons synthétisé la pyrrolo[3,4-*f*]phtalazine et étudié sur cette dernière des réactions de cycloadditions avec des diénophiles pauvres en électrons.

J. Heterocyclic Chem., **21**, 49 (1984).

A partir du méthyl-1 dibenzoyl-5,6 1*H* indole nous avons obtenu deux nouveaux systèmes hétérocycliques les benzo[*b*][1,4]diazocino[7,6-*f*]indole et pyrrolo[2,3-*f*]indole et pyrrolo[2,3-*f*]phtalazine. Avec le méthyl-2 dibenzoyl-5,6 2*H* isoindole, nous avons synthétisé la pyrrolo[3,4-*f*]phtalazine et étudié sur cette dernière des réactions de cycloadditions avec des diénophiles pauvres en électrons.

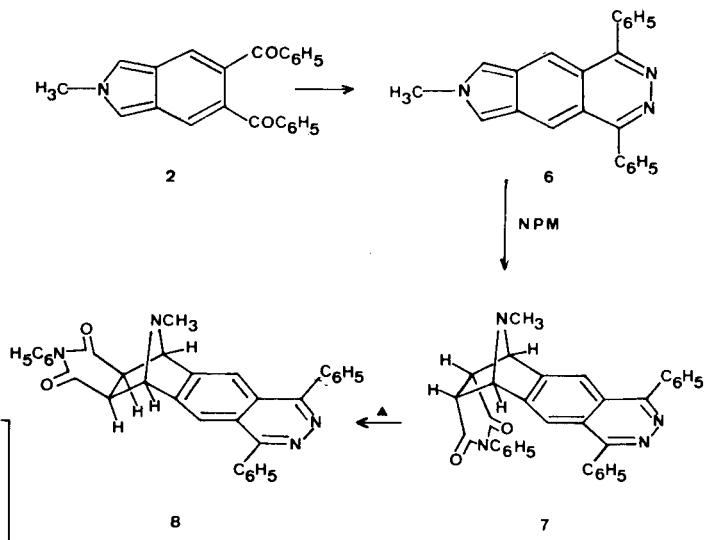
L'action des diformyl-2,3 et 3,4 *N*-méthyl pyrroles sur le dibenzoyl éthane conduit respectivement au méthyl-1 dibenzoyl-5,6 1*H* indole (**1**) [1] et au méthyl-2 dibenzoyl-5,6 2*H* isoindole (**2**). A partir de ces composés fonctionnalisés en positions 5 et 6 nous avons tenté d'annéler à l'hétérocycle de base des cycles à 6 et 8 chaînons.



Parmi les cycles à 8 chaînons, les diazocines-1,4 sont représentées exclusivement par des systèmes orthocondensés avec des cycles benzéniques ou naphtaléniques [2]. La méthode générale de synthèse utilise la condensation directe d'une dicétone aromatique avec une diamine aromatique. Toutefois avec l'orthodibenzoyl benzène, selon les modalités opératoires une réaction concurrente peut survenir et conduire à la formation d'un cycle à 5 chaînons **4**. Avec le dérivé orthodibenzoylé **1** l'action de l'orthophénylénediamine a permis d'isoler un seul com-

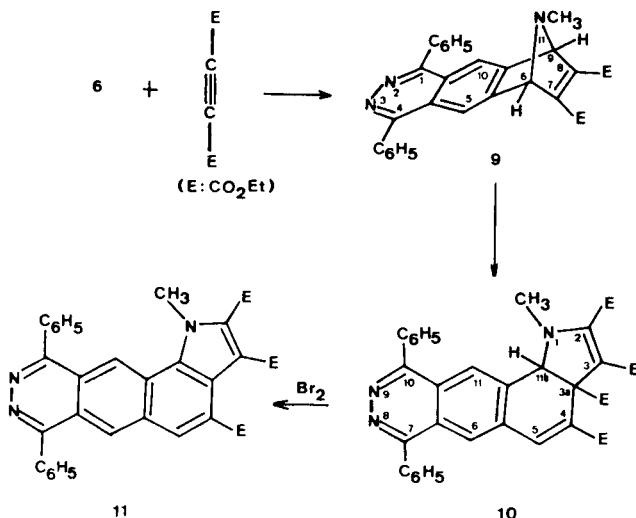
posé: la nouvelle diazocine **3**. La formation de l'hétérocycle concurrent **4** comportant un cycle à 5 chaînons est possible mais à l'état de traces. En effet, le milieu réactionnel présente une fluorescence caractéristique de ces structures [1] [3]. De plus l'action de l'oxygène de l'air ou d'un diénophile comme le *N*-phényl maléimide provoque immédiatement l'extinction de cette fluorescence bien que l'adduit correspondant n'ait pu être isolé.

