

SYNTHÈSE DES SPIROCYCLOPROPANES VIA LA CYCLOADDITION DIPOLAIRE-1,3 DU DIAZOACÉTATE D'ÉTHYLE AVEC LES ARYLIDÈNES D'INDAN-1',3'-DIONE

Nadia WANNASSI¹, Mohamed Mehdi RAMMAH¹, Mohamed Baker RAMMAH^{1*}, Kabula CIAMALA².

¹Laboratoire de Chimie Organique Hétérocyclique-LCOH/LCOHSNR-LR11ES39, Faculté des Sciences de Monastir, Université de Monastir, Tunisie.

²Institut UTINAM-UMR CNRS 6213, University of Franche-Comté, 16 Route de Gray, 25030, Besançon, France

(Reçu le 26 Janvier 2012, accepté le 24 Juin 2012)

RESUME: La cycloaddition dipolaire-1,3 des 2-arylidène-(2*H*)-indan-1',3'-diones **1a-e** avec le diazoacétate d'éthyle **2** a permis de synthétiser des spiropyrazolines de type: Δ^1 -pyrazoline **3a-e**. L'évolution thermique de ces cycloadduits conduit à la formation des spirocyclopropanes correspondant **4a-e**. La régio- et la stéréochimie des composés obtenus ont été confirmées par une étude spectroscopique en RMN 1D et 2D.

Mots Clés: Cycloaddition dipolaire-1,3, diazoacétate d'éthyle, spiropyrazolines, spirocyclopropanes.

ABSTRACT: Spiro- Δ^1 pyrazolines **3a-e** have been synthesized by 1,3-dipolar cycloaddition of some arylidenes of indan-1',3'-dione **1a-e** with ethyl diazoacetate **2**. On heating under reflux, the spiroadducts **3a-e** lose nitrogen molecule, thus being converted into spirocyclopropanes **4a-e**. The proposed regio- and stereochemistry of cycloadducts **3a-e** and **4a-e** have been elucidated by ¹H and ¹³C NMR.

Keywords: 1,3-dipolar cycloaddition, ethyl diazoacetate, spiro-pyrazolines, spirocyclopropanes.

INTRODUCTION

Les réactions de cycloaddition de type [3+2] constituent, en particulier, des procédés très élégants pour la synthèse d'hétérocycles pentagonaux [1,2], difficilement accessibles par d'autres voies de synthèse. Elles sont également utilisées pour la synthèse des produits naturels [3] et des produits d'intérêt pharmacologique comme les pyrazolines, qui possèdent plusieurs activités biologiques [4] et pharmaceutiques [5-6].

L'évolution des pyrazolines conduit souvent à des structures cyclopropaniques. L'étude bibliographique montre que ces composés sont de première importance en chimie organique du fait de leurs activités biologiques [7]. Ces composés sont aussi utilisés comme intermédiaires clés pour la préparation d'une grande variété de produits naturels et de leurs dérivés [8].

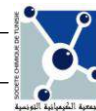
Les dérivés cyclopropaniques sont obtenus par voie thermique [9] ou photochimique [10] à partir des pyrazolines correspondants.

De plus, les arylidènes d'indan-1',3'-dione ont suscité un grand intérêt lié à leurs activités biologiques [11,12].

C'est dans ce cadre, que notre équipe s'est intéressée à l'étude de la réaction de cycloaddition de ces dipolarophiles avec les arylnitroxides [13], les arylnitrimines [13] et les composés de Reissert [14].

Des études antérieures, réalisées par certains membres de nos équipes de recherche et par d'autres chercheurs ont décrit la réactivité des diazoalkanes mono- et disubstitués tels que le

* Correspondant, e-mail : mohamedelbaker.rammah@fsm.rnu.tn



diazoacétate d'éthyle et le diphenyldiazométhane avec des dipolarophiles comme les α -méthylène- γ -butyrolactones, γ -méthylène- γ -butyrolactones ou l'anhydride itaconique [15,16].

Poursuivant nos travaux sur la recherche de nouveaux hétérocycles [17-19], nous nous sommes intéressés à la synthèse de nouvelles molécules à jonction spirannique et à leurs produits d'évolution, ceci dans le but d'étendre notre approche à d'autres dipolarophiles substitués possédant une double liaison exocyclique. Nous avons ainsi abordé la cycloaddition dipolaire-1,3 des 2-arylidène-(2*H*)-indan-1',3'-dione **1a-e** avec le diazoacétate d'éthyle (EDA) **2**. La présente étude rend compte des résultats obtenus, les Δ^1 -pyrazolines **3a-e** et leurs produits d'évolution par thermolyse.

RESULTATS ET DISCUSSIONS

Cycloaddition avec les 2-arylidène-(2*H*)-indan-1',3'-diones

Les 2-arylidène-(2*H*)-indan-1,3-diones **1a-e** sont obtenus par condensation aldolique des divers benzaldéhydes para substitués Ar-CHO avec l'indan-1,3-dione selon le mode opératoire décrit dans la littérature [20-23].

La réaction de cycloaddition dipolaire-1,3 des 2-arylidène-(2*H*)-indan-1',3'-diones **1a-e** sur le diazoacétate d'éthyle (produit commercial) **2** à reflux du toluène pendant 24 heures conduit à la formation des hétérocycles de type Δ^1 -pyrazoline exclusivement (**Schéma 1**).

