

RÉARRANGEMENTS D'ACIDES DIHYDRO-1,4 PYRIDINES EN PYRROLES

J. F. BIELLMANN et H. J. CALLOT

Laboratoire associé au C.N.R.S., Institut de Chimie, Rue Blaise Pascal, 67-Strasbourg

(Received in France 3 April 1970; Received in the UK for publication 11 May 1970)

Résumé—Le réarrangement de l'acide diméthyl-2,6 dicarboéthoxy-3,5 dihydro-1,4 pyridine carboxylique-4 et dérivés en pyrroles est décrit. La structure de ces pyrroles est établie par synthèse. La structure de la pyrrolénine 14 est prouvée sur des bases spectroscopiques et chimiques. L'acide tétraméthyl-1,2,4,6 dicarboéthoxy-3,5 dihydro-1,4 pyridine carboxylique-4 2d est instable et se transforme spontanément à la température ordinaire en lactone 15d dont le chauffage conduit à une méthylène pyrroline 16. Ce produit 16 chauffé à 270°, est transformé en pyrrole 17. Pour ces transformations, on admet la suite de réactions: formation de la lactone, perte de CO₂ avec cyclisation pour donner un produit bicyclique (h) dont les différents modes d'ouverture conduiraient aux pyrroles, pyrroline, pyrrolénines et pyridines. Les pyrroles 12 et 17 proviendraient de la migration du groupe CH₂COOEt dans les méthylène pyrrolines, soit par réarrangement sigmatropique (1,3) soit par l'intermédiaire d'un diradical.

Abstract—The rearrangement of 2,6-dimethyl-3,5-dicarboethoxy-1,4-dihydropyridine-4-carboxylic acid to pyrroles is described. The structures of these pyrroles are established by synthesis. The structure of pyrrolenine 14 is elucidated on the basis of chemical and spectroscopic evidence. 1,2,4,6-3,5-tetramethyl-dicarboethoxy 1,4-dihydropyridine-4-carboxylic acid 2d is unstable and at ambient temperature spontaneously rearranges to lactone 15d; heating of the latter leads to a methylene pyrroline 16. On heating to 270° 16 is converted to pyrrole 17. These transformations are explained by lactone formation followed by loss of CO₂ with cyclization to a bicyclic product h; various modes of ring-opening of h lead to pyrroles, pyrroline, pyrrolénines and pyridines. Pyrroles 12 and 17 arise by migration of the CH₂COOEt group in the methylene pyrrolines either via 1,3-sigmatropic rearrangement or via a diradical intermediate.

LE RÉARRANGEMENT des dihydro-1,4 pyridines de type 1 a été étudié en détail par Johnson *et al.* et par Eisner *et al.*¹. Il se caractérise entre autres par une grande diversité des produits obtenus (azépines, fulvènes, pyrroles) et par la nécessité, dans une première étape, d'une attaque par une base. Nous avons découvert que les acides du type 2 donnent également lieu à un réarrangement qui, lui, conduit généralement à une contraction de cycle 6 → 5, donc à des pyrroles et pyrrolénines, et nécessite une catalyse acide.² Dans cette publication, nous présentons les résultats obtenus dans la série de l'acide dicarboéthoxy-3,5-dihydro-1,4-pyridine carboxylique-4 2a. Les réactions des acides des séries dicyano-3,5 diacétyl-3,5 dihydro-1,4 pyridine feront l'objet des publications suivantes.³

Nous présentons successivement :

- les résultats obtenus dans les séries 2a, b, c, d,
- l'établissement de la structure des produits,
- des mécanismes hypothétiques pour ces réarrangements.

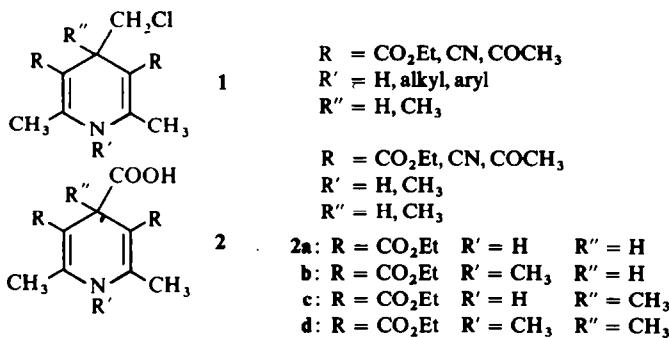


FIG. 1

(1) Réarrangement des acides 2a, b, c, d

Chaussé à sec au dessus de son point de fusion (240°) l'acide 2a se décompose rapidement pour donner un mélange de trois produits 3, 4, 5:*

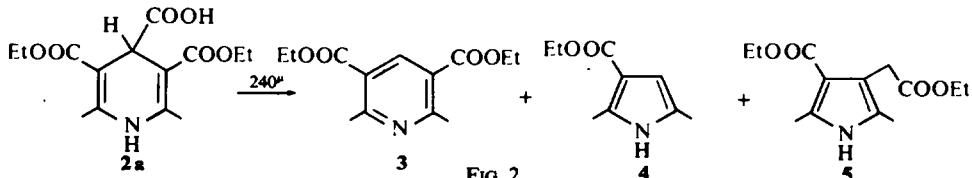


FIG. 2

Dans des décompositions effectuées en solution nous avons retrouvé ces mêmes 3 produits accompagnés d'un autre pyrrole 6 isomère de 5.

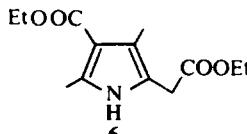


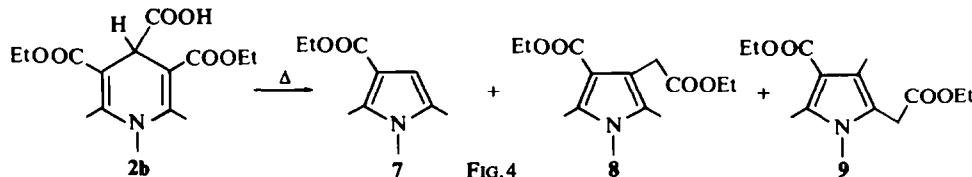
FIG. 3

Solvant	T°	Durée	Concentration	2a	3	4	5	6
—	240	5 min	—	—	6	40	45	traces
diglyme	160	24 h	8 %	†	5,2	traces	34,5	23,5
DMF	150	24 h	5 %	—	21	—	74	—
	150	24 h	30 %	—	14	traces	82	traces
éthyl-4 pyridine	164	6 h	5 %	21	3	7	56	—
pyridine	115	24 h	10 %	100	—	—	—	—
acide butyrique	162	11 h	7 %	†	13,5	35	17	11,5
AcOH	118	24 h	10 %	100	—	—	—	—

† Non mesuré.

