

Received: March 12, 1987; accepted: March 29, 1987

PRELIMINARY NOTE

Synthèse de perfluoroalkyl indoles via la cycloaddition
dipolaire-1,3

JOEL FAYN, ANTOINE NEZIS et AIME CAMBON*

Laboratoire de Chimie Organique du Fluor, Université de Nice,
Parc Valrose, F-06034-Nice Cedex (France)

SUMMARY

An unusual synthesis of functionalized F-alkyl indoles using ethyl perfluoroalkynoates and C,N diphenyl nitron is described. Two isomers, 2- F-alkyl (90%) and 3- F-alkyl (10%) are obtained with short perfluoro alkyl chains (CF_3 , nC_3F_7). Regiospecificity is obtained with longer chains (C_5F_{11} , C_6F_{13} , C_7F_{15}).

RESUME

Nous décrivons une synthèse inattendue des F-alkyl indoles fonctionnalisés par réaction des perfluoroalcynoates d'éthyle et des C,N diphényl nitrones. Deux isomères, F-alkyl-2 (90%) et F-alkyl-3 (10%) sont obtenus avec les chaînes perfluoroalkylées courtes (CF_3 et nC_3F_7). La régiospécificité est atteinte avec des chaînes plus longues (C_5F_{11} , C_6F_{13} , C_7F_{15}).

La chimie des indoles continue à faire l'objet de nombreux travaux. Cet intérêt est dû à l'activité biologique de nombreux composés indoliques naturels qui a entraîné la préparation d'analogues de synthèse, dans le but d'étudier leurs propriétés thérapeutiques [1].

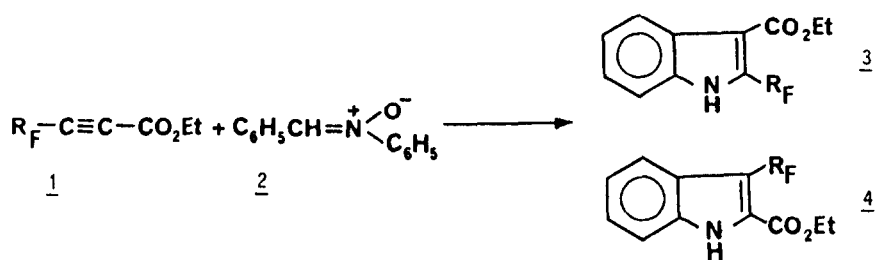
Cependant, peu de synthèses d'indoles substitués par des groupements perfluoroalkylés sur le noyau hétérocyclique sont reportées [2 à 6]. Dans ce seul cas CF_3 a été envisagé et le substrat indolique est rarement fonctionnalisé [5,6].

Dans le but de réaliser des synthèses d'hétérocycles F-alkylés à deux hétéroatomes (N et O) de la série des isoxazolidinones [7] nous nous sommes entre autre, intéressés à l'addition de nitrones sur les F-alkyl alcynoates d'éthyle.

Il est en effet connu qu'en série hydrocarbonée, la cycloaddition dipolaire-1,3 des nitrones sur les alcynes conduit aux Δ^4 -isoxazolines (dihydro-2,3 isoxazoles) ou celles-ci étant souvent peu stables, à leurs produits de réarrangements (aziridines, pyrroles, oxazolines) [8].

En utilisant comme dipolarophile des F-alkyl alcynoates d'éthyle et comme dipôle la C,N diphényl nitronne, nous avons abouti à des indoles (schéma 1). Ceux-ci se forment au cours du passage du mélange réactionnel brut sur une colonne de silice. Notons qu'un résultat analogue est reporté [3] dans le cas où l'hexafluorobutyne était le dipolarophile, mais à notre connaissance aucune réaction de ce type est signalée en série hydrocarbonée.

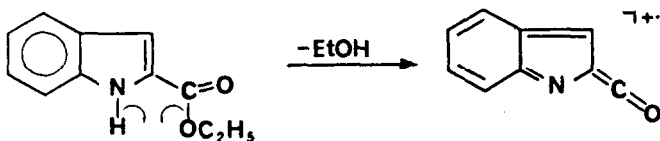
L'avantage de notre méthode est de conduire à des produits fonctionnalisés en une étape à partir de produits facilement accessibles.



