

UNE NOUVELLE SYNTHÈSE DE DÉRIVÉS DE L'INDANÉDIONE-1,3

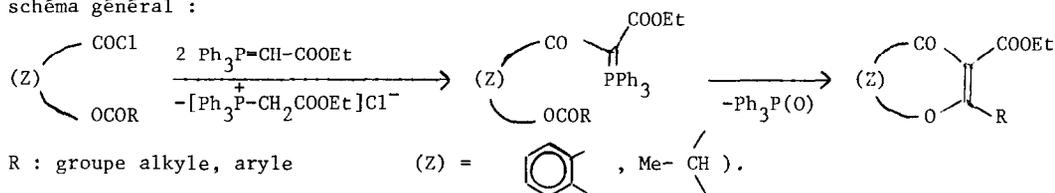
P. Babin^a et J. Dunoguès^b

^aLaboratoire de Pharmacie Chimique, Université de Bordeaux II, Place de la Victoire
 F 33000 Bordeaux.

^bLaboratoire de Chimie Organique du Silicium et de l'Étain associé au CNRS (L.A. 35),
 Université de Bordeaux I, 351, Cours de la Libération 33405 TALENCE Cédex (France).

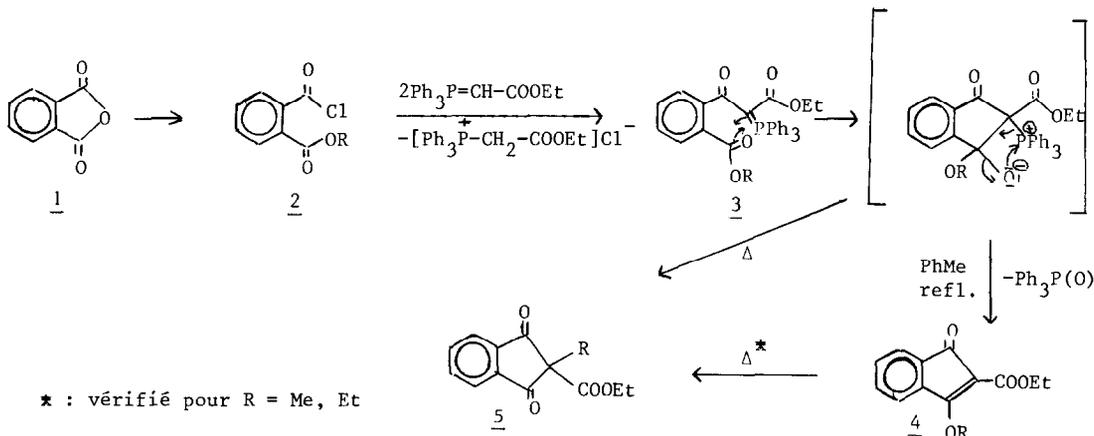
Reaction of $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CH}-\text{COOEt}$ with phthalic anhydride derivatives leads directly, or via the corresponding functional indenone, to 2-alkyl 2-ethoxy-carbonyl 1,3-indanediones according to an original process.

Divers dérivés de l'indanedione-1,3 sont connus pour leurs propriétés anticoagulantes (1) : ainsi, en France seulement, on ne compte pas moins de 6 médicaments différents de cette série commercialisés. Dans le cadre de nos études concernant un nouveau mode de cyclisation de céto-ylures, découvert lors de l'utilisation de la réaction d'éthynylation de Märkl (2) à des substrats benzoylés o-acyloxysubstitués, nous avons mis au point une voie d'accès originale à des chromones (3) ou des [2H]-furannones fonctionnelles (4) selon le schéma général :



Nous avons pensé que cette méthode pouvait constituer une voie d'accès aux indanediones-1,3 ou du moins aux alcoxyindénones tautomères, en utilisant l'anhydride phtalique comme substrat de départ.

Nous avons ainsi réalisé la réaction suivante :



Les résultats obtenus sont rassemblés dans le Tableau 2.

