

# SUBSTITUTION NUCLÉOPHILE AROMATIQUE RADICALAIRE.<sup>1</sup> NOUVELLE SYNTHÈSE DU SQUELETTE INDOLE

RENÉ BEUGELMANS\* et GEORGES ROUSSI

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

(Received in France 17 July 1980)

**Abstract**—A new method is described, based on the  $S_{RN}1$  reaction, which takes advantage of the regioselective formation of an *ortho*- $NH_2$ -functionalized aryl radical. In the presence of three different series of nucleophiles, (aliphatic ketone enolates, aldehyde enolates, cyclic and heterocyclic ketone enolates), some used for the first time in an  $S_{RN}1$  reaction, the indole skeleton is obtained in one step in yields ranging from 20 to 85%. Ketone enolates give 2-substituted indoles while aldehyde enolates give 3-substituted indoles; cyclic enolates tricyclic indoles (**29** and **30**). This versatile indolization method (using non-acidic conditions) is thus of synthetic utility and considerably enlarges the scope of the  $S_{RN}1$  reaction.

Bien qu'il existe de nombreuses méthodes de synthèse du squelette indole, certaines classiques,<sup>2,3</sup> d'autres plus particulières,<sup>3</sup> la recherche de nouvelles méthodes permettant en particulier d'opérer en milieu non acide demeure d'un intérêt permanent.<sup>4a-c</sup>

Nous rapportons ici une nouvelle méthode répondant à cette exigence, reposant sur la réaction de substitution nucléophile aromatique radicalaire  $S_{RN}1$ .<sup>5a,b</sup> Cette réaction, découverte par Bunnett et coll.,<sup>6a,b</sup> résumée sur le schéma 1, est une réaction en chaîne initiée par transfert monoélectronique qui implique successivement un radical anion aryle (I), un radical aryle (II) qui est attaqué par le nucléophile  $Nu^-$  et enfin un second radical anion (III). Le principe de la méthode de synthèse rapportée ici repose sur la formation et l'utilisation d'intermédiaires (I') (II') et (III') portant une fonction amine primaire en *ortho* du groupe partant (Schéma 2). Ainsi, en une étape, et sans isolement des intermédiaires, le squelette indole est obtenu, et selon la nature de l'énolate (de cétone aliphatique, d'aldéhyde, de cétone cyclique ou hétérocyclique) utilisé comme nucléophile, les indoles ramifiés en 2, en 3 ou tricycliques sont obtenus.

## RÉSULTATS

### Synthèse d'indoles ramifiés en position 2

Les énolates de cétones aliphatiques sont les nucléophiles les plus fréquemment utilisés et la  $S_{RN}1$  est, à ce titre, une méthode réputée d'arylation<sup>7</sup> ou d'hétéroarylation des cétones. Nous avons donc, dans

un premier stade, employé les énolates **2** ( $R=CH_3$ ), **3** ( $R=i$  Prop), **4** ( $R=t$  But) qui, opposés à l'*o*-iodo aniline **1**, permettent d'accéder au méthyl-2 indole **6**, à l'isopropyl-2 indole **7** et au *t*-Butyl-2 indole **8** en une seule étape, sans isoler l'arylamino cétone intermédiaire. Une cétone dissymétrique, telle que la méthyl éthyl cétone livre un mélange de deux énolates **5''** et **5'**. Le mélange des deux indoles **9** et **10** qui en résulte reflète l'équilibre existant dans les conditions de la réaction, et la réactivité propre de chacune des entités vis-à-vis du substrat aromatique **1**. Il est possible de former de manière régiosélective les énolates, à basse température, dans les solvants aprotiques et en utilisant le diisopropylamide de lithium, l'énolate cinétique **5** prédomine nettement sur **5'** (énolate thermodynamique).<sup>8</sup> Or, il ne nous a pas été possible de contrôler la régiosélectivité de la réaction en opérant au sein de l'ammoniac liquide au moyen de l'amidure ou du *t*-butylate de lithium. Dans ces conditions, en effet, le rapport **9/10** reste du même ordre de grandeur qu'avec l'amidure ou le tertio-butylate de potassium, mais le rendement global ne dépasse pas 5%.

