

ACTION COMPAREE DE L'HYPOCHLORITE DE SODIUM ET DE L'ACIDE
p-NITROPERBENZOIQUE SUR LA TRIMETHYL-2,3,3 INDOLENINE

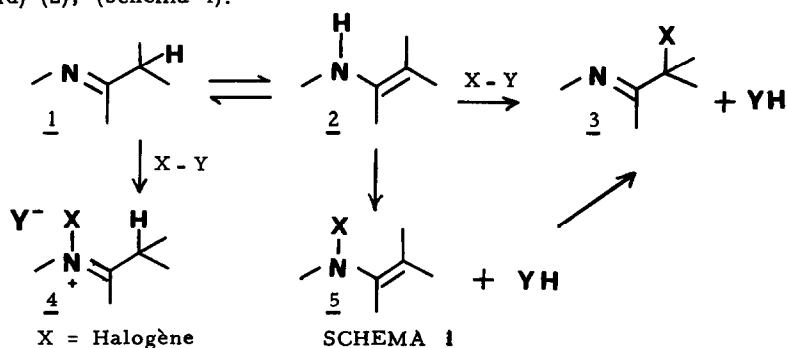
A. PICOT et X. LUSINCHI

Institut de Chimie des Substances Naturelles du C.N.R.S., 91190, Gif s/Yvette, France

(Received in France 30 January 1973; received in UK for publication 5 February 1973)

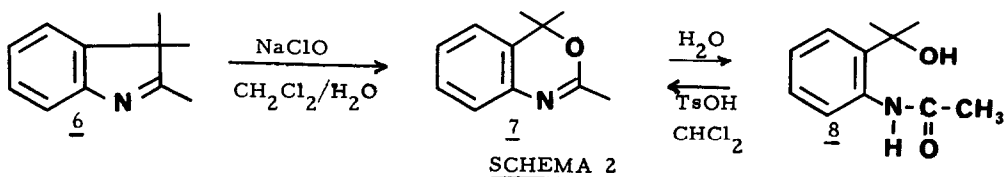
L'action des réactifs halogénants sur les imines a fait l'objet d'un certain nombre de travaux (1). Avec des imines pouvant conduire à des formes énamines, il se forme en général des dérivés halogénés sur le carbone portant le ou les hydrogènes mobiles (1a, b, d, f, h).

Deux voies sont concevables et ont été effectivement proposées pour interpréter ces halogénations (1d) (2), (schéma 1).



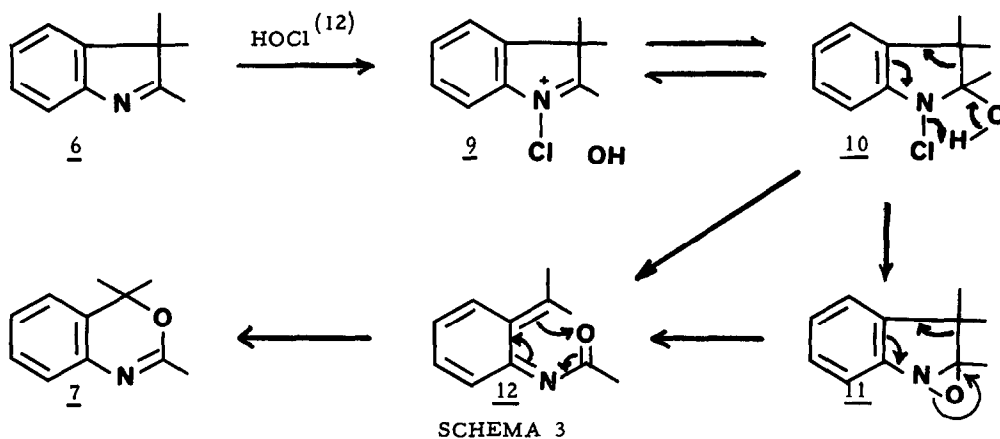
L'équilibre 1 = 2 a pu être mis directement en évidence pour certaines imines (3) et rend compte de la réactivité d'imines pour lesquelles seule la forme 1 est décelée (3) (4). L'halogénéation 2 → 3 pour des structures se présentant sous la forme énamine a été décrite (2) (5). La voie 1 → 4 → 5 → 3 trouve une analogie dans les fonctionnalisations obtenues en β de l'azote par action des chlorures d'acide sur les nitrones (X = OTs ou O-CO-R, formule 4, schéma 1) (6).

