

SYNTHESE DIRECTE D'INDOLES ANTI-HYPERTENSIFS

L. Gerardo ZEPEDA, Mirna ROJAS-GARDIDA, Martha S. MORALES-RIOS*
et Pedro JOSEPH-NATHAN

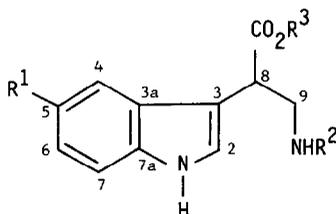
Departamento de Química del Centro de Investigación y de Estudios
Avanzados, Instituto Politécnico Nacional, P.O. Box 14-740,
México, D.F., 07000 México

(Received in Belgium 17 July 1989)

Abstract: The direct syntheses of two potential anti-hypertensive drug candidates having the indole skeleton (2 and 3), using the β -cyano-aldehyde 6 or a γ -amide-aldehyde in Fischer condensations with *p*-methoxyphenylhydrazine are described. As by-products from these syntheses we isolated the chloropyrrole (11) and two diastereoisomeric molecules (12-E and 12-Z), one of them leading selectively to the N-acetylpyrrole 13. The structure and stereochemistry of three of these minor products (10, 12-E and 14) were confirmed by single crystal X-ray diffraction studies.

Résumé: Nous présentons les résultats concernant les synthèses directes de deux drogues anti-hypertensives potentielles à squelette indolique (2 et 3) à partir du β -cyano-aldéhyde 6 ou d'un γ -amide-aldéhyde, par condensation de Fischer avec la *p*-méthoxyphénylhydrazine. Au cours de ces synthèses nous avons isolé le chloropyrrole (11) et deux molécules diastéréoisomériques (12-E et 12-Z), dont une conduit sélectivement au pyrrole N-acétylé 13. L'étude cristallographique aux rayons X nous a permis de confirmer la structure et la stéréochimie de trois des composés minoritaires (10, 12-E et 14).

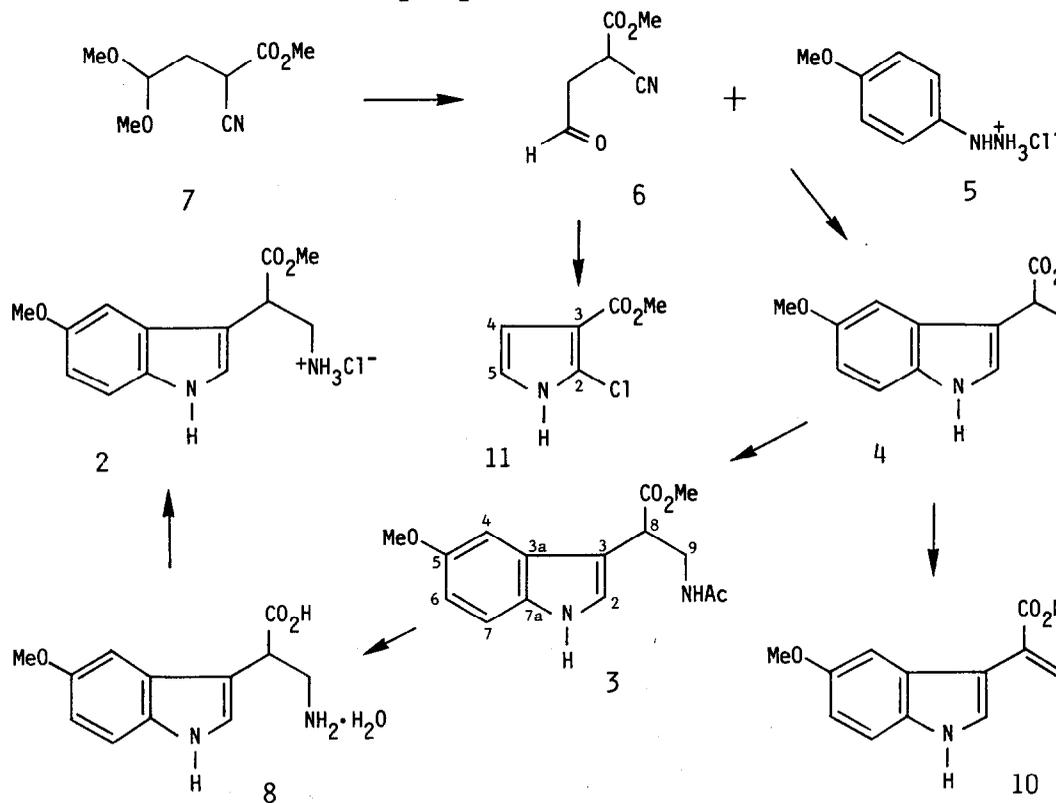
Dans le cadre de la recherche de nouveaux agents antihypertensifs, plusieurs études récentes ont montré l'importance de certains analogues de la tryptamine¹⁻⁴. Des études concernant notamment une série d'isomères structuraux du tryptophane 1, ayant la fonction carboxyle déplacée en position β de la chaîne latérale, ont mis en évidence la puissante activité anti-hypertensive du chlorhydrate d'amino-3 (méthoxy-5 indolyl-3)-2 propionate de méthyle 2, connu comme indorénate de son dérivé acétylé, l'acétylamino-3 (méthoxy-5 indolyl-3)-2 propionate de méthyle^{5,6} 3, et de l'acide amino-3 (méthoxy-5 indolyl-3)-2 propionique 8.



- 1: R¹ = R² = R³ = H
2: R¹ = OMe; R² = H·HCl; R³ = Me
3: R¹ = OMe; R² = Ac; R³ = Me
8: R¹ = OMe; R² = H·H₂O; R³ = H
10: R¹ = OMe; R² = Ac; R³ = Me; $\Delta^{8-9}(E)$

Les synthèses brevetées des drogues potentielles **2** et **3** ont été décrites en cinq étapes, à partir d'un composé coûteux, la méthoxy-5 gramine, avec des rendements globaux de 7.2%⁷ et de 6.9%⁸, respectivement. Les synthèses des composés **2** et **3** ont été ultérieurement optimisées⁹, avec des rendements d'environ 14%.