Cette réaction permet donc la construction du squelette indole à partir des énolates de cétone, et, compte tenu d'une part du contrôle de l'énolisation (non résolu actuellement dans les conditions expérimentales de la  $S_{RN}1$ ) et des restrictions inhérentes à la  $S_{RN}1$  elle-même<sup>6b,c</sup> elle est générale. Cette méthode présente, par rapport à la réaction de

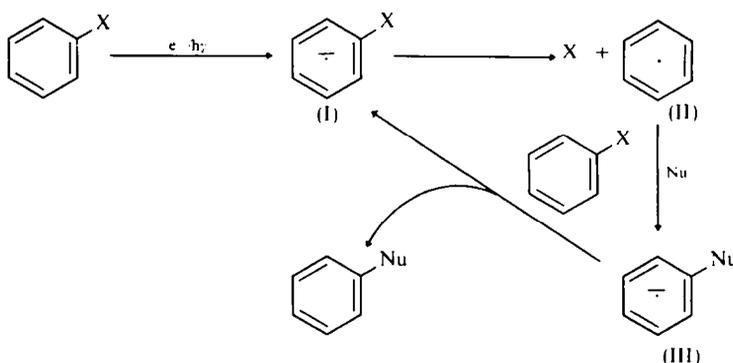
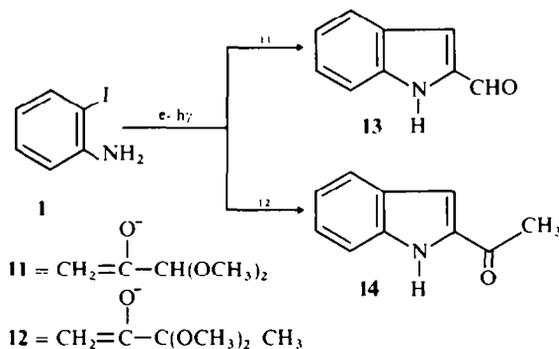
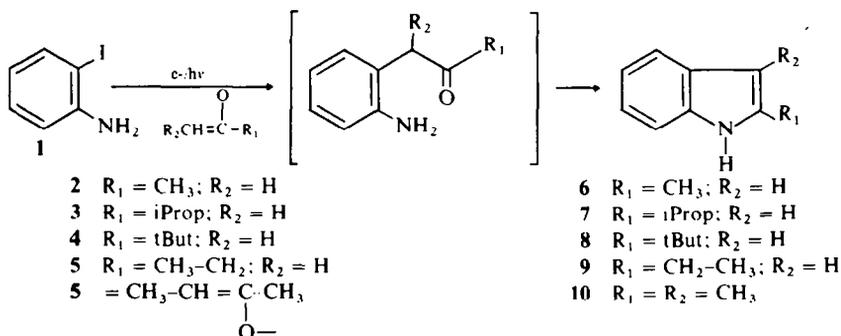


Schéma 1.



Fischer qui est la plus classique réaction d'indolisation, l'avantage d'être effectuée en milieu non acide.

Ceci rend possible l'utilisation d'énolates *bifonctionnels* tels ceux issus de l'aldéhyde pyruvique et du biacétyl, dont la seconde fonction carbonyle est protégée sous forme de diméthyl acétal, stables dans les conditions basiques de la réaction. Ces énolates, traités dans les conditions standard par l'iodo aniline **1** livrent les indoles correspondants **13** et **14** fonctionnalisés en position 2.

