

REACTION DE 1'ACETYLENE DICARBOXYLATE D'ETHYLE AVEC L'OXO-6 (2H)
 CYCLOHEPTA (C) PYRROLE , MECANISMES DE FORMATION DES ADDUITS

J DUFLOS ET G QUEGUINER

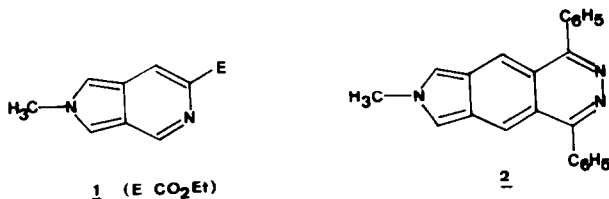
Laboratoire de Chimie Organique Hétérocyclique, Institut National Supérieur de
 Chimie Industrielle de Rouen, Faculté des Sciences et des Techniques et
 Institut de Recherche de Chimie Organique Fine
 76130 Mont Saint Aignan, France

(Received in France 28 January 1985)

Resume - Les reactions de cycloadditions des oxo-6 (2H) cyclohepta (c) pyrroles 4a, b et c avec un dienophile pauvre en electrons et a orbitale basse vacante (BV) de basse énergie l'acetylene dicarboxylate d'éthyle (ADCE) conduisent respectivement aux adduits 1 2 5a, b, -b₂, c. Ces études, suivies par spectroscopie RMN ¹H, ont permis de préciser les cinétiques et les mécanismes d'addition. En particulier un nouveau type d'intermédiaire l'adduit tricyclique 1 2' 6b et c a pu être mis en évidence et isolé dans le cas de 6c.

Abstract - The cycloaddition reactions of 6-oxo (2H) cyclohepta (c) pyrroles 4a, b and c with diethyl acetylene dicarboxylate an electron-deficient dienophile of relatively low LUMO energy level, afford the 1 2 adducts 5a, b, -b₂ and c respectively. The kinetics of the reactions, investigated by ¹H NMR spectroscopy, have allowed to precise the mechanism of the addition. In particular, new-intermediates, 1 2' adducts 6b and c have been observed and isolated for the compound 6c.

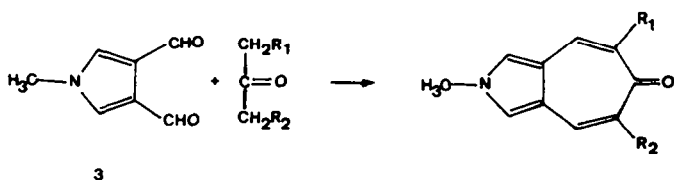
Les systemes polyaromatiques condensés du type de l'isoindeole présentent des propriétés diéniques remarquables. Récemment nous avons mis en évidence le caractère diénique marqué mais atténué par rapport à celui de l'isoindeole d'hétérocycles tels que la pyrrolo [3,4-c] pyridine 1 ¹ et la pyrrolo [2,3-f] phthalazine 2 ². Ces deux composés 1 et 2 ont pour cycle de base des systèmes aromatiques π-déficients la pyridine et la phthalazine. Dans cette publication, nous étudions l'influence d'un cycle insaturé peu ou pas résonant, le cycle troponique, sur la réactivité diénique du système.



Aucun travail de ce type n'a été effectué dans la série de l'oxo-6 cyclohepta (c) pyrrole, communément appelée pyrrolo-troponone. Nous avons utilisé les dérivés 4a, b, c et d et les avons soumis comme les hétérocycles 1 et 2 à l'action de l'acétylène dicarboxylate d'éthyle (ADCE), dienophile à orbitale basse vacante (BV) de basse énergie.

Synthèses de 4a, b, c et d

Nous avons cité les composés 4a, c et d dans une brève communication ³. Les dérivés 4a et 4d s'obtiennent par condensation directe des cétones correspondantes sur le méthyl-1 diformyl-3,4 pyrrole 3. Nous avons appliqué la même méthode pour préparer 4b.



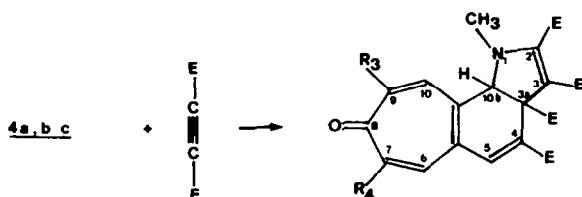
- 4a $R_1=R_2=CH_3$
 b $R_1=H, R_2=CH_3$
 c $R_1=R_2=H$
 d $R_1=R_2=CO_2CH_3$

Par contre, selon cette publication, la pyrrolo tropone 4c avait été obtenue indirectement à partir du dérivé 4d. Le diester 4d transformé en sel d'argent est decarboxylé en présence d'hydrogène. Cette dernière étape est aléatoire et le rendement de la réaction est faible (5 %). La condensation directe du composé diformyle 3 avec la propanone s'est avérée délicate à mettre au point.

Ce n'est qu'avec des conditions opératoires très strictes que nous avons réussi à isoler la pyrrolo-tropone 4c pure avec un rendement de 36 %. En effet, selon les modalités opératoires, des réactions parasites de type mono ou double condensation linéaire peuvent devenir déterminantes et sont accompagnées d'une forte dégradation des produits réactionnels.

