

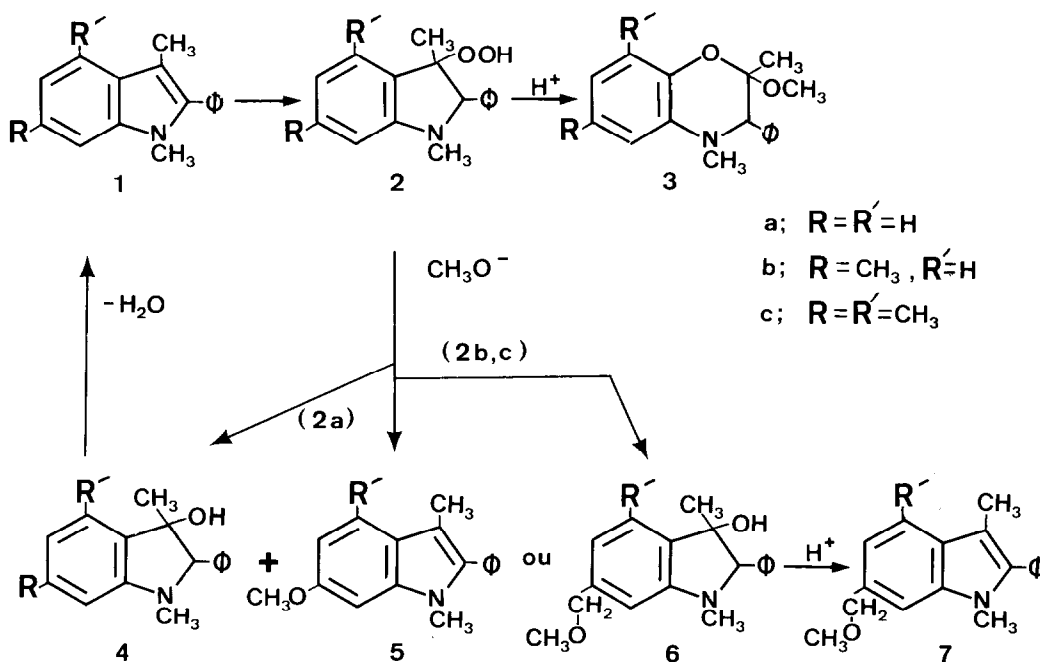
UNE NOUVELLE METHOXYLATION D'HYDROPEROXY-3 INDOLINES
 ISSUES DE LA PHOTO-OXYGENATION D'INDOLES EN MILIEU REDUCTEUR

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)

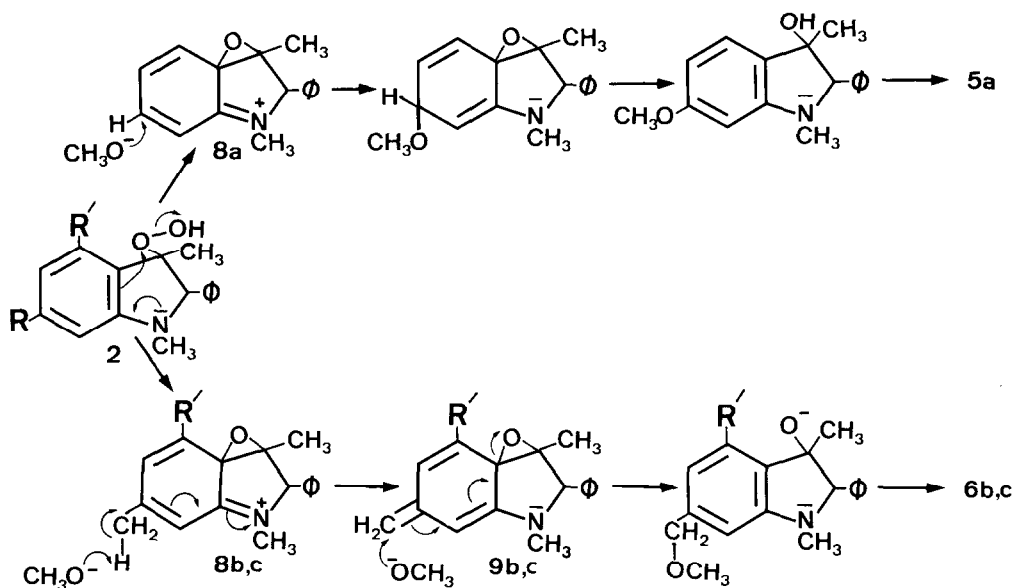
Summary : 3-Hydroperoxy-1,3,6-trimethyl-2-phenyl indolines coming from the sensitized photo-oxygenation of the indoles in presence of KBH_4 rearrange partially in basic methanol into the corresponding 3-hydroxy-6-methoxymethylindolines.