La possibilité d'une attaque directe de l'azote de l'imine sur l'agent halogénant a pu être mise en évidence en étudiant l'action de l'hypochlorite de sodium sur la triméthyl-2,3,3 indolénine 6 (7) (schéma 2). La réaction effectuée en phase hétérogène (8) conduit quantitativement à la benzoxazine 7 (9) (10).

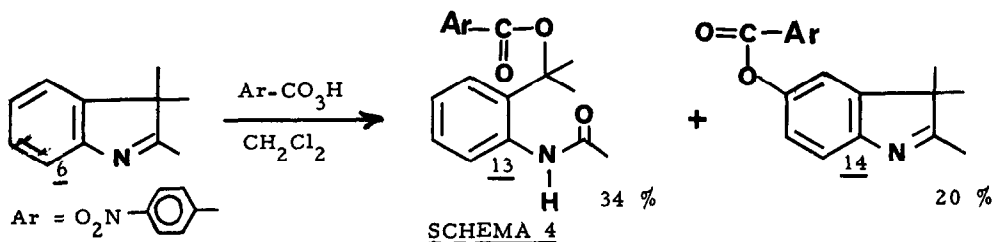


La formation d'un intermédiaire présentant la structure 9 permet d'interpréter les résultats observés, en accord avec un mécanisme proposé récemment par D. Dopp pour la photoisomérisation de nitrones indoléniques (11) (schéma 3).

La fragmentation électrocyclique conduisant à 12 peut se concevoir soit comme Dopp, à partir de l'oxaziranne 11, soit à partir de la N-chloramine α-hydroxylée 10 (13).

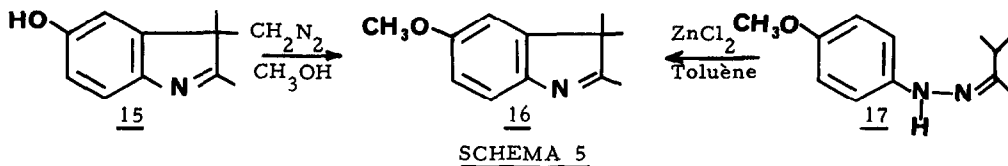


Une imine réagissant avec un peroxyde pour conduire en général à un oxazirane (14), l'indolénine 6 a été soumise à l'action d'une mole d'acide p-nitroperbenzoïque (15). Il se forme un mélange dont les produits majoritaires sont l'amido-ester 13 (34 %) et l'ester p-nitrobenzoïque de l'hydroxy-5 triméthyl-2,3,3 indolénine 14 (~ 20 %) (schéma 4).

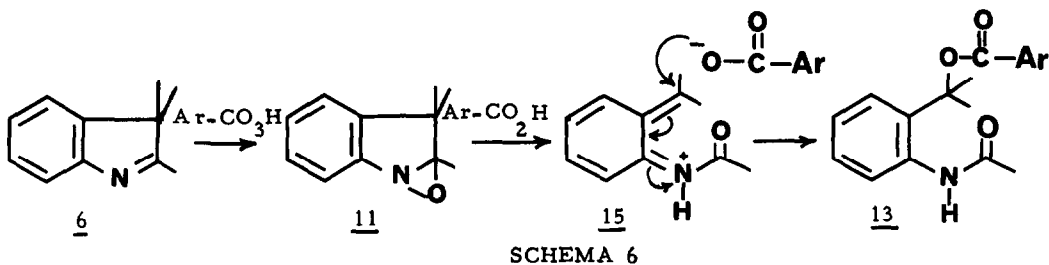


L'amido-ester 13 est isolé par cristallisation (16). La chromatographie des eaux-mères permet d'obtenir 20 % d'hydroxy-5 triméthyl-2,3,3 indolénine 15 et 1 % de son ester paranitrobenzoïque 14 (17), ainsi qu'une faible quantité de benzoxazine 7, d'un dérivé éthylénique (18) et d'un autre dérivé phénolique dont la structure n'a pas encore été déterminée.

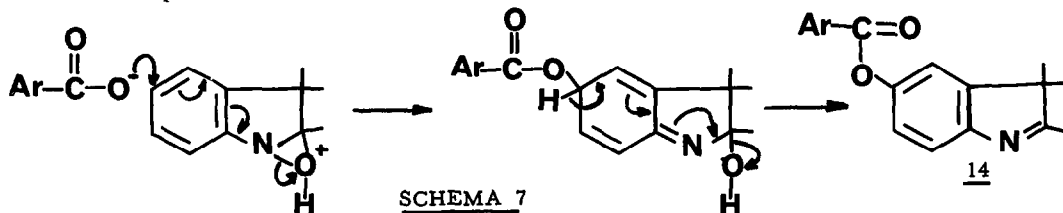
Par action du diazométhane, le phénol 15 conduit au dérivé o-méthylé correspondant 16 (19) qui est identifié à la méthoxy-5 triméthyl-2,3,3 indolénine obtenue par synthèse de Fischer effectuée à partir de l'hydrazone 17 résultant de la condensation de la p-méthoxy phénylhydrazine et de l'isopropyl-méthyl-cétone (schéma 5).



