Synthèse d'oxopyranno[*g*]indoles

PHIEO TA KIM, PANAYOTIS COCOLIOS ET ROGER GUILARD

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

Reçu le 2 février 1982

PHIEO TA KIM, PANAYOTIS COCOLIOS et ROGER GUILARD. Can. J. Chem. **60**, 2099 (1982).

La réaction de l'azidoacétate d'éthyle avec les formyl-6 chromannones, suivie par la cyclisaton des azides obtenus conduit aux dihydro-7,8 pyranno[2,3-*g*] 1*H*-indolone-9. Un aspect de la réactivité de ces nouveaux systèmes tricycliques est décrit. La structure des composés isolés au cours des diverses synthèses réalisées est précisée par spectroscopie rmn protonique.

PHIEO TA KIM, PANAYOTIS COCOLIOS, and ROGER GUILARD. Can. J. Chem. **60**, 2099 (1982).

Reaction of ethyl azidoacetate with 6-formyl-4 chromanones, followed by cyclization of the azides obtained leads to 7,8-dihydropyrano[2,3-*g*]indol-9 (1*H*)-one. One aspect of the chemical reactivity of these new tricyclic systems is described. The structure of the compounds isolated from various syntheses is established by proton nmr data.

Si les pyranno[*f* et *g*]indoles (1) apparaissaient aptes à conduire à des composés susceptibles de présenter une activité pharmacologique intéressante, il en était de même des oxopyranno[*f* ou *g*]indoles et nous avons cherché à synthétiser ces composés au départ des chromannones-6 via la réaction de Hemetsberger. La plupart des synthons nécessaires à la réalisation de ce travail étaient inconnus, notre premier objectif a été de les préparer.

Synthèses

Nous décrivons ici la préparation des synthons indispensables à notre étude; le Schéma 1 ci-dessous rend compte du mode de synthèse utilisé pour accéder aux formyl-6 chromannones. La bromation des phénols orthosubstitués **1** conduit exclusivement aux dérivés trisubstitués **2**; ces composés soumis à l'action de la β-propiolactone en milieu alcalin permettent d'accéder aux acides **3**. La cyclisation de ces acides en chromannones est totale lorsqu'on traite à ébullition la solution benzénique des acides **3** en présence du mélange P_2O_5–H_3PO_4. Le groupe carbonyle des chromannones **4** est alors bloqué à l'etat de dioxolanne, l'action ultérieure du *n*-butyllithium suivie de celle du diméthylformamide conduit aux aldéhydes dioxolannes **6**. La fonction carbonyle de ces derniers composés est libérée par traitement acide et l'on isole les chromannones formylées en 6, **7**, le rendement de chacune des transformations étant compris entre 80 et 90%.

En présence de méthanol, l'azidoacétate d'éthyle ne se condense pas sur les aldéhydes **7**, il se forme les hémiacétals **8**. Aussi, avons-nous mis en oeuvre les aldéhydes dioxolanes **6**, les trans-

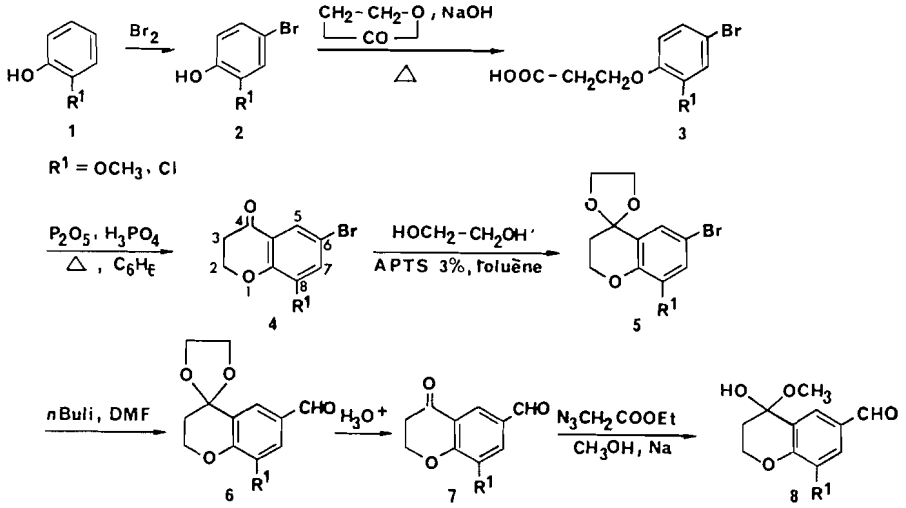


SCHÉMA 1

0008-4042/82/162099-05$01.00/0

©1982 National Research Council of Canada/Conseil national de recherches du Canada

