

Yves Bazile, Paul de Cointet et Charles Pigerol

C.R.E.P., Centre de Recherche du Groupe Labaz, Route de Gap, 04200 Sisteron, France

Reçu le 5 Juillet 1977

On synthétise les dérivés *O*-substitués du (dihydroxy-3',4' phényl)-2 indole au départ d'acétovanillone par différentes méthodes qui mettent en évidence l'intérêt du groupe protecteur benzènesulfonylé et méthylsulfonylé. En effet la protection de l'hydroxyle de l'acétovanillone par de tels groupements facilite la cyclisation de Fischer et, plus particulièrement, celle de Bischler. De plus, elle autorise les réactions de *O*-déméthylation et de *O*-alkylation sélectives. Enfin elle permet de régénérer aisément le groupe hydroxy greffé en position -4' sur les (alkyloxy-3' phényl)-2 indoles.

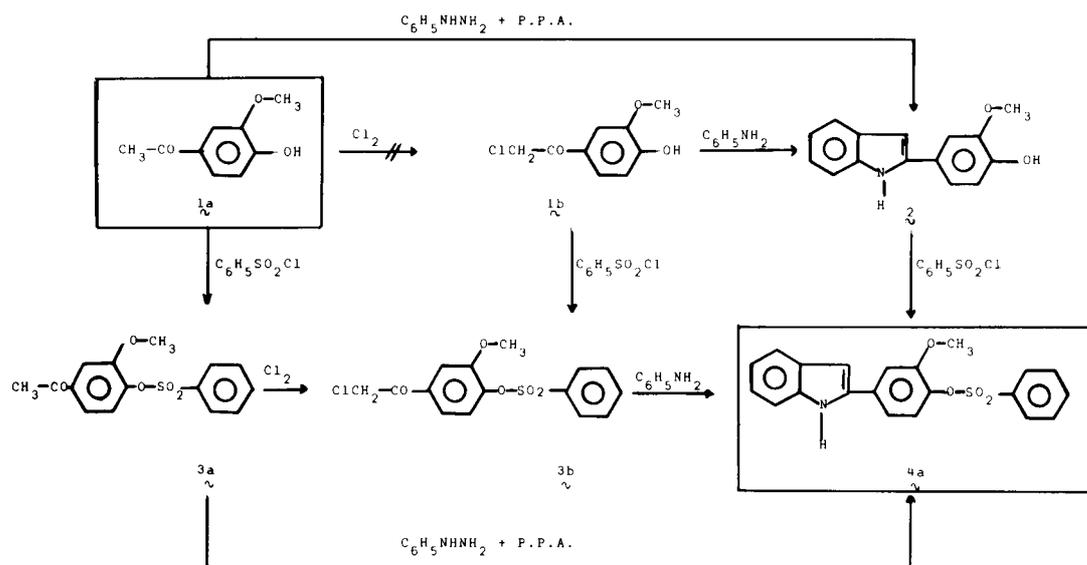
J. Heterocyclic Chem., 15, 859 (1978)

Au cours de nos recherches sur les stabilisants thermiques du chlorure de polyvinyle nous nous sommes intéressés aux dérivés de structure indolique (1). En effet les propriétés stabilisantes du phényl-2 indole sont connues depuis de nombreuses années (2,3). Elles sont vraisemblablement modifiées par l'introduction de groupements greffés sur le phényl-2 indole. Dans cette optique, l'un des objectifs que nous nous étions fixés était l'obtention des dérivés *O*-substitués du (dihydroxy-3',4' phényl)-2 indole tels que la substitution affecte soit l'hydroxyle en position -3', soit les deux groupes hydroxylés. Dans ce dernier cas la nature des substituants peut être identique ou différente. En outre, nous avons orienté notre recherche vers des modes de synthèse transposables industriellement.