Dans le présent travail, nous décrivons une méthode simple et efficace¹⁰ applicable à la synthèse des anti-hypertensifs **2** et **3**.



L'aldéhyde **6** protégé sous forme d'acétal **7** a été obtenu par action de l'anion dérivé du cyanoacétate de méthyle sur le bromoacétaldéhyde diméthylacétal en milieu DMF-benzène. La condensation de l'aldéhyde **6**, (libéré dans les conditions acides de réaction), avec la *p*-méthoxyphénylhydrazine **5** conduit à l'indole polyfonctionnalisé **4** de façon majoritaire, accompagné d'une faible quantité du carbométhoxy-3 chloro-2 pyrrole **11**. L'aldéhyde **6** présente l'avantage de mener à l'indole attendu en une seule étape; l'hydrazone intermédiaire étant transformée dans le milieu réactionnel, sans être isolée. Les meilleures conditions pour l'obtention de **4** (rendement 40,3%) consistent à opérer dans le THF à reflux, avec 1,1 équivalents molaires de l'acétal **7** et en utilisant l'acide chlorhydrique comme catalyseur.

L'aldéhyde **6** s'avère être très réactif. En effet, nous retrouvons le dérivé pyrroli

11 au départ uniquement de l'acétal 7 en milieu THF-H₂O-HCl (rendement 18%). La structure proposée¹¹ a été vérifiée par la valeur du pic moléculaire $[M]^+ = 159,1(38,6)$ et $[M+2]^+ = 161,1(12,8)$, obtenu par impact électronique, ainsi que par les fragmentations caractéristiques (voir la partie expérimentale).

Le cyanoindole 4 est ensuite transformé en amide 3 par hydrogénation en présence de nickel de Raney-W₂¹², en agitant sous 3,4 atmosphères en milieu anhydride acétique. L'anti-hypertensif 3 est isolé par chromatographie sur colonne avec un rendement de 95%.

Pendant l'hydrogénation catalytique de 4 nous avons observé qu'il se forme en très faible quantité un produit secondaire, l'acétamido-3 (méthoxy-5 indolyl-3)-2 propénoate de méthyle 10 résultant d'une faible tendance de l'imine intermédiaire à se tautomériser. Cette tautomérisation est induite par l'établissement d'une conjugaison de la double liaison avec le carbonyle de l'ester. La stéréochimie *E* de 10 a été déterminée par diffraction des rayons X. La figure 1 représente, vue en perspective, la structure moléculaire du composé 10. Il faut noter que la conjugaison entre la double liaison C(10) - C(11) et le groupe carbonyle de la fonction ester est mise en évidence par la quasi-planéité des groupes et par la courte distance C(10) - C(14) 1,469 Å. On remarque toutefois que la double liaison C(10) - C(11) s'écarte sensiblement du plan du noyau aromatique, indiquant l'absence de conjugaison entre cette liaison et les électrons π du cycle.

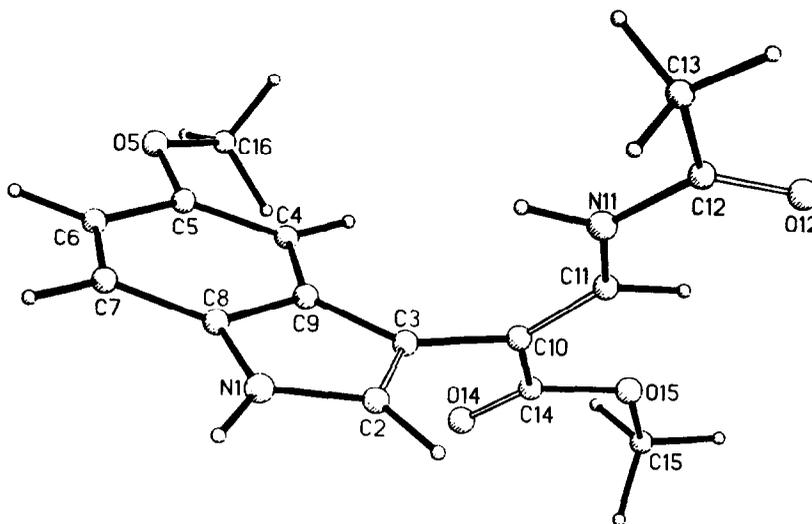


Fig. 1. Structure moléculaire du composé 10.

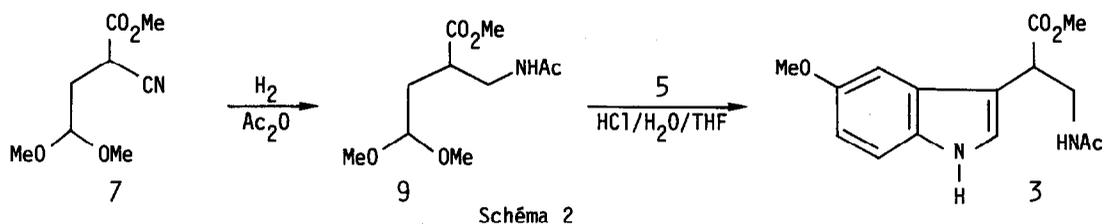
L'hydrolyse de l'amide 3 (Schéma 1) est réalisée par action de la soude aqueuse 11 N à reflux. Le β-aminoacide 8 formé est traité par l'acide acétique jusqu'à pH 6,2, ce qui entraîne sa précipitation. Après recristallisation dans l'eau et séchage à 40°C pendant 6 h on obtient le monohydrate du β-aminoacide 8 avec un rendement de 57,5%. La structure de ce dernier a été confirmée par l'ensemble des données décrites dans la partie expérimentale¹³. Finalement l'indorénate 2 est obtenu à partir du β-aminoacide 8 par réesterification

($\text{SOCl}_2\text{-MeOH}$) et traitement à l'acide chlorhydrique selon des procédés publiés⁶.

