

Alkylation par des dérivés d'indole. *N*-Éthylation de pipéridines  
par le méthyl-1 éthoxy-2 indole carboxylate-3 d'éthyle

A. Deberly, D. Abenhaim et J. Bourdais\*

Laboratoire de Chimie Hétérocyclique et Organométallique,  
Université Paris-Sud, Centre d'Orsay, 91400 (France)

Reçu le 10 avril 1975

Le méthyl-1 éthoxy-2 indole carboxylate-3 d'éthyle se comporte comme un agent alcoylant vis à vis de nucléophiles comme la pipéridine ou la méthyl-2 pipéridine. Cette réaction est très sensible aux effets stériques comme le montre les vitesses d'éthylation différentes de ces deux amines. On observe aussi - avec la pipéridine - une réaction d'amidification de la fonction ester mais le groupe éthoxy-2 est attaqué préférentiellement.

L'attaque nucléophile des amines sur le C-2 de l'éthoxy-2 indole conduit aux amino-2 indoles, d'une manière générale avec de bons rendements (1-3). Ce composé réagit ainsi comme un iminoéther. Ses deux formes tautomères, *III*- et *3H*-indolique, apparaissent d'ailleurs en RMN (4), et plus généralement pour les dérivés 3-alkylés de l'éthoxy-2 indole (3). Le méthyl-1 éthoxy-2 indole, pour lequel la forme *3H*-indolique est exclue, résiste, au contraire, à l'action des amines, ainsi que nous avons pu le vérifier (2).

Cependant, nous espérons réaliser l'amination en -2 du méthyl-1 éthoxy-2 indole carboxylate-3 d'éthyle (1), dont l'enchaînement 2,3-pyrrolique se présente comme vinyl-ogène du carbonate d'éthyle. Ce dernier, comme on le sait, donne aisément les esters carbamiques par réaction avec les amines. Par ailleurs, la substitution par les anilines secondaires du groupe éthoxy-3 de l'éthoxyméthylène-malonate d'éthyle a été décrite (5). En fait, la réaction de 1 avec les dialcylamines ne conduit pas aux aminoesters 2 attendus, mais suit une toute autre voie, comme nous le montrons à présent dans le cas de la pipéridine et de la méthyl-2 pipéridine.

L'ester 1, chauffé à 80°, sous azote, pendant plusieurs heures, avec un excès de pipéridine, conduit à deux produits oxindoliques, l'ester 3 et l'amide 4, à côté d'éthyl-1 pipéridine (5) (picrate: F = 163°) (Schéma I). Ainsi, l'attaque nucléophile de l'amine a lieu sur le radical éthyle du groupe éthoxy-2 de 1, selon un mécanisme classique d'alkylation des amines (Schéma II).

Il apparaît, en outre, que le pipéridide 4 ne provient pas de l'amidification de l'ester 3. Ce dernier, en effet, ne réagit pas avec la pipéridine, à 80°, même après 24 h. Par contre, on peut isoler quantitativement le sel formé avec

cette amine (3:  $pK'_a = 7,03$  dans eau-dioxane 50/50 (6)). Cette inertie de la fonction ester de l'anion oxindolique 9 vis à vis des réactifs nucléophiles avait déjà été observée dans le cas de l'anion d'oxindole carboxylate-3 d'éthyle (7). Par contre, une attaque de la pipéridine sur la fonction ester de 1 est très vraisemblable. Le pipéridide d'acide méthyl-1 éthoxy-2 indole carboxylique-3 (6) ainsi formé reagirait, à son tour, comme agent alkylant, en donnant l'amide 4.

Nous avons voulu vérifier ces hypothèses par l'étude cinétique de la composition du milieu réactionnel. Un mélange d'ester 1 (1 mole) et de pipéridine (5 moles) étant chauffé à 82°, on dose, au cours du temps, les