Can. J. Chem. Downloaded from www.nrcresearchpress.com by CLEMSON UNIVERSITY on 11/10/14
For personal use only.

formations alors effectuées pouvant être ainsi traduites:

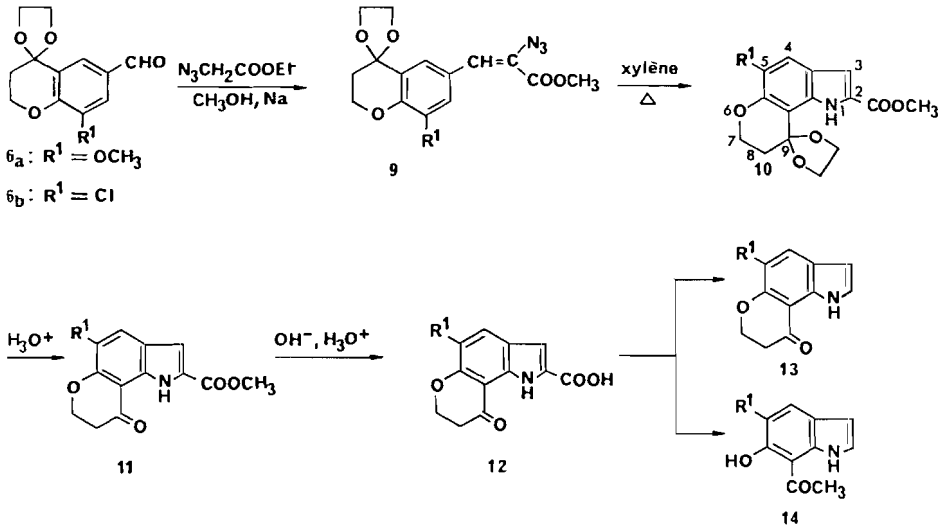
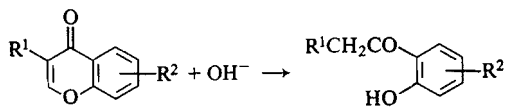


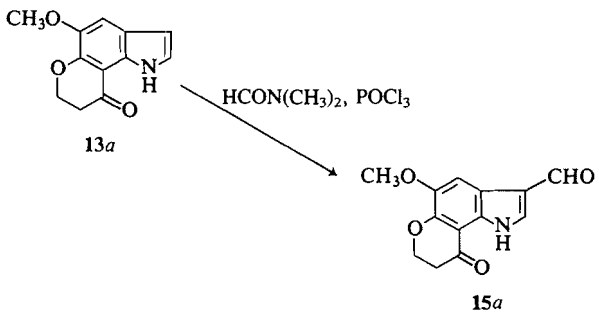
SCHÉMA 2

Les composés **6** se condensent aisément sur l'azidoacétate d'éthyle et les azides obtenus **9** se cyclisent totalement en les composés **10**. Après avoir libéré la fonction carbonyle, l'hydrolyse des esters **11** conduit avec un rendement voisin de 90% aux acides **12**. Lorsque le cycle benzénique porte un groupe méthoxy, la décarboxylation de l'acide **12***a* s'effectue dans de bonnes conditions (60%) et donne naissance à l'oxopyrannoindole attendu **13***a*, mais il se forme également le dérivé indolique trisubstitué en 5, 6, 7, **14***a*; les proportions relatives des produits **13***a* et **14***a* sont respectivement de 92 et 8%. Si le substituant en 5 est un atome de chlore, apparaît exclusivement l'indole trisubstitué **14***b*. Par élévation de température le cycle pyrannique des acides **12** a donc tendance à s'ouvrir et ce résultat est à rapprocher de celui observé lors de l'hydrolyse alcaline des chromones (2) selon:



La mise en évidence de la formation d'une cétone benzénique orthohydroxylée après hydrolyse est d'ailleurs considérée comme un test de caractérisation des chromones.