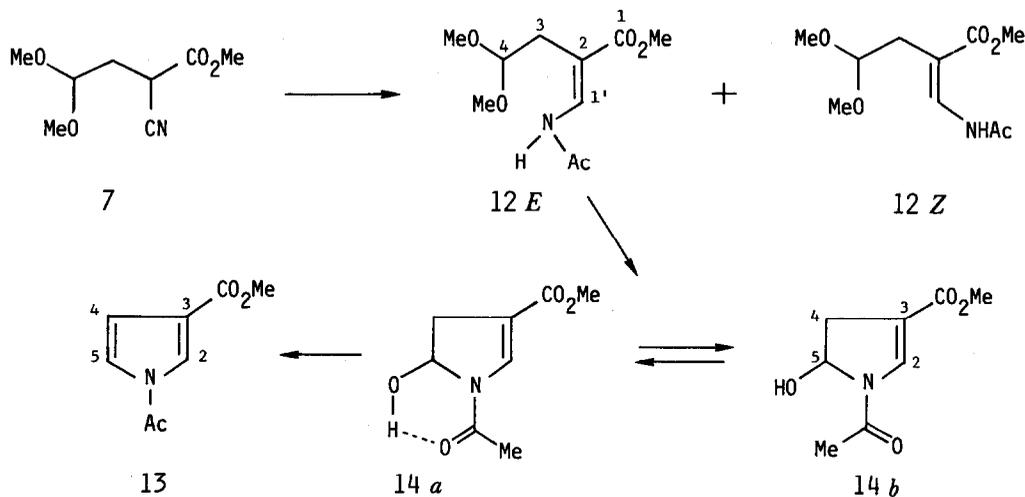
Les transformations qui conduisent de la *p*-méthoxyphénylhydrazine **5** aux anti-hypertensifs **2** et **3** s'effectuent avec un rendement global de 15% et 38%, respectivement, ce qui rend cette méthode de synthèse plus efficace que celles précédemment rapportées^{7,8}, et substantiellement moins coûteuse, étant donné que le coût d'une mole de *p*-méthoxyphénylhydrazine est environ un septième de celui de la 5-méthoxygrammine.

D'autre part, nous avons exclu la réduction directe de **4** pour fournir l'indorénate **2**. En effet, en absence d'anhydride acétique la réaction évolue vers la formation de produits indésirables de nature dimérique, lors de l'étape de formation de l'imine intermédiaire.

Pour compléter cette étude, il nous a semblé intéressant d'atteindre de façon alternative le composé **3** à partir de l'amide **9** (Schéma 2). Le composé **9** réagit avec la *p*-méthoxyphénylhydrazine (THF- $\text{H}_2\text{O-HCl}$) pour donner l'anti-hypertensif **3** avec un rendement de 40,0%.



Il faut signaler que l'hydrogénation catalytique de l'acétal **7** dans l'anhydride acétique conduit en plus de **9** (rendement 80,2%) au mélange de deux amides insaturées **12-Z** et **12-E** caractéristiques d'une tautomérisation similaire à celle précédemment observée dans le cas de **4** (rapport *E/Z* : 50/50, rendement 15% (Schéma 3)). Le composé **12-E** a été étudié par cristallographie aux rayons X (figure 2). La géométrie de la fonction ester α,β insaturée est analogue à celle rencontrée dans le dérivé indolique **10**.



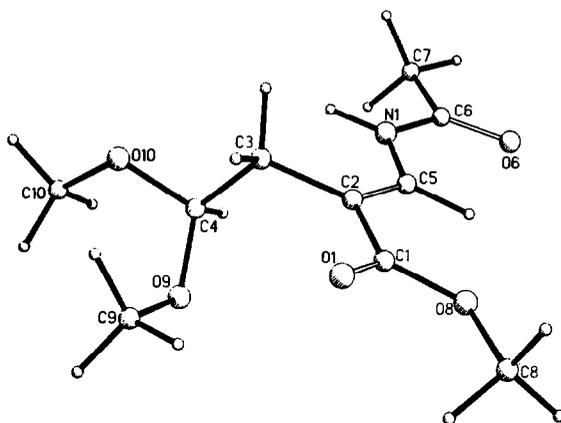


Fig. 2. Structure moléculaire du composé 12-E.

Vu les possibilités précédentes de formation d'hétérocycles azotés à 5 chaînons à partir du cyanoaldéhyde 6, nous avons examiné brièvement la réactivité des composés 12-Z et 12-E dans un milieu chlorhydrique. Signalons que des composés carbonylés du type cétone ou ester, ayant un groupe amine ou amide en position γ ont déjà été utilisés pour la synthèse de pyrroles^{14,15}.

Le composé 12-E dans un mélange THF-H₂O-HCl à température ambiante fournit aisément, après hydrolyse et cyclisation, l'acétyl-1 carbométhoxy-3 pyrrole 13, isolé avec 95% de rendement. Cette même réaction a été effectuée en deux étapes (Schéma 3): 1) formation de Δ^2 -acétyl-1 carbométhoxy-3 hydroxy-5 pyrroline 14 par simple élution de 12-E sur gel de silice 2) traitement de 14 par l'acide chlorhydrique dans le THF. Il y a donc passage par l'intermédiaire 14.

D'autre part, dans les mêmes conditions (THF-H₂O-HCl) 12-Z n'établit qu'un équilibre entre les formes acétalique et aldéhydique.

