

SYNTHESE PAR REACTION DE DIELS-ALDER D'ACIDES DE LA
SERIE DU NORBORNENE SUBSTITUES PAR UN NOYAU INDOLE.

M. BEUGELMANS-VERRIER* et J. ROYER
Laboratoire de Chimie Organique Biologique[†],
Université de Paris-Sud, bât. 420, 91405 Orsay, France.

(Received in France 2 February 1976; received in UK for publication 23 March 1976)

Une étude de molécules modèles de la série du norbornène a été entreprise dans le but de contribuer à l'élucidation de mécanismes d'interaction des divers constituants du site actif d'une enzyme (1). Il a été montré tout d'abord, par RMN du carbone 13 et par mesure du pK_a , qu'un groupement aromatique (phényle substitué ou non en para) peut exercer une influence sur les propriétés d'un groupement carboxyle voisin, les deux groupes étant portés respectivement en position 2 et 3 par le squelette bicyclo [2.2.1] hepténique(2).

Afin d'explicitier le mécanisme d'interaction d'un tryptophane et d'un acide carboxylique au sein d'une protéine, nous avons préparé des acides de la série du norbornène possédant comme groupement aromatique un indole, substitué ou non sur l'azote. Il n'est pas fait mention dans la littérature, à notre connaissance, de dérivés de la série du norbornène substitués par un indole. Certains auteurs (3) ont choisi des molécules de la série du norbornane, c'est-à-dire de squelette semblable, comme modèles d'étude de la chymotrypsine, le noyau imidazole étant formé sur un composé comportant déjà la structure norbornanique.

Nous avons tout d'abord essayé de préparer les acides les plus simples de la série, 3 et 4 (X=H), à partir du cyclopentadiène et de l'acide (indolyl-3')-3 acrylique trans 1 (X=H). Or il s'est avéré que cet acide ne réagit pas avec le cyclopentadiène dans les conditions habituelles d'addition de Diels-Alder et une élévation de la température de réaction ne provoque que la formation de polymères. Cet échec peut s'expliquer par l'effet donneur de l'azote indolique qui affaiblit la réactivité diérophile de la double liaison acrylique (4).

Nous avons alors envisagé de partir d'un dérivé de l'acide 1 (X=H), dont la réactivité diérophile soit accrue par rapport à celle de l'acide lui-même. Nous avons donc essayé de synthétiser le chlorure de cet acide mais toutes nos tentatives se sont avérées infructueuses à cause de la facilité avec laquelle il se polymérise.

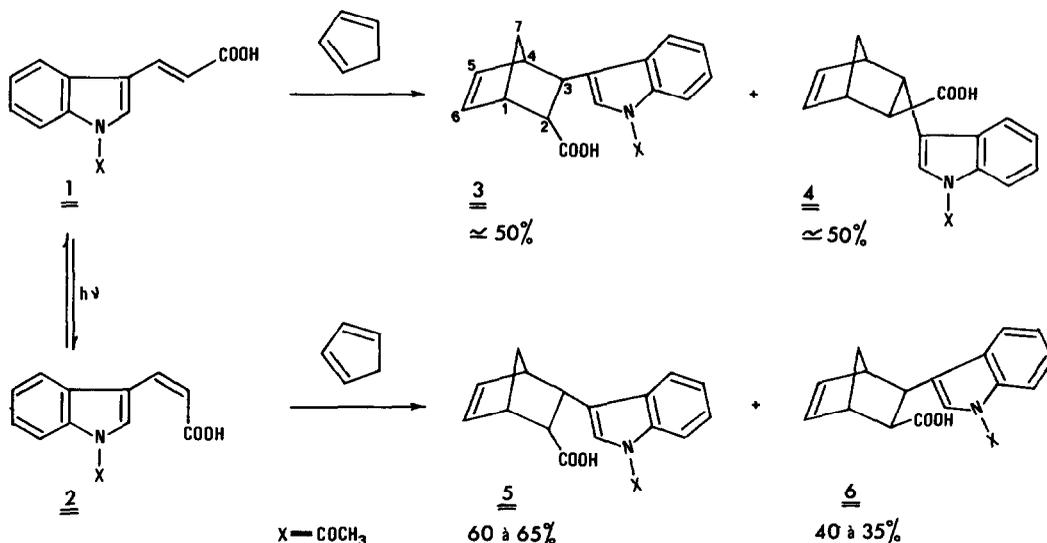
*Equipe de recherche associée au C.N.R.S. n° 318.

En revanche nous avons constaté que l'acide (N-acétylindolyl-3')-3 acrylique 1 ($X=\text{COCH}_3$) (ou son isomère 2) possède une double liaison suffisamment appauvrie en électrons par le groupement acétyle pour donner lieu à une synthèse diénique avec le cyclopentadiène.