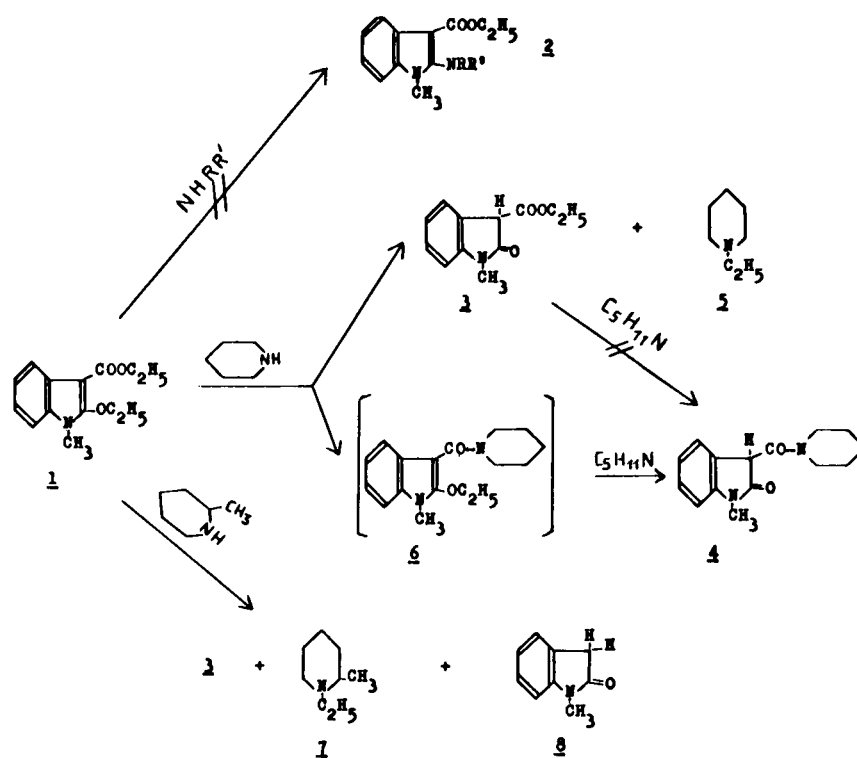
Tableau

Réaction de 1 avec la pipéridine (I) ou la méthyl-2 pipéridine (II), à 82° (1 mole de 1 + 5 moles d'amine): composition du milieu réactionnel en fonction du temps (moles % par rapport à 1 initial).

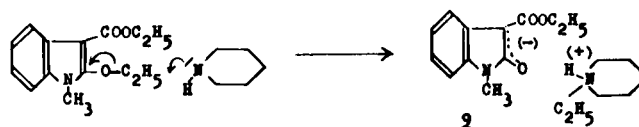
temps (h)	1	3	4	$\frac{4}{3+4}$	5	7	8
(I):	0	(a)					
	2	71,2	14	0	13		
	4	53,6	30	1,2	0,04	36	
	6	44	35,6	2	0,054	43,5	
14 h. 45 min.	13,4	58,4	6,8	0,105	73		
18 h. 45 min.	3,2	66,4	10,4	0,135	83,5		
23	2	67,6	11,2	0,142	85		
(II):	23	75	5			10,5	
	48	58	26			26	
	96	36				47	27

(a) 89% de 1 mesuré sur le mélange initial, après les traitements de séparation analytique décrits dans la partie expérimentale.

SCHEMA I



SCHEMA II



différents constituants du mélange (voir la partie expérimentale). Les résultats figurent sur le tableau. Il apparaît que la réaction d'éthylation de la pipéridine par l'ester **1** est lente (temps de demi-réaction  $\approx 7$  h.) et, par ailleurs, que le rapport **4/3** reste faible (variant au cours du temps de 5% à 16% environ), ce qui indique que l'attaque nucléophile par la pipéridine est beaucoup plus rapide sur le groupe éthoxy-2 que sur la fonction ester. Pour cette raison, nous n'avons pu caractériser l'amide intermédiaire **6**, dont la concentration reste faible, quelque soit l'avancement de la réaction. Si l'on suppose, en effet, que la réactivité de **6**, comme agent alkylant, diffère peu de celle de l'ester **1**, ce composé donnera l'amide oxindolique **4** beaucoup plus rapidement qu'il n'est lui-même formé dans le milieu.

Pour tenter de préciser l'influence des effets stériques sur cette réaction d'alkylation, et étudier, également, la régiosélectivité de l'attaque du nucléophile sur le groupe

éthoxy-2 et la fonction ester, nous avons fait réagir l'ester **1** avec la méthyl-2 pipéridine, dans les conditions de l'étude cinétique précédente. La réaction est, dans ce cas, beaucoup plus lente, ainsi que le montrent les dosages de l'éthyl-1 méthyl-2 pipéridine (**7**) formée (voir tableau). Mais les résultats obtenus ne permettent pas de conclure si les vitesses relatives d'attaque sur le groupe éthoxy-2 et la fonction ester diffèrent, dans ce cas, de celles observées avec la pipéridine. En effet, le chauffage prolongé, rendu nécessaire par la lenteur de la réaction d'alkylation, conduit à la formation de quantités importantes de produits résineux colorés non identifiés, ainsi qu'à l'apparition d'une proportion non négligeable de méthyl-1 oxindole (**8**).