Pour chacune de ces réactions nous n'avons isolé qu'un seul cycloadduit de type 1',3'-dioxo-4-arylspiro[indandione-2',5-pyrazoline]-3-carboxylate d'éthyle **3a-e** avec des rendements convenables (50 à 70%). L'examen du brut réactionnel par CCM (éluant: hexane/acétate d'éthyle: 80/20) accompagné d'une étude en RMN ^1H n'ont révélé que la présence d'un seul cycloadduit de type **3**, la réaction est donc régiospécifique. Notons que la formation de Δ^1 -pyrazoline **3** a été mise en évidence par un suivi en RMN ^1H du milieu réactionnel au cours de la réaction. Les spectres d'absorption IR d'une part et de RMN ^1H d'autre part, n'ont pas mis en évidence la présence d'une bande ou signal attribuable à la liaison N-H. L'absence du proton NH confirme bien la structure de type Δ^1 -pyrazoline pour les produits synthétisés. L'isomérisation par réarrangement prototropique qui convertirait la Δ^1 -pyrazoline en Δ^2 -pyrazoline n'a donc pas eu lieu au cours de la cycloaddition. Cette affirmation est encore réconfortée par la présence de deux signaux doublets en RMN ^1H , l'un vers 4.32 - 4.48 ppm ($J = 9,9$ Hz) pour le proton 3-H au voisinage de l'atome d'azote, et l'autre vers 4.82 - 4.95 ppm ($J = 9,9$ Hz) pour le proton 4-H. Par ailleurs, les travaux publiés en ce sens concernant les Δ^1 -pyrazolines et les Δ^2 -pyrazolines sont bien en accord avec notre analyse [24,25]. Les Δ^1 -pyrazolines **3a-e**, ne se transforment pas toujours en Δ^2 -pyrazolines par prototropie, même à reflux de plusieurs heures dans le toluène. Ce phénomène a déjà été observé dans la littérature pour d'autres 1-pyrazolines qui auraient une certaine stabilité [25] et leur mécanisme de formation est bien connu [26,27]. Dans les conditions expérimentales décrites dans le **Schéma 1** les composés **3a-e** seraient aussi stables pendant 24 heures à reflux du toluène. Dans ce laps de temps on peut les isoler et les caractériser après traitements habituels.

Le problème de la stéréochimie n'est pas envisagé dans notre cas puisque les deux faces du dipolarophile ne sont pas diastéréotopiques. Par conséquent, le dipôle peut s'approcher du dipolarophile d'un côté comme de l'autre conduisant à la création de trois centres de chiralité C_3 , C_4 et $C_{2:5}$ du cycle pyrazolinique. Il se formerait ainsi un mélange racémique de deux énantiomères du cycloadduit obtenu comme nous l'avons déjà observé dans une étude récente par diffraction aux RX [28].

Remarquons par ailleurs, qu'on relève en plus une constante de couplage entre les deux protons 3-H et 4-H égale à 9,9 Hz. Cette valeur est caractéristique d'une disposition cis entre les deux protons dans cette série d'hétérocycles [29,30].

La régiochimie de ces réactions est en bon accord avec celle habituellement observée dans le cas où le dipolarophile mis en œuvre est un alcène à double liaison exocyclique. L'atome d'azote du diazoacétate d'éthyle se trouve lié au carbone le plus substitué de la double liaison dissymétrique du dipolarophile [15,16,28]. La régiochimie des composés **3a-e**, est confirmée par une étude spectrale. L'analyse des spectres de RMN ^1H à 300 MHz permet de détecter un signal sous la forme d'un doublet situé entre 4,32 ppm et 4,48 ppm correspondant au proton 3-H ($J = 9,9$ Hz), ce qui exclut la formation de l'autre régioisomère **3'a-e**. En effet, dans le cas de ce dernier, nous aurions observé le proton 3-H sous forme d'un singulet. Pour confirmer cette hypothèse, nous avons estimé utile de procéder à une étude spectrale en RMN ^{13}C à 75 MHz qui permet de relever un signal entre 52,4 et 52,6 ppm correspondant au carbone C_4 [31] et un signal entre 71,34 et 71,49 ppm relatif au carbone spirannique $\text{C}_{2:5}$ et non au carbone $\text{C}_{2:4}$ [25,31,13]. En effet, $\text{C}_{2:5}$ résonne à des valeurs conformes à celles rapportées pour des motifs similaires [32-34]. Cette valeur du carbone spirannique pour des Δ^1 -pyrazolines se situe en RMN ^{13}C entre 70 et 75 ppm et elle est celle normalement attendue. Les déplacements chimiques observés dans le champ faible (vers 90 ppm), dans certains composés et rapportés par d'autres auteurs sont dûs au cône d'anisotropie magnétique du groupement carbonyle dans certaines conformations des spirocomposés. Le phénomène a été expliqué par Dadiboyena et coll. [35].

