

REACTIVITE D'ENEDIAMINES-1,1 CYCLIQUES : ACYLATION DES DIALKYLAMINO-2 INDOLES.

Alain Deberly et Jacques Bourdais

Laboratoire de Chimie Hétérocyclique et Organométallique,

Université Paris-Sud, Centre d'Orsav, 91.

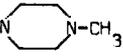
(Received in France 7 July 1971; received in UK for publication 12 July 1971)

L'indole et ses dérivés présentent, en général, une réactivité d'énamine assez faible vis-à-vis des agents acylants. En effet, à l'exception de la réaction de VILSMEIER-HAACK (1) et de l'action, par exemple, du chlorure d'oxalyle (2), qui donnent lieu aisément à l'acylation spécifique du C-3, ce dernier résultat ne peut être atteint, dans la plupart des cas, qu'en présence de catalyseur du type acide de Lewis. C'est pourquoi, on recourt le plus souvent à l'acylation des dérivés organométalliques d'indoles, principalement les dérivés magnésiens (3). Les réactions de ce type sont toutefois limitées aux indoles non substitués en -1, et donnent concurremment les dérivés acylés en -1 et -3.

On pouvait supposer, au contraire, que l'amino-2 indole (1 :  $R_1 = R_2 = H$ ), ou ses dérivés N-alkylés, seraient aisément acylés en -3, puisque deux atomes d'azote peuvent, dans ce cas, contribuer à la résonance de la forme énediamine-1,1. Toutefois, l'acétylation de l'amino-2 indole n'avait conduit, auparavant, qu'à l'acétamido-2 indole et au dérivé 3-acétylé de ce dernier (4). D'une manière semblable, l'acylation en -3, selon VILSMEIER-HAACK, d'acylamino-2 indoles a été décrite récemment (5).

Afin d'éviter la formation intermédiaire de composés 2-acylaminés, nous avons étudié l'acylation, au moyen de différents réactifs, des dialkylamino-2 indoles 1a à 1e. (Tableau I). Ces composés ont été préparés de la même manière que le pipéridino-2 indole 1c déjà décrit (6), par réaction de l'éthoxy-2 indole avec les amines secondaires, à 80 - 135°C, et purifiés par l'intermédiaire de leurs chlorhydrates. Les bases correspondantes, instables, ont été utilisées aussitôt après avoir été isolées. Leurs spectres de RMN, dans  $CDCl_3$ , montrent la présence uniquement de la forme 3 H-indole, 2a à 2e (Réf. int. TMS : 2 H en -3 donnant un singulet à  $\delta = 3,5$  ppm).

TABLEAU I.

	NR <sub>1</sub> R <sub>2</sub>	F°C	Rdt. %
a)	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	110 HCl : 240 (déc)	71
b)		142 HCl : 260 (déc)	70
c)		98 HCl : 258-260 (déc)	75
d)		164 HCl : 247 (déc)	73
e)		2 HCl : 200 (déc)	83