Action de l'ADCE

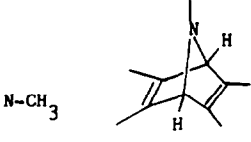
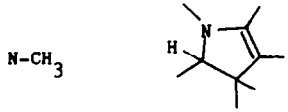
Avec le diester 4d, en présence d'un excès d'ADCE, dans le xylène à la température de reflux nous n'observons aucune réaction d'addition. Dans les mêmes conditions, les pyrrolo tropones 4a, b et c conduisent à des produits d'addition 1,2 auxquels on peut attribuer respectivement les structures 5a, b, 1-2 et c par analogie avec les adduits 1,2 obtenus à partir des pyrrolo [3,4-c] pyridine 1 et pyrrolo[2,3-f] phthalazine 2.



(E: CO₂Et)

- 5a $R_3=R_4=CH_3$
 b, 50% $R_3=CH_3, R_4=H$
 c, 50% $R_3=H, R_4=CH_3$
 d $R_3=R_4=H$

On note en particulier sur les spectres de RMN ¹H la présence d'un singulet vers 4,7-4,8 ppm caractéristique du proton angulaire H_{10b} et d'un autre singulet vers 2,5-2,6 ppm qui est le signal du groupement N-méthyle (tableau 1).

	Adduits 1,1		Adduits 1,2	
				
Pyrrolo [3,4-c] pyridine <u>1</u>	2,32	5,02	2,55 et 2,60	4,86 et 4,97
Pyrrolo [2,3-f] phthalazine <u>2</u>	2,30	4,98	2,50	4,95
Pyrrolo tropones				
<u>4a</u>	2,33	4,83	2,58 (5a)	4,76 (5a)
<u>4b</u>	2,33	4,80	2,59 (5b ₁) 2,57 (5b ₂)	4,72 (5b ₁) 4,71 (5b ₂)
<u>4c</u>			2,61 (5c)	4,73 (5c)

Solvant CDCl₃/TMS, δ ppm

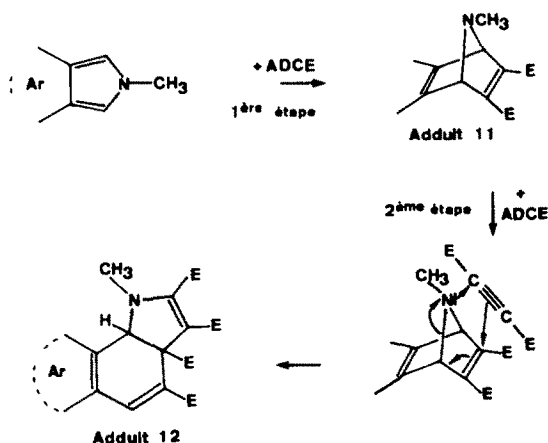
TABLEAU 1

Par ailleurs les signaux des protons troponiques apparaissent vers 7,0-7,4 ppm.

Avec le composé 4b non symétrique, nous obtenons les adduits 1:2 5b₁, 5b₂ en quantités équivalentes. Les structures de ces dérivés ont été différenciées en RMN ¹H par utilisation de l'effet Overhauser (N.O.E.). Ainsi la saturation du proton angulaire H_{10b} pour 5b₂ provoque une augmentation de 15 % du signal du proton voisin H₁₀. Ce proton H₁₀ est différencié de H₆ qui se trouve couplé avec le groupe méthyle adjacent.

En ce qui concerne la stéréochimie de ces adduits 1:2 5a, b₁, b₂ et c nous pensons comme nous l'avons démontré pour la pyrrolo [3,4-c] pyridine 1 que seule la jonction cis entre le cycle pyrrolique et le reste du cycle est présente. En effet nous avons à ce niveau le même motif structural avec les mêmes contraintes stériques pour la fonction trans.

Afin d'aborder le problème des structures intermédiaires susceptibles de se former nous nous sommes intéressés à la cinétique de ces réactions^a. Comme cela a été étudié en série isoindolique ⁴ puis confirmé par nous-mêmes en séries pyrrolo [3,4-c] pyridine ¹ et pyrrolo [2,3-f] phthalazine ², il y a cycloaddition de type Diels-Alder avec formation d'un adduit 1:1 puis addition de type Michaël et formation de l'adduit 1:2 (schéma 1).



L'étude abordée en série pyrrolo-troponone s'est avérée plus complexe qu'en séries pyrrolo [3,4-c] pyridine et pyrrolo [2,3-f] phthalazine. Les composés 1 et 2 réagissent rapidement, 50 % de dérivé 1 disparaissent en 40 mn à 20°^b par exemple. On constate alors une nette différence entre les cinétiques des deux étapes.

Dans les mêmes conditions opératoires il reste 65 % de pyrrolo-troponone 4a au bout de 68 h tandis que 4b et 4c n'ont toujours pas réagi. Le manque de réactivité de ces pyrrolo-tropones à 20° nous a conduit à choisir une température plus élevée 70°, température à laquelle la réaction ne s'est pas avérée sélective.

a. Ces études ont été menées dans CDCl₃ et suivies par spectroscopie de RMN ¹H.

b. Conditions . solvant CDCl₃ [1] = [ADCE] = 0,4 mole.L⁻¹.

