

Pascal Brunerie, Jean-Pierre Célérier et Gérard Lhommet*

Laboratoire de Chimie des Hétérocycles et UA 455, Université Pierre et Marie Curie,
4, Place Jussieu, 75230 Paris cedex 05, France

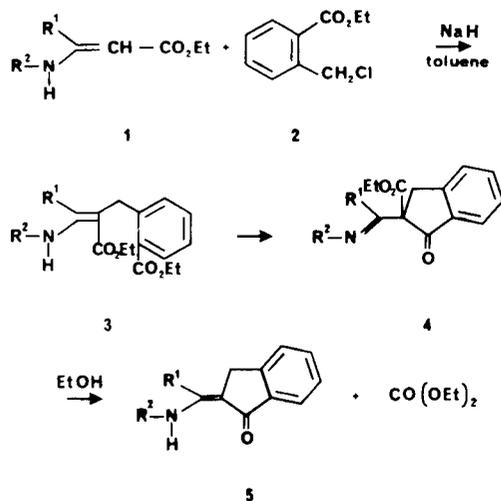
Reçu le 8 Juin 1984

Les β -énaminoindanones sont préparées en une seule étape à partir de l'*o*-chlorométhylbenzoate d'éthyle et de différents β -énaminoesters cycliques ou acycliques, par action de l'hydrure de sodium en suspension dans le toluène.

J. Heterocyclic Chem., **22**, 447 (1985).

Les β -énaminones ont été largement étudiées [1] car elles présentent un grand intérêt synthétique, notamment en chimie thérapeutique. Dans le cas particulier des β -énaminoindanones, seules quelques préparations ont été reportées et développées à partir des indanones préformées [2-5].

Nous décrivons une nouvelle voie d'accès aux β -énaminoindanones **5** par réaction des β -énaminoesters **1** cycliques [6] ou acycliques sur l'*o*-chlorométhylbenzoate d'éthyle (**2**) (Schéma 1); le bilan global revient à effectuer une *C*-alkylation et une *C*-acylation des β -énaminoesters, suivies d'une décarbéthoxylation.



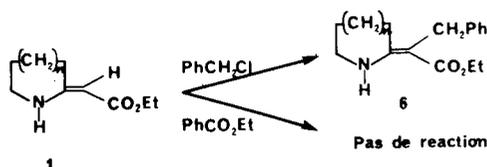
Plusieurs observations sont en accord avec le schéma réactionnel proposé:

-la bonne réactivité des β -énaminoesters vis à vis des agents alkylants,

-l'absence de fonction ester dans le produit final **5** alors que les composés **1** et **2** comportent l'un et l'autre une fonction ester. Un des groupes carboxyle est à l'origine du carbonyle de la β -énaminoindanone, et l'autre se retrouve dans la molécule de carbonate d'éthyle.

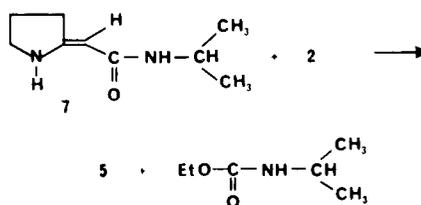
Les β -énaminoesters cycliques **1** réagissent avec les

dérivés halogénés dont le chlorure de benzyle [7], mais n'ont aucune action sur les esters aromatiques comme le benzoate d'éthyle (Schéma 2). On peut donc en conclure que la formation des composés **5** commence par une *C*-alkylation suivie d'une *C*-acylation.



La stabilité du composé **6** est telle qu'il paraît improbable que l'intermédiaire **3** se décarbéthoxyle avant la réaction de *C*-acylation.

En conséquence, l'absence de la fonction ester provenant du β -énaminoester dans le produit final ne peut s'expliquer qu'à partir du β,β -iminocétoester **4** non isolé. Nous n'avons pu détecter aucune trace de dioxyde de carbone et d'éthylène qui auraient pu provenir de la décomposition de l'intermédiaire **4**, ni de chlorure d'éthyle susceptible d'être formé par action des ions chlorures comme l'ont montré R. E. Eilerman et coll. [8]. L'étude du milieu réactionnel par spectrographie de rmn du proton et chromatographie en phase gazeuse a par contre permis de mettre en évidence la formation de carbonate d'éthyle qui peut provenir de la réaction entre l'intermédiaire **4** et l'éthanol. Cette hypothèse est étayée par l'observation suivante: quand la réaction est conduite avec le β -énaminoamide **7** [9], il est possible d'isoler le *N*-isopropyl carbamate d'éthyle, avec un rendement identique à celui de la β -énaminoindanone **5** formée.