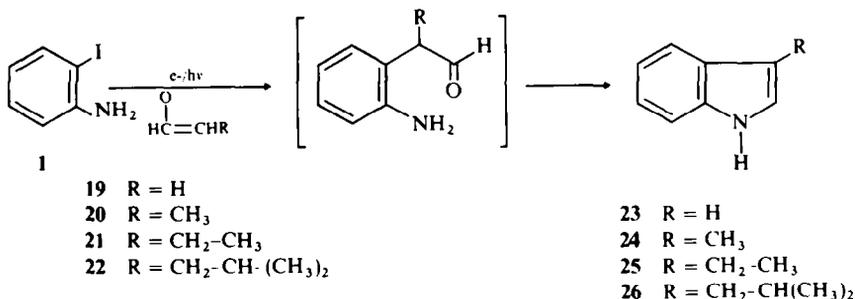
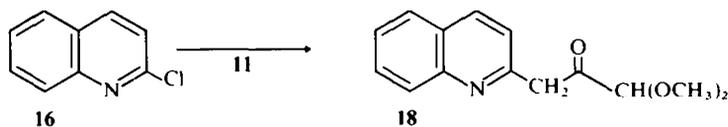
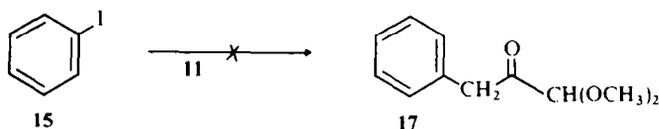
Ces énolates n'avaient jamais encore été employés dans la réaction  $S_{RN}1$  et leur utilisation ne semble pas

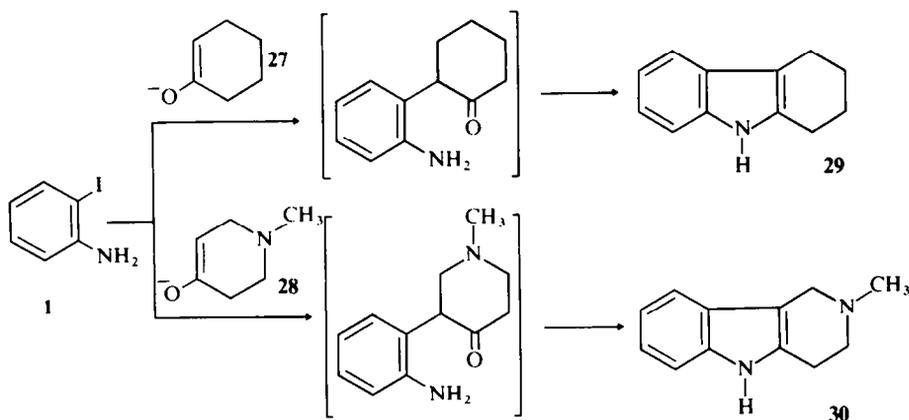
pouvoir être généralisée à tous les substrats aromatiques simples classiquement utilisés. En effet, après avoir obtenu les indoles **13** et **14**, il nous a semblé judicieux de traiter l'énolate **11** par des substrats aromatiques réputés pour leur réactivité dans la réaction  $S_{RN}1$  tels que **15** et **16**.<sup>6a,b</sup>

Or, si à partir de **16**, on obtient le produit de substitution **18** avec un excellent rendement, aucune réaction ne prend place avec **15**.<sup>9</sup>

#### Synthèse d'indoles ramifiés en 3

Les énolates de cétone **2**, **3**, **4**, **5**, **11** et **12** permettent d'obtenir sélectivement les indoles ramifiés en position





2 (6, 7, 8, 9, 13 et 14). Nous avons découvert que les énolates d'aldéhyde permettent d'obtenir régio-sélectivement les indoles substitués sur la position 3.

Les rendements en indoles ramifiés 23, 24, 25 et 26 sont, en règle générale, inférieurs à ceux des indoles ramifiés en position 2 obtenus grâce aux énolates de cétone. Des quantités relativement plus importantes d'aniline ( $\approx 60\%$ ) résultant de la réduction du radical aryle (II') sont obtenues. Les énolates d'aldéhyde (ou l'aldéhyde non énolisé présent dans le milieu) s'avèrent être réducteurs vis-à-vis du radical aryle (II') alors que les énolates de cétone ne le sont que très peu.

La même remarque que celle faite ci-dessus au sujet de l'emploi des énolates 11 et 12 peut être formulée au sujet des énolates d'aldéhyde lesquels sont signalés dans la littérature récente<sup>10</sup> comme n'étant pas utilisables en tant que nucléophiles dans la  $S_{RN}1$ . Bien que les détails de ce travail ne nous soient pas actuellement accessibles,<sup>11</sup> il y a tout lieu de penser que les observations de Rossi *et al.* concernent la réactivité de substrats aromatiques ne comportant pas de substituants en ortho.