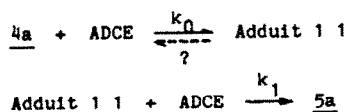
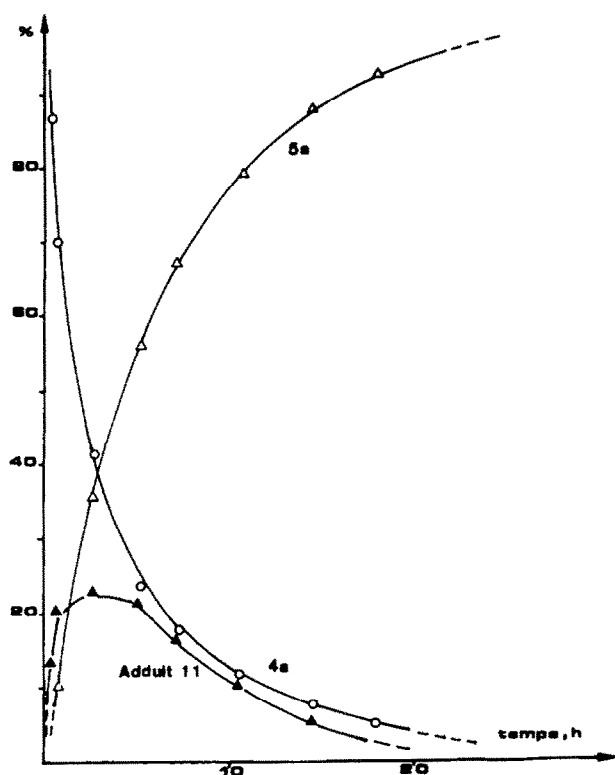
Cinétique de 4a (fig. 1)

Fig. 1 conditions $[\text{ADCE}] = 2. [\underline{4a}] = 0,53 \text{ mole.l}^{-1}$ à $t = 0 \text{ mn.}$ solvant CDCl_3 . température 70° .

Dans le milieu réactionnel, la pyrrolo-tropone 4a et l'adduit 1·2 5a isolés par ailleurs sont facilement identifiables. L'adduit 1·1 qui se forme n'a pu être isolé, cependant il a été identifié par analogie avec les adduits 1·1 des dérivés 1 et 2 eux-mêmes isolés (tableau 1). La présence d'un maximum sur la courbe cinétique de l'adduit 1·1 est caractéristique de l'accumulation d'un intermédiaire dans une séquence de réactions consécutives. La non-observation d'un point d'inflexion sur la courbe cinétique de 5a au niveau du maximum de l'adduit 1·1 est bien en accord avec la participation du réactif ADCE aux deux étapes de la réaction consécutive. Dans ce type de réaction appelée consécutive parallèle, ce point d'inflexion doit se situer plus tôt et dans le cas présent ne peut être observé en raison de la courte période d'auto-accelération. La réversibilité de la première étape reste à envisager à cette température. En effet, les réactions de rétro Diels-Alder sont fréquentes, ainsi la formation de l'azanorbornadiène, motif présent dans l'adduit 1·1 peut être réversible⁵.

L'étude de cette même réaction en défaut d'ADCE conduit en 25 h environ à des concentrations limites des produits initiaux et finaux 4a, 5a et de l'intermédiaire adduit 1·1 (fig. 2). La poursuite de cette réaction laisse apparaître une faible évolution de ces concentrations limites.

En particulier, la diminution de la concentration de l'adduit 1·1 peut être aussi bien attribuée à une très faible réversibilité qu'à une dégradation de ce composé en raison des approximations de mesure.

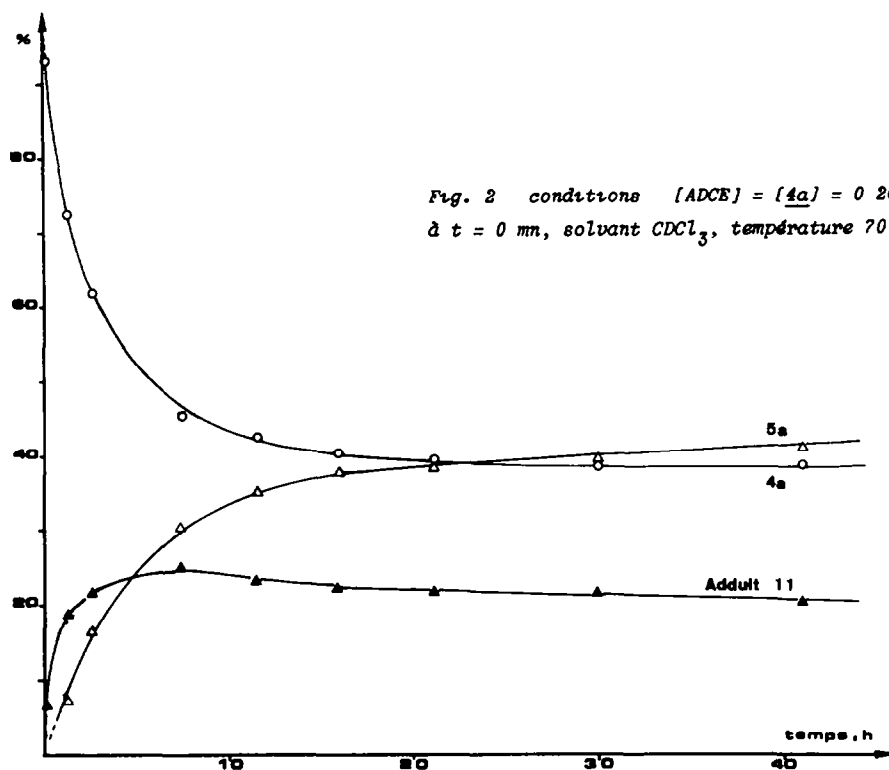


Fig. 2 conditions $[ADCE] = [4a] = 0,265 \text{ mole l}^{-1}$
à $t = 0 \text{ mn}$, solvant CDCl_3 , température 70° .

Si le schéma réactionnel (fig. 1) traduit exactement les actes élémentaires, la détermination expérimentale approximative des constantes de vitesse (k_0 et k_1) conduit à $k_1 \approx 2k_0$.

