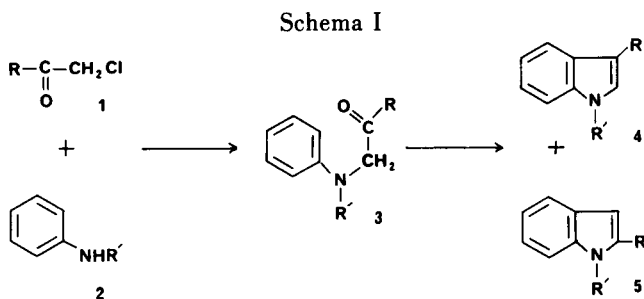


Laboratoire de chimie organique, Faculté de pharmacie
3, rue Jean-Baptiste Clément, 92290 Chatenay-Malabry France
Reçu le 22 Juin 1980

L'étude comparative de divers catalyseurs (acide chlorhydrique et acides de Lewis) dans la cyclisation des α -aminocétone selon Bischler, a montré que le chlorure d'aluminium est le plus actif. L'isomérisation des indoles β en α s'observe lorsque les réactions sont conduites à température élevée; son mécanisme paraît différent de celui invoqué par la plupart des auteurs puisqu'elle ne porte pas sur les aminocétone mais sur les indoles.

J. Heterocyclic Chem., **18**, 561 (1981).

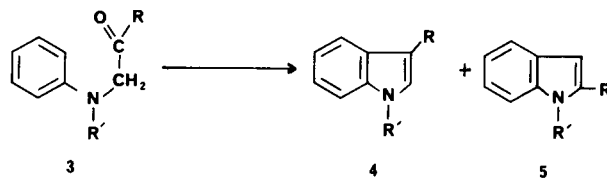
Les cyclisations indoliques selon Bischler (1 à 3) sont généralement conduites par chauffage, en présence d'un acide, d'une aminocétone **3** (ou de ses précurseurs **1** et **2**):



Les très nombreux travaux développés pour améliorer les rendements de cette réaction et pour préciser son mécanisme, utilisent généralement une acidité introduite sous forme de sel de l'amine **2** (4,5), alors que très peu d'auteurs ont recours à des acides de Lewis: chlorure de zinc (6), trifluorure de bore (7) sans que le chlorure d'aluminium ait été, à notre connaissance, essayé avec succès.

La présente étude porte précisément sur l'utilisation de composés de ce type comme catalyseurs de cyclisation des aminocétone de type **3**. Elle comporte deux aspects distincts qui sont l'intérêt pratique de ces réactifs et la

TABLEAU I



- a R = -CH₃ R' = -C₂H₅
b R = -C₆H₅ R' = -C₂H₅
c R = -CH₂C₆H₅ R' = -C₂H₅

Acide	Aminocétone 3	100°		180°	
		Indoles Formés %		Indoles Formés %	
HCl	3a	4a: 43	5a: 0	4a: 35	5a: 4
	3b	4b: 35	5b: 0	4b: 15	5b: 7
	3c	4c: 47	5c: 0	4c: 25	5c: 15
ZnCl ₂	3a	4a: 100	5a: 0	4a: 87	5a: 4
	3b	4b: 100	5b: 0	4b: 85	5b: 10
	3c	4c: 100	5c: 0	4c: 0	5c: 95
AlCl ₃	3a	4a: 100	5a: 0	4a: 82	5a: 8
	3b	4b: 100	5b: 0	4b: 72	5b: 23
	3c	4c: 100	5c: 0	4c: 0	5c: 93

discussion du mécanisme de la réaction de Bischler. Trois des composés préparés dans ce travail étaient déjà connus **4a** et **5a** (6) ainsi que **5b** (8).

1- Intérêt pratique de l'emploi des acides de Lewis.

Les aminocétones **3a** à **3c** (0,01 mole) ont été mises en contact, durant une heure, avec de l'acide chlorhydrique (0,002 mole), du chlorure de zinc (0,01 mole) ou du chlorure d'aluminium (0,01 mole); les résultats sont regroupés dans le tableau I.

Ces résultats peuvent être interprétés ainsi:

a) l'influence de la température, bien connue dans le cas des acides protoniques, se retrouve avec les acides de Lewis: quelque soit le catalyseur utilisé, l'élévation de température favorise la formation des indoles **5** (α -substitués) isomères des produits β -substitués normalement prévisibles.

b) Les deux acides de Lewis essayés sont de meilleurs catalyseurs de cyclisation que l'acide chlorhydrique. Le plus actif est d'ailleurs le chlorure d'aluminium qui réalise la cyclisation par simple contact avec les aminocétones **3**, sans qu'il soit besoin de chauffer, pour livrer les indoles **4** purs d'emblée et avec un rendement théorique.

