

Synthèse de pyranno[f et g]indoles

PHIEO TA KIM ET ROGER GUILARD

Laboratoire de Synthèse et d'Electrosynthèse organométallique associé au C.N.R.S., Faculté des Sciences "Gabriel",
21100 Dijon, France

ET

PATRICE RENAUT

Centre de Recherche des Laboratoires Fournier, 42, rue de Longvic, 21300 Chenôve, France

Reçu le 2 février 1982

PHIEO TA KIM, ROGER GUILARD et PATRICE RENAUT. Can. J. Chem. **60**, 2093 (1982).

La réaction de l'azidoacétate d'éthyle avec les formyl-6 chromannes, suivie par la cyclisation des azides obtenus conduit aux tétrahydro-1,7,8,9-pyranno[2,3-*g*]indoles et tétrahydro-2,3,4,8-pyranno[3,2-*f*]indoles. Quelques aspects de la réactivité chimique de ces nouveaux systèmes tricycliques sont décrits. Les structures de tous les composés synthétisés sont établies sur la base des données de rmn protonique.

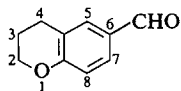
PHIEO TA KIM, ROGER GUILARD, and PATRICE RENAUT. Can. J. Chem. **60**, 2093 (1982).

Reaction of ethyl azidoacetate with 6-formylchromans, followed by cyclisation of the azides obtained, leads to 1,7,8,9-tetrahydropyrano[2,3-*g*]indoles and 2,3,4,8-tetrahydropyrano[3,2-*f*]indoles. Some aspects of the chemical reactivity of these new tricyclic systems are described. The structures of all products synthesized are established on the basis of ¹H nmr data.

Introduction

Les systèmes pyrannoindoliques ont été relativement peu étudiés et si un certain nombre de pyranno[*e*]indoles ont été décrits (1-4) depuis environ une décennie, ce n'est que très récemment que les pyranno[*b*]indoles ont été synthétisés (5, 6). Les méthodes préconisées pour l'accès aux pyranno[*e*] et [*b*] indoles ne pouvaient être utilisées pour la synthèse des pyranno[*f*] et [*g*] indoles que nous désirions préparer, ces produits pouvant servir de synthons pour l'obtention de composés à intérêt pharmacologique.¹

Nous avons pensé que la réaction de Hemetsberger, utilisée avec succès pour la synthèse de nouveaux dérivés indoliques (7), pouvait au départ de formyl chromannes conduire à des pyrannoindoles. Nous nous sommes exclusivement intéressés aux produits porteurs d'un groupe aldéhyde en position 6:



Ces composés étaient *a priori* susceptibles de donner naissance soit à des pyranno[*f*]indoles soit à des pyranno[*g*]indoles.

Nous examinerons tout d'abord les modalités mises en œuvre pour l'accès aux pyrannoindoles recherchés et nous indiquerons ensuite quelques aspects de la réactivité chimique des produits obtenus.

¹Les dérivés décrits dans ce mémoire font l'objet du brevet français no 80-14246 déposé en juin 1980.

Synthèses

La série de transformations réalisée au départ des aldéhydes 1 s'effectue de façon classique en présence de méthanolate de sodium; le rendement de la réaction est de l'ordre de 50% et les azides obtenus se cyclisent partiellement au cours de la purification. La cyclisation est totale lorsqu'on traite à ébullition une solution xylénique (ou trichlorobenzénique) d'azide; cette réaction conduit toujours aux pyranno[*g*]indoles substitués 3, cependant lors de la cyclisation de 2*b* (R¹ = Cl) on observe également la formation conjointe du pyranno[*f*]indole 4*b* (R¹ = Cl). L'hydrolyse des esters 3 et 4*b* donne naissance (rendement de 90%) aux acides correspondants 5 et 6*b* (R¹ = Cl). Leur décarboxylation effectuée selon des conditions classiques (chromite de cuivre activé au baryum comme catalyseur et quinoléine comme solvant) conduit aux pyrannoindoles 7 ou 8 avec des rendements de l'ordre de 60 à 80%. Toutefois au cours du traitement de l'acide 5*a* (R¹ = H) apparaît, conjointement au pyranno[*g*]indole attendu 7*a*, le pyranno[*f*]indole 8*a*. Les pourcentages respectifs en produits 7*a* et 8*a* sont de 90 et 10%. Toujours dans le cas où R¹ = H, les diverses méthodes d'analyse (rmn, ir ...) utilisées ne nous ont pas permis de mettre en évidence la formation d'un ester correspondant à un arrangement pyranno[*f*]indolique. L'apparition du dérivé 8*a* doit donc résulter soit d'une ouverture du cycle pyrrolique,