SCHEMA I

Les produits 3 et 4 sont obtenus dans des proportions de 9/1 pour $\text{R}_F = \text{CF}_3$, C_3F_7 , 4 n'a pas été décelé pour $\text{R}_F = \text{C}_5\text{F}_{11}$, C_6F_{13} , C_7F_{15} .

Les isomères 3 et 4 n'ont pas été séparés et ont été mis en évidence par GC/MS, l'isomère 4 présentant un M-46⁺ très intense correspondant à la perte caractéristique de C₂H₅OH [9] (schéma II).



SCHEMA II

Les spectres RMN¹H et ¹⁹F ont été réalisés, les isomères 3 et 4 se distinguent par une différence du déplacement chimique des CF₂ en α du cycle.

Produits	R _F	Rdt%	Formule Moléculaire	m.p. (°C) (hexane)	S.M.
3 a 4 a	CF ₃	32%	C ₁₂ H ₁₀ F ₃ NO ₂	118-22°C	257; 229; 212; 184; 257; 212; 211; 164
3 b 4 b	nC ₃ F ₇	35%	C ₁₄ H ₁₀ F ₇ NO ₂	102-06°C	357; 212; 170; 165; 357; 311; 192;
3 c	nC ₅ F ₁₁	35%	C ₁₆ H ₁₀ F ₁₁ NO ₂	113°C	457; 412; 170; 165;
3 d	nC ₆ F ₁₃	31%	C ₁₇ H ₁₀ F ₁₃ NO ₂	114°C	507; 462; 170; 165;
3 e	nC ₇ F ₁₅	37%	C ₁₈ H ₁₀ F ₁₅ NO ₂	112°C	557; 512; 190; 170;

PARTIE EXPERIMENTALE

A une solution F-alkyl alcynoate d'éthyle [10] ($2 \cdot 10^{-3}$ mole) dans 10ml de dichlorométhane portée à 40°C est ajoutée une solution de diphényl nitroène ($2 \cdot 10^{-3}$ mole) dans 10ml de dichlorométhane. Après addition, on laisse au reflux du solvant pendant 48h.

Après évaporation du solvant, le résidu est passé sur colonne de gel de silice (éluant CHCl_3). On recueille du benzaldéhyde et l'indole. Ce dernier est recristallisé dans l'hexane.

La Chromatographie en phase vapeur montre que l'indole était absent avant le passage sur la colonne de gel de silice.

- 1 a) R.J.SUNDBERG, 'The Chemistry of Indoles', Academic Press, New York (1970);
- b) 'The Chemistry of Heterocyclic Compounds', Ed.W.J.HOULIHAN, Vol.25, Wiley-Interscience, New York (1972).
- 2 Y.KOBAYASHI, I.KUMADAKI, Y.HIROSE, Y.HANZAWA, J.Org.Chem., 39(1974) 1836.
- 3 Y.KOBASHI et I.KUMADAKI, Heterocycles, 8(1977) 387.
- 4 A.V.FOKIN, N.D.CHKANIKOV, V.L.VERSHININ, A.F.KOLOMIETS, M.V.GALAKHOV, Izv.Akad.Nauk.SSSR Ser.Khim., 6(1985) 1364; C.A., 104, 19649.
- 5 D.P. DEL'TSOVA, N.P.GAMBARYAN, I.L.KNUNYANTS, Dokl.Akad.Nauk.SSSR, 206(1972) 620; C.A., 78, 15959.
- 6 O.MIYANO, H.SHUYAMA, Y.TSUTSUMI, (Tokyo Soda Mfg Co Ltd), Jpn.Kokai Tokkyo Koho, JP 61 53 263 86 53 263 (Cl.C07 D 209/16) 17 Mar. 1986, Appl. 84/173,125, 22 Aug.1984, C.A. 105 78 834.
- 7 J.FAYN, Thèse, Nice, (1986).
- 8 J.P.FREEMAN, Chem.Rev., 83(1983) 241.
- 9 U.PANDIT, H.HOFMAN, H.HUIMAN, Tetrahedron, 20(1964) 1679.
- 10 a) Y.Z.HUANG, Y.C.SHEN, K.T.CHEN, C.C.WANG, Acta Chim.Sinica, 37(1979) 49; C.A., 91, 19853.
- b) Y.Z.HUANG, Y.C.SHEN, W.DING, J.ZHENG, Tetrahedron Letters, (1981) 5283.