

RÉACTIONS DE L'ACIDE DIMÉTHYL-2,6 DIACÉTYL-3,5 DIHYDRO-1,4 PYRIDINE ET D'UN ANALOGUE*

J. F. BIELLMANN et M. P. GOELDNER

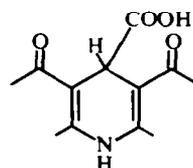
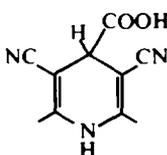
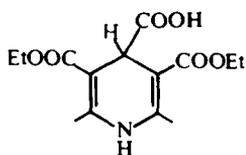
Laboratoire associé au CNRS, Institut de Chimie, 1 rue B. Pascal, 67-Strasbourg, France

(Received in France 17 August 1970; Received in the UK for publication 14 January 1971)

Résumé—L'acide **3**, synthétisé selon la méthode de Hantzsch, donne par pyrolyse la lactone **5** avec perte d'un acétyle, et le pyrrole **6**. La synthèse de ces produits a été effectuée. On suppose qu'un mécanisme analogue à celui postulé pour l'acide analogue dicarboéthoxy-3,5 **1** conduit au pyrrole **6**. Un exemple de décarboxylation d'un système voisin dans la série de la quinoléine a été étudié; l'acide **13** subit la décarboxylation attendue pour un acide β,γ -éthylénique.

Abstract—Pyrolysis of acid **3**, prepared by the Hantzsch's reaction, gave the lactone **5** with the loss of one acetyl group and the pyrrole **6**. Both **5** and **6** were synthesised. Formation of **6** is explained by a mechanism analogous to that proposed for transformation of the corresponding dicarboethoxy-3,5 acid **1**. The proposed mechanism for lactone **5** involves protonation at C-3, followed by a cleavage reaction to give a mixed anhydride. This anhydride reacts with the keto group to give an enol lactone (f), which on prototropy is converted to lactone **5**. Acid **3** in the presence of acetic anhydride gives a similar lactonisation reaction. It was also shown that a related acid in the quinoline series, **13**, undergoes the decarboxylation expected for a β,γ -unsaturated acid.

Nous avons décrit dans les publications précédentes¹ les transformations que subissent les acides **1**, **2** et leurs dérivés lors de la pyrolyse ou du chauffage dans des solvants. Nous présentons maintenant les transformations que subit l'acide **3**, correspondant aux acides **1** et **2** dont les fonctions en C-3 et C-5 ont été remplacées par des groupes acétyles :



Nous avons également vérifié qu'un acide, dans la série de la dihydroquinoléine, **13**, dont la pyrolyse avait été décrite antérieurement,² subit bien la décarboxylation des acides β,γ -insaturés et non les transformations trouvées pour l'acide **1**.

Synthèse de l'acide **3**

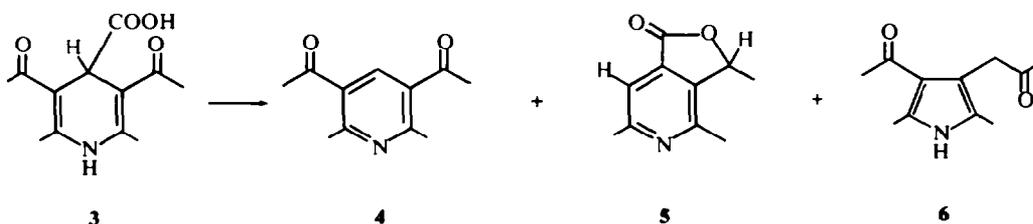
La synthèse de cet acide **3** selon Hantzsch présente plusieurs difficultés. En effet, le

* Le présent mémoire a fait l'objet d'une publication préliminaire: J. F. Biellmann, R. J. Hightet et M. P. Goeldner, *Chem. Comm.* 295 (1970)

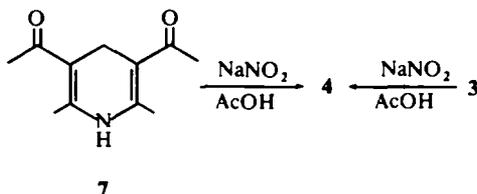
mode opératoire habituel ne donne pas de produit cristallisé comme dans le cas des acides préparés précédemment. Différents essais de synthèse de l'ester benzylique de l'acide **3** par condensation entre l'acétyl-acétone-imine et le glyoxylate de benzyle (préparé par oxydation du bromoacétate de benzyle par le DMSO³ ou par coupure du tartrate de benzyle par le tétracétate de plomb) n'ont donné que de très faibles rendements. L'emploi d'éthanol comme solvant dans la condensation du glyoxylate avec l'acétyl-acétone-imine, au lieu de l'eau utilisée pour la synthèse des acides **1** et **2**, nous a permis de tourner la difficulté. Après évaporation du solvant sous vide, on isole l'acide **3** par chromatographie avec un rendement acceptable. Ses propriétés spectroscopiques et sa déshydrogénation en diacétyl-lutidine **4** confirment sa structure.

