

NOUVELLE VOIE DE SYNTHESE D'ARYLPYRAZOLO -[4,3-c]-QUINOLEINES
VIA LA CYCLOADDITION DIPOLAIRE -1,3

Boujemâa Daou et Mohamed Soufiaoui*

Laboratoire de cycloaddition Dipolaire
Faculté des Sciences, Université Mohamed V
Av. Ibn Batouta - Rabat-Maroc

(Received in Belgium 1 March 1989)

Résumé - La régiospécificité de l'action des diarylnitrilimines sur les hétérocycles tels que le benzofuranne et le N-méthylindole a été démontrée par voie spectroscopique et chimique. Avec les N-alkylindoles portant une fonction alkoxy carbonyle en position 2 du noyau indolique la régiospécificité inverse est observée comparativement à celle établie pour le N-méthylindole et le N-éthylindole. En voulant démontrer par voie chimique cette régiospécificité, nous avons synthétisé de nouveaux arylpyrazolo-[4,3-c]-quinoléines. Ces derniers ont été préparés d'une manière univoque en utilisant la condensation de Friedländer.

Abstract - The regiospecificity of the diarylnitrilimines (D.A.N.I) action on the heterocycles such as the benzofuranne and N-methylindole has been demonstrated spectroscopically and chemically. With the N-alkylindoles having an alkoxy carbonyle function in the position 2 of the indole nucleus the inverse regiospecificity is observed comparatively to the one established for the N-methylindole and N-ethylindole. To establish that regiospecificity chemically, we synthetised furthers arylpyrazolo-[4,3-c]-quinolines by using the Friedländer condensation.

L'importance des réactions de cycloaddition dipolaire-1,3 n'est plus à démontrer depuis que Huisgen^{(1),(2)} et d'autres auteurs^{(3),(4),(5)} en ont établi les principes expérimentaux et théoriques. Dans ce sens et en vue d'apporter une contribution à ce concept général, nous avons étudié la réaction de quelques diarylnitrilimines (D.A.N.I) sur des alkoxy carbonyl-2 N-alkylindoles.

L'action des D.A.N.I sur les dipolarophiles aromatiques comportant un hétéroatome obéit à une régiospécificité qui dépend apparemment de la nature de l'hétéroatome (schéma 1).

Pour $X=0$ les auteurs⁽⁶⁾ ont démontré une régiospécificité répondant à la structure A. Pour $X=N$ -alkyle nous avons^{(7),(8)} établi avec d'autres auteurs⁽⁹⁾ une régiospécificité donnant un cycloadduit de structure B. Par contre avec $X=S$ ⁽¹⁰⁾ le mélange A+B a été obtenu. Signalons que la nature des substituants R^2 (donneurs ou attracteurs d'électrons) n'affecte pas la régiospécificité de la réaction quelle que soit la nature de X ⁽¹⁰⁾; alors que les substituants R^1 attracteurs d'électrons tels que le CN ou NO_2 entraînent une régiosélectivité avec CN, voire une régiospécificité inverse avec NO_2 . Ce phénomène a été relevé pour $X=0$ et $X=N$ -Me⁽¹⁰⁾.

L'action de N-phenyl, C-acétylnitrilimine sur l'éthoxy carbonyl-2 N-méthylindole⁽¹¹⁾ la conduit à un seul régioisomère I. Ce dernier sous l'action de l'acide se transpose quantitativement en phenylhydrazone⁽¹¹⁾ II. (schéma 2).

