

# Synthèse de nouveaux dérivés du 1-hydroxyindole et du pyrazole

Khalid Attar<sup>a</sup>, Hadietou Camara<sup>a</sup>, Mohammed Benchidmi<sup>a\*</sup>, El Mokhtar Essassi<sup>a</sup>,  
Bernard Garrigues<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Laboratoire de chimie organique hétérocyclique, faculté des sciences, université Mohammed-V, av. Ibn-Battouta, Rabat, Maroc

<sup>b</sup> Laboratoire d'hétérochimie fondamentale et appliquée, université Paul-Sabatier, 118, route de Narbonne, 31062 Toulouse cedex, France

Reçu le 20 mai 2001 ; accepté le 28 août 2002

**Abstract – Synthesis of new derivatives of 1-hydroxyindole and pyrazole.** New 1-hydroxyindole derivatives have been synthesised by alkylation, acylation reactions and by condensation with acetylacetone and dehydroacetic acid. Action of hydrazines on 3-acetyl-1-hydroxy-indole leads to new pyrazole derivatives. *To cite this article:* K. Attar et al., C. R. Chimie 5 (2002) 551–557 © 2002 Académie des sciences / Éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS

3-acetyl-1-hydroxy-indole / alkylation / acylation / condensation / pyrazole

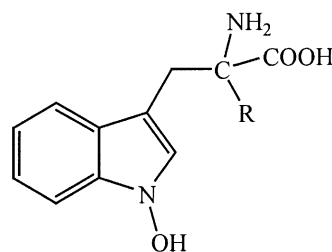
**Résumé –** De nouveaux dérivés du 1-hydroxyindole ont été préparés en utilisant des réactions d'alkylation, d'acylation ainsi que des réactions de condensation avec l'acétylacétone et l'acide déhydroacétique. L'action des hydrazines sur le 1-hydroxyindole **1** a permis d'isoler de nouveaux pyrazoles différemment substitués. *Pour citer cet article :* K. Attar et al., C. R. Chimie 5 (2002) 551–557 © 2002 Académie des sciences / Éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS

3-acétyl-1-hydroxy-indole / alkylation / acylation / condensation / pyrazole

## 1. Introduction

Il a été montré récemment que les 1-hydroxy-tryptophanes **I** jouent un rôle très important dans le système nerveux central, comme intermédiaires de biosynthèse de divers alcaloïdes et acides aminés [1], bien qu'aucun 1-hydroxyindole n'ait été jusqu'à présent isolé en tant que substance naturelle. Cette caractéristique est due vraisemblablement à la présence du groupement hydroxyle en position 1, qui rend la molécule instable.

La synthèse et la réactivité des dérivés du 1-hydroxyindole ont été particulièrement enrichies par les travaux des équipes de R.M. Acheson [2] et de M. Somei [3]. Leurs résultats permettent de mieux comprendre la chimie de cette classe de composés.



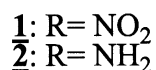
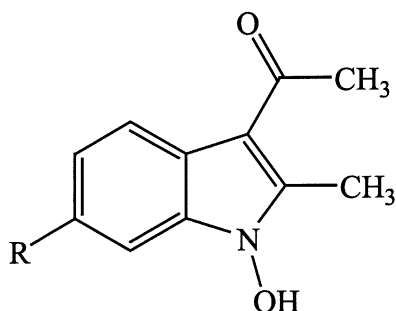
**I**

Pour notre part, après avoir synthétisé de nouveaux précurseurs d'alcaloïdes, le 3-acétyl-1-hydroxy-2-méthyl-6-nitroindole **1** et le 3-acétyl-6-amino-1-hydroxy-2-méthylindole **2** [4], nous étudions leur stabilité et leurs réactivités vis-à-vis des agents alkylants,

\* Correspondance et tirés à part.

Adresse e-mail : B-Chidmi@fsr.ac.ma (M. Benchidmi).

des réactifs électrophiles carbonylés et des hydrazines. Nous avons envisagé de mettre en jeu les groupes hydroxyle, amino, acétyl et le carbone en position 2.



## 2. Résultats et discussion

### 2.1. Réactivité des composés **1**, **2** avec les dérivés halogénés

Très peu de travaux sur l'alkylation du 1-hydroxyindole ont été décrits dans la littérature. Les auteurs ont pu isoler, selon les conditions utilisées, des dérivés O-alkylés [5, 6], O- et C<sub>3</sub>-alkylés [7], O-alkylés, en plus de l'indole. Ce dernier est dû à la perte du groupement hydroxyle lors de la réaction [8]. Pour notre part, nous avons examiné la réaction d'alkylation dans les conditions de la catalyse par transfert de phase solide-liquide des dérivés **1**, **2** avec divers dérivés halogénés. Ainsi, l'iodométhane, le bromoéthane, le bromure de propargyle, les chlorures d'allyle et de benzyle ont été employés. Le carbonate de potassium est utilisé comme base inorganique dans

le tétrahydrofurane anhydre et le bromure de tétra-*n*-butylammonium (BTBA) comme catalyseur.

Ainsi, nous avons constaté que, quel que soit l'halogénure d'alkyle utilisé, l'alkylation du 3-acétyl-1-hydroxy-6-nitroindole **1** conduit, après 24 h sous agitation, à la température ambiante, aux composés O-alkylés avec un bon rendement (54–76%) (Fig. 1).