Pyrolyse de l'acide **3**

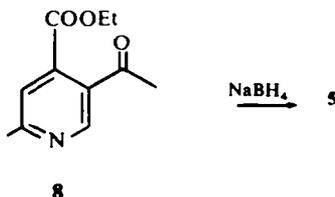
L'acide **3** est chauffé à 240° pendant 5 mn sous azote. On obtient un mélange de trois produits : la pyridine **4** (traces), la lactone **5** (88%) et le pyrrole **6** (8%).



La pyridine **4** est identique à un échantillon⁴ obtenu par oxydation des dihydro-pyridines **7**⁵ et **3**.



La structure de la lactone **5** est en accord avec ses données spectroscopiques. Une synthèse, réalisée par réduction au borohydure de sodium du dérivé pyridinique **8**,⁶ confirme la structure.



Le pyrrole **6** est identique à un échantillon synthétique obtenu par action de la diazoacétone sur le pyrrole **9** en présence de poudre de cuivre.⁷

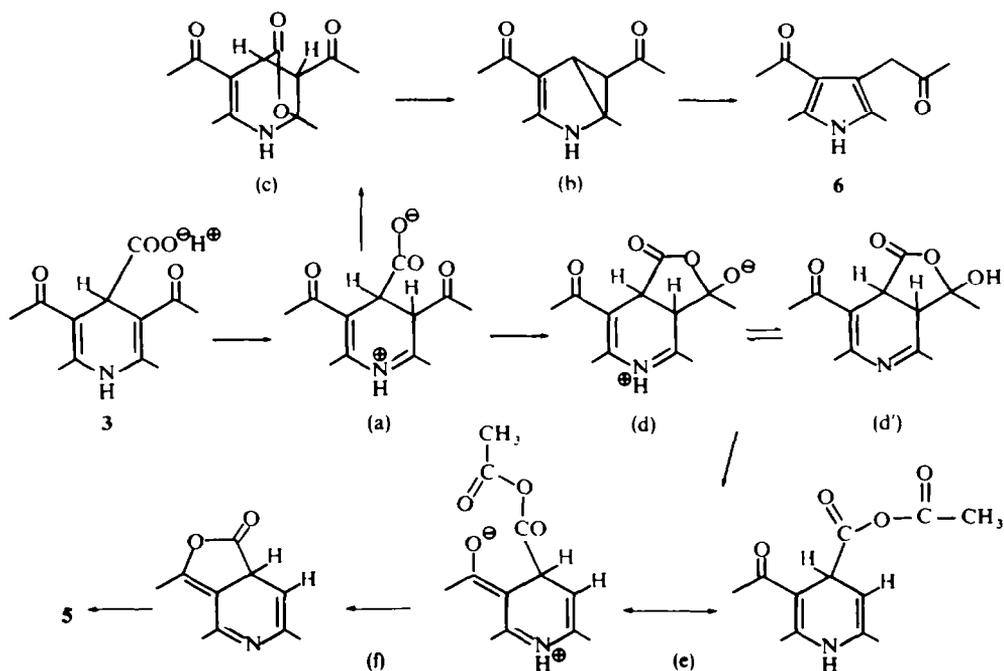


La décomposition de l'acide 3 à des températures plus basses et sous reflux dans quelques solvants, ne conduit pas à la formation de nouveaux produits. Nous résumons ces résultats dans le tableau suivant :

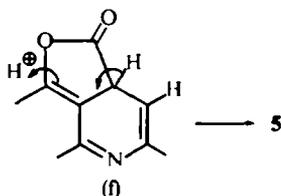
Solvants	Durée	Tempér.	Produits obtenus		
			4	5	6
Sans solvant	15 mn	150°	traces	82%	7%
	5 mn	240°	traces	88%	8%
Diglyme	1 h 30	165°	7%	37%	43%
DMF	16 h	155°	traces	63%	25%
Ethylène glycol	1 h	150-160°	8.5%	78%	-
Ac. butyrique	8 h	165°	3.5%	78%	-

On remarque l'absence de dérivé pyrrolique dans les décompositions en milieu protique (voir tableau). Au cours des réactions de pyrolyse, la formation d'acide acétique a été décelée par son odeur; elle a été confirmée par la préparation de l'acétate de p. bromophénacyle cristallisé.⁹ Par dosage acidimétrique, on peut montrer qu'une mole d'acide acétique se forme par mole de lactone (à 10% près).

