

PREPARATION DE DERIVES DIHYDRO-4,7 ISOINDOLIQUES ET ETUDE PRELIMINAIRE
 DE LEUR REACTIVITE A L'EGARD D'ALCENES ET D'ALCYNES ELECTROPHILES.

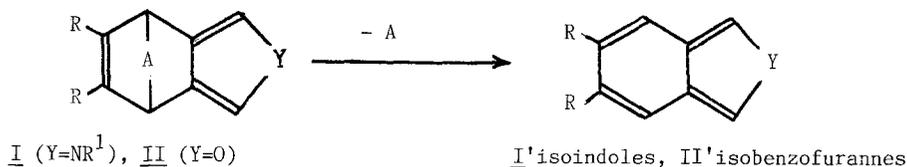
Dominique STEPHAN^a, Alain GORGUES^{b,a,*} et André LE COQ^a.

- a - Laboratoire de Synthèse Organique, associé au CNRS U.A. 415, Université de Rennes 1, Campus de Beaulieu, 35042 Rennes, France.
 b - Groupe de Recherche de Chimie Organique et Bio-Organique, Université d'Angers, 2 Bd Lavoisier, 49045 Angers, France.

Summary - The 4,7-dihydroisindolic derivatives I are prepared through two pathways from acetylenedicarbaldehyde monoacetal. When reacted with electrophilic alkenes and alkynes under neutral conditions, they give rise to Diels-Alder and pseudo-Michael addition-substitution reactions.

En raison de leur structure orthoquinonoïdique, les isoindoles I' constituent des intermédiaires synthétiques très réactifs, en particulier utiles pour atteindre des systèmes polycycliques, par exemple grâce à leurs réactions de Diels-Alder.⁽¹⁻³⁾

Ayant précédemment défini une nouvelle voie d'accès aux dihydro-4,7 isobenzofurannes II, isobenzofurannes masqués dont nous avons souligné l'intérêt synthétique,⁽⁴⁾ il était tentant d'examiner dans quelle mesure ces résultats seraient transposables en série azotée, les dihydro-4,7 isoindoles I pouvant constituer des isoindoles masqués. Nous décrivons ici une nouvelle préparation simple des dérivés I⁽⁵⁾ et présentons nos résultats préliminaires sur l'étude de leur réactivité à l'égard d'alcènes et d'alcynes activés.



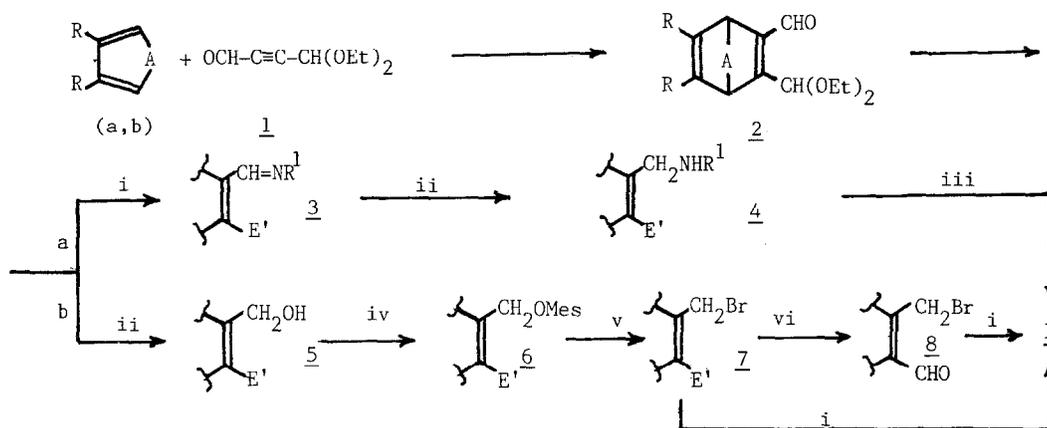
RESULTATS

-Préparations de I

Le schéma 1 rassemble les deux voies adoptées au départ des adduits de Diels-Alder 2a et 2b^(6a) entre 1^(6b) et le cyclohexadiène-1,3 (a) ou le diméthyl-2,3 butadiène-1,3 (b), ayant permis d'aboutir aux quatre dérivés Iax,y,z et Iby selon la nature de l'amine engagée R¹NH₂ (R¹=H,x; Me,y; Ph,z).