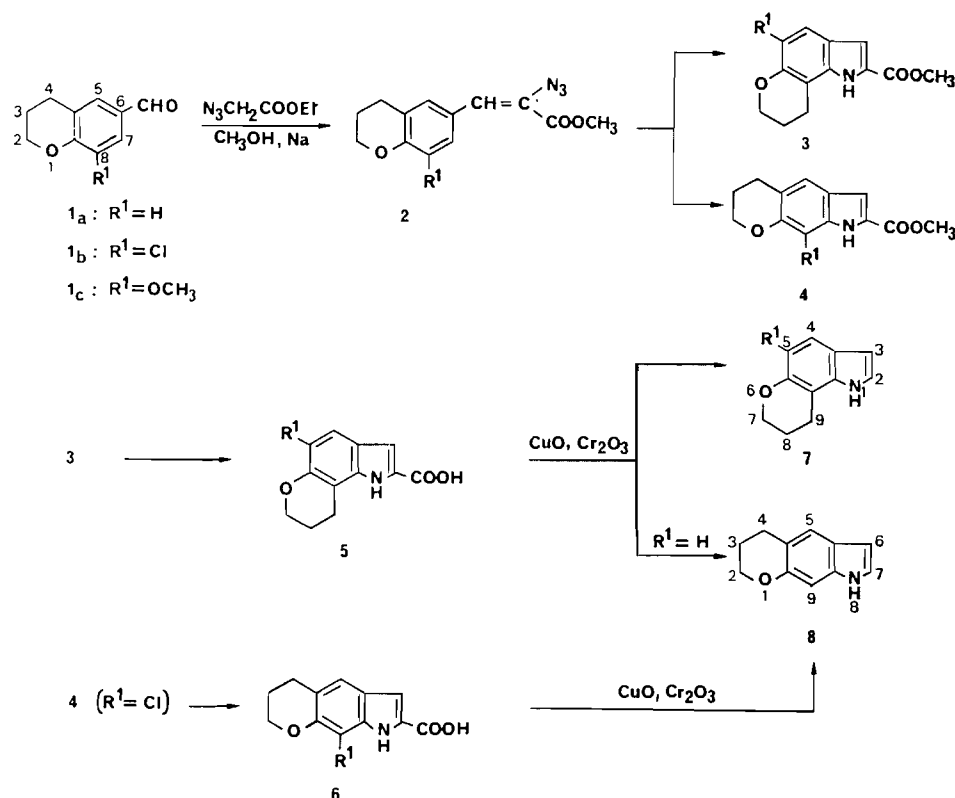
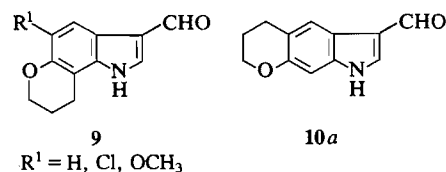


SCHÉMA 1

qui n'a jamais été observée lors des réactions de décarboxylation, soit plus vraisemblablement d'un réarrangement du cycle pyrannique.

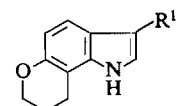
Quelques aspects de la réactivité des tétrahydropyranno[3,2-f] ou [2,3-g]indoles

Les tétrahydropyranno[3,2-f] ou [2,3-g]indoles éventuellement substitués en 9 ou 5, 7 et 8 ont été traités selon Vilsmeier; quel que soit le substrat pyrannoindolique de départ, un seul dérivé formylé est obtenu (dérivé 9 pour la série g et 10 pour la série f) avec un rendement de l'ordre de 40% et le groupe formyle se fixe sur le sommet β pyrrolique.



L'action du chlorure d'oxalyle sur 7a suivie de celle de la diméthylamine conduit au dérivé 11a avec un rendement global de 70%. La réaction de Mannich appliquée au même produit 7a permet d'obtenir 11b (rendement de 58%). Dans les deux

cas l'on observe la substitution de l'hydrogène en β de l'atome d'azote.



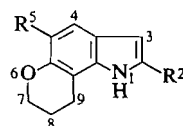
11a: $R^1 = COCON(CH_3)_2$
 11b: $R^1 = CH_2N(CH_3)_2$

Établissement des structures

La structure de chacun des produits obtenus a pu être établie par analyse des spectres de rmn protonique. Les caractéristiques relevées pour les produits [g] et [f] ont été regroupées respectivement sur les tableaux 1 et 2.

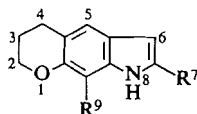
Avant d'aborder l'analyse des spectres obtenus, rappelons les valeurs moyennes des glissements des protons pyranniques des chromannes situés en position α , β et γ de l'atome d'oxygène (8, 9): $\delta(CH_2)_\alpha \approx 4,3$ ppm; $\delta(CH_2)_\beta \approx 2,0$ ppm et $\delta(CH_2)_\gamma \approx 2,8$ ppm. Les protons méthyléniques en α et γ de l'atome d'oxygène apparaissent sous la forme d'un triplet, ceux du méthylène en β sous celle d'un multiplet. Par ailleurs, les protons du noyau benzé-