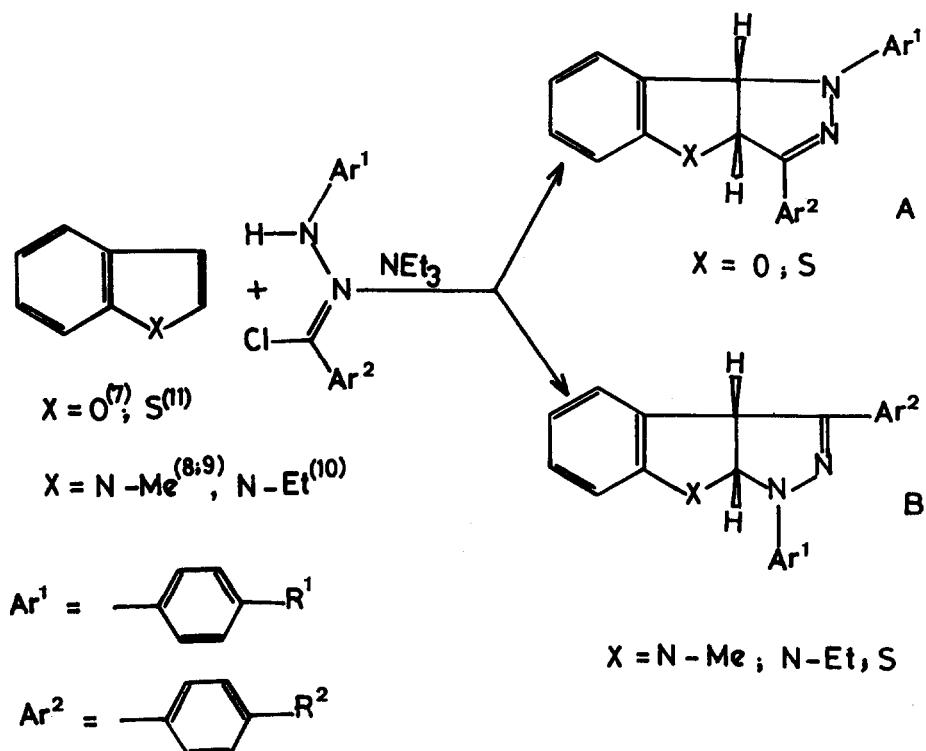


Schéma 1

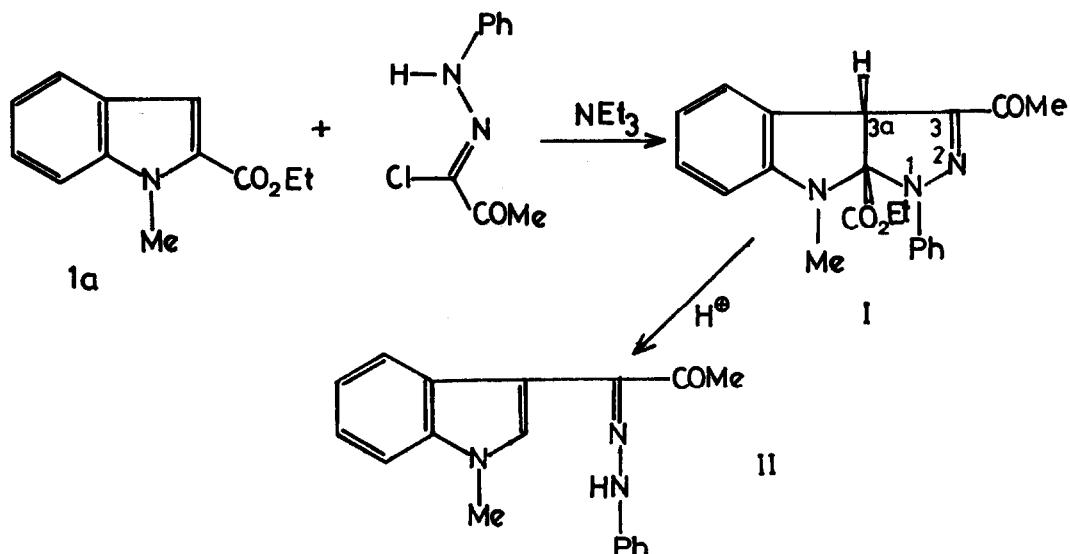
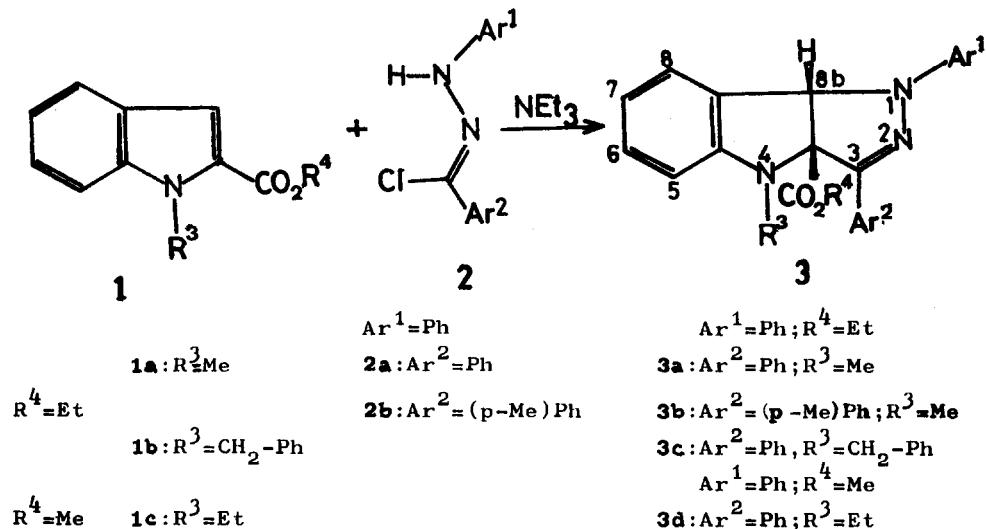