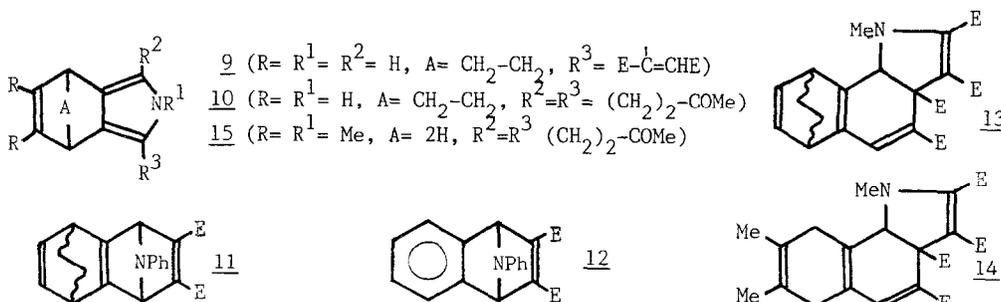
La voie a, plus rapide, est toujours préférable sauf pour Iax dont l'imine 3ax n'a pu être obtenue; dans les autres cas, les dérivés 3 et 4 correspondants⁽⁷⁾ sont quantitativement formés par action de la méthylamine aq. dans le méthanol, ou de l'aniline sans solvant, sur 2 puis réduction à 0°C par NaBH₄ dans MeOH.⁽⁸⁾ Comme en série oxygénée,⁽⁴⁾ l'élimination finale d'éthanol se réalise par traitement pendant quelques minutes à 20°C d'une solution diluée de 4 dans CHCl₃ avec quelques gouttes d'acide formique. Les dérivés

SCHEMA 1



$E' = \text{CH}(\text{OEt})_2$; a: $A = \text{CH}_2\text{-CH}_2$, $R = \text{H}$; b: $A = 2\text{H}$, $R = \text{Me}$; $R^1 = \text{H}(x), \text{Me}(y), \text{Ph}(z)$.

i) $R^1\text{NH}_2$; ii) NaBH_4 , MeOH , 0°C ; iii) HCO_2H traces, CHCl_3 solv.; iv) MeSO_2Br , Et_3N , CH_2Cl_2 , -5°C ; v) Bu_4NBr , CH_2Cl_2 ; vi) HBr aq. 10 %, CH_2Cl_2 .



Pour 9, et 11 à 14, $E = \text{CO}_2\text{Me}$

Caractéristiques de quelques produits : IR (CHCl_3) en cm^{-1} et RMN ^1H (CDCl_3) en 10^{-6}