Proposition de mécanisme de la pyrolyse de l'acide 3

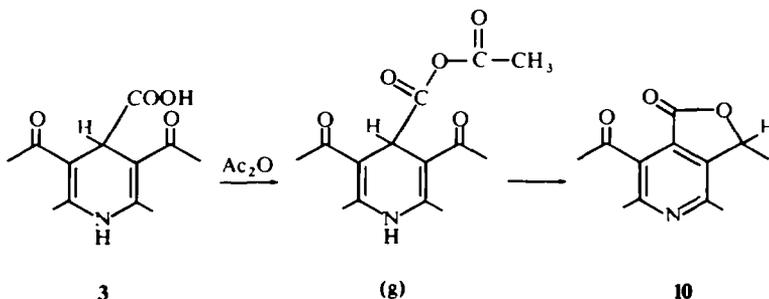


Dans une première étape, l'acide en C-4 peut protoner le système énamine en C-3 pour donner le zwitterion (a). Cet intermédiaire (a) peut évoluer d'une part vers le pyrrole 6, en passant par un intermédiaire cyclopropanique (c) (1b). D'autre part, par addition du carboxylate sur la fonction cétone qui a retrouvé ses propriétés électrophiles par suite de l'addition d'un proton en C-3, on peut obtenir l'intermédiaire (d), vraisemblablement en équilibre avec (d'). Par une réaction analogue à la coupure de β -dicétones, on obtiendrait alors l'anhydride mixte (e). L'oxygène de la fonction cétone, étant rendu plus nucléophile par conjugaison avec le doublet libre de l'azote, peut ainsi conduire à la formation de la lactone d'énol (f), avec libération d'acide acétique. Cette lactone d'énol (f) par protonation donnerait la lactone 5. Le passage de β,γ -buténolides en leurs isomères α,β -éthyléniques est connu.⁸ De plus, cette transformation est favorisée dans ce cas par le gain de l'énergie de résonance du cycle pyridinique.



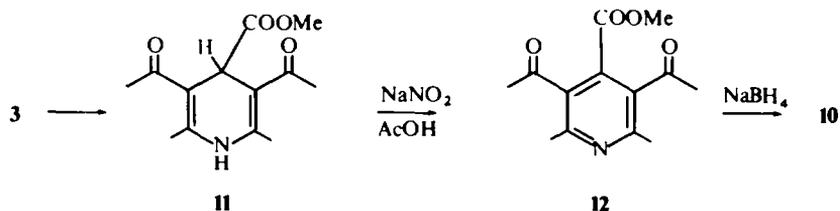
Le pyrrole 6 présent lors des décompositions en milieu peu polaire, disparaît lorsqu'on opère dans l'éthylène-glycol ou l'acide butyrique, au profit de la lactone 5. Il est probable que les solvants polaires favorisent l'existence du zwitterion (a) qui évolue alors vers (d) pour donner la lactone 5 avec élimination d'acide acétique, alors que dans les solvants peu polaires, la formation de la lactone (b) à partir du zwitterion (a) est rapide puisqu'elle revient à faire disparaître deux charges.

Le passage de l'anhydride mixte (e) à la lactone 5 nous a semblé susceptible d'être vérifié. La possibilité de produire l'anhydride mixte (g) par action d'anhydride acétique sur l'acide 3, devrait conduire à la céto-lactone 10 suivant le mécanisme proposé. Effectivement, la suspension jaune de l'acide 3 dans l'anhydride acétique se décolore rapidement à température ordinaire et on isole la céto-lactone 10 attendue avec un rendement de 80%. La structure de ce composé a été prouvée en partant de



l'ester méthylique 11. Cette dihydropyridine est oxydée en ester pyridinique 12 que l'on transforme par réduction avec le borohydrure de sodium (1 mole d'ester pour 3 mole de BH_4Na) en lactone 10. La grande rapidité de cette transformation explique

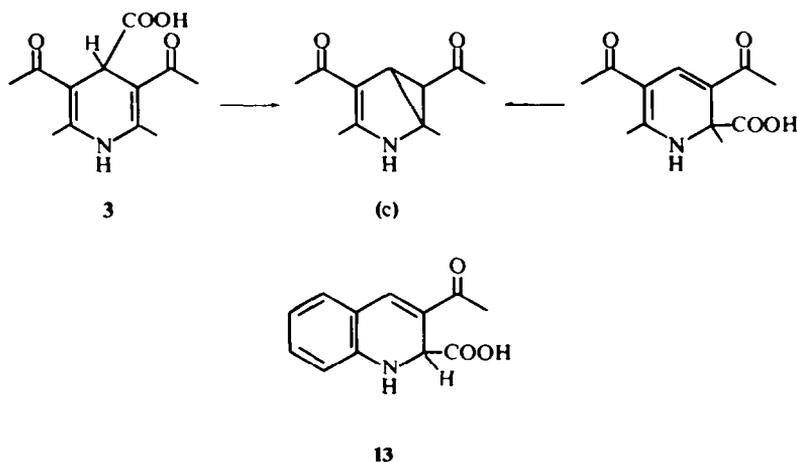
que dans la décomposition de l'acide **3**, nous n'ayons pas pu mettre en évidence l'intermédiaire (e). Les essais d'hydrolyse de l'anhydride mixte (e) par réaction avec le solvant (dans nos essais : éthylène-glycol) avant la formation de l'intermédiaire (f) ont échoué ; la réaction intramoléculaire est, comme attendu, beaucoup plus rapide que la réaction intermoléculaire.