Nous avons récemment montré ¹ que la photo-oxygénation sensibilisée d'indoles *N*-substitués tels que **1a** en solution dans le méthanol, s'accompagne, lorsqu'on l'effectue à basse température (-55°C) et en présence de KBH_4 , d'une réduction sélective et conduit à des hydroperoxy-3 indolines telles que **2a**. Un traitement ultérieur de ces dernières par MeONa dans MeOH (0,5 N) entraîne à côté d'une réduction partielle en hydroxy-3 indolines (**4a**) un réarrangement aboutissant au dérivé méthoxylé en 6 (**5a**) de l'indole de départ (Schéma 1).



SCHEMA 1

Nous avons supposé que cette méthylation inattendue résultait de la formation intermédiaire par hétérolyse de 2a de l'ion immonium 8a, susceptible de subir une addition conjuguée de méthanol suivie d'isomérisation en hydroxyindoline méthyloxy puis de déshydratation (Schéma 2).



SCHEMA 2

Il semblait alors indiqué d'examiner le comportement d'indoles analogues comportant en 6 un substituant et chez lesquels l'isomérisation qui fait suite à l'addition de méthanol est impossible. Notre choix s'est porté sur les indoles méthylés en 6, 1b² et diméthylés en 4 et 6, 1c³ qui ont été photo-oxygénés en solution dans le méthanol dans les mêmes conditions que 1a, c'est-à-dire à basse température (-55°C) en présence de Rose Bengale comme sensibilisateur et de KBH_4 (Rapport molaire $\text{KBH}_4/\text{indole } \underline{1} = 1$). Compte tenu de la faible stabilité de ce type de composés, nous n'avons pas cherché à isoler les hydroperoxy-3 indolines résultantes 2b et 2c mais leur présence dans les solutions irradiées a été confirmée en soumettant celles-ci à l'action de HCl/MeOH qui détermine un réarrangement très général dans les cas analogues¹; il se formait comme prévu en proportions importantes les méthoxy-2 dihydro-2,3 benzoxazines-1,4 3b (63 %) et 3c (42 %)⁴.

Pour en venir à la réaction projetée, après addition de MeONa dans MeOH (1,9 M) aux solutions photo-oxydées suivie d'un repos de 24 h à température ambiante, on isolait par CCM sur silice les hydroxy-3 méthoxyméthyl-6 indolines 6b (36 %) et 6c (28 %)⁵, à côté des indoles de départ, respectivement 1b (33 %) et 1c (6 %). La structure des indolines 6 se déduisait de leurs spectres de RMN ^1H qui dénotent uniquement et sans ambiguïté le remplacement d'un méthyle aromatique par le groupe $\text{CH}_3\text{-O-CH}_2\text{-}$; de plus, traitées par une trace d'acide

p-toluènesulfonique, elles se déshydratent en indoles correspondants 7b (85 %) et 7c (74 %) ⁶ (Schéma 1).

On peut remarquer que la dualité d'évolution sous l'effet du méthylate constatée avec les indolines non substituées en 6 du type 2a se retrouve dans les transformations précédentes. Il est très probable en effet que les indoles 1b et 1c qu'on récupère proviennent des hydroxy-3 indolines de réduction 4b et 4c par une déshydratation qui doit être facilitée ici par la présence du substituant méthyle en 6. Inversement les hydroxy-3 indolines 6b et 6c prennent la place des méthoxy-6 indoles tels que 5a car contrairement au méthoxyle très électrodonneur, le groupe méthoxyméthyle a un effet comparable à celui de l'hydrogène ⁷ et ne favorise pas la déshydratation. La différence fondamentale réside donc dans le site de méthylation et il paraît logique de supposer que les intermédiaires immonium 8b et 8c méthylés en 6, issus des hydroperoxy-3 indolines 2b et 2c, subissent sous l'action du méthylate une déprotonation en époxyquinodiméthanes 9b ou 9c qui s'ouvrent ensuite en 6b ou 6c par addition conjuguée de méthanol (Schéma 2).