Par approche mathématique^c on peut calculer plus précisément le rapport k_1/k_0 $k_1 = 2,25 k_0$.

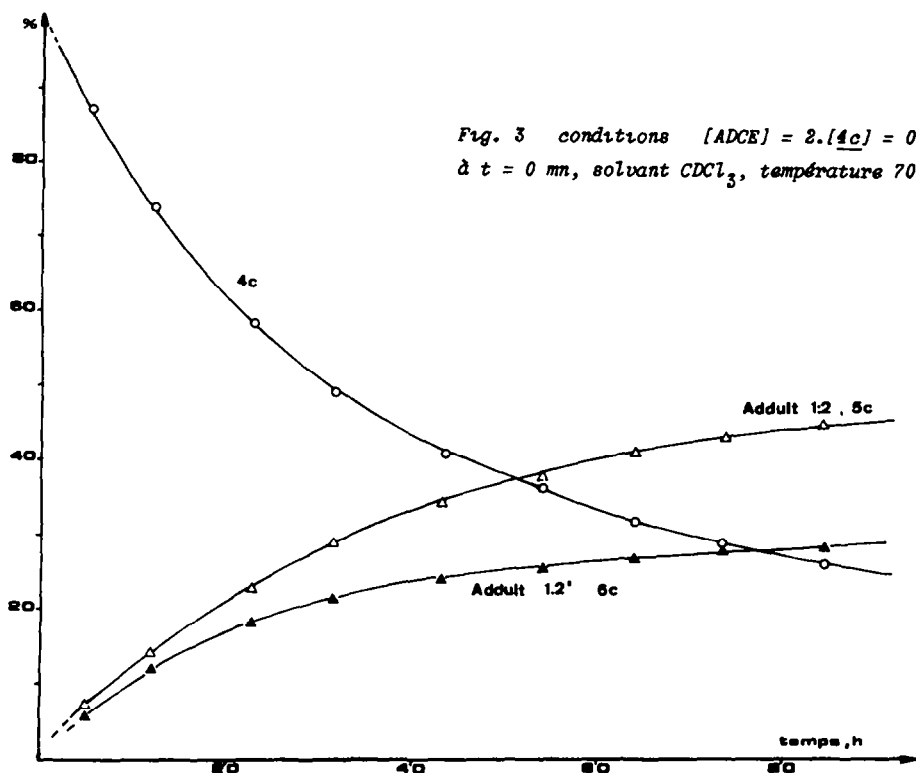
Cinétique de 4c (fig. 3)

Dès le départ, la réaction présente une cinétique beaucoup plus lente que celle de 4a. L'adduit 11 de type azanorbornadiène n'est pas présent dans le milieu réactionnel, on n'observe jamais le signal caractéristique du NCH_3 ponté en RMN ^1H vers 2,3 ppm (tableau 1). Par contre il y a formation de deux composés qui, compte tenu de l'allure des courbes cinétiques semblent se former de manière concurrente. L'un des composés est l'adduit 12 5c isolé précédemment. L'autre composé 6c a été isolé. La microanalyse et le spectre de RMN ^1H plaident en faveur d'une structure isomère de l'adduit 12. En ce qui concerne la configuration de cet isomère adduit 12' 6c, on note sur le spectre de RMN ^1H la présence de deux signaux à 2,74 et 4,79 ppm dans un rapport d'intégration 3/1. Cette caractéristique est semblable à celle observée pour le motif (CHNCH_3) des adduits 12 (tableau 1). Par contre, la présence de signaux situés entre 5,95-6,40 ppm sous forme d'un massif de quatre protons et d'un signal à 6,80 ppm sous forme d'un doublet à un proton diffère totalement de ce qui est observé pour les adduits 12 5a, b₁-b₂, et c.

c. Dans le cas d'une réaction consécutive parallèle le rapport k_1/k_0 est déterminé par résolution graphique de l'équation suivante⁶

$$[\text{Adduit 11}]_\infty = \frac{[4a]_\infty}{(k_1/k_0)-1} - \frac{[4a]_\infty}{(k_1/k_0)-1} \frac{(k_1/k_0)-1}{[4a]_0}$$

On a considéré que cette réaction était terminée approximativement au bout de 25 h soit $[\text{Adduit 11}]_\infty = 0,057 \text{ mole.L}^{-1}$, $[4a]_\infty = 0,103 \text{ mole.L}^{-1}$, $[4a]_0 = 0,265 \text{ mole.L}^{-1}$.

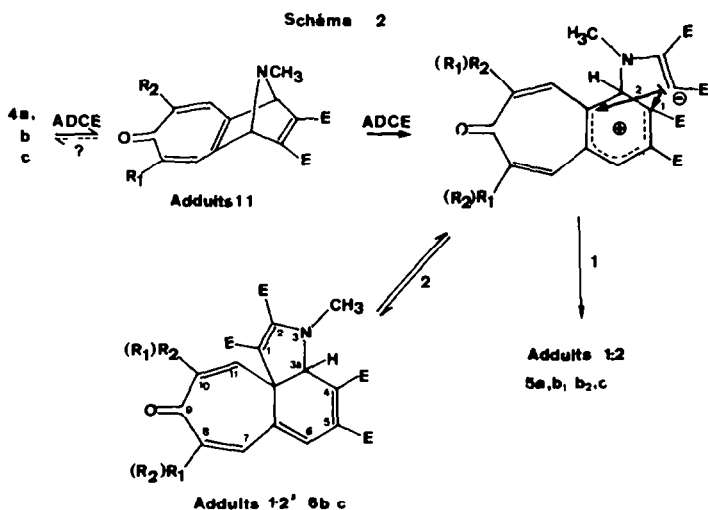


L'enchaînement troponique est interrompu au profit d'une structure de type polyénone.