On peut proposer pour la dernière étape (f) \rightarrow **5** deux mécanismes : la protonation (Fig 7) ou le transfert d'un ion hydrure. Nous avons préparé l'acide **3** deutérié en C-4 en partant d'acide glyoxylique ^2H -2, et l'avons traité par l'anhydride acétique à température ordinaire. La lactone **10** est deutériée à moins de 5%. Nous avons vérifié que cette lactone **10** n'échange pas l'hydrogène lactonique par traitement avec le mélange anhydride acétique-AcOD. Ceci exclut un transfert direct de l'hydrogène de la position C-4 à la position lactonique, donc un transfert d'ion hydrure.

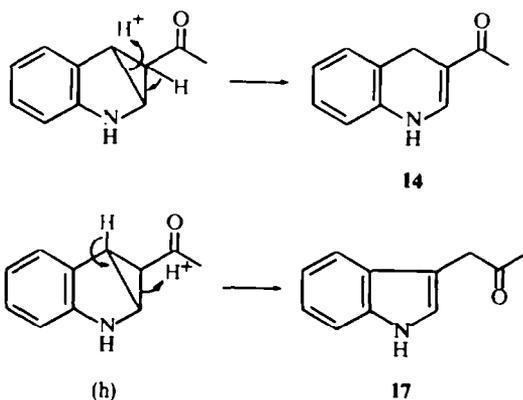
Décomposition thermique de l'acide **13**

Notre attention a été retenue par l'acide **13**, contenant un système assimilable à une dihydro-1,2 pyridine avec une fonction acide en C-2. Ce système pourrait réagir comme les acides **1** et **3** qui conduisent à des pyrroles.¹ Nous avons synthétisé l'acide

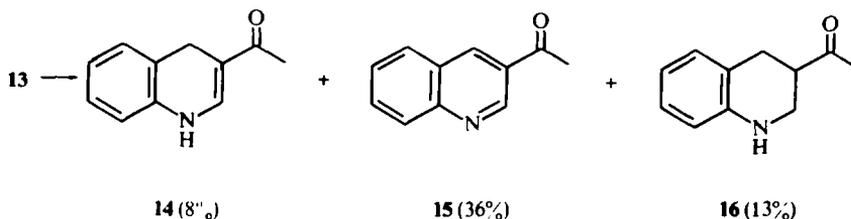


13 selon la méthode décrite.¹⁰ La structure définitive de cet acide a été établie par la suite.² Ces mêmes auteurs ont étudié la pyrolyse de cet acide qui conduit aux produits **14** et **15**. Pour cette transformation, le mécanisme cyclique à six centres pour la décarboxylation d'un acide α,β -insaturé donnant le composé **14** a été suggéré pour la première fois.² La formation d'autres produits n'étant pas exclue, nous espérons

isoler l'indole **17** qui serait le produit correspondant à la transformation observée pour l'acide **1**. On pourrait interpréter la formation des produits par un mécanisme identique à celui proposé pour l'acide **1**. L'intermédiaire serait alors le composé cyclopropanique (h). Un sens de l'ouverture de ce cyclopropane conduirait au composé **14**. L'autre sens donnerait l'indolyl-acétone **17**, que nous avons cherché à mettre en évidence.



La pyrolyse à sec à 240° sous azote de l'acide **13** permet d'isoler trois produits, dont les produits **14** et **15** sont déjà connus,² à côté de produits polaires fortement colorés. Nous avons identifié le troisième produit à l'acétyl-3 tétrahydroquinoléine **16** (instable à l'air), que nous avons synthétisée par réduction catalytique de l'acétyl-3 quinoléine **15**.



En opérant dans divers solvants sous reflux, on isole les mêmes produits que lors de la pyrolyse. Nous n'avons pas trouvé de trace d'indole **17** provenant de l'ouverture de l'intermédiaire bicyclique (h). Nous avons préparé cet indole **17** par action de la diazo-acétone sur l'indole en présence de poudre de cuivre.¹¹ On isole ainsi l'indole **17**, sans trace de la dihydro-1,4 quinoléine **14**. Dans ces conditions de réaction, on admet que le "carbène" n'effectue que des réactions d'addition sur doubles liaisons et non

Pyrolyse sous reflux dans divers solvants :

Solvant	Température	Durée	16	15	14
Diglyme	160°	25 h	traces	43%	8%
DMF	150°	24 h	traces	32%	10%
Acid butyrique	162°	24 h	3%	65%	3%

pas d'insertion sur les liaisons C—H et on s'attend à passer par l'intermédiaire cyclopropanique (h) qui évolue entièrement vers l'indole et non pas vers la dihydro-1,4 quinoléine 14.

Nous avons également vérifié que l'indolyl-acétone 17 n'est pas entièrement détruite dans les conditions de décomposition de l'acide 13, nous échappant ainsi.

Il est donc certain que l'acide 13 réagit comme un acide α,β -éthylénique, à la différence des acides en série dihydro-1,4 pyridine où d'autres réactions prennent le pas.

PARTIE EXPÉRIMENTALE

Indications générales. voir.¹ Les chromatographies sur couche mince (CCM) ont été faites sur des chromatoplaques de gel de silice Merck SF₂₅₄. Les solvants d'éluion sont des mélanges de cyclohexane et EtOAc. Les produits sont révélés par fluorescence UV et par traitement à la vapeur d'iode.