Nous avons préparé 1 ($X=\text{COCH}_3$) à partir de l'acétyl-1 formyl-3 indole d'après la synthèse de l'acide (indolyl-3')-3 acrylique décrite par Moffatt(5). En évitant tout traitement basique il est possible d'isoler l'acide 1 ($X=\text{COCH}_3$) Rdt 75% (6) (7); F 248° (AcOEt), IR (KBr) 1710, 1680 et 1620, RMN (DMSO- d_6) δ ppm 2,70 (s, 3H, CH_3), 6,58 (d, 1H, $=\text{CH}-\text{COOH}$, $J=16,5\text{Hz}$) et 7,78 (d, 1H, $-\text{CH}=\text{C}-\text{COOH}$, $J=16,5\text{Hz}$) (8).

L'acide (N-acétylindolyl-3')-3 acrylique cis 2 ($X=\text{COCH}_3$) est préparé par photoisomérisation de l'acide trans dans le dioxane (9). Après 6 heures d'irradiation (lampe Hanovia basse pression) un photoéquilibre est établi entre 40% d'acide cis et 60% de trans (d'après la RMN). L'acide cis 2 ($X=\text{COCH}_3$), plus soluble que 1 dans l'éther, est séparé du mélange et recristallisé, Rdt 30%; F 187° (CH_2Cl_2), IR (KBr) : 1685 et 1610, RMN (DMSO- d_6) δ ppm 2,70 (s, 3H, CH_3), 6,05 (d, 1H, $=\text{CH}-\text{COOH}$, $J=12,5\text{Hz}$) et 7,32 (d, 1H, $-\text{CH}=\text{C}-\text{COOH}$, $J=12,5\text{Hz}$).

La condensation de chacun des deux acides 1 et 2 ($X=\text{COCH}_3$) avec le cyclopentadiène est effectuée dans le DMF à 110° dans une atmosphère d'azote sec débarrassé des traces d'oxygène. Un gros excès de cyclopentadiène est ajouté chaque jour au mélange réactionnel jusqu'à ce que celui-ci n'évolue plus, ce qui demande une semaine environ (10).



A partir de l'acide 1 ($X=\text{COCH}_3$) le rendement global en adduits est d'environ 45%, les acides bicycliques endo 3 et exo 4 ($X=\text{COCH}_3$) étant formés en proportions équivalentes (d'après les signaux méthyle en RMN). Ils sont séparés

du mélange réactionnel par chromatographie et l'isomère endo 3 est purifié par cristallisation. Par contre nous n'avons pas isolé l'acide exo 4 à l'état pur, la meilleure fraction contient environ 15% de 3.

3 (X=COCH₃) F 207° (CHCl₃), IR (KBr) 1690, RMN (DMSO-d₆) δppm 1,44 et 1,72 (ABq, J_{AB}=8,5Hz, 2H, CH₂), 2,64 (s, 3H, CH₃), 2,9 3,1 et 3,3 (3m, 4H, >C-H), 6,11 (dd, J=5Hz, J'=3Hz, 1H, =CH), 6,46 (dd, J=5Hz, J'=3Hz, 1H, =CH).

4 (X=COCH₃) IR (KBr) 1690, RMN (DMSO-d₆) δppm 1,48 et 1,79 (ABq, J_{AB}=8Hz, 2H, CH₂), 2,58 (s, 3H, CH₃), ≈2,5 (chevauchement avec CH₃) 3,1 3,25 et 3,75 (4m, 4H, >C-H), 5,93 (dd, J=5Hz, J'=3Hz, 1H, =CH), 6,36 (dd, J=5Hz, J'=3Hz, 1H, =CH).

La stéréochimie de ces acides, en accord avec la RMN, est confirmée par le fait que 3 peut être transformé en iodolactone (nous n'avons pas retenu l'iodolactonisation comme méthode de séparation (11) car elle s'accompagne d'une désacétylation partielle).

La condensation diénique effectuée sur l'acide 2 (X=COCH₃) fournit une plus forte proportion d'acide endo (60 à 65%) que d'acide exo (rendement total en adduit ≈30%).

L'acide endo 5 (X=COCH₃) est séparé du mélange par cristallisation. L'acide exo 6 a été cristallisé dans l'éther qu'il est difficile d'éliminer totalement à froid et un léger chauffage provoque la polymérisation du produit.

5 (X=COCH₃) F 219° (CHCl₃), IR (KBr) 1700, RMN (DMSO-d₆) δppm 1,47 et 1,60 (ABq, J_{AB}=8Hz, 2H, CH₂), 2,53 (s, 3H, CH₃), 3,1 (m, 2H, H₁ et H₄), 3,50 et 4,04 (ABdq, J_{AB}=10,5Hz, J_{AX}=J_{BY}=3Hz, 2H, H₂ et H₃), 6,27 (dd, J=5Hz, J'=2,5Hz, 1H, =CH), 6,51 (dd, J=5Hz, J'=2,5Hz, 1H, =CH).