Une autre remarque permet d'aborder le problème de cette configuration. En effet, l'adduit 1 2' 6c n'est pas stable thermiquement, il s'isomérisé en adduit 1 2 5c. Ceci explique par ailleurs la valeur croissante du rapport $[5c]/[6c]$ observée sur la figure 3.

De plus pendant cette isomérisation, il n'apparaît aucun produit intermédiaire ce qui laisse présager un processus intramoléculaire.

Ainsi, la structure 6c proposée pour l'adduit 1 2', proche de celle de 5c compte tenu de ses caractéristiques de RMN ^1H peut facilement s'ouvrir et conduire par un processus intramoléculaire à l'isomère 5c thermodynamiquement le plus stable (schéma 2).



La stéréochimie de l'isomère 6c n'a pu être vérifiée, cependant à l'aide des modèles moléculaires nous constatons que les contraintes stériques sont moins importantes, comme pour 5c, pour une jonction *cis* entre les cycles pyrrolique et benzénique.

En ce qui concerne le mécanisme général de la réaction, on peut penser que l'adduit 11 est toujours intermédiaire de réaction mais avec une cinétique de formation très lente par rapport à l'addition de Michael. Au cours de la deuxième étape le zwitterion forme évoluerait selon deux voies différentes (schéma 2) avec des cinétiques semblables (fig. 3).

Cinétique de 4b (fig. 4)

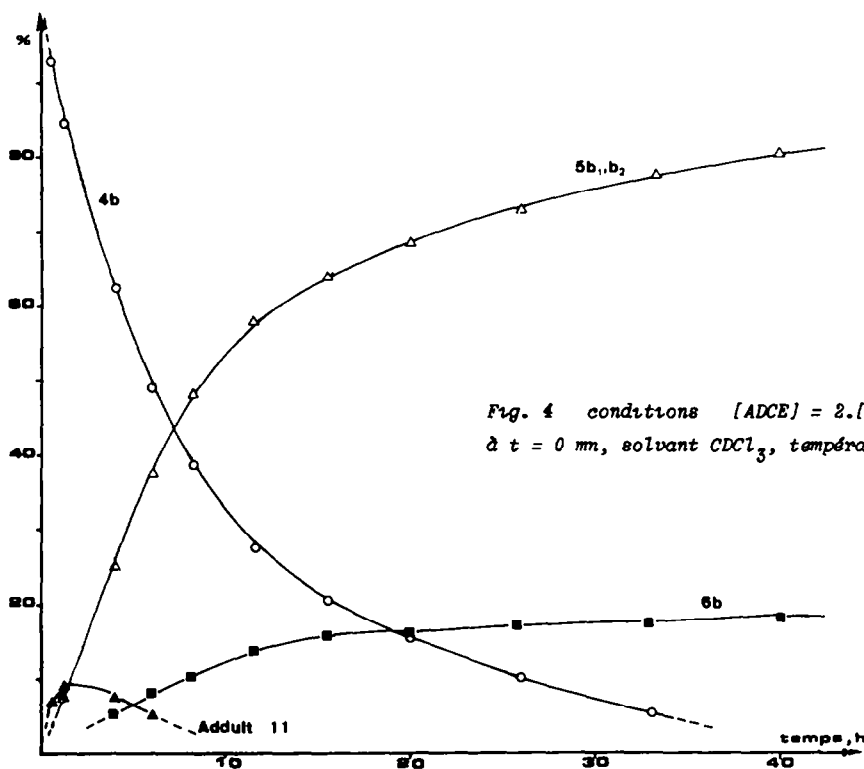


Fig. 4 conditions $[ADCE] = 2.[4b] = 0,53 \text{ mole l}^{-1}$
à $t = 0 \text{ mn}$, solvant CDCl_3 , température 70° .

En début de réaction la vitesse de disparition du dérivé troponique monométhylé 4b s'inscrit entre les cinétiques observées pour les composés troponiques diméthylé et non-méthylé 4a et 4c. Comme pour la cinétique de 4a on observe une courbe à maximum pour l'adduit 11 toutefois l'intensité du maximum est plus faible. On note aussi la formation des deux adduits 12 possibles 5b₁ et 5b₂ isolés et identifiés auparavant mais dans des proportions non mesurables en cours de réaction compte tenu de la complexité du mélange réactionnel. En fin de réaction, la proportion est de 50/50. Enfin, un autre type de composé 6b est présent dans le milieu réactionnel. Nous n'avons pu l'isoler. Cependant cette structure présente des caractéristiques de RMN ^1H similaires à celles relevées pour l'adduit 12' 6c. De plus 6b apparaît de manière concurrente aux adduits 12 5b₁ et b₂ et disparaît du milieu réactionnel, bien après l'adduit 11 par chauffage prolongé. Nous lui avons attribué la structure 6b^e (schéma 2) par analogie avec la structure 6c identifiée précédemment. En définitive, l'étude de la cinétique de 4b permet d'observer l'ensemble des mécanismes rencontrés dans les études de 4a et 4c.

d. On note la présence d'un signal à 2,70 ppm (NCH_3) et de protons vinyliques vers 6 ppm le signal du groupement méthyle en α du carbonyle se situe à 1,93 ppm.

e. En raison de la dissymétrie de la structure 4b le schéma du dérivé 6b peut représenter un mélange d'isomères. Toutefois on ne peut écarter la possible régiosélectivité de la formation de l'adduit 12'. L'ouverture du pont azoté n'est pas régiosélective puisque l'on obtient en fin de réaction des proportions égales de 5b₁ et 5b₂ mais l'attaque nucléophile selon la voie 2 peut être défavorisée quand le groupement méthyle de la tropone est en position 8 du site attaqué ainsi avec le dérivé troponique diméthylé 4a on n'obtient pas d'adduit 12'.