Synthèse de l'acide 3. On ajoute 0.75 équivalent d'une solution d'acide glyoxylique (11.9 g à 80%), dans EtOH (150 ml), à un équivalent d'acétylacétone-imine (16.32 g). On agite jusqu'à obtention d'une coloration rouge (30 mn). Après filtration d'un dépôt visqueux, on acidifie la solution à pH = 3 par de l'acide chlorhydrique concentré. On évapore le solvant sous vide et dissout le résidu dans le mélange EtOAc-MeOH (7:3). Les produits fortement colorés et insolubles sont séparés par décantation. Le résidu obtenu après évaporation de la solution est redissous dans le minimum de MeOH et on chromatographie le mélange obtenu sur silice (200 g: la colonne est préparée avec de EtOAc). On fait passer environ 61 EtOAc. On rassemble les fractions colorées en jaune, on les concentre et l'acide cristallise à 0°. On obtient 5.82 g de cristaux jaunes (Rdt. 30%; F = 200°; Point de fusion instantanée: décomposition à partir de 150–160°). (Calc. C₁₂H₁₅O₄N; C. 60.75; H. 6.37; N. 5.90; Tr: C. 60.8; H. 6.45; N. 6.0%). UV (MeOH): λ_{\max} 370 nm: (ϵ = 7800); λ_{\max} 253 nm: (ϵ = 14.200); IR (KBr): 3310 cm⁻¹: ν (NH); 1715 cm⁻¹: ν (C=O) acide; 1695 cm⁻¹: ν (C=O) cétones; RMN (DMSO d₆, réf. DMSO d₃): δ = 2.22 ppm (6H) et 2.25 ppm (6H) 2s; méthyles C-2 et C-6; méthyle sur cétone; δ = 4.60 ppm; s (1H) proton en C-4.

Pyrolyse de l'acide 3. On chauffe pendant 5 mn l'acide 3 (1.5 g) sous azote à 240° dans un tube à essai. On sent une forte odeur AcOH. On obtient un mélange de trois produits que l'on chromatographie sur de la silice (60 g). Le mélange éther de pétrole, EtOAc (7:3) élue la pyridine 4 (5 mg); le mélange éther de pétrole, EtOAc (6:4) élue la lactone 5 (1 g, Rdt 88%); le mélange éther de pétrole, EtOAc (1:1) élue le pyrrole 6 (100 mg, Rdt 8%).

Diacétyl-3,5 diméthyl-2,6 pyridine 4. F = 74–75° (après sublimation). Identifié à un échantillon de référence.⁴ (F, R_F en CCM, RMN). RMN (CDCl₃): δ = 2.61 ppm: méthyles sur cétone (6H) s; δ = 2.73 ppm: méthyles en C-2 et C-6 (6H) s; δ = 8.18 ppm: proton en C-4 s.

Oxo-1 triméthyl-3,4,6[3.4]furo[3.4-c]pyridine 5. F = 61, 5–63° (après sublimation). (Calc. C₁₀H₁₁NO₂: C. 67.78; H. 6.26; N. 7.90; Tr: C. 67.8; H. 6.2; N. 7.9%). UV (MeOH): λ_{\max} 288 nm: (ϵ = 4600); IR (KBr): ν (C=O) 1770 cm⁻¹; RMN (CDCl₃): δ = 1.68 ppm (3H) d, J = 6.5 Hz et δ = 5.61 ppm q (1H) groupe

O
|
—C— CH₃ en C-3; δ = 2.62 ppm: méthyles en C-2 et C-6 (6H) s, large; δ = 7.33 ppm: proton en C-5 s.

|
H

SM: M⁺ = 177; m/e = 162 (55%); m/e = 134 (100%); m/e = 106 (40%); m/e = 92 (20%); m/e = 65 (25%); m/e = 63 (25%).

Diméthyl-2,5 acétyl-3 acétyl-4 pyrrole 6. F = 140–140.5° (recristallisé dans AcOEt); (Calc. C₁₁H₁₅NO₂ (M = 193): C. 68.37; H. 7.82; N. 7.25; Tr: C. 68.5; H. 7.75; N. 7.1%). UV (MeOH): λ_{\max} 291 nm: (ϵ = 4800); λ_{\max} 252 nm: (ϵ = 8800); IR (KBr): 3190 cm⁻¹: NH; 1720 cm⁻¹: C=O (—CH₂COCH₃); 1590 cm⁻¹: C=O; RMN (CDCl₃): δ = 2.02 ppm (3H) s; 2.22 ppm (3H) s; 2.32 ppm (3H) s; 2.40 ppm (3H) s: méthyles en C-2 et C-6, méthyles sur cétones; δ = 3.70 ppm: méthylène en C-2 (2H) s; δ = 9.40 ppm: proton sur azote, signal large 1H.

