

REARRANGEMENT D'HYDROPEROXY-3 INDOLINES ISSUES
DE LA PHOTO-OXYGENATION D'INDOLES EN MILIEU REDUCTEUR

Claude Amsterdamsky et Jean Rigaudy

Laboratoire de Recherches Organiques de l'E.S.P.C.I.
(E.R.A.N°170) - 10 rue Vauquelin, 75231 PARIS CEDEX 05)

Summary : Trapping by KBH_4 of intermediates formed in the reaction of N-methylindoles with singlet oxygen leads partially to 3-hydroperoxyindolines which undergo in basic methanol an unusual rearrangement to 6-methoxy N-methylindoles.

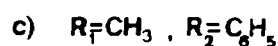
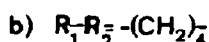
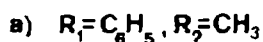
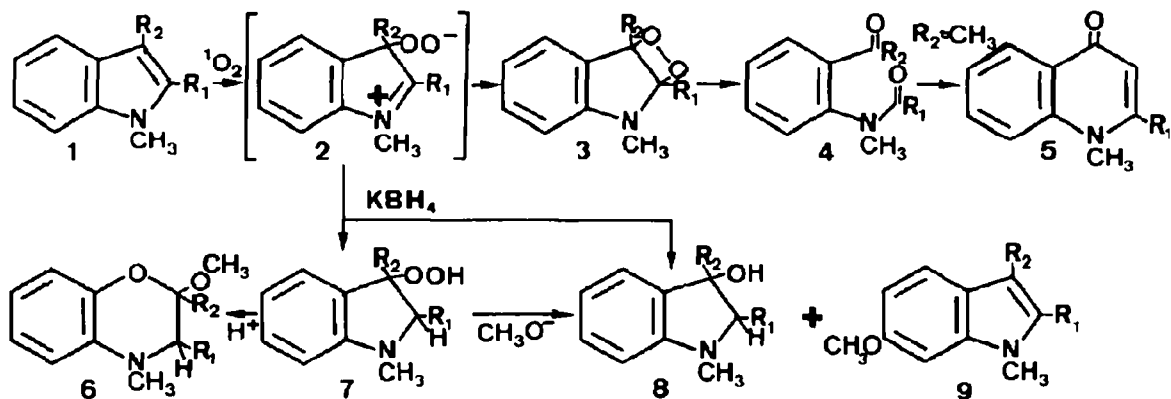
L'oxygénation photosensibilisée des indoles N-substitués 1 aboutit très généralement à une coupure oxydative en amido-cétones 4 et de nombreux travaux récents ¹ ont conduit à admettre la formation initiale d'un peroxyde zwitterionique 2 suivie de cyclisation en un dioxétanne 3 qui se scinde très facilement. Avec divers indoles alkylés en présence d'alcools, ou avec des dérivés de la tryptamine, on peut isoler en effet des hydroperoxy-3 indolines résultant vraisemblablement d'une capture inter- ou intramoléculaire du zwitterion intermédiaire par le nucléophile.

Certains indoles, tels que le diméthyl-1,3 phényl-2 indole 1a, ne fournissant en milieu alcoolique que les produits de coupure (4a), nous avons étudié la possibilité d'une capture plus efficace par l'introduction de KBH_4 dans le milieu de photooxydation. Après irradiation ($\lambda > 470 \text{ nm}$) à -55°C d'une solution méthanolique de 1a, additionnée de Rose Bengale et de KBH_4 (rapport molaire $\text{KBH}_4/1a = 1$), on traitait par de l'acétone refroidie et laissait revenir à température ambiante; On isolait alors par CCM sur silice deux produits principaux : l'hydroxy-3 diméthyl-1,3 phényl-2 indoline 8a (Rdt = 35 %) et le méthoxy-6 diméthyl-1,3 phényl-2 indole 9a (Rdt = 20 %), accompagnés d'une faible proportion de méthyl-1 phényl-2 quinolone-4 5a (4 %), résultant de la crotonisation du ceto-amide de coupure 4a.