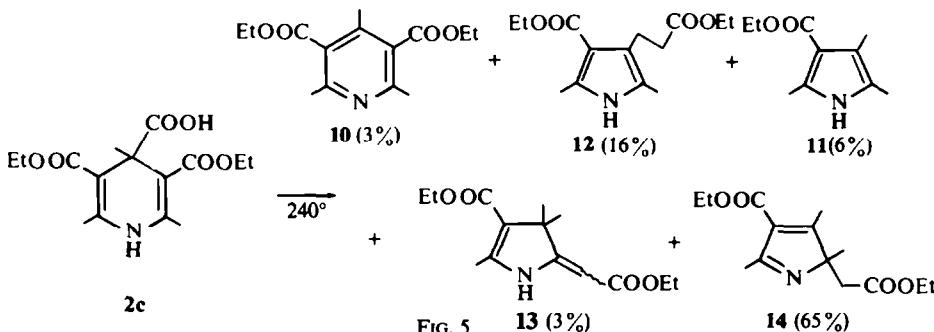
* Dans la publication préliminaire,² nous décrivons l'obtention de la diméthyl-2,5 dicarboéthoxy-3,6 pyridine, lors de la décomposition de l'acide 2a. Nous avons montré que ce produit provient d'une impureté présente dans l'acide de départ qui est éliminée par recristallisations.

L'acide **2b** dans les mêmes conditions conduit, avec un rendement plus faible, à un mélange des pyrroles **7**, **8** et **9**, accompagnés d'un mélange de produits très polaires et colorés qui n'ont pas été étudiés (cf. tableau ci-dessous):

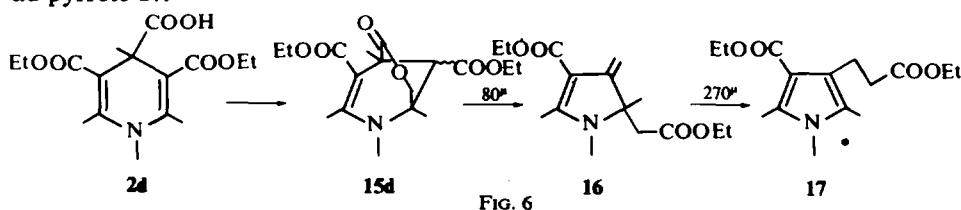


Solvant	T°	Durée	7	8	9
—	230	1 min	20	30	—
DMF	150	24 h	5	60	—
diglyme	160	24 h	10	40	≤5

L'acide **2c** de même que **2a**, donne un mélange par décomposition à sec dont tous les constituants ont pu être déterminés, mais dont la complexité est supérieure. On observe en effet 5 produits : **10**, **11**, **12**, **13** et **14**.



Enfin l'acide **2d** se distingue des 3 autres par son instabilité. S'il est préparé sans précautions, par exemple s'il est légèrement chauffé en solution (50°) on isole un mélange d'acide **2d** et de lactone bicyclique **15d**. Nous avons pu isoler l'acide **2d** en effectuant l'hydrogénolyse de l'ester benzylique à froid et avons vérifié qu'en solution chloroformique à température ordinaire il se transforme quantitativement en lactone **15d**. Cette transformation est aisément suivie par UV ou RMN. La thermolyse de cette lactone **15d** dans des conditions douces (benzène à reflux) conduit à la méthylène pyrroline **16**, qui elle-même, dans des conditions plus brutales (à sec, 270°), conduit au pyrrole **17**.



(2) *Etablissement de la structure des produits*

(a) Les composés suivants étaient déjà connus dans la littérature et ont été identifiés à des échantillons que nous avons synthétisés selon le mode décrit :

pyridine **3** : préparée par oxydation de la dihydropyridine correspondante,⁴

pyrrole **4** : préparé par condensation de l'acétylacétate d'éthyle et de chloracétone dans l'ammoniaque,⁵

pyrrole **7**:⁶ obtenu par N-méthylation de **4**,

pyridine **10** : préparée par oxydation de la dihydropyridine correspondante,⁷

pyrrole **11** : obtenu à partir des pyrroles **5** et **6** (voir plus loin).

(b) Composés nouveaux :

par saponification partielle suivie de pyrolyse, les pyrroles **5** et **6** donnent le triméthyl-2,4,5 carboéthoxy-3 pyrrole **11** connu,⁸

les pyrroles **5**, **6** et **8** ont été préparés par action du carbéthoxycarbène⁹ (diazoacétate d'éthyle en présence de cuivre ou de sel de cuivre) sur les pyrroles **4**, **20** et **7**.

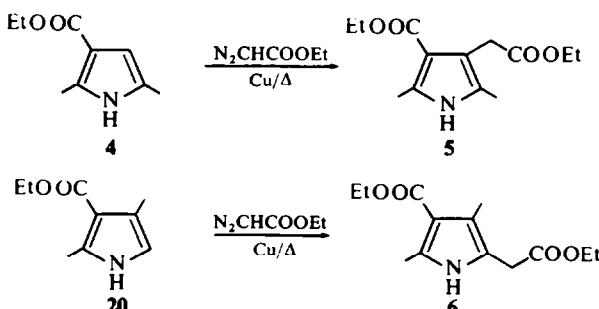


FIG. 7

En présence d'un excès de réactif, le pyrrole **8** réagit à son tour avec le carbène pour donner la méthylène pyrroline **21**, dont la structure est discutée plus loin.

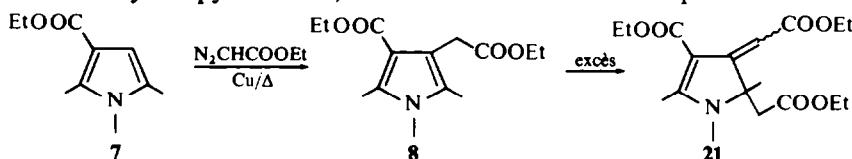
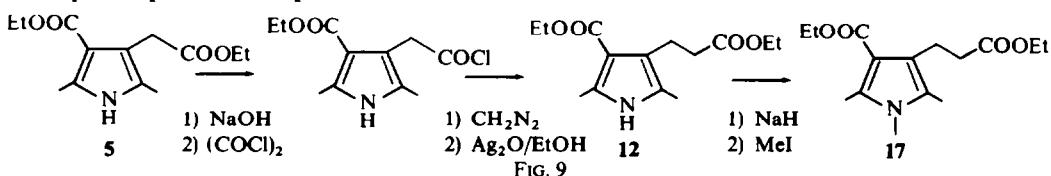


FIG. 8

le pyrrole **9** a été obtenu à partir de **6** par N-méthylation.

le pyrrole **12** a été obtenu par homologation de **5** par une réaction de Arndt-Eistert après saponification partielle.