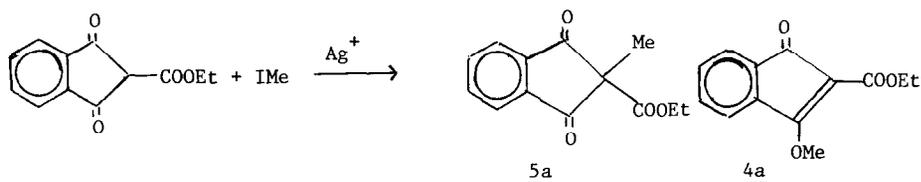
Tableau 1 Céto-ylures et alcoxy-1 éthoxycarbonyl-2 indène-1 ones-3 obtenus à partir de dérivés de l'anhydride phtalique

Produit de départ <u>2</u> R	Céto-ylure <u>3</u> rdt %	Indénone <u>4</u> rdt %
Me <u>2a</u>	<u>3a</u> 50	<u>4a</u> 60
Et <u>2b</u>	<u>3b</u> 70	<u>4b</u> 78
Pr <u>2c</u>	<u>3c</u> 66	<u>4c</u> 80
iPr <u>2d</u>	<u>3d</u> 50	<u>4d</u> 70
iBu <u>2e</u>	<u>3e</u> 60	<u>4e</u> 70
Et <u>2b</u>	<u>3b'</u> 50	<u>4b'</u> 70

(avec $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CH}-\text{COOMe}$) (avec $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CH}-\text{COOMe}$)

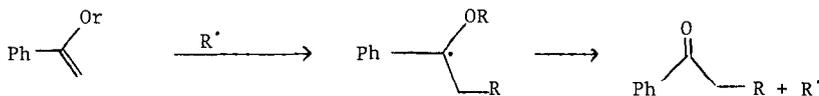
Dans un premier stade, l'anhydride phtalique est transformé en monoester de l'acide phtalique, lequel donne 2 par action du chlorure de thionyle; il faut souligner qu'un temps de chauffage prolongé décompose 2 en anhydride phtalique et chlorure d'alkyle (5,6). Pour éviter cet inconvénient, nous avons additionné SOCl_2 au mono-ester, à 50° , et maintenu cette température jusqu'à ralentissement notable du dégagement gazeux. Toutefois, avec $\text{R} = \text{PhCH}_2$ et CH_2 , le dérivé 2 n'a pu être obtenu, même en observant ces précautions. 2, dont les spectres IR et RMN sont alors satisfaisants, est mis immédiatement à réagir avec l'ylure selon le mode opératoire précédemment décrit (2-4). Le céto-ylure, cristallisé, est alors décomposé au reflux du toluène (pendant 24-48 h selon les cas et les quantités de cétoylure engagé), la réaction étant suivie par chromatographie sur couche mince de silice (avec l'éther comme éluant); la méthode est alors beaucoup plus douce que la voie thermique précédemment utilisée par Märkl dans d'autres cas (2).

Les dérivés 3a-e et 4a-e sont, à notre connaissance, originaux, sauf 4a qui avait été isolé en faible proportion (non précisée) par Hantzsch et al. (7) selon :



Contrairement à ce qui avait été signalé (7), nous avons constaté que 4a s'isomérisait (avec décomposition partielle) en indanedione 5a, par chauffage pendant 5-6 h à 250° , alors qu'à partir de l'ylure 3a, la décomposition thermique ($250^\circ/30$ mmHg) conduisait à 5a (50 % de rendement). Il en est de même pour 4b et 4b' qui conduisent à 5b et 5b'.

Une transposition similaire avait été observée par Wiberg et al. (8) (et reprise par Landis (9)), soit thermiquement, soit par catalyse radicalaire :



Dans notre cas, l'action d'amorceurs radicalaires (azobisisobutyronitrile à 80°C ou tBuOOtBu à 130°C) s'est révélée inopérante.

Caractéristiques des produits obtenus

Signalons qu'en RMN les constantes de couplages 2J observées pour les groupes Et, Pr, iPr et iBu sont toutes de l'ordre de 6-7 Hz ; elles ne seront donc pas rappelées dans la description des spectres.