Cependant, dans les mêmes conditions, l'alkylation du 3-acétyl-6-amino-1-hydroxy-2-méthylindole **2** ne nous a pas permis d'isoler de produits identifiables. Cette différence de réactivité avait déjà été soulignée par Somei et al. [3], qui ont montré que les nitrohydroxy-indoles sont plus stables que leurs homologues aminés.

Les structures des composés isolés ont été établies sur la base des données spectrales RMN <sup>1</sup>H, RMN <sup>13</sup>C et infrarouge.

Les spectres de RMN <sup>1</sup>H des composés **3a–e**, enregistrés dans le CDCl<sub>3</sub>, présentent, outre les signaux correspondant aux protons des deux groupes méthyles et les protons aromatiques de l'hydroxyindole, des signaux relatifs aux protons des groupes O-alkyles. Les différents déplacements chimiques sont rapportés dans le Tableau 1. Les spectres de RMN <sup>13</sup>C des composés **3a–e**, enregistrés dans le CDCl<sub>3</sub>, mettent en évidence la O-alkylation, sans ambiguïté, puisque le carbone directement lié à l'oxygène résonne vers les champs faibles (Tableau 2).

### 2.2. Réactivité du composé **2** avec les électrophiles carbonylés

Dans des travaux précédents, nous avons étudié la condensation des aminobenzimidazoles, aminoindazoles et aminoindoles avec l'acétylacétone et les dérivés de la  $\gamma$ -pyrone. Nous avons pu préparer différents systèmes hétérocycliques, dérivés de la quinoxaline,

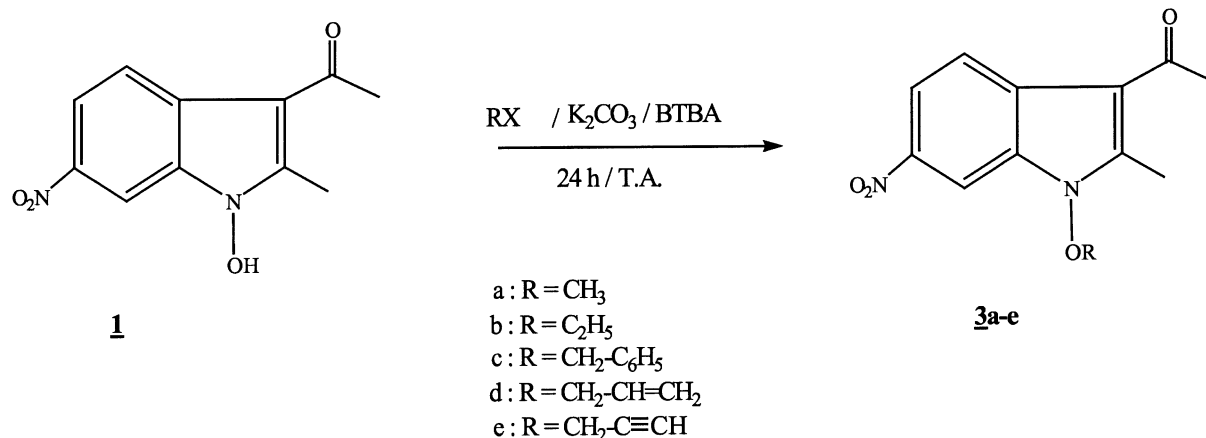


Fig. 1. Alkylation du 3-acétyl-1-hydroxy-6-nitroindole **1**, conduisant, après 24 h sous agitation, à la température ambiante, aux composés O-alkylés.

Tableau 1. Spectres de RMN <sup>1</sup>H des composés **3a–e**.

| Produits  | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub>                   | CH <sub>2</sub> O                 | CH vinylique      | CH <sub>2</sub> vinylique | CH≡                               | CH arom  |
|-----------|-----------------|-----------------|-----------------------------------|-----------------------------------|-------------------|---------------------------|-----------------------------------|--|
| <b>3a</b> | 2,62 (s, 3H)    | 2,81 (s, 3H)    | 4,18 (s, 3H)                      | —                                 | —                 | —                         | —                                 | 8,1– 8,34 (m, 3H)  |
| <b>3b</b> | 2,61 (s, 3H)    | 2,78 (s, 3H)    | 1,51 (t, 3H)<br><i>J</i> = 7,0 Hz | 4,32 (q, 2H)<br><i>J</i> = 7,0 Hz | —                 | —                         | —                                 | 8,06 (dd, <i>J</i> = 8,9 Hz,<br><i>J</i> = 2,0 Hz, 1H) ;<br>8,12 (d, <i>J</i> = 8,9 Hz, 1H) ;<br>8,25 (d, <i>J</i> = 2,0 Hz, 1H) |
| <b>3c</b> | 2,58 (s, 3H)    | 2,61 (s, 3H)    | —                                 | 5,25 (s, 2H)                      | —                 | —                         | —                                 | 7–8,5 (m, 8H)  |
| <b>3d</b> | 2,64 (s, 3H)    | 2,81 (s, 3H)    | —                                 | 4,75–4,76 (m, 2H)                 | 6,06–6,22 (m, 1H) | 5,39–5,47 (m, 2H)         | —                                 | 8,1 (dd, <i>J</i> = 8,9 Hz,<br><i>J</i> = 2,0 Hz, 1H) ; 8,15 (d,<br><i>J</i> = 8,9 Hz, 1H) ; 8,32 (d,<br><i>J</i> = 2,0 Hz, 1H)  |
| <b>3e</b> | 2,58 (s, 3H)    | 2,81 (s, 3H)    | —                                 | 5,22 (d, 2H)<br><i>J</i> = 2,4 Hz | —                 | —                         | 3,91 (t, 1H)<br><i>J</i> = 2,4 Hz | 8,06 (dd, <i>J</i> = 8,9 Hz,<br><i>J</i> = 2,2 Hz, 1H) ; 8,26 (d,<br><i>J</i> = 8,9 Hz, 1H) ; 8,44 (d,<br><i>J</i> = 2,2 Hz, 1H) |