L'examen des données RMN ¹H de 14 révèle la présence de deux conformations privilégiées 14a et 14b, car l'empêchement à la rotation du groupe acétyle rend non équivalents les hydrogènes du cycle; la différence énergétique de 1,23 Kcal mole⁻¹ en solution dans le CDCl₃ et de 0,24 Kcal mole⁻¹ dans le DMSO-d₆ est représentative d'un pourcentage conformationnel de 88,5% et de 60,5%, respectivement en faveur de l'isomère stabilisé par liaison hydrogène 14a et ce dans les deux cas. Cette conformation se retrouve dans la structure cristalline déterminée par diffraction des rayons X, comme le montre la figure 3.

L'atome d'hydrogène de la fonction hydroxylique a pu être localisé par séries différentiels de Fourier O(5)-H=0,947 Å, C(5)-O(5)-H=104,2°. La longueur de la liaison hydrogène intramoléculaire H...O(6) observée (2,535 Å) suggère une interaction liante mais faible entre ces deux atomes¹⁶. D'autre part, de fortes interactions liantes intermoléculaires entre l'hydrogène du groupe hydroxyle et l'oxygène O(6) sont observées (1,90 Å).

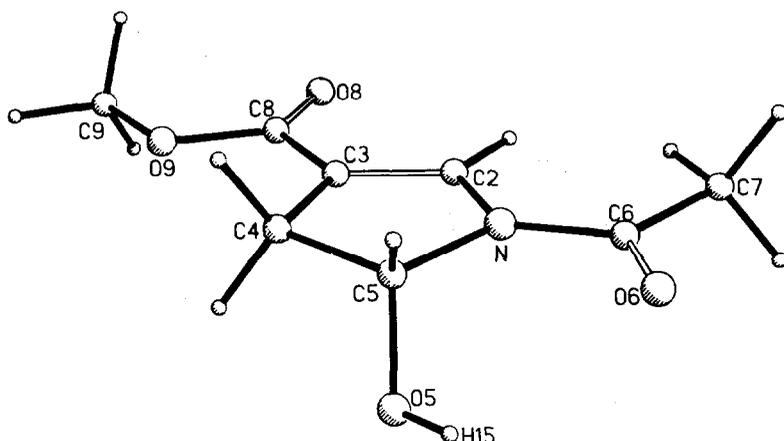


Fig. 3. Structure moléculaire du composé 14.

PARTIE EXPERIMENTALE

Les points de fusion sont déterminés avec un appareil Fisher-Johns et ne sont pas corrigés. Les spectres UV sont enregistrés dans l'éthanol avec un spectrophotomètre Unicam SP-800. Les spectres IR sont obtenus au moyen d'un spectrophotomètre Nicolet MX-1-FT, en solution dans CHCl_3 ou en pastille de KBr, selon indications données; les fréquences d'absorption caractéristiques sont exprimées en cm^{-1} . Les analyses élémentaires sont effectuées au Laboratoire Analytique Elbach de la République Fédérale d'Allemagne. Les chromatographies sur colonne (gel de silice 60Merck: 70 à 230 mesh) sont réalisées en éluant avec des mélanges hexane et acétate d'éthyle. Les études cristallographiques¹⁸ sont effectuées avec un diffractomètre Nicolet R3m utilisant le rayonnement $\text{Cu-K}\alpha$ et les structures ont été résolues par les méthodes directes. Le spectre de masse est enregistré avec un appareil Hewlett-Packard 5985 BGS/MS opérant à 70 eV, les rapports m/e des principaux pics sont indiqués suivis entre parenthèses des pourcentages par rapport au pic de base. Sauf indication contraire les spectres de RMN sont enregistrés dans le chloroforme deutérié avec un spectromètre Varian EM-390 et Varian XL-300GS pour le proton et Varian XL-300GS pour le carbone-13. Les déplacements chimiques δ sont exprimés en ppm par rapport au TMS (référence interne) et les constantes de couplage J en Hertz. La multiplicité des signaux de résonance est indiquée par les abréviations (s) singulet, (d) doublet, (t) triplet et (m) multiplet.

Cyano-2 diméthoxy-4,4 butyrate de méthyle Z

Une suspension de 1,5 moles (36 g) de NaH dans un mélange de N,N-diméthylformamide (1400 ml) et benzène (450 ml) anhydres est refroidie à -10°C sous atmosphère d'argon. On ajoute 1,65 moles (163,5 g) de cyanoacétate de méthyle pendant une durée d'une heure, et on laisse agiter pendant 1 h à température ambiante, jusqu'à ce que disparaisse l'hydrure de sodium. On additionne 1,35 moles (228,2 g) de bromoacétaldéhyde diméthylacétal et on porte lentement le mélange à 100°C . On laisse réagir sous agitation pendant 2 h à cette température. Le mélange est refroidi à 25°C et filtré; le filtrat est évaporé puis extrait à l'éther et l'eau. La phase organique est séchée sur sulfate de sodium puis concentrée. Après distillation, on isole un liquide incolore Z (83,2 g; 0,444 mol). Rdt = 32,9% Eb (0,15) = $65-68^\circ\text{C}$. IR (CHCl_3): 2254 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 1753 ($\text{C}=\text{O}$). RMN ^1H (300 MHz): 4,56 (dd, H4, $J_{4-3} = 5,0$ et $J_{4-3'} = 6,0$), 3,82 (s, CH_3 ester), 3,70 (dd, H2, $J_{2-3} = 6,0$ et $J_{2-3'} = 8,0$), 3,38 et 3,36 (2s, 2 CH_3 acétaliques), 2,27 et 2,18 (ddd, H3 et H3', $J_{3-4} = 5,0$, $J_{3-2} = 6,0$, $J_{3-3'} = 14,0$, $J_{3'-4} = 6,0$ et $J_{3'-2} = 8,0$). RMN ^{13}C : 166,42 (C1), 116,25 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 102,40 (C4), 54,11 (2 CH_3), 53,59 (CH_3 ester), 33,25 (C2), 32,85 (C3). Anal.: $\text{C}_8\text{H}_{13}\text{NO}_4$. Calc. %: C 51,33 H 7,00 N 7,48 O 34,19. Tr. %: C 51,29 H 6,85 N 7,40 O 34,31.

