Le processus de réduction est donc monoélectronique et passe par l'intermédiaire du composé mercurique formé rapidement à l'électrode. Cependant, comme pour les dérivés trisubstitués, la rigidité du cycle permet de mettre en évidence des réactions de changement de nombre de coordination antécédents au processus électrochimique. Le produit de réduction dérive d'une configuration tétraédrique autour de l'étain. Il semble logique d'admettre, compte tenu des résultats exposés au paragraphe 2.3, que l'étain en solution est dans un environnement bipyramidal trigonal.

Les dérivés du cation stanna-1 cyclohexane, noté M^{2+}, sont réduits selon des vagues polarographiques qui sont contrôlées par la diffusion ou par la cinétique d'une réaction chimique antécédente. Ainsi, en milieu acide, le cation $M(H_2O)_3^{2+}$ est réduit réversiblement suivant une vague cinétique J :
pH = 2 75% EtOH $E_{1/2}(J) = -0,5$ V/ecs

Une réaction de désolvatation, c'est-à-dire de changement de nombre de coordination est antécédente au processus de réduction. Comme pour les dérivés trisubstitués, nous ne savons pas si la coupure des deux liaisons Sn-H_2O restantes dans le complexe tétraédrique est antécédente ou consécutive au processus de réduction que nous écrirons schématiquement :

$$M(H_2O)_3^{2+} \rightleftharpoons H_2O + M(H_2O)_2^{2+} \xrightarrow[Hg]{e} H_2O\text{-}\dot{M}\text{-}Hg^{+} \longrightarrow (H_2O\text{-}M)_2Hg^{2+}$$
$$M^{2+} = (CH_2)_5Sn^{2+}$$

Au dessus de pH 12, la réduction a lieu suivant deux vagues L_1 et L_2 situées sensiblement à :
$[OH^-]$ = 0,1 M 75% EtOH $-E_{1/2}$ en V/ecs = 1,11 (L_1) et 1,38 (L_2)

Le caractère de la vague L_1 est mal défini, la diffusion contrôle le palier de la vague L_2. Les hauteurs des deux vagues diminuent un peu quand le pH augmente alors que leur rapport relatif est indépendant du pH et de la concentration. Les potentiels de demi-vague des deux vagues L_1 et L_2 varient linéairement avec le pH suivant des droites de pentes égales à 70 mV et 40 mV. Le processus de réduction étant voisin de la réversibilité, comme nous l'avons vu en voltampérométrie cyclique, nous pouvons conclure qu'un proton est mis en jeu sur les deux vagues.

A ce pH, le dihydroxyde $M(OH)_2$ auquel on peut attribuer, compte tenu des résultats de la littérature[26], une structure tétraédrique devrait être en équilibre avec des complexes anioniques de formule $[M(OH)_{3\,ou\,4}]^{m-}$. Or, le nombre de protons mis en jeu au cours de la réduction sur les vagues L_1

26- R.S. Tobias, Organometallic Chem.Rev., 1966, 1, 93

et L_2 et la formule du produit réduit qui a été isolé montrent que c'est le dihydroxyde qui est réduit suivant les vagues L_1 et L_2 :

$$M(OH)_2 + H^+ + e \xrightarrow[Hg]{} H_2C + HO\text{-}M\text{-}Hg^{+} \longrightarrow (HO\text{-}M)_2Hg \qquad (18)$$
$$M^{2+} = (CH_2)_5Sn^{2+}$$

Les phénomènes d'adsorption ou de désorption du produit réduit et du dépolarisant pourraient être responsables de la déformation de la vague de réduction du dihydroxyde qui est cassée en deux vagues L_1 et L_2. La formation de l'anion $M(OH)_3^-$, irréductible et en équilibre lent avec le dihydroxyde explique la faible diminution du courant total polarographique quand le pH augmente. On retrouve donc un passage lent d'une configuration bipyramidale trigonale à une configuration tétraédrique. Assez curieusement, la présence de l'hétérocycle a considérablement diminué le caractère acide de l'hydroxyde.

Dans les tampons acétate, une nouvelle vague cinétique est observée. Son potentiel de demi-vague est voisin de -0,7 V/ecs à pH = 4,5, sa hauteur croît avec la concentration en ions acétate, mais l'intervention des phénomènes d'adsorption en particulier du dépolarisant ne permet pas son étude complète.

Les dérivés du cation $(CH_2)_4Sn^{2+}$ se comportent sensiblement de la même façon. La faible solubilité du dihydroxyde et la très forte adsorption du dépolarisant et du produit de réduction rendent l'étude détaillée du comportement polarographique particulièrement difficile.