Tableau 2. Spectres RMN <sup>13</sup>C des composés **3a–e**.

| Produits  | CH <sub>3</sub> – | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | CH <sub>2</sub> O | CH vinylique | CH <sub>2</sub> vinylique | CH≡  | CH arom                                  | Cq   |
|-----------|-------------------|-----------------|-----------------|-------------------|--------------|---------------------------|------|--|--|
| <b>3a</b> | 11,7              | 31,4            | 66,4            | —                 | —            | —                         | —    | 105 ; 117,9 ; 121,3                      | 110,8 ; 127 ; 130,0 ; 143,5 ;<br>145,3 ; 193,5           |
| <b>3b</b> | 11,9              | 31,3            | 13,7            | 75,2              | —            | —                         | —    | 105,1 ; 117,7 ; 121,14                   | 110,8 ; 126,9 ; 130,5 ;<br>143,3 ; 145,7 ; 193,4         |
| <b>3c</b> | 11,9              | 31,4            | —               | 81,2              | —            | —                         | —    | 105,4 ; 117,8 ; 121,2 ;<br>129,1 ; 130,2 | 110,8 ; 126,9 ; 130,6 ;<br>132,8 ; 143,3 ; 145,5 ; 193,4 |
| <b>3d</b> | 12,2              | 31,4            | —               | 79,9              | 123,7        | 129,7                     | —    | 105,4 ; 117,8 ; 121,2                    | 110,9 ; 126,9 ; 130,7 ;<br>143,4 ; 145,9 ; 193,4         |
| <b>3e</b> | 12                | 31,0            | —               | 66,7              | —            | —                         | 82,3 | 105,6 ; 117,4 ; 121,1                    | 110,2 ; 126,4 ; 130,3 ;<br>142,6 ; 146,5 ; 192,9         |

de la benzodiazépine et de la pyridone [9–12]. Aussi nous est-il paru intéressant d'examiner la réactivité de **2** avec l'anhydride acétique, le chlorure de benzoyle, l'acétylacétone et l'acide déhydroacétique (Fig. 2).

Il nous a été possible d'isoler quantitativement les composés d'acylation **4**, de benzoylation **5** et de condensation **6**, **8**. Cependant, en aucun cas, nous n'avons pu obtenir la quinoline **7** ou la pyridone **9** normalement attendues.

Les structures de ces composés ont été établies sans aucune ambiguïté, sur la base de leurs données spectrales RMN <sup>1</sup>H, RMN <sup>13</sup>C, infrarouge et masse. En effet, on note en particulier, dans les spectres infrarouge des composés **4**, **6** et **8**, enregistrés dans le bromure de potassium, la présence de la bande de vibration  $\nu_{OH}$  vers 3400 cm<sup>-1</sup> et dans celui du composé **5** la bande de vibration  $\nu_{C=O}$  à 1767 cm<sup>-1</sup>. La présence du groupement hydroxyle est également confirmée dans les spectres de masse par l'existence du pic de base à M-16. Ce dernier résultat est une caractéristique de la série des 1-hydroxyindoles [3]. La structure énaminique du composé **6** est mise en évidence par la présence, dans son spectre de RMN <sup>1</sup>H, d'un signal à 5,3 ppm, indiquant un proton.

Quant à la structure du composé **8**, les spectres de RMN <sup>1</sup>H et de RMN <sup>13</sup>C attestent la présence des cycles pyranique et indolique par simple comparaison avec les spectres des réactifs de départ.

### 2.3. Actions des hydrazines sur les composés **1** et **2**

Nous avons également examiné l'action des hydrazines sur les composés **1** et **2**, susceptibles de se comporter comme des cétones  $\alpha,\beta$  éthyléniques dans des réactions de type Michael. Il est à noter que le caractère électrophile de la position 2 est accru par la présence des groupes hydroxyle sur le sommet 1 [13] et acétyle sur le sommet 3 qui influent par leurs effets -I et -M. Cependant, nous avons constaté que seul le chauffage du composé **1** en présence d'hydrazines dans le *n*-butanol conduit aux produits de structure pyrazolique attendus **10a–10c** (Fig. 3).

Les structures des produits **10a–10c** ont été établies sur la base des données spectrales RMN <sup>1</sup>H, RMN <sup>13</sup>C et infrarouge, corroborées par l'analyse cristallographique réalisée sur le produit **10b** (Fig. 4). Ce dernier cristallise dans le système triclinique ; les longueurs des liaisons et les angles correspondants au composé **10b** sont rassemblés dans le Tableau 3.