Cyano-2 (méthoxy-5 indolyl-3)-2 acétate de méthyle 4

A une suspension de 0,037 mol (6,47 g) de chlorhydrate *p*-méthoxyphénylhydrazine 5 dans le THF (260 ml), chauffée à 60°C sous atmosphère d'argon, on ajoute 0,054 mole (10 g) d'acétal Z obtenu précédemment, ensuite de 10 ml d'HCl 10N dilué avec 70 ml de THF. On maintient le mélange sous reflux pendant 35 min. Le solvant est évaporé sous vide jusqu'à ce que le volume soit réduit de moitié et le résidu est dilué par de l'acétate d'éthyle (400 ml). On lave 3 fois avec une solution saturée de Na₂CO₃, puis à l'eau. Après séchage et concentration, on chromatographie le résidu rouge sombre (hexane-acétate d'éthyle 75/25). On isole 4,2 g de produit. Après cristallisation dans un mélange chloroforme-hexane on isole un solide légèrement jaune 4 (3,65 g; 0,015 mol), Rdt = 40,3% par rapport à la *p*-méthoxyphénylhydrazine. F = 98-100°C. UV: 246 (log ε 4,52), 218 (log ε 4,93). IR (CHCl₃): 3475 et 3410 (NH), 2255 (C≡N), 1754 (C=O). RMN ¹H (90 MHz): 8,43 (s large, NH), 7,26(d, H₂, J₂₋₁ = 3,0), 7,26(d, H₇, J₇₋₆ = 9,0), 7,13(d, H₄, J₄₋₆ = 3,0), 6,86(dd, H₆, J₆₋₇ = 9,0 et J₆₋₄ = 3,0), 4,95(s, H₈), 3,86(s, CH₃ éther), 3,80(s, CH₃ ester). RMN ¹³C: 165,88 (C=O), 154,84 (C₅), 131,44 (C_{7a}), 125,58 (C_{3a}), 124,57 (C₂), 115,79 (C≡N), 113,50 (C₆), 112,59 (C₇), 104,26 (C₃), 100,42 (C₄), 55,92 (CH₃ éther), 53,72 (CH₃ ester), 35,67 (C₈). Anal.: C₁₃H₁₂N₂O₃. Calc. %: C 63,93 H 4,95 N 11,46 O 19,65. Tr. %: C 63,81 H 4,98 N 11,40 O 19,54.

Acétamido-3 (méthoxy-5 indolyl-3)-2 propionate de méthyle 3 préparé à partir de 4

Une solution de 0,02 mole (5 g) de cyanoindole 4 dans l'anhydride acétique (120 ml) en présence de 5 g de catalyseur (Ni de Raney-W-2) est soumise à une pression d'hydrogène de 3,4 atmosphères pendant 20 h sous agitation. Après filtration du catalyseur et évaporation du solvant, l'huile résiduelle est reprise par de l'acétate d'éthyle (250 ml). On lave avec une solution saturée de Na₂CO₃, puis à l'eau salée. Après séchage et concentration, on chromatographie le résidu (hexane-acétate d'éthyle 50/50). Le composé 3 est isolé sous forme d'huile visqueuse incolore, laquelle se dégrade lorsqu'on essaie de la distiller (5,6 g; 0,019 mol Rdt = 95,0%. UV : 309 (log ε 3,97), 296 (log ε 4,10), 275 (log ε 4,21), 220 (log ε 4,71). IR (CHCl₃): 3477 et 3331 (NH), 1727 (C=O ester), 1666 (C=O amide). RMN ¹H et ¹³C: voir Réf. 17. Anal.: C₁₅H₁₈N₂O₄. Calc. %: C 62,06 H 6,25 N 9,65 O 22,04. Tr. %: C 61,91 H 6,34 N 9,40 O 22,19.

Diméthoxy-4,4 (N-méthylacétamido)-2 butyrate de méthyle 9

On dissout 0,053 mole (10,0 g) d'acétal Z dans l'anhydride acétique (250 ml) et on ajoute 10 g de catalyseur (Ni de Raney-W₂). Le mélange est soumis à une pression d'hydrogène de 3,4 atmosphères pendant 20 h sous agitation. Après traitements identiques à la préparation de 3, on obtient le composé 9 sous forme d'huile, qui se dégrade lorsqu'on essaie de distiller (9,98 g; 0,42 mol). Rdt = 80,2%. IR (CHCl₃): 3451 (NH), 1738 (C=O ester), 1670 (C=O amide). RMN ¹H (300 MHz): 6,35 (s large, NH), 4,44 (t, H₄, J₄₋₃=J_{4-3'}=5,6), 3,71 (s, CH₃ ester), 3,44 (m, CH₂N), 3,32 (s, 2CH₃ acétaliques), 2,76 (m, H₂), 1,98 (m, H₃), 1,97 (s, CH₃ amide), 1,78 (dt, H_{3'}, J_{3'-4}=5,6, J_{3'-2}=5,9 et J_{3'-3}=14,0). RMN ¹³C: 175,04 (C=O ester), 170,26 (C=O amide), 102,97 (C₄), 53,50 (2CH₃ acétaliques), 51,92 (CH₃ ester), 41,19 (C₂), 40,47 (CH₂N), 32,72 (C₃), 23,18 (CH₃ amide). Anal.: C₁₀H₁₉N₂O₅. Calc. %: C 51,49 H 8,21 N 6,00 O 34,29. Tr. %: C 51,34 H 8,02 N 5,89 O 34,55.

