

Jack Duflos, Georges Dupas et Guy Quéguiner*

Institut National Supérieur de Chimie Industrielle de Rouen,
BP 08, 76130 Mont-Saint-Aignan, France
Reçu le 24 Juin 1982

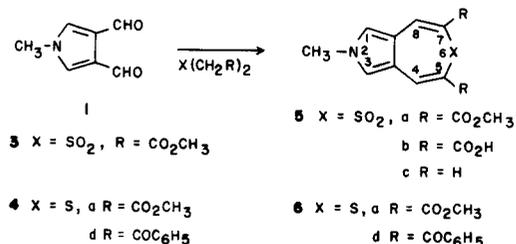
La réaction des diformyl-3,4 et -2,3 *N* méthyl pyrroles (**1**) et (**2**) avec des sulfones donne respectivement les dioxydes-6,6 thiépino[4,5-*c*] et [4,5-*b*]pyrroles. Nos essais pour condenser les sulfures avec **1** ont conduit au cycle thiépino[4,5-*c*]pyrrolique, mais seulement à une benzoannélation avec **2**.

J. Heterocyclic Chem., **20**, 1191 (1983).

Poursuivant l'étude de la réactivité de systèmes ortho-carbonylés du *N* méthyl pyrrole précédemment synthétisés dans notre laboratoire [1a,b] nous avons cherché à accéder à de nouvelles structures thiépino-pyrroliques. En effet les diformyl-3,4 et -2,3 *N* méthyl pyrroles (**1**) et (**2**) présentent l'intérêt de permettre l'accès rapide à ces structures par annélation directe.

Parmi les thiépino-pyrroles accessibles par cette méthode seuls quelques dérivés dans la série "c" des thiépino-[4,5-*c*]pyrroles avaient été obtenus par Kreher et Coll [2] à partir des triméthyl-1,2,5 et diméthyl-2,5 diformyl-3,4 pyrroles. Pour notre part, nous avons obtenu d'autres dérivés du thiépino[4,5-*c*]pyrrole. Ainsi le dialdéhyde (**1**) réagit facilement avec le sulfonyldiacétate de méthyle (**3**) en présence de morpholine et conduit au diester (**5a**) (schéma 1).

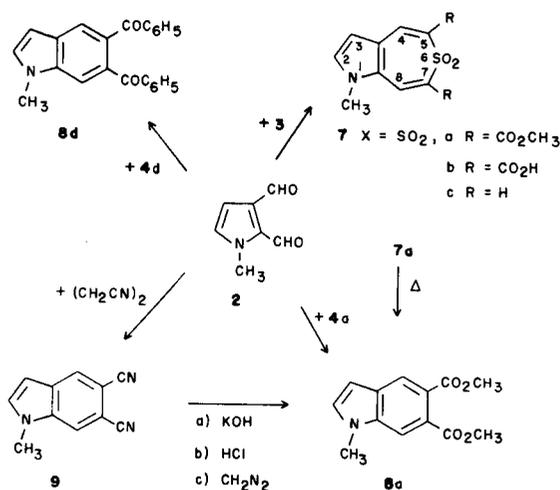
Schéma 1



Avec le thiodiacétate de méthyle (**4a**) nous avons réussi à isoler le thiépino[4,5-*c*]pyrrole (**6a**) en utilisant le tertio-butylate de potassium, mais avec un faible rendement. Par contre dans la série des dérivés diméthylés et triméthylés correspondants, Kreher et Coll (**2**) n'ont pas réussi à obtenir les diesters des thiépino(c)pyrroles possibles. Avec le diphenacyl sulfure (**4d**), l'obtention de la thiépine (**6d**) est beaucoup plus facile, celle-ci s'obtient à température ordinaire avec la morpholine comme agent basique. Le diester (**5a**) après hydrolyse conduit au diacide (**5b**), que l'on peut décarboxyler pour obtenir le méthyl-2 dioxyde-6,6 2*H* thiépino[4,5-*c*]pyrrole (**5c**).

Dans la série des thiépino[4,5-*b*]pyrroles aucun dérivé n'était connu. La réaction du dialdéhyde (**2**) avec la sulfone (**3**) permet d'accéder facilement au composé annelé (**7a**), (schéma 2).