2. Mécanisme de la réaction de Bischler, en présence d'acides de Lewis.

Le mécanisme de la réaction de Bischler a été très largement étudié en particulier pour expliquer la formation fréquente de deux indoles isomères α et β substitués. Ces études ont porté le plus souvent sur des réactions conduites en présence d'acide chlorhydrique. Elles ont généralement abouti à des explications impliquant l'isomérisation des aminocétones **3** avant cyclisation (9 à 12).

Pour étudier l'isomérisation en présence d'acides de Lewis, nous avons complété notre travail par une autre série d'expériences.

Dans un premier temps, l'étude cinétique de la réaction de **3c** avec le chlorure de zinc conduite à 180° montre une cyclisation rapide: le milieu renferme 100% d'isomère β (**4c**) après une minute de réaction. La cyclisation est suivie d'une isomérisation en composé α (**5c**), totale en trente minutes.

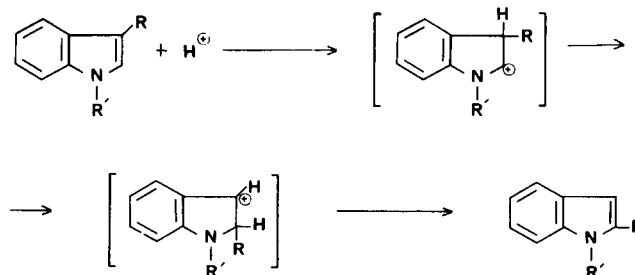
De plus, l'isomère β , chauffé à 180° en présence de chlorure de zinc anhydre, ne se transpose pas. En revanche la transposition a lieu si une trace d'eau est ajoutée au milieu réactionnel.

De même, le mélange issu de l'action du chlorure d'aluminium à froid sur l'aminocétone **3c** (renfermant exclusivement l'indole **4c**) conduit par chauffage à 180° à une isomérisation quasi totale en **5c**.

Ces derniers résultats incitent à rattacher nos observations en série indolique au cas plus général des transpositions en série aromatique non hétérocyclique où la

présence de protons est indispensable (13,14). Le mécanisme de cette transposition comporte donc une attaque d'un proton sur le carbone 3 ("attaque ipso"), suivie d'une migration du groupement et de l'expulsion du proton.

Scheme II



La facilité de la migration du groupement $R = -CH_2C_6H_5$ par rapport à $R = -C_6H_5$ et $R = -CH_3$ est en accord avec la hiérarchie observée par Kost et Coll. (15) qui ont étudié les transpositions induites par l'acide polyphosphorique en séries benzofurannique, benzothio-phénique et indolique.

En conclusion, ce travail apporte deux acquisitions principales sur la cyclisation indolique de Bischler: - en premier lieu, la supériorité très marquée du chlorure d'aluminium comme catalyseur de cyclisation; - d'autre part, une hypothèse mécanistique concernant l'isomérisation: il est clair que, dans les cas étudiés, le chlorure d'aluminium et le chlorure de zinc entraînent une isomérisation des indoles β -substitués initialement formés et que l'isomérisation ne précède pas la cyclisation. Une hypothèse de ce type avait d'ailleurs été proposée par Fischer dès 1888 (16) mais elle n'avait pas été retenue par la suite.

PARTIE EXPERIMENTALE

1-Méthodes générales et appareils utilisés.

Les spectres ir ont été enregistrés avec un spectrophotomètre Perkin Elmer 137E. Les spectres de 1H rmn (référence TMS, δ ppm) ont été enregistrés avec un spectromètre Varian T60. Les analyses pondérales élémentaires ont été effectuées avec un appareil Perkin Elmer 240 (17); les points de fusion ont été déterminés sur banc de Köffler. Les indoles isomères ont été séparés par chromatographie basse pression (5 bars) sur colonne de silice Merck 60H avec un mélange hexane 85% - acétate d'éthyle 15% comme éluant.

2-Préparation des arylaminocétones **3**.