En faisant varier les conditions opératoires par exemple en utilisant un ou deux équivalents d'hydrure de sodium, il n'a pas été possible d'améliorer les rendements de la réaction. Par ailleurs, le tableau 1 montre nettement que pour les β -énaminoesters cycliques, la relation entre la taille du cycle et la réactivité déjà reconnue [7] se manifeste encore: dans les mêmes conditions, le rendement en énaminoindanone passe de 55% pour un cycle pentagonal à 5% pour un cycle heptagonal.

Tableau 1

 β -Enaminoindanones 5: caractéristiques physiques

Composé 5	Rdt %	F °C (solvant)	Formule	Analyse (calc/trouvé)		
				C	H	N
(a) R ¹ = R ² = (CH ₂) ₃	55	230 (EtOH)	C ₁₃ H ₁₃ NO	78.36 77.95	6.58 6.73	7.03 7.41
(b) R ¹ = R ² = (CH ₂) ₄	35	176 (EtOH)	C ₁₄ H ₁₅ NO	78.84 78.40	7.09 6.73	6.57 6.39
(c) R ¹ = R ² = (CH ₂) ₅	5	147 (EtOH)	C ₁₅ H ₁₇ NO	79.26 79.09	7.54 7.48	6.16 5.99
(d) R ¹ = R ² = (CH ₂) ₂ -O	50	214 [a] (EtOH)	C ₁₂ H ₁₁ NO ₂	71.62 71.39	5.51 5.08	6.96 6.78
(e) R ¹ = R ² = CH ₃	50	171 (CCl ₄)	C ₁₂ H ₁₃ NO	76.97 76.81	7.00 7.11	7.48 7.47
(f) R ¹ = CH ₃ , R ² = C ₆ H ₁₁	50	129 (Ether)	C ₁₇ H ₂₁ NO	79.96 80.28	8.29 8.02	5.49 5.45
(h) R ¹ = CH ₃ , R ² = Ph	30	125 (Acétone)	C ₁₇ H ₁₅ NO	81.90 81.92	6.06 6.18	5.62 5.66
(i) R ¹ = CH ₃ , R ² = <i>p</i> -Br-Ph	35	174 (EtOH)	C ₁₇ H ₁₄ NOBr	62.19 61.81	4.27 4.10	4.27 4.15

[a] Litt [5] F = 216°.

En conclusion, nous proposons une nouvelle voie d'accès aux β -énaminoindanones qui semble générale, et a le mérite d'être directe. Les observations faites conduisent à proposer un mécanisme impliquant la décarboxylation d'un intermédiaire, non isolé, avec formation de carbonate d'éthyle.

PARTIE EXPERIMENTALE

Les points de fusion (capillaire) ne sont pas corrigés. Les spectres IR ont été pris sur appareil Beckman IR 20. Les spectres de rmn ont été enregistrés sur des appareils Bruker 80 et 250 MHz, avec le tétraméthylsilane comme référence interne dans les solutions de deutériochloroforme.

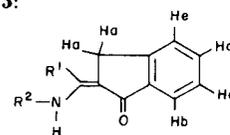
 β -Enaminoindanones 5. Méthode générale.

Les β -énaminoesters (0,02 mole) [9] sont ajoutés à une suspension de 1,04 g d'hydrure de sodium à 50% (0,022 mole) dans le toluène anhydre (100 ml). On chauffe jusqu'à dissolution du sel de sodium formé, puis refroidit et additionne 3,98 g (0,02 mole) d'*o*-chlorométhylbenzoate d'éthyle [10] dans le toluène anhydre (20 ml). On chauffe deux heures à reflux puis hydrolyse jusqu'à pH = 6 par une solution d'acide chlorhydrique à 10%. La phase aqueuse est extraite au chloroforme (3 × 20 ml) et les phases organiques jointes sont séchées sur sulfate de sodium. Après avoir chassé les solvants, on recristallise dans le solvant approprié. Les caractéristiques physiques des β -énaminoindanone 5 sont reportées dans les tableaux 1 et 2.