Conclusion

On observe une profonde différence de réactivité du système diénique entre les séries de type pyrrolo [3,4-c] pyridine 1, pyrrolo [2,3-f] phthalazine 2 d'une part et les pyrrolo tropones 4a, b et c d'autre part. Or l'énergie d'activation dans ces réactions de Diels-Alder peut être considérée comme formée de deux composantes : une contribution endothermique liée à la rupture du système π du cycle pyrrolique et une contribution exothermique liée à la formation simultanée possible d'un cycle aromatique adjacent. La très faible aromaticité de la tropone impose certainement une énergie d'activation supérieure dans cette série donc une réactivité moindre.

En ce qui concerne la réactivité diénique relative des pyrrolo-tropones 4a, b et c l'utilisation d'un diénophile pauvre en électrons comme l'ADCE conduit à des réactions de Diels-Alder de type "normales" c'est-à-dire avec une interaction déterminante entre la HO du diène et la BV du diénophile. L'introduction de substituants méthyles a effet donneur de type "hyperconjugaison" augmente le niveau énergétique de la HO du diène et ainsi contribue à l'augmentation de sa réactivité.

PARTIE EXPERIMENTALE

Les points de fusion ont été mesurés sur banc de Kofler et ne sont pas corrigés. Les spectres de RMN ^1H ont été obtenus avec un spectromètre Varian A-60 ou T-60 utilisant le tétraméthylsilane (TMS) comme référence interne). Les déplacements chimiques sont exprimés en ppm/TMS. Les spectres IR sont enregistrés sur un spectromètre Beckman IR 4250. Les microanalyses ont été effectuées sur un appareil Technicon.

Triméthyl-2,5,7 oxo-6 (2H) cyclohepta (c) pyrrole 4a. A 0,411 g (3 mmoles) de méthyl-1 diformyl-3,4 pyrrole 3 et 1 g de pentanone-3 dans 25 ml de méthanol on ajoute 12 ml d'une solution de potasse dans le méthanol à 4 %. Le mélange est porté à reflux pendant 12 h. Après évaporation de la moitié des solvants en volume et refroidissement à température ordinaire on obtient par précipitation 4a (0,51 g, 91 %). Ce composé peut être recristallisé dans le cyclohexane, $F = 132^\circ$. IR (CHCl_3) : 1567 cm^{-1} (C=O). RMN (CDCl_3) : δ 2,20 (d, 6H, $2 \times \text{CH}_3$), 3,80 (s, 3H, NCH_3), 6,96 (s, 2H, H_1 et H_3), 7,44 (q, 2H, H_4 et H_8), $J_4(\text{CH}_3)-5 = J_8(\text{CH}_3)-7 = 1\text{ Hz}$. Analyse $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{NO}$ · Calc. % C 76,98, H 7,00, N 7,48. Tr. % C 76,7, H 7,2, N 7,3.

Diméthyl-2,5 oxo-6 (2H) cyclohepta (c) pyrrole 4b. A 0,50 g (3,6 mmoles) de méthyl-1 diformyl-3,4 pyrrole 3 et 1,5 g de butanone-2 dans 20 ml de méthanol on ajoute 10 ml d'une solution de potasse dans le méthanol à 4 %. Le mélange est porté à reflux pendant 12 h. Après évaporation des solvants, on ajoute 20 ml d'eau. Après homogénéisation du précipité celui-ci est filtré et séché. On obtient 0,65 g de 4b que l'on recristallise dans l'éther sulfurique (0,406 g, 64 %), $F = 68-69^\circ$. IR (CHCl_3) : 1572 cm^{-1} (C=O). RMN (CDCl_3) : δ 2,15 (d, 3H, CH_3), 3,80 (s, 3H, NCH_3), 6,99 (s, 2H, H_1 et H_3), 6,47 (d, 1H, H_7 , $J_{7-8} = 12\text{ Hz}$), 7,25 (d, 1H, H_8), 7,42 (d, 1H, H_4 , $J_{4}(\text{CH}_3)-5 = 1\text{ Hz}$). Analyse $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{NO}$ · Calc. % C 76,28, H 6,40, N 8,09. Tr. % C 76,0, H 6,3, N 8,2.

Méthyl-2 oxo-6 (2H) cyclohepta (c) pyrrole 4c. 1ère méthode : une solution de propanone (0,38 g, 6,6 mmoles) dans 3 ml d'éthanol est additionnée très lentement sous forme de micro-gouttes (3 h) à température ordinaire à un mélange constitué de 0,822 g (6 mmoles) de méthyl-1 diformyl-3,4 pyrrole 3, 3 ml d'éthanol et 4 ml d'une solution aqueuse de soude à 10 % mis sous agitation. Le mélange est agité pendant 12 h à température ordinaire. On ajoute 10 ml d'eau. La phase aqueuse est extraite par 5 fois 15 ml de chloroforme. Les phases organiques sont séchées sur MgSO_4 anhydre, puis évaporées. Le résidu est chromatographié sur colonne d'alumine. Après élution au mélange éther sulfurique, chloroforme 75/25 on recueille 0,34 g (36 %) de composé 4c, $F = 132^\circ$. IR (CHCl_3) : 1580 cm^{-1} (C=O). RMN (CDCl_3) : δ 3,78 (s, 3H, NCH_3), 7,02 (s, 2H, H_1 et H_3), 6,39 (m, 2H, H_5 et H_7), 7,25 (m, 2H, H_4 et H_8 , $J_{4-5} = J_{7-8} = 12\text{ Hz}$). Analyse $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{NO}$ · Calc. % C 75,47, H 5,66, N 8,80. Tr. % C 75,2, H 5,8, N 8,6.