Si l'hydroxy-3 indoline 8a paraissait logiquement issue d'une double réduction de l'intermédiaire de photooxydation, la formation d'un dérivé méthoxylé de l'indole de départ dans ces conditions était pour le moins inattendue et appelait une justification. Nous avons pu établir que l'indole méthoxylé 9a provenait en fait d'un réarrangement de l'hydroperoxy-3 indoline 7a résultant d'une réduction limitée au groupement immonium (ou à l'amino-éther instable qui peut en dériver).

En effet, si l'on répète l'expérience précédente et qu'on chasse le solvant à basse température, on peut séparer du résidu, par extraction à l'éther sec, l'hydroperoxy-3 indoline 7a, $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{NO}_2$, $F_{\text{inst}} = 123^\circ\text{C}$ (Rdt = 86 %). Traitée par MeONa dans MeOH (0,5 M), celle-ci fournit un mélange de l'indole méthoxylé 9a (56 %) et d'hydroxy-3 indoline 8a (12 %) qu'on résout par C.C.M. D'autre part, l'hydroperoxy-3 indoline 7a, qui est réduite par $\text{P}(\text{C}_6\text{H}_5)_3$ en

8a, est apte à subir le réarrangement acido-catalysé, classique chez ce type de composés ². Sous l'action de HCl dans MeOH, elle conduit essentiellement à la dihydro-2,3 benzoxazine-1,4 6a (75 %). L'isolement préalable de 7a n'est d'ailleurs pas nécessaire pour observer les deux types de transformations, les mêmes composés étant obtenus en proportions analogues si l'on traite directement la solution photooxydée à -60°C par MeONa/MeOH ou par HCl/MeOH.



SCHEMA I

Tableau 1

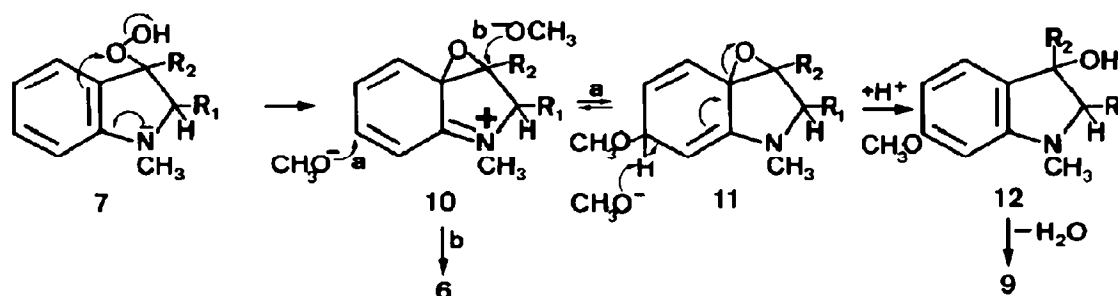
| Indole de départ | % de produits isolés après traitement des solutions photooxydées à -60°C | | | | | |
|------------------|--|-----------------------|-----------------------|----------|--------------|-----------------------|
| | par MeONa/MeOH | | | | par HCl/MeOH | |
| | <u>1</u> * | <u>8</u> ³ | <u>9</u> ⁴ | <u>6</u> | <u>1</u> * | <u>6</u> ⁵ |
| <u>1a</u> | - | 15 | 60 | - | 11 | 85 |
| <u>1b</u> | 9 | 19 | 41 | - | 13 | 76 |
| <u>1c</u> | 17 | - | 10 | 30 | 18 | 48 |

* 1 indole régénéré au cours du traitement par déshydratation de l'hydroxy-3 indoline correspondante.

Ces essais ont été étendus aux indoles 1b et 1c. Avec ceux-ci on n'a pu isoler telles quelles les hydroperoxy-3 indolines correspondantes mais les résultats des traitements des solutions photooxydées, rassemblés au Tableau 1, démontrent d'une part la généralité du piégeage de l'intermédiaire 2 par réduction sélective et d'autre part, l'intervention d'un réarrangement des hydroperoxy indolines 7b et 7c analogue au précédent. Ce réarrangement,

favorisé par le milieu basique, peut se trouver en concurrence avec la transformation en dihydro-2,3 benzoxazine-1,4, comme le montre l'exemple de l'indole 1c.