TABLEAU 1. Caractéristiques rmn de tétrahydro-1,7,8,9 pyranno[2,3-*g*]indoles



Composés	R ²	R ⁵	Déplacement chimique des protons (ppm)								Constante de couplage (Hz)		
			H1	R ²	H3	H4	R ⁵	(CH ₂) ₇	(CH ₂) ₈	(CH ₂) ₉			
3a	COOCH ₃	H	8,64 (m)	3,92 (s)	7,14 (d)	7,38 (m)	6,70 (d)	4,23 (m)	2,16 (m)	2,84 (m)	2,20(<i>J</i> ₁₃) 0,73(<i>J</i> ₁₄) 8,61(<i>J</i> ₄₅) 0,73(<i>J</i> ₄₉)		
3b	COOCH ₃	Cl	8,71 (m)	3,92 (s)	7,08 (d)	7,52 (m)		4,35 (m)	2,17 (m)	2,88 (m)	2,20(<i>J</i> ₁₃) 0,73(<i>J</i> ₁₄) 0,73(<i>J</i> ₄₉)		
3c	COOCH ₃	OCH ₃	8,64 (m)	3,92 (s)	7,11 (d)	6,91 (m)	3,90 (d)	4,34 (m)	2,14 (m)	2,86 (m)	2,20(<i>J</i> ₁₃) 0,73(<i>J</i> ₁₄) 0,73(<i>J</i> ₄₉)		
5a	COOH	H	8,63 (m)		7,31 (d)	7,42 (m)	6,72 (d)	4,26 (m)	2,14 (m)	2,86 (m)	2,20(<i>J</i> ₁₃) 0,73(<i>J</i> ₁₄) 8,79(<i>J</i> ₄₅) 0,73(<i>J</i> ₄₉)		
5b	COOH	Cl	11,55 (m)	12,66 (m)	7,01 (d)	7,53 (s)		4,24 (m)	2,00 (m)	2,94 (m)	2,01(<i>J</i> ₁₃)		
5c	COOH	OCH ₃	11,26 (m)	12,51 (m)	6,96 (d)	6,90 (s)	3,72 (s)	4,14 (m)	2,01 (m)	2,87 (m)	2,01(<i>J</i> ₁₃)		
7a	H	H	7,88 (m)	7,06 (2d)	6,46 (2d)	7,35 (m)	6,67 (d)	4,21 (m)	2,11 (m)	2,82 (m)	2,01(<i>J</i> ₁₃) 2,38(<i>J</i> ₁₂) 3,30(<i>J</i> ₂₃) 0,73(<i>J</i> ₁₄) 8,61(<i>J</i> ₄₅) 0,73(<i>J</i> ₄₉)		
7b	H	Cl	10,98 (m)	7,21 (2d)	6,30 (2d)	7,38 (m)		4,21 (m)	2,01 (m)	2,87 (m)	1,83(<i>J</i> ₁₃) 2,38(<i>J</i> ₁₂) 3,11(<i>J</i> ₂₃) 0,73(<i>J</i> ₁₄) 0,73(<i>J</i> ₄₉)		
7c	H	OCH ₃	7,84 (m)	7,06 (2d)	6,44 (2d)	6,95 (m)	3,90 (d)	4,31 (m)	2,12 (m)	2,85 (m)	2,08(<i>J</i> ₁₃) 2,44(<i>J</i> ₁₂) 3,17(<i>J</i> ₂₃) 0,73(<i>J</i> ₁₄) 0,24(<i>J</i> ₄₅) 0,73(<i>J</i> ₄₉)		

TABLEAU 2. Caractéristiques rmn de tétrahydro-2,3,4,8 pyranno[3,2-*f*]indoles



Composés	R ⁷	R ⁹	Déplacement chimique des protons								Constantes de couplage (Hz)		
			H5	H6	R ⁷	H8	R ⁹	(CH ₂) ₂	(CH ₂) ₃	(CH ₂) ₄			
8a	H	H	7,25 (m)	6,37 (3d)	7,03 (2d)	7,85 (m)	6,79 (2d)	4,19 (m)	2,02 (m)	2,93 (m)	3,11(<i>J</i> ₆₇) 0,92(<i>J</i> ₆₉) 0,55(<i>J</i> ₅₉)		
4b*	COOCH ₃	Cl	7,24 (m)	7,10 (d)	3,92 (s)	8,81 (m)		4,34 (m)	2,14 (m)	2,94 (m)	2,30(<i>J</i> ₆₈) – (<i>J</i> ₅₈)		
6b	COOH	Cl	7,30 (s)	7,06 (d)	11,35 (m)			4,26 (m)	1,94 (m)	2,89 (m)	3,11(<i>J</i> ₇₈) 2,30(<i>J</i> ₆₈) 3,11(<i>J</i> ₆₇)		
8b*	H	Cl	7,19 (d)	6,43 (2d)	7,11 (2d)	8,11 (m)		4,32 (m)	2,05 (m)	2,94 (m)	3,10(<i>J</i> ₆₇)		

*Spectres relevés dans le CDCl₃.

nique ne se différencient pas, tant pour les valeurs de leur déplacement chimique que pour celles de leurs constantes de couplage, de celles observées normalement en série benzénique; cependant on peut noter que de façon générale le proton H8 proche de l'atome d'oxygène est plus blindé que le proton H7.

L'interprétation des données de rmn des pyranoindoles obtenus découle d'un examen comparatif des spectres des dérivés [f] et [g] et les pyranoindoles non substitués 7a et 8a présentent des spectres caractéristiques de ces deux séries. Pour les deux composés étudiés les protons pyraniques apparaissent aux valeurs attendues soit $\delta(\text{CH}_2)_\alpha = 4,2$, $\delta(\text{CH}_2)_\beta = 2,0$ et $\delta(\text{CH}_2)_\gamma = 2,8$ ppm. De plus et à moyenne résolution les signaux des protons méthyléniques en position α et γ par rapport à l'atome d'oxygène donnent bien un triplet, ceux de $(\text{CH}_2)_\beta$ un multiplet. En fait, à plus haute résolution on note, logiquement, que par suite de l'inéquivalence des protons des groupes méthyléniques chaque signal présente la morphologie d'un multiplet. Les protons α et β pyrroliques sont couplés entre eux, la constante de couplage observée correspond à celle signalée en série indolique ($J_{\alpha\beta} = 3,2$ Hz) (7d, 7e) et couplés avec l'hydrogène iminique avec des constantes de couplage de l'ordre de 2 Hz.