3a F (MeOH) : 174°. RMN (solvant CDCl₃ réf. int. TMS δ_{ppm}) (s : singulet, d : doublet, t : triplet, q : quadruplet, m : multiplet) : 0,40 (t, OCH₂CH₃) ; 3,50 (q, CH₂O) ; 3,75 (s, OCH₃) ; 7,10-8,10 (m, 19 H aromatiques).

3b F (MeOH) : 190°, RMN (DMSO D₆) : 0,43 (t, OCH₂CH₃) ; 1,20 (t, OCH₂CH₃) ; 3,40 (q, OCH₂) ; 4,25 (q, OCH₂) ; 7,55-8,10 (m, 19 H aromatiques).

3c F (C₆H₆) : 146°. RMN (CDCl₃) : 0,50 (t, OCH₂CH₃) ; 0,96 (t, CH₃CH₂CH₂), 1,73 (m, C-CH₂C) 3,60 (q, OCH₂Me) ; 4,26 (t, OCH₂Et).

3d F (C₆H₆) : 188°. RMN (CDCl₃) : 0,44 (t, CH₃CH₂O) ; 1,28 (d, (CH₃)₂C) ; 3,58 (q, OCH₂) ; 5,25 (m, OCH₂C) ; 7,8,10 (m, 19 H aromatiques).

3e F : 112° (3e a été purifié par chromatographie sur silice ; éluant : Et₂O). RMN (CCl₄) ; 0,50 (t, OCH₂CH₃) ; 1,00 (d, (CH₃)₂C) ; 2,00 (m, C-CH₂C) ; 3,53 (q, OCH₂CH₃) ; 4,08 (d, OCH₂CH(CH₃)₂) ; 7,21-7,93 (m, 19H aromatiques).

3b' (dans la formule 3, R=C₂H₅ et COOEt est remplacé par COOMe) F (MeOH) : 180° .

RMN (CDCl₃) : 1,26 (t, OCH₂CH₃) ; 3,00 (s, OCH₃) ; 4,40 (q, OCH₂) ; 7,10-8,10 (m, 19 H aromatiques).

4a Eb_{0,1} : 118-125° (4a a été purifié par chromatographie sur silice ; éluant : MeCOOEt/PhMe : 1/9 vol.). RMN (CCl₄) ; 1,33 (t, CH₃C) ; 4,31 (q, OCH₂) ; 4,33 (s, OCH₃) ; 7,20-7,50 (4 H aromatiques).

RMN ¹³C(CDCl₃) signaux à

190,1 (C₃) ; 177,8 (C₁) ;

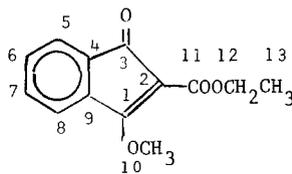
163,7 (C₁₁) ; 138,6 (C₄)

133,0 et 131,8 (C₆ et C₇ non

attribués) ; 131,8 (C₉) ; 122 et

120,5 (C₅ et C₈ non attribués) ; 104,1 (C₂) ; 61,8 (C₁₀) ; 61,2 (C₁₂) ; 14,4 (C₁₃).

IR (cm⁻¹) : 1730 (ν_{C=O(ester)}) ; 1700 (ν_{C=O(cétone)}) ; 1610 (ν_{C=C}).



4b F (C₆H₁₂) : 68° ; Eb_{0,5} : 145°. RMN (CCl₄) : 1,35 (t, OCH₂CH₃) ; 1,46 (t, OCH₂CH₃) ; 4,29 (q, CH₂O) ; 4,64 (q, CH₂O) ; 7,43 (m, 4H aromatiques).

4c Eb_{0,3} : 147°. RMN (CCl₄) : 1,03 (t-OCH₂CH₃) ; 1,33 (t-OCH₂CH₂CH₃) ; 1,76 (m, OCH₂CH₂CH₃) ; 4,27 (q, OCH₂CH₃) ; 4,50 (t, OCH₂CH₂CH₃) ; 7,40 (m, 4 H aromatiques).