2ème méthode : un mélange constitué de 1 g (7,3 mmoles) de méthyl-1 diformyl-3,4 pyrrole 3, 1,28 g (7,3 mmoles) d'oxo-3 pentanedioate de méthyle, 5 gouttes du mélange acide acétique, pipéridine (4/1) dans 70 ml de benzène anhydre est porté à reflux durant 9 h. Après refroidissement la solution laisse déposer 1,5 g (75 %) de méthyl-2 diméthoxycarbonyl-5,7 oxo-6 (2H) cyclohepta (c) pyrrole 4d, $F = 178^\circ$. IR (KBr) : 1705 cm^{-1} (C=O ester). RMN (CDCl_3) : δ 3,86 (s, 9H, NCH_3 , $2 \times \text{OCH}_3$), 7,16 (s, 2H, H_1 et H_3), 7,90 (s, 2H, H_4 et H_8). Analyse $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{NO}_5$ · Calc. % C 61,09, H 4,76, N 5,09. Tr. % C 61,0, H 4,7, N 5,1.

On porte 15 mn à reflux un mélange constitué de 4d (1,2 g, 4,3 mmoles) et de potasse (0,56 g 10 mmoles) dans 40 ml d'éthanol. Le sel de potassium obtenu, isolé par filtration, lavé à l'éthanol est dissous dans 30 ml d'eau. A cette solution est ajouté sous agitation 1,7 g (10 mmoles) de nitrate d'argent dans 20 ml d'eau. L'agitation est maintenue 15 mn à température ordinaire. Le précipité obtenu est filtré, lavé à l'eau et séché à 110° . On obtient 1,2 g (60 %) de sel d'argent du composé 4d. Ce sel d'argent finement divisé est décarboxylé sous atmosphère d'hydrogène (6 à 7 mm de Hg) à $190-200^\circ$. On obtient par sublimation 0,05 g (7,5 %) de composé 4c. Ce dérivé peut être purifié par une nouvelle sublimation sous vide (3 mm Hg) à 130° .

Tétraéthoxycarbonyl-2,3,3a,4 triméthyl-1,7,9 dihydro-3a, 10b oxo-8 (1H) cyclohepta (g) indole 5a. On porte à reflux pendant 90 mn un mélange constitué de 0,206 g (1,1 mmole) de 4a, de 0,595 g (3,5 mmole) d'ADCE et de 10 ml de xylène. Après évaporation du solvant le résidu est chromatographié sur colonne d'alumine en utilisant l'éther de pétrole (45-60°) puis l'éther sulfurique comme éluants. On obtient 0,36 g (62 %) d'adduit 1:2 5a cristallisant dans l'éther sulfurique, $F = 153^\circ$. IR (KBr) 1740, 1725, 1705, 1690, 1590, 1580 cm^{-1} (C=O), (C=C). RMN (CDCl_3) δ 1,10-1,55 (m, 12H, $4 \times \text{CH}_2\text{CH}_3$), 2,37 (2x d, 6H, 2CH_3 en a du C=O), 2,58 (s, 3H, NCH_3), 4,0-4,60 (m, 8H, $4 \times \text{CH}_2\text{CH}_3$), 4,76 (s, 1H, H_{10b}), 7,26 (m, 1H, H_{10}), 7,41 (m, 1H, H_6), $J_6(\text{CH}_3)-7 = J_{10}(\text{CH}_3)-9 = 0,8 \text{ Hz}$, 7,46 (s, 1H, H_5). Analyse $\text{C}_{28}\text{H}_{33}\text{NO}_9$ Calc. % C 63,75, H 6,23, N 2,65. Tr. % C 63,6, H 6,3, N 2,4.