1ax: RMN : 6.50 (m, 4H), 3.85 (m, 2H), 1.53 (s élargi, 4H), 7.47 (large, éch. D_2O , 1H); IR: 3505-3420 (NH) 1675 (C=N tautom.) et 1620 (NH déf); masse th. 145.0891, tr. 145.0890.
1ay: RMN : 6.23 (s élargi 2H), 6.47 (m, 2H), 3.73 (m, 2H), 1.53 (s élargi, 4H), 3.57 (s, 3H); masse th. 159.1047, tr. 159.1052. 1az: RMN : 8.30 (m, 5H), 6.77 (s, 2H), 6.50 (m, 2H), 3.80 (m, 2H), 1.60 (s, 4H); masse th. 221.1204, tr. 221.1214. 1by: RMN : 6.35 (s, 2H), 3.53 (s, 3H), 3.07 (s, 4H), 1.75 (s, 6H); masse th. 161.1204, tr. 161.1204. 9: RMN : 11.67 (large, éch. D_2O , 1H), 6.73 (d, $J = 3$ Hz, 1H), 6.47 (m, 2H), 5.70 (s, 1H), 3.85 (m, 2H), 1.50 (s élargi, 4H), 3.93 (s, 3H), 3.76 (s, 3H); IR: 3305 (NH) 1735 (CO); masse th. 287.1157, tr. 287.1166. 11: RMN : 6.70-7.35 (m, 5H), 6.40 (m, un isomère 30 % de 2H), 6.25 (m, autre isomère, 70 % de 2H), 5.75 (s, un isomère, 30 % de 2H), 5.33 (s, autre isomère, 70 % de 2H), 3.80 (m, 2H), 3.75 (s, 6H), 0.70-1.60 (m, 4H); IR : 1710-1730 (CO); masse th. 363.1470, tr. 363.1475. 12: RMN : 7.10 (m, 5H), 5.78 (s, 2H), 3.75 (s, 6H); IR: 1730 (CO); masse th. 335.1157, tr. 335.1141. 14: RMN : 7.00 (s, 1H), 4.37 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 3.63 (s, 3H), 2.73 (s, 3H), 2.77 (s, 4H), 1.65 (s, 6H); IR : 1700-1760 (CO) ; masse th. 445.1736, tr. 445.1745.

I ont été isolés soit par chromatographie sur alumine IV (pentane-éther), soit par distillation au four tubulaire; rdt globaux en I par rapport à 2: I_{ay}, solide blanc, F=75-76°C, 74 %, I_{az}, solide jaune-pâle F=100-101°C, 75 %, I_{by} huile jaune-pâle, E_{0,6}= 100°C, 73 %.

La voie b permet d'accéder à I_{ax} au départ de 5a: après addition lente à -5°C de MeSO₂Br (excès 10 %) à 5a dans CH₂Cl₂ avec un excès (50 %) de triéthylamine, puis séjour 30 min. à -5°C, on obtient, après lavages à l'eau et séchage, une solution de mésylate 6a instable au départ de laquelle I_{ax} a pu être obtenu :

- soit par conversion immédiate en 7a par traitement pendant 5 min. à 20°C avec un excès (100 %) de Bu₄NBr, isolable (rdt 85 %) par chrom. sur alumine IV (pentane-éther 9:1), puis transformation de ce dérivé instable en I_{ax} par traitement avec un large excès (4 fois) de NH₃ aq. concentrée au sein du DME pendant 15h à 20°C sous azote : rdt 45 %, après recristallisation, solide jaune, F déc.= 150°C (éther-éther de pétrole).

- soit en agitant la solution de 6a avec une solution aq. glacée de HBr à 10 %, ce qui l'hydrolyse en 8a, qu'on transforme immédiatement en I_{ax} avec NH₃ aq. dans le DME, 2h à 20°C, (rdt 40 %). Cette variante a également été appliquée à la préparation de I_{by} au départ de 2b (rdt 80 %).

-Réactivité de I à l'égard d'alcènes et alcynes électrophiles

Compte-tenu des données de la littérature relatives à la versatilité de réactivité des pyrroles à l'égard de tels électrophiles,⁽⁹⁻¹⁶⁾ on pouvait prévoir pour I, soit un comportement diénophile, soit de donneur de Michael (réaction d'addition-substitution de type Michael). De fait, en leur opposant en milieu neutre la méthyl vinyl cétone (MVC) ou l'acétylènedicarboxylate de méthyle (ADCM), les deux types de comportement ont été observées Cas de R¹=H (au départ de I_{ax}): comme la plupart des pyrroles non substitués sur l'azote,^(9,11) les seuls adduits de type Michael ont été observés, respectivement 9, avec un léger défaut (5 %) d'ADCM, 10h à 20°C, rdt 70 % après chrom. sur silice (pentane-éther 1:1), liq. jaune-pâle ne contenant qu'un seul isomère (CCM et RMN¹H) dont la configuration n'a pas encore été déterminée⁽¹²⁾, et 10, avec un large excès (3/1) de MVC, 4h à 20°C, sans solvant et sous N₂, rdt 76 % après évaporation de l'excès de MVC et chrom. sur silice (éther), liq. jaune-pâle.