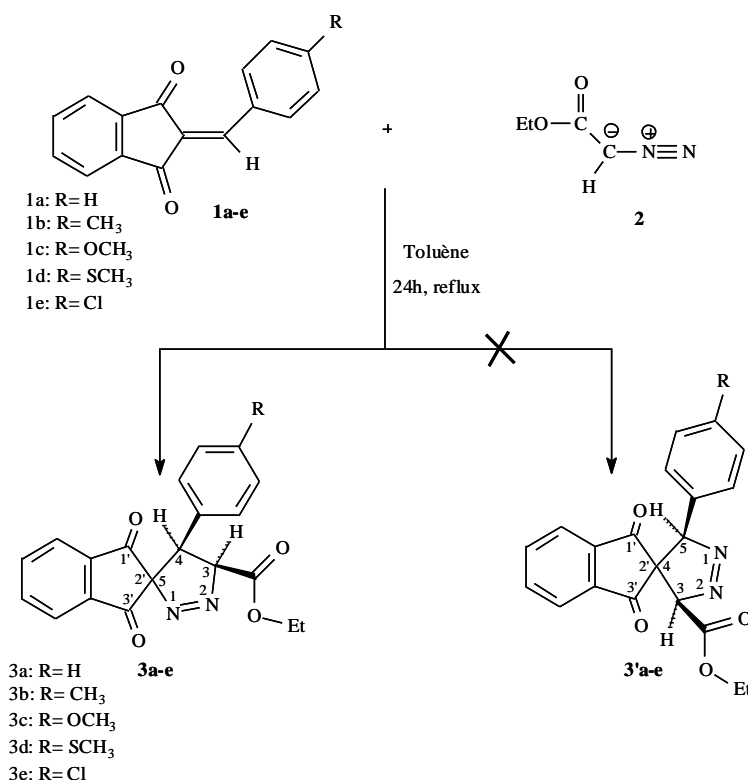


Schéma 1

Les Δ^1 -pyrazolines **3a-e** isolées, ont été soumises à l'évolution thermique dans le toluène ou l'acétate d'éthyle à reflux. Environ 36 heures après le début de la réaction, nous avons observé en milieu réactionnel un dégagement gazeux, les Δ^1 -pyrazolines **3a-e** perdent progressivement une molécule de diazote pour donner les dérivés de spirocyclopropanes de type **4a-e** [28,36-38].

Le suivi par CCM et par chromatographie liquide sur colonne de la réaction de cycloaddition, nous ont conduit aux constatations suivantes :

-les Δ^1 -pyrazolines **3a-e** obtenues au cours de la réaction de cycloaddition ne s'isomérisent pas en Δ^2 -pyrazolines.

- la transformation de Δ^1 -pyrazolines **3a-e** en spirocyclopropanes est totale au bout de 52 heures lorsque la réaction de cycloaddition est conduite à reflux dans le toluène, mais seulement 48 heures dans l'acétate d'éthyle.

- Aucun autre produit n'a été mis en évidence au cours de ces analyses..

Le tableau 1 résume l'étude du comportement des 1-pyrazolines **3a-e** dans le toluène et l'acétate d'éthyle à reflux en fonction du temps

Le mécanisme probable de formation des composés **4** est proposé au **Schéma 2**.

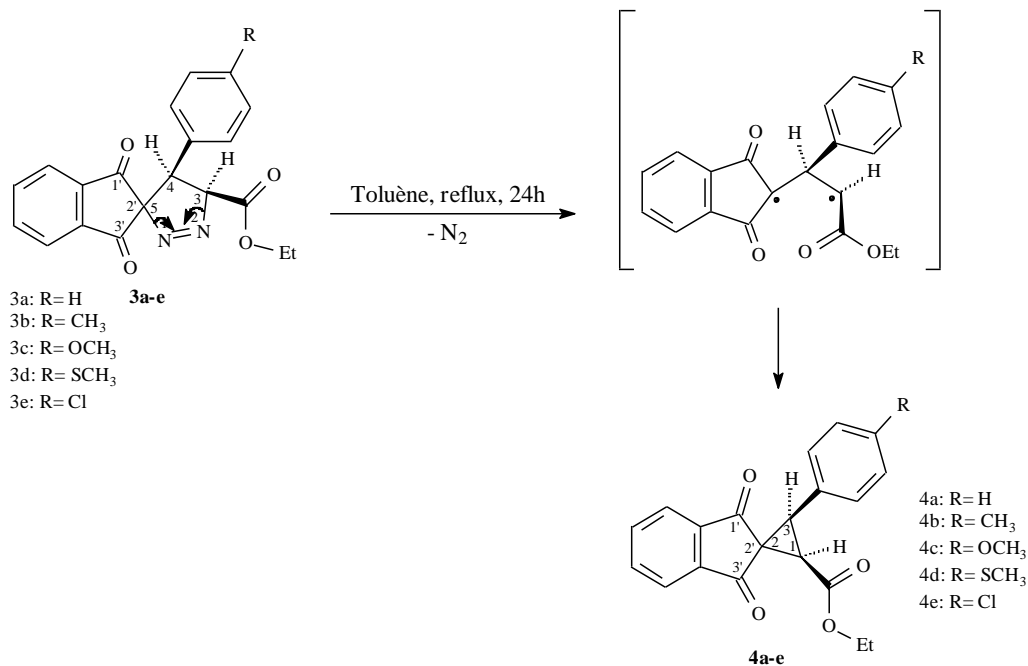


Schéma 2

Solvant	Temps des réactions	Rdt(%)**	
		Δ^1 -pyrazoline 3a-e	Spirocyclopropane 4a-e
Toluène	12h*	6%*	0%
	24h	100%	0%
	36h	80%	20%
	48h	5%	95%
	50h	0%	100%
Acétate d'éthyle	12h*	0%*	10%
	24h	80%	20%
	48h	0%	100%

Tableau 1. Etude de la réaction dans deux solvants différents (toluène et acétate d'éthyle) et à reflux en fonction du temps

* Après 12h l'étude par CCM montre qu'on a encore les composés de départ.

**les Rdt(%) ont été évalué suite à une séparation par CPL.

L'observation des spectres RMN ¹H à 300 MHz de **4a-e** permet de détecter deux doublets entre 3,92 et 4,55 ppm correspondant aux protons 1-H et 3-H, blindés par rapport à ceux observés pour les protons des Δ^1 -pyrazolines **3a-e**. Ce blindage ne peut être expliqué que par la perte d'une molécule de diazote dans les composés **3a-e** générant ainsi un intermédiaire biradicalaire qui se

cyclise ensuite en spirocyclopropanes **4a-e** avec des rendements de 45 à 65 % comme il est mentionné dans la littérature [25,34] et dans la partie expérimentale. Pour confirmer la structure des composés **4a-e**, nous avons mené une étude en RMN ^{13}C à 75 MHz. Il en ressort de différents spectres un signal entre 61,5 et 61,8 ppm relatif au carbone spirannique $\text{C}_{2':2''}$. Il résonne dans les champs forts, à des déplacements chimiques blindés par rapport au carbone $\text{C}_{2':5}$ dans les cycloadduits **3a-e**.