On constate donc à nouveau que la rigidité de l'hétérocycle a diminué encore la vitesse de changement de configuration à l'électrode. Le deuxième stade de réduction à un électron n'est pas observé avant le mur du tampon: il en est de même dans le méthanol contrairement au comportement des dérivés du cation dit-butylétain[25]. Si les fortes interactions mercure-radical sont bien responsables du transfert plus difficile du deuxième électron, elles ne peuvent rendre compte de la différence de comportement entre le dérivé hétérocyclique et le dérivé t-butylé. La formation du dialkylétain impose un nouveau changement du nombre de coordination de l'étain. Il est bien évident que la tension de l'hétérocycle pentagonal empêche une hybridation sp^{2}- sur l'étain[14], elle est possible pour le cycle hexagonal puisque celui-ci est retrouvé entre deux positions équatoriales dans le fluoro-1 phényl-1 stanna-1 cyclohexane, mais la cinétique de passage tétraédrique → trigonal est trop

14- A.G. Davies, M.W. Tsé, J.D. Kennedy, W. McFarlane, G.S. Pyne, M.F.C. Ladd et D.C. Povey, J.C.S.Perkin(II), 1981, 369
25- M. Devaud, J.Electroanal.Chem., 1978, 87, 91

lente ce qui montre que la réorganisation de structure est antécédente au processus électrochimique.

On peut donc conclure que le comportement polarographique d'un composé organostannique sur mercure est essentiellement lié
- aux interactions mercure-produit réduit qui sont fonction du solvant et du caractère lipophile du substituant R
- et aux cinétiques de changement de configuration autour de l'étain avant réduction.

3-PARTIE EXPERIMENTALE

3.1-Réarrangement thermique

30 ml de solution benzénique 0,4 M de composé 233 sont mélangés à 24 ml de solution méthanolique 1 M de chlorure d'hydrogène. La solution est portée à 40°C pendant 15 mn, puis elle est évaporée. Le solide formé est recristallisé dans un mélange chloroforme-éther de pétrole.
242 : Rdt=90%, F=90°C, Analyse : Tr (Calc): %Cl 10,4 (10,53), $\delta(CH_2)$=1,9 ppm
252 : Rdt=90%, liquide, Analyse : Tr (Calc) : %Cl 10,0 (10,32), $\delta(CH_2)$=1,4 ppm

20 ml de solution éthérée 0,6 M de composé 233 sont mélangés à 48 ml d'une solution éthérée 1 M de chlorure d'hydrogène. Après 15 mn, la solution est évaporée et le solide est recristallisé dans un mélange chloroforme-éther de pétrole.
141 : Rdt=90%, F=60°C, Analyse : Tr (Calc) : %Cl 23,8 (24,05), $\delta(CH_2)$=2 ppm
151 : Rdt=90%, F=124°C, Analyse : Tr (Calc) : %Cl 23,4 (23,49), $\delta(CH_2)$=1,9 ppm

Tous les réarrangements thermiques sont réalisés en présence de 5% de chlorure de zinc par distillation sous 1 mm de Hg. La température de distillation de l'hétérocycle est comprise, suivant le composé, entre 100°C et 160°C.

3.2-Synthèse directe

600 ml de solution de bromure de pentyl-1,5 ou de butyl-1,4 dimagnésium 0,2 M dans le tétrahydrofurane sont ajoutés sous argon à 0,12 mole de dichlorodiphénylétain dissous dans 400 ml de THF. Après 30 mn d'agitation, le THF est évaporé sous vide à 30°C. Le résidu solide est lavé abondamment au pentane. Le filtrat distillé sous vide donne l'hétérocycle 21.
22 : Rdt = 60%,
24 : Rdt = 50%, toutes les opérations sont réalisées sous argon.

Les caractéristiques spectrales sont identiques à celles données dans la littérature[1,6,8,15].

Une nouvelle extraction du résidu au chloroforme permet d'isoler pour j=4, le tétraphényl-1,1,6,6 distanna-1,6 cyclodécane[14].

3.3-Coupure des liaisons phényl-étain dans les composés 21

A 3.10^{-2} mole de composé 21 dissous dans l'éther sont ajoutés 30 ml de solution éthérée 1M de chlorure d'hydrogène. Après 10 h d'agitation, le chlorure est purifié par distillation sous vide.
15 : F=50°C, Analyse : Tr (Calc) : %Cl 12,4 (11,79), $\delta(CH_2)$=1,9 et 1,3 ppm[15]
14 : liquide, Analyse : Tr (Calc) : %Cl 12,3 (12,36), $\delta(CH_2)$=1,85 et 1,3 ppm