#### Synthèse d'indoles tricycliques

Le groupe des indoles tricycliques est obtenu à l'aide de notre méthode en utilisant comme nucléophiles des énolates de cétones cycliques. Parmi ceux-ci, l'énolate de cyclohexanone 27, classique dans la  $S_{RN}1$ , permet d'obtenir le tétrahydrocarbazole 29, accompagné d'aniline résultant de la réduction du radical (II').

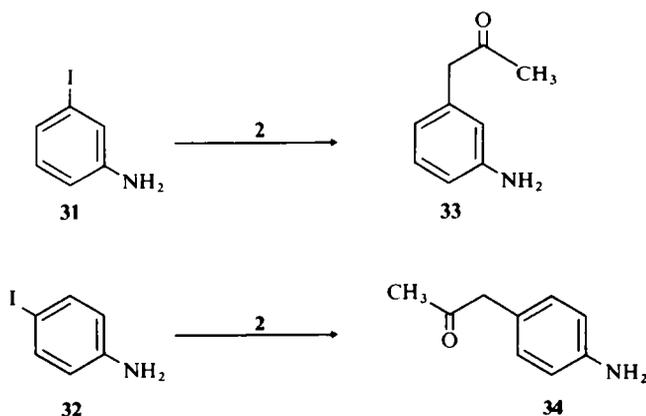
L'énolate hétérocyclique 28 permet d'accéder en une étape à la tétrahydrocarboline 30.

#### DISCUSSION

La réaction de substitution nucléophile subie par le substrat aromatique fonctionnalisé 1 traité par les énolates de cétones et d'aldéhydes répond aux critères communément requis pour une  $S_{RN}1$ . La vitesse de la réaction entre 1 et l'énolate 2 (prise comme réaction-type) est ralentie par l'oxygène agissant comme piège à radical. En l'absence de photostimulation par la lumière ultra-violette, aucune réaction n'intervient, toutes choses étant égales par ailleurs. Une réaction passant par un intermédiaire aryinique, également envisageable<sup>6b</sup> ne répondrait pas aux deux critères précédents, et de plus, ne serait pas régiospécifique. Or, nous avons confirmé la régiospécificité de la réaction en effectuant des expériences avec le même énolate 2 opposé cette fois à la meta iodo aniline 31 et à la p-iodo aniline 32.

Dans chaque cas, un produit unique 33 et 34 respectivement est obtenu résultant de l'attaque régiospécifique du nucléophile sur le site réactionnel occupé par le groupe partant alors qu'une réaction impliquant un intermédiaire aryinique aurait livré, à partir de 33, le mélange (6 + 33 et/ou 34) et à partir de 32 le mélange (33 + 34).

La réaction subie par 1 se déroule bien selon un processus de transfert monoélectronique et implique les intermédiaires (I'), (II') et (III'). La formation de quantités notables d'aniline peut se comprendre si l'on admet que les énolates d'aldéhyde sont moins bons nucléophiles, mais par contre meilleurs réducteurs que les énolates de cétones. Ils peuvent, compétitivement,



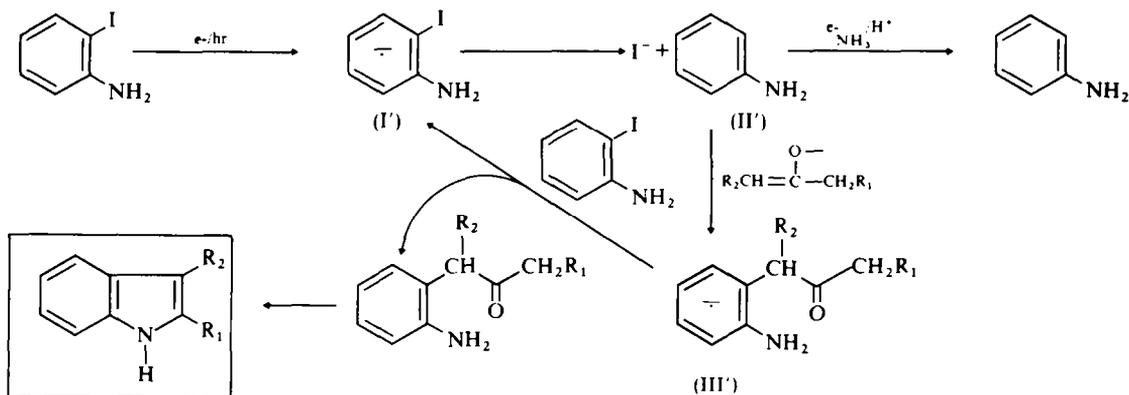


Schéma 2.