La N-méthylation de **12** fournit le pyrrole **17**.

les composés **13**, **14**, **16** et **21** n'ont pas été synthétisés. Cependant les données chimiques et spectroscopiques en notre possession permettent de préciser leur

structure de façon quasi-certaine. Pour le produit **14**, les données ne sont pas suffisantes pour distinguer les deux possibilités suivantes : le carbone saturé se trouvant en 2 ou 3, soit pour la pyrrolénine **14 a** ou **b** :

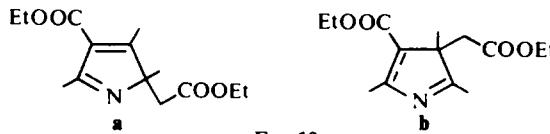


FIG. 10

Les données de RMN et de spectrométrie de masse ne nous permettent pas de trancher. Cette ambiguïté a été levée par quaternarisation de **14**, suivie de réduction par le borohydrure de sodium. En effet la réduction des sels d'immonium se fait généralement en 1,2¹⁰ et on s'attend donc, en réduisant les sels **c** ou **d** à obtenir les pyrrolines **e** ou **f** :

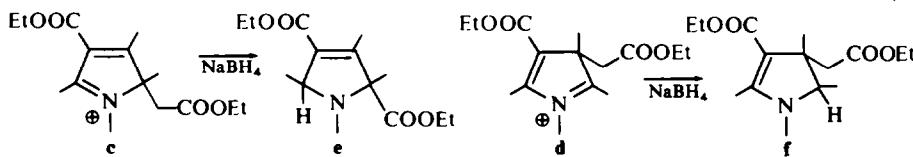


FIG. 11

Le spectre UV du produit **23** (épimère majeur) obtenu à partir de **14** est celui d'un ester $\alpha\beta$ -éthylénique **e** (cf. tableau), très différent de celui attendu pour une structure **f** (280 à 300 nm). Le carbone saturé se trouve donc en C-2 (hypothèse **a**) dans la pyrrolénine **14** et le sel correspondant **22**.

Le traitement du sel **22** par une base donne la méthylène pyrroline **16** qui est donc corrélée à la pyrrolénine **14** :

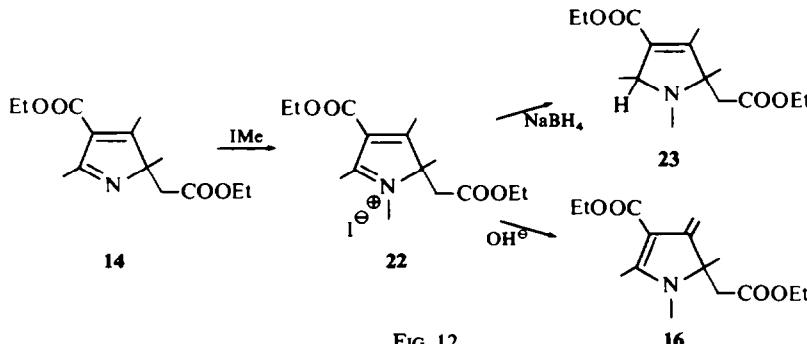


FIG. 12

Cette détermination est confirmée par le spectre UV de **16** (et de **21**). Ces composés possèdent un chromophore voisin de celui des R₂-3,5 dihydro-1,6 pyridines et, comme elles, présentent 2 fortes bandes d'absorption dans l'UV. Le décalage de longueur d'onde et l'ε plus fort observés pour **21** s'expliquent par la présence d'un groupe ester supplémentaire.

La pyrroline **13** n'absorbe qu'à grande longueur d'onde, ceci est en accord avec un chromophore voisin de celui des dihydro-1,4 pyridines.

La pyrroline 13 n'est pas fluorescente comme les dihydro-1,4 pyridines possédant un NH. Le spectre UV, joint aux données de la RMN et de la spectrométrie de masse est en plein accord avec la structure proposée 13.

la structure de la lactone 15d a été déduite de son mode de formation à partir de l'acide 2d, et de ses données spectroscopiques RMN, UV et en particulier infra-rouge ($\nu = 1790 \text{ cm}^{-1}$: lactone) (voir partie expérimentale).

(3) Mécanisme proposé pour le réarrangement

Il faut d'abord distinguer les produits majeurs : pyrroles, pyrrolénines et pyrrolines, et les mineurs : pyridines, dont nous discuterons la formation plus loin.

(A) *Formation des pyrroles et composés voisins.* Les acides 2a, b, c, d présentent tous un système ènamine $\text{N}-\text{C}=\text{C}$, lié à un groupe ester. La basicité de cette ènamine sera fonction inverse de sa conjugaison avec le groupe ester, mais, dans tous les cas, on peut admettre l'équilibre suivant, dont la position dépend de la structure de l'acide du solvant et de la température.

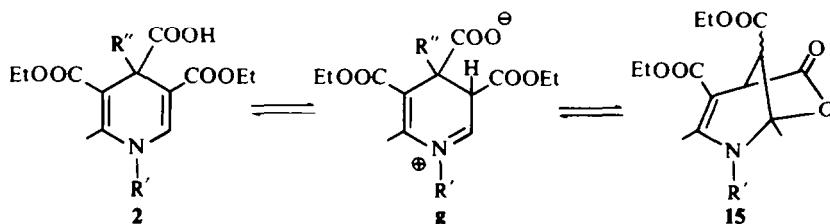


FIG. 13

Le sel d'immonium g ainsi formé peut alors subir l'attaque nucléophile du groupe carboxylate pour donner une lactone bicyclique 15. Le fait que cette lactone se forme très facilement dans le cas de l'acide 2d s'explique par la très forte contrainte stérique due à la totale substitution du cycle : le groupe ester en C-3 est probablement totalement déconjugué, et la protonation de l'ènamine, plus nettement basique que pour 2a, b, c, en est facilitée, suivie par la cyclisation en lactone. En effet, ces deux réactions successives font disparaître la planéité du système et diminuent donc les interactions entre groupes voisins.

Dans le cas des acides 2a, b, c, il est probable que l'étape initial est la même, mais que la lactone 15 n'est qu'un intermédiaire non isolable, soit cette lactone n'existe qu'en proportion non détectable à l'équilibre, soit dans les conditions plus brutales où s'établit cet équilibre, elle se transforme plus vite qu'elle ne se forme. Dans l'étape suivante, l'élimination thermique de CO_2 conduit à un intermédiaire bicyclique h dont l'ouverture permet de rendre compte des produits formés.* Nous n'avons pas pu mettre en évidence ce produit bicyclique.

La décomposition de la lactone en CO_2 et cyclopropane n'a pas d'analogie dans la littérature; on connaît l'élimination thermique de CO_2 du produit de la réaction de Diels-Alder entre une α -pyrone et un dérivé acéténique et un exemple de

* Nous n'avons actuellement aucun moyen de savoir si on aboutit à un seul épimère ou à un mélange d'épimères du produit bicyclique h.

décarboxylation photochimique d'une γ -lactone en cyclopropane.¹¹ La décarboxylation de la lactone **15** et la formation du produit cyclopropanique **h** peuvent être concertées ou passer par un zwitterion **g**.

Lors de la décomposition thermique de la lactone **15d**, on n'isole pas de produit contenant un cyclopropane, mais la méthylène pyrroline **16**. La lactone **15d** semble photochimiquement stable (lampe au mercure, pyrex, 48h).

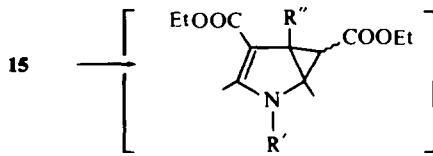


FIG. 14

(a) $R'' = H$.