L'oxazine 7 ne réagissant pas avec l'acide p-nitrobenzoïque dans le chlorure de méthylène, il semble donc que le dérivé 13 provienne d'une fragmentation de l'oxazirane analogue à celle décrite dans le schéma 3, l'intermédiaire formé réagissant ensuite avec l'acide p-nitrobenzoïque selon le schéma 6



L'ester 14 proviendrait d'une attaque nucléophile en 5 par l'ion p-nitrobenzoate de l'oxaziranne protoné selon le schéma 7.



P. G. Gassman et coll. ont récemment montré (20) que de telles substitutions nucléophiles du noyau aromatique sont rendues possibles quand ce dernier est directement rattaché à un atome d'azote déficient en électrons (ion nitrenium), obtenu par hétérolyse d'une chloramine. Un oxaziranne protoné peut être comparé à cette dernière et conduit également à un ion nitrenium par hétérolyse de la liaison O-N selon le schéma 7.

Un oxaziranne dérivant d'une indolénine peut donc évoluer de façons diverses. A côté de la transposition classique en lactame et de la fragmentation suivie de recyclisation conduisant à une oxazine décrite par Dopp (11), les résultats précédents établissent que l'intermédiaire formé au cours de la fragmentation peut réagir avec les anions éventuellement présents dans le milieu et que par ailleurs ces anions peuvent attaquer le noyau aromatique rendu électrophile par l'hétérolyse de l'oxaziranne.

Ces réactions peuvent vraisemblablement être orientées dans une certaine mesure. A cet égard, les différences observées entre l'action de l'hypochlorite et celle du peroxyde sont remarquables. La réaction étant effectuée dans le premier cas en phase hétérogène (8), il est possible que les ions libérés lors de la formation de l'oxaziranne soient éliminés de la phase organique. En leur absence l'oxaziranne évoluerait alors quantitativement vers l'oxazine (21).

Il faut enfin remarquer que l'oxydation classique d'une imine par un peroxyde se traduit dans le cas d'une indolénine par l'introduction, pour une part, d'un oxygène en position 5 sur le noyau aromatique. Ce fait présente peut-être un intérêt en rapport avec l'oxydation biologique de certains dérivés indoliques qui, sur le noyau, s'effectue préférentiellement en 5, (23)

Nos remerciements vont au Professeur M.-M. JANOT et au Docteur R. GOUTAREL, pour tout l'intérêt qu'ils ont porté à ce travail.

BIBLIOGRAPHIE ET NOTES

- 1 - a) M. A. BERG, *Bull. Soc. Chim.*, 1925, **37**, 637. - b) J. TURCAN, *Bull. Soc. Chim.*, 1932, **51**, 486. - c) W. SEELIGER, E. AUFDERHAAR, W. DIEPERS, R. FEINAUER, R. NEHRING, W. THIER et H. HELLMANN, *Angew. Chem. (Ed. Int)*, 1966, **5**, 875. - d) E. AUFDERHAAR et W. SEELIGER, *Ann.*, 1967, **701**, 1450. - e) L. A. CARPINO et E. G. S. RUNDBERG Jr., *J. Org. Chem.*, 1969, **34**, 1717. - g) T. C. JAMES et C. W. JUDD, *J. Chem. Soc.*, 1914, **105**, 1427. - h) J. F. W.