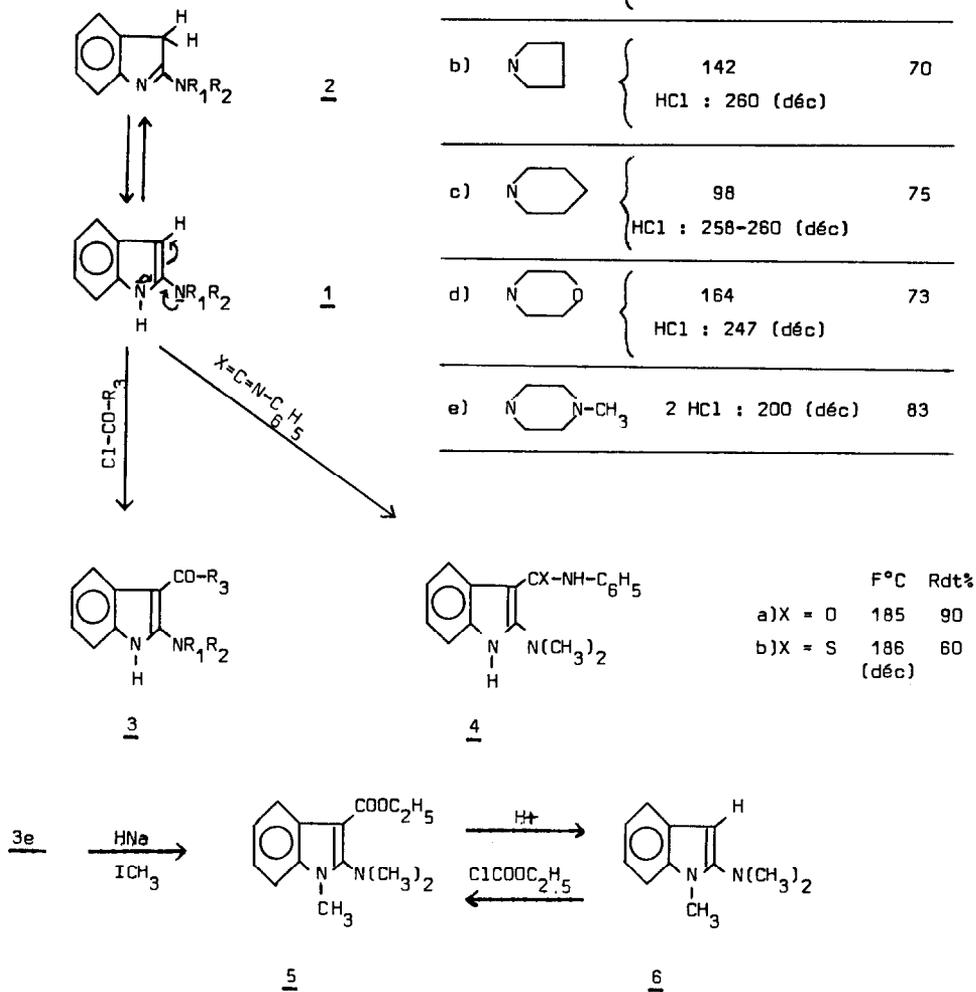
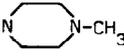


TABLEAU II.

Dialkylamino-2 acyl-3 indoles 3 :

	NR <sub>1</sub> R <sub>2</sub>	CO-R <sub>3</sub>	F°C	Rdt. %	$\nu$ C = O cm <sup>-1</sup>
a)	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CO-H	280 (déc)	74	1625
b)	-	CO-CH <sub>3</sub>	195	75	1620
c)	-	CO-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	190	47	1629
d)	-	COOCH <sub>3</sub>	135	46	1663
e)	-	COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	166	65	1650
f)	-	COO(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -CH <sub>3</sub>	106	65	1649
g)	-	COO-CH <sub>2</sub> -CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	181	66	1643
h)		COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	166	45	1654
i)		-	188	66	1640
j)		-	162	79	1675
k)		-	145	57	1637

Nous avons constaté que les bases 2a-e, dans la pyridine ou le mélange chloroforme + pyridine, réagissent rapidement, à 0° - 10°C, avec le chlorure d'acétyle et les esters chlorocarboniques. La réaction n'a pas lieu, dans ces conditions, avec le chlorure de benzoyle, mais est rapide, par contre, à 0° - 10°C, en présence de KOH dans l'acétone. Ainsi que nous l'avons vérifié, il se forme uniquement, dans tous les cas, le dérivé 3-acylé du dialkylamino-2 indole, 3b-k (Tableau II). L'action du N,N-diméthyl formamide sur 1a, selon VILSMEIER-HAACK, conduit, de même, au dérivé 3-formylé 3a. Les composés 3a-k ont été caractérisés par leurs spectres IR (dans KBr :  $\nu$  NH = 3200-3280 cm<sup>-1</sup>;  $\nu$  C = O donnés sur le Tableau II, et présentant un abaissement  $\Delta\nu$  d'environ 100 cm<sup>-1</sup> par suite de la résonance du système diamino-3,3 énone), et par leurs spectres de RMN (TMS int./CDCl<sub>3</sub> :  $\delta$  NH = 8,3 - 9,4 ppm).