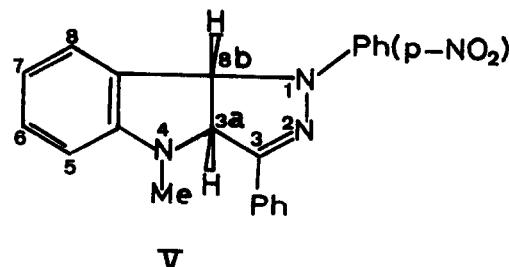
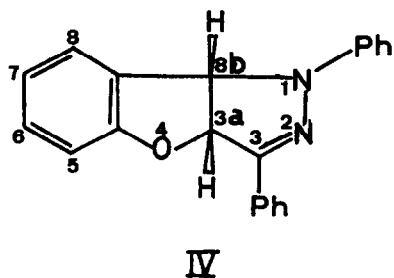
Schéma 2

La condensation des D.A.N.I 2a et 2b sur les dérivés indoliques 1a, 1b et 1c (schéma 3), faite dans le benzène à reflux pendant 24 heures, a donné les cycloadduits 3a, 3b, 3c et 3d, sous formes de cristaux fluorescents ($\lambda = 366$ nm). Après séparation des produits 3 une étude chromatographique de la solution restante (voir partie expérimentale) montre la présence à côté du cycloadduit, des produits d'ouverture 4 et 5 (dont les structures seront déterminées dans la suite) ainsi que le dipolarophile et le produit de dimérisation du dipôle-1,3. La structure des cycloadduits isolés est établie par voie spectroscopique (RMN¹H) et chimique.



Schema 3

En effet la RMN¹H (Tableau 1) des cycloadduits 3 donne en particulier un singulet vers 5,60 ppm attribuable au proton H_{8b}. Ce déplacement chimique est à rapprocher de ceux des protons H_{8b} des cycloadduits IV et V, alors que pour les composés I et III le proton H_{3a} apparaît vers 5,25 ppm⁽¹⁰⁾, ⁽¹¹⁾.



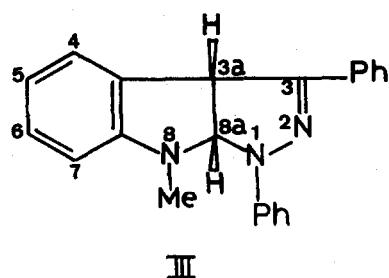
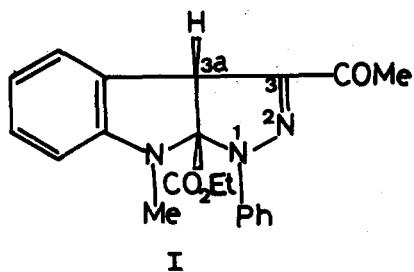
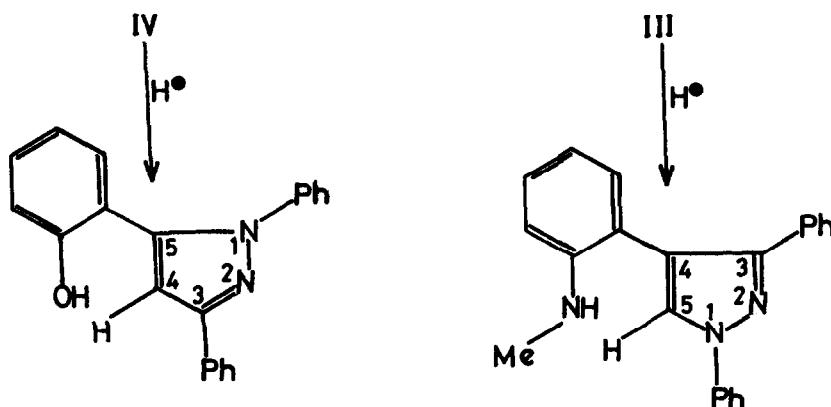


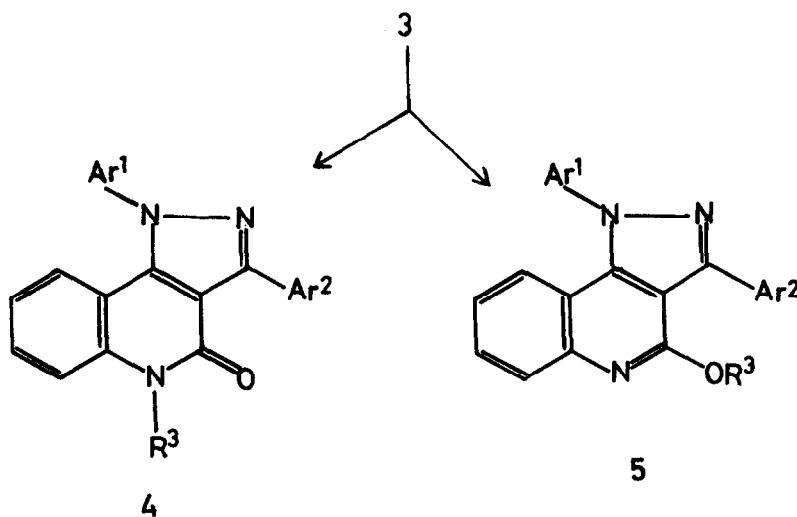
Tableau 1 : données spectroscopiques (IR et RMN¹H) des cycloadduits 3