Les protons benzéniques des deux isomères se manifestent respectivement vers 7,3 et 6,7 ppm et quel que soit le composé envisagé, les protons benzéniques sont couplés entre eux: pour 7a, la constante de couplage est 8,6 Hz, c'est-à-dire celle d'un couplage "ortho", le produit est donc de type [g]; pour 8a la constante vaut 0,9 Hz soit celle de protons en "para" et le composé 8a est [f].

Les spectres obtenus au départ de l'un ou l'autre de ces pyranoindoles présentent les caractéristiques indiquées précédemment, la position en 3 du substituant découlant du fait que le signal du proton pyrrolique restant est celui d'un proton α ($7,4 < \delta < 7,9$ ppm).

En ce qui concerne les pyranoindoles obtenus au départ des formyl-6 chromannes substitués, le cycle benzénique ne porte plus qu'un atome d'hydrogène. La position du signal relatif à ce proton implique que l'hydrogène est en 5 pour un composé [f] et en 4 pour un produit [g]. Pour des composés [g] ne différant que par l'absence du proton 5 les déplacements chimiques observés pour H4 sont conformes à l'effet inductif de chacun des substituants et ne s'interprètent raisonnablement que si l'atome de chlore et le groupe méthoxy sont voisins du proton considéré. Cette déduction est confirmée par l'existence, pour les produits méthoxylés ($R^1 =$

OCH_3), d'un faible couplage entre proton benzénique et protons méthyliques ($J = 0,24$ Hz). En effet, ce couplage (5J classique ou interaction dans l'espace) apparaît sur les spectres des produits méthoxylés (3c, 5c, 7c) et il ne peut logiquement se manifester que si l'atome d'hydrogène et le groupe méthoxy sont relativement proches, ce qui n'est réalisé que dans un arrangement [g].

La morphologie des spectres des composés 4b, 6b et 8b se rapproche de celle du composé [f] que nous avons analysé.

Partie expérimentale

Les analyses élémentaires ont été effectuées par le Laboratoire Central de Microanalyse du C.N.R.S. Les spectres rmn ont été relevés sur un appareil JEOL FX 100 en utilisant le TMS comme référence interne et, sauf indication contraire, le DMSO- d_6 comme solvant. Le couplage des protons avec l'hydrogène iminique a été supprimé par ajout d'eau lourde. Les points de fusion ont été pris sur banc Kofler.

Certains produits de départ ont été préparés par les méthodes citées en référence: bromo-6 dihydro-3,4 2H-benzopyranne-1, (10), Eb₁₆ 141°C; cyano-6 dihydro-3,4 2H-benzopyranne-1, (11); formyl-6 dihydro-3,4 2H-benzopyranne-1, 1a, (réf. 12, et selon la méthode décrite dans réf. 13), Eb₂₀ 160–163°C; bromo-6 chloro-8 dihydro-2,3 4H-benzopyranne-1 one-4 (14), pf 109°C; bromo-6 méthoxy-8 dihydro-2,3 4H-benzopyranne-1 one-4 (14), pf 137°C.

Bromo-6 chloro-8 dihydro-3,4 2H-benzopyranne-1

À l'amalgame de zinc (préparé à partir de 1280 g (19,7 at. g.) de zinc, 128 g (0,54 mol) de chlorure mercureux, 64 cm³ d'acide chlorhydrique concentré et 1900 cm³ d'eau) on ajoute dans l'ordre 1000 cm³ d'eau, 1500 cm³ d'acide chlorhydrique concentré, 3500 cm³ de toluène et 640 g (2,45 mol) de bromo-6 chloro-8 chromannone-4. Le mélange est porté à reflux durant 1 h et après refroidissement et décantation il est extrait à l'éther et lavé à l'eau jusqu'à neutralité. On isole ainsi 305 g (50%) de bromo chloro chromanne, Eb_{0,01} 128°C. Anal. calc. pour C₉H₈OBrCl: C 43,68, H 3,23, Br 32,29; trouvé: C 43,51, H 3,20, Br 31,98.

Bromo-6 méthoxy-8 dihydro-3,4 2H-benzopyranne-1

Selon le mode de préparation décrit pour le dérivé précédent, au départ de l'amalgame de zinc préparé à partir de 915 g (14 at. g.) de zinc, 91 g (0,38 mol) de chlorure mercureux dans 46 cm³ d'acide chlorhydrique concentré et 1350 cm³ d'eau, après ajout de 700 cm³ d'eau, 1100 cm³ d'acide chlorhydrique concentré, 2500 cm³ de toluène et 450 g (1,8 mol) de bromo méthoxy chromannone, on obtient 200 g (47%) de bromo méthoxy chromanne, pf 67°C. Anal. calc. pour C₁₀H₁₁O₂Br: C 49,42, H 4,52, O 13,16, Br 32,88; trouvé: C 49,41, H 4,42, O 13,96, Br 31,68.

Chloro-8 dihydro-3,4 2H-benzopyranne-1 carbaldéhyde-6 1b

À 72 g (0,29 mol) de bromo-6 chloro-8 chromanne dissous dans 250 cm³ d'éther anhydre sont ajoutés lentement et sous agitation à 0,29 mol de *n*-butyllithium dans 320 cm³ d'éther anhydre. La température est maintenue à -70°C durant 6 h puis on additionne goutte à goutte 31 g (0,38 mol) de *N,N*-diméthylformamide dissous dans 150 cm³ d'éther anhydre. Le mélange réactionnel est encore maintenu sous agitation à la même température durant 12 h puis, après retour à la température ambiante, il est versé sur de l'eau glacée. Après acidification avec l'acide chlorhydrique 5 N, extraction à l'éther et évapora-

tion, on isole 54 g (95%) de **1b**, pf 51°C. *Anal. calc.* pour $C_{10}H_9O_2Cl$: C 61,11, H 4,57, O 16,27, Cl 18,03; trouvé: C 61,20, H 4,60, O 16,37, Cl 17,99.