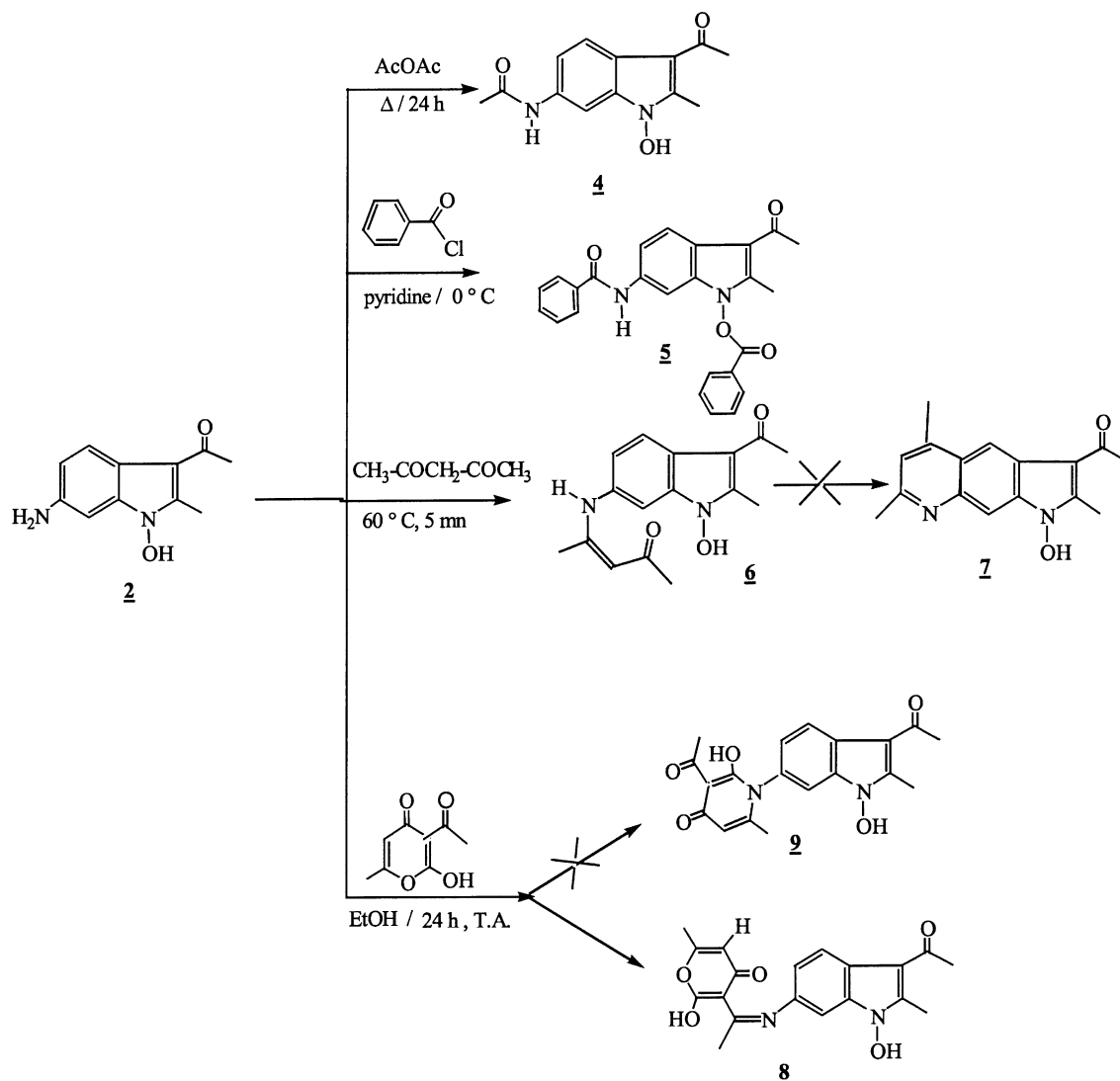


Fig. 2. Réaction de **2** avec l'anhydride acétique, le chlorure de benzoyle, l'acétylacétone et l'acide déhydroacétique.

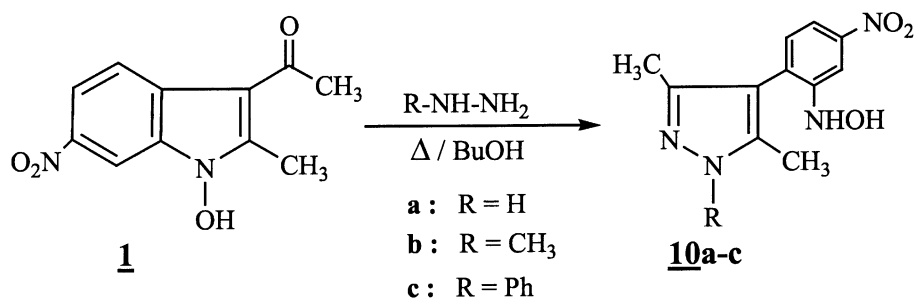
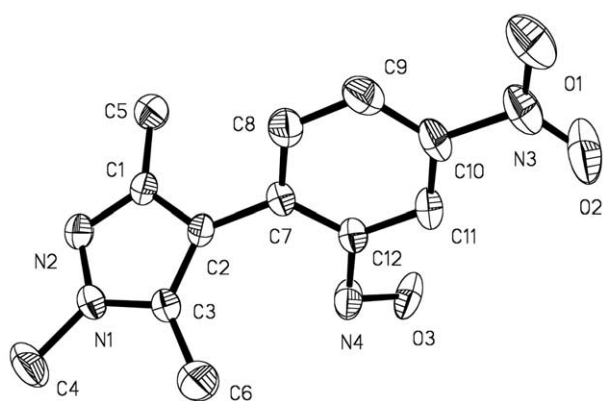


Fig. 3. Synthèse des produits de structure pyrazolique **10a–10c** à partir du composé **1**, en présence d'hydrazines dans le *n*-butanol.