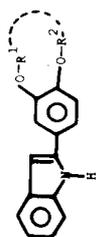
Parmi les alkyloxyacétophénonés disponibles en quantité industrielle et de pureté satisfaisante, notre choix s'est porté sur l'acétovanillone (1a) qui est susceptible d'être directement cyclisée par la méthode de Fischer (4a) en dérivé phényl-2 indolique comportant les groupes

méthoxy et hydroxy en positions souhaitées. De plus, au départ d' ω -chloroacétovanillone, on peut espérer synthétiser ce même dérivé indolique par cyclisation de Bischler (4b). De fait, la cyclisation de l'acétovanillone conduit au (méthoxy-3' hydroxy-4' phényl)-2 indole (2) avec un rendement de 50% par action de la phénylhydrazine en présence d'acide polyphosphorique (PPA). En revanche, il n'a pas été possible de chlorer sélectivement le groupe méthyle de l'acétovanillone par les méthodes usuelles. Nous avons donc préparé l' ω -chloroacétovanillone (1b) nécessaire à la cyclisation de Bischler par la méthode de Levy (5). Mais à la différence de la cyclisation de Fischer, celle de Bischler s'effectue avec un rendement très faible (schéma 1). Afin de surmonter ces deux difficultés nous avons envisagé de protéger la fonction phénol de l'acétovanillone (1a).

De façon générale la protection des phénols par un groupe sulfonylé autorise les réactions en milieu acide fort (6). La stabilité thermique d'un tel groupe est par ailleurs connue (7). Enfin son caractère électro attracteur



Tableau



No.	-X (a)	-R ¹	-R ²	Solvant (b)	F°	Rdt %	Formule	Analyses: C	H	N	S	Calculé Trouvé
2		-CH ₃	-H	T	164	51 (c)	C ₁₅ H ₁₃ NO ₂	75,30 75,66	5,48 5,43	5,85 5,95		
4a	-Cl	-CH ₃	-SO ₂ -C ₆ H ₅	M ou T	159	69 (d)	C ₂₁ H ₁₇ NO ₄ S	66,48 66,48	4,51 4,51	3,69 3,79	8,45 8,38	
4b	-Cl	-CH ₃	-SO ₂ -CH ₃	M	194	66 (e)	C ₁₆ H ₁₅ NO ₄ S	60,55 60,36	4,76 4,69	4,41 4,46	10,10 10,05	
5a		-H	-SO ₂ -C ₆ H ₅	DCE	158	50	C ₂₀ H ₁₅ NO ₄ S	65,74 65,83	4,13 3,96	3,83 3,96	8,77 8,77	
5b		-H	-SO ₂ -CH ₃	DCE	175	52	C ₁₅ H ₁₃ NO ₄ S	59,40 59,69	4,32 4,30	4,62 4,66	10,57 10,61	
6a	-Br	-(CH ₂) ₃ -CH ₃	-SO ₂ -C ₆ H ₅	T	118	55	C ₂₄ H ₂₃ NO ₄ S	68,38 68,09	5,49 5,29	3,32 3,38	7,60 7,65	
6b	-Br	-CH(CH ₃) ₂	-SO ₂ -C ₆ H ₅	T	129	55	C ₂₃ H ₂₁ NO ₄ S	67,79 68,01	5,19 5,11	3,43 3,37	7,86 7,85	
6c	-Cl	-CH ₂ -CH=CH ₂	-SO ₂ -C ₆ H ₅	T	119	70	C ₂₃ H ₁₉ NO ₄ S	68,13 67,98	4,72 4,59	3,45 3,59	7,90 7,78	
6d	-Br	-CH ₂ -C≡CH	-SO ₂ -C ₆ H ₅	T	125	70	C ₂₃ H ₁₇ NO ₄ S	68,47 68,23	4,24 4,04	3,47 3,38	7,94 8,05	
6e	-Cl	-CH ₂ -C ₆ H ₅	-SO ₂ -C ₆ H ₅	T	155	65	C ₂₇ H ₂₁ NO ₄ S	71,19 71,23	4,64 4,55	3,07 2,79	7,03 7,06	
7a		-(CH ₂) ₃ -CH ₃	-H	T	163	70	C ₁₈ H ₁₉ NO ₂	76,84 77,24	6,81 6,84	4,98 5,02		
7b		-CH(CH ₃) ₂	-H	T	121	70	C ₁₇ H ₁₇ NO ₂	76,38 76,43	6,41 6,21	5,24 5,24		
7c		-CH ₂ -CH=CH ₂	-H	T	157	70	C ₁₇ H ₁₅ NO ₂	76,96 76,84	5,70 5,75	5,28 5,39		
7d		-CH ₂ -C≡CH	-H	DCE + T	175	15	C ₁₇ H ₁₃ NO ₂	77,55 77,85	4,98 5,00	5,32 5,47		
7e		-CH ₂ -C ₆ H ₅	-H	T	175	50	C ₂₁ H ₁₇ NO ₂	79,98 80,02	5,43 5,47	4,44 4,15		