Tétraéthoxycarbonyl-2,3,3a,4 diméthyl-1,9 dihydro-3a,10b oxo-8 (1H) cyclohepta (g) indole 5b, et tétraéthoxycarbonyl-2,3,3a,4 diméthyl-1,7 dihydro-3a, 10b oxo-8 (1H) cyclohepta (g) indole 5b. On porte à reflux pendant 8 h un mélange constitué de 0,26 g (1,5 mmole) de 4b, de 0,68 g (4 mmole) d'ADCE et de 15 ml de xylène. Après évaporation du xylène le résidu est chromatographié sur colonne d'alumine. On élue avec de l'éther de pétrole (45-60°) pour éliminer l'excès d'ADCE puis de l'éther sulfurique. Les fractions étherées après concentration donnent 0,68 g (88 %) d'un solide composé exclusivement des isomères 5b, et 5b, en quantité équivalente (spectre RMN ^1H). Ce solide est repris dans 20 ml d'éther sulfurique à ébullition. Après refroidissement la solution laisse déposer 0,208 g de 5b. Après filtration et évaporation, le résidu restant est chromatographié sur colonne de silice. L'élution avec le mélange éther de pétrole (45-60°), éther sulfurique 50/50 permet d'obtenir en tête de colonne 0,072 g de 5b pur. Ce composé peut être recristallisé dans l'éther de pétrole (60-80°). 5b, $F = 149^\circ$. IR (KBr) 1735, 1700, 1610, 1585 cm^{-1} (C=O), (C=C). RMN (CDCl_3) δ 1,05-1,50 (m, 12H, $4 \times \text{CH}_2\text{CH}_3$), 2,33 (d, 3H, CH_3), 2,59 (s, 3H, NCH_3), 3,95-4,60 (m, 8H, $4 \times \text{CH}_2\text{CH}_3$), 4,72 (s, 1H, H_{10b}), 7,12 (s, 2H, H_6 et H_7), 7,22 (m, 1H, H_{10} , $J_{10}(\text{CH}_3)-9 = 1 \text{ Hz}$), 7,42 (s, 1H, H_5). Analyse $\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{NO}_9$ Calc. % C 63,15, H 6,04, N 2,73. Tr. % C 62,9, H 6,2, N 2,9. 5b, $F = 146-150^\circ$. IR (KBr) 1735, 1705, 1610, 1580 cm^{-1} (C=O), (C=C). RMN (CDCl_3) δ 1,10-1,50 (m, 12H, $4 \times \text{CH}_2\text{CH}_3$), 2,32 (d, 3H, CH_3), 2,57 (s, 3H, NCH_3), 3,95-4,60 (m, 8H, $4 \times \text{CH}_2\text{CH}_3$), 4,71 (s, 1H, H_{10b}), 7,0 (s, 2H, H_9 et H_{10}), 7,36 (m, 1H, H_6 , $J_6(\text{CH}_3)-7 = 1 \text{ Hz}$), 7,40 (s, 1H, H_5). Analyse $\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{NO}_9$ Calc. % C 63,15, H 6,04, N 2,73. Tr. % C 63,0, H 6,2, N 2,8.

Tétraéthoxycarbonyl-2,3,3a,4 méthyl-1 dihydro-3a, 10b oxo-8 (1H) cyclohepta (g) indole 5c. Un mélange de 0,096 g (0,6 mmole) de 4c, 0,34 g (2 mmole) d'ADCE et 10 ml de toluène est porté à reflux durant 15 h. Après évaporation à sec le résidu est chromatographié sur colonne d'alumine avec l'éther de pétrole (45-60°) puis l'éther sulfurique. On obtient 0,14 g (46 %) d'adduit 1:2 5c cristallisant dans l'éther sulfurique, $F = 170^\circ$. IR (KBr) 1740, 1730, 1710, 1695, 1615, 1595, 1580 cm^{-1} (C=O), (C=C). RMN (CDCl_3) δ 1,10-1,60 (m, 12H, $4 \times \text{CH}_2\text{CH}_3$), 2,61 (s, 3H, NCH_3), 4,0-4,60 (m, 8H, $4 \times \text{CH}_2\text{CH}_3$), 4,73 (s, 1H, H_{10b}), 7,03 (m, 2H, H_9 , H_{10}), 7,14 (m, 2H, H_6 et H_7), 7,41 (s, 1H, H_5). Analyse $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{NO}_9$ Calc. % C 62,52, H 5,81, N 2,80. Tr. % C 62,3, H 5,8, N 2,5.

Tétraéthoxycarbonyl-1,2,4,5 méthyl-3 hydro-3a oxo-9 (3H) cyclohepta (d) indole 6c. On porte à 80° pendant 38 h un tube scellé contenant 0,2 g (1,26 mmole) de 4c, 0,85 g (5 mmole) d'ADCE et 5 ml de chloroforme. Après évaporation du solvant le résidu est repris par 10 ml d'éther sulfurique à ébullition. Après refroidissement, la solution laisse déposer 0,244 g (38 %) de dérivé 5c. Le résidu de la solution mère est alors chromatographié sur colonne d'alumine. L'élution avec de l'éther de pétrole (45-60°) permet d'éliminer l'ADCE puis avec l'éther sulfurique on obtient un composé rouge 6c que l'on recristallise très rapidement dans l'éthanol (0,05 g, 8 %), $F = 144-146^\circ$. IR (KBr) 1746, 1735, 1710, 1693, 1644, 1616, 1602, 1580, 1555 cm^{-1} (C=O) (C=C). RMN (CDCl_3) δ 0,95-1,75 (m, 12H, $4 \times \text{CH}_2\text{CH}_3$), 2,74 (s, 3H, NCH_3), 3,80-4,60 (m, 8H, $4 \times \text{CH}_2\text{CH}_3$), 4,79 (s, 1H, H_{3a}), 5,95-6,40 (m, 4H, H_6 , H_8 , H_{10} et H_{11}), 6,80 (d, 1H, H_7 , $J_{7-8} = 12,5 \text{ Hz}$). Analyse $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{NO}_9$ Calc. % C 62,52, H 5,81, N 2,80. Tr. % C 62,3, H 5,6, N 2,7.

Références

- 1 J. Duflos et G. Quéguiner, J. Org. Chem., **46**, 1195 (1981).
- 2 J. Duflos et G. Quéguiner, J. Heterocycl. Chem., **21**, 49 (1984).
- 3 J. Duflos, D. Letouze, G. Queguiner et P. Pastour, Tetrahedron Letters, 3453 (1973).
- 4 L.J. Kricka et J.M. Vernon, J. Chem. Soc. Perkin Trans. I, 904 (1972).
- 5 W E Noland et Chang Kiu Lee, J. Org. Chem., **45**, 4573 (1980).
- 6 N Emanuel et D. Knorre, Cinétique Chimique, édition MIR, Moscou, p. 235 (1975).