Une interprétation plausible (voir Schéma II) est qu'il résulte d'une hétérolyse du groupement hydroperoxyde assistée par la fonction amine et conduisant à un intermédiaire immonium 10⁶. Ce dernier, par une addition conjuguée de méthanol donnant 11 (voie a) suivie de l'abstraction d'un proton, pourrait conduire à l'hydroxy indoline 12 se déshydratant ultérieurement en 9. Alternativement l'intermédiaire 10 pourrait évoluer vers une dihydro-2,3 benzoxazine-1,4 par rupture de la liaison C-C du cycle époxyde et fixation du nucléophile CH_3O^- en position 3 (voie b) et l'on conçoit qu'une telle évolution soit favorisée avec l'indole 1c chez lequel le substituant R_2 est un phényle.



SCHEMA II

L'accès aux indoles méthoxylés en position 6 demeurant difficile par les méthodes classiques, le réarrangement précédent peut offrir une voie de méthylation directe, avantageuse avec divers indoles convenablement substitués en 2 et 3.

REFERENCES

1. a) I. SAITO, T. MATSUURA, M. NAKAGAWA et T. HINO, *Accounts Chem. Res.*, **10**, 346 (1977) et réf. citées.
b) I. SAITO, S. MATSUGO et T. MATSUURA, *J. Amer. Chem. Soc.*, **101**, 7332 (1979).
2. I. SAITO, M. IMUTA, Y. TAKAHASHI, S. MATSUGO et T. MATSUURA, *J. Amer. Chem. Soc.*, **99**, 2005 (1977).
3. Hydroxy-3 indoline : 8a, $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{NO}$, $F_{\text{inst}} 136^\circ (\text{C}_6\text{H}_6)$. RMN ^1H $\delta_{\text{CDC1}_3}^{\text{TMS}}$: 7,53-6,66 (H arom.), 4,13 (H-2), 2,73 ($\text{CH}_3\text{-N}$), 1,67 ($\text{CH}_3\text{-3}$), 1,5 (H-OO, mob.).

4. Méthoxy-6 indoles : 9a, $C_{17}H_{17}NO$, F_{inst} 65-68° puis 80-82° (F = 83° d'après M. CLERC-BORY, Bull. Soc. Chim. France, 1955, 88).

9b, $C_{14}H_{17}NO$, F_{inst} 95° (F : 95-96° d'après G.V. BHIDE, N.L. TIKOTKAR et B.D. BILAK, Tetrahedron, 10, 230 (1960).

9c, $C_{17}H_{17}NO$, F_{inst} 143° : RMN $^1H \delta_{CDCl_3}^{HMDS}$: 7,67-6,67 (H arom.), 3,85 (CH₃-O), 3,67 (CH₃-N), 2,42 (CH₃-C₂).

5. Benzoxazines-1,4 : 6a, $C_{17}H_{19}NO_2$, F_{inst} 103-104°. RMN $^1H \delta_{CDCl_3}^{HMDS}$: 7,33-6,4 (H arom.), 4,13 (H-3), 3,27 (CH₃-O), 2,75 (CH₃-N), 1,17 (CH₃-C₂).

6b, $C_{14}H_{19}NO_2$, F_{inst} 74° (CH₃OH). RMN $^1H \delta_{CDCl_3}^{HMDS}$: 7,16-6,42 (H arom.), 3,25 (CH₃-O), 2,9 (CH₃-N), 2,4 (H-3), 2-1 (CH₂ aliph.).

6c, $C_{17}H_{19}NO_2$, F_{inst} 57-59° (CH₃OH). RMN $^1H \delta_{CDCl_3}^{HMDS}$: 7,7-6,33 (H arom.), 3,47 (q, J=6 Hz, H-3), 3,0 (CH₃-O), 2,96 (CH₃-N), 0,63 (d, J=6 Hz, CH₃-C₃).

6. Une participation comparable du doublet de l'azote indolique est invoquée dans l'interprétation de la solvolysé de divers dérivés tétrahydrocarbazolylméthyliques - M. JULIA et J. LENZI, Bull. Soc. Chim. France, 1971, 4084.

(Received in France 19 May 1980)