Cas de R¹=Ph (au départ de I_{az}): comme au départ des N-aryl pyrroles,^(9,11,14,15) on n'observe avec l'ADCM (4mol/mol, 45 min. à 50°C) que la réaction de Diels-Alder et isole 11, (endo et exo, non séparables), liq. jaune, rdt 76 %, par chrom. sur alumine IV (éther-pentane 1:1), aromatisable en 12, solide blanc, F=142-143°C (méthanol) par chauffage 15 min. à 140°C (rdt 80 %).

Cas de R¹=Me (au départ de I_{az}): avec l'ADCM (3mol/mol, 10 min. à 20°C), on isole respectivement 13 (rdt 72 % au départ de I_{ay}, après chrom. sur alumine IV (pentane-éther 1:1)), solide blanc constitué par un mélange d'isomèresendo et exo (tache unique en CCM) comme le montre le point de fusion étalé entre 160 et 180°C (après recristallisation dans CH₂Cl₂ éther de pétrole), et, d'autre part 14 (rdt 72 %) au départ de I_{by}, solide jaune pâle, F déc.=220-226°C (benzène). La structure de ces dérivés est analogue à celle des adduits de divers N-méthyl pyrroles et provient d'une évolution ultérieure, en présence d'ADCM,

des adduits de Diels-Alder initialement formés.^(9,10,11,15) Au départ de la MVC, Ib ne conduit qu'au produit de double substitution-addition 15, isolé (rdt 66 %) par chrom. sur alumine IV (pentane-éther 1:1) à l'état de solide jaune, F= 125-126°C (éther).

CONCLUSION

Les dérivés I, pour lesquels une nouvelle préparation simple au départ de 1 est proposée, peuvent être considérés comme des isoindoles masqués, puisqu'ils conduisent à des adduits ultérieurement aromatisables en ceux des isoindoles correspondants : extrusion d'éthylène par chauffage pour ceux issus de Ia (11→12), ou oxydation à la DDQ pour ceux issus de Ib.⁽¹⁷⁾ En dépit du nombre limité de cas étudiés, il se dégage, pour les dérivés I, une analogie de réactivité prévisible avec celle des pyrroles de base dont ils dérivent, mais aussi avec celle des isoindoles, même si, pour ces derniers, les réactions de Diels-Alder sont habituellement plus fréquemment observées que celles de type Michael.^(1,9a,18-22)