Tableau (de la page précédente)

No.	-X (a)	-R ¹	-R ²	Solvant (b)	F°	Rdt %	Formule	Analyses:			
								C	H	N	S
								Calculé	Trouvé		
8a	-I	-(CH ₂) ₃ -CH ₃	-C ₂ H ₅	DCE + M	138	40	C ₂₀ H ₂₃ NO ₂	77,64	7,49	4,53	
								77,43	7,40	4,58	
8b	-I	-CH(CH ₃) ₂	-C ₂ H ₅	DCE + M	169	35	C ₁₉ H ₂₁ NO ₂	77,26	7,17	4,74	
								77,29	7,09	4,78	
8c	-I	-CH ₂ -CH=CH ₂	-C ₂ H ₅	DCE + M	167	40	C ₁₉ H ₁₉ NO ₂	77,79	6,53	4,77	
								78,16	6,88	4,81	
8d	-I	-CH ₂ -C ₆ H ₅	-C ₂ H ₅	DCE + M	149	30	C ₂₃ H ₂₁ NO ₂	80,44	6,16	4,08	
								80,75	6,17	3,91	
8e	-I	-CH ₃	-C ₂ H ₅	T	177	60	C ₁₇ H ₁₇ NO ₂	76,38	6,41	5,24	
								76,01	6,36	5,38	
8f	-Br	-CH ₃	-(CH ₂) ₂ -CH ₃	E puis A	138	32	C ₁₈ H ₁₉ NO ₂	76,84	6,81	4,98	
								76,45	6,72	4,97	
8g	-Br	-CH ₃	-(CH ₂) ₃ -CH ₃	E	140	44	C ₁₉ H ₂₁ NO ₂	77,26	7,17	4,74	
								77,66	7,12	4,92	
8h	-Br	-CH ₃	-CH(CH ₃) ₂	E puis A	139	32	C ₁₈ H ₁₉ NO ₂	76,84	6,81	4,98	
								76,72	6,77	5,26	
8i	-Cl	-CH ₃	-CH ₂ -C ₆ H ₅	T	157	60	C ₂₂ H ₁₉ NO ₂	80,22	5,81	4,25	
								80,53	5,94	4,21	
8j	-I	-C ₂ H ₅	-C ₂ H ₅	T puis E	163	36	C ₁₈ H ₁₉ NO ₂	76,84	6,81	4,98	
								77,07	6,72	4,82	
8k	-I	-CH ₂ -		M	191	20	C ₁₅ H ₁₁ NO ₂	75,93	4,67	5,90	
								76,03	4,69	5,98	
8l	-Br	-CH ₂ -CH ₂ -		M	190	30	C ₁₆ H ₁₃ NO ₂	76,47	5,22	5,57	
								76,32	5,23	5,58	
9		-H	-H	M	236 (f)	74	C ₁₄ H ₁₁ NO ₂	75,85	5,97	5,53	
								75,50	5,92	5,42	

(a) Nature de l'atome d'halogène des réactifs utilisés dans les réactions de O-substitution. (b) Solvant de recristallisation: T, Toluène; M, Méthanol; DCE, Dichloro-1,2 éthane; E, Ethanol; A, Acétone. (c) Rendement en composé 2 obtenu au départ d'acétovanillone par cyclisation de Fischer. (d) Rendement en composé 4a obtenu au départ du dérivé 2 (e) Rendement global obtenu au départ d'acétovanillone par cyclisation de Fischer. (f) Litt. F = 229° (9).