L'ouverture de **h** directe (B), vinylogue (C) ou par l'intermédiaire d'une méthylène pyrroline (A) conduit aux pyrrolénines **j** et **k** et donne des pyrroles par prototropie ou migration de substituant. Ces réactions sont favorisées par le gain en énergie dû à l'aromatization en pyrroles.

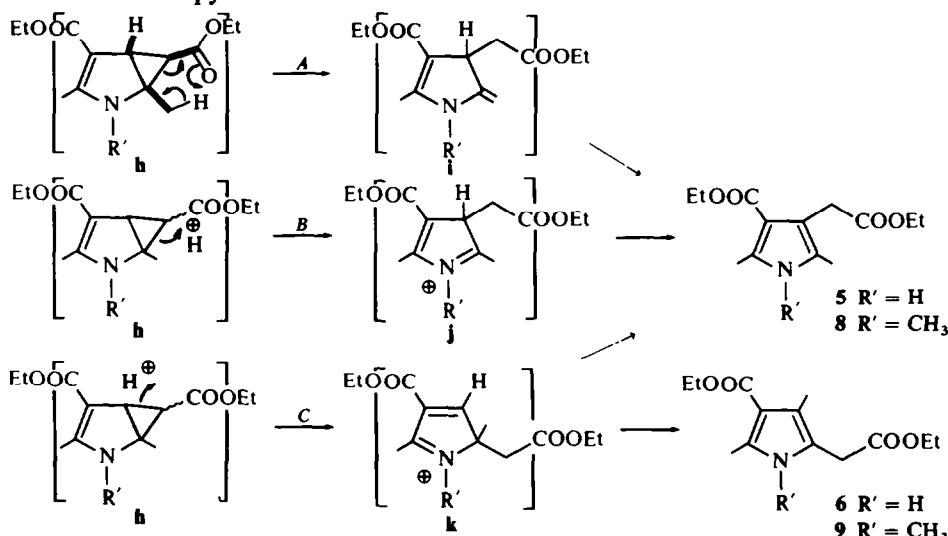


FIG. 15

Il est possible que la réaction A prédomine à haute température ; ceci expliquerait l'obtention des pyrroles **5** et **8** à côté de traces des pyrroles isomères **6** et **9**, mais pour que ce mécanisme puisse opérer, il faut que les groupes ester et méthyle soient *cis* et que le produit bicyclique formé ait cette stéréochimie. A des températures plus basses, les modes d'ouvertures B et C deviendraient prépondérants.

(b) $R'' = CH_3$

Dans ce cas les ouvertures A et B suivies de prototropie ou de migration conduisent aux pyrrolénines et pyrrolines, produits "normaux" :

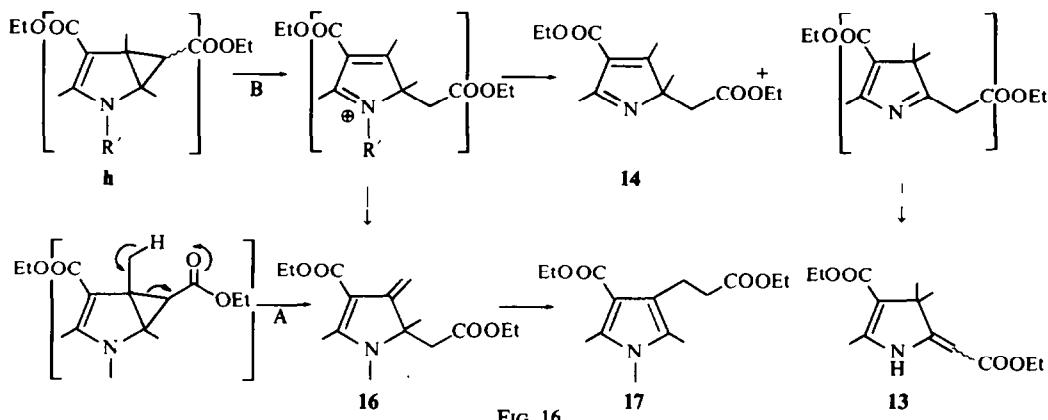


FIG. 16

Les pyrroles **12** et **17** dérivent des pyrrolines **h** et **16** par migration 1,3 de la chaîne CH_2COOEt . Cette réaction pourrait très bien être un nouvel exemple de réarrangement sigmatropique (1,3)¹³ dont des précédents ont été décrits dans la littérature.¹⁴ Toutefois il semble surprenant que seul le groupe CH_2COOEt migre, alors qu'on ne s'attend pas à une telle préférence pour un réarrangement sigmatropique (1,3). Le passage par un diradical par contre expliquerait bien cette différence puisque la différence d'énergie de formation des radicaux $\text{H}_3\text{C}\cdot$ et $\text{EtO}_2\text{C}-\text{CH}_2\cdot$ est de l'ordre de 5 à 6 kcal/mole.¹⁵ On a récemment montré qu'un réarrangement du même genre passait par un diradical.¹⁶

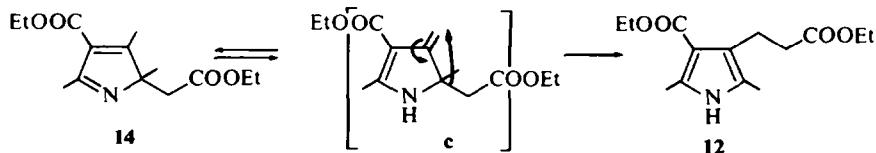


FIG. 17

Il ne reste parmi les produits pyrroliques obtenus que trois d'entre eux dont la formation est obscure : ce sont **4**, **7** et **11** correspondant à l'élimination de $[\text{CO}_2 + \text{CHCOOEt}]$ à partir des acides de départ respectifs.* L'hypothèse d'une réaction "rétrocarbénique" à partir de **h** n'est pas à exclure.¹⁷ Cependant la recherche de fragments par l'examen des fractions volatiles de pyrolyse n'a pas encore permis de donner une réponse.

(B) *Formation des pyridines 3 et 10.* Ces deux produits, obtenus avec de faibles rendements, mais toujours présents dans la pyrolyse de **2a** et **2c** peuvent provenir :

d'une réaction de fragmentation de l'acide **2a** ou **2c** (cf. publication précédente), mais la détermination de l'oxyde de carbone dégagé pendant la pyrolyse montre qu'il s'en forme moins que la pyridine (de l'ordre de 1 % par rapport à 6 % de **3**).¹⁸

de l'intermédiaire **h** par coupure de la liaison centrale, suivie de deshydrogénéation. Nous avons observé dans la réaction pyrrole **4** + diazoacétate d'éthyle (qui suppose un intermédiaire de type **h**) la formation en faible quantité de la pyridine **3** à côté de l'ester **5**, produit majeur ;

* Récemment on a observé la perte d'un groupe CHCOOEt lors de la photolyse d'une pyridine substituée.²¹

d'une décarboxylation d'acide β,γ -éthylénique amenant à une dihydro-1,6 pyridine qui est deshydrogénée thermiquement;

de la perte concertée d'une molécule d'hydrogène de façon analogue à la transformation cyclohexadiène-1,4 en benzène et hydrogène.¹⁹

Dans les publications suivantes, nous présenterons le comportement d'acides voisins portant en C-3 et C-5 des groupes cyano et acétyles.