Les arylaminocétones sont obtenues par substitution nucléophile de l'halogène des cétones chlorées correspondantes: à 0,3 mole de *N*-éthylaniline chauffée à 100° on ajoute rapidement, sous agitation, 0,1 mole de cétone chlorée. Le contact est maintenu pendant douze heures. Après refroidissement, le mélange est acidifié et extrait à l'éther. Le phase aqueuse est ensuite alcalinisée et extraite par l'éther. L'extrait étheré est distillé sous pression réduite.

Ce protocole a pour but de séparer les aminocétones d'amides obtenus par transposition selon Favorsky.

N-Ethylanilino-1 propanone-2 (**3a**).

Ce composé a été obtenu avec un rendement de 68%, E (0,9) = 111°; rmn (tétrachlorure de carbone): δ ppm 0,97 (triplet, J = 6,5 Hz), 2,03 (singulet), 3,44 (quadruplet J = 0,5 Hz), 3,83 (singulet); ir (pur): ν cm⁻¹ 1738 (C=O).

Anal. Calculé pour C₁₁H₁₅NO: C, 74,57; H, 8,47; N, 7,90. Trouvé: C, 74,43; H, 8,35; N, 8,03.

N-Ethylanilino-2 phényl-1 éthanone-1 (**3b**).

Ce composé a été obtenu avec un rendement de 52%, F (hexane) = 84°; rmn (tétrachlorure de carbone): δ ppm 1,18 (triplet J = 7 Hz), 3,40 (quadruplet J = 7 Hz), 4,68 (singulet); ir (bromure de potassium): ν cm⁻¹ 1705 (C=O).

Anal. Calculé pour C₁₆H₁₇NO: C, 80,33; H, 7,11; N, 5,85. Trouvé: C, 80,45; H, 7,05; N, 5,95.

N-Ethylanilino-1 phényl-3 propanone-2 (**3c**).

Ce composé a été obtenu avec un rendement de 71%, E (0,1) = 128°, F (hexane) = 60°; rmn (deutériorchloroforme): δ ppm 3,46 (singulet), 3,72 (singulet); ir (bromure de potassium): ν cm⁻¹ 1732 (C=O).

3- Cyclisation indolique.

3-1 En présence d'acide chlorhydrique.

A 0,008 mole d'aminocétone **3** on ajoute 0,002 mole de chlorhydrate de cette même aminocétone. Le mélange est porté à 100° ou 180° sous agitation dans un bain d'huile thermostaté. Après une heure, on ajoute 10 ml d'eau puis extrait à l'éther.

3-2 En présence d'acide de Lewis.

A 0,01 mole d'aminocétone **3** on ajoute 0,01 mole de chlorure de zinc ou de chlorure d'aluminium; le mélange est porté à 100° ou à 180° pendant une heure puis traité comme précédemment. Dans le cas de chlorure d'aluminium la cyclisation peut également être effectuée à température ambiante par simple contact: on observe alors un échauffement immédiat du milieu réactionnel avec condensation d'eau sur les parois.

4- Etude cinétique de la réaction de **3c** avec le chlorure de zinc à 180°.

A 0,01 mole de **3c**, on ajoute 0,01 mole de chlorure de zinc le mélange est alors placé dans un bain d'huile thermostaté à 180° et après une minute de réaction, puis toutes les cinq minutes, on effectue un prélèvement qui est ensuite analysé par rmn.

Ethyl-1 méthyl-3 indole (**4a**).

Ce composé a été obtenu avec un rendement de 100% par cyclisation de **3a** en présence de chlorure d'aluminium ou de chlorure de zinc E (0,6) = 90°; rmn (tétrachlorure de carbone): δ ppm 2,30 (singulet), 6,94 (singulet, du cycle pyrrolique).

Anal. Calculé pour C₁₁H₁₃N: C, 83,02; H, 8,17; N, 8,80. Trouvé: C, 82,85; H, 8,03; N, 9,05.

Ethyl-1 méthyl-2 indole (**5a**).

Ce composé a été obtenu avec un rendement de 8% par cyclisation de **3a** en présence de chlorure d'aluminium, E (0,6) = 90°; rmn (tétrachlorure de carbone): δ ppm 6,46 (singulet, proton du cycle pyrrolique).

Anal. Calculé pour C₁₁H₁₃N: C, 83,02; H, 8,17; N, 8,80. Trouvé: C, 82,95; H, 7,85; N, 8,75.

Ethyl-1 phényl-3 indole (**4b**).