A 5.10^{-3} mole de composé 21 dissous dans 100 ml de tétrachlorure de carbone sont ajoutés à -78°C 10 ml de solution de brome 1 M dans le tétrachlorure de carbone. Après deux heures d'agitation, le solvant est évaporé et le mélange est distillé sous vide. Le dibromure très hygroscopique est transformé par action de la soude en oxyde $OSn(CH_2)_3$ ou en complexe cristallisé avec le dipyridyle-2,2'.
02,bpy : F=172°C, Analyse : Tr (Calc) : %Br 31,4 (31,65)
04,bpy : F=162°C, Analyse : Tr (Calc) : %Br 32,2 (32,58)

Une solution éthanolique acide (pH=1) de chlorure 14 0,01 M est traitée après 15 jours par une solution 1 M de fluorure de potassium. Le précipité blanc formé est l'hydroxy-1 butyltétrafluorostannate(IV) de potassium. F=250°C, Analyse : Tr (Calc) : %C 16,2 (15,65) %H 2,4 (2,93)

3.4-Mesures électrochimiques

Les solutions mères 10^{-2} M sont en général préparées dans l'éthanol. Les solutions éthanoliques d'oxo-1 stanna-1 cyclopentane et cyclohexane sont 10^{-2} M en acide acétique.

1- B.C. Pant, J.Organometal.Chem., 1974, 66, 321
6- E.J. Bulten et H.A. Budding, The Organometallic and Coordination Chemistry of Germanium, Tin and Lead Compounds, Freund, 1978, 103
8- H. Bourhis, Thèse Bordeaux, 1967
14- A.G. Davies, M.W. Tsé, J.D. Kennedy, W. McFarlane, G.S. Pyne, M.F.C. Ladd et D.C. Povey, J.C.S.Perkin(II), 1981, 369
15- H. Schumann, G. Rodewald, U. Rodewald, J.L. Lefferts et J.J. Zuckerman, J.Organometal.Chem., 1980, 187, 305

Les tampons Bates et Robinson (force ionique = 0,2 et 1) contiennent 75% d'éthanol.

Les mesures électrochimiques sont réalisées sur un appareillage Tacussel, sous atmosphère d'argon.

3.5-Préparations électrochimiques

$[PhSn(CH_2)_5]_2$: Le chlorure 15 (1g) dissous dans 150 ml de tampon pH 5,5 est réduit sous atmosphère inerte à un potentiel contrôlé égal à -1,10 V/ecs sur nappe agitée de mercure; les compartiments anodique et cathodique sont séparés par un verre fritté. En fin de réduction, la solution est évaporée partiellement. Le bis(phényl-1 stanna-1 cyclohexane)-1,1' se sépare en fines gouttelettes qui sont extraites au chloroforme. L'évaporation du chloroforme permet d'isoler le dimère sous forme d'un liquide incolore.
Analyse : Tr (Calc) : %C 50,0 (49,68) %H 5,9 (5,65), $\bar{\nu}$cycle=968 et 902 cm^{-1}

$[HOSn(CH_2)_5]_2Hg$: L'oxo-1 stanna-1 cyclohexane (1g) est électrolysé dans 200 ml de soude 0,1 M à un potentiel contrôlé de -1,55 V/ecs sur nappe agitée de mercure. Le précipité brun formé est filtré puis recristallisé dans le benzène. Il s'agit d'un mélange équimoléculaire des deux composés $[HOSn(CH_2)_5]_2$ et $[HOSn(CH_2)_5]_2Hg$.
Analyse : Tr (Calc) : %C 23,3 (23,46) %H 3,7 (4,33) %Sn 45,4 (46,36)

$[AcOSn(CH_2)_5]_2$: La réduction du dibromure 02 (1g) dissous dans 200 ml de tampon AcOH 0,5 M + AcONa 0,5 M est réalisée à -0,9 V/ecs. Le précipité formé est recristallisé plusieurs fois dans le benzène.
Analyse : Tr (Calc) : %C 35,4 (33,92) %H 6,5 (5,28)
$\bar{\nu}(AcO^-)$= 1545 et 1440 cm^{-1}, $\bar{\nu}$cycle=968 et 905 cm^{-1}

$[AcOSn(CH_2)_5]_2$: Même mode opératoire que pour la préparation du bis(acétato-1 stanna-1 cyclohexane)-1,1' .
Analyse : Tr (Calc) : %Sn 50,3 (50,79)

Paper E/119/81 Received 7th July 1981

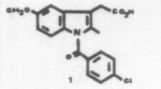
An Improved Synthesis of Indole Derivatives Related to Indomethacin From Natural Safrole.

ELIEZER J. BARREIRO*, PAULO R.R. COSTA**, PÉROLA REGINA V.R. BARROS and WALDEMIR M. QUEIROZ.