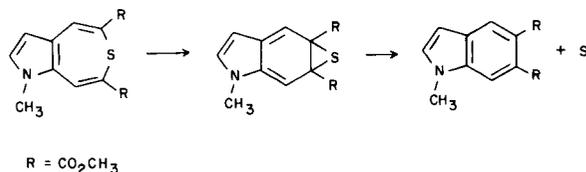
Schéma 2



Par contre l'action du sulfure (**4a**) conduit exclusivement à la formation d'un nouveau diester indolique (**8a**). De même, avec le sulfure (**4d**) on obtient la dicétone (**8d**) précédemment synthétisée dans notre laboratoire selon une autre voie [3]. Dans ces deux cas l'absence de thiépino[*b*]pyrroles peut s'expliquer par la faible stabilité de l'hétérocycle thiépinique.

En effet ce système cyclique anti-aromatique à 8 électrons π est connu comme subissant aisément une réaction thermique d'élimination du soufre [4]. Toutefois, il est à noter que dans l'autre série nous avons isolé les thiépino[*c*]pyrroles (**6a**) et (**6d**). Ces stabilités particulières de **6a** et **6d** peuvent s'expliquer par une importante délocalisation du système π comme cela a été constaté pour la thiéno[3,4-*d*]thiépine; selon Schlessinger, cette délocalisation peut être due à une contribution significative des formes résonantes à charges séparées dans l'état fondamental [5]. De plus, le mécanisme de contraction électrocyclique proposé pour l'élimination du soufre [4] rend compte de cette différence si on l'applique respectivement aux thiépino[*b*] et [*c*]pyrroles (schéma 3).

Schéma 3



En effet on constate que la formation de l'intermédiaire épisulfure (**10**) est plus probable que celle des isomères correspondant aux composés (**6a**) et (**6d**). On constate par ailleurs que la stabilité des thiépino[*b*]pyrroles augmente avec le nombre d'oxydation du soufre. Il faut atteindre des températures supérieures à 200° pour observer la transformation de **7a** en **8a** avec perte de dioxyde de soufre.

L'identification du diester (**8a**) a pu être effectuée sans ambiguïté par synthèse univoque. Par condensation du succinodinitrile en présence de tertio-butylate de potassium sur **2** (schéma 2), on obtient le dicyano indole (**9**). Celui-ci après hydrolyse est estérifié à l'aide du diazométhane dans le méthanol.

PARTIE EXPERIMENTALE

Les points de fusion ont été déterminés sur un banc de Kofler et ne sont pas corrigés. Les spectres ir ont été enregistrés sur un spectrophotomètre Perkin Elmer 237 après compression dans le bromure de potassium. Les spectres de masse ont été obtenus sur un spectromètre Jeol JMS-B-100 (75 eV, 300 μ A). Les spectres de rmn ont été enregistrés sur un appareil Varian A-60 ou T-60. Les valeurs de δ sont exprimées en ppm, le tétraméthylsilane étant pris comme référence interne. Les microanalyses ont été réalisées sur un appareil Technicon.

Méthyl-2 diméthoxycarbonyl-5,7 dioxido-6,6 2H thiépino[4,5-c]pyrrole (**5a**).

A une suspension de **1** (0,274 g, 2 mmoles) dans 15 ml de méthanol on ajoute 0,2 g de morpholine puis la sulfone (**3**) [6] (0,42 g, 2 mmoles). On agite à la température ordinaire pendant 12 heures. On obtient un précipité. Après filtration et séchage on isole 0,45 g (72%) de diester (**5a**). Ce composé peut être recristallisé dans le méthanol, F = 200°; ir: 1725 cm⁻¹ (C=O); rmn (DMSO-d₆): 3,77 (s, 2 \times OCH₃, 6H), 3,83 (s, NCH₃, 3H), 7,76 (s, H-1 et H-3, 2H), 8,16 (s, H-4 et H-8, 2H).

Anal. Calculé pour C₁₃H₁₃NO₆S: C, 50,17; H, 4,21; N, 4,50. Trouvé: C, 50,24; H, 4,43; N, 4,71.

Méthyl-2 dioxido-6,6 2H thiépino[4,5-c]pyrrole (**5c**).

On porte 5 heures à reflux un mélange constitué de **5a** (1,24 g, 4 mmoles) dans 40 ml d'une solution éthanolique de potasse 0,5N. Après refroidissement, le précipité est filtré puis repris dans 15 ml d'eau. On acidifie avec de l'acide chlorhydrique 4N jusqu'à pH 2. Le diacide précipite. Après filtration et séchage on obtient 0,88 g (78%) de diacide (**5b**). Ce composé peut être recristallisé dans l'eau, F, déc; ir: 1670 cm⁻¹ (C=O); rmn (DMSO-d₆): 3,82 (s, NCH₃, 3H), 7,70 (s, H-1 et H-3, 2H), 8,10 (s, H-4 et H-8, 2H), 9,31 (large pic, 2 \times CO₂H, 2H).