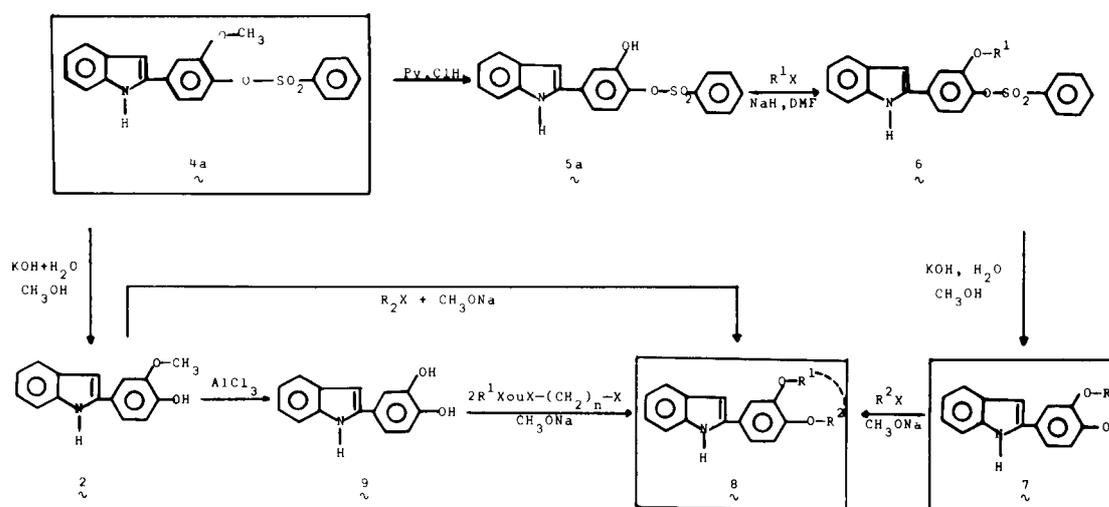


Schéma 2

ne peut que favoriser une chloration sélective de l'acétovanillone (**1a**). Nous avons donc synthétisé l'acétovanillone *O*-benzènesulfonylée (**3a**). Celle-ci est chlorée sélectivement sur le groupe méthyle. L' ω -chloroacétone **3b** ainsi obtenue est alors aisément cyclisée selon la méthode de Bischler en (méthoxy-3' benzènesulfonyloxy-4' phényl)-2 indole (**4a**) avec un bon rendement (schéma 1). En outre le dérivé indolique **4a** est également préparé avec un rendement élevé par cyclisation de Fischer au départ de l'acétovanillone protégée **3a**. Notons que la protection de la fonction phénol du composé indolique **2** à l'aide du groupe benzènesulfonyle permet aussi d'accéder à ce même dérivé **4a** (schéma 1).

Enfin, pour ces deux modes de cyclisation nous avons vérifié que le groupe protecteur benzènesulfonyle peut être remplacé par un groupement méthylsulfonyle.

Dans ces conditions la présence du groupe protecteur sulfonylé dans le composé **4a** permet de synthétiser (**8**) l'(hydroxy-3' benzènesulfonyloxy-4' phényl)-2 indole (**5a**) par *O*-déméthylation sélective sous l'action du chlorhydrate de pyridine (Py, HCl). Celui-ci est aisément *O*-substitué au sein du *N,N*-diméthylformamide (DMF) en composés indoliques de structure **6** à partir desquels on accède aux dérivés mono *O*-substitués **7** recherchés. Au départ de ceux-ci, on synthétise enfin les composés **8** pour lesquels la nature des groupes -OR¹ et -OR² est différente. Notons que les (méthoxy-3' alkoxy-4' phényl)-2 indoles, qui possèdent également cette caractéristique, sont directement préparés par *O*-alkylation du (méthoxy-3' hydroxy-4' phényl)-2 indole (**2**). Le composé **2** peut aussi être *O*-déméthylé en (dihydroxy-3',4' phényl)-2 indole (**9**) qui conduit aux dérivés phényl-2 indoliques **8** substitués en position -3' et -4' soit par deux groupes alkoxy

identiques, soit par un groupement méthylène ou éthylène-dioxy (schéma 2).