Nous avons examiné un des aspects de la réactivité chimique des oxopyranno[*g*]indoles. Traité selon Vilsmeier, le méthoxy-5 dihydro-7,8 pyranno[2,3-*g*] 1*H*-indolone-9 **13***a* conduit à l'aldéhyde **15***a* selon:



Le groupe formyle se fixe exclusivement sur le sommet β pyrrolique et, comme dans le cas des trihydropyrannoindoles (1), la réactivité du squelette indolique ne semble pratiquement pas affectée par la présence du cycle hydropyrannique orthocondensé au cycle benzénique.

Établissement des structures

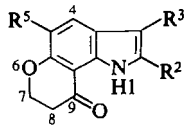
La structure des divers produits préparés a été établie sur la base des données de l'analyse élémentaire et des résultats de rmn protonique. L'ensemble des caractéristiques de rmn observées est regroupé sur le Tableau 1.

Les spectres de rmn des oxopyrannoindoles ont été interprétés sur la base des données de rmn de la chromannone-4 et de ses dérivés de substitution (3–6). Les protons méthyléniques en 2 résonnent vers 4,5 ppm et ceux en 3 vers 2,8 ppm (solvant $CDCl_3$) et l'ensemble donne un système A_2X_2. Les signaux des protons benzéniques s'observent à 8,0 ppm pour H_5, à 7,6 ppm pour H_6 et vers 7,2 pour H_7 et H_8, le déblindage de H_5 étant raisonnablement

Can. J. Chem. Downloaded from www.nrcresearchpress.com by CLEMSON UNIVERSITY on 11/10/14
For personal use only.

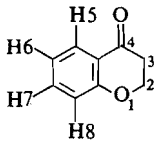
Can. J. Chem. Downloaded from www.nrcresearchpress.com by CLEMSON UNIVERSITY on 11/10/14
For personal use only.

TABLEAU 1. Caractéristiques rmn des dihydro-7,8 pyranno[2,3-*g*]-1*H*-indolones-9



Composés	R^2	R^3	R^5	Déplacement chimique des protons (ppm)* H1	R^2	R^3	H4	R^5	$(CH_2)_7$	$(CH_2)_8$	Constantes de couplage (Hz)	
11*a*	$COOCH_3$	H	OCH_3	10,38 (m)	3,93 (s)	7,12 (d)	7,32 (m)	3,94 (d)	4,73 (m)	2,90 (m)	2,49(J_{13}) 0,29(J_{45})	0,73(J_{14})
11*b*	$COOCH_3$	H	Cl	10,46 (m)	3,94 (s)	7,12 (d)	7,89 (d)		4,74 (m)	2,92 (m)	2,34(J_{13})	0,73(J_{14})
12*a*†	COOH	H	OCH_3	10,24 (m)		7,08 (d)	7,53 (s)	3,83 (s)	4,66 (m)	2,88 (m)	2,38(J_{13})	
12*b*†	COOH	H	Cl	10,96 (m)		7,11 (d)	8,05 (s)		3,88 (m)	3,33 (m)	2,19(J_{13})	
13*a*	H	H	OCH_3	9,91 (m)	7,18 (2d)	6,45 (2d)	7,38 (m)	3,94 (d)	4,69 (m)	2,88 (m)	2,34(J_{12}) 0,73(J_{14}) 0,29(J_{45})	2,20(J_{13}) 3,22(J_{23})
15*a*	H	CHO	OCH_3	10,44 (m)	7,78 (d)	10,01 (d)	8,03 (m)	4,00 (d)	4,72 (m)	2,91 (m)	2,93(J_{12}) 0,29(J_{34})	0,73(J_{14}) 0,29(J_{45})

*s, singulet; d, doublet; m, multiplet.
†Spectres relevés en utilisant le DMSO-d_6 comme solvant.



attribuable à l'effet électroaccepteur du carbonyle en *péri*. Les protons pyranniques des produits que nous avons préparés présentent bien ces caractéristiques (voir Tableau 1) et les protons pyrroliques sont couplés entre eux ($J_{23} \simeq 3{,}22$ Hz) et avec H_1 ($J_{12} \simeq 2{,}3$ et $J_{13} \simeq 2{,}1$ Hz).