Anal. Calculé pour C₁₁H₉NO₆S: C, 46,65; H, 3,20; N, 4,95. Trouvé: C, 46,30; H, 3,90; N, 4,93.

On mélange intimement 0,566 g (2 mmoles) de **5b** avec 1 g de verre pilé et 1,4 g de Cu en poudre fraîchement purifié. On chauffe le mélange vers 240-250° dans un appareil à sublimer sous une pression de 1 mm de Hg. On recueille par sublimation 0,305 g (78%) de composé (**5c**). Ce composé peut être purifié par sublimation sous vide (1 mm de Hg) à 190°, F = 185°; spectre de masse: 195 (M⁺); rmn (DMSO-d₆): 3,73 (s, NCH₃, 3H),

6,41 (m, H-5 et H-7, 2H), 7,28 (m, H-4 et H-8, 2H, J_{4,5} = J_{7,8} = 11 Hz), 7,36 (s, H-1 et H-3, 2H).

Anal. Calculé pour C₉H₉NO₂S: C, 55,39; H, 4,65; N, 7,18. Trouvé: C, 54,98; H, 4,85; N, 7,08.

Méthyl-2 diméthoxycarbonyl-5,7 2H thiépino[4,5-c]pyrrole (**6a**).

On agite à température ordinaire pendant 12 heures un mélange constitué de **1** (0,137 g, 1 mmole) de **4a** [7] (0,25 g, 1,4 mmoles), de tertio-butylate de potassium (0,25 g), dans 80 ml de benzène anhydre. On neutralise à l'aide d'une solution de chlorure d'ammonium (20 ml). La solution est extraite par de l'éther sulfurique, puis on chromatographie le résidu obtenu après évaporation des solvants sur de l'alumine neutre. Après élution à l'aide du mélange éther de pétrole (40-60°), dichlorométhane (6/1) on isole 0,03 g (10%) de diester (**6a**). Ce composé peut être recristallisé dans l'heptane, F = 160-165° déc; ir: 1710 cm⁻¹ (C=O); spectre de masse: 279 (M⁺); rmn (deutériochloroforme): 3,58 (s, NCH₃, 3H), 3,76 (s, 2 \times OCH₃, 6H), 6,63 (s, H-1 et H-3, 2H), 7,67 (s, H-4 et H-8, 2H).

Anal. Calculé pour C₁₃H₁₃NO₄S: C, 55,92; H, 4,69; N, 5,02. Trouvé: C, 55,78; H, 4,81; N, 5,00.

Méthyl-2 dibenzoyl-5,7 2H thiépino[4,5-c]pyrrole (**6d**).

Une suspension de 0,274 g (2 mmoles) de **1**, 0,54 g (2 mmoles) de diphénacyle sulfure (**4**) [8] dans 15 ml de méthanol contenant 0,2 g de morpholine est agitée à température ordinaire pendant 48 heures. Après évaporation du solvant le résidu est chromatographié sur alumine neutre. Après élution au chloroforme on isole 0,27 g (36%) de composé (**6d**). Ce dérivé peut être recristallisé dans un mélange chloroforme, heptane (1/5), F = 148°; ir: 1645 cm⁻¹ (C=O); rmn (deutériochloroforme): 3,56 (s, NCH₃, 3H), 6,60 (s, H-1 et H-3, 2H), 7,20-7,90 (massif, 12H).

Anal. Calculé pour C₂₃H₁₇NO₂S: C, 74,38; H, 4,61; N, 3,77. Trouvé: C, 74,24; H, 5,14; N, 3,72.

Méthyl-1 diméthoxycarbonyl-5,7 dioxido-6,6 1H thiépino[4,5-b]pyrrole (**7a**).

Mêmes modalités opératoires que pour **5a**; à partir de 0,274 g (2 mmoles) de dialdéhyde (**2**) on obtient 0,405 g (65%) de diester (**7a**). Ce composé peut être recristallisé dans le méthanol, F = 174°; ir: 1720 cm⁻¹ (C=O); rmn (deutériochloroforme): 3,88 (s, NCH₃, 3H), 3,89 (s, 2 \times OCH₃, 6H), 6,75 (d, H-3, 1H), 7,16 (d, H-2, 1H, J_{2,3} = 3 Hz), 8,13 et 8,28 (2s, H-8 et H-4, 2H).