Synthèse de l'ester méthylique 11. On ajoute un excès d'une solution étherée de CH₂N₂ à une solution de l'acide 3 (158 mg) dans MeOH (6 ml). On évapore le solvant sous vide et recristallise l'ester dans EtOAc puis dans l'éther. On obtient 80 mg de cristaux jaunes (Rdt 48%). F = 157.5°–159°. (Calc. C₁₃H₁₉NO₄ (M = 251): C. 62.14; H. 6.82; N. 5.57; Tr: C. 62.1; H. 6.75; N. 5.7%). UV (MeOH) λ_{\max} 366 nm: (ϵ = 7500);

λ_{\max} 250 nm: ($\epsilon = 15,500$); RMN (CDCl_3): $\delta = 2.30$ ppm: méthyles en C-2 et C-6 (6H) s; $\delta = 2.37$ ppm: méthyles sur cétones (6H) 1s; $\delta = 3.62$ ppm: méthoxy (3H) s; $\delta = 4.83$ ppm: proton en C-4 (1H) s; $\delta = 6.71$ ppm: proton sur azote (1H) signal large.

Oxydation de l'acide 3 par NaNO_2 dans AcOH. A l'acide 3 (100 mg) dissous dans de l'acide acétique glacial (5 ml), on ajoute en agitant en 1 h du NaNO_2 (200 mg). Après 1.5 h environ, l'acide de départ a disparu, et on ajoute de l'eau (20 ml), neutralise par du NaHCO_3 , extrait le produit par du CH_2Cl_2 et sèche sur Na_2SO_4 . Après évaporation du solvant sous vide, on recueille 57 mg de la pyridine 4 (Rdt 70%). F (après sublimation) = 73–74° ($F_{\text{lit.}}^4 = 73\text{--}74^\circ$).

Oxydation de la dihydropyridine 7 par NaNO_2 dans AcOH. On dissout dans de l'acide acétique glacial (8 ml) la dihydropyridine 7 (330 mg).⁵ On ajoute pendant 0.5 h le NaNO_2 (600 mg) en maintenant une agitation. On opère comme précédemment et on recueille la pyridine 4 (224 mg; Rdt 68%). F (après sublimation) = 74–75°.

Synthèse de la diméthyl-2,6 acétyl-3, carboéthoxy-4 pyridine 8. La synthèse s'effectue par condensation entre un équivalent d'acétylacétone-imine et d'acétylpyruvate d'éthyle selon le mode opératoire décrit.⁶ RMN (CDCl_3): $\delta = 1.37$ ppm et 4.34 ppm: éthyle de l'ester. $\delta = 2.47$ ppm (3H) s; 2.52 ppm (3H) s: méthyles en C-2 et C-6, acétyl. 3s; 2.57 ppm (3H) s; 7.45 ppm: proton en C-5 (1H) s.

Action du NaBH_4 sur la pyridine 8. A la pyridine 8 (233 mg) dissoute dans de EtOH (10 ml), on ajoute du NaBH_4 (40 mg). Après 40 mn (fin de réaction) on ajoute de l'eau, extrait au CHCl_3 et sèche sur Na_2SO_4 . On obtient un mélange de deux produits majeurs qui sont séparés sur de la silice (9 g). Le mélange éther de pétrole, EtOAc (6:4) élue un produit (130 mg; Rdt 70%) identifié à la lactone 5. F = 59° (même Rf. IR et RMN superposables).

Dosage de l'acide acétique dégagé au cours de la pyrolyse. On chauffe l'acide 3 (225 mg = 0.95 mM) à 175° pendant 15 mn dans un tube à essai muni de deux barboteurs contenant en tout 20.00 ml de soude N/10. L'acide acétique formé est entraîné par un courant d'azote maintenu durant 3h après la réaction. On dose l'excès de soude par HCl N/10 (trouvé: 12.17 ml), en présence de phénolphthaléine. Dans cette expérience, le rendement de la lactone 5 est de 90%; alors que celui en acide acétique dégagé est de 82%, soit de 92% par rapport à la lactone.

Formation du dérivé cristallisé de l'acide acétique. Suivant la manière habituelle,⁹ on forme l'ester du *p*-bromophénacyle. L'ester obtenu est identique à un échantillon préparé à partir d'acide acétique. F = 82–83° (Litt.:⁹ 85°) $F_{\text{mel.}} = 83\text{--}84^\circ$.

Synthèse du pyrrole 9. Par condensation du bromacétone (1 éq.) avec l'anion dérivant de l'acétyl acétone, on obtient le triacétyl-1.1.2 éthane qui par action de l'ammoniac conduit au pyrrole 9.⁷ RMN (CDCl_3): $\delta = 2.18$ ppm: méthyle sur cétone (3H) s; $\delta = 2.37$ ppm: méthyle en C-6 (3H) s; $\delta = 2.48$ ppm: méthyle en C-2 (3H) s; $\delta = 6.15$ ppm: proton en C-4 (1H) m; $\delta = 9.78$ ppm: proton sur azote (1H) signal large.