La détermination de la stéréochimie des spirocyclopropanes est réalisée sur la base de l'effet NOE observé sur le spectre NOESY du même composé **4b** (Figure I).

Le spectre NOESY du composé **4b** montre l'absence de corrélation entre les protons 1-H, 3-H et les protons du groupement méthylène de l'ester. Ceci nous permet d'affirmer que le groupement ester est en position *trans* par rapport aux protons 1-H et 3-H. Ce spectre permet aussi de détecter deux fortes tâches de corrélation entre les protons 1-H et 3-H, ce qui confirme que ces deux protons sont en position *cis*. Sans ambiguïté la stéréochimie des produits d'évolution est ainsi précisée.

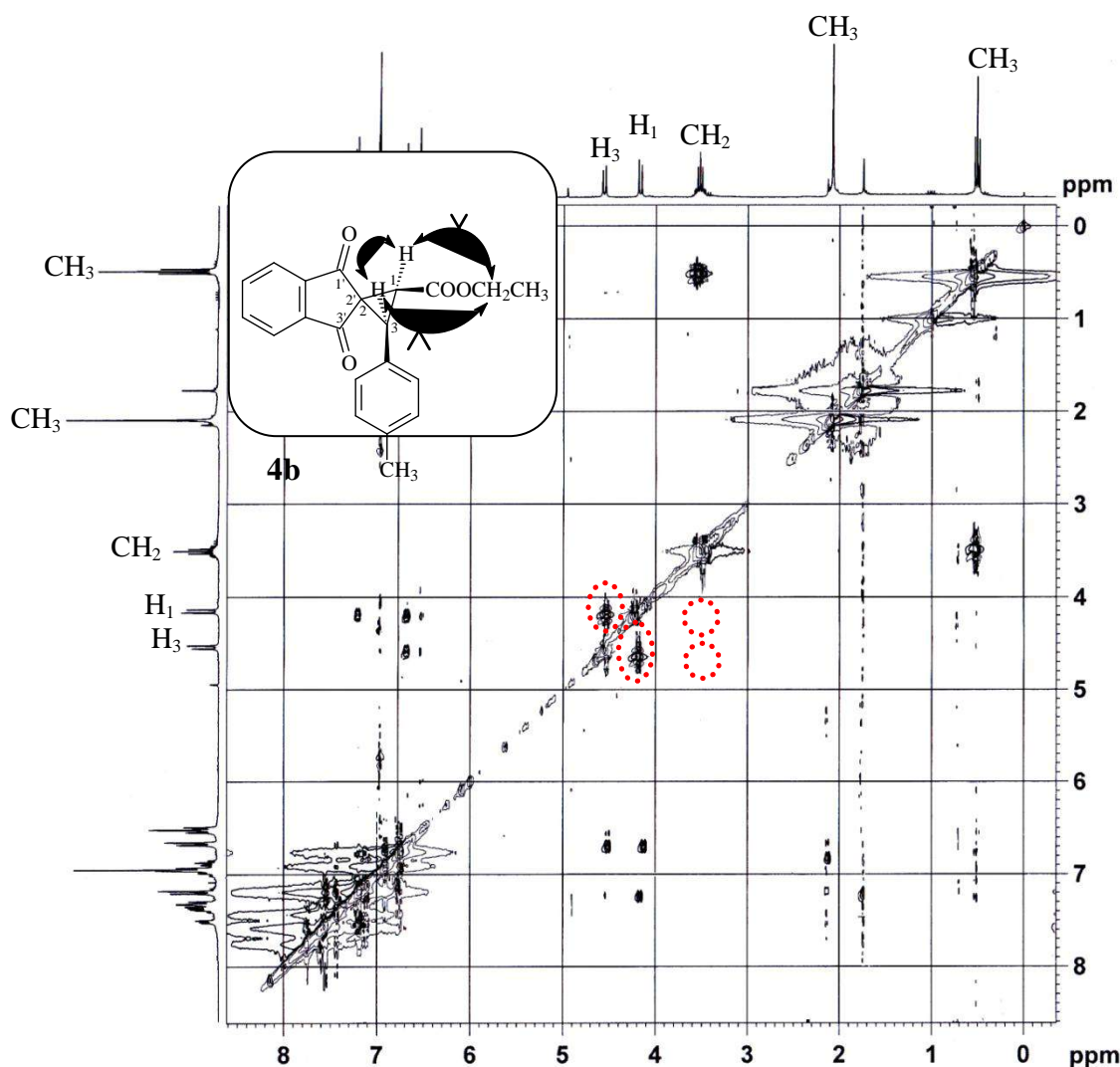
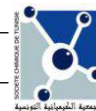


Figure I : Spectre NOESY (^1H - ^1H) du composé **4b** enregistré à 300 MHz dans CDCl_3

CONCLUSION

La réaction du diazoacétate d'éthyle (EDA) **2** avec les 2-arylidène-(2H)-indan-1,3-diones **1a-e** conduit à un seul cycloadduit de type 1',3'-dioxo-4-aryl-spiro[indandione-2',5-pyrazoline]-3-



carboxylate d'éthyle **3a-e**. Cette réaction est donc régiospécifique indépendamment de la nature électronique des substituants en position *para* portés par le groupement aryle du dipolarophile, l'atome nucléophile de carbone du diazoacétate d'éthyle **2** s'ajoute à l'atome du carbone en β du groupement carbonyle conduisant aux pyrazolines synthétisés. La régiochimie observée est conforme ainsi à d'autres études réalisées précédemment par des groupes de recherche [16,32,33].

On a isolé les Δ^1 -pyrazolines **3** et non les Δ^2 -pyrazolines.