Méthoxy-8 dihydro-3,4 2H-benzopyranne-1 carbaldéhyde-6 **1c**

On procède selon la méthode décrite précédemment mais en maintenant la température à -50°C. Au départ de 186 g (0,77 mol) de bromo-6 méthoxy-8 chromanne dans 500 cm³ d'éther anhydre et de 0,77 mol de *n*-butyllithium dans 650 cm³ d'éther anhydre on isole après ajout de 78 g (1,1 mol) de *N,N*-diméthylformamide dans 200 cm³ d'éther anhydre et recristallisation dans l'éther isopropylique, 75 g (51%) de composé **1c**, pf 81°C. *Anal. calc.* pour $C_{11}H_{12}O_3$: C 68,77, H 6,24, O 24,97; trouvé: C 69,00, H 6,37, O 25,15.

Synthèses

Tétrahydro-1,7,8,9 pyranno[2,3-*g*]indolecarboxylate-2 de méthyle **3a**

À une solution méthanolique de méthylate de sodium (1,4 g de Na (0,06 at. g.) dans 30 cm³ de méthanol absolu), on ajoute, à 0°C, 4,5 g (0,028 mol) de formyl-6 chromanne **1a**, dissous dans 10 cm³ de méthanol absolu. On verse alors, goutte à goutte, à 0°C et sous agitation 7,2 g (0,056 mol) d'azidoacétate d'éthyle dans 10 cm³ de méthanol absolu. Après avoir maintenu la température durant 6 h à 0°C on verse le mélange réactionnel sur l'eau glacée et retient par filtration l'azide **2a**. À 30 cm³ de xylène porté à ébullition, on ajoute sous agitation l'azide dissous dans 150 cm³ de xylène. L'addition terminée, agitation et reflux sont maintenus durant 5 h. Après élimination du xylène, le résidu solide obtenu est recristallisé dans un mélange éther isopropylique - benzène et on obtient 2,7 g (42%) du pyrannoindole **3a**, pf 163°C. *Anal. calc.* pour $C_{13}H_{13}O_3N$: C 67,55, H 5,62, O 20,75, N 6,05; trouvé: C 67,60, H 5,74, O 20,75, N 6,05.

Chloro-5 tétrahydro-1,7,8,9 pyranno[2,3-*g*]indolecarboxylate-2 de méthyle **3b** et chloro-9 tétrahydro-2,3,4,8 pyranno[3,2-*f*]indolecarboxylate-7 de méthyle **4b**

Selon la méthode décrite pour l'obtention du composé précédent et au départ de 16 g (0,69 at. g.) de Na dissous dans 600 cm³ de méthanol absolu, 59 g (0,3 mol) du chloroformyl chromanne **1b** dans 250 cm³ de méthanol absolu et 77 g (0,6 mol) d'azidoacétate d'éthyle dans 100 cm³ de méthanol absolu, on isole 44 g d'azide **2b**. Une fraction du composé précédent (5 g (0,017 mol)) est dissoute dans 100 cm³ de trichloro-1,2,4 benzène et ajouté à 150 cm³ de trichloro-1,2,4 benzène portés à 110°C. Le mélange est agité et maintenu à 110°C durant 20 min. Après élimination du solvant, on ajoute quelques cm³ d'éthanol et un solide jaune apparaît (2,28 g). Les eaux mères sont évaporées et le résidu chromatographié sur acide silicique (éluant: toluène - acétate d'éthyle 4:1). Or, après recristallisation dans l'alcool éthylique, on isole 2,27 g d'ester méthylique **3b**, fraction identique au solide jaune précédent (55,5% globalement), pf 238°C et 0,99 g (22%) d'ester méthylique **4b**, pf 130°C. *Anal. calc.* pour $C_{13}H_{12}O_3NCl$: C 58,79, O 18,06, N 5,27, Cl 13,34; trouvé pour **3b**: C 58,73, O 18,35, N 5,39, Cl 13,46; trouvé pour **4b**: C 59,39, N 5,28, Cl 13,42.

Méthoxy-5 tétrahydro-1,7,8,9 pyranno[2,3-*g*]indolecarboxylate-2 de méthyle **3c**

Selon le mode de préparation décrit pour **3a** et à partir de 19 g (0,8 at. g.) de Na dissous dans 1250 cm³ de méthanol absolu, 73 g (0,38 mol) de méthoxy formyl chromanne **1c** dans 50 cm³ de méthanol et 98 g (0,76 mol) d'azidoacétate d'éthyle dans 100 cm³ de méthanol, on isole l'azide **2c**. Après cyclisation de l'azide dans le xylène, on obtient 38 g (38%) d'ester **3c**, pf 231°C. *Anal. calc.* pour $C_{14}H_{15}O_4N$: C 64,39, H 5,74, O 24,49, N 5,36; trouvé: C 64,35, H 5,85, O 24,27, N 5,17.