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 $CDCl_3$ comme solvant. Le couplage des protons pyrroliques avec l'hydrogène iminique a été supprimé par ajout d'eau lourde. Les points de fusion ont été pris sur banc Kofler.

Matières premières

Les produits de départ ont été préparés par les méthodes citées en référence: bromo-4 méthoxy-2 phénol **2***a* (7, 8), Eb_{16} 133°C, pf 36–37°C; bromo-4 chloro-2 phénol **2***b* (8), pf 48–49°C.

Préparation des synthons

Acide (bromo-4 méthoxy-2 phénoxy-1)-3 propionique **3**a

On porte à ébullition un mélange de 203 g (1 mol) de bromo-4 méthoxy-2 phénol **2***a* et 40 g (1 mol) de soude dans 400 cm³ d'eau. Après 15 min d'ébullition on ajoute lentement 72 g (1 mol) de β-propiolactone et maintient l'ébullition durant 50 min. Après refroidissement on acidifie le mélange réactionnel par 100 cm³ d'acide chlorhydrique concentré, extrait le produit à l'éther et lave la phase organique jusqu'à neutralité. On isole, après évaporation du solvant 216 g (79%) de l'acide **3***a*, pf 98°C. *Anal.* calc. pour $C_{10}H_{11}O_4Br$: C 43,67, H 4,00, O 23,26; trouvé: C 43,54, H 3,94, O 22,67.

Acide (bromo-4 chloro-2 phénoxy-1)-3 propionique **3**b

Selon la même méthode 311 g (1,5 mol) de bromo-4 chloro-2 phénol **2***b* et 60 g (1,5 mol) de soude dans 600 cm³ d'eau permettent d'obtenir 126 g (30%) de l'acide **3***b*, pf 125°C. *Anal.* calc. pour $C_9H_8O_3BrCl$: C 38,68, H 2,86, O 17,16; trouvé: C 38,72, H 2,83, O 17,25.

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

On ajoute, à 0°C, 34 g (0,35 mol) d'acide phosphorique dans un mélange contenant 475 cm³ de benzène anhydre et 56 g (0,4 mol) d'anhydride phosphorique. Après avoir porté 4 h à ébullition on additionne, lentement, 83 g (0,3 mol) d'acide **3***a*. Le mélange est maintenu à ébullition durant 12 h puis, après refroidissement, versé sur l'eau glacée, traité par l'acide chlorhydrique 5 *N* et extrait à l'éther. Après traitement habituel et recristallisation du solide obtenu dans l'éthanol, on isole 67 g (86%) de la chromannone **4***a*, pf 137°C. *Anal.* calc. pour $C_{10}H_9O_3Br$: C 46,73, H 3,50, O 18,66, Br 31,09; trouvé: C 46,74, H 3,53, O 18,76, Br 31,30.

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

On porte durant 2 h à 70–80°C, un mélange de 279 g (1 mol) de l'acide **3***b* et 127 g (1,3 mol) d'acide sulfurique concentré. Le mélange réactionnel est ensuite versé sur l'eau glacée, extrait à l'éther, lavé avec une solution diluée d'ammoniaque puis à l'eau. On obtient finalement 183 g (70%) de chromannone-4 **4***b*, pf 109°C. *Anal.* calc. pour $C_9H_6O_2BrCl$: C 41,34, H 2,29, O 12,23; trouvé: C 41,32, H 2,41, O 12,14.