Ce composé a été obtenu avec un rendement de 100% par cyclisation de **3b** en présence de chlorure d'aluminium ou de chlorure de zinc, F (hexane) = 77°; rmn (tétrachlorure de carbone): δ ppm 6,99 (singulet, proton du cycle pyrrolique).

Anal. Calculé pour C₁₆H₁₅N: C, 86,87; H, 6,78; N, 6,33. Trouvé: C, 86,75; H, 6,15; N, 6,58.

Ethyl-1 phényl-2 indole (**5b**).

Ce composé a été obtenu avec un rendement de 23% par cyclisation de **3b** en présence de chlorure d'aluminium, E (0,15) = 98°; rmn (tétrachlorure de carbone): δ ppm 6,75 (singulet, proton du cycle pyrrolique).

Anal. Calculé pour C₁₆H₁₅N: C, 86,87; H, 6,78; N, 6,33. Trouvé: C, 86,65; H, 7,12; N, 6,47.

Ethyl-1 benzyl-3 indole (**4c**).

Ce composé a été obtenu avec un rendement de 100% par cyclisation de **3c** en présence de chlorure de zinc ou de chlorure d'aluminium, F (hexane) = 56°; rmn (tétrachlorure de carbone): δ ppm 4,05 (singulet, protons benzyliques), 6,60 (singulet, proton du cycle pyrrolique).

Anal. Calculé pour C₁₇H₁₆N: C, 87,18; H, 6,83; N, 5,98. Trouvé: C, 87,05; H, 6,65; N, 6,15.

Ethyl-1 benzyl-2 indole (**5c**).

Ce composé a été obtenu avec un rendement de 95% par cyclisation de **3c** en présence de chlorure de zinc, E (0,1) = 116°; (tétrachlorure de carbone): δ ppm 4,00 (singulet, protons benzyliques), 6,10 (singulet, proton du cycle pyrrolique).

Anal. Calculé pour C₁₇H₁₆N: C, 87,18; H, 6,83; N, 5,98. Trouvé: C, 86,97; H, 6,55; N, 6,20.

BIBLIOGRAPHIE ET NOTES

- (1) R. Mohlau, *Ber.*, **14**, 171 (1881); *ibid.*, **15**, 2480 (1882).
- (2) A. Bischler et H. Brion, *ibid.*, **25**, 2860 (1892).
- (3) A. Bischler et P. Fireman, *ibid.*, **26**, 1336 (1893).
- (4) A. F. Crowther, F. G. Mann et D. Purdie, *J. Chem. Soc.*, 58 (1943).
- (5) P. L. Julian et J. Pikel, *J. Am. Chem. Soc.*, **55**, 2105 (1933).
- (6) M. Julia et J. Lenzi, *Bull. Soc. Chim. France*, 2263 (1962).
- (7) M. Chastrette, *Ann. Chim.*, **7**, 643 (1962).
- (8) C. E. Castro, E. J. Gaughan et D. C. Owsley, *J. Org. Chem.*, **31**, (12) 4071 (1966).
- (9) F. Brown et F. G. Mann, *J. Chem. Soc.*, 858 (1948).
- (10) P. L. Julian, E. W. Meyer, A. Magnani et W. Cole, *J. Am. Chem. Soc.*, **67**, 1203 (1945).
- (11) J. R. Catch, D. H. Hey, E. R. Jones et W. Wilson, *J. Chem. Soc.*, 276 (1948).
- (12) W. J. Houlihan, N. A. Remers et R. K. Brown, "Heterocyclic Compounds", **25**, 354 (1972) et références citées.
- (13) R. B. Moodie et K. Schofield, *Acc. Chem. Res.*, **9**, 287 (1976).
- (14) B. L. Hawbecker, D. W. Kurtz et H. A. Elliott, *J. Chem. Educ.*, 777 (1978).
- (15) A. N. Kost et W. A. Budylin, *Zh. Org. Khim.*, **5**, 1503 (1970).
- (16) E. Fischer et T. Schmidt, *Ber.*, **21**, 1071 et 1811 (1888).
- (17) Nous remercions Mademoiselle S. Mairesse Lebrun qui a effectué les analyses élémentaires.

English Summary.

In a comparative study of various catalysts (hydrochloric acid, Lewis acids) in the Bischler cyclization of α -aminoketones to indoles, aluminum chloride appears as the most active catalyst. Isomerization of β to α -indoles can be observed by raising the reaction temperature. The mechanism seems different from the one frequently suggested by most authors, since it does not affect intermediate aminoketones but indoles.