REFERENCES

- 1 - Pour des revues, voir : a) J.D. WHITE et M.E. MANN, Adv. in Heterocycl. Chem., Academic Press, New York, 1969, 10, p. 113 et b) R. BONNETT et S.A. NORTH, idem, 1981, 29, p. 341.
- 2 - Pour des préparations plus récentes de dérivés isoindoliques, voir a) R.P. KREHER et U. FELDHOF, J. SEUBERT et D. SCHMITT, Chem. Zeit., 1987, 111, p. 155; b) R.G. CARLSON, K. SRINIVASACHAR, R. S. GIVENS et B.K. MATUSZEWSKI, J. Org. Chem., 1986, 51, p. 3978; c) S. NAN'YA, T. TANGE et E. MAEKAWA, J. Heterocycl. Chem., 1985, 22, p. 449.
- 3 - Pour des applications récentes, voir: a) C.S. LEHOULLIER et G.W. GRIBBLE, J. Org. Chem., 1983, 48, p. 1682 et p. 2364; b) G.W. GRIBBLE, C.S. LEHOULLIER, M.P. SIBI et R.W. ALLEN idem, 1985, 50, p. 1611.
- 4 - D. STEPHAN, A. GORGUES et A. LE COQ, Tetrahedron Lett., 1986, 27, p. 4295.
- 5 - Pour d'autres accès à des analogues, voir: a) G.O. SCHLENCK, Chem. Ber., 1947, 80, p. 226 b) M. FETIZON, H. FRITEL, J. LEVISALLES et P. BARANGER, C.R. Acad. Sci., 1956, 242, p. 2014; pour des dérivés dihydrogénés en -1,3, voir R. COMMERCON et G. PONCINET, Tetrahedron Letters, 1985, 26, p. 4093.
- 6 - a) A. GORGUES, A. SIMON, A. LE COQ, A. HERCOUET, et F. CORRE, Tetrahedron, 1986, 42, p. 351. b) Le dérivé 1 est commercialisé par Janssen Pharmaceutica, voir A. GORGUES, Janssen Chimica Acta, 1986, 4, p. 21.
- 7 - La transformation directe de 2b en I' sous l'action des amines n'a jamais été observée; comparer avec J.D. WHITE, M.E. MANN, H.D. KIRSCHENBAUM et A. MITRA, J. Org. Chem., 1971, 36, p. 1048.
- 8 - Ce protocole a été préféré à la réduction de 2 en 4 par NaBH₄CN en présence d'amine, R.F. BORCH, M.D. BERNSTEIN et H.D. DURST, J. Amer. Chem. Soc., 1971, 93, p. 2897.
- 9 - Pour des revues, voir: a) R.M. ACHESON et N.F. ELMORE, Adv. in Heterocycl. Chem., Academic Press, New York, 1978, 23, p. 263; b) R.A. JONES et G.P. BEAN, The chemistry of Pyrroles, Academic Press, London, 1977, c) M. PETRZILKA et J. GRAYSON, Synthesis, 1981, p. 753.
- 10 - C.K. LEE, S.J. KIM et C.S. HAHN, J. Org. Chem., 1980, 45, p. 1692.
- 11 - W.E. NOLAND et C.K. LEE, idem, 1980, 45, p. 4573.
- 12 - R.A. JONES et J.S. ARQUES, Tetrahedron, 1981, 37, p. 1597.
- 13 - C.K. LEE, C.S. HAHN et W.E. NOLAND, J. Org. Chem., 1978, 43, p. 3727.
- 14 - R. KITZING, R. FUCHS, M. JOYEUX et H. PRINZBACH, Helv. Chim. Acta, 1968, 51, p. 888 et H. PRINZBACH, G. KAUP, R. FUCHS, M. JOYEUX, R. KITZING et J. MARKERT, Chem. Ber., 1973, 36, p. 3824.
- 15 - G.W. GRIBBLE, M.P. SIBI, S. KUMAR et W.J. KELLY, Synthesis, 1983, p. 502.
- 16 - T. WAGNER-JAUREGG, idem, 1980, p. 165 et 769.
- 17 - Pour un exemple voisin, voir S. MATAKA, K. TAKAHASHI, Y. TSUDA et M. TASHIRO, Synthesis, 1982, p. 157.
- 18 - S. STONEY SIMMONS, H.L. AMMON, R. DOHERTY et D.F. JOHNSON, J. Org. Chem., 1981, 46, p. 4739.
- 19 - R. KREHER et K.J. HERD, Tetrahedron Lett., 1976, p. 1661, et 1980, 21, p. 3471.
- 20 - T. TROLL et G.W. OLLMANN, Tetrahedron Lett., 1981, 22, p. 3497.
- 21 - H. ZOCH, A.D. SCHULTER et G. SZEIMIES, idem, 1981, 22, p. 3835.
- 22 - E. CIGANEK, J. Org. Chem., 1980, 45, p. 157.

(Received in France 27 December 1987)