A la lumière de ces résultats on constate que la mise en oeuvre de l'acétovanillone est particulièrement pratique pour accéder aux dérivés *O*-substitués du (dihydroxy-3',4' phényl)-2 indole. En outre, un groupe protecteur aryl ou alkylsulfonylé est tout à fait adapté au mode de synthèse de ces composés indoliques car en premier lieu son caractère électroattracteur joint à sa stabilité en milieu acide favorise la chloration sélective de l'acétovanillone et facilite la cyclisation de Fischer ainsi que celle de Bischler.

En second lieu, sa double stabilité en milieu acide et en milieu basique aprotique autorise les réactions sélectives de *O*-déméthylation et de *O*-substitution. Enfin son instabilité en milieu basique hydroalcoolique permet de régénérer aisément la fonction hydroxylée greffée en position -4' sur les (alkoxy-3' phényl)-2 indoles.

PARTIE EXPERIMENTALE

Méthoxy-3 benzènesulfonyloxy-4 acétophénone (**3a**).

Dans une solution de 49,8 g d'acétovanillone dans 150 ml de dichloro-1,2 éthane, on introduit 30 ml de pyridine puis 58,3 g de chlorure de benzènesulfonyle. On chauffe à reflux pendant 3 heures. Le milieu est ensuite versé dans 200 ml d'eau et extrait à l'éther. La phase organique est lavée à l'eau, séchée et concentrée sous pression réduite, F = 89° (toluène), Rdt. 73%.

Anal. Calculé pour C₁₅H₁₄O₅S: C, 58,81; H, 4,61; S, 10,46. Trouvé: C, 58,58; H, 4,80; S, 10,47.

ω -Chloro méthoxy-3 benzènesulfonyloxy-4 acétophénone (**3b**).

Synthèse au départ d' ω -chloroacétovanillone.

La condensation du chlorure de benzènesulfonyle est effectuée selon le mode opératoire décrit pour préparer le dérivé **3a**, F = 80° (méthanol), Rdt. 61%.

Anal. Calculé pour $C_{15}H_{13}ClO_5S$: Cl, 10,40; S, 9,40. Trouvé: Cl, 10,10; S, 9,06.

Synthèse au départ du dérivé **3a**

On porte à reflux une solution de 22,9 g de composé **3a** dans 100 ml de méthanol puis on ajoute sur une durée de 1 heure 5,9 g de chlore en maintenant le reflux. Après refroidissement, le précipité obtenu est filtré et lavé au méthanol avant d'être introduit dans 70 ml d'une solution aqueuse d'acide sulfurique normale. On porte au reflux en distillant le méthanol formé. On refroidit alors à 40°, puis on ajoute 60 ml de toluène. La phase toluénique est lavée, séchée et refroidie à 0°. Dès la formation de cristaux on ajoute 130 ml d'heptane. Le précipité obtenu est filtré et lavé à l'heptane, $F = 80-83^\circ$, Rdt. 81%.

(Méthoxy-3' hydroxy-4' phényl)-2 indole (**2**).

Synthèse par cyclisation de Fischer.

Une solution benzénique (80 ml) de phénylhydrazine (10,8 g) et d'acétovanillone (16,6 g) est portée au reflux pendant 1 heure en présence d'anhydride acétique (1 ml) jusqu'à élimination par azéotropie de l'eau formée. Après concentration sous pression réduite, la phénylhydrazone brute ainsi obtenue est ajoutée progressivement sur une durée de 1,5 heures à 50 g d'acide polyphosphorique (4 parties d'anhydride phosphorique pour 6 parties d'acide phosphorique à 85%) dont la température est maintenue à 115°. On poursuit la réaction à cette température pendant 0,5 heure. Puis après refroidissement on verse dans l'eau; le composé **2** précipite, $F = 164^\circ$ (toluène), Rdt. 51%.

Synthèse par cyclisation de Bischler.

