

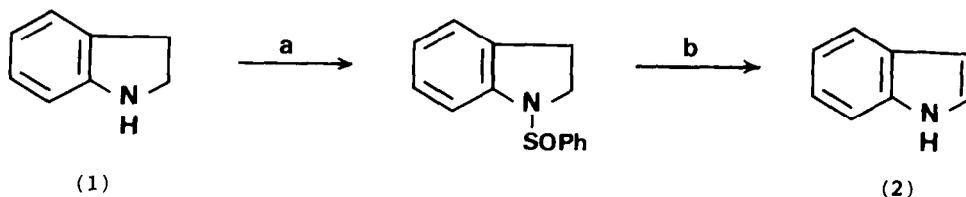
LA TRANSFORMATION D'INDOLINES EN INDOLES  
ET D'AUTRES REACTIONS APPARENTÉES

Derek H. R. Barton, Xavier Lusinchi et Pierre Milliet  
Institut de Chimie des Substances Naturelles, C.N.R.S.,  
91190 Gif-sur-Yvette, France.

**SUMMARY.**- Phenylseleninic anhydride reacts rapidly with indolines at 0° to give, when the  $\beta$ -position is substituted, the corresponding indoles. When the  $\beta$ -position is unsubstituted  $\beta$ -phenylselenoindoles are formed. These are readily reduced by nickel boride to the parent indole. Tetrahydroisoquinoline is dehydrogenated with comparable ease. Phenylseleninic acid is also an efficient agent for these dehydrogenations.

Plusieurs méthodes permettant de préparer un indole par déhydrogénation d'une indoline ont été décrites<sup>1</sup>. Cependant leur manque de généralité, la difficulté de leur mise en oeuvre et pour certaines une fonctionnalisation éventuelle du noyau aromatique<sup>2</sup> ont suscité la recherche de nouveaux procédés de déshydrogénation tels que l'élimination d'un groupe sulfonium fixé sur l'azote<sup>3</sup>.

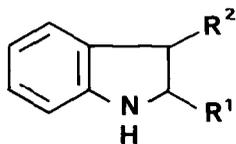
La déshydrogénation d'une amine par élimination d'un groupe sulfoxyde, utilisée pour l'obtention d'une base de Schiff ou d'une imine  $\alpha$  insaturée<sup>4</sup>, permet d'obtenir l'indole selon le schéma 1. Cependant les hydrogènes en 2 n'étant pas mobiles, l'élimination d'acide sulfénique n'est obtenue que par chauffage en présence d'une base et avec un rendement moyen.



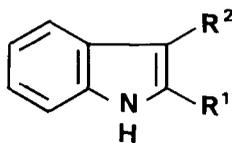
a) Ph-SO-SO<sub>2</sub>-Ph (1,2 éq), pyridine, 18 h. Le sulfoxyde obtenu quantitativement est instable. IR (nujol) 1600, 1590, 1220, 1090 cm<sup>-1</sup>. RMN (CDCl<sub>3</sub>, TMS)  $\delta$  2,9 à 4,1 m (4H), 6,7 à 7,9 (9H aromatiques). b) Pentaisopropylguanidine (1,2 éq), toluène, reflux 24 h sous azote (37% isolé par chromatographie sur couche épaisse).

Schéma 1

De meilleurs résultats ont été obtenus avec l'anhydride phényl-séléninique, réactif introduit il y a quelques années et dont l'efficacité a été établie<sup>5</sup>. Se comportant comme  $(\text{Ph-SeO})^+$ , ce réactif peut effectuer des oxydations par déshydrogénation<sup>6</sup> et permet donc d'envisager l'obtention d'un indole à partir d'une indoline. Cette dernière (1) réagit effectivement avec l'anhydride phénylséléninique pour conduire non pas à l'indole mais à son dérivé phénylsélinié en 3 (5). La réaction est pratiquement quantitative (98%) avec un équivalent d'acide phénylséléninique comme avec un demi-équivalent d'anhydride dans le tétrahydrofurane (THF) à 0°. L'indole peut être ensuite obtenu (98%) par réduction à l'aide du borure de nickel<sup>7</sup>.



- (1)  $R^1 = R^2 = \text{H}$   
 (2)  $R^1 = \text{Me}, R^2 = \text{H}$   
 (3)  $R^1 = \text{H}; R^2 = \text{Me}$   
 (4)  $R^1 = \text{H}; R^2 = -\text{CH}_2-\text{COOMe}$

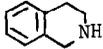


- (5)  $R^1 = \text{H}, R^2 = -\text{Se-Ph}$   
 (6)  $R^1 = R^2 = \text{H}$   
 (7)  $R^1 = \text{Me}, R^2 = -\text{Se-Ph}$   
 (8)  $R^1 = \text{Me}, R^2 = \text{H}$   
 (9)  $R^1 = \text{H}, R^2 = \text{Me}$   
 (10)  $R^1 = \text{H}; R^2 = -\text{CH}_2-\text{COOMe}$   
 (11)  $R^1 = \text{H}, R^2 = -\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{Se-Ph}}$

La méthyl-2-indoline (2) conduit de la même façon au séléniure (7) réduit ensuite en méthyl-2-indole (8). Les dérivés substitués en 3, la méthyl-3-indoline (3) et l'indolyl-3' acétate de méthyle (4) conduisent directement aux dérivés indoliques (voir Tableau). La tétrahydroisoquinoléine (12) peut être également sélectivement déshydrogénée en 1 par ce procédé.