La formation de ces composés **10a–10c** peut s'expliquer selon une réaction d'addition-1,4 de type Michael, mettant en jeu le groupe amino de l'hydrazine utilisée et le carbone en position 2 du 1-hydroxyindole, conduisant à l'intermédiaire [A]. Ce

dernier évolue ensuite vers un système tricyclique [B] instable, résultant de l'attaque nucléophile du carbone du groupe acétyle par le deuxième groupe amino hydrazinique. L'élimination d'une molécule d'eau, suivie d'une aromatisation induisant l'ouverture de la

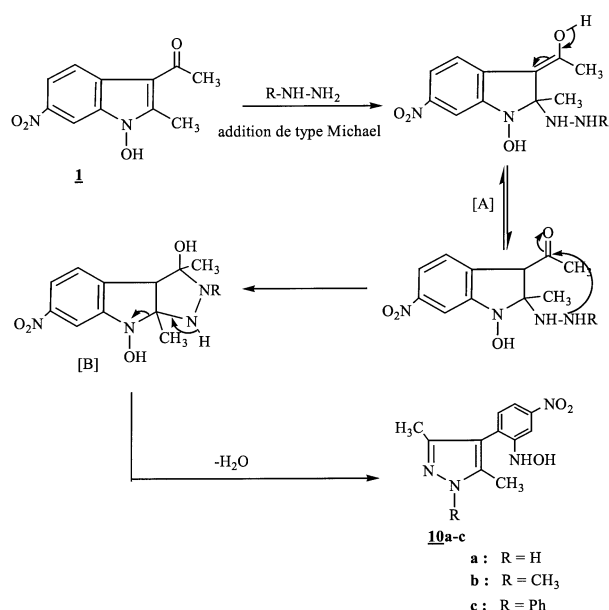
Fig. 4. Représentation Ortep du composé **10b**.Tableau 3. Principales longueurs de liaisons (Å°) et angles (°) du composé **10b**.

|                  |          |                   |          |
|------------------|----------|-------------------|----------|
| C(1)–N(2)        | 1.331(4) | C(1)–C(2)         | 1.405(4) |
| C(1)–C(5)        | 1.482(5) | C(2)–C(3)         | 1.390(4) |
| C(2)–C(7)        | 1.484(4) | C(3)–N(1)         | 1.356(4) |
| C(3)–C(6)        | 1.479(5) | C(4)–N(1)         | 1.459(4) |
| C(7)–C(8)        | 1.395(5) | C(7)–C(12)        | 1.404(4) |
| C(8)–C(9)        | 1.377(5) | C(9)–C(10)        | 1.377(5) |
| C(10)–C(11)      | 1.377(5) | C(10)–N(3)        | 1.473(4) |
| C(11)–C(12)      | 1.390(4) | C(12)–N(4)        | 1.409(4) |
| N(1)–N(2)        | 1.352(4) | N(3)–O(1)         | 1.223(4) |
| N(3)–O(2)        | 1.223(4) | N(4)–O(3)         | 1.444(4) |
|                  |          |                   |          |
| N(2)–C(1)–C(2)   | 110.7(3) | N(2)–C(1)–C(5)    | 121.2(3) |
| C(2)–C(1)–C(5)   | 128.0(3) | C(3)–C(2)–C(1)    | 105.4(3) |
| C(3)–C(2)–C(7)   | 126.7(3) | C(1)–C(2)–C(7)    | 127.6(3) |
| N(1)–C(3)–C(2)   | 106.0(3) | N(1)–C(3)–C(6)    | 123.1(3) |
| C(2)–C(3)–C(6)   | 130.9(3) | C(8)–C(7)–C(12)   | 118.3(3) |
| C(8)–C(7)–C(2)   | 119.5(3) | C(12)–C(7)–C(2)   | 122.2(3) |
| C(9)–C(8)–C(7)   | 122.1(3) | C(10)–C(9)–C(8)   | 117.8(3) |
| C(9)–C(10)–C(11) | 122.5(3) | C(9)–C(10)–N(3)   | 119.4(3) |
| C(11)–C(10)–N(3) | 118.1(3) | C(10)–C(11)–C(12) | 119.0(3) |
| C(11)–C(12)–C(7) | 120.0(3) | C(11)–C(12)–N(4)  | 120.2(3) |
| C(7)–C(12)–N(4)  | 119.6(3) | N(2)–N(1)–C(3)    | 112.2(3) |
| N(2)–N(1)–C(4)   | 120.0(3) | C(3)–N(1)–C(4)    | 127.8(3) |
| C(1)–N(2)–N(1)   | 105.7(2) | O(1)–N(3)–O(2)    | 123.7(3) |
| O(1)–N(3)–C(10)  | 117.7(3) | O(2)–N(3)–C(10)   | 118.6(3) |
| C(12)–N(4)–O(3)  | 111.4(3) |                   |          |

liaison N<sub>1</sub>–C<sub>2</sub> indolique, conduit aux systèmes pyrazoliques **10a–c** (Fig. 5).

Ce résultat est à rapprocher de celui rapporté par Alberti [14] lors de l'hydrazinolyse des 3-acétylindoles, car il a pu isoler des 4-(*o*-aminophényl) pyrazoles.