L'action de l'hydrazine sur **1** conduit à la pyrrolo[2,3-*f*]phtalazine (**5**) dont le squelette est inconnu.



Nous avons soumis le composé **2** à l'action de l'orthophénylène diamine pour différentes températures comprises entre 80° et 200°. A basse température, on n'observe aucune réaction, l'utilisation de températures plus élevées ne conduit qu'à des dégradations. L'action de l'hydrazine conduit à un système hétérocyclique polydiénique: la pyrrolo[3,4-*f*]phtalazine (**6**). Ce composé présente une forte fluorescence orangée et est stable à l'état solide à l'obscurité. Cet hétérocycle n'avait été décrit jusqu'alors que sous la forme d'un dérivé triméthylé sur le noyau pyrrolique [4]. Ce dernier n'a pas été étudié bien qu'il présente une remarquable réactivité diénique. L'action du *N*-phényl

maléimide à température ordinaire conduit à la forme *endo* 7. Par chauffage dans le xylène, la transformation en forme *exo* 8 plus stable est totale. Ces deux structures sont identifiées sans ambiguïté par l'étude des spectres de rmn ^1H . Sur le spectre de l'adduit *endo* on note la présence de deux protons aromatiques fortement déplacés vers les champs forts (δ : 6,0-6,2 ppm). Ceux-ci appartenant au groupement *N*-phényle se situent dans le cône de blindage du cycle phthalazinique. D'autre part, pour la forme *exo*, les protons du cycle ponté ne sont pas couplés [5].



Par action de l'acétylène dicarboxylate d'éthyle (A D C E) sur **6** à température ordinaire on obtient quantitativement l'adduit 1:1 **9**.

L'isolement de cet adduit montre que le cycle phthalazinique stabilise l'aza-7 norbornadiène contrairement au cycle benzénique [6]; rappelons que le cycle pyridinique présentait le même effet [5]. Dans la série benzénique il faut toutefois remarquer que les adduits 1:1 ont pu être isolés, ceci en raison d'interactions stériques entre le substituant de l'azote et les groupements voisins de cette fonction amine [6]. L'action d'un excès d'A D C E sur **6** conduit à la formation de l'adduit 1:2 **10**. Celui-ci soumis à l'action oxydante du brome permet d'obtenir un nouveau squelette hétérocyclique: l'indolo[7,6-f]phtalazine (**11**). Cet hétérocycle présente une particularité, la présence d'un proton benzénique fortement déblindé (δ : 9,3 ppm). L'importance de l'effet Overhauser (28%) entre le groupe *N*-méthyle irradié et le proton H-11 observé montre l'existence d'une très forte compression stérique à ce niveau. Ceci est confirmé par le modèle moléculaire.

PARTIE EXPERIMENTALE

Les points de fusion ont été déterminés sur un banc de Kofler et ne sont pas corrigés. Les spectres ir ont été enregistrés sur un spectrophotomètre Beckman IR 4250 après compression dans le bromure de potassium. Les spectres de rmn ^1H ont été enregistrés sur un appareil Varian

A60. Les valeurs de δ sont exprimées en ppm, le tétraméthylsilane étant pris comme référence interne. Les micronanalyses ont été réalisées sur un appareil Technicon.

Méthyl-2 dibenzoyl-5,6 2*H*-indole (**2**).