On chauffe à 170° 16,3 g d'aniline (0,175 mole) puis on ajoute sur une période de 15 minutes 10 g d' ω -chloroacétovanillone (0,05 mole). La réaction est poursuivie pendant 20 minutes à 180° en éliminant l'eau formée dans un séparateur de Dean-Stark. Après refroidissement le milieu est versé dans une solution aqueuse d'acide chlorhydrique normale. Le dérivé indolique est extrait à l'éther. La phase étherée est lavée à l'eau, séchée, concentrée. Le produit est purifié par chromatographie sur colonne de silice (benzène), $F = 164^\circ$, Rdt. 15%.

(Méthoxy-3' benzènesulfonyloxy-4' phényl)-2 indole (**4a**).

Synthèse au départ du composé **3a**

La cyclisation de Fischer est effectuée selon le mode opératoire décrit pour préparer le dérivé **2**, la température de réaction est de 100°, $F = 156^\circ$ (méthanol), Rdt. 71%.

Synthèse au départ du composé **3b**

La cyclisation de Bischler est effectuée selon le mode opératoire décrit pour préparer le composé **2**, le produit obtenu est purifié par recristallisation, $F = 154-156^\circ$ (toluène), Rdt. 66%.

Synthèse au départ du composé **2**

La condensation du chlorure de benzènesulfonyle est réalisée selon le mode opératoire décrit pour préparer le composé **3a**, $F = 156^\circ$ (méthanol), Rdt. 69%.

(Méthoxy-3' méthylsulfonyloxy-4' phényl)-2 indole (**4b**).

Synthèse par cyclisation de Fischer.

On prépare préalablement la méthoxy-3 méthylsulfonyloxy-4 acétophénone par la méthode habituelle ($F = 90^\circ$, Rdt. 94%). Le produit brut obtenu est directement transformé en phénylhydrazone qui est cyclisée à la température de 100°, $F = 194^\circ$ (méthanol), Rdt. 70%.

Synthèse par cyclisation de Bischler.

On prépare préalablement l' ω -chlorométhoxy-3 méthylsulfonyloxy-4 acétophénone par la méthode habituelle ($F = 104-106^\circ$, Rdt. 56%). Le produit brut obtenu est directement cyclisé à la température de 180°, $F = 194^\circ$, Rdt. 80%.

(Hydroxy-3' benzènesulfonyloxy-4' phényl)-2 indole (**5a**).

On chauffe à 210° le chlorhydrate de pyridine (23 g) jusqu'à élimination totale des traces d'eau, puis on refroidit à 180° et l'on ajoute en 10 minutes 7,6 g du composé **4a**. On maintient ensuite la température à 165° pendant 3 heures. Le milieu est versé dans l'eau, le dérivé indolique est extrait à l'éther éthylique. La phase étherée est lavée à l'eau, séchée, concentrée sous pression réduite, $F = 158^\circ$ (dichloro-1,2 éthane), Rdt. 50%.

(Hydroxy-3' méthylsulfonyloxy-4' phényl)-2 indole (**5b**).

On applique le mode opératoire précédent au départ du composé **4b**, $F = 175^\circ$ (dichloro-1,2 éthane), Rdt. 52%.

Composés **6**.

Sous atmosphère d'azote, on introduit 2,5 g (0,05 mole) d'une suspension à 50% d'hydrure de sodium dans l'huile dans une solution de 18,8 g (0,05 mole) de dérivé **5a** dans 150 ml de *N,N*-diméthylformamide à la température de 10°. Après 10 minutes, on ajoute le réactif halogéné approprié (R^1-X : 0,055 mole) et le milieu est chauffé à 50-60° pendant 3 heures, puis il est versé dans 200 ml d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique normale. Le dérivé indolique est extrait à l'éther éthylique. La phase étherée est lavée à l'eau, séchée, concentrée sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie sur colonne de silice (éluant: benzène) avant d'être recristallisé.

Composés **7**.

A une solution de 33,6 g de potasse dans 56 ml de méthanol on ajoute 5 ml d'eau et 0,1 mole de composé **6**. Puis on porte à reflux pendant 0,5 heure. Le milieu est ensuite neutralisé par une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 6 fois normale. Le dérivé indolique est extrait à l'éther éthylique. La phase étherée est lavée à l'eau, séchée, décolorée et concentrée sous pression réduite. Enfin le produit brut est recristallisé.