PARTIE EXPERIMENTALE

TABLEAU I. DONNÉES UV

	λ_{max} (nm) (ε)	Solvant*
4	224 (ép) (6000); 264 (4250)	M
5	228 (ép) (8100); 265 (5450)	M
6	226 (10,000); 264 (4300)	M
7	233.5 (8400); 264 (6300)	M
8	235 (8650); 264 (6000)	M
9	232.5 (9800); 262 (4950)	M
11	232.5 (9600); 271 (4500)	M
12	230 (9100); 269 (5800)	M
17	238 (8150); 267 (4950)	M
18	230 (ép) (13,000); 267 (5900)	M
19	226 (13,000); 266 (5600)	M
13	335 (25,600)	M
14	243.5 (5050)	M
15d	284 (6600)	C
16	277 (6250); 331 (8800)	M
21	300 (16,900); 373 (23,100)	M
22	225 (ép) (7700); 260 (ép) (2100)	M
23	223 (ép) (10,000)	M

* M = méthanol; C = cyclohexane.

Indications générales: voir publication précédente.

Pyrolyse de l'acide 2a. On séche l'acide 2a (700 mg) à 130° sous un vide de 0,1 mm Hg pendant 2 h, puis la pression ordinaire est rétablie par de l'azote. L'acide est ensuite chauffé pendant 5 min à 240° au bain métallique dans un appareil comportant un réfrigérant muni d'un replat permettant de recueillir les fractions volatiles. Après refroidissement, on reprend par CDCl_3 les quelques gouttes ayant distillé. Elles sont identifiées (RMN, chrom. phase gazeuse) à un mélange EtOH et EtOAc (17 mg chacun) par comparaison avec des solns de concentration connue. Le résidu non volatil, brun, est repris par le CH_2Cl_2 puis séché sous vide; c'est une huile cristallisant lentement (600 mg). On chromatographie un mélange de produits de pyrolyse (1,6 g) sur une colonne de silice (120 g). L'éther de pétrole à 20% d'éther élue la pyridine 3 (120 mg; 6%), à 40% d'éther le pyrrole 4 (485 mg; 40%), à 50% d'éther le pyrrole 5 (850 mg; 45%) enfin l'éther pur élue un mélange coloré (65 mg) non étudié.

Pyridine 3. Gros cristaux incolores, recristallisés dans $\text{MeOH}-\text{H}_2\text{O}$. $F = 73-74^\circ$ (litt⁴ 74°).

Pyrrole 4. Recristallisé dans le cyclohexane. $F = 118-120^\circ$ (litt⁵ 117-118°).

Pyrrole 5. Recristallisé dans le cyclohexane, incolore. $F = 100-103^\circ$. (Analyse: $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{NO}_4$. Calc: C, 61,64; H, 7,56; N, 5,53. tr: C, 61,8; H, 7,3; N, 5,8%).

Décomposition de l'acide 2a dans le diglyme. On dissout l'acide (10 g) dans le diglyme anhydre (120 ml) et on porte à reflux pendant 24 h sous azote. On ajoute 500 ml de cyclohexane puis 500 ml d'eau. On extrait la phase aqueuse par 2 × 250 ml de cyclohexane. Les phases organiques sont rassemblées, lavées 3x à l'eau et le solvant éliminé. On obtient une huile (7,2 g) qui cristallise entièrement à froid. On en chromatographie une portion (6,05 g) sur silice (500 g). L'éther de pétrole à 10% EtOAc élue la pyridine 3 (450 mg).

TABLEAU II. DONNÉES RMN. (Réf TMS: $\sigma = 0$ ppm)^a

Produit	Esters éthyliques		CH ₃ (cycle)	N—CH ₃ ou NH	Autres signaux	Solvant ^b
	CH ₂	CH ₃				
4	4.27 Q	1.32 T	2.17 S et 2.47 S	NH 8.3 SL	H—C—4 6.18 DL	C
5	4.14 Q 4.23 Q	1.25 T 1.30 T	2.07 S 2.40 S	NH 8.35 SL	CH ₂ 3.64 S	C
6	4.17 Q 4.27 Q	1.27 T 1.34 T	2.17 S 2.45 S	NH 8.75 SL	CH ₂ 3.53 S	C
7	4.23 Q	1.30 T	2.15 S 2.48 S	NCH ₃ 3.35 S	H—C—4 6.21 Q $J_{\text{CH}_3-5-\text{H}_4} = 0.8$ Hz	C
8	4.15 Q 4.25 Q	1.25 T 1.30 T	2.12 S 2.48 S	NCH ₃ 3.40 S	CH ₂ 3.67 S	C
9	4.14 Q 4.27 Q	1.25 T 1.33 T	2.03 S 2.48 S	NCH ₃ 3.44 S	CH ₂ 3.56 S	C
11	4.30 Q	1.34 T	2.10 S 2.15 S 2.45 S	NH 8.10 SL	—	C
12	4.10 Q 4.25 Q	1.23 T 1.34 T	2.13 S 2.43 S	NH 8.70 SL	CH ₂ —CH ₂ 2.50 TL 2.92 TL (AB)	C
17	4.14 Q 4.30 Q	1.21 T 1.35 T	2.15 S 2.50 S	NCH ₃ 3.40 S	CH ₂ —CH ₂ 2.50 TL 2.98 TL (AB)	C
18	4.08 Q	1.24 T	2.03 S 2.35 S	c	CH ₂ 3.47 S	D
19	4.15 Q	1.25 T	2.07 S 2.35 S	c	CH ₂ 3.40 S	D
13	4.23 Q 4.26 Q	1.36 T 1.38 T	1.42(6H) S 2.40 S	NH 6.15 SL	H vinylique 4.96 S	C
14	4.00 Q 4.32 Q	1.15 T 1.35 T	1.30 S 2.32 S 2.38 S	—	CH ₂ 2.15 D et 2.57 D $J_{\text{AB}} = 14$ Hz	C
15d	4.17 Q 4.23 Q	1.26 T 1.34 T	1.64 S 1.92 S 2.08 S	NCH ₃ 2.23 S	H—C—3 2.77 S	C
16	4.06 Q 4.22 Q	1.16 T 1.30 T	1.34 S 2.36 S	NCH ₃ 2.98 S	H vinylique: 4.50 S et 5.43 S	C

TABLEAU II (cont.)