Acétamido-3 (méthoxy-5 indolyl-3)-2 propionate de méthyle 3; préparé à partir de 9

A une suspension de 0,015 mole (2,62 g) de chlorhydrate de *p*-méthoxyphénylhydrazine 5 dans le THF (130 ml), chauffée à 60°C sous atmosphère d'argon, on ajoute 0,021 mole (5,0 g) d'acétal 9 préparé ci-dessus, puis un mélange contenant 6 ml d'HCl 10 N et 35 ml de THF. On chauffe à reflux pendant 45 min. Le solvant est évaporé sous vide jusqu'à ce que le volume soit réduit de moitié et le résidu est dilué par de l'acétate d'éthyle (250 ml). On lave 3 fois avec une solution saturée de Na₂CO₃, puis à l'eau. Après séchage et concentration, on chromatographie le résidu rouge très sombre (hexane-acétate d'éthyle 50/50). Le composé, isolé sous forme d'huile, est identique en tous points à ceux décrits préalablement pour 3, obtenu à partir de 4 (1,74 g; 0,006 mole). Rdt = 40,0 % par rapport à la *p*-méthoxyphénylhydrazine.

Monohydrate de l'acide amino-3 (méthoxy-5 indolyl-3)-2 propionique 8

On hydrolyse 0,014 mole (4 g) d' aminoindole 3 par la soude aqueuse 11 N en portant le mélange à reflux pendant 8 h sous atmosphère d'argon. Après retour à la température ambiante, le mélange est dilué avec 30 ml d'eau distillée et amené à pH 6,2 à l'aide d'acide acétique, ce qui entraîne la précipitation du produit. Ce dernier est séparé par filtration et dissous dans 150 ml d'eau distillée. La solution est purifiée au charbon actif. Une fois le charbon actif éliminé, on évapore environ les trois quart du solvant. Après refoisonnement pendant 2 h à 4°C le précipité formé est filtré et sèche à 40°C. On obtient des cristaux blancs, sous forme hydratée 8 (2,0 g; 0,008 mol). Rdt = 57,5%. F = 212-215°C. UV: 309 (log ϵ 3,46), 296 (log ϵ 3,62), 277 (log ϵ 3,71), 223 (log ϵ 4,25). IR (KBr): 2954 (NH₃⁺) 1622 (C=O). RMN ¹H et ¹³C: voir Réf. 13. Anal.: C₁₂H₁₆N₂O₄. Calc. %: C 57,13 H 6,39 N 11,10 O 25,37. Tr. %: C 57,39 H 6,42 N 11,23 O 25,18.

(E) Acétamido-3 (méthoxy-5 indolyl-3)-2 propénoate de méthyle 10

L'hydrogénation catalytique sur le cyanoindole 4 dans l'anhydride acétique conduit à l'amide 3 accompagnée de son analogue insaturé 10 en quantité minoritaire. Par chromatographie sur colonne (hexane-acétate d'éthyle 50/50) nous avons isolé 10 dans les fractions de tête. Le composé 10 a été obtenu sous forme de solide blanc après cristallisation dans un mélange acétone-hexane. F = 201-203°C. UV: 308 (log ϵ 3,85), 298 (log ϵ 3,87), 262 (log ϵ 4,15), 222 (log ϵ 4,27). IR (CHCl₃) 3474 (NH indolique), 3402 (NH amide) 1704 (C=O), 1639 (CH vinylique). RMN ¹H (300 MHz): 11,11(s large, NH indolique), 9,51(d, NH amide, J_{NH-g} = 1,6), 8,81(d, H₉, J_{g-NH} = 1,6), 7,31(d, H₇, J_{7,6} = 8,8), 7,28(d, H₂, J_{2-NH} = 2,7), 6,67(dd, H₆, J₆₋₇ = 8,8 et J₆₋₄ = 2,4), 6,64(d, H₄, J₄₋₆ = 2,4), 3,69(s, CH₃ éther), 3,65(s, CH₂ ester), 1,98(s, CH₃ amide). RMN ¹³C: 169,13 (C=O amide), 167,99 (C=O ester), 153,34 (C₅), 133,56 (C₉), 131,23 (C_{7a}), 127,08 (C_{3a}), 126,52 (C₂), 112,19 (C₇), 111,21 (C₆), 105,98 (C₃), 105,80 (C₈), 100,87 (C₄), 55,23 (CH₃ éther), 51,35 (CH₃ ester), 22,70 (CH₃ amide).

Carbométhoxy-3 chloro-2 pyrrole 11

A une solution de 0,005 mole (1,0 g) d'acétal 7 dans l'acétone (20 ml), chauffée à reflux, on ajoute goutte à goutte 5 ml d'une solution acétone-HCl 1N 2/3. La réaction est poursuivie à reflux pendant 20 min. Le solvant est évaporé sous vide jusqu'à ce que le volume soit réduit de moitié et le concentrat est dilué par de l'acétate d'éthyle. On lave avec une solution saturée de Na₂CO₃, puis à l'eau. Après séchage et concentration, on chromatographie le résidu (hexane-acétate d'éthyle 80/20). On récupère un solide blanc 11 qui est recristallisé dans un mélange chloroforme-hexane (152 mg; 0,00095 mol). Rdt = 18,0%. F = 66-67°C. UV: 308 (log ϵ 3,47), 298 (log ϵ 3,51), 262 (log ϵ 3,81), 222 (log ϵ 3,92). IR (CHCl₃): 3399 et 3343 (NH), 1702 (C=O), 1286 (C-O). Masse m/e: [M+2]⁺ 161,1 (12,8), [M]⁺ 159,1 (38,6), [M-29]⁺, 130,0 (34,6), [M-31]⁺ 128,1 (100), [M-57]⁺ 102,1 (6,8), [M-59]⁺ 100,1 (20,3). RMN ¹H (300 MHz): 9,43(s large, NH), 6,64(dd, H₄, J₄₋₅ = 3,4 et J₄₋₁ = 2,6), 6,60(t, H₅, J₅₋₄ = J₅₋₁ = 3,4), 3,85(s, CH₃). RMN ¹³C: 164,63 (C=O), 120,29 (C₂), 117,19 (C₅), 111,06 (C₃ et C₄), 51,39 (CH₃).

Diméthoxy-4,4 (N-méthylène acétamido)-2 butyrate de méthyle 12-Z et 12-E.