L'effet stérique responsable du ralentissement de la réaction est également mis en évidence lorsque l'on soumet l'ester **1** à l'action compétitive de la pipéridine et de la méthyl-2 pipéridine, dans le rapport 1:5:5 en moles,

à 90°, pendant 20 h. Les rendements en éthyl-1 pipéridine et en éthyl-1 méthyl-2 pipéridine, évalués par CPG, sont alors respectivement de 71% et 11% par rapport à **1**.

On peut donc considérer les esters alcoxy-2 indole carboxyliques-3 1-substitués comme de nouveaux agents d'alkylation. Il est intéressant de rapprocher ceux-ci d'autres dérivés hétérocycliques réagissant de même, tels que les sels de dialcoxy-2,4 pyrylium (**8**). Un tel mécanisme mérite également une comparaison avec celui proposé pour les réactions d'alkylation par des sels d'énamionium conjugué avec une fonction ester (**9,10**).

#### PARTIE EXPERIMENTALE

Les points de fusion, mesurés au banc chauffant de Kofler, ne sont pas corrigés. Les spectres de RMN ont été enregistrés sur un appareil Jeol C 60 H, à partir de solutions à 10% dans le deutériochloroforme: déplacements chimiques ( $\delta$ ) en ppm par rapport au TMS pris comme référence interne.

Les analyses et séparations ont été faites: 1) pour la chromatographie en phase gazeuse, sur un appareil Varian du type Aerograph 1700, équipé d'une colonne à 10% de SE 30 sur chromosorb W 60-80 de 1,50 m de longueur et de 6,4 mm de diamètre, en utilisant l'hydrogène comme gaz vecteur. 2) pour la chromatographie en phase liquide, sur colonne de gel de silice 70-230 mesh, en éluant par le chloroforme.

#### Etude cinétique.

Les réactions ont été effectuées à 82°, en tubes scellés sous azote, contenant chacun un mélange de 2,5 mmoles de **1** et de 12,5 mmoles d'amine. Les temps de réaction ont varié de 2 à 23 heures pour la pipéridine, et de 23 à 96 heures pour la méthyl-2 pipéridine. Dans chaque cas, tous les constituants des mélanges, à l'exception des pipéridine et méthyl-2 pipéridine, en grand excès, ont été dosés. Les amines *N*-éthylées (**5**) et (**7**) ont été dosées directement par CPG (température de la colonne = 100° pour **5**, 75° pour **7** - étalon interne-butyl-1 pipéridine). Après extraction des amines par HCl 1 *N*, en présence de chloroforme, les composés indoliques ont été séparés par chromatographie sur colonne de silice, et dosés pondéralement après vérification de leur pureté.

Dans le cas de la réaction de **1** avec la pipéridine, nous avons cherché la présence éventuelle, aussi bien dans la fraction indolique qu'aminée, de l'aminoester (**2**: NRR' = pipéridino), dont nous décrivons, par ailleurs, la synthèse. Le résultat fut négatif.

#### Méthyl-1 oxindole carboxylate-3 d'éthyle (**3**).

La méthode décrite pour l'ester non méthylé (**11**) a été modifiée. A 4,8 g (0,2 mole) d'hydrure de sodium dans 50 ml de diméthylformamide on ajoute, en atmosphère d'azote, sous agitation, 29,4 g (0,2 mole) de méthyl-1 oxindole dissous dans 70 ml de diméthylformamide. Lorsque la sodation est achevée, on ajoute 25 ml (0,2 mole) de carbonate d'éthyle, et chauffe le mélange à 60°, pendant une heure. En diluant par l'eau et neutralisant par l'acide acétique, on obtient 36,5 g (83%) de **3** (F = 104-105°). La recristallisation dans le benzène donne **3** suffisamment pur (F = 106°) pour la préparation de **1** (**3** très pur - F = 131° - ne peut être obtenu qu'après chromatographie

sur colonne de gel de silice); RMN: 1,15 (t. 3H, C-CH<sub>3</sub>), 3,32 (s. 3H, N-CH<sub>3</sub>), 4,22 (q. 2H, O-CH<sub>2</sub>-), 4,47 (s. 1H, H<sub>3</sub>).

#### Méthyl-1 éthoxy-2 indole carboxylate-3 d'éthyle (**1**).

Ce composé a été préparé selon la méthode décrite pour l'éthoxy-2 indole (**4**), et purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (Rdt. 71%): F = 48°; RMN: 1,42 (2 t. 6H, C-CH<sub>3</sub>), 3,55 (s. 3H, N-CH<sub>3</sub>), 4,32 et 4,45 (2 q. 4H, O-CH<sub>2</sub>-).

*Anal.* Calc. pour C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>3</sub>: C, 67,99; H, 6,93; N, 5,66. Trouvé: C, 67,90; H, 6,89; N, 5,57.