6 (X=COCH₃) F 210° (éther), IR (KBr) 1685, RMN (CDCl₃, 1 goutte DMSO-d₆) δppm 1,65 et 2,26 (ABq, J_{AB}=8,5Hz, 2H, CH₂), 2,48 (s, 3H, CH₃), 2,75 et 3,32 (ABdq, J_{AB}=10Hz, J_{AX}=J_{BY}=1,5Hz, 2H, H₂ et H₃), 3,03 (m, 2H, H₁ et H₄), 6,4 (m, 2H, =CH).

La stéréochimie endo ou exo est déterminée par RMN : les protons H₂ et H₃ apparaissent à champ plus fort dans 6 (2,75 et 3,32 ppm) que dans 5 (3,50 et 4,04 ppm) où ils sont déblindés par la double liaison. La valeur des constantes de couplage J_{H₁H₂} et J_{H₃H₄} = 3Hz dans le spectre de 5 confirme la configuration exo de ces protons (12).

La liaison N-acétyle des acides 3 à 6 peut être facilement rompue en milieu alcalin. Ainsi 3 ou 5 (X=COCH₃) traités pendant 2 heures à température ambiante par une solution de soude N sont respectivement désacétylés en 3 ou 5 (X=H).

3 (X=H) F 170° (CCl₄), IR (KBr) 3400, 1685, RMN (CDCl₃ 1 goutte DMSO-d₆) δppm 1,53 et 1,72 (ABq, J_{AB}=8Hz, 2H, CH₂), 3,0 à 3,4 (m, 4H, >C-H), 6,13 (dd, J=5Hz, J'=3Hz, 1H, =CH), 6,44 (dd, J=5Hz, J'=3Hz, 1H, =CH), 8,6 (s, 1H, NH).

5 (X=H) F 203° (CH₂Cl₂), IR (KBr) 3400, 1685, RMN (DMSO-d₆) δppm 1,5 (m, 2H, CH₂), 3,18 (m, 2H, H₁ et H₄), 3,45 et 4,14 (ABdq, J_{AB}=10,5Hz, J_{AX}=J_{BY}=3Hz, 2H, H₂ et H₃), 6,13 (dd, J=5Hz, J'=3Hz, 1H, =CH), 6,54 (dd, J=5Hz, J'=3Hz, 1H, =CH), 10,5 (s, 1H, NH).

Il est possible d'envisager d'introduire d'autres substituants sur l'azote indolique à partir de ces derniers produits (X=H). La réaction que nous avons mise au point permet donc d'accéder à toute une gamme d'acides bicyclo[2.2.1]hepténiques possédant en position 3 un groupement indole substitué ou non sur l'azote.

Nous remercions M. le Professeur M. VILKAS pour l'intérêt porté à ce travail.

Références

1. Ce travail est réalisé en collaboration avec J. PARELLO (Montpellier), dans le cadre d'une A.T.P. du C.N.R.S. "Relation entre structure et propriétés des espèces chimiques" (contrat n° 1713).
2. M. BEUGELMANS-VERRIER, L. NICOLAS, A. GAUDEMER et J. PARELLO, Tetrahedron Letters, 361 (1976).
3. M. UTAKA, A. TAKEDA et M.L. BENDER, J.Org.Chem., 39, 3772 (1974).
4. Les dérivés vinylindoliques peuvent réagir en tant que diènes, comme des diénamines, au cours de réactions de Diels-Alder ou, également, comme diéno-philés suivant les conditions. G.A. CORDELL, G.F. SMITH et G.N. SMITH, Chem. Comm., 191 (1970); F.E. ZIEGLER et E.B. SPITZNER, J.Am.Chem.Soc., 92, 3492 (1970); W.E. NOLAND, W.C. KURYLA et R.F. LANGE, J.Am.Chem.Soc., 81, 6010 (1959)
5. J.S. MOFFATT, J.Chem.Soc., 1442 (1957).
6. L.A. SAVELIEVA, M.N. PREOBRAJENSKAYA et M.N. SOUVAROV, Khim. Geterotsikl. Soedin. 1005 (1973), ont également préparé cet acide à partir de l'acétyl-1 formyl-3 indole (Rdt 17%) mais ne l'ont pas décrit.
7. Tous les acides que nous avons isolés présentent une analyse centésimale correcte. Seule est mentionnée la partie des spectres RMN nécessaire à l'établissement de la structure.
8. M.N. PREOBRAJENSKAYA, E.S. BELENKAYA, L.A. SAVELIEVA, K.F. TOURCHIN, N.P. KOSTYUCHENKO, Y.N. SHEINKER et N.N. SOUVOROV, Dokl.Akad.Nauk SSSR (éd.angl.), 193, 614 (1970).
9. Nous remercions M. R. BEUGELMANS et son équipe (Gif) qui nous ont aidés à effectuer cette photoisomérisation.
10. Nous avons vérifié que, dans les conditions de la réaction, l'isomérisation de 2 en 1 ne se fait pas.
11. C.S. RONDESTVEDT et C.D. VER NOOY, J.Am.Chem.Soc., 77, 4878 (1955).
12. P. LASZLO et P. VON RAGUE SCHLEYER, J.Am.Chem.Soc., 86, 1171 (1964) et références citées.