La thermolyse des pyrazolines **3a-e** dans le toluène à reflux pendant 24 heures conduit à la perte d'une molécule d'azote et donne lieu aux composés cyclopropaniques de type **4a-e**.

PARTIE EXPERIMENTALE

Les points de fusion sont mesurés par projection sur banc Kofler préalablement étalonné.

Les spectres IR sont enregistrés en dispersion solide dans du KBr (5%) à l'aide d'un spectromètre Perkin Elmer 197.

Les spectres de RMN sont enregistrés à l'aide d'un appareil Bruker-Spectrospin AC-300, 300 MHz pour ^1H et 75,5 MHz pour ^{13}C , le solvant utilisé sauf indication contraire est CDCl_3

Les analyses élémentaires (C, H, N) sont réalisées par un appareil Leco Elemental CHN 900.

Les (*E*)-2-arylidène-(2*H*)-indan-1,3-diones **1a-e** sont obtenus par condensation aldolique des divers benzaldéhydes *para* substitués *Ar*-CHO avec l'indan-1,3-dione selon le mode opératoire décrit dans la littérature [20-23].

La CCM est menée à l'aide de plaques en gel de silice (Merck, silica gel 60 F254 0.2 mm 200×200 nm); les substances sont détectées en usant une lampe UV à 254 nm.

La chromatographie liquide utilisée pour la séparation des mélanges **3a-e** et **4a-e** :

Colonne en verre borosilicatée munie de robinet en téflon (L=200mm, Ø colonne= 10 mm) remplie de Gel de silice 60 Merck : 0,063-0,200 mm pour la chromatographie sur colonnes (70-230 mesh ASTM) éluant (cyclohexane, acétate d'éthyle : 80/20)

Procédure générale de la préparation des cycloadduits **3a-e**

Dans un erlen bicol de 100 mL, on introduit 10^{-2} moles du dipolarophile **1** et 10^{-2} moles du diazoacétate d'éthyle **2** dans 30 mL toluène anhydre. Ce mélange est chauffé à reflux et maintenu sous agitation magnétique.

Après un reflux de 24 heures (un contrôle par CCM et un contrôle par spectroscopie RMN ^1H est réalisé sur le brut réactionnel à des intervalles de temps réguliers d'une heure au cours de la réaction), on refroidit le mélange. Le toluène est éliminé à l'évaporateur rotatif, le résidu obtenu est repris par un minimum d'éthanol, les produits **3a-e** cristallisent. Les cycloadduits obtenus sont ensuite recristallisés dans l'éthanol.

On donne dans ce qui suit les analyses élémentaires et les caractéristiques physiques et spectroscopiques des produits préparés.

1',3'-dioxo-4-phényl-spiro[indandione-2',5-pyrazoline]-3-carboxylate d'éthyle **3a**

Rdt (50%); solide jaune clair; TF= 165°C (éthanol); IR (KBr, cm^{-1}): 1541 (N=N); 1710 (C=O ester), 1753, 1717 (C=O), RMN ^1H (CDCl_3): δ ppm 0,87 (3H, t, J= 7,2 Hz, CH_3); 3,79 (2H, q, J= 7,2 Hz, $\text{CH}_2\text{-O}$); 4,43 (d, J= 9,9 Hz, 3-H); 4,82 (d, J= 9,9 Hz, 4-H); 6,73-7,69 (m, $\text{H}_{\text{arom.}}$); RMN ^{13}C (CDCl_3): δ ppm 21,8 (CH_3); 52,4 (4-C); 62,6 ($\text{CH}_2\text{-O}$); 70,6 (3-C); 71,3 (2',5-C); 122,6-142,1 ($\text{C}_{\text{arom.}}$); 173,8 (C=O); 198,4 (C=O); 200,2 (C=O).

Analyse trouvée (%): $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_4$: C, 68,87; H, 4,54; N, 7,96.

Analyse calculée (%): $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_4$: C, 68,96; H, 4,63; N, 8,04.

1',3'-dioxo-4-(*p*-tolyl)-spiro[indandione-2',5-pyrazoline]-3-carboxylate d'éthyle **3b**

Rdt (55%); solide jaune; TF= 177°C (éthanol); IR (KBr, cm^{-1}): 1543 (N=N); 1711 (C=O ester), 1754, 1720 (C=O); RMN ^1H (CDCl_3): δ ppm 0,82 (3H, t, J= 7,2 Hz, CH_3); 2,42 (3H, s, CH_3); 3,84 (2H, q, J= 7,2 Hz, $\text{CH}_2\text{-O}$); 4,48 (d, J= 9,9 Hz, 3-H); 4,85 (d, J= 9,9 Hz, 4-H); 6,82-7,85 (m, $\text{H}_{\text{arom.}}$); RMN ^{13}C (CDCl_3): δ

ppm 13,9 (CH₃); 21,7 (CH₃); 52,6 (4-C); 62,7 (CH₂-O); 70,7 (3-C); 71,4 (2',5-C); 122,9-142,6 (C_{arom.}); 170,8 (C=O); 198,1 (C=O); 200,0 (C=O).

Analyse trouvée (%): C₂₁H₁₈N₂O₄: C, 69,64; H, 4,94; N, 7,66.

Analyse calculée (%): C₂₁H₁₈N₂O₄: C, 69,60; H, 5,01; N, 7,73.