La structure du phényl-indolyl-3 séléniure (5) est confirmée par les réactions suivantes. Il peut être obtenu à partir de l'indole (6) par réaction avec le diphényldiséléniure (1 éq) en présence de butyl-lithium (1 éq) dans le THF (43%). Traité par 2,2 équivalents d'eau oxygénée (solution aqueuse à 30%)

Tableau

Substrat <sup>a)</sup>	Solvent	Temp	Heure	Intermédiaire sélénié	Produit <sup>b)</sup>	Rendement global <sup>c)</sup>
(1)	THF	0°	2 h	(5) (98%) <sup>d)</sup>	(6)	96%
(2)	THF	0°	2 h	(7) (96%) <sup>e)</sup>	(8)	86%
(3)	THF	20°	1 h	--	(9)	53%
(4)	THF	20°	2 h	--	(10)	89%
 (12)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	20°	18 h	--		51%

a) Réaction avec 0,5 éq d'anhydride phénylséléninique. Des résultats semblables ont été obtenus avec 1 éq d'acide phénylséléninique. b) Identifiés à des échantillons de référence. c) Après réduction éventuelle au borure de nickel (chlorure de nickel 10 éq, borohydrure de sodium 20 éq dans l'éthanol aqueux à la température ambiante pendant 18h) et purification par chromatographie sur couche épaisse. d) F 142° (ether-hexane), U.V.  $\lambda_{\max}$  250 nm  $\epsilon$  15.000, SM: m/e 273 et 271 (M<sup>+</sup>), 193 (base, M-Se), RMN (CDCl<sub>3</sub>, TMS)  $\delta$  8,27 s large (NH). e) F 98-99° (ether-hexane), U.V. 250 nm  $\epsilon$  14 000, SM: m/e 287 et 285 (M<sup>+</sup>), 207 (M-Se), RMN (CDCl<sub>3</sub>, TMS):  $\delta$  2,3 s (Me), 7,89 s large (NH)

dans le THF (5) conduit au phényl-indolyl-3 sélénioxyde (11) (67%, F 103° (MeOH)). Le même sélénioxyde (11) peut être obtenu par action de 1/2 équivalent d'anhydride phénylséléninique sur l'indole (6) dans un mélange de tétrahydrofurane et de chlorure de méthylène (76%). Le sélénioxyde (11) traité par le dithionite de sodium est désoxygéné en séléniure (5) (100%).

Le Schéma 2 peut rendre compte des produits obtenus.

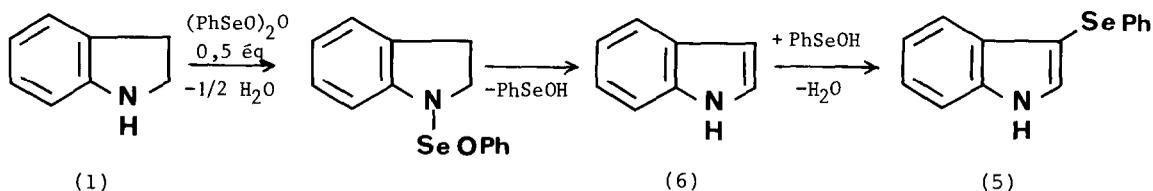


Schéma 2

Le rendement quantitatif en dérivé (5) montre que l'indole formé intermédiairement n'a réagi ni avec l'anhydride ni avec l'acide phénylséléninique libéré dans la première étape. Nous devons en conclure soit que ces derniers réagissent plus vite avec l'indoline qu'avec l'indole, soit que l'indole réagit plus rapidement avec l'acide phénylséléninique ou un anhydride mixte séléno-séléninique (PhSeSeO<sub>2</sub>Ph).

### Bibliographie

- 1 a) R.J. Sundberg, *The Chemistry of Indoles* Academic Press, New York, 1970, p. 132, b) A. Inada, Y. Nakamura, Y. Morita, Chem Letts., 1287 (1980)
2. Y. Kikugawa, J. Chem. Research, (S), a) 212 (1977), b) 184 (1978).
3. Y. Kikugawa and M. Kawase, Chem. Letts, 445 (1981).
- 4 B. M. Trost, G. Liu, J. Org. Chem., 46, 4617 (1981).
- 5 D.H.R. Barton, P.D. Magnus and M.N. Rosenfeld, Chem. Comm., 301 (1975); D.H.R. Barton, A.G. Brewster, S.V. Ley, C.M. Read and M.N. Rosenfeld, J.C.S. (Perk. 1), 1473 (1981) et références citées.
- 6 Cf. M.R. Czarny, Chem. Comm, 81 (1976).
7. R.B. Boar, D.W. Hawkins, J.F. McGhie, D.H.R. Barton, J. Chem. Soc (Perkin 1), 654 (1973) et références citées

(Received in France 17 September 1982)