Dioxolanne de la bromo-6 méthoxy-8 dihydro-2,3 4H-benzopyranne-1 one-4 **5**a

Un mélange de 10 g (0,039 mol) de chromannone-4 **4***a*, 24 g (0,39 mol) d'éthylène glycol et 0,3 g (0,0017 mol) d'acide paratoluènesulfonique dans 200 cm³ de toluène anhydre est porté à ébullition durant 7 h dans un appareil Dean et Stark. Le mélange réactionnel est ensuite versé sur l'eau glacée, extrait à l'éther et le solide obtenu est recristallisé dans un mélange alcool éthylique–éther. On obtient 9,6 g (82%) du dioxolanne **5***a*, pf 104°C. *Anal.* calc. pour $C_{12}H_{13}O_4Br$: C 47,88, H 4,31, O 21,25, Br 26,54; trouvé: C 47,87, H 4,53, O 21,39, Br 26,44.

Dioxolanne de la bromo-6 chloro-8 dihydro-2,3 4H-benzopyranne-1 one-4 **5**b

De même 30 g (0,11 mol) de chromannone-4 **4***b*, 71 g (1,1 mol) d'éthylène glycol et 0,2 g (0,0011 mol) d'acide paratoluènesulfonique dans 200 cm³ de toluène conduisent après recristallisation dans un mélange benzène–éther isopropylique à 34 g (97%) du dioxolanne **5***b*, pf 94°C. *Anal.* calc. pour $C_{11}H_{10}O_3BrCl$: C 43,25, H 3,27, O 15,75; trouvé: C 43,20, H 3,21, O 15,60.

Dioxolanno-4 méthoxy-8 dihydro-2,3 4H-benzopyranne-1 carbaldéhyde-6 **6**a[1]

À 177 g (0,59 mol) de dioxolanne **5***a* (177 g, 0,59 mol) dissous dans 500 cm³ d'éther anhydre est ajouté lentement à −70°C 0,59 mol de *n*-butyllithium dans 570 cm³ d'éther anhydre. Après addition, on maintient le milieu durant 6 h à −70°C et ajoute goutte à goutte 56 g (0,77 mol) de *N,N*-diméthylformamide dissous dans 300 cm³ d'éther anhydre. Le mélange réactionnel est maintenu durant 12 h à −70°C puis après retour à la température ambiante versé sur l'eau glacée. Après extraction au chloroforme, recristallisation du solide obtenu dans l'éthanol, on isole 133 g (90%) de l'aldéhyde dioxolanne **6***a*, pf 167°C.

Chloro-8 dioxolanno-4 dihydro-2,3 4H-benzopyranne-1 carbaldéhyde-6 **6**b[1]

En opérant de même à partir de 45 g (0,15 mol) du dioxolanne **5***b*, on obtient après recristallisation dans le benzène 31 g (84%) de l'aldéhyde dioxolanne **6***b*, pf 133°C.

Méthoxy-8 oxo-4 dihydro-2,3 4H-benzopyranne-1 carbaldéhyde-6 **7**a

À 34 g (0,14 mol) du dioxolanne **6***a* dans 700 cm³ d'alcool éthylique on ajoute, lentement et à température ambiante, 90 cm³ d'acide chlorhydrique concentré. Le mélange est maintenu sous agitation durant 1 h, puis versé sur l'eau glacée et extrait à l'éther. Après recristallisation du solide obtenu dans l'alcool éthylique on obtient 26 g (91%) de l'aldéhyde méthoxylé **7***a*, pf 139°C. *Anal.* calc. pour $C_{11}H_{10}O_4$: C 64,10, H 4,85, O 31,03; trouvé: C 64,48, H 4,91, O 30,06.

Hémiacétal du méthoxy-8 oxo-4 dihydro-2,3 4H-benzopyranne-1 carbaldéhyde-6 **8**a

À une solution méthanolique de méthylate de sodium (3 g de Na (0,13 at. g.) dans 200 cm³ de méthanol absolu), on ajoute, à 0°C, 8,7 g (0,042 mol) de l'aldehyde **7***a* puis, goutte à goutte, 16 g (0,12 mol) d'azidoacétate d'éthyle dans 30 cm³ de méthanol absolu. Le mélange réactionnel est maintenu durant 6 h à 0°C puis versé sur l'eau froide et acidifié par l'acide chlorhydrique 5 *N*. Après extraction par le chloroforme, chromatographie sur colonne d'acide silicique (éluant: chloroforme) et recristallisation dans un mélange benzène–hexane, on obtient 4,8 g (41%) d'hémiacétal **8***a*, pf 110°C. *Anal.* calc. pour $C_{12}H_{14}O_5$: C 60,53, H 5,88, O 33,58; trouvé: C 60,47, H 6,13, O 33,37.

