

ALKYLATIONS EN ABSENCE DE SOLVANT ORGANIQUE. EFFETS D'ADDITION D'OXYDES MINÉRAUX ET DE SELS D'AMMONIUM—I

N-ALKYLATION DE L'INDOLE EN MILIEU BASIQUE

J. BARRY, G. BRAM,* G. DECODTS, A. LOUPY, P. PIGEON et J. SANSOULET

Laboratoire des Reactions Selectives sur Supports, ERA 316 du CNRS, Université de Paris-Sud, Bâtiment 410,
91405 Orsay Cedex, France

(Received in France 4 October 1982)

Résumé—L'alkylation de l'anion de l'indole, formé préalablement par action de KOH+1% de NBU₄Br, est effectuée en absence de tout solvant organique, en présence ou non de "supports" solides minéraux. Ainsi les produits de N-éthylation ou octylation sont obtenus quantitativement dans des conditions expérimentales très douces et aisées à mettre en oeuvre.

Abstract—Indole alkylation, after anion formation (KOH+1% NBU₄Br) is achieved without any solvent in the presence or in the absence of solid mineral supports. N-Ethyl or octyl derivatives are thus obtained quantitatively under very mild conditions.

Nous avons récemment montré¹⁻³ qu'il est possible d'effectuer des condensations anioniques (formation de liaison C-C et C-O) sur supports solides minéraux dans des conditions de "milieu sec",⁴ c'est-à-dire en absence de tout solvant durant la réaction. Ainsi l'alkylation de différents anions (acétate, benzoate, cyanure, phénate, malonate, acétylacétate) s'effectue sur alumine ou gel de silice dans des conditions expérimentales très douces; les rendements se comparent favorablement avec ceux obtenus par les méthodes classiques d'activation anionique en solution.

L'alkylation de l'anion de l'indole est importante en synthèse organique.⁵ Récemment elle a été améliorée par l'utilisation de solvants dipolaires aprotiques⁶⁻⁸ ou en opérant dans des conditions de catalyse par transfert de phase (CTP), utilisant des sels d'ammonium quaternaire^{9,10} ou un éther-couronne.^{11a} L'éthylate de thallium a également été employé pour former l'anion de l'indole.^{11b}

La réaction s'effectue en deux temps: formation préalable de l'espèce anionique 1, ce qui nécessite la présence d'une base, puis alkylation *in situ* par l'électrophile RX.

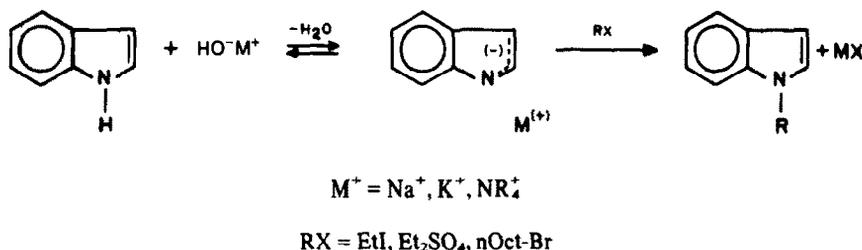
de silice Merck 60 (70-230 mesh); sable de Fontainebleau, baryte et Célite 545 Prolabo; l'oxyde de zinc (Kadox 15) est un don gracieux de l'Asturienne New Jersey SA.

Réactions avec base imprégnée

Les "supports basiques" nécessaires à la formation de l'anion sont préparés par adsorption sur 4 g d'alumine d'une solution contenant 25 mmole de base (soit 1 g de NaOH ou 1.6 g de KOH) dissoute dans le minimum d'eau, puis séchage à 130° sous 0.1 mm Hg pendant 6 h, donnant KOH et NaOH "imprégnés". Le réactif ainsi préparé doit être utilisé dans les 24 h. On ajoute 10 mmole (1.17 g) d'indole et on agite mécaniquement pendant 5 min. Un léger excès (11 mmole) d'agent alkylant est ajouté sans solvant. Après un temps variable d'agitation à température ambiante ou à 50°, les produits organiques sont récupérés par une simple élution par 50 ml d'éther, dosés par CPG puis éventuellement isolés par chromatographie (hexane) sur colonne de Florisil.