* *Departamento de Química, Universidade Federal de São Carlos, 13.560, São Carlos, S.P., Brazil.*

** *Núcleo de Pesquisas de Produtos Naturais, Universidade Federal do Rio de Janeiro, BL. H, 21.941, R.J., Brazil.*

The indole moiety is present in a great number of natural and synthetic biologically active compounds[1]. *Particularly in the group of non-steroidal antiinflammatory agents (NSAIA)*[2], *among other arylacetic acids, indomethacin 1*[3] *occupies an outstanding position. In view of the continuous efforts in the*

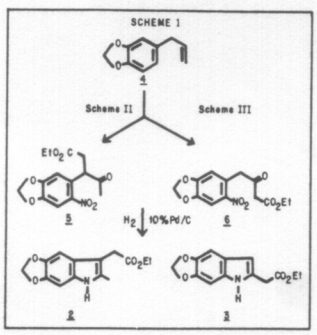


1

[1] J.K. Sugden and T.O. Voloye, Pharm. Acta Helv., 1978, 53, 65.
[2] J.G. Lombardino, Ann. Rept. Med. Chem., 1975, 10, 172; M.E. Rosenthale, Ann. Rept. Med. Chem., 1974, 9, 193.
[3] T.Y. Shen, U.S. Patent, 3, 241, 145 (Chem. Abstr., 1966, 64, 17555).

preparation and pharmacological evaluation of new NSAIA[4] *we became interested in preparing analogues of 1, using abundant and readily accessible natural products as inexpensive starting materials. With this objective in mind, the indolyl-acetic esters 2 and 3 were chosen as initial target compounds. Using natural safrole 4*[5] *as starting material it was possible to develop under mild conditions, a synthetic sequence of high yield in which the key step in the preparation of 2 and 3 is a reductive cyclization of the appropriate nitro-8-keto esters 5 and 6 (Scheme I).*

SCHEME 1



In order to obtain 5 (Scheme II) the double bond of 4 was oxidized affording epoxysafrole 7 in good yield. As expected[6] *this compound produces the alcohol 8 (90%) by a regiospecific oxirane ring hydrogenolysis (method B). Nitration of 8 in very*

[4] Inter-Alia: T.Y. Shen, J. Med. Chem., 1981, 24, 1; G.V. Paris, D.L. Germaise, D.G. Cimon, L. Swett, G.W. Carter and P. Young, J. Med. Chem., 1980, 23, 4; D. Evans, D.W. Kunwell and T.A. Hicks, Australian (1970), 506, 085 (Chem. Abstr., 1980, 92, 169251Z); M. Nagakura, T. Oka, N. Shimidzu, K. Kawamura, Y. Eto and Y. Wada, J. Med. Chem., 1979, 22, 48; J. Jeske and K. Skoahla, Acta Pol. Pharm., 1978, 35, 611.
[5] W.B. Mors and C.T. Rizzini, "Botânica Econômica", Epu, São Paulo, S.P., Brazil, 1976, p. 149.

mild conditions[7] *(HNO_3/$CHCl_3$) gave 9 in quantitative yield. Alternatively, the alcohol 8 (93%) was synthesized by an oxymercuration-demercuration sequence*[8] *(method A) from 4. The next step in the chosen synthetic sequence was the preparation of the methylketones 10 and 11 that was attempted by oxidation of the alcohols 8 and 9 with pyridinium chlorochromate (PCC)*[9] *(method A) or Jones' reagent*[10] *(method B). The nitro methylketone 11 could be C-alkylated with ethyl bromoacetate, using the intensely violet colored benzylic enolate, prepared by treatment of 11 with sodium hydride in dimethylformamide*[11], *to furnish the desired ester (78%). On the other hand, the lithium benzylic enolate, generated by treatment of 10 with lithium diisopropylamide (LDA) in tetrahydrofuran*[12], *was C-alkylated to*

[6] R.L. Augustine, "Catalytic Hydrogenation", E. Arnold (Publishers), LTD, London and M. Dekker, Inc., New York, 1965, p. 137.

[7] cf. D.R. Buckle; D.J. Outred, J.W. Ross, H. Smith, R.J. Smith, B.A. Spicer and B.C. Gasson, J. Med. Chem., 1979, 22, 158.
[8] H.C. Brown and P.G. Geoghegan Jr., J. Org. Chem., 1970, 35, 1844.
[9] E.J. Corey and W. Suggs, Tetrahedron Lett., 1975, 2647.
[10] The Jones' reagent was prepared as descripted in L.F. Fieser and M. Fieser", Reagents for Organic Synthesis", John Wiley and Sons, Inc., New York, vol. 1, p. 142.
[11] J.K. Stamos, Synthesis, 1980, 664.
[12] J.P. Albarella, J. Org. Chem., 1977, 42, 2009.