1',3'-dioxo-4-(*p*-anisyl)-spiro[indandione-2',5-pyrazoline]-3-carboxylate d'éthyle 3c

Rdt (65%); solide jaune; TF= 184°C (éthanol); IR (KBr, cm⁻¹): 1543 (N=N); 1710 (C=O ester), 1755, 1711 (C=O); RMN ¹H (CDCl₃): δ ppm 1,12 (3H, t, J= 7,2 Hz, CH₃); 3,62 (3H, s, OCH₃); 3,76 (2H, q, J= 7,2 Hz, CH₂-O); 4,32 (d, J= 9,9 Hz, 3-H); 4,93 (d, J= 9,9 Hz, 4-H); 6,77-7,74 (m, H_{arom.}); RMN ¹³C (CDCl₃): δ ppm 21,6 (CH₃); 52,6 (4-C); 55,3 (OCH₃); 62,5 (CH₂-O); 70,5 (3-C); 71,5 (2',5-C); 122,8-142,5 (C_{arom.}); 171,2 (C=O); 198,3 (C=O); 199,8 (C=O).

Analyse trouvée (%): C₂₁H₁₈N₂O₅: C, 66,59; H, 4,71; N, 7,34.

Analyse calculée (%): C₂₁H₁₈N₂O₅: C, 66,66; H, 4,79; N, 7,40.

1',3'-dioxo-4-(*p*-méthylthiophényl)-spiro[indandione-2',5-pyrazoline]-3-carboxylate d'éthyle 3d

Rdt (60%); solide jaune; TF= 190°C (éthanol); IR (KBr, cm⁻¹): 1540 (N=N); 1712 (C=O ester), 1757, 1716 (C=O); RMN ¹H (CDCl₃): δ ppm 0,94 (3H, t, J= 7,2 Hz, CH₃); 2,45 (3H, s, SCH₃); 3,69 (2H, q, J= 7,2 Hz, CH₂-O); 4,35 (d, J= 9,9 Hz, 3-H); 4,95 (d, J= 9,9 Hz, 4-H); 6,79-7,77 (m, H_{arom.}); RMN ¹³C (CDCl₃): δ ppm 21,6 (CH₃); 15,7 (SCH₃); 52,5 (4-C); 62,7 (CH₂-O); 70,8 (3-C); 71,4 (2',5-C); 123,0-142,7 (C_{arom.}); 171,3 (C=O); 198,2 (C=O); 200,1 (C=O).

Analyse trouvée (%): C₂₁H₁₈N₂O₄S: C, 63,89; H, 4,67; N, 7,02.

Analyse calculée (%): C₂₁H₁₈N₂O₄S: C, 63,94; H, 4,60; N, 7,10.

1',3'-dioxo-4-(*p*-chlorophényl)-spiro[indandione-2',5-pyrazoline]-3-carboxylate d'éthyle 3e

Rdt (70%); solide blanc; TF= 198°C (éthanol); IR (KBr, cm⁻¹): 1542 (N=N); 1710 (C=O ester), 1751, 1713 (C=O); RMN ¹H (CDCl₃): δ ppm 0,93 (3H, t, J= 7,2 Hz, CH₃); 3,81 (2H, q, J= 7,2 Hz, CH₂-O); 4,45 (d, J= 9,9 Hz, 3-H); 4,85 (d, J= 9,9 Hz, 4-H); 6,81-7,80 (m, H_{arom.}); RMN ¹³C (CDCl₃): δ ppm 21,9 (CH₃); 52,5 (4-C); 62,8 (CH₂-O); 70,6 (3-C); 71,3 (2',5-C); 123,5-142,2 (C_{arom.}); 174,1 (C=O); 198,4 (C=O); 200,2 (C=O).

Analyse trouvée (%): C₂₀H₁₅ClN₂O₄: C, 62,85; H, 3,97; N, 7,24.

Analyse calculée (%): C₂₀H₁₅ClN₂O₄: C, 62,75; H, 3,95; N, 7,32.

Procédure générale de la préparation des spirocyclopropanes 4a-e

Dans un ballon bicol de 50 mL, on introduit 0,3 10⁻³ moles des cycloadduits **3** dans 5 mL de toluène anhydre, le mélange est chauffé à reflux et maintenu sous agitation magnétique pendant 24 heures.

Le contrôle de l'évolution de la réaction par CCM [éluant : hexane-acétate d'éthyle 80:20] montre l'apparition des nouveaux produits moins polaires à partir de 6h, la transformation est totale après 24h, ensuite le toluène est éliminé à l'évaporateur rotatif et le résidu est repris par un minimum d'éthanol.

1',3'-dioxo-3-phényl-spiro[indandione-2',2-cyclopropane]-3-carboxylate d'éthyle 4a

Rdt (45%); solide blanc; TF= 155°C (éthanol); IR (KBr, cm⁻¹): 1712 (C=O ester), 1751, 1719 (C=O), RMN ¹H (CDCl₃): δ ppm 0,46 (3H, t, J= 7,2 Hz, CH₃); 3,31 (2H, q, J= 7,2 Hz, CH₂-O); 3,94 (d, J= 9,9 Hz, 1-H); 4,32 (d, J= 9,9 Hz, 3-H); 6,41-7,39 (m, H_{arom.}); RMN ¹³C (CDCl₃): δ ppm 20,9 (CH₃); 45,5 (3-C); 55,5 (CH₂-O); 61,4 (1-C); 61,6 (2',2-C); 122,4-147,9 (C_{arom.}); 170,5 (C=O); 197,5 (C=O); 199,4 (C=O).

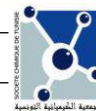
Analyse trouvée (%): C₂₀H₁₆O₄: C, 74,93; H, 5,10.

Analyse calculée (%): C₂₀H₁₆O₄: C, 74,99; H, 5,03.