Notons qu'au départ des composés **4a** et **4b** on obtient de façon analogue le dérivé indolique **2** (Rdt. respectifs: 82% et 75%).

(Dihydroxy-3',4' phényl)-2 indole (**9**).

A une solution benzénique (180 ml) de composé **2** (23,9 g), on ajoute 60 g de chlorure d'aluminium puis on porte au reflux pendant 3 heures. La suspension est alors hydrolysée par 150 ml d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique normale. Le précipité est filtré puis dissous dans l'éther éthylique. La solution étherée est lavée à l'eau, séchée, décolorée et concentrée sous pression réduite, $F = 236^\circ$ (méthanol), Rdt. 74%; Litt.: $F = 229^\circ$ (9).

Composés **8**.

A une suspension de méthylate de sodium (6,75 g; 0,125 mole) dans 120 ml de *N,N*-diméthylformamide on introduit le composé indolique de structure **2**, **7** (0,125 mole) ou **9** (0,062 mole). Puis on maintient sous agitation pendant 15 minutes avant d'ajouter le réactif halogéné approprié en quantité stoechiométrique (R^1X ou R^2X ; 0,125 mole; $X-(CH_2)_n-X$: 0,062 mole). Le milieu est chauffé entre 80° et 100° pendant 3 heures puis il est versé dans l'eau. Le précipité est filtré et ensuite dissous dans l'éther éthylique. La solution étherée est lavée à l'eau, séchée, décolorée et concentrée sous pression réduite. Le produit obtenu est recristallisé. Les composés **8k** et **8l** sont préalablement purifiés par chromatographie sur colonne de silice (éluant: benzène).

Etudes analytiques.

La structure de tous les produits synthétisés a été confirmée par analyse élémentaire (10) et par des études de spectrographie ir et rmn (11).

BIBLIOGRAPHIE ET NOTES

(1) Cette étude a été effectuée pour Sapchim Fournier Cimag, Société d'Exploitation Chimique du Groupe Labaz.

(2) F. Chevassus et R. de Broutelles, "La stabilisation des Chlorures de Polyvinyle", Amphora, Paris, 1957, p. 124.

(3) T. V. Hoang, A. Michel et A. Guyot, *Europ. Polym. J.*, **12**, 357 (1976).

(4a) W. J. Houlihan, "The Chemistry of Heterocyclic Compounds", **25** (1); John Wiley and Sons Inc., New York, NY, 1972, p. 232; b. *ibid.*, p. 317.

(5) L. F. Levy et R. Robinson, *J. Chem. Soc.*, 752 (1923).

(6) F. G. Bordwell et P. J. Boutan, *J. Am. Chem. Soc.*, **79**, 717 (1957).

(7) G. Zemplén et L. Kisfaludy, *Chem. Ber.*, **93**, 1125 (1960).

(8) On prépare de façon analogue l'(hydroxy-3' méthylsulfonyloxy-4' phényl)-2 indole (**5b**) au départ du (méthoxy-3' méthylsulfonyloxy-4' phényl)-2 indole (**4b**).

(9) J. M. Bruce, *J. Chem. Soc.*, 360 (1960).

(10) Laboratoire analytique du Centre de Recherche de S. A. Labaz N. V., Bruxelles, sous la direction de Monsieur Claret.

(11) Laboratoire analytique du C.R.E.P., Sisteron, sous la direction de Monsieur Avignon.

English Summary.

O-Substituted derivatives of 2-(3,4-dihydroxyphenyl)indole have been synthesized from acetovanillone by various methods using hydroxyl protective groups such as benzene sulfonyl and methylsulfonyl. Thus these groups facilitate Fischer and Bischler indole synthesis. Moreover, selective O-demethylation and O-alkylation reactions are allowed. Finally, the already quoted protective groups may be easily removed to yield back the 2-(4-hydroxy-3-alkyloxyphenyl)indoles.