Produit	Esters éthyliques	CH ₃	N—CH ₃	Autres signaux	Solvant ^b
	CH ₂	CH ₃	(cycle)	ou NH	
21	Signal complexe centré à 4-15	1-12 T 1-25 T 1-30 T	1-68 S 2-40 S	NCH ₃ , 3-00 S	H vinylique 6-55 S CH ₂ 2-63 D et 4-36 D $J_{AB} = 15-5$ Hz
22	4-05 Q 4-44 Q	1-16 T 1-42 T	1-88 S 2-60 S 3-02 S	NCH ₃ , 3-91 S	CH ₂ 3-25 D et 3-73 D $J_{AB} = 17$ Hz
23	4-08 Q 4-23 DQ	1-20 T 1-32 T	1-02 S 1-15 D 2-08 D	NCH ₃ , 2-33 S	CH ₂ 2-52 S H—C—5 3-60 $J_{CH_3-5-H_3} = 7$ Hz $J_{CH_3-3-H_3} = 2-5$ Hz

^a S, singulet; D, doublet; T, triplet; Q, quartet; L, signal élargi.

^b Solvant: C, CDCl₃; D, DMSO d₆.

^c Non observé.

puis le pyrrole **6** (1845 mg) souillé d'une trace de pyrrole **4**, à 15% EtOAc le pyrrole **5** (2700 mg), enfin à EtOAc pur une huile colorée (250 mg) non étudiée.

Pyrrole 6. Recristallisé dans le cyclohexane, incolore. $F = 86-87^\circ$. (Analyse: C₁₃H₁₉NO₄. Calc: C, 61-64; H, 7-56; N, 5-53. tr: C, 61-6; H, 7-6; N, 5-7%).

Décomposition de l'acide 2a dans la DMF. On dissout l'acide **2a** dans la DMF et on porte la soln à reflux pendant 24 h, puis on distille le solvant sous vide. Le résidu sec est dissout dans CCl₄ et la composition déterminée par RMN.

Décomposition dans l'éthyl-4 pyridine. On chauffe la soln sous reflux pendant 6 h puis on élimine le solvant (courant d'azote vers 70-80°). On récupère une huile brune figée (Après 20 h de reflux dans la pyridine, l'acide **2a** est récupéré inchangé).

Décomposition dans l'acide butyrique. On dissout l'acide **2a** dans l'acide butyrique redistillé et on porte à reflux sous azote. On dilue à l'eau, neutralise et extrait au CH₂Cl₂. On obtient, après élimination du solvant, une huile noire qui est filtrée sur silice: huile jaune dont la composition est déterminée par RMN (Après 24 h à reflux dans AcOH, l'acide est récupéré pratiquement inchangé).

Décomposition de l'acide 2b. On procède comme ci-dessus. La composition des mélanges est déterminée par RMN. Dans tous les cas les mélanges obtenus sont plus complexes et plus colorés que pour l'acide **2a**. La proportion de produits identifiables est nettement plus faible.

Décomposition de l'acide 2c. On chauffe l'acide (410 mg) à sec vers 250° pendant 3 à 4 min, puis on refroidit et chromatographie l'huile jaune obtenue sur silice (40 g). A 15% d'éther dans l'éther de pétrole, on élue la pyrroline **13** (10 mg; 3%), à 25% d'éther, un mélange du pyrrole **11** et de la pyridine **10** (27 mg; resp 6 et 3%), à 30% d'éther, le pyrrole **12** (64 mg; 16%), enfin à 70% d'éther la pyrrolénine **14** (240 mg; 65%).

Pyrroline 13. $F = 63-65^\circ$. (Analyse: C₁₄H₂₁NO₄. Calc: C, 62-90; H, 7-92. tr: C, 63-4; H, 8-1%). Spectre de masse: M⁺ = 267 (23%), m/e = 252 (100%); M—CH₃; 222 (15%); M—OEt; 206 (48%); M—C₂H₄—H₂O; 194 (17%); M—COOEt).

Pyrrole 12. $F = 45-47^\circ$. (Analyse: C₁₄H₂₁NO₄. Calc: C, 62-90; H, 7-92; N, 5-24. tr: C, 62-8; H, 7-9; N, 5-4%).

Pyrrolénine 14. Huile se colorant assez rapidement. L'instabilité du produit explique le médiocre résultat de l'analyse élémentaire (Analyse: C₁₄H₂₁NO₄. Calc: C, 62-90; H, 7-92; N, 5-24. tr: C, 63-5; H, 8-5; N, 5-0%). Spectre de masse: M⁺ = 267 (21%), m/e = 252 (6%); M—CH₃; 222 (24%); M—OEt; 180 (100%); M—CH₂COOEt).

Pyrrole 11. $F = 100-100-5^\circ$ (litt⁸ 101-5-102-5°).

Pyridine 10. Huile incolore, identifiée au produit d'oxydation de la dihydro-1,4 pyridine correspondante.⁷

Décomposition de l'acide 2d. L'acide 2d en solin CHCl_3 se transforme spontanément à temp ordinaire en lactone bicyclique 15d. On suit la réaction par spectroscopie UV ou par RMN. Après 12 h on élimine le CHCl_3 sous vide et à froid.

Lactone 15d. $F = 96\text{--}97^\circ$ (Analyse: $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{NO}_6$. Calc: C, 59,07; H, 7,13; N, 4,30. tr: C, 58,6; H, 7,1; N, 4,1%). IR (CCl_4), $\nu = 1790 \text{ cm}^{-1}$: lactone, $\nu = 1735$ et 1700 cm^{-1} : esters.

Méthylène pyrroline 16. Une solin de la lactone 15d dans le benzène est portée à reflux sous azote, la réaction étant suivie par CPA. Après 4 jours on élimine le solvant sous vide. Huile incolore, se colorant rapidement, même à basse temp. L'instabilité du produit explique sa médiocre analyse élémentaire (Analyse: $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{NO}_4$. Calc: C, 64,04; H, 8,24; N, 4,98. tr: C, 63,0; H, 7,9; N, 5,0%). Spectre de masse: $\text{M}^+ = 281$ (100%), $m/e = 266$ (18%); $\text{M}-\text{CH}_3$; 236 (100%); $\text{M}-\text{OEt}$; 208 (62%); $\text{M}-\text{OEt}-\text{C}_2\text{H}_4$; 194 (100%); $\text{M}-\text{CH}_2\text{COOEt}$.

Pyrolyse de la méthylène pyrroline 16, pyrrole 17. On chauffe à sec la méthylène pyrroline 16 (162 mg) à $270\text{--}275^\circ$ pendant 3 min et purifie le résidu par CPP. (Une CPA ne présente qu'une tache, mis à part des traces de produits très polaires et colorés ne migrant pas). Huile incolore: pyrrole 17 (108 mg; 67%) Analyse: $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{NO}_4$. Calc: C, 64,04; H, 8,24; N, 4,98. tr: C, 63,9; H, 8,4; N, 5,4%).

Saponification de 5, préparation de 18 et 11. On dissout le pyrrole 5 (350 mg) dans MeOH (6 ml) et on y ajoute KOH (100 mg) dans l'eau (3 ml). Après 2 h de reflux on élimine MeOH et on acidifie par HCl concentré à pH 1. Après 2 h à 0° on obtient des cristaux incolores (255 mg), $F = 160^\circ$ (déc) utilisés sans purification ultérieure.