R ¹	R ²	R ³	R ⁴	<u>3</u>	IR cm ⁻¹ ν (C=O) ν (C=N)	RMN ¹ H (CDCl ₃)		
						δ _{H_{8b}}	δ _{R³}	δ _{R⁴}
H	H	CH ₃	C ₂ H ₅	<u>3a</u>	1740			1,10(t,3H)
					1600	5,65(s)	3,00(s,3H)	4,20(q,2H) J=6,7Hz
					1735			1,10(t,3H)
H	CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅	<u>3b</u>	1600	5,60(s)	3,00(s,3H)	4,15(q,2H) J=6.7 Hz
					1740			1,10(t,3H)
H	H	H ₂ CPh	C ₂ H ₅	<u>3c</u>	1600	5,70(s)	4,80(s,2H)	4,20(q,2H) J = 6,7Hz
					1730		0,90(t,3H)	
H	H	C ₂ H ₅	CH ₃	<u>3d</u>	1600	5,70(s)	3,45(q,2H) J = 6,7 Hz	3,70(s,3H)

Sous l'action de l'acide ou de la chaleur le cycloadduit III donne un pyrazole tri-substitué en 1,3 et 4, avec un δ H₅ à 7,80 ppm⁽¹²⁾ alors que le cycloadduit IV, après ouverture donne un pyrazole trisubstitué en 1,3 et 5, avec δ H₄ à 6,80 ppm⁽¹³⁾. Par contre l'ouverture du cycloadduit I en milieu acide conduit à la phenylhydrazone⁽¹¹⁾ II.



Traité dans les mêmes conditions que I, III ou IV, les cycloadduits 3 donnent un mélange de deux structures pyrazoloquinoliniques : 4 et 5 et non pas des structures pyrazoliques.



Dans le cas de 3a ($R^3=CH_3$ et $Ar^1=Ar^2=Ph$) le spectre RMN¹H du mélange 4a + 5a (tableau 2) présente en particulier deux singulets, l'un à 3,70 ppm et l'autre à 4,30 ppm, que nous avons attribués respectivement aux groupements $N-CH_3$ (4a) et $O-CH_3$ (5a). D'après la courbe d'intégration de ces deux signaux la proportion de 4a est de 75% et celle de 5a est de 25%. Ces proportions varient selon la nature de R^3 (tableau 2).

Tableau 2 : données spectroscopiques (IR + RMN¹H) du mélange 4 + 5 (3 $\xrightarrow{H^+}$ 4 + 5)

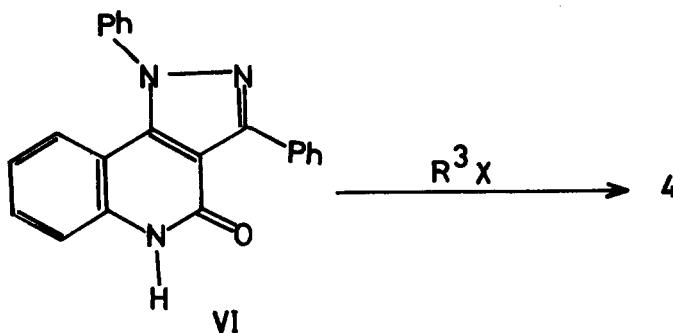
R ¹	R ²	R ³	$\frac{4}{5}$ IR cm ⁻¹ $\nu(C=O)$	RMN ¹ H		CDCl ₃ ^(a)		T.M.S ^(b)	
				δ_{N-R^3}	δ_{O-R^3}	% <u>4</u>	% <u>5</u>		
H	H	CH ₃	<u>4a</u> 1650	3,70(s)	-	75	-		
			<u>5a</u> -	-	4,30(s)	-	25		
H	CH ₃	CH ₃	<u>4b</u> 1640	3,70(s)	-	75	-		
			<u>5b</u> -	-	4,30(s)	-	25		
H	H	CH ₂ -Ph	<u>4c</u> 1650	5,60(s)	-	70	-		
			<u>5c</u> -	-	5,95(s)	-	30		
H	H	C ₂ H ₅	<u>4d</u> 1645	1,35(t,3H) 4,30(q,2H) J=6,7Hz	-	45	-		
			<u>5d</u> -	-	1,50(t,3H) 4,75(q,2H) J=6,7Hz	-	55		