réduire le radical aryle (II'), et mener à l'aniline, ou subir l'attaque électrophile menant à (III'). Ceci peut expliquer à la fois les rendements moindres observés avec les énolates **19**, **20**, **21**, **22**, **28** et les importantes quantités d'aniline retrouvées.

D'autre part, nous avons constaté, au cours d'une expérience de contrôle effectuée avec la para iodo aniline **32** et l'énolate d'aldéhyde **19** que la réduction en aniline est la réaction prenant très majoritairement place, à l'exclusion de toute substitution en position para, ce qui contraste avec le comportement de **32** vis-à-vis de l'énolate de cétone **2**. Il est donc évident qu'un radical aryle ortho fonctionnalisé tel que II' (Schéma 2) possède par rapport au radical aryle II (Schéma 1) une réactivité particulière vis-à-vis de certains nucléophiles. Pour l'instant, nous avons tiré parti de cette propriété pour des buts de synthèse, mais il est certain que la nature de ce phénomène doit être mieux comprise.

## CONCLUSION

L'utilisation des radicaux aryles ortho fonctionnalisés par une fonction amine primaire, l'emploi en tant que nucléophiles d'un certain nombre d'énolates de cétones non encore utilisés, en particulier les énolates bi-fonctionnels **7** et **8**, la démonstration que les énolates d'aldéhyde sont utilisables ont permis de proposer une voie de synthèse nouvelle et d'un caractère général pour le squelette indole. De plus, le domaine d'utilisation de la  $S_{RN}1$  se trouve notablement élargi; des travaux complémentaires sont en cours.

## PARTIE EXPÉRIMENTALE

Les spectres de résonance magnétique nucléaire (RMN) ont été enregistrés en solution dans  $CDCl_3$  (TMS:  $\delta = 0$ ) sur un appareil Perkin-Elmer R 12 à 60 MHz. Les spectres infrarouge (IR) ont été enregistrés, en solution dans  $CHCl_3$ , sur un appareil Perkin-Elmer 297. Les spectres de masse ont

Tableau. Réaction photostimulée de l'ortho-iodo-aniline avec les énolates de potassium des dérivés carbonylés dans l'ammoniac liquide

Énolate	durée d'irradiation (mn)	Rendements (%)		Point de Fusion		
		Aniline <sup>a</sup>	Indoles <sup>b</sup>	Indoles	litt	
<b>2</b>	16	0	<b>6</b>	83	59°	58-60°
<b>3</b>	10	traces	<b>7</b>	78	74°	74° <sup>12</sup>
<b>4</b>	20	0	<b>8</b>	53	73°	73° <sup>13</sup>
<b>5<sup>c</sup></b>	25	10	<b>9</b>	20		Ref. 14
<b>5'</b>			<b>10</b>	40		Ref. 15
<b>11</b>	20	traces	<b>13<sup>d</sup></b>	45	139°	140 142° <sup>16</sup>
<b>12</b>	25	traces	<b>14<sup>d</sup></b>	55	149°	149° <sup>17</sup>
<b>19</b>	13	25	<b>23</b>	50		
<b>20</b>	20	40	<b>24</b>	49		
<b>21</b>	23	9	<b>25</b>	33	120° <sup>e</sup>	120° <sup>18</sup>
<b>22</b>	40	12	<b>26</b>	26	102° <sup>e</sup>	102-103° <sup>18</sup>
<b>28</b>	30	60	<b>29</b>	33		
<b>28</b>	10	22	<b>30</b>	22	166 168°	171° <sup>19</sup>

<sup>a</sup>Rendements déterminés par CPG, exprimés par rapport à l'o.i.iodo aniline.