4d Eb_{0,5} : 145° - RMN(C₆D₆) : 1,28 (t, OCH₂CH₃) ; 1,28 (d, OCH(CH₃)₂) ; 4,31 (q, OCH₂) ; 5,60 (m, OCH(CH₃)₂) ; 7,0-7,50 (m, 4H aromatiques).

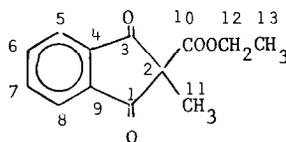
4e Eb_{0,5} : 151°. RMN(CCl₄) : 1,05 (d, CH(CH₃)₂) ; 1,36 (t, OCH₂CH₃) ; 2,16 (m, CH(CH₃)₂) ; 4,31 et 4,31 (2q, 2OCH₂) ; 7,43 (m, 4H aromatiques).

4b' (éthoxy-3 méthoxycarbonyl-2 indène-2 one-1)^F(CCl₄/C₆H₁₂ : 1/4 vol.) : 72° Eb_{0,5} : 142°. RMN (CCl₄) : 1,46 (t, OCH₂CH₃) ; 3,20 (s, OCH₃) ; 3,60 (q, OCH₂) ; 7,36 (m, 4H aromatiques).

5a ^F(Et₂O/C₅H₁₂ : 1/2 vol.) : 71°. RMN (CCl₄) : 1,03 (t, OCH₂CH₃) ; 1,41 (s, CH₃-C-C) ;

3,92 (q, OCH₂) ; 7,75 m (4 H aromatiques)

RMN ¹³C : 196,3 (C₁ et C₃) ; 166,1 (C₁₀) ; 141,5 (C₄ et C₉) ; 135,9 et 123,8 (C₅ et C₈, C₆ et C₇ non attribués) ; 61,9 (C₁₂) ; 61,1 (C₂) ; 15,1 (C₁₁) 13,8 (C₁₃).



IR cm⁻¹ : 1750 (ν_{C=O} (ester)) et 1700 cm⁻¹ (ν_{C=O} (cétone)).

Spectrométrie de masse : on observe notamment le pic moléculaire (M = 232)

5b ^F(C₆H₁₂) : 94°. RMN (CCl₄) : 0,70(t, C-CH₂CH₃) ; 1,08(t, OCH₂CH₃) ; 2,25 (q, CH₂CH₃) ; 4,08 (q, OCH₂) ; 8,00 (m, 4H aromatiques).

5b' (éthyl-2 méthoxycarbonyl-2 indanedione-1,3)^F(CCl₄/C₆H₁₂ : 1/3 vol.) : 98°. RMN (CCl₄) : 0,70 (t, CH₂CH₃) ; 2,25 (q, CH₂CH₃) ; 3,60 (s, OCH₃) ; 8,00 (m, 4H aromatiques).

Références

- 1 - A. Lespagnol, "Chimie des Médicaments", Entreprise Moderne d'Édition, Technique et Documentation Paris, 2, 117(1975).
- 2 - G. Märkl, Chem.Ber., 94, 3005 (1961).
- 3 - P. Babin, J. Dunoguès et M. Pétraud, Tetrahedron, 37, 1139(1981).
- 4 - P. Babin, J. Dunoguès, F. Duboudin et M. Pétraud, Bull.Soc.Chim.France, II-125(1982).
- 5 - E. Eliel et A. Burgstahler, J.Amer.Chem.Soc., 71, 2251(1949).
- 6 - C. Dufraisse et A. Allais, Bull.Soc.Chim.France, 11, 531(1944).
- 7 - A. Hantzsch et F. Gajewski, Annalen, 392, 306(1912).
- 8 - K.B. Wiberg, R.R. Kintner et E.L. Motell, J.Amer.Chem.Soc., 85, 450(1963).
- 9 - P. Landis, Mech.Mol.Migr., 2, 43(1969).

(Received in France 1 March 1983)