On porte 2 heures à la température de reflux du solvant 0,3 g (2,2 mmoles) de méthyl-1 diformyl-3,4 1*H*-pyrrole [7], 0,53 g (2,2 mmoles) de dibenzoyl-1,2 éthane 2 ml d'une solution éthanolique de potasse 2 *M* et 15 ml d'éthanol anhydre. Après refroidissement, la solution laisse déposer 0,4 g (54%) de composé **2**. Ce dérivé peut être recristallisé dans l'éthanol, $F = 181^\circ$; ir: 1640-1660 cm^{-1} ($\text{C}=\text{O}$); rmn (deutériochloroforme): δ 3,98 (s, NCH_3 , 3H), 7,18 (s, H-1 et H-3, 2H), 7,2-7,9 (massif, 12H).

Anal. Calculé pour $\text{C}_{23}\text{H}_{17}\text{NO}_2$: C, 81,40; H, 5,05; N, 4,13. Trouvé: C, 81,49; H, 5,10; N, 4,05.

Méthyl-1 diphenyl-5,12 1*H*-benzo[*b*]1,4-diazocino[7,6-*f*]indole (**3**).

On mélange intimement 0,34 g (1 mmole) de **1**, 0,32 g (3 mmoles) d'orthophénylène diamine et 0,03 g d'acide paratoluène sulfonique. On chauffe le mélange vers $100-105^\circ$ pendant 2 heures. Le résidu est chromatographié sur alumine neutre. Après élution au chlorure de méthylène, on isole 0,205 g (50%) de composé **3**. Ce composé peut être purifié par sublimation sous vide (1 mm de Hg) à 260° , $F = 298-299^\circ$; rmn (deutériochloroforme): δ 3,59 (s, NCH_3 , 3H), 6,39 (dd, H-3, 1H, $J_{2,3} = 3$ Hz, 6,8-7,1 (massif, 6H), 7,15-7,45 (massif, 7H), 7,65-7,95 (massif, 4H).

Anal. Calculé pour $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{N}_3$: C, 84,65; H, 5,14; N, 10,21. Trouvé: C, 84,81; H, 5,20; N, 10,13.

Méthyl-1 diphenyl-5,8 1*H*-pyrrolo[2,3-*f*]phthalazine (**5**).

On porte à la température de reflux du solvant durant 90 minutes un mélange constitué de 0,34 g (1 mmole) de **1**, 0,25 g d'une solution méthanolique d'hydrazine 1/1 et 20 ml d'éthanol absolu. Après refroidissement on recueille 0,31 g (92%) de composé **5**, $F = 267^\circ$; rmn (deutériochloroforme): δ 3,80 (s, NCH_3 , 3H), 6,70 (m, H-3, 1H), 7,41 (d, H-2, 1H, $J_{2,3} = 3,5$ Hz), 7,5-8,05 (massif, 11H), 8,38 (s, H-4, 1H).

Anal. Calculé pour $\text{C}_{23}\text{H}_{17}\text{N}_3$: C, 82,36; H, 5,11; N, 12,53. Trouvé: C, 82,12; H, 5,24; N, 12,37.

Méthyl-7 diphenyl-1,4 7*H*-pyrrolo[3,4-*f*]phtalazine (**6**).

On porte à reflux un mélange constitué de 1,695 g (5 mmoles) de composé **2** 3,5 ml d'hydrazine hydratée (98%) et 40 ml d'éthanol pendant 2 heures, sous atmosphère d'azote. Après refroidissement on recueille 1,4 g (84%) de composé **6** sous forme de cristaux rouges, $F = 238^\circ$; rmn (deutériochloroforme): δ 4,08 (s, NCH_3 , 3H), 8,28 (s, H-5 et H-9, 2H), 7,35-8,0 (massif, 12H).

Anal. Calculé pour $\text{C}_{23}\text{H}_{17}\text{N}_3$: C, 82,36; H, 5,11; N, 12,53. Trouvé: C, 82,54; H, 5,17; N, 12,66.

Composés d'addition du *N*-phénylmaléimide avec **6**.

Adduit ENDO 7.

Une solution de *N*-phénylmaléimide (0,087 g, 0,5 mmole) dans 10 ml d'éther sulfurique est additionnée à température ordinaire à une solution de 0,167 g (0,5 mmole) de **6** dans 5 ml de chlorure de méthylène sous atmosphère d'azote. Le mélange est agité jusqu'à disparition de la coloration rouge. Un précipité blanc jusqu'à disparition de la coloration rouge. Un précipité blanc apparaît. Après filtration et séchage, on obtient 0,21 g (83%) d'adduit ENDO 7, $F = 245-250^\circ$ déc; ir: 1720-1780 cm^{-1} ($\text{C}=\text{O}$); rmn (deutériochloroforme): δ 2,17 (s, NCH_3 , 3H), 3,97 (m, α du carbonyle, 2H), 4,75 (m, α du NCH_3 , 2H), 6,0-6,25 (m, aromatiques, 2H), 8,05 (s, phtalazine, 2H), 6,95-7,95 (massif, 13H).