Acide tétrahydro-1,7,8,9 pyranno[2,3-*g*]indolecarboxylique-2 **5a**

On porte à reflux durant 3 h 30 une solution de 17 g (0,074 mol) d'ester **3a** et 8,3 g (0,15 mol) de KOH dans 300 cm³ d'eau. Après retour à la température ambiante, acidification à 0°C par l'acide chlorhydrique 5N, le précipité obtenu est filtré, lavé à l'eau jusqu'à neutralité et recristallisé dans un mélange éthanol-eau. On isole 13,2 g (83%) d'acide **5a**, pf 228°C. *Anal. calc.* pour $C_{12}H_{11}O_3N$: C 66,38, H 5,06, O 22,09, N 6,44; trouvé: C 66,50, H 5,20, O 22,12, N 6,43.

Acide chloro-5 tétrahydro-1,7,8,9 pyranno[2,3-*g*]indolecarboxylique-2 **5b**

On procède selon la méthode précédente; au départ de 22,6 g (0,085 mol) d'ester **3b**, 14 g (0,26 mol) de potasse dans 300 cm³ d'eau, on obtient 20 g (93%) d'acide **5b**, pf 308°C. *Anal. calc.* pour $C_{12}H_{10}O_3NCl$: C 57,29, H 3,97, O 19,07, N 5,56, Cl 14,09; trouvé: C 57,11, H 4,07, O 19,20, N 5,67, Cl 13,71.

Acide chloro-9 tétrahydro-2,3,4,8 pyranno[3,2-*f*]indolecarboxylique-7 **6b**

Selon la même méthode et à partir de 5 g (0,019 mol) d'ester **4b** dans 15 cm³ de méthanol et 3,2 g (0,055 mol) de soude dans 30 cm³ d'eau, on obtient 4,52 g (95%) d'acide **6b**, pf (déc.) 270°C.

Acide méthoxy-5 tétrahydro-1,7,8,9 pyranno[2,3-*g*]indolecarboxylique-2 **5c**

Selon la même méthode et à partir de 10 g (0,038 mol) d'ester **3c** dans 150 cm³ de méthanol et 6,4 g (0,11 mol) de potasse dans 15 cm³ d'eau portés à ébullition durant 1 h 30, on isole 9,3 g (98%) d'acide **5c**, pf 268°C. *Anal. calc.* pour $C_{13}H_{13}O_4N$: C 63,18, H 5,26, O 25,88, N 5,66; trouvé: C 63,12, H 5,33, O 26,00, N 5,82.

Tétrahydro-1,7,8,9 pyranno[2,3-*g*]indole **7a** et tétrahydro-2,3,4,8 pyranno[3,2-*f*]indole **8a**

On chauffe à 190-195°C durant 7 h 30 120 cm³ de quinoléine distillée, 5 g (0,023 mol) d'acide **5a** et 0,08 g de chromite de cuivre. Après retour à la température ambiante, on retient le catalyseur par filtration, étend par le chloroforme et élimine la quinoléine par lavage à l'acide chlorhydrique 5N. La phase chloroformique est ensuite lavée à l'eau jusqu'à neutralité, évaporée et le résidu obtenu est chromatographié sur acide silicique (éluant: chloroforme-hexane 2:1). On isole après évaporation des fractions d'élution convenables et recristallisation dans l'éther isopropylique 3,3 g (83%) du pyranno[*g*]indole **7a**, pf 115°C et 0,3 g (7%) du pyranno[*f*]indole **8a**, pf 97°C. *Anal. calc.* pour $C_{11}H_{11}ON$: C 76,32, H 6,35, O 9,23, N 8,08; trouvé pour **7a**: C 76,87, H 6,54, O 9,36, N 8,00; trouvé pour **8a**: C 75,67, H 6,51, O 9,16, N 8,03.

Chloro-5 tétrahydro-1,7,8,9 pyranno[2,3-*g*]indole **7b**

Selon la même méthode et au départ de 9 g (0,036 mol) d'acide **5b**, 0,18 g de chromite de cuivre dans 240 cm³ de quinoléine, après chromatographie sur acide silicique (éluant: chloroforme) et recristallisation dans un mélange éther isopropylique - hexane, on isole 5,5 g (74%) du pyranno[2,3-*g*]indole **7b**, pf 108°C. *Anal. calc.* pour $C_{11}H_{10}ONCl$: C 63,65, H 4,81, O 7,70, N 6,74, Cl 17,08; trouvé: C 63,82, H 4,93, O 7,98, N 6,80, Cl 17,18.

Chloro-9 tétrahydro-2,3,4,8 pyranno[3,2-*f*]indole **8b**

Selon la même méthode et au départ de 1,2 g (0,0048 mol) d'acide **6b**, 0,18 g de chromite de cuivre dans 6 cm³ de quinoléine, après chromatographie sur acide silicique (éluant: hexane-acétone 7:4) et recristallisation dans l'alcool éthylique, on isole 0,45 g (45%) du pyranno[3,2-*f*]indole **8b**, pf 117°C. *Anal. calc.* pour $C_{11}H_{10}ONCl$: C 63,65, H 4,81, N 6,74; trouvé: C 63,74, H 4,83, N 6,73.

Méthoxy-5 tétrahydro-1,7,8,9 pyranno[2,3-g]indole 7c

De même, mais avec une durée de décarboxylation réduite (4 h), à partir de 12 g (0,049 mol) d'acide 5c, 0,24 g de chromite de cuivre et 240 cm³ de quinoléine, après chromatographie sur acide silicique (éluant: chloroforme) et recristallisation dans le benzène, on isole 6 g (60%) du produit 7c, pf 138°C. *Anal.* calc. pour C₁₂H₁₃O₂N: C 70,96, H 6,40, O 15,74, N 6,89; trouvé: C 71,03, H 6,42, O 15,89, N 6,79.