Tableau 2

 β -Enaminoindanones 5:

caractéristiques spectrales



Composé 5	IR (CHBr ₃) ν (cm ⁻¹)	¹ H-RMN (CDCl ₃) δ ppm TMS int
(a) R ¹ = R ² = (CH ₂) ₃	3240 (N-H) 1640 (C=O) 1610 (C=C) 1560 (Ar)	3.68 (s, Ha), 7.30-7.60 (m, Hc,d,e), 7.65-8.10 (m, Hb), 8.20-8.50 (m, NH)
(b) R ¹ = R ² = (CH ₂) ₄	3560 (N-H) 1620 (C=O) 1590 (C=C) 1560 (Ar)	3.41 (s, Ha), 7.25-7.55 (m, Hc,d,e), 7.65-8.00 (m, Hb), 8.20-8.60 (m, NH)
(c) R ¹ = R ² = (CH ₂) ₅	3580 (N-H) 1650 (C=O) 1610 (C=C) 1580 (Ar)	3.55 (s, Ha), 7.25-7.50 (m, Hc,d,e), 7.70-8.00 (m, Hb), 8.10-8.60 (m, NH)
(d) R ¹ = R ² = (CH ₂) ₂ -O	3570 (N-H) 1655 (C=O) 1600 (C=C) 1545 (Ar)	4.57 (s, Ha), 7.20-7.55 (m, Hc,d,e), 7.60-7.90 (m, Hb), 6.20-6.60 (m, NH)
(e) R ¹ = R ² = CH ₃	3585 (N-H) 1620 (C=O) 1600 (C=C) 1570 (Ar)	3.50 (s, Ha), 7.30-7.45 (m, Hc,d,e), 7.60-7.85 (m, Hb), 10.30-10.50 (m, NH)
(f) R ¹ = CH ₃ , R ² = C ₆ H ₁₁	3410 (N-H) 1600 (C=O) 1580 (C=C) 1575 (Ar)	3.51 (s, Ha), 7.25-7.50 (m, Hc,d,e), 7.50-7.90 (m, Hb), 9.80-10.20 (m, NH)
(h) R ¹ = CH ₃ , R ² = Ph	3580 (N-H) 1630 (C=O) 1610 (C=C) 1595 (Ar)	3.58 (s, Ha), 7.05-7.50 (m, Hc,d,e), et H aromatiques), 7.60-7.90 (m, Hb), 12.05-12.30 (m, NH)
(i) R ¹ = CH ₃ , R ² = <i>p</i> -Br-Ph	3560 (N-H) 1620 (C=O) 1600 (C=C) 1575 (Ar)	3.58 (s, Ha), 6.90-7.60 (m, Hc,d,e), et H aromatiques), 7.65-7.95 (m, Hb), 10.80-11.30 (m, NH)

BIBLIOGRAPHIE ET NOTES

- [1] J. V. Greenhill, *Chem. Soc. Rev.*, **6**, 277 (1977).
- [2] G. Maury, E. Ming Wu et N. H. Cromwell, *J. Org. Chem.*, **33**, 1900 (1968).
- [3] L. Mosti, G. Bignardi, F. Evangelisti et P. Schenone, *J. Heterocyclic Chem.*, **13**, 1201 (1976).
- [4] O. Tsuke et M. Noguchi, *Chem. Letters*, 749 (1977).
- [5] M. Augustin et C. Groth, *J. Prakt. Chem.*, **321**, 215 (1979).
- [6] J. P. Célérier, E. Deloisy, G. Lhommet et P. Maitte, *J. Org. Chem.*, **44**, 3089 (1979).
- [7] J. P. Célérier, E. Deloisy-Marchalant et G. Lhommet, *J. Heterocyclic Chem.*, sous presse.
- [8] R. G. Eilerman et J. Willis, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 30 (1981).
- [9] J. P. Célérier, G. Lhommet et P. Maitte, *Tetrahedron Letters*, 963 (1981).
- [10] Davis et W. Pakin, *J. Chem. Soc.*, **121**, 2202 (1922).

English Summary.

β -Enaminoindanones can be conveniently prepared in a single stage by treatment of ethyl *o*-chloromethylbenzoate with various cyclic or acyclic β -enaminoesters in the presence of sodium hydride in toluene.