Anal. Calculé pour C₁₃H₁₃NO₆S: C, 50,17; H, 4,21; N, 4,50. Trouvé: C, 50,22; H, 4,65; N, 4,81.

Méthyl-1 dioxido-6,6 1H thiépino[4,5-b]pyrrole (**7c**).

Pour la préparation du diacide (**7b**), les modalités opératoires sont identiques à celles utilisées pour **5b**. A partir de 0,93 g (3 mmoles) de **7a** on obtient 0,58 g (68%) de diacide (**7b**) recristallisable dans l'eau, F, déc; ir: 1675 cm⁻¹ (C=O); rmn (DMSO-d₆): 3,72 (s, NCH₃, 3H), 6,91 (d, H-3, 1H), 7,69 (d, H-2, 1H, J_{2,3} = 3 Hz), 8,18 et 8,29 (2s, H-8 et H-4, 2H), 9,29 (large pic, 2 \times CO₂H, 2H).

Anal. Calculé pour C₁₁H₉NO₆S: C, 46,65; H, 3,20; N, 4,95. Trouvé: C, 46,44; H, 3,84; N, 5,02.

Pour la préparation de **7c**, mêmes modalités opératoires que pour **5c** (température de décarboxylation 220-230°); à partir de 0,34 g (1,2 mmoles) de **7b** on obtient 0,1 g (43%) de composé (**7c**). Ce dérivé peut être purifié par sublimation sous vide (1 mm de Hg) à 200°, F = 200°; spectre de masse: 195 (M⁺); rmn (DMSO-d₆): 3,82 (s, NCH₃, 3H), 6,40-6,70 (massif, H-3, H-5 et H-7, 3H), 7,30 (d, H-2, 1H, J_{2,3} = 3 Hz), 7,57 et 7,62 (2d, H-8 et H-4, 2H), J_{4,5} = J_{7,8} = 10,5 Hz.

Anal. Calculé pour C₉H₉NO₂S: C, 55,39; H, 4,65; N, 7,18. Trouvé: C, 55,67; H, 5,07; N, 7,24.

Méthyl-1 dibenzoyl-5,6 1H indole (**8d**).

On introduit dans 15 ml de méthanol 0,54 g (2 mmoles) de (**4d**) [8] 0,274 g (2 mmoles) de **2**, et 0,2 g de morpholine. On agite 12 heures à la température ordinaire. On obtient une solution rouge foncée. Après évaporation du solvant on isole par cristallisation dans l'éthanol absolu en

présence de charbon actif 0,17 g (25%) de composé (**8d**), $F = 177^\circ$; ce composé présente dans caractéristiques spectrales identiques à celles que nous avons décrites dans un précédent mémoire [3].

Méthyl-1 dicyano-5,6 1*H* indole (**9**).

A une solution de tertiobutylate de potassium (0,4 g de potassium dans 100 ml de tertiobutanol fraîchement distillé), sous argon, contenant 0,685 g (5 mmoles) de dialdéhyde (**2**) on ajoute 0,4 g (5 mmoles) de succinodinitrile. On agite la solution à température ordinaire pendant 15 minutes. On obtient un précipité. Après filtration et séchage on isole 0,7 g (77%) de dérivé (**9**). Ce composé peut être facilement purifié par sublimation sous vide (1 mm de Hg) à 250° , $F = 257-258^\circ$; ir: 2220 cm^{-1} ($\text{C}\equiv\text{N}$); rmn (DMSO- d_6): 3,95 (s, NCH_3 , 3H), 6,81 (dd, H-3, 1H, $J_{3,7} = 1\text{ Hz}$, $J_{2,3} = 3\text{ Hz}$), 7,87 (d, H-2, 1H), 8,36 (s, H-4, 1H), 8,38 (d, H-7, 1H).

Anal. Calculé pour $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{N}_4$: C, 72,92; H, 3,89; N, 23,19. Trouvé: C, 72,85; H, 3,91; N, 23,15.

Méthyl-1 diméthoxycarbonyl-5,6 1*H* indole (**8a**). 1^{ère} méthode.