Réaction avec base solide en présence ou non d'oxyde minéral

NaOH (1 g) ou KOH (1.6 g) solide finement pulvérisé est dispersé avec 1.17 g d'indole en présence ou non de 4 g d'oxyde minéral. Eventuellement 80 mg de NBU₄Br (0.25 mmole) sont ajoutés et le mélange est agité mécaniquement 5 min. L'agent alkylant (11 mmole) est additionné sans solvant. La réaction, la



EXPERIMENTALE

Matières premières

L'indole, la soude, la potasse et l'iode d'éthyle sont des produits Prolabo RP.

Le sulfate d'éthyle est d'origine Carlo-Erba, le 1-bromo-octane provenant d'Aldrich. Les oxydes minéraux ont été utilisés sans traitement préalable: alumine Merck 90 neutre (70-230 mesh); gel

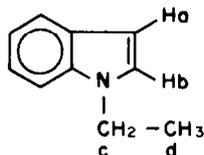
récupération et l'isolement des produits sont ensuite effectués comme précédemment.

Caractérisation des produits

Les dosages sont effectués par CPG (colonne de 1 m SE 30 15% chromosorb WAW, gaz vecteur N₂, pression 1.3 bar). N-éthyl indole: température du four 90°; temps de rétention:

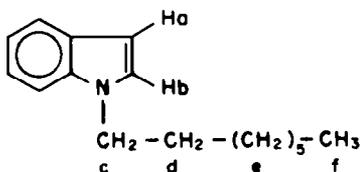
10.6 min; N-octyl indole: température du four 150°; temps de rétention: 6.7 min.

Les produits N-alkylés purs ont été isolés par chromatographie sur colonne de Florisil (éluant hexane) et ont été caractérisés par leurs spectres de RMN (CDCl₃, 90 MHz).



δ (ppm)

7.7-7.0 (m) 4H	benzéniques
7.12 (d) 1H	b (J = 4 Hz)
6.50 (d) 1H	a (J = 4 Hz)
4.17 (q) 2H	c (J = 8 Hz)
1.45 (t) 3H	d (J = 8 Hz)



7.65-7.05 (m) 4H benzéniques

6.85 (d) 1H	b (J = 4 Hz)
6.45 (d) 1H	a (J = 4 Hz)
3.90 (t) 2H	c (J = 8 Hz)
1.90-1.45 (m) 2H	d
1.45-1.00 (m) 10H	e
0.85 (t) 3H	f (J = 6 Hz)

RESULTATS

Influence de la nature de la base

Nous avons tout d'abord étudié l'influence de la nature de la base pour la réaction d'alkylation avec Et₂SO₄ en présence d'alumine. Les résultats obtenus sont consignés dans le Tableau 1.

De l'examen de ce tableau, il ressort que l'efficacité de KOH est nettement supérieure à celle de NaOH, fait déjà observé lors de réactions effectuées dans un solvant en présence de bases solides¹² et l'utilisation des bases dispersées dans l'alumine conduit à de meilleurs résultats que lorsque celles-ci sont imprégnées. On peut noter que les résultats décrits jusqu'à présent faisaient apparaître, au contraire, une meilleure efficacité des réactifs imprégnés.^{1,13,14} Les résultats sont notablement améliorés par adjonction de 1% de NBu₄Br quand la base est dispersée dans l'alumine.

Influence de la nature de l'oxyde minéral

Nous donnons, dans le Tableau 2, les résultats relatifs aux effets des oxydes lors de l'éthylation par Et₂SO₄ de l'anion de l'indole, celui-ci étant préformé par KOH dispersée en présence de 1% de NBu₄Br.

Tableau 2. Alkylation par Et₂SO₄ de l'anion engendré par KOH dispersée + 1% NBu₄Br (2.5 éq/mol). Rendements en produits isolés après 10 min de réaction à température ambiante. Influence de l'oxyde minéral (4 g pour 10 mmole d'indole)

Oxyde minéral	Rendement produit isolé (%)
Talc	97
Célide	96
Alumine	94
Oxyde de baryum	92
Sable de Fontainebleau	90
Oxyde de zirconium	76
Oxyde de zinc	5
Gel de silice	5

Tableau 1. Alkylation de l'anion de l'indole par Et₂SO₄ sur alumine. Influence de la nature de la base (2.5 éq/mol)

Nature de la base (alumine)	Température ^{a)}	Temps (min)	Rendement (%) ^{b)}
NaOH imprégnée	T.A.	90	53
" dispersée	T.A.	10	20
" "	T.A.	60	30
" "	50°C	60	84
KOH imprégnée	T.A.	60	10
" dispersée	T.A.	10	85
NaOH dispersée + 1 % NBu ₄ Br	50°C	60	98
KOH dispersée + 1 % NBu ₄ Br	T.A.	10	98 (94) ^{c)}

a) T.A. = température ambiante.

b) rendements en N-éthyl indole déterminés par CPG.

c) rendement en produit isolé (chromatographie sur colonne de Florisil éluant : hexane).