(a) solvant

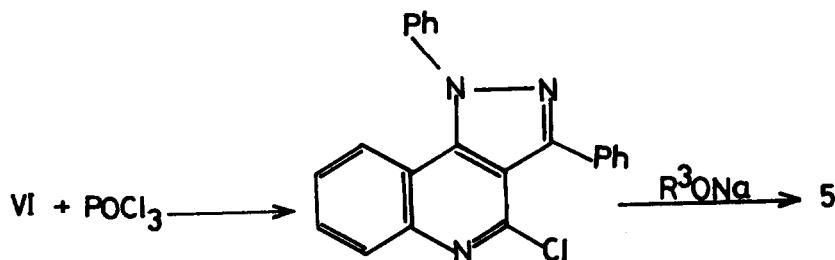
(b) référence interne.

Pour confirmer la structure des composés 4 et 5, nous avons synthétisé chacun de ces deux isomères en ayant recours à la condensation de Friedländer⁽¹⁴⁾.

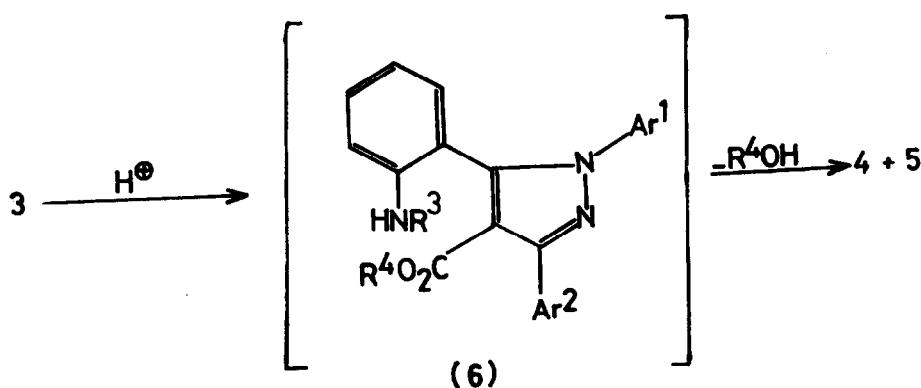
Cette condensation permet d'obtenir le produit VI à partir de l'orthoaminobenzaldehyde et la diphenyl-1,3 pyrazolonne-5⁽¹⁵⁾. L'alkylation du produit VI en catalyse par transfert de phase donne quantitativement les produits 4.



En traitant le composé VI par l'oxychlorure de phosphore puis par l'alcoolate de sodium⁽¹⁶⁾, nous avons synthétisé les composés 5.



La détermination des structures 4 et 5 par voie univoque confirme la régiospécificité de l'addition des D.A.N.I sur les N-alkylindoles portant un groupement ester en position 2. Les produits 4 synthétisés, chauffés à reflux dans l'acide acétique ne se transposent pas en produits 5. De même les composés 5 chauffés à ébullition dans le diméthylformamide pendant 48 heures ne se transposent pas en produits 4. Nous pensons donc que les cycloadduits 3 sous l'action de l'acide (ou de la chaleur) s'ouvrent en passant par l'intermédiaire pyrazolique (6) non isolable, qui se recycle pour donner les produits 4 et 5.



Nous pouvons conclure que l'action des D.A.N.I sur les alkoxy carbonyl-2 N-alkylindoles se fait d'une manière régiospécifique. Sous l'action de l'acide ou de la chaleur, les nouveaux cycloadduits se réarrangent en donnant un mélange des diaryl-3,5 pyrazolo-[4,3-c] -quinolones 4 et des alkoxy-2 diaryl-3,5 pyrazolo-[4,3-c] -quinoleines 5. Ces derniers produits dont les structures ont été démontrées par voie univoque se forment aussi au cours de la réaction de cycloaddition.

PARTIE EXPERIMENTALE

Les spectres R.M.N¹H sont enregistrés à l'aide d'un appareil EM 390 (90MHz). Les déplacements chimiques δ sont exprimés en ppm par rapport au TMS et les constantes de couplage J en Hertz. L'absorption infrarouge est étudiée au moyen d'un spectrophotomètre Perkin Elmer 577 ; les échantillons sont examinés en suspension dans KBr et les fréquences caractéristiques exprimées en cm^{-1} . L'enregistrement des spectres de masse est effectué à l'aide d'un appareil JOEL J.M.S.D 100 (Laboratoire de mesures physiques de U.S.T.L à Montpellier) à un potentiel d'ionisation de 75 eV à des températures voisines de 200°. Les points de fusion sont pris au moyen d'un appareil BUCHI 511. Les analyses élémentaires sont effectuées par le service central de Microanalyse du C.N.R.S.