Ainsi, dans ce travail, nous avons préparé de nouveaux dérivés du 1-hydroxyindole, susceptibles de présenter des propriétés pharmacologiques intéressantes, et vérifié la stabilité relative du dérivé nitré par rapport à son homologue aminé lors des réactions d'alkylation et d'hydrazinolyse ; de même, nous avons montré que le 3-acétyl-1-hydroxyindole constitue un précurseur de choix de nouveaux dérivés pyrazoliques

Fig. 5. Obtention des systèmes pyrazoliques **10a–c** par élimination d'une molécule d'eau, suivie d'une aromatisation induisant l'ouverture de la liaison N<sub>1</sub>–C<sub>2</sub> indolique.

substitués en position 4 par des groupements *o*-hydroxylaminophényles, difficiles d'accès par d'autres voies de synthèse.

### 3. Partie expérimentale

#### 3.1. Généralités

Les points de fusion ne sont pas corrigés. Les spectres de RMN <sup>1</sup>H et <sup>13</sup>C ont été enregistrés sur un appareil Bruker AC 250 à 250 MHz. Les spectres de masse ont été effectués avec un appareil Varian MAT 311A par désorption de champs (DIC, NH<sub>3</sub>). Les spectres infrarouge ont été réalisés sur un spectromètre Perkin Elmer 1760x.

#### 3.2. Synthèse des 3-acétyl-2-méthyl-6-nitro-1-alkoxyindoles **3a–e**

##### 3.2.1. Mode opératoire général

On dissout 0,005 mol de composé **1** et 0,0052 mol d'halogénure d'alkyle (en léger excès) dans 50 ml de THF. On ajoute 0,005 mol de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> et 0,0005 mol de bromure de tétra-*n*-butylammonium (BTBA). Le mélange est maintenu sous agitation à température ambiante, pendant 24 h. On filtre et on concentre sous pression réduite. Le produit obtenu est recristallisé dans l'éthanol.

##### 3.2.2. 3-acétyl-1-méthoxy-2-méthyl-6-nitroindole **3a**

Rdt : 54% ; P.F. : 193 °C (EtOH) ; IR (KBr) : 1339 et 1502 cm<sup>-1</sup> (ν<sub>NO<sub>2</sub></sub>) ; 1658 cm<sup>-1</sup> (ν<sub>C=O</sub>).

**3.2.3. 3-acétyl-1-éthoxy-2-méthyl-6-nitroindole 3b**

Rdt : 60% ; P.F. : 152 °C (EtOH) ; IR (KBr) : 1341 et 1504  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{NO}_2}$ ) ; 1657  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{C=O}}$ ).

**3.2.4. 3-acétyl-1-benzyloxy-2-méthyl-6-nitroindole 3c**

Rdt : 70% ; P.F. : 153 °C (EtOH) ; IR (KBr) : 1340 et 1510  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{NO}_2}$ ) ; 1650  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{C=O}}$ ).

**3.2.5. 3-acétyl-1-allyloxy-2-méthyl-6-nitroindole 3d**

Rdt : 76% ; P.F. : 126 °C (EtOH) ; IR (KBr) : 1333 et 1508  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{NO}_2}$ ) ; 1648  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{C=O}}$ ).

Masse :  $[\text{M}+1]^+ = 275$ .

**3.2.6. 3-acétyl-2-méthyl-6-nitro-1-propargyloxyindole 3e**

Rdt : 70% ; P.F. : 177 °C (EtOH) ; IR (KBr) : 1343 et 1500  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{NO}_2}$ ) ; 1664  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{C=O}}$ ) ; 2118  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{C}\equiv\text{C}}$ ).

**3.3. Synthèse du 3-acétyl-1-hydroxy-2-méthyl-6-(acétylamino)indole 4**

Dans un ballon de 250 ml, on introduit 1 g (4,9 mmol) de **2** dans 50 ml d'anhydride acétique et on chauffe au reflux pendant 24 h. On évapore le solvant sous pression réduite. Le produit obtenu est recristallisé dans l'éthanol.

Rdt : 33% ; P.F. : 241 °C (EtOH) ; IR (KBr) : 1634  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{C=O}}$ ) ; 1712  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{NCO}}$ ) ; 3360  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{NH}}$ ) ; 3440  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{OH}}$ ) ; RMN<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm : 1,94 (s, 3H, CH<sub>3</sub>) ; 2,38 (s, 3H, CH<sub>3</sub>) ; 2,51 (s, 3H, CH<sub>3</sub>) ; 7,04 (dd,  $J=1,8$  Hz,  $J=8,6$  Hz, 1H) ; 7,81 (d,  $J=8,6$  Hz, 1H) ; 7,92 (d,  $J=1,8$ , 1H) ; 9,90 (s, 1H, NH) ; 11,5 (s, 1H, OH) ; RMN<sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm : 15,2 (CH<sub>3</sub>) ; 28,1 (CH<sub>3</sub>) ; 34,9 (CH<sub>3</sub>) ; 102,6 ; 118,1 et 124,3 (CH<sub>ar</sub>) ; 112,6 ; 121,8 ; 137,0 ; 138,5 et 144,8 (C<sub>ar</sub>) ; 172,1 et 196,4 (C=O).

**3.4. Synthèse du 3-acétyl-1-benzoyloxy-2-méthyl-6-(benzoylamino)indole 5**

Dans un ballon de 250 ml, on introduit 1 g (4,9 mmol) du composé **2** et 1,37 g (9,8 mmol) de chlorure de benzoyle dans 40 ml de pyridine à 0 °C. Le mélange est ensuite laissé sous agitation à la température ambiante pendant 24 h. Le précipité obtenu est essoré, puis recristallisé dans l'éthanol.