[1]Les dérivés **6***a* et **6***b* ont pu être isolés à l'état de pureté analytique (points de fusion, rmn ...); cependant par suite de leur instabilité due à l'hydrolyse de la fonction dioxolanne, les résultats des analyses élémentaires ne sont pas corrects.

Can. J. Chem. Downloaded from www.nrcresearchpress.com by CLEMSON UNIVERSITY on 11/10/14
For personal use only.

Can. J. Chem. Downloaded from www.nrcresearchpress.com by CLEMSON UNIVERSITY on 11/10/14
For personal use only.

Méthoxy-5 oxo-9 dihydro-7,8 pyranno[2,3-g]indolecarboxylate-2 de méthyle ***11****a*

À 0,7 g (0,03 at. g.) de Na dans 30 cm³ de méthanol absolu on ajoute 3 g (0,012 mol) d'aldéhyde dioxolanne **6***a* et 3,7 g (0,029 mol) d'azidoacétate d'éthyle dans 10 cm³ de méthanol absolu. On maintient 7 jours à 0°C et extrait à l'éther. L'azide obtenu **9***a* est ensuite dissous dans 70 cm³ de xylène portés à ébullition durant 3 h et le produit cyclisé ainsi obtenu **10***a* est traité après dissolution dans 50 cm³ d'éthanol par 5 cm³ d'acide chlorhydrique concentré. On abandonne durant 18 h et isole après recristallisation dans le benzène 0,52 g (16%) de l'ester **11***a*, pf 188°C. *Anal.* calc. pour $C_{14}H_{13}O_5N$: C 61,12, H 4,72, O 29,06, N 5,08; trouvé: C 60,87, H 4,63, O 29,29, N 5,10.

Chloro-5 oxo-9 dihydro-7,8 pyranno[2,3-g]indolecarboxylate-2 de méthyle ***11****b*

À partir de 26 g de l'aldéhyde dioxolanne **6***b* et selon le protocole expérimental décrit pour la préparation du produit précédent, on obtient après cyclisation de l'azide **9***b* (temps de reflux 8 h) et hydrolyse du dioxolanne ester **10***b* 15 g (54%) de l'ester **11***b*, pf 194°C (recristallisation dans le benzène). *Anal.* calc. pour $C_{13}H_{10}O_4NCl$: C 55,85, H 3,57, O 22,88, N 5,00, Cl 12,68; trouvé: C 55,92, H 3,76, O 22,86, N 5,04, Cl 12,84.

Acide méthoxy-5 oxo-9 dihydro-7,8 pyranno[2,3-g]indolecarboxylique-2 ***12****a*

En utilisant une méthode de saponification classique à partir de 34 g (0,12 mol) d'ester **11***a* et 14 g (0,25 mol) de potasse dans 700 cm³ d'eau, on isole 30 g (93%) d'acide **12***a*, pf 312°C. *Anal.* calc. pour $C_{13}H_{11}O_5N$: C 59,80, H 4,21, O 30,62, N 5,36; trouvé: C 58,93, H 4,29, O 30,87, N 5,31.

Acide chloro-5 oxo-9 dihydro-7,8 pyranno[2,3-g]indolecarboxylique-2 ***12****b*

De même 26 g (0,093 mol) d'ester **11***b* permettent l'obtention de 27 g (90%) d'acide **12***b*, pf 227–230°C. *Anal.* calc. pour $C_{12}H_8O_4NCl$: C 54,27, H 3,01, O 24,08, N 5,27; trouvé: C 54,24, H 3,67, O 24,75, N 4,95.

Méthoxy-5 dihydro-7,8 pyranno[2,3-g] 1H-indolone-9 ***13****a et acétyl-7 hydroxy-6 méthoxy-5 indole* ***14****a*

À partir de 31 g (0,12 mol) d'acide **12***a* et 0,77 g de chromite de cuivre dans 500 cm³ de quinoléine, on isole après 13 h de réaction, chromatographie sur acide silicique (éluant: chloroforme) et recristallisation dans le benzène, 14 g (54%) de pyrannoindole **13***a*, pf 123°C. *Anal.* calc. pour $C_{12}H_{11}O_3N$: C 66,38, H 5,06, O 22,09, N 6,44; trouvé: C 66,39, H 5,08, O 22,27, N 6,32.