1',3'-dioxo-3-(*p*-tolyl)-spiro[indandione-2',2-cyclopropane]-3-carboxylate d'éthyle 4b

Rdt (50%); solide jaune; TF= 168°C (éthanol); IR (KBr, cm⁻¹): 1709 (C=O ester), 1752, 1718 (C=O); RMN ¹H (CDCl₃): δ ppm 0,41 (3H, t, J= 7,2 Hz, CH₃); 2,02 (3H, s, CH₃); 3,44 (2H, q, J= 7,2 Hz, CH₂-O); 4,08 (d, J= 9,9 Hz, 1-H); 4,47 (d, J= 9,9 Hz, 3-H); 6,42-7,45 (m, H_{arom.}); RMN ¹³C (CDCl₃): δ ppm 13,6 (CH₃); 20,7 (CH₃); 45,8 (3-C); 55,3 (CH₂-O); 61,2 (1-C); 61,7 (2',2-C); 122,7-149,5 (C_{arom.}); 170,6 (C=O); 198,0 (C=O); 204,6 (C=O).

Analyse trouvée (%): C₂₁H₁₈O₄: C, 75,39; H, 5,35.



Analyse calculée (%): C₂₁H₁₈O₄: C, 75,43; H, 5,43.

1',3'-dioxo-3-(*p*-anisyl)-spiro[indandione-2',2-cyclopropane]-3-carboxylate d'éthyle 4c

Rdt (60%); solide jaune clair; TF= 174°C (éthanol); IR (KBr, cm⁻¹): 1711 (C=O ester), 1753, 1710 (C=O); RMN ¹H (CDCl₃): δ ppm 0,43 (3H, t, J= 7,2 Hz, CH₃); 3,29 (2H, q, J= 7,2 Hz, CH₂-O); 3,60 (3H, s, OCH₃); 3,92 (d, J= 9,9 Hz, 1-H); 4,45 (d, J= 9,9 Hz, 3-H); 6,37-7,44 (m, H_{arom.}); RMN ¹³C (CDCl₃): δ ppm 20,6 (CH₃); 45,7 (3-C); 55,4 (CH₂-O); 56,8 (OCH₃); 61,3 (1-C); 61,5 (2',2-C); 123,9-144,5 (C_{arom.}); 170,1 (C=O); 197,7 (C=O); 199,3 (C=O).

Analyse trouvée (%): C₂₁H₁₈O₅: C, 71,91; H, 5,22.

Analyse calculée (%): C₂₁H₁₈O₅: C, 71,99; H, 5,18.

1',3'-dioxo-3-(*p*-méthylthiophényl)-spiro[indandione-2',2-cyclopropane]-3-carboxylate d'éthyle 4d

Rdt (55%); solide jaune; TF= 186°C (éthanol); IR (KBr, cm⁻¹): 1712 (C=O ester), 1755, 1715 (C=O); RMN ¹H (CDCl₃): δ ppm 0,47 (3H, t, J= 7,2 Hz, CH₃); 2,34 (3H, s, SCH₃); 3,63 (2H, q, J= 7,2 Hz, CH₂-O); 3,96 (d, J= 9,9 Hz, 1-H); 4,55 (d, J= 9,9 Hz, 3-H); 6,39-7,46 (m, H_{arom.}); RMN ¹³C (CDCl₃): δ ppm 20,5 (CH₃); 15,4 (SCH₃); 45,5 (3-C); 55,3 (CH₂-O); 61,5 (1-C); 61,7 (2',2-C); 122,7-145,0 (C_{arom.}); 171,2 (C=O); 198,0 (C=O); 199,5 (C=O).

Analyse trouvée (%): C₂₁H₁₈O₄S: C, 68,76; H, 4,87.

Analyse calculée (%): C₂₁H₁₈O₄S: C, 68,83; H, 4,95.

1',3'-dioxo-3-(*p*-chlorophényl)-spiro[indandione-2',2-cyclopropane]-3-carboxylate d'éthyle 4e

Rdt (65%); solide blanc; TF= 178°C (éthanol); IR (KBr, cm⁻¹): 1710 (C=O ester), 1750, 1711 (C=O); RMN ¹H (CDCl₃): δ ppm 0,53 (3H, t, J= 7,2 Hz, CH₃); 3,40 (2H, q, J= 7,2 Hz, CH₂-O); 4,00 (d, J= 9,9 Hz, 1-H); 4,50 (d, J= 9,9 Hz, 3-H); 6,43-7,35 (m, H_{arom.}); RMN ¹³C (CDCl₃): δ ppm 20,8 (CH₃); 45,6 (3-C); 55,6 (CH₂-O); 61,2 (1-C); 61,8 (2',2-C); 123,3-146,1 (C_{arom.}); 170,8 (C=O); 197,9 (C=O); 200,0 (C=O).

Analyse trouvée (%): C₂₀H₁₅ClO₄: C, 67,65; H, 4,18.

Analyse calculée (%): C₂₀H₁₅ClO₄: C, 67,71; H, 4,26.