A l'appui de ce mécanisme, on peut signaler que de telles déprotonations de cations immonium conjugués ont déjà été mises en évidence, en particulier chez certains alcaloïdes du curare ⁸. Par ailleurs, sur le plan préparatif, malgré le handicap de rendements modestes, cette nouvelle réaction de méthylation, qui part d'indoles facilement accessibles, permet le passage à des dérivés qui semblent très difficiles à obtenir par d'autres voies.

REFERENCES

1. C. AMSTERDAMSKY et J. RIGAUDY, *Tetrahedron Letters* 21, 3187 (1980).
2. Préparé suivant M. CLERC-BORY, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1955, 88 et B. CARDILLO, G. CASNATI, A. POCHINI et A. RICCA, *Tetrahedron* 23, 377 (1967). F = 54-55°C, F_{picrate} = 114°C.
3. Préparé selon une méthode analogue à celle décrite par P.E. VERKADE et E.F.S. JANETZKY, *Rec. Trav. Chim. Pays Bas* 62, 775 (1943) et M. JULIA et J. LENZI, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1963, 2263.
1c, C₁₈H₁₉N, F = 79-81°C, RMN ¹H δ_{CDC13}^{HMDS} : 7,42 (H arom), 6,97 (H-7), 6,73 (H-5), 3,47 (CH₃-N), 2,68 (CH₃-C₆), 2,43 (CH₃-C₄), 2,38 (CH₃-C₃).
4. Benzoxazines-1,4 : 3b, C₁₈H₂₁NO₂, F = 147-148°C, RMN ¹H δ_{CDC13}^{HMDS} : 7,62-6,33 (H arom), 4,17 (H-C₃), 3,32 (CH₃-O), 2,78 (CH₃-N), 2,28 (CH₃-C₆), 1,17 (CH₃-C₂).
3c, C₁₉H₂₃NO₂, F = 115-117°C. RMN ¹H δ_{CDC13}^{HMDS} : 7,22-6,38 (H arom), 4,18 (H-C₃), 3,27 (CH₃-O), 2,73 (CH₃-N), 2,22 (CH₃-C₆ et C₈), 1,17 (CH₃-C₂).
5. Hydroxy-3 methoxyméthyl-6 indolines : 6b, C₁₈H₂₁NO₂, Huile. RMN ¹H δ_{CDC13}^{HMDS} : 7,67-6,4 (H arom), 4,35 (O-CH₂-C₆), 3,94 (H-C₂), 3,35 (CH₃-O), 2,62 (CH₃-N), 1,52 (CH₃-C₃).
6c, C₁₉H₂₃NO₂, Huile. RMN ¹H δ_{CDC13}^{HMDS} : 7,38-6,5 (H arom), 4,37 (O-CH₂-C₆), 4 (H-C₂), 3,37 (CH₃-O), 2,61 (CH₃-N), 2,37 (CH₃-C₄), 1,63 (CH₃-C₃).

6. Méthoxyméthyl-6 indoles : 7b, $C_{18}H_{19}NO$, F = 51-53°C. RMN 1H δ HMDS CDC13 : 7,5-6,93 (H arom), 4,53 (O-CH₂-C₆), 3,52 (CH₃-N), 3,33 (CH₃-O), 2,2 (CH₃-C₃).
- 7c, $C_{19}H_{21}NO$, Huile. RMN 1H δ HMDS CDC13 : 7,45-6,88 (H arom), 4,55 (O-CH₂-C₆), 3,53 (CH₃-N), 3,39 (CH₃-O), 2,72 (CH₃-C₄), 2,38 (CH₃-C₃).
7. G. THIROT, Bull. Soc. Chim. Fr. 1967, 739.
8. W. VON PHILIPSBORN, H. SCHMID et P. KARRER, Helv. Chim. Acta 38, 1067 (1955).

(Received in France 10 February 1981)