On obtient conjointement, après recristallisation dans un mélange benzène–hexane, 1,1 g (4,3%) de dérivé indolique **14***a*, pf 130°C; rmn (DMSO-d_6, D_2O) δ: 10,02 (m, J_{12} = 2,38, J_{13} = 2,19 et J_{15} = 0,73 Hz, H1), 7,11 (2d, J_{12} = 2,38 et J_{23} = 3,22 Hz, H2), 6,33 (2d, J_{23} = 3,22 et J_{13} = 2,19 Hz, H3), 7,40 (d, J_{15} = 0,73 Hz, H5), 10,88 (m, OH), 3,84 (s, OCH_3), 2,69 (s, $COCH_3$). *Anal.* calc. pour $C_{11}H_{11}O_3N$: C 64,41, H 5,36, O 23,39, N 6,82; trouvé: C 64,45, H 5,42, O 23,50, N 6,73.

Acétyl-7 chloro-5 hydroxy-6 indole ***14****b*

La décarboxylation de 2,7 g (0,01 mol) de l'acide **12***b* conduit, après chromatographie sur acide silicique (éluant: hexane–chloroforme 1:2) puis recristallisation dans un mélange benzène–hexane–éther isopropylique à 0,11 g (5%) du dérivé indolique **14***b*, pf 150°C; rmn (DMSO-d_6, D_2O) δ: 11,04 (m, J_{12} = 2,38, J_{13} = 2,19 et J_{15} = 0,73 Hz, H1), 7,26 (2d, J_{12} = 2,38 et J_{23} = 3,22 Hz, H2), 6,45 (2d, J_{13} = 2,19 et J_{23} = 3,22 Hz, H3), 7,92 (d, J_{15} = 0,73 Hz, H5), 11,86 (m, OH), 2,78 (s, $COCH_3$). *Anal.* calc. pour $C_{10}H_8O_2NCl$: C 57,31, H 3,81, O 15,26, N 6,68, Cl 16,91; trouvé: C 57,71, H 4,16, O 15,16, N 6,68, Cl 16,91.

Méthoxy-5 oxo-9 dihydro-7,8 pyranno[2,3-g]indolecarbaldèhyde-3 ***15****a*

Selon les modalités opératoires de la réaction de Vilsmeier et au départ de 0,4 g (0,0018 mol) du produit **13***a* on obtient, après chromatographie sur acide silicique (éluant chloroforme–acétone 3:1) puis recristallisation dans un mélange éthanol–benzène–hexane 0,19 g (42%) d'aldéhyde **15***a*, pf 236°C. *Anal.* calc. pour $C_{13}H_{11}O_4N$: C 63,70, H 4,48, O 26,09, N 5,71; trouvé: C 63,42, H 4,61, O 25,81, N 5,70.

Remerciements

L'un d'entre nous, Phieo Ta Kim, remercie les laboratoires Fournier, 42, rue de Longvic, 21300 Chenôve, France, pour leur soutien financier.

1. P. Ta Kim, R. Guilard et P. Renaut. Can. J. Chem. **60**, 2093 (1982).
2. W. Baker. J. Chem. Soc. **127**, 2349 (1925).
3. T. J. Batterham. NMR spectra of simple heterocycles. Wiley Interscience. New York. 1976. p. 385.
4. A. R. Katritzky et B. Ternai. J. Heterocycl. Chem. **5**, 745 (1968).
5. G. Grandolini, A. Ricci, N. P. Buuhoï et F. Perin. J. Heterocycl. Chem. **5**, 133 (1968).
6. G. P. Ellis. Chromanes, chromanones and chromones. John Wiley and Sons, New York. 1977. p. 215.
7. R. H. Rosenwald. J. Am. Chem. Soc. **74**, 4602 (1952).
8. L. C. Raiford et G. R. Miller. J. Am. Chem. Soc. **55**, 2125 (1933).