REFERENCES

- [1] R. Huisgen, *J. Org. Chem.*, **1968**, 33,2291.
- [2] R. Huisgen, R. Sustmann et K. Bunge, *Chem. Ber.*, **1972**, 105,1324.
- [3] T. Kametani, S. D. Chu, T. Honda, *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1*, **1988**, 1598.
- [4] a) J. M. Lagowski, "In *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*"; A. R. Katritzky, C. W. Rees, Eds.; Pergamon Press: Oxford **1984**, 5,1.
b) N. Araino, J. Miura, Y. Oda, H. Nishioka, *Chem Abstr.*, **1996**, 125, 300995.
c) C. R. Harrison, R. M. Lett, S. F. Mccann, R. Shapiro, T. M. Stevenson, *Chem Abstr.*, **1996**, 124, 202246.
d) N. I. Gusar, L. I. Gulko, N. R. Gorodetskova, B. M. Klebanov, *Chem Abstr.*, **1995**, 122, 290766.
e) P. Pankaj, K. Sushil, S. Manish, P. Hansa, *IL FARMACO*, **1995**, 50.
- [5] R. Filler, Y. Kobayashi, "Biomedical Aspect of Fluorine Chemistry", Kodansha, Tokyo, **1982**.
- [6] S. Dadiboyena, A. Nefzi, *Eur. J. Med. Chem.*, **2011**, 46, 5258.
- [7] H. M. L. Davies, T. Nagashima, J. L. Klino III, *Org. Lett.*, **2000**, 2, 823.
- [8] M. F. Neumann, M. Miesch, H. Kempf, *Tetrahedron*, **1987**, 43, 853.
- [9] M. Hamaguchi, M. Nakaishi, T. Nagai, H. Tamura, *J. Org. Chem.*, **2003**, 68, 9711.
- [10] K. B. Ali, N. Boukamcha, M. T. Martin, A. Khemiss, *Mag. Res. Chim.*, **2002**.
- [11] N. G. Kozlov, L. I. Basalaeva, *Chem. Het. Comp.*, **2006**, 42, 9, 1223.
- [12] J. Bloxham, C. P. Dell, *Tetrahedron Lett.*, **1991**, 32, 4051.
- [13] S. Boudriga, M. Askri, R. Gharbi, M. B. Rammah, K. Ciamala, *J. Chem. Res(s)*, **2003**, 204-207.
- [14] S. Boudriga, M. Askri, M. B. Rammah, K. Monnier-Jobé, *J. Chem. Res(s)*, **2003**, 208-210.
- [15] C. Roussel, K. Ciamala, J. Vebrel, J. M. Melot, J. Vebrel, C. Riche, *J. Chem. Res(s)*, **2002**, 449.
- [16] a) C. Roussel, K. Ciamala, J. Vebrel, M. Knorr, M. M. Kubicki, *Heterocycles*, **2007**, 71, 1517.
b) A. P. Molchanov, A. V. Stepanov, R. R. Kostikov, *Russ. J. Org. Chem.*, **2002**, 38,2, 264.
- [17] M. Askri, N. Jgham, M. B. Rammah, K. Ciamala, K. Monnier-Jobé, J. Vebrel, *Heterocycles*, **2007**, 71, 289.
- [18] M. Msaddek, M. Rammah, G. Schmitt, J. Vebrel, *Bull. Soc. Chem. Belg.*, **1992**, 101, 4, 323.

- [19] N. Wannassi, M. M. Rammah, S. Boudriga, M. B. Rammah, K. Monnier-Jobé, K. Ciamala, M. Knorr, M. Enescu, Y. Rousselin, M. M. Kubicki, *Heterocycles*, **2010**, *81*,12, 2749.
- [20] A. P. Molchanov, V. S. Korotkov, J. Kopf, R. R. Kostikov, *Russ. J. Org. Chem.*, **2005**, *41*, 1036.
- [21] L. Geita, G. Vanags, *J. Gen. Chem. USSR.*, **1956**, *26*, 3149.
- [22] M. Petrova, E. Liepinsh, P. Pastors, M. Fleisher, V. Kampars, *Chem. Heterocycl. Compd.*, **2008**, *44* (7), 820.
- [23] K. Mitka, P. Kowalski, D. Pawelec, Z. Majkab, *Croat. Chem. Acta.*, **2009**, *82* (3), 613.
- [24] a) P. S. Engel, L. Shen, *Can. J. Chem.*, **1974**, *52*, 4040.
b) R. Sustmann, E. Wenning, R. Huisgen *Tetrahedron Lett.*, **1977**, *18*, 10, 877
- [25] A. P. Molchanov, V. S. Korotkov, R. R. Kostikov, *Russ. J. Org. Chem.*, **2004**, *40*, 4, 470.
- [26] Y. Lan, K. N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.*, **2010**, *132*, 17921
- [27] a) H. Abdallah R. Gree, R. Carrie, *Can. J. Chem.*, **1983**, *61*, 217.
b) A. N. Kozyrev, J. L. Alderfer, B. C. Robinson, *Tetrahedron.*, **2003**, 59.
c) N. Louhichi, A. Houas, N. Ben Hamadi, M. Msaddek, *J. Het. Chem.*, **2012**, *49*, 2, 267.
- [28] N. Wannassi, H. Jelizi, M. B. Rammah, K. Ciamala, M. Knorr, K. Monnier-Jobé, Y. Rousselin, M. Kubicki, C. Strohmman, *Heterocycles*, **2012**, *85*, 4, 835.
- [29] Sustmann, R.; Huisgen, R.; Huber, H., *Chem Ber.*, **1967**, *100*, 1802
- [30] Taniguchi, H.; Ikeda, T.; Yoshida, Y.; Imoto, E., *Bull Chem Soc Jpn.*, **1977**, *50*, 2694
- [31] E. Mernyák, E. Kozma, A. Hetényi, L. Márk, G. Schneider, J. Wölfling, *Steroids*, **2009**, *74*, 520.
- [32] R. Prasanna, S. Purushothaman, R. Raghunathan, *Tetrahedron Letters*, **2010**, *51*, 4538.
- [33] K. M. Dawood, *Tetrahedron*, **2005**, *61*, 5229.
- [34] R. Fihri, K. Ciamala, J. Vebrel, N. Rodier, *Bull. Soc. Chim. Belg.*, **1995**, *104*, 55.
- [35] S. Dadiboyena, A. T. Hamme, *Tetrahedron Lett.*, **2011**, *52*, 2536.
- [36] S. A. Molchanov, A. V. Stepanov, R. R. Kostikov, *Russ. J. Org. Chem.*, **2000**, *36*, 899
- [37] G. Maas, in *Methods of Organic Chemistry*, De Meijere. Georg Thieme Ed. **1997**, *17a*, 405.
- [38] R. J. Buschby, *Methoden der Organisch Chemie* (Houben-Weyl), A. de Meijere, Ed. Stuttgart: Georg Thieme 4th Ed., **1997**, *E17b*, 1059.