Anal. Calculé pour $\text{C}_{33}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_2$: C, 77,94; H, 4,76; N, 11,02. Trouvé: C, 77,87; H, 4,75; N, 10,67.

Adduit EXO 8. 1ère méthode:

On porte 1 heure à reflux un mélange constitué de **6** (0,167 g, 0,5 mmole) de *N*-phénylmaléimide (0,09 g, 0,52 mmole) dans 5 ml de xylène. Après évaporation du solvant le résidu est repris dans 10 ml d'éther sulfurique sous forte agitation. Après homogénéisation du précipité celui-ci

est filtré et séché. On obtient 0,164 g (65%) d'adduit EXO **8**, F = 205-210° déc; ir: 1715-1780 cm⁻¹ (C=O); rmn (deutériochloroforme): δ 2.02 (s, NCH₃, 3H), 2.99 (s, α du carbonyle, 2H), 4.66 (s, α du NCH₃, 2H), 7.3-7.9 (massif, 15H), 8.07 (s, phthalazine, 2H).

Anal. Calculé pour C₃₅H₂₄N₄O₂: C, 77.94; H, 4.76; N, 11.02. Trouvé: C, 77.79; H, 4.61; N, 10.71.

2ème méthode:

On peut obtenir directement l'adduit EXO **8** en portant au reflux du xylène pendant 1 heure l'adduit ENDO **7**. La méthode de purification est identique à celle utilisée pour la 1ère méthode.

Diéthoxycarbonyl-7,8 diphényl-1,4 imino-6,9 méthyl-11 benzo[g]phthalazine (**9**).

On agite à température ordinaire pendant 1 heure, un mélange constitué de **6** (0,167 g, 0,5 mmole) et d'acétylène dicarboxylate d'éthyle (0,085 g, 0,5 mmole) dans 2 ml de chloroforme. La réaction est quantitative, on obtient après évaporation du solvant 0,25 g d'adduit 1/1 **9** sous forme solide. Quels que soient les modes de purification ce composé n'a pu être obtenu analytiquement pur; rmn (deutériochloroforme): δ 1.26 (t, 2 × CH₂CH₃, 6H, J = 7 Hz), 2.30 (s, NCH₃, 3H), 4.22 (q, 2 × CH₂CH₃, 4H), 4.98 (s, H-6 et H-9, 2H), 7.4-7.9 (massif, 10H), 7.97 (s, H-5 et H-10, 2H).

On agite à température ordinaire pendant 1 heure, un mélange constitué de **6** (0,167 g, 0,5 mmole) et d'acétylène dicarboxylate d'éthyle (0,085 g, 0,5 mmole) dans 2 ml de chloroforme. La réaction est quantitative, on obtient après évaporation du solvant 0,25 g d'adduit 1/1 **9** sous forme solide. Quels que soient les modes de purification ce composé n'a pu être obtenu analytiquement pur; rmn (deutériochloroforme): δ 1.26 (t, 2 × CH₂CH₃, 6H, J = 7 Hz), 2.30 (s, NCH₃, 3H), 4.22 (q, 2 × CH₂CH₃, 4H), 4.98 (s, H-6 et H-9, 2H), 7.4-7.9 (massif, 10H), 7.97 (s, H-5 et H-10, 2H).

Dihydro-3a,11b diphényl-7,10 méthyl-1 tétraéthoxycarbonyl-2,3,3a,4 1H-indolo[7,6-g]phthalazine (**10**).