- KEANA et R. R. SCHUMAKER, Tetrahedron, 1970, 26, 5191.
- 2 - H. AHLBRECHT et Th REINER, Tetrahedron Letters, 1971, p. 4091.
 - 3 - J. GORE et M. MONTURY, C.R. Acad. Sci., (C), 1972, 274, 2202.
 - 4 - a) M. PFAU et C. RIBIERE, Bull. Soc. Chim., 1971, p. 2845. - b) G. LUKACS, A. PICOT, L. CLOAREC, A. KORNPST, L. ALAIS et X. LUSINCHI, Tetrahedron, 1971, 27, 3215.
 - 5 - a) G. HUGEL, J. LEVY et J. LE MEN, C.R. Acad. Sci. (C) 1972, 274, 1350. - b) P. G. GASSMAN, G. A. CAMPBELL et G. MEHTA, Tetrahedron, 1972, 28, 2749.
 - 6 - a) D. H. R. BARTON, N. J. A. GUTTERIDGE, R. H. HESSE et M. M. PECHET, J. Org. Chem., 1969, 34, 1473. - b) N. J. A. GUTTERIDGE et J. R. M. DALES, J. Chem. Soc., 1971 (C), p. 122. - c) J. P. ALAZARD, B. KHEMIS et X. LUSINCHI, Tetrahedron Letters, 1972, 47, 4795.
 - 7 - G. PLANCHER, Ber. dtsh. Chem. Ges., 1898, 31, 1488.
 - 8 - Le produit dissous dans le chlorure de méthylène est agité avec une solution aqueuse d'hypochlorite de sodium. La réaction lente demande 14 jours pour être complète.
 - 9 - Les analyses élémentaires, les spectres de masse, d'IR et de RMN des produits décrits sont en accord avec les structures proposées.
 - 10 - L'oxazine 7 (liquide, λ_{\max} 262nm (EtOH), $\epsilon = 6960$; est hydrolysée en ortho-acétamidophényl diméthyl carbinol 8 (F 148°), λ_{\max} 246nm (EtOH), $\epsilon = 12\ 600$, qui a été synthétisé par action de l'iodure de méthyl-magnésium sur l'ortho-acétamido acétophénone (N. J. LEONARD et S. N. BOYD, J. Org. Chem., 1946, 11, 405). Le dérivé 8, par action de l'acide tosylique dans le chlorure de méthylène retourne à 7.
 - 11 - P. DOPP, Tetrahedron Letters, 1972, p. 3215.
 - 12 - On peut considérer que l'agent d'halogénéation est l'acide hypochloreux résultant de l'action de l'eau sur l'hypochlorite. L'acide hypochloreux est en fait extractible par un éther (S. GOLDSCHMIDT, Chem. Ber., 1913, 46, 2731.).
 - 13 - L'hétérolyse de la liaison N-Cl dans le sens indiqué (formation d'un nitrénium) a été établie au cours de nombreuses études sur les chloramines (P. G. GASSMAN, Accounts Chem. Res., 1970, 3, 26).
 - 14 - W. D. EMMONS, J. Amer. Chem. Soc., 1957, 79, 5739.
 - 15 - R. J. RICHMAN et A. HASSNER (J. Org. Chem., 1968, 33, 2548) ont obtenu une oxobenzoxazine. Cependant, la présence simultanée d'un carbonyle et d'une imine ne leur permet pas de déterminer si le produit formé résulte d'une attaque de l'imine ou d'une réaction de Baeyer-Villiger de la fonction carbonyle.
 - 16 - F 132°, λ_{\max} 257nm (EtOH), $\epsilon = 15\ 900$. 13 conduit à 8 par hydrolyse.
 - 17 - Le phénol 15 (F 187°, λ_{\max} 277nm (EtOH), ϵ 9800, λ_{\max} (EtOH, OH⁻) 307nm, ϵ 8500) se forme à partir de l'ester 14 (F 144°, λ_{\max} (EtOH) 261nm, ϵ 23 000) au cours de la chromatographie.
 - 18 - Solide jaune, F 223°, λ_{\max} (EtOH) 257nm, $\epsilon = 6000$, 401nm $\epsilon = 20\ 900$, 417nm $\epsilon = 18\ 300$. Les caractéristiques de ce composé sont en accord avec une structure d'ortho-acétamido α méthyl styrène.
 - 19 - Liquide, λ_{\max} 213nm (EtOH), $\epsilon = 14\ 500$, 273nm $\epsilon = 8560$.
 - 20 - P. G. GASSMAN, G. A. CAMPBELL et R. C. FREDERICK, J. Amer. Chem. Soc., 1972, 94, 3884. - P. G. GASSMAN et G. A. CAMPBELL, J. Amer. Chem. Soc., 1972, 94, 3891.
 - 21 - L'ouverture par les peracides de certaines hydroxy-3 indolénines conduit à des orthoacyl anilides. Selon Witkop, cette réaction résulterait d'une addition du peracide sur l'imine suivie d'une fragmentation de l' α hydroxy perester intermédiairement formé (22). On peut remarquer que cette réaction peut également être interprétée par la formation intermédiaire d'un oxaziranne qui se transposerait selon le schéma 5 avec formation d'un intermédiaire énolique isomère du produit finalement obtenu.
 - 22 - B. WITKOP et J. B. PATRICK, J. Amer. Chem. Soc., 1951, 73, 2196.
 - 23 - R. J. SUNDBERG, The Chemistry of indole, Academic Press, N. Y., 1970, p. 308.