Nous avons observé, en outre, que la base 2a, dans le benzène, additionne en quelques heures, à 20°C, l'isocyanate ou l'isothiocyanate de phényle, pour donner, respectivement, l'anilide 4a (IR : dans KBr :  $\nu$  C = O = 1635 cm<sup>-1</sup>) et le thioanilide 4b de l'acide diméthyl-

amino-2 indole carboxylique-3. L'action des réactifs précédents sur l'indole lui-même avait conduit à des résultats très différents, l'addition en -3 de l'isothiocyanate de phényle, par exemple, ayant lieu seulement après un chauffage prolongé, et avec un mauvais rendement (7).

Pour rendre compte de la grande réactivité nucléophile en -3 des bases 2, vis-à-vis des agents acylants, on devait supposer une transformation prototropique rapide de celles-ci en leurs formes tautomères 1 H-indole 1, possédant une structure d'enediamine-1,1. Nous avons voulu vérifier, d'après cette hypothèse, que le méthyl-1 diméthylamino-2 indole 6, qui n'existe que sous la forme 1 H-indole, pouvait être également acylé en -3, avec la même facilité.

La synthèse du composé 6 n'a pu être réalisée par aminolyse du méthyl-1 éthoxy-2 indole (8) au moyen de la diméthylamine. Nous avons préparé celui-ci par les étapes suivantes. La méthylation par  $\text{CH}_3\text{I}$ , dans le DMF, du dérivé sodé de l'ester 3a a fourni, en proportions voisines, deux composés isomères  $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2$ . L'un est le dérivé 1-méthylé 5 attendu (Rdt. 53% - F = 65°. RMN : TMS int./acétone  $d_6$  :  $\delta \text{CH}_3-1 = 3,63 \text{ ppm}$ ,  $\delta \text{N}(\text{CH}_3)_2 = 2,92 \text{ ppm}$ . IR : dans KBr :  $\nu\text{C} = \text{O} = 1692 \text{ cm}^{-1}$ ). Par hydrolyse et décarboxylation dans HCl + acide acétique, à ébullition, 5 a donné le composé 6, purifié par son chlorhydrate (Rdt.80% ; F = 206-208 déc.). La structure de la base 6, liquide, est confirmée par son spectre de RMN (TMS int./ $\text{CDCl}_3$  :  $\delta \text{H}-3 = 5,96 \text{ ppm}$ ,  $\delta \text{CH}_3-1 = 3,62 \text{ ppm}$ ,  $\delta \text{N}(\text{CH}_3)_2 = 2,77 \text{ ppm}$ ). L'autre composé isomère (F = 191°), dont la structure reste indéterminée, a été caractérisé en RMN (TMS int./acétone  $d_6$  : 3  $\text{CH}_3$  à  $\delta = 3,72 \text{ ppm}$ ) et en IR (dans KBr :  $\nu\text{C} = \text{O} = 1648 \text{ cm}^{-1}$ ). Il conduit, par hydrolyse dans HCl à ébullition, au composé déméthylé 1a.

Traité par le chlorocarbonate d'éthyle, à 10°C, dans le mélange chloroforme + pyridine, la base 6 a donné le dérivé 3-éthoxycarbonylé 5 (picrate : F = 146°).

Il apparaît ainsi que la présence d'un substituant dialkylamino en -2 du noyau indole augmente beaucoup la réactivité nucléophile en -3 de celui-ci, vis-à-vis des agents acylants.

#### R é f é r e n c e s.

- (1) A. Vilsmeier et A. Haack, Ber., 60, 116, (1927)  
F.T. Tyson et J.T. Shaw, J. Amer. Chem. Soc., 74, 2273 (1952)
- (2) M. Giua, Gazz.chim. Ital., 54, 593, (1924)
- (3) R.A. Heacock et S. Káspárek, dans Advances in heterocyclic chemistry, 10, 60, Academic Press, New York, 1969
- (4) J. Kebrle et K. Hoffmann, Helv. Chim. Acta., 39, 116, (1956)
- (5) Y. Sato, T. Tanaka et T. Nagasaki, J. pharm. Soc. Jap., 90, 616, (1970)
- (6) T. Hino, M. Nakagawa et S. Akaboshi, Chem. Commun., 656, (1967)
- (7) E.P.Papadopoulos et S.B.Bedrosian, J. Org. Chem., 33, 4551, (1968)
- (8) H. Plieninger et D. Wild, Ber., 99, 3070, (1966)