1ère méthode:

On porte 3 heures à reflux un mélange constitué de **6** (0,167 g, 0,5 mmole) et d'acétylène dicarboxylate d'éthyle (0,34 g, 2 mmoles) dans 20 ml de xylène. Après évaporation du solvant, le résidu est chromatographié sur colonne d'alumine. Après élution à l'éther de pétrole (45-60°), puis avec le mélange éther de pétrole, éther sulfurique 50/50 on recueille 0,20 g (59%) d'adduit 1/2 **10**. Un échantillon analytiquement pur peut être obtenu par CLHP (silice 30 μm; éluant chloroforme avec 0,75 % d'éthanol), F = à partir de 105°; ir: 1725-1735 cm⁻¹ (C=O); rmn (deutériochloroforme): δ 1.1-1.6 (m, 4 × CH₂CH₃, 12H), 2.50 (s, NCH₃, 3H), 3.9-4.6 (m, 4 × CH₂CH₃, 8H), 4.95 (s, H-11b, 1H), 7.45-8.15 (massif, 13H).

Anal. Calculé pour C₃₉H₃₇N₃O₆: C, 69.32; H, 5.52; N, 6.22. Trouvé: C, 69.14; H, 5.43; N, 6.08.

2ème méthode:

On obtient un résultat identique au précédent si on porte à reflux pendant 3 heures un mélange constitué de **9** (0,252 g, 0,5 mmole) et d'acétylène dicarboxylate d'éthyle (0,255 g, 1,5 mmoles) dans 20 ml de xylène. Diphényl-7,10 méthyl-1 triéthoxycarbonyl-2,3,4 1H-indolo[7,6-g]phthalazine (**11**).

On agite à 0° pendant 30 minutes un mélange constitué de **10** (0,135 g, 0,2 mmole, produit brut obtenu précédemment après chromatographie sur alumine) de brome (0,16 g, 1 mmole) dans 3 ml d'éthanol absolu. Après évaporation à sec, le résidu est chromatographié sur silice (30 μm; éluant chloroforme avec 5% de méthanol). On obtient 0,05 g (42%) de composé **11**. Ce dérivé peut être recristallisé dans l'éthanol ou l'éther sulfurique, F = 214-215°; ir: 1730 cm⁻¹ (C=O); rmn (deutériochloroforme): δ 1.2-1.6 (m, 3 × CH₂CH₃, 9H), 4.2-4.65 (m, 3 × CH₂CH₃, 6H), 4.36 (s, NCH₃, 3H), 7.4-8.1 (massif, 10H), 8.26 (s, H-5, 1H), 8.80 (s, H-6, 1H), 9.34 (s, H-11, 1H).

Anal. Calculé pour C₃₆H₃₁N₃O₆: C, 71.87; H, 5.19; N, 6.98. Trouvé: C, 71.68; H, 5.25; N, 6.83.

BIBLIOGRAPHIE ET NOTES

- [1] J. Duflos, G. Quéguiner et P. Pastour, *J. Chem. Res.*, (S), 39 (1978).
 - [2a] N. L. Allinger et G. A. Youngdale, *J. Org. Chem.*, **24**, 306 (1959);
 - [b] H. D. Perlmutter, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1202 (1968);
 - [c] D. Ollié et G. Solladié, *Synthesis*, 246 (1975);
 - [d] D. Ollié, J. M. Ruxer, A. Solladié-Cavallo et G. Solladié, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 276 (1976);
 - [e] J. M. Ruxer et G. Solladié, *J. Chem. Res.*, (S), 408 (1978).
 - [3] G. Dupas, J. Duflos et G. Quéguiner, *J. Heterocyclic Chem.*, **17**, 93 (1980).
 - [4] R. Kreher et G. Vogt, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **9**, 955 (1970).
 - [5] J. Duflos et G. Quéguiner, *J. Org. Chem.*, **46**, 1195 (1981).
 - [6] L. J. Kricka et J. M. Vernon, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, 904 (1972).
 - [7] J. Duflos, D. Letouzé, G. Quéguiner et P. Pastour, *Tetrahedron Letters*, 3453 (1973).
- English Summary.
- From 1-methyl-5,6-dibenzoyl-1H-indole two new ring systems, mainly a benzo[b][1,4]diazocino[7,6-f]indole and a pyrrolo[2,3-f]phthalazine are obtained. From 2-methyl-5,6-dibenzoyl-2H-isoindole a pyrrolo[3,4-f]phthalazine is obtained and the cycloaddition reactions with electron deficient dienophiles have been investigated.