#### Méthyl-1 pipéridino-2 indole carboxylate-3 d'éthyle (**2**: NRR' = pipéridino).

Ce composé a été préparé, en trois étapes, à partir de l'éthoxy-2 indole (**4**).

#### Pipéridino-2 indole.

Selon la méthode de Hino (**1**), on chauffe à ébullition, pendant 3 heures, un mélange d'éthoxy-2 indole (1 mole) et de pipéridine (5 moles) (atmosphère d'azote). On purifie le chlorhydrate de pipéridino-2 indole (Rdt. 75%), F = 258-260° (déc.) (méthanol-acétone).

#### Pipéridino-2 indole carboxylate-3 d'éthyle.

On traite 19 g (0,08 mole) du chlorhydrate précédent par le carbonate de potassium, extrait la base par le chloroforme et ajoute à la solution chloroformique 15 ml de pyridine. Au mélange refroidi et agité on ajoute lentement 9,76 g (0,09 mole) de chlorocarbonate d'éthyle, et abandonne à la température ordinaire pendant 10-15 heures. Après évaporation des solvants, sous vide, lavage par l'eau, on obtient 17 g de produit (F = 180°), que l'on recristallise dans l'éthanol (Rdt. 66%), F = 188°.

*Anal.* Calc. pour C<sub>16</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: C, 70,56; H, 7,40; N, 10,29. Trouvé: C, 70,45; H, 7,30; N, 10,12.

Pour préparer **2**, on sode 24,5 g (0,09 mole) de pipéridino-2 indole carboxylate-3 d'éthyle par 2,4 g (0,1 mole) d'hydrure de sodium dans le diméthylformamide. On ajoute ensuite lentement, en refroidissant et en agitant, 21,3 g (0,15 mole) d'iode de méthyle, et laisse s'achever la réaction pendant 15 heures, à température ordinaire. Après avoir évaporé le solvant, sous vide, on extrait le résidu par l'eau puis par l'éther de pétrole à l'ébullition. Par évaporation de l'extrait étheré, on obtient le produit brut (67%), F = 72-74°, que l'on recristallise dans l'éther de pétrole (Rdt. 63%), F = 80°; RMN: 1,45 (t. 3H, C-CH<sub>3</sub>), 1,70 et 3,25 (2.m., 10H, pipéridinyle), 3,62 (s. 3H, N-CH<sub>3</sub>), 4,40 (q. 2H, O-CH<sub>2</sub>-).

*Anal.* Calc. pour C<sub>17</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: C, 71,30; H, 7,74; N, 9,78. Trouvé: C, 71,18; H, 7,68; N, 9,67.

#### Remerciements.

Nous remercions Monsieur Dorme pour les microanalyses effectuées dans son laboratoire, ainsi que Mademoiselle Battu pour l'enregistrement des spectres de RMN.

#### BIBLIOGRAPHIE

- (1) T. Hino, M. Nakagawa et S. Akaboshi, *Chem. Commun.*, 656 (1967).
- (2) A. Deberly et J. Bourdais, *Tetrahedron Letters*, 3049 (1971).
- (3) A. Deberly, Thèse de Dr. 3ème cycle, Orsay (1969).

- (4) J. Harley-Mason et T. J. Leeney, *Proc. Chem. Soc.*, 368 (1964).
- (5) D. G. Markees et L. S. Schwab, *Helv. Chim. Acta*, **55**, 1319 (1972).
- (6) C. Gref, B. Sabourault et J. Bourdais, *Tetrahedron Letters*, 1957 (1972).
- (7) J. Bourdais et C. Mahieu, *C. R. Acad. Sci.*, **264**, série C, 1075 (1967); C. Mahieu, Thèse de Dr. 3<sup>ème</sup> cycle, Orsay (1967).
- (8) S. Sib, J. Carretto et M. Simalty, *Tetrahedron Letters*, 217 (1972); S. Sib et M. Simalty, *ibid.*, 3661 (1973).
- (9) E. Winterfeldt, *Chem. Ber.*, **97**, 1952 (1964).
- (10) C. Bied-Charreton et A. Gaudemer, *C. R. Acad. Sci.*, **272**, série C, 1241 (1971).
- (11) R. G. Glushkov, V. A. Volokova et O. Yu Magidson, *Khim. Farm. Zh.*, **1** (9), 25 (1967); *Chem. Abstr.*, **68**, 105143f (1968).

#### English Summary.

Ethyl 1-methyl 2-ethoxy 3-indole carboxylate behaves as an alkylating reagent with nucleophiles such as piperidine and 2-methylpiperidine. The reaction is very sensitive to steric effects, as demonstrated by the difference in rates of ethylation of these two amines. Amidification of the ester function is also observed with piperidine, but the 2-ethoxy group is attacked predominantly.