Tétrahydro-1,7,8,9 pyranno[2,3-g]indolecarbaldehyde-3 9a

À 0,3 g (0,002 mol) d'oxytrichlorure de phosphore dans 0,12 g (0,0016 mol) de *N,N*-diméthylformamide, on verse à 5°C 10 cm³ de dichloro-1,2 éthane puis 0,27 g (0,0015 mol) du pyranno[g]indole 7a dissous dans 10 cm³ de dichloro-1,2 éthane. Le mélange est maintenu à 5°C durant 2 h 30 puis porté à reflux pendant 30 min. Après refroidissement on ajoute 1,2 g (0,009 mol) d'acétate de sodium trihydraté dissous dans 10 cm³ d'eau et on porte à ébullition 15 min. Après retour à la température ambiante, neutralisation, lavage à l'eau, on obtient, après recristallisation dans l'éthanol, 0,2 g (64%) de l'aldéhyde 9a, pf 232°C; *rmn* (DMSO-*d*₆, D₂O) δ: 8,50 (m, J₁₂ = 2,93 et J₁₄ = 0,73, H1), 7,72 (d, J₁₂ = 2,93 Hz, H2), 9,99 (s, H_a), 7,88 (m, J₁₄ = 0,73, J₄₅ = 8,61 et J₄₉ = 0,73 Hz, H4), 6,83 (d, J₄₅ = 8,61 Hz, H5), 4,23 (m, (CH₂)₇), 2,13 (m, (CH₂)₈), 2,87 (m, (CH₂)₉). *Anal.* calc. pour C₁₃H₁₁O₂N: C 71,66, H 5,46, O 15,90, N 6,96; trouvé: C 71,55, H 5,41, O 15,87, N 7,01.

Tétrahydro-2,3,4,8 pyranno[3,2-f]indolecarbaldehyde-6 10a

En mettant en œuvre les modalités opératoires précédentes, à partir de 0,2 g (0,0013 mol) d'oxytrichlorure de phosphore, 0,09 g (0,0012 mol) de *N,N*-diméthylformamide, 0,2 g (0,0011 mol) de l'isomère [f] 8a et 1 g (0,007 mol) d'acétate de sodium trihydraté, on isole, après recristallisation dans le benzène, 0,075 g (31%) de l'aldéhyde 10a, pf 195°C; *rmn* (DMSO-*d*₆, D₂O) δ: 8,77 (m, J₁₂ = 3,11 et J₁₄ = 0,73, H1) 7,70 (d, J₁₂ = 3,11 Hz, H2), 9,94 (s, H_a), 7,96 (m, J₁₄ = 0,73 et J₄₉ = 0,92 Hz, H4), 6,82 (2d, J₄₉ = 0,92 Hz, H9), 2,96 (m, (CH₂)₅), 2,03 (m, (CH₂)₆), 4,21 (m, (CH₂)₇). *Anal.* calc. pour C₁₂H₁₁O₂N: C 71,66, H 5,46, O 15,90, N 6,96; trouvé: C 71,85, H 5,53, O 15,94, N 7,03.

Chloro-5 tétrahydro-1,7,8,9 pyranno[2,3-g]indolecarbaldehyde-3 9b

À partir de 0,3 g (0,002 mol) d'oxytrichlorure de phosphore, 0,12 g (0,0016 mol) de *N,N*-diméthylformamide dans 10 cm³ de dichloro-1,2 éthane et 0,3 g (0,00145 mol) de pyranno[g]indole chloré 7b, on obtient après chromatographie sur acide silicique (éluant: chloroforme-acétone 3:1) et recristallisation dans un mélange benzène-hexane 0,1 g (29%) de l'aldéhyde 9b, pf 214°C; *rmn* (DMSO-*d*₆, D₂O) δ: 7,73 (d, J₂₃ = 2,93 Hz, H2), 9,98 (s, H_a), 8,16 (m, H4), 4,36 (m, (CH₂)₇), 2,18 (m, (CH₂)₈), 2,98 (m, (CH₂)₉). *Anal.* calc. pour C₁₂H₁₀O₂NCl: C 61,18, H 4,24, N 5,94, Cl 15,04; trouvé: C 59,81, H 4,34, N 5,91, Cl 14,68.

Méthoxy-5 tétrahydro-1,7,8,9 pyranno[2,3-g]indolecarbaldehyde-3 9c

On opère de même au départ de 0,3 g (0,00147 mol) de pyranno[g]indole méthoxylé 7c, on isole après chromatographie sur acide silicique (éluant: chloroforme-acétone 3:1) et recristallisation dans le benzène 0,11 g (31%) de l'aldéhyde 9c, pf 107°C; *rmn* (DMSO-*d*₆, D₂O) δ: 8,91 (m, J₁₂ = 3,22 et J₁₄ = 0,73 Hz, H1), 7,69 (d, J₁₂ = 3,22 Hz, H2), 9,96 (s, H_a), 7,62 (m, J₁₄ = 0,73 et J_{4-OCH₃} = 0,29 Hz, H4), 3,94 (d, J_{4-OCH₃} = 0,29 Hz, OCH₃), 4,32 (m, (CH₂)₇), 2,14 (m, (CH₂)₈), 2,88 (m, (CH₂)₉). *Anal.* calc. pour C₁₃H₁₃O₃N: C 67,55, H 5,62, O 20,75, N 6,05; trouvé: C 67,08, H 5,57, O 20,84, N 6,00.