L'hydrogénation catalytique de l'acétal 7 dans l'anhydride acétique conduit à l'amide 9 accompagnée de son analogue insaturé, formant le mélange de diastéréoisomères Z et E (12). On isole le mélange des isomères du brut de réaction par chromatographie sur colonne dans les fractions de tête (hexane-acétate d'éthyle 50/50), dans un rapport 1/1. Rdt du mélange 15%. L'isomère 12-E est cristallisé dans un mélange chloroforme-hexane.

12-Z liquide incolore. UV: 274 (log ϵ 4,22), 206 (log ϵ 3,21). IR (CHCl₃): 3474 et 3341 (NH), 1684 (C=O ester), 1627 (C=O amide). RMN ¹H (90 MHz): 10,53(s large NH), 7,50(d, H₁['], J_{H₁[']-NH} = 11,0), 4,46(t, H₄, J₄₋₃ = 5,5), 3,76(s, CH₃ ester), 3,33(s, 2CH₃ acétaliques), 2,50(s, H₃, J₃₋₄ = 5,5), 2,13(s, CH₃ amide). RMN ¹³C: 169,49 (C=O amide), 168,14 (C=O ester), 137,59 (C₁[']), 103,45 (C₂ et C₄), 53,14 (2CH₃), 51,61 (CH₃ ester), 33,83 (C₃), 23,64 (CH₃ amide).

12-E Cristaux blancs. F = 82-84°C. UV: 266 (log ϵ 4,41), 207 (log ϵ 3,19). IR (CHCl₃): 3359 (NH), 1697 (C=O ester) 1646 (C=O amide). RMN ¹H (90 MHz): 8,80(s large, NH), 8,13(d, H₁['], J_{H₁[']-NH} = 11,0), 4,33(t, H₄, J₄₋₃ = 5,0), 3,76(s, CH₃ ester), 3,46(s, 2CH₃ acétaliques),

2,66(d, H3, $J_{3-4} = 5,0$), 2,13(s, CH₃ amide). RMN ¹³C: 168,50 (C=O amide), 168,10 (C=O ester), 135,47 (C1'), 107,11 C(2), 106,14 (C4), 55,04 (2CH₃), 51,67 (CH₃ ester), 30,66 (C3), 23,46 (CH₃ amide).

Etudes Cristallographiques ¹⁸

Les données cristallographiques des composés 10, 12-E et 14 ainsi que les paramètres définissant les conditions d'enregistrement sont resumées dans le tableau 1. Après moyenne des intensités et correction des facteurs de Lorentz et de polarisation, seules les réflexions indépendantes telles que $I \geq 2,5 \sigma(I)$ ont été conservées. Les structures ont été résolues par les méthodes directes avec les programmes fournis par le fabricant. Pour l'affinement des paramètres, les atomes autres que les hydrogènes ont été traités anisotropiquement. Les atomes d'hydrogène labiles ont été localisés par une différence de Fourier et affinés isotropiquement. Pour la résolution final des structures, quelques réflexions ont été exclues. Le facteur de pondération a été obtenu selon la relation: $\omega = 1/\sigma^2(F_o) + G(F_o)^2$, avec σ : écart-type et G: variable ajustée après chaque cycle, pour minimiser la fonction $\sum \omega(\Delta F)^2$.

Tableau 1. Données cristallographiques et conditions d'enregistrement.

Paramètres du cristal	Composé		
	<u>10</u>	<u>12-E</u>	<u>14</u>
Formule moléculaire	C ₁₅ H ₁₆ N ₂ O ₄	C ₁₀ H ₁₇ O ₅ N	C ₈ H ₁₁ O ₄ N
Poids moléculaire	288,306	231,251	185,181
Système cristallin	tétragonal	triclinique	triclinique
Groupe spatial	P $\bar{4}$ 2 ₁ c	P $\bar{1}$	P $\bar{1}$
Dimensions du cristal, mm	,4x,5x,5	,5x,06x,02	,33x,26x,08
Couleur du cristal	blanc	blanc	,33x,26x,08
Paramètres de la maille élémentaire			
a, Å	17,854(6)	9,475(6)	6,166(2)
b, Å	17,854(6)	11,214(7)	7,715(3)
c, Å	10,062(6)	12,548(8)	10,469(4)
α , deg	90,000	110,683(42)	76,127(27)
β , deg	90,000	94,778(49)	73,216(25)
γ , deg	90,000	97,489(50)	70,769(24)
V, Å ³	3211,31(263)	1224,48(122)	444,38(24)
ρ (calc), gcm ⁻³	1,19	1,17	1,31
Z	8	4	2
F(000), e ⁻	1216	464	196
Paramètres pour le rassemblement des données			
μ , cm ⁻¹	7,4	7,6	9,6
Limite de balayage au-dessous $K_{\alpha 1}$, deg	1,1	1,0	1,0
Limite de balayage au-dessus $K_{\alpha 2}$, deg	1,2	1,0	1,2
Limites en 2 θ , deg	3-110	3-110	3-110
Vitesse de balayage, deg min ⁻¹	4,0-29,3	4,0-29,3	4,0-29,3
Temps d'exposition, h	52,15	67,57	69,58
Réflexions mesurées	2330	3302	1249
Réflexions conservées	1050	1733	1036
Affinement de la structure			
Réflexions pour l'affinement final	982	1726	1022
Paramètres affinés	138	210	131
R(F)%	6,51	7,72	5,86
R _w (F)%	6,67	7,78	7,76
G final	0,00304	0,00184	0,07110
Δ_e , eÅ ⁻³	0,319	0,296	0,388