Action de la diazoacétone sur le pyrrole 9. On ajoute de la poudre de cuivre (25 mg) à une suspension de pyrrole 9 (310 mg) dans du cyclohexane (1.5 ml). On chauffe lentement jusqu'à dissolution du pyrrole et reflux. A l'abri de l'humidité de l'air et avec agitation vigoureuse, on ajoute pendant 15 mn par une seringue la diazoacétone (190 mg). La réaction est violente et rapide. Après refroidissement on ajoute du C_6H_6 pour rendre la solution homogène, filtre le cuivre, élimine le solvant et chromatographie le mélange sur de la silice (10 g). Le mélange EtOAc, hexane (1:1) élue un produit (22 mg; Rdt 5%) que l'on identifie au pyrrole 6 (même Rf. Ir superposables). F = 138–140° ($F_{\text{mel.}} = 139\text{--}140^\circ$).

Action de l'anhydride acétique sur l'acide 3. On ajoute 2 ml d'anhydride acétique à l'acide 3 (237 mg); après 2h d'agitation à température ordinaire, l'acide se dissout et on maintient l'agitation pendant 3h. Après hydrolyse (24h), on extrait au CHCl_3 , sèche sur Na_2SO_4 et évapore le solvant. On obtient 186 mg de la lactone 10 (Rdt 85%). F = 102–103° (après sublimation). (Calc. $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{NO}_3$ (M = 219): C, 65.74; H, 5.98; N, 6.39; Tr: C, 65.7; H, 6.1; N, 6.4%). UV (MeOH): λ_{\max} 292 nm: ($\epsilon = 4500$); IR (KBr): 1760 cm^{-1} : C=O lactone; 1690 cm^{-1} : cétone; RMN (CDCl_3): $\delta = 2.53$ ppm: méthyle sur cétone (3H) s; $\delta = 2.61$ ppm: méthyles en C-2 et C-6 (6H) s; $\delta = 5.63$ ppm (1H) q et 1.69 ppm (3H) d: groupe $-\text{CH}-\text{CH}_3$ ($J = 6.5$ Hz).

Synthèse de l'ester 12. A une solution de l'ester 11 (1.24 g) dans l'acide acétique glacial (10 ml), on ajoute par petites portions durant 1h 30 du NaNO_2 (5 g) en maintenant une agitation vigoureuse. A la fin de la réaction suivie par CCM, on dilue par de l'eau (50 ml) et neutralise au NaHCO_3 . On extrait deux fois au CHCl_3 , sèche sur Na_2SO_4 et élimine le solvant sous vide. Le produit est chromatographié sur silice (30 g). Le mélange hexane, EtOAc (6:4) élue l'ester 12, qui est cristallisé dans le pentane (1.125 g; Rdt 91%). F = 46–47°; (Calc. $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{NO}_4$ (M = 249): C, 62.64; H, 6.07; N, 5.62; Tr: C, 62.7; H, 5.9; N, 5.9%).

UV (MeOH) λ_{\max} 290 nm ($\epsilon = 2100$); IR (KBr): 1720 cm^{-1} : C=O ester; 1700 cm^{-1} : C=O cétone; RMN (CDCl_3): $\delta = 2.52$ ppm et 2.53 ppm: méthyles en C-2 et C-6 (6H) s et méthyles sur cétones (6H) s; $\delta = 3.85$ ppm: méthoxy (3H) s.

Réduction de l'ester 12 par NaBH_4 . A une solution d'ester **12** (124.5 mg) dans de EtOH (10 ml) on ajoute du NaBH_4 (48 mg). Après 15 mn on ajoute de l'eau, extrait au CHCl_3 et sèche sur Na_2SO_4 . On chromatographie le produit (96 mg) sur silice (3 g). Le mélange hexane, EtOAc (6:4) élue la lactone **10** (68 mg, Rdt 62%). $F = 97-101^\circ$. $F_{\text{mél.}} = 98.5-101.5^\circ$ (Rf, IR superposables).

Préparation de CDO—CO₂H. L'acide glyoxylique deutérié a été préparé selon une méthode décrite¹² à partir d'acide oxalique (20 mmol) en opérant avec D_2O et DCl. La solution d'acide glyoxylique obtenue est réduite par évaporation sous vide à mi-volume, on ajoute de EtOH et on concentre à nouveau; cette opération est répétée trois fois, on filtre les sels insolubles dans EtOH.

Synthèse de l'acide 3 deutérié en C-4. La solution d'acide glyoxylique deutérié dans EtOH obtenue précédemment (5 ml) est ajoutée à l'acétylacétone-imine (1 g).

Pour la suite, on opère de la même manière que pour la synthèse de l'acide **3**. On obtient 90 mg de produit que l'on recrystallise dans EtOAc. HC-4 $\geq 95\%$ D (mesuré par RMN).

Action de l'anhydride acétique sur l'acide 3 deutérié en C-4. On opère comme pour l'acide **3** non deutérié (60 mg). On sublime la lactone **10** (33 mg). Le degré de deutériation de la lactone **10** est déterminé par RMN et par spectrométrie de masse (voir partie théorique).