Tétrahydro-1,7,8,9 pyranno[2,3-g]indolyl-3 N,N-diméthylglyoxamide 11a

À 1 g (0,0057 mol) de pyranno[g]indole 7a dans 25 cm³ d'éther anhydre, on verse, sous courant d'azote et à 0°C, une solution de 1 cm³ de chlorure d'oxalyle dans 5 cm³ d'éther anhydre. On maintient 30 min à 0°C puis porte 15 min à reflux; après refroidissement à 0°C on ajoute rapidement une solution de diméthylamine jusqu'à ce que le milieu réactionnel soit basique. On abandonne 12 h à température ambiante, filtre le précipité apparu et le recristallise dans le méthanol. On isole 1,1 g (70%) du dérivé oxamoylé 11a, pf 290°C; *rmn* (DMSO-*d*₆, D₂O) δ: 11,91 (m, H1), 7,91 (s, H2), 2,88 et 2,98 (s, N(CH₃)₂), 7,78 (d, J₄₅ = 8,61 Hz, H4), 6,69 (d, J₄₅ = 8,61 Hz, H5), 4,15 (m, (CH₂)₇), 2,00 (m, (CH₂)₈), 2,92 (m, (CH₂)₉). *Anal.* calc. pour C₁₅H₁₆O₃N₂: C 66,20, H 5,87, N 10,28; trouvé: C 65,33, H 6,06, N 10,06.

Tétrahydro-1,7,8,9 pyranno[2,3-g]indolyl-3 N,N-diméthylamine 11b

On porte à ébullition durant 3 jours un mélange de 0,46 g (0,0057 mol) de formaldéhyde à 37%, 0,65 g (0,0057 mol) de diméthylamine à 40% et 1 g (0,0057 mol) de pyrannoindole 7a dans 30 cm³ de méthanol. Après évaporation du solvant, dissolution du produit huileux obtenu dans l'acétate d'éthyle, on traite par l'acide chlorhydrique 5 N, lave au chloroforme et rend la phase aqueuse alcaline par ajout de soude à 20%. On extrait alors par l'éther et isole 0,77 g (58%) d'une huile 11b; *rmn* (DMSO-*d*₆, D₂O) δ: 11,21 (m, H1), 7,38 (d, J₂₃ = 2,38 Hz, H2), 2,71 (s, N(CH₃)₂), 4,36 (s, CH₂N), 7,43 (d, J₄₅ = 8,61 Hz, H4), 6,58 (d, J₄₅ = 8,61 Hz, H5), 4,12 (m, (CH₂)₇), 2,46 (m, (CH₂)₈), 2,82 (m, (CH₂)₉). On ajoute 0,8 g (0,0034 mol) d'acide picrique dissous dans 15 cm³ d'éthanol à température ambiante, agite durant 12 h le mélange réactionnel, filtre le précipité formé, le lave à l'éthanol et obtient ainsi 1,4 g (93%) de picrate, pf 160°C. *Anal.* calc. pour C₂₆H₂₀O₈N₅: C 52,31, H 4,57, O 27,86, N 15,24; trouvé: C 52,33, H 4,53, O 27,99, N 15,28.

1. F. TROXLER. *Helv. Chim. Acta*, **51**, 1214 (1968).
2. H. MEYER. *Acta Chem. Scand. Ser. B*, **29**, 133 (1975).
3. M. A. KHAN et M. L. DE B. MORLEY. *J. Heterocycl. Chem.* **16**, 997 (1979).
4. L. MOSTI, P. SCHENONE et CR. MENOZZI. *J. Heterocycl. Chem.* **16**, 913 (1979).
5. T. HINO, H. MIURA, R. MURATA et M. NAKAGAWA. *Chem. Pharm. Bull.* **26**, 1978 (1978).
6. L. CAPUANA, T. TAMMER et R. ZANDER. *Chem. Ber.* **109**, 3497 (1976).
7. (a) H. HEMETSBERGER, D. KNITTEL et H. WEIDMANN. *Monatsh. Chem.* **100**, 1599 (1969); (b) H. HEMETSBERGER, D. KNITTEL et H. WEIDMANN. *Monatsh. Chem.* **101**, 161 (1970); (c) H. HEMETSBERGER et D. KNITTEL. *Monatsh. Chem.* **103**, 194 (1972); (d) P. TA KIM, R. GUILARD, P. DODEY et R. SORNAY. *J. Heterocycl. Chem.* **18**, 1365 (1981); (e) P. TA KIM, R. GUILARD, S. SAMRETH et R. SORNAY. *J. Heterocycl. Chem.* **18**, 1373 (1981).
8. T. J. BATTERHAM. *NMR spectra of simple heterocycles*. Wiley Interscience, New York. 1976. (a) p. 394; (b) p. 385.
9. G. BRANCACCIO, G. LETTIERI et R. VITERBO. *J. Heterocycl. Chem.* **5**, 745 (1968).
10. P. MAITTE. *Ann. Chim.* **9**, 431 (1954).
11. G. CHATELUS. *Ann. Chim.* **4**, 505 (1949).
12. J. N. CHATTERJEE. *J. Indian Chem. Soc.* **36**, 76 (1959).
13. A. HOFMANN et F. TROXLER. *Brevet d'Invention Sandoz S.A., PV no 969 464 no 1394371 (2/04/1964, application suisse: 4/04/1963)*.
14. P. TA KIM, P. COCOLIOS et R. GUILARD. *Can. J. Chem.* **60**, 2099 (1982).