Nous avons ainsi constaté que l'éthylation par Et_2SO_4 de l'anion de l'indole s'effectue très rapidement, non seulement en présence d'alumine, mais aussi avec la plupart des autres solides examinés à l'exception toutefois du gel de silice et de l'oxyde de zinc. Signalons que l'utilisation de KOH en dispersion dans le sable a déjà été décrite dans la littérature¹⁵ pour des réactions de déshydrohalogénéation, celle de KOH dispersée dans l'alumine signalée pour des saponifications d'esters.¹⁶

Ces observations nous ont conduit à envisager la réaction en absence de tout oxyde. Nous avons ainsi constaté que la réaction s'effectue dans les mêmes conditions réactionnelles, avec un rendement quantitatif en produit isolé.

Influence de la nature de l'agent alkylant

Dans le Tableau 3, nous indiquons les résultats obtenus, en présence ou non d'alumine, avec deux agents éthylants (EtI et Et_2SO_4) et avec le bromure de n-octyle.

En absence d'alumine, conditions les plus favorables à la réaction, l'effet du réactif alkylant est minime. Il peut cependant devenir très important avec l'iodure d'éthyle lorsque la réaction est effectuée en présence d'alumine.

Signalons également que, quels que soient les réactifs et les conditions opératoires choisies, seuls les produits de N-alkylation ont été observés.

DISCUSSION

Influence du sel d'ammonium quaternaire

Dans toutes les conditions utilisées, la réaction est favorisée par addition de quantités catalytiques d'un sel d'ammonium quaternaire, ici NBu_4Br . On peut concevoir un double rôle pour le cation NBu_4^+ ; il peut faciliter la première étape (formation de l'anion) en exaltant la basicité de l'hydroxyle par augmentation de la taille du contre-ion^{17, 18} et il peut également exalter la nucléophilie de l'anion 1 formé par diminution de l'interaction électrostatique avec un contre-ion plus volumineux.

Dans les meilleures conditions expérimentales, c'est-à-dire en absence d'oxyde minéral, l'indole et la base sont solides, par contre l'agent alkylant et le produit de la réaction sont liquides: on se trouve donc dans des conditions de catalyse par transfert de phase solide-liquide, mais en absence de tout solvant organique.

Quelques exemples d'activation anionique (alkylation d'anion carboxylate) par CTP solide-liquide sans solvant ont été décrits,^{19, 20} mais dans des conditions plus sévères que celles mises en jeu ici, et, à notre connaissance, aucun exemple décrit ne concerne l'indole.

Effets d'oxydes minéraux

L'addition d'oxydes minéraux n'a que de faibles effets, négatifs, sur les rendements de la réaction (de 90-97% avec le sable de Fontainebleau, l'alumine, l'oxyde de baryum, le talc ou la Céélite) à deux exceptions près, le gel de silice et l'oxyde de zinc dont la présence inhibe quasi-totalement la réaction.

L'anion de l'indole ayant été préalablement formé quantitativement ($\text{KOH} + 1\% \text{NBu}_4\text{Br}$), nous avons étudié les effets d'addition de gel de silice ou d'oxyde de zinc (dans les proportions habituelles soit 4 g pour 10 mmole d'indole). Nous avons ainsi constaté qu'ils provoquent un abaissement considérable du rendement en produits d'éthylation (par Et_2SO_4): 45% avec le gel de silice et 20% avec l'oxyde de zinc au lieu de rendements quantitatifs. Le résultat de ces deux expériences suggèrent l'existence d'interactions entre l'anion 1 et ces oxydes qui ont pour conséquence de diminuer la nucléophilie de 1. Ces interactions pourraient être dues au caractère acide de ces oxydes: (i) le gel de