Les chlorures d'hydrazonoyles sont préparés selon les données de la littérature⁽¹⁷⁾.

1. Synthèse des alkoxy carbonyl-2 N-alkylindoles : 1a, 1b, 1c

a) N-alkyl N-phenylhydrazones de pyruvate d'éthyle.

Dans un ballon de 100ml surmonté d'un réfrigérant, on mélange 0,11mole de pyruvate d'éthyle et 0,1 mole de N-alkyl N-phenylhydrazine^(18,19) puis on chauffe à reflux pendant une heure. L'huile obtenue est épaisse à l'éther puis la solution étherée est séchée sur sulfate de sodium. Après évaporation du solvant le résidu est distillé sous pression réduite.

Alkyle = - CH_3	Rdt 80%	$\text{Eb}_6 = 153 - 155^\circ$
= - C_2H_5	Rdt 80%	$\text{Eb}_6 = 156 - 158^\circ$
= - $\text{CH}_2\text{-Ph}$	Rdt 70%	$\text{Eb}_{12} = 192 - 195^\circ$

b) Obtention des acides correspondants.

0,06mole d'hydrazone obtenue est dissoute dans 50ml d'éthanol absolu, on ajoute une solution de 0,06 mole de potasse dans 60ml d'éthanol absolu, Le mélange est agité pendant cinq heures à température ambiante puis on évapore le solvant. Le solide obtenu est dissous dans l'eau puis acidifié par une solution de HCl diluée. On épouse au chloroforme et on séche sur sulfate de sodium ; après évaporation du solvant un solide est obtenu.

Alkyle	= - CH_3	Rdt 70 %	$F = 75^\circ$
	= - C_2H_5	Rdt 60 %	$F = 35^\circ$
	= - $\text{CH}_2\text{-Ph}$	Rdt 65 %	$F = 40^\circ$

c) Synthèse des carboxy-2 N-alkylindoles⁽²⁰⁾

Sous agitation magnétique on porte à reflux pendant 30 minutes, 10g d'acide (préparé selon b)) dans 100ml d'une solution de HCl à 12%, un solide se forme. Après refroidissement, on filtre et recristallise dans l'éthanol.

= -CH ₃	Rdt	45 %	F = 205°
Alkyle = -C ₂ H ₅	Rdt	50 %	F = 173°
= -CH ₂ -Ph	Rdt	50 %	F = 193°

d) Synthèse des dipolarophiles

L'acide obtenu est dissous dans 80ml d'alcool (éthanol ou méthanol), puis on ajoute quelques gouttes de H₂SO₄ concentré et on porte à reflux pendant 24 heures. Après évaporation de l'alcool, le résidu obtenu est lavé par l'eau puis on épouse au chloroforme, on séche sur sulfate de sodium et évapore le solvant ; un produit est obtenu qu'on purifie sur colonne (alumine neutre et comme éluant : cyclohexane-acétate d'éthyle (90-10)).

1a⁽²⁰⁾ F=62° Rdt 70% ; 1b⁽¹⁹⁾ F = 60° Rdt 75% ; 1c: Eb₁₂=124° Rdt 80%

Analyse C₁₂H₁₃NO₂ Calc : %C, 70,94 : H,6.40 ; N,6.90 ; Tr : C,70,72 ; H,6.35 ; N,6.99.

2. Synthèse des produits 3

Dans un ballon de 100ml surmonté d'un réfrigérant et d'un tube à CaCl₂, on dissout 0,005mole de chlorure d'hydrazoneyle dans 30ml de benzène anhydre puis on ajoute 0,006mole de dipolarophile et 3ml de triéthylamine anhydre. On porte le mélange à reflux pendant 24 heures puis on filtre le chlorure de triéthylammonium et on élimine le benzène et l'excès de triéthylamine sous pression réduite. L'huile rouge dense obtenue est reprise par 20ml d'un mélange ; ethanol-diméthylformamide (4/1) ; puis abandonnée au réfrigérateur pendant 24 heures. Le solide qui cristallise est filtré puis lavé avec l'éthanol froid.