Pyrolyse de l'acide 13. On chauffe l'acide **13** (2 g) à 200° pendant 5 mn sous azote. Après refroidissement, on dissout le produit dans un minimum de MeOH et on chromatographie le mélange des produits sur silice (120 g). Le mélange éther de pétrole, EtOAc (9:1) élue l'acétyl-3 tétrahydroquinoléine **16**; le mélange éther de pétrole, EtOAc (8:2 à 7:3) élue l'acétyl-3 quinoléine **15**; le mélange éther de pétrole, EtOAc (5:5) élue l'acétyl-3 dihydro-1,4 quinoléine **14**. On rechromatographie les fractions intermédiaires.

Acétyl-3 tétrahydro quinoléine 16 200 mg (13%). RMN: $\delta = 2.21$ ppm: acétyle (3H) s; $\delta = 2.80$ ppm à 4.20 ppm: protons C-2, C-3, C-4 (5H) m; $\delta = 6.35$ à 7.20 ppm: protons aromatiques (4H) m. Ce produit se décompose rapidement; nous n'avons pu obtenir de bons résultats analytiques.

Acétyl-3 quinoléine 15 630 mg (36%). $F = 100-101^\circ$ Recrystallisation dans l'eau puis dans le cyclohexane. Calc. $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{NO}$ ($M = 171$): C, 77.17; H, 5.30; N, 8.18; Tr: C, 77.0; H, 5.2; N, 8.2%. RMN: $\delta = 2.75$ ppm: acétyle (3H) s; $\delta = 9.45$ ppm: proton en C-2 (1H) s. $J = 2.5$ Hz; $\delta = 8.70$ ppm; proton C-4 (1H) d; $\delta = 7.57$ à 8.33 ppm: protons aromatiques (4H) m.

Acétyl-3 dihydro-1,4 quinoléine 14 135 mg (8.5%). $F = 185-186^\circ$ Recrystallisation dans éthanol-eau. UV: λ_{\max} 352 nm ($\epsilon = 25.600$); RMN: $\delta = 2.25$ ppm: acétyle (3H) s; $\delta = 3.76$ ppm: proton en C-4 (2H) s; $\delta = 6.50$ à 7.40 ppm: protons aromatiques et proton en C-2, m.

Action de la diazoacétone sur l'indole. On chauffe lentement, jusqu'à reflux, un mélange de poudre de cuivre (100 mg) et d'une solution d'indole (1.12 g) dans du cyclohexane (3 ml), en maintenant à l'abri de l'humidité de l'air et avec une agitation vigoureuse. On ajoute par une seringue la diazoacétone (570 mg). La réaction est violente et rapide. Après refroidissement et addition de C_6H_6 pour rendre la solution homogène, on filtre le cuivre, élimine le solvant et chromatographie le mélange obtenu sur de la silice (50 g). Le mélange éther de pétrole, EtOAc (8.5:1.5) élue l'indolyl-3 acétone **17** qui est recrystallisée dans l'éther (330 mg; Rdt 28%). $F = 120^\circ$ ($F_{\text{mél.}} = 116.5-118.5^\circ$);¹¹ RMN (CDCl_3): $\delta = 2.12$ ppm: acétyle (3H) s; $\delta = 3.78$ ppm: méthylène en C-3, s; $\delta = 6.90$ à 7.70 ppm: protons aromatiques (4H) m; $\delta = 8.35$ ppm: proton sur azote, signal large.

BIBLIOGRAPHIE

- J. F. Biellmann et H. J. Callot, *Chem. Comm.* 140 (1969); *Tetrahedron* **26**, 4799 (1970) et **26**, 4809 (1970); J. F. Biellmann, H. J. Callot et M. P. Goeldner, *Chem. Comm.* 141 (1969); *Tetrahedron* **26**, 4655 (1970)
- R. B. Woodward et E. C. Kornfeld, *J. Am. Chem. Soc.* **70**, 2508 (1948)
- I. M. Hunsberger et J. M. Tien, *Chem. & Ind.* 88 (1959)
- L. Claisen, *Ann.* **297**, 71 (1897)
- M. Scholtz, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **30**, 2297 (1897)
- O. Mumm et O. Böhme, *Ibid.* **54**, 735 (1921)
- G. Magnanini, *Gazz. Chim. Ital.* **23** I, 465 (1893)
- R. Filler, E. J. Piasek et L. H. Mark, *J. Org. Chem.* **26**, 2659 (1961); F. Ramirez et M. B. Rubin, *J. Am. Chem. Soc.* **77**, 3768 (1955)

- ⁹ F. Wild, *Characterisation of Organic Compounds*, University Press, Cambridge, p. 173 (1960)
- ¹⁰ A. Einhorn, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **19**, 904 (1886); A. A. Alberts et G. B. Bachmann, *J. Amer. Chem. Soc.* **57**, 1285 (1935)
- ¹¹ J. Novak, J. Ratusky, V. Sneberk et F. Sörm, *Coll. Czech. Chem. Comm.* **22**, 1836 (1957)
- ¹² S. P. Colowick et N. O. Kaplan, *Methods in Enzymology*, Academic Press, New York, vol. 3, p. 276 (1957)