On porte à reflux un mélange constitué de 0,45 g (2,5 mmoles) de composé (**9**), 1,4 g (25 mmoles) de potasse, 5 ml d'eau et 10 ml d'éthanol pendant 14 heures. Après élimination de l'éthanol on acidifie la solution par HCl 4*N* jusqu'à $\text{pH} = 2$. On obtient un précipité. Après filtration et séchage sous dessiccateur à température ordinaire on isole 0,35 g (64%) d'acide méthyl-1 1*H*-indole dicarboxylique-5,6, F , ce produit se transforme rapidement en anhydride correspondant, par chauffage; ir: 1665 cm^{-1} ($\text{C}=\text{O}$); rmn (DMSO- d_6): 3,84 (s, NCH_3 , 3H), 6,61 (dd, H-3, 1H, $J_{2,3} = 3\text{ Hz}$, $J_{3,7} = 1\text{ Hz}$), 7,52 (d, H-2, 1H), 7,83 (d, H-7, 1H), 8,0 (s, H-4, 1H), 12,2 (large pic, $2 \times \text{CO}_2\text{H}$, 2H).

Anal. Calculé pour $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{NO}_4$: C, 60,28; H, 4,14; N, 6,39. Trouvé: C, 60,10; H, 4,00; N, 6,15.

Le Méthyl-1 dicarboxy-5,6 1*H* indole (0,44 g, 2 mmoles) est mis en suspension dans une solution de diazométhane (10 mmoles) dans 25 ml de méthanol. L'ensemble est agité pendant 12 heures à température ordinaire. Après évaporation du solvant, le résidu est repris dans l'éther sulfurique. On obtient un précipité, soit 0,37 g (75%) de diester (**8a**). Ce composé peut être recristallisé dans l'éther sulfurique, $F = 113^\circ$; ir: 1700 et 1720 cm^{-1} ($\text{C}=\text{O}$); rmn (deutériorchloroforme): 3,81, 3,89 et 3,91 (3 singulets, NCH_3 et $2 \times \text{OCH}_3$, 9H), 6,55 (dd, H-3, 1H, $J_{2,3} = 3\text{ Hz}$, $J_{3,7} = 1$

Hz), 7,18 (d, H-2, 1H), 7,68 (d, H-7, 1H), 8,02 (s, H-4, 1H).

Anal. Calculé pour $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{NO}_4$: C, 63,15; H, 5,30; N, 5,66. Trouvé: C, 62,59; H, 4,92; N, 5,60.

2^{ème} méthode.

On agite à température ordinaire pendant 12 heures un mélange constitué de 0,25 g de tertiobutylate de potassium, 0,137 g (1 mmole) de **2**, 0,25 g (1,4 mmole) de thiodiacétate de méthyle (**4a**) dans 30 ml de benzène anhydre. Après évaporation du solvant le résidu est chromatographié sur alumine neutre. Par élution avec le mélange éther de pétrole (40-60°), dichlorométhane (9/1) on isole 0,02 g (8%) de diester (**8a**). Ce composé présente des caractéristiques physiques et spectrales identiques au composé synthétisé précédemment (**8a**).

REFERENCES AND NOTES

- [1a] J. Duflos, D. Letouzé, G. Quéguiner et P. Pastour, *Tetrahedron Letters*, 3453 (1973); [b] J. Duflos, D. Letouzé, G. Quéguiner et P. Pastour, *J. Heterocyclic Chem.*, **10**, 1083 (1973).
- [2] R. Kreher, M. Möller et P. H. Wagner, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **15**, 382 (1976).
- [3] J. Duflos, G. Quéguiner et P. Pastour, *J. Chem. Res. (S)*, 39 (1978).
- [4] B. P. Stark et A. J. Duke, "Extrusion Reactions", Pergamon Press, Elmsford, NY, 1967, p 91.
- [5] T. D. Sakore, R. H. Schlessinger et H. M. Sobell, *J. Am. Chem. Soc.*, **91**, 3995 (1969).
- [6] H. J. Backer, *Rec. Trav. Chim.*, **72**, 119 (1953).
- [7] R. Anschütz et F. Biernaux, *Ann. Chem.*, **273**, 69 (1893).
- [8] J. Tafel et A. Mauritz, *Chem. Ber.*, **23**, 3474 (1890).

English Summary.

The reaction of *N*-methylpyrrole-3,4-dicarboxaldehyde (**1**) and *N*-methylpyrrole-2,3-dicarboxaldehyde (**2**) with sulfones afforded thiepino[4,5-*c*]pyrrole 6,6-dioxides and the thiepino[4,5-*b*]pyrrole 6,6-dioxides, respectively. Attempts to condense sulfides with **1** yielded the thiepino[4,5-*c*]pyrrole ring system, however sulfides with **2** resulted in benzo-annulation.