3a F = 180° Rdt 29%. Analyse C₂₅H₂₃N₃O₂ Calc. %C, 75.56, H,5.79 ; N,10.57.

trv : C,75.60 ; H,5.60 ; N,10.60. 3b F = 190° Rdt 25% . 3c F = 133° Rdt 25% Analyse

C₃₁H₂₇N₃O₂ Calc. %C,78.65 ; H,5.71 ; N,8.88. trv: C,78.50 ; H,5.50 ; N,8.80. 3d F=145°

Rdt 24% Analyse C₂₅H₂₃N₃O₂. calc : %C, 75.56 ; H,5.79 ; N,10.57. trv. C,75.45 ; H,5.75;N,10.50

Après la cristallisation des produits 3, la solution restante est chromatographiée sur couche mince (support : alumine neutre ; éluant : un mélange de cyclohexane-acétate d'éthyle (90/10)). Cette étude chromatographique a montré la présence des produits de départ: dipolarophile et chlorure d'hydrazoneyle ; du cycloadduit 3, des produits de réarrangement 4 et 5 et du produit de dimérisation des D.A.N.I. Ce qui explique le faible rendement (24 à 29%) en cycloadduit 3 cristallisé. La réaction de cycloaddition faite à température ambiante, après une durée d'un mois donne le cycloadduit 3 avec un rendement de 10% après cristallisation; en plus du produit de dimerisation de D.A.N.I et le dipolarophile

3. Obtention du mélange 4 + 5

a) hydrolyse acide des produits 3

Dans un ballon de 100ml, on porte à reflux pendant 30 minutes un mélange de 0,001mole de 3 et 20ml d'acide acétique (ou 20ml d'éthanol et 4ml de HCl 6N). Ensuite la solution est versée dans 250ml d'eau, un précipité se dépose ; on filtre et recristallise dans l'éthanol (Le même résultat est obtenu lorsqu'on dissout le produit 3 dans le chloroforme et on ajoute quelques gouttes d'acide trifluoroacétique à température ambiante).

b) action de la chaleur sur 3

Dans un ballon de 100ml, 0,001mole du cycloadduit 3 et 30ml de glycol sont chauffés à reflux pendant 3 heures. Après refroidissement la solution est versée dans 250ml d'eau, le mélange des produits 4 et 5 cristallise, on filtre et recristallise dans l'éthanol.

4a+5a F = 186-188° Rdt 85%. m/z : 351(M⁺) ; 4b+5b: F=190-192° Rdt 85% m/z: 366(M⁺)

4c+5d:F = 168-171° Rdt 85% m/z : 323(M⁺)

Toutes nos tentatives de séparation du mélange par chromatographie ont échoués

4. Synthèse des produits 4 et 5a) Préparation du produit V⁽¹⁶⁾.

Dans un erlenmeyer de 100ml, 0,001mole de l'o-aminobenzaldehyde et 0,001mole de diphenyl-1,3 pyrazolone-5 sont chauffés à 150°C. Une fois le dégagement gazeux terminé, on ajoute de l'éthanol au mélange réactionnel et on chauffe à ébullition pendant un quart d'heure. Le solide jaune insoluble est filtré puis lavé par l'éthanol. F=280°. Ce composé obtenu est chauffé à ébullition dans le nitrobenzène pendant une heure. Après refroidissement on ajoute de l'ether éthylique et le composé V cristallise.

F= 324°, Rdt 70%.

b) Préparation des produits 4

Dans un erlenmeyer de 100ml et sous agitation magnétique, on dissout 0,01mole de V dans le chloroforme, on ajoute 0,015mole d'agent alkylant (diméthylsulfate, bromure d'éthyle ou de benzyle), 0,0005mole de bromure de tetrabutylammonium et 5ml d'une solution de NaOH à 50%. On agite à température ambiante pendant 20 heures puis on décante la phase organique et on lave avec une solution diluée de HCl puis par l'eau jusqu'à neutralisation. On sèche sur sulfate de sodium, évapore le solvant et recristallise dans l'éthanol.

4a F=192° Rdt 95% Analyse C₂₃H₁₇N₃O. Calc. %C, 78,63 ; H,4.84 ; N , 11.96. trv. C,78,50 ; H,4.70; N,12.10. IR: 1650 (νC=O). RMN¹H. δ:3.70 (s,N-CH₃), 6,80-8,30

(Protons aromatiques).

4c F=200° Rdt 90%. Analyse C₂₉H₂₁N₃O calc.%C, 81.49; H,4.91; N,9.83. trv. C,81.30 ; H,4.70 ; N, 10,05. IR:1650 (νC=O). RMN¹H. δ:5,60 (s,CH₂) , 6,80-8,50

(protons aromatiques).

4d F=176° Rdt 95% Analyse ; C₂₄H₁₉N₃O.Cal. %C, 78.90 ; H,5.21 ; N,11.51 ; trv. C,78.75 ; H, 5.10 N,11.40.