Rdt : 60% ; P.F. : 209 °C (EtOH) ; IR (KBr) : 1619  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{C=O}}$ ) ; 1666  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{NCO}}$ ) ; 1767  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{CO}}$  (ester)) ; RMN<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm : 2,59 (s, 3H, CH<sub>3</sub>) ; 2,63 (s, 3H, CH<sub>3</sub>) ; 7,48–8,31 (m, 13H, H<sub>ar</sub>) ; 10,35 (s, 1H, NH) ; RMN<sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm : 11,0 (CH<sub>3</sub>) ; 31(CH<sub>3</sub>) ; 99,1 ; 116,3 ; 118,2 ; 127,5 ; 128,2 ; 129,5 ; 130,2 et 131,4 ; 135,7 (CH<sub>ar</sub>) ; 110,4 ; 121,0 ; 124,5 ; 132,0 ; 134,7 ; 135,4 ; et 140,7 (C<sub>ar</sub>) ; 163,7 ; 165,4 et 193,2 (C=O). Masse :  $[\text{M}+1]^+ = 413$ .

**3.5. Synthèse du 4-N-(3-acétyl-1-hydroxy-2-méthylindole-6-yl)amino-pent-3-en-2-one 6**

Une solution de 0,5 g (2,45 mmol) du produit **2** dans 3 ml (0,029 mol) d'acétylacétone est chauffée à 60 °C pendant 5 min. Après refroidissement, le précipité obtenu est essoré, puis recristallisé dans l'éthanol.

Rdt : 70% ; P.F. : 228 °C (EtOH) ; IR (KBr) : 1593,6  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{C=O}}$ ) ; 1630,7  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{C=O}}$ ) ; 3446,8  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{OH}}$ ) ; RMN<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm : 2,01 (s, 3H, CH<sub>3</sub>) ; 2,03 (s, 3H, CH<sub>3</sub>) ; 2,52 (s, 3H, CH<sub>3</sub>) ; 2,85 (s, 3H, CH<sub>3</sub>) ; 5,26 (s, 1H, CH vinylique) ; 7,04 (dd,  $J=8,5$  Hz,  $J=2$  Hz, 1H) ; 7,25 (d,  $J=8,5$  Hz, 1H) ; 8,05 (d,  $J=2$  Hz, 1H) ; 11,8 (s, 1H, NH) ; 12,6 (s, 1H, OH) ; RMN<sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm : 12,1 (CH<sub>3</sub>) ; 20,2 (CH<sub>3</sub>) ; 29,7 (CH<sub>3</sub>) ; 31,7 (CH<sub>3</sub>) ; 98,0 ; 104,9 ; 120,1 et 122,1 (CH<sub>ar</sub> + C<sub>3</sub>) ; 109,6 ; 120,6 ; 133,9 ; 134,0 ; 142,7 et 161,2 (C<sub>ar</sub> + C<sub>4</sub>) ; 193,3 et 195,6 (C=O). Masse :  $[\text{M}]^+ = 286$ .

**3.6. Synthèse du 3-[(3-acétyl-1-hydroxy-2-méthylindole-6-yl)éthanimidoyl]-2-hydroxy-6-méthyl-4H-4-pyranone 8**

Une solution de 0,5 g (2,45 mmol) du composé **2** et de 0,41 g (2,45 mmol) d'acide déhydroacétique dans 40 ml d'éthanol est agitée à température ambiante pendant 24 h. Le précipité obtenu est essoré, puis recristallisé dans l'éthanol.

Rdt : 84% ; P.F. : 279 °C (EtOH) ; IR (KBr) : 1670  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{C=O}}$ ) ; 1700  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{NCO}}$ ) ; 3400  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{OH}}$ ) ; RMN<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm : 2,14 (s, 3H, CH<sub>3</sub>) ; 2,54 (s, 3H, CH<sub>3</sub>) ; 2,55 (s, 3H, CH<sub>3</sub>) ; 2,71 (s, 3H, CH<sub>3</sub>) ; 5,85 (d,  $J=0,7$  Hz, 1H) ; 7,15 (dd,  $J=8,6$  Hz,  $J=1,8$  Hz, 1H) ; 7,47 (d,  $J=1,8$  Hz, 1H) ; 8,16 (d,  $J=8,6$  Hz, 1H) ; 11,92 (s, 1H, OH) ; 15,74 (s, 1H, OH) ; RMN<sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm : 11,2 (CH<sub>3</sub>) ; 19,2 (CH<sub>3</sub>) ; 19,9 (CH<sub>3</sub>) ; 30,8 (CH<sub>3</sub>) ; 105,7 ; 106,6 ; 119,4 et 121,2 (CH<sub>ar</sub>) ; 96,4 ; 108,8 ; 121,4 ; 130,3 ; 132,7 ; 142,7 ; 163,1 et 175,0 (C<sub>ar</sub>) ; 183,8 et 192,5 (C=O).

**3.7. Synthèses de 10a, 10b et 10c****3.7.1. Synthèse du 3,5-diméthyl-4-(2-hydroxylamino-4-nitro-phényl)pyrazole 10a**

Dans un ballon de 250 ml contenant 60 ml de butanol, on place 0,0042 mol du produit **1** avec 0,016 mole d'hydrazine ; le mélange est porté à reflux pendant 1 h. Après évaporation du solvant sous pression réduite, le produit obtenu est lavé à l'éther éthylique.