<sup>b</sup>Rendements en produits isolés purs par chromatographie sur colonne de silice, exprimés par rapport à l'o.i.iodo-aniline.

<sup>c</sup>L'énolate de lithium préparé à partir de l'amidure de lithium ou du *t*-butyle de lithium n'a donné que des traces de **9** et **10** dans les mêmes proportions.

<sup>d</sup>**13** et **14** sont obtenus purs par hydrolyse, sur colonne de silice, des diméthylacétals correspondants.

<sup>e</sup>Point de fusion du picrate.

été obtenus au moyen d'un spectromètre AEI MS 50. L'analyse des produits par chromatographie en phase gazeuse (CPG) a été réalisée sur un appareil Girdel type 75, en utilisant une colonne OVI (3 m, 8 %). Les points de fusion ont été mesurés sur un banc Kofler et ne sont pas corrigés. Les irradiations sont effectuées à l'aide d'une lampe à vapeur de mercure moyenne pression 100 W Hanau NK 6/20.

#### Mode opératoire général

L'énolate de potassium est préparé sous argon dans un tricol équipé d'un réfrigérant à CO<sub>2</sub> et d'un septum en caoutchouc, par action de 672 mg (6 mmols) de *t*-butylate de potassium fraîchement sublimé, sur 6 mmols de dérivé carbonyle, dans 50 ml d'ammoniac liquide séché par passage dans une colonne de potasse. L'o-iodo aniline commerciale, purifiée par chromatographie sur colonne, est ajoutée (220 mg, 1 mmol). Le mélange réactionnel fortement agité est irradié par une lampe de 100 W. L'avancement de la réaction est suivi par analyse chromatographique des prélèvements effectués à l'aide d'un siphon passé à travers le septum. Lorsque l'o-iodo aniline a complètement réagi, le réfrigérant est retiré et CINH<sub>3</sub> est ajouté au mélange. L'extraction au CHCl<sub>3</sub> et les traitements habituels se font après évaporation totale de l'ammoniac. La détermination du rendement en aniline se fait par CPG sur le mélange brut, avant séparation de l'indole sur colonne de silice (elution pentane:chloroforme 5-10 %).

#### Identification des produits

Les produits **6**, **14**, **23**, **24**, **29** ont été caractérisés par comparaison (CPG, RMN) à des échantillons authentiques. Les composés **7**, **8**, **13**, **14**, **26**, **30** ont été identifiés par leurs spectres (masse, IR, RMN) et par leur point de fusion identique à ceux décrits dans la littérature. Les indoles **9** et **10** ont été obtenus en mélange. Leur structure, ainsi que celle des composés **18**, **33** et **34**, a été déterminée par l'étude de leurs spectres (masse, IR, RMN).

#### Pyruvaldéhyde diméthyl acétal-2 quinoléne **18**

La 2-chloro quinoléne (0,163 g, 0,1 mmol) traitée par l'énolate **11** fournit après irradiation pendant 60 minutes et par les traitements habituels le produit **18** (0,199 g, 0,08 mmol) F: 82. R<sub>f</sub>: 80 %. Spectre de masse *m/e* 245 (M<sup>+</sup>, 68 %); 187 (50 %); 170 (100 %). IR (cm<sup>-1</sup>): 3400, 1620 (énol); 1040 (éther). R.M.N. δ ppm 2,6 (s) 6H; 4,8 (s) 1H; 6,3 à 7,2 (m) 6H. C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>O<sub>2</sub>N Calc: C, 68,58; H, 6,12; O, 19,57; N 5,71. Tr: C, 68,43; H, 6,20; O, 19,32; N, 5,76 %.

#### Propanone-2 (aminophényl-3)-1 **33**

La m-iodo aniline (110 mg, 0,5 mmol) traitée par l'énolate de potassium de l'acétone dans les conditions habituelles, fournit, après 4 min d'irradiation et les traitements habituels 50 mg (0,3 mmol, 66 %) de **33**. Masse *m/e*: 149 (M<sup>+</sup>), 106. IR

$\nu_{\text{NH}_2}$ , 3350-3500 cm<sup>-1</sup>,  $\nu_{\text{C=O}}$  1650 cm<sup>-1</sup>. RMN δ ppm 2,15 (s, 3 H), 3,4-4 (4 H), 6,5-7,6 (m, 4 H).