IR 1645 (νC=O). RMN¹H. δ : 1,35 (t, CH₃, J=6,7), 4,30(q,CH₂, J=6,7), 6,50-8,25
(Protons aromatiques).

c) préparation des produits 5

On porte à léger reflux pendant 4 heures, 0,005mole du composé V dans 15ml de POCl₃. Après concentration de la solution, on laisse refroidir à température ambiante puis on reprend par de la glace pilée ; un solide se dépose que l'on recristallise dans l'éthanol.

F=192° Rdt 65%. Ensuite 0,012 mole de ce dernier produit est maintenu à reflux pendant 5 h. dans une solution de RONa (R=CH₃,C₂H₅ ; 0,3g de sodium dans 15ml d'alcool), puis on laisse

refroidir et évaporer le solvant ; le solide obtenu est lavé par l'eau puis recristallisé dans l'éthanol. Pour R = $\text{CH}_2\text{-Ph}$ la durée du chauffage est d'une heure.

5a : F = 186° Rdt 85% Analyse $\text{C}_{23}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}$. Calc. %C, 78.63 ; H, 4.84 ; N, 11.96.

trv. C, 78.45 ; H, 4.72 ; N, 12.07. RMN ^1H . δ : 4,30 (s, 0- CH_3) ; 6,80-8,30 (protons aromatiques).

5c : F = 188° Rdt 85% Analyse $\text{C}_{29}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}$. Calc. %C, 81.49 ; H, 4.91 ; N, 9.83 ;

trv. C, 81.32 ; H, 4.73 ; N, 9.92. RMN ^1H . δ : 5,95 (s, 0- CH_2 -) ; 6,80-8,50 (protons aromatiques).

5d. F = 168° Rdt 85% Analyse $\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}$. Calc. %C, 78.90 ; H, 5.21 ; N, 11.51.

trv. C, 78.68 ; H, 5.17 ; N, 11.60. RMN ^1H . δ : 1,50 (t, 3H, J = 6,70) ; 4,75 (q, 2H, J=6,70) ; 6,50-8,25 (protons aromatiques).

BIBLIOGRAPHIE

- 1- R.Huisgen, Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 1963, 2 565.
- 2- R.Huisgen, J.Org. Chem. 1968, 33, 2291 et 1976, 41, 403.
- 3- I.Fleming, "Frontier Orbitals and Organic Chemical Réaction". Wiley, New York, 1976.
- 4- K.N.Houk, J.Sims, C.R.Watts et J.Luskus, J.Am. Chem. Soc., 1973, 95, 7301.
- 5- A.Padwa, "1,3 dipolar cycloaddition chemistry" vol. 1 et 2, Jhon Wiley and Sons, New York, 1984.
- 6- LE QUOC Khanh et B.Laude, C.R.Acad. Sci, 1973 276, 109.
- 7- B.Daou, Thèse 3^{ème} Cycle, Fac. Sc. Rabat, Maroc, 1982
- 8- M.Soufiaoui, B.Laude, J.Arriau, J.Heterocyclic, Chem., 1977, 14, 1183.
- 9- M.Ruccia, C.Aversa, N.Vivona et F.Piozzi, Gazz. Chim. Ital., 1969, 99 (n°6) 588.
- 10- M.Soufiaoui, Thèse de Doc. ès.Sc. Physiques. Franche comté , Besançon, France 1978.
- 11- M.Ruccia, N.Vivona, G.Cusmano, M.L.Marino et F.Piozzi, Tétrahedron, 1973, 29, 3159.
- 12- J.ELguero, R.Jacquier et J.L.Imbach, J. Chim. Phys., 1965, 62, 643.
- 13- C.L.Habraken, H.J.Munster et J.C.P.Westgeest, Rec. Trav. Chim. Pays-Bas, 1967, 86, 56.
- 14- A.Musierowski, S.Niementowski et Z.Tomasik, Roczniki, Chem., 1928, 8, 325.
- 15- D.Tomasik, P.Tomasik et R.A.Abramovitch J.Heterocyclic, Chem., 1983, 20, 1539
- 16- K.Koji, H.Nogashima, Y.Ohta, K.Tobashi, et H.Oda, J.Heterocyclic, Chem. 1984, 21, 1249
- 17- H.Von Pechmann, L.Seeberger, Ber. 1894 27, 2121.
- 18- L.P.Fieser et J.T.Walker, Org. Synth. Vol. II 1943, p. 418 et 460.
- 19- A.J.Namis, E.Cortes, O.Collera, F.Walls, Bol. Inst. Quin. Univ. Nac. Auton. Mex. 1966, 18, 64; Chem. Abstr. 1967, 67, 73028h.
- 20- J.Johnson, R.B.Hasbeouck, J.D Dutcher et W.F.Bruce, J.Am. Chem. Soc., 1945, 67, 423.