On chauffe à $155\text{--}160^\circ$ pendant 10 min l'acide 18 (38 mg) (jusqu'à arrêt du dégagement gazeux). Après filtration sur une petite colonne de silice (3 g) on obtient le pyrrole 11 (22 mg) sous forme de cristaux incolores, recristallisés dans le cyclohexane et identifiés de manière habituelle.

Saponification de 6. Mode opératoire: comme ci-dessus. Acide 19 (135 mg à partir de 200 mg de 6). $F = 185\text{--}188^\circ$ (déc). L'acide 19 est chauffé à 180° pendant 5 min. Le pyrrole 11 est identifié de manière habituelle.

Réaction du pyrrole 4 avec le diazoacétate d'éthyle. On chauffe le pyrrole 4 (3,5 g) à $120\text{--}125^\circ$ au bain d'huile dans un bicol équipée d'un réfrigérant et d'une serum-cap. On introduit de la poudre de cuivre (0,5 g) puis on purge à l'azote. On maintient durant toutes les opérations une vigoureuse agitation magnétique. On introduit goutte à goutte à la seringue en 10 min du diazoacétate d'éthyle (1 g; 0,5 équivalent) puis on laisse agiter 10 min. Après refroidissement on reprend par CH_2Cl_2 , on filtre et on élimine le solvant sous vide. On chromatographie la masse cristalline obtenue (4 g) sur silice (200 g). A 20% d'éther dans l'éther de pétrole on élue un mélange de fumarate d'éthyle, de maléate et de pyridine 3 (52 mg), à 30% d'éther le pyrrole 4 de départ (2,503 g), et à 40% d'éther le pyrrole 5 (1,015 g). Le mélange de 3 et de fumarate d'éthyle est repris par MeOH et la pyridine 3 précipitée par l'eau. Les produits 3, 4 et 5 sont identifiés de manière habituelle.

Synthèse du pyrrole 6. Le pyrrole 20 a été préparé par décarboxylation de l'acide en 2 correspondant.²⁰ Cristaux incolores $F = 75\text{--}76^\circ$ (lit²⁰ $F = 75\text{--}76^\circ$).

On dissout le pyrrole 20 dans le diméthoxyéthane anhydre (2 ml), on ajoute de la poudre de cuivre (300 mg) et porte la soln à reflux. On ajoute goutte à goutte du diazoacétate d'éthyle (3 ml). Après 5 min on refroidit, reprend par CH_2Cl_2 , filtre et élimine le solvant. L'huile rouge obtenue (3,85 g) est chromatographiée sur silice (100 g). A 20% d'éther dans l'éther de pétrole on élue un mélange de maléate et de fumarate d'éthyle puis du produit de départ (70 mg), à 25% d'éther le pyrrole 6 (1,050 mg), identifié avec le produit de pyrolyse. Les pourcentages plus élevés d'éther éluent un mélange de produits colorés qui n'ont pas été étudiés.

Pyrrole 7. On dissout le pyrrole 4 (1,5 g) dans le diméthoxyéthane anhydre (100 ml) puis on y ajoute NaH (3 g à 50% dans l'huile) en agitant vigoureusement. Après 10 min le dégagement d'hydrogène a cessé et on ajoute MeI (3 ml). Après 15 min on détruit l'excès de NaH par du MeOH puis on dilue à l'eau, extrait 2x au CH_2Cl_2 sèche, élimine le solvant, et filtre l'huile obtenue sur alumine (100 g). L'éther de pétrole élue l'huile minérale puis, à 10% d'éther le pyrrole 7 (1,33 g). Cristaux incolores, recristallisés dans le pentane. $F = 48^\circ$ (lit⁶ 48°).

Pyrrole 8. A une solin de pyrrole 7 (600 mg) dans le diméthoxyéthane (4 ml) on ajoute de la poudre de Cu (200 mg). On chauffe à 75° sous azote en maintenant une agitation vigoureuse, puis on ajoute goutte à goutte du diazoacétate d'éthyle (0,5 ml). On agite encore 10 min puis on filtre et élimine le solvant. On obtient une huile brune (970 mg) qui est chromatographiée sur silice (100 g). L'éther de pétrole à 10% d'éther élue du fumarate et du maléate d'éthyle, à 15% d'éther du produit de départ (335 mg), à 25% une huile jaune vif (85 mg) non étudiée, enfin à 30% d'éther le pyrrole 8 (190 mg) sous forme d'une huile colorée

en jaune, qui est purifiée par CPP. Huile incolore cristallisant lentement et recristallisée dans le pentane, $F = 45\text{--}46^\circ$ (Analyse: $C_{14}H_{21}NO_4$. Calc: C, 62.90; H, 7.92; N, 5.24. tr: C, 62.7; H, 8.0; N, 5.4%).

Réaction du pyrrole 7 avec le diazoacétate d'éthyle en excès. On mélange le pyrrole 7 (1 g), du THF anhydre (0.5 ml) et du $CuSO_4$ anhydre (200 mg) dans un ballon refroidi par un bain d'eau (16–17°). On maintient une agitation magnétique vigoureuse et on rajoute en 24 h du diazoacétate d'éthyle (2 ml). Puis on filtre, élimine le THF et chromatographie l'huile brune obtenue sur silice. On élue successivement un mélange de maléate et de fumarate d'éthyle puis le produit de départ restant (100 mg), le pyrrole 8 (250 mg) souillé de 2 autres produits non identifiés et enfin une huile jaune (610 mg) homogène en CPA qui est purifiée par deux CPP. Huile jaune pâle: méthylène pyrroline 21 (Analyse: $C_{18}H_{21}NO_6$. Calc: C, 61.17; H, 7.70; N, 3.96. tr: C, 61.3; H, 8.0; N, 4.2%). Spectre de masse: $M^+ = 353$ (100%), $m/e = 308$ (97%); M—OEt); 280 (94%); M—CO—OEt); 266 (89%); M— CH_2COOEt).

Pyrrole 9. On dissout le pyrrole 6 (400 mg) dans le diméthoxyéthane anhydre (15 ml) et on y ajoute NaH (83 mg à 50% dans l'huile) en agitant vigoureusement. La soln devient rapidement brun foncé. Après 10 min on ajoute MeI (1 ml), puis après 10 min on ajoute 1 ml de NH_4Cl saturé dans l'eau, dilue à l'eau, extrait 2x au CH_2Cl_2 sèche et élimine le solvant. On obtient une huile rouge (435 mg) qui est chromatographiée sur silice (50 g). A 20% d'éther dans l'éther de pétrole sortent successivement le pyrrole 9 pur (85 mg) suivi du pyrrole 9 (majeur) mélangé à deux autres produits non étudiés de polarité voisine (235 mg). Pyrrole 9: cristaux incolores, $F = 47\text{--}48^\circ$ (Analyse: $C_{14}H_{21}NO_4$. Calc: C, 62.90; H, 7.92; N, 5.24. tr: C, 62.9; H, 7.9; N, 5.3%).