#### Propanone-2 (aminophényl-4)-1 **34**

La p-iodo aniline (220 mg, 1 mmol) conduit avec l'énolate de l'acétone, à 45 mg (0,3 mmol, 33 %) de **34**, se dégradant rapidement à l'air. Masse *m/e*: 149,083 (M<sup>+</sup> C<sub>9</sub>H<sub>11</sub>NO), 106,065 (C<sub>7</sub>H<sub>8</sub>N, 100 %). IR  $\nu_{\text{NH}_2}$ , 3350-3450 cm<sup>-1</sup>,  $\nu_{\text{C=O}}$  1650 cm<sup>-1</sup>. RMN δ ppm 2,10 (s, 3 H), 3,5 (s, 2 H), 3,5-3,8 (s, 2 H), 6,5-7,5 (m, 4 H).

#### RÉFÉRENCES

- Précédent mémoire dans cette série: R. Beugelmans et H. Ginsburg, *J.C.S. Chem. Comm.* 508 (1980).
- R. T. Brown, J. A. Joule, P. G. Sammes, In *Comprehensive Organic Chemistry*, Vol. 4, p. 458. (Edited by Sir Derek H. R. Barton et W. D. Ollis). Pergamon Press Oxford (1979).
- R. K. Brown, In *Indoles* 1ère partie. Pergamon Press, Oxford (Edited by W. J. Houlihan), p. 227. Wiley Interscience, New York (1972).
- M. Mori, K. Chiba et Y. Ban, *Tetrahedron Letters* 1133 (1979); Y. Ito, K. Kobayashi et T. Saegusa, *ibid.*, 1039 (1979); P. J. Gassman, T. J. van Bergen, D. P. Gilbert et B. W. Cue, *J. Am. Chem. Soc.* **96**, 5495 (1974).
- Les résultats préliminaires ont été publiés: R. Beugelmans et G. Roussi, *J.C.S. Chem. Comm.* 950 (1979); Des résultats similaires, obtenus indépendamment, ont été publiés par R. Bard et J. F. Bunnett, *J. Org. Chem.* **45**, 1546 (1980).
- J. K. Kim et J. F. Bunnett, *J. Am. Chem. Soc.* **92**, 7463, 7464 (1970); J. F. Bunnett, *Acc. Chem. Res.* **11**, 413 (1978); J. F. Wolfe et D. R. Carver, *Org. Prep. Proced. International*, 227 (1978).
- J. F. Bunnett et J. E. Sundberg, *J. Org. Chem.* **41**, 1702 (1976).
- J. d'Angelo, *Tetrahedron Report No. 25, Tetrahedron* **32**, 2979 (1976).
- Travaux en cours.
- R. A. Rossi et R. A. Alonso, *J. Org. Chem.* **45**, 1239 (1980).
- R. A. Rossi, A. F. Lopez et R. A. Alonso, *XIV Sesiones Químicas Argentinas*, Santa Fé, Argentina (Juillet 1978). Cité dans réf. 10.
- H. Illy et L. Funderburk, *J. Org. Chem.* **33**, 4283 (1968).
- G. Plancher, *Chem. Zentralblatt* 1322, II (1902).
- A. Verley et J. Bedurvé, *Bull. Soc. Chim.* **37**, 189 (1925).
- L. Marion et C. W. Oldfield, *Can. J. Res.* **25B**, 1 (1947).
- J. Harley-Mason et E. H. Pavri, *J. Chem. Soc.* 2565 (1963).
- K. S. Bhandari et V. Snieckus, *Can. J. Chem.* **49**, 2354 (1971).
- R. H. Cornforth et R. Robinson, *J. Chem. Soc.* 680 (1942).
- V. Bockelheide et C. Ainsworth, *J. Am. Chem. Soc.* **72**, 2132 (1950).