Rdt : 42% ; P.F. : 192 °C (EtOH) ; IR (KBr) : 1346  $\text{cm}^{-1}$  et 1525  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{NO}_2}$ ) ; 3279  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{NH}}$ ) ; 3437  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{OH}}$ ) ; RMN<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm : 2,3 (s, 6H, 2CH<sub>3</sub>) ; 7,30–8,20 (m, 3H, H<sub>ar</sub>) ; 9,01 (s, 2H, NHOH). Masse :  $[\text{M}+1]^+ = 249$ .

### 3.7.2. Synthèse du 1,3,5-triméthyl-4-(2-hydroxylamino-4-nitro-phényl)pyrazole **10b**

Le mode opératoire est le même que pour le produit **10a**, avec 0,016 mol de méthylhydrazine ; le mélange est porté à reflux pendant 24 h.

Rdt : 23% ; P.F. : 189 °C (EtOH) ; IR (KBr) : 1339  $\text{cm}^{-1}$  et 1522  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{NO}_2}$ ) ; 1619  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{C}=\text{N}}$ ) ; 3319  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{NH}}$ ) ; 3416  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{OH}}$ ) ; RMN<sup>1</sup>H (DMSO- $\text{d}_6$ )  $\delta$  ppm : 1,97 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ) ; 2,04 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ) ; 3,68 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ) ; 7,05–7,95 (m, 3H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ) ; 8,81 (s, 2H, NHOH) ; RMN<sup>13</sup>C (DMSO- $\text{d}_6$ )  $\delta$  ppm : 10,1 ( $\text{CH}_3$ ) ; 12,1 ( $\text{CH}_3$ ) ; 35,7 ( $\text{CH}_3$ ) ; 106,3 ; 113,2 et 131,6 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ) ; 112,6 ; 125,2 ; 137,4 ; 143,9 ; 147,3 ; 150,8 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ).

### 3.7.3. Synthèse du 3,5-diméthyl-4-(2-hydroxylamino-4-nitro-phényl)-1-phénylpyrazole **10c**

Même mode opératoire que pour le produit **10b**, avec 0,016 mol de phénylhydrazine.

Rdt : 29% ; P.F. : 203 °C (EtOH) ; IR (KBr) : 1330  $\text{cm}^{-1}$  et 1501  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{NO}_2}$ ) ; 1599  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{C}=\text{N}}$ ) ; 3359  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{NH}}$ ) ; 3475  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{OH}}$ ) ; RMN<sup>1</sup>H (DMSO- $\text{d}_6$ )  $\delta$  ppm : 2,39 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ) ; 2,66 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ) ; 7,20–8,31 (m, 8H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ) ; 9,11 (s, 2H, NHOH) ; RMN<sup>13</sup>C (DMSO- $\text{d}_6$ )  $\delta$  ppm : 11,1 ( $\text{CH}_3$ ) ; 16,8 ( $\text{CH}_3$ ) ; 104,6 ; 112,4 ; 114,6 ; 118,3 ; 119,9 et 128,9 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ) ; 109,9 ; 125,3 ; 131,0 ; 138,7 ; 139,4 ; 141,3 et 146,3 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ).

**Remerciements.** Le présent travail a été réalisé dans le cadre du contrat PARS (Chimie 015) et du pôle de compétence Pharchim.

## Références

- [1] (a) L. Toll, B.D. Howard, *Biochemistry* 17 (1978) 2517 ; (b) G. Dryhurst, *Chem. Rev.* 90 (1990) 795 ; (c) F. Zhang, R.N. Goyal, C.L. Blank, G. Dryhurst, *J. Med. Chem.* 35 (1992) 82.
- [2] (a) R.M. Acheson, in : R.B. Mitra, N.R. Ayyanger, Y.N. Gogte, R.M. Acheson, N. Cromwell, *New Trends in Heterocyclic Chemistry*, Elsevier, New York, 1979 p. 1 ; (b) R.M. Acheson, *Advances in Heterocyclic Chemistry*, Vol. 51, Academic Press, Inc., New York, 1990, p. 105.
- [3] M. Somei, *Heterocycles* 50 (1999) 1157.
- [4] K. Attar, thèse, Rabat, 2001.
- [5] M. Somei, T. Kobayashi, *Heterocycles* 34 (1992) 1295.
- [6] V.I. Mukhanov, M.M. Kaganskii, A.A. Sorokin, S.G. Antonyan, G.V. Tanoanova, *Pharm. Chem. J.* 28 (1994) 446 ; *Khim. Farm. Zh. Ru* 28 (1994) 6.
- [7] M. Somei, T. Dawasaki, A. Kodawa, T. Nishida, K. Shimizu, *Heterocycles* 32 (1991) 221.
- [8] M. Somei, T. Shoda, *Heterocycles* 16 (1981) 1523.
- [9] M. Benchidmi, E.M. Essassi, *Tetrahedron Lett.* 29 (1988) 4291.
- [10] A. El Kihel, M. Benchidmi, E.M. Essassi, R. Danion-Bougot, *Synth. Commun.* 29 (1999) 2435.
- [11] M. El Ouar, N. Knouzi, A. El Kihel, E.M. Essassi, M. Benchidmi, J. Hamelin, R. Carrie, R. Danion-Bougot, *Synth. Commun.* 25 (1995) 1601.
- [12] E.M. Rakib, M. Benchidmi, E.M. Essassi, A. El Bouadili, M. Khouili, M. Dolors Pujol, *Heterocycles* 53 (2000) 2617.
- [13] F. Yamada, Y. Fukui, D. Shynmyo, M. Somei, *Heterocycles* 35 (1993) 99.
- [14] C. Alberti, *Gazz. Chim. Ital.* 87 (1957) 720.