Synthèse du pyrrole 12. On met en suspension dans le benzène (25 ml) le sel de sodium de l'acide 18 (à partir de 247 mg d'acide 18 neutralisé en soln aq, puis élimination du solvant sous vide). On ajoute du chlorure d'oxalyle (1 ml) et agite pendant 15 min. Puis on filtre et élimine l'excès de chlorure d'oxalyle et le solvant sous vide. Le chlorure d'acide brut est dissout dans l'éther anhydre et on y ajoute une soln de CH_2N_2 (gros excès) dans l'éther anhydre. Après 30 min on élimine le solvant à froid sous vide, dissout la diazocétone brute (huile orangée) dans EtOH absolu (8 ml). On ajoute Ag_2O (100 mg) et agite 30 min à temp ordinaire, filtre, élimine EtOH, et chromatographie l'huile brune obtenue sur alumine. CH_2Cl_2 élue immédiatement le pyrrole 12 (150 mg; 51%) qui est purifié par CPP (silice, éluant Cy/EtOAc 7/5) et identifié au produit de pyrolyse.

Synthèse du pyrrole 17. Le pyrrole 12, N-méthylé dans les conditions habituelles (NaH-MeI diméthoxyéthane), donne quantitativement le pyrrole 17, identifié au produit de pyrolyse.

Préparation de la méthylène pyrroline 16 à partir de la pyrrolénine 14. On dissout la pyrrolénine 14 dans MeI et porte la soln à reflux pendant 4 h. Après élimination de MeI sous vide on obtient une huile jaune: sel de pyrroléninium 22 (rendement quantitatif). Recristallisé dans $CHCl_3$ –éther: cristaux jaune pâle, $F = 142\text{--}144^\circ$ (Analyse: $C_{15}H_{24}NO_4I$. Calc: C, 44.02; H, 5.91; N, 3.42. tr: C, 43.5; H, 6.4; N, 3.5%). Le sel de pyrroléninium 22 (110 mg) est dissout dans l'eau (10 ml) et on y ajoute 2 ml de soude à 20% en agitant vigoureusement. On extrait 3x au $CHCl_3$, sèche et élimine le solvant. L'huile obtenue est purifiée par CPP. Huile jaune pâle (40 mg; 60%), se colorant rapidement identique à la méthylène pyrroline 16.

Réduction du sel de pyrroléninium 22. On dissout le sel (368 mg) dans l'eau (20 ml) et on y ajoute une soln de $NaBH_4$ (200 mg) et de Na_2CO_3 (200 mg) dans 10 ml d'eau. Après 2 min à temp ordinaire on extrait 2x au $CHCl_3$, sèche et élimine le solvant. L'huile jaune obtenue (211 mg) est purifiée par CPP (silice, cyclohexane/AcOEt 8/2, 2 migrations). Huile incolore (169 mg; 66%): pyrroline 23 (Analyse: $C_{15}H_{25}NO_4$. Calc: C, 63.58; H, 8.89; N, 4.94. tr: C, 63.6; H, 9.0; N, 5.4%). Spectre de masse: $M^+ = 283$ (2%), $m/e = 268$ (6%); M— CH_3 ; 238 (3%); M—OEt); 196 (52%); M— CH_2COOEt ; 195 (60%); M— $CH_2C(OH)OEt$; 166 (100%); 195-Et).

BIBLIOGRAPHIE

- 1 R. F. Childs, R. Grigg et A. W. Johnson, *J. Chem. Soc. (C)* 201 (1967); R. F. Childs et A. W. Johnson, *Ibid.* 1950 (1966); G. B. Gill, D. J. Harper et A. W. Johnson, *Ibid.* 1675 (1968); J. Ashby, L. A. Cort, J. A. Elvidge et U. Eisner, *Ibid.* 2311 (1968) et références citées
- 2 J. F. Biellmann et H. J. Callot, *Chem. Commun.* 140 (1969)
- 3 J. F. Biellmann, H. J. Callot et M. P. Goeldner, *Ibid.* 141 (1969); J. F. Biellmann, M. P. Goeldner et R. J. Highet, *Ibid.* 295 (1970)
- 4 S. Kraup, *Ann.* 419, 57 (1919)
- 5 A. Hantzsch, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* 23, 1474 (1890)

- ⁶ H. Fischer et K. Smaykal, *Ibid.* **56**, 2374 (1923)
- ⁷ A. Hantzsch, *Ibid.* **16**, 1946 (1883)
- ⁸ G. Korschun, *Ibid.* **38**, 1125 (1905)
- ⁹ C. D. Nenitzescu et E. Solomonica, *Ibid.* **64**, 1924 (1931)
- ¹⁰ R. E. Lyle et P. S. Anderson dans *Adv. in Heterocyclic Chem.* (édit. par A. R. Katritzky) **6**, 45 (Academic Press, New York (1966))
- ¹¹ ^a D. Seyferth, D. R. Blank et A. E. Evnin, *J. Am. Chem. Soc.* **89**, 4793 (1967);
^b G. W. Perold et G. Ourisson, *Tetrahedron Letters* 3871 (1969)
- ^c R. S. Givens et W. F. Oettle, *Chem. Commun.* 1164 (1969); I. S. Krull et D. R. Arnold, *Tetrahedron Letters* 4349 (1969)
- ¹² ^a R. M. Roberts et R. G. Landold, *J. Am. Chem. Soc.* **87**, 2281 (1965);
^b D. E. McGreer et N. W. K. Chin, *Canad. J. Chem.* **46**, 2217 (1968)
- ¹³ R. B. Woodward et R. Hoffmann, *J. Am. Chem. Soc.* **87**, 2511 (1965)
- ¹⁴ W. R. Roth et A. Friedrich, *Tetrahedron Letters* 2607 (1969); H. M. Frey, R. G. Hopkins, H. E. O'Neal et F. T. Bond, *Chem. Commun.* 1069 (1969); J. A. Berson et G. L. Nelson, *J. Am. Chem. Soc.* **89**, 5503 (1967)
- ¹⁵ J. A. Kerr, *Chem. Rev.* **66**, 465 (1966)
- ¹⁶ J. E. Baldwin et J. E. Brown, *J. Am. Chem. Soc.* **91**, 3648 (1969)
- ¹⁷ Pour un exemple voisin voir: C. F. Huebner, E. Donoghue, L. Dorfman, F. A. Stuber, N. Danielli et E. Wenkert, *Tetrahedron Letters* 1185 (1966)
- ¹⁸ Déterminé par le Dr. R. J. Hightet dans notre laboratoire
- ¹⁹ G. B. Gill, *Quart. Rev.* **22**, 363 (1968); H. M. Frey, A. Krautz et I. D. R. Stevens, *J. Chem. Soc. (A)* 1734 (1969)
- ²⁰ H. Fischer et B. Wallach, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **58**, 2820 (1925)
- ²¹ R. M. Kellogg, T. J. v. Bergen et H. Wynberg, *Tetrahedron Letters* 5211 (1969)