Acétyl-1 carbométhoxy-3 pyrrole 13

A une solution de 0,0013 mole (300 mg) de l'isomère 12-E dans le chloroforme (10 ml) on ajoute 0,5 ml d'HCl 1N. Le mélange est agité à température ambiante pendant 20 min et versé dans de l'eau glacée. On extrait au chloroforme; la phase organique est lavée 2 fois avec de l'eau et séchée sur sulfate de sodium, puis concentrée. Le résidu solide est recristallisé dans un mélange chloroforme-hexane. On isole des cristaux blancs 13 (206 mg; 0,00124 mol). Rdt = 95%. F = 86-88°C. UV: 244 (log ϵ 3,92), 218 (log ϵ 4,17). IR (CHCl₃): 1736 (C=O ester), 1719 (C=O acétyle), 1255 (C=O ester). RMN ¹H (300 MHz): 7,86(t, H₂, J₂₋₄ = J₂₋₅ = 1,5 Hz), 7,29(dd, H₅, J₅₋₄ = 3,39 et J₅₋₂ = 1,5 Hz), 6,67(dd, H₄, J₄₋₅ = 3,39 et J₄₋₂ = 1,5 Hz), 3,83 (s, CH₃ ester), 2,57(s, CH₃ acétyle). RMN ¹³C: 167,52 (C=O ester), 164,28 (C=O amide), 123,91 (C₂), 120,44 (C₃), 119,86 (C₅), 113,0 (C₄), 51,54 (CH₃ ester) et 22,19 (CH₃ amide).

 Δ^2 -acétyl-1 carbométhoxy-3 hydroxy-5 pyrroline 14 (mélange de conformères 14a et 14b).

Le composé 14 a été cristallisé dans un mélange acétone-hexane. F = 134-136°C. UV: 274 (log ϵ 4,12), 209 (log ϵ 3,08). IR (CHCl₃): 3563 et 3415 (OH), 1708 (C=O conformère a), 1670 (C=O conformère b), 1620 (C=O ester), 1273 (C-O). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): 14a 7,55(s, large H₂), 6,76(d, H₅, J₅₋₄ = 6,7), 5,76(m, OH), 3,66(s, CH₃ ester), 3,13(dd, H₄, J₄₋₅ = 6,7 et J_{4-4'} = 17,0), 2,56(d, H_{4'}, J_{4-4'} = 17,0), 2,19(s, CH₃ amide); 14b: 7,63(s, large H₂), 6,52(d, H₅, J₅₋₄ = 5,5), 5,76(m, OH), 3,66(s, CH₃ ester), 2,95(dd, H₄, J₄₋₅ = 5,5 et J_{4-4'} = 17,0), 2,35(d, H_{4'}, J_{4-4'} = 17,0), 2,19(s, CH₃ amide). RMN ¹³C (DMSO-d₆): 14a 168,50 (C=O amide), 164,85 (C=O ester), 136,24 (C₂), 111,06 (C₃), 82,26 (C₅), 51,18 (CH₃ ester), 36,77 (C₄), 21,46 (CH₃ amide); 14b 167,97 (C=O amide), 164,85 (C=O ester), 138,7 (C₂), 111,06 (C₃), 80,52 (C₅), 51,18 (CH₃ ester), 36,77 (C₄), 21,46 (CH₃ amide).

Remerciements. Nous remercions Mr le Professeur A. Quéré (Université du Mexique) pour la correction du langage, et l'appui financier des organismes mexicains: Le CONACyT, le COSNET ainsi que le "Proyectos Estratégicos-SEP-México".

REFERENCES ET NOTE

- Antonaccio, M.J.; Robson, R.D. *J. Pharm. Pharmacol.* **1973**, *25*, 495-497.
- Tabei, R.; Spector, S.; Louis, W.J.; Sjoerdsma, A. *Eur. J. Pharmacol.* **1969**, *7*, 39-44.
- Wagnon, J.; Plouzané, C.; Tonnerre, B.; Demarne, H.; Serre, M.; Lacour, C.; Gougat, J.; Gayrol, J.-P.; Gautier, P. *Eur. J. Med. Chem.* **1988**, *23*, 11-20.
- Demarne, H.; Wagnon, J. *Brevet français* **1979**, 2 463 765.
- Safdy, M.E.; Kurchacova, E.; Schut, R.N.; Vidrio, H.; Hong, E. *J. Med. Chem.* **1982**, *25*, 723-730.
- Schut, R.N.; Safdy, M.E.; Hong, E. *Brevet américain* **1981**, 4 283 410.
- Schut, R.N.; Safdy, M.E.; Hong, E. *Brevet américain* **1981**, 4 283 336.
- Schut, R.N.; Safdy, M.E.; Hong, E. *Brevet américain* **1983**, 4 393 081.
- Morales-Ríos, M.S.; Joseph-Nathan, P. *Rev. Mex. Cien. Farm.* **1986**, *16*(5), 9-13.
- Morales-Ríos, M.S.; Zepeda, L.G.; Joseph-Nathan, P. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 2825-2826. Joseph-Nathan, P.; Morales-Ríos, M.S. *Brevet américain* **1989**, 4 803 284.
- Brügel, W. *Handbook of NMR Spectral Parameters*; Heyden et Sons Limited: London, **1979**, 2; p. 605.
- Mozingo, R. *Org. Synth. Collect.* **1955**, *3*, 181-183.
- Morales-Ríos, M.S.; Joseph-Nathan, P. *J. Heterocycl. Chem.* **1986**, *23*, 1617-1619.
- Plieninger, V.H.; Decker, M. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1956**, *598*, 198-207.
- Korte, F.; Trautner, K. *Chem. Ber.* **1962**, *95*, 307-318.
- Attanasi, O.A.; Grossi, M.; Serra-Zanetti, F.; Foresti, E. *Tetrahedron* **1987**, *43*, 4249-4256.
- Morales-Ríos, M.S.; Joseph-Nathan, P. *Magn. Reson. Chem.* **1987**, *25*, 911-918.
- Une liste des coordonnées atomiques, distances et angles de liaisons a été déposée au Cambridge Crystallography Data Centre, University Chemical Laboratory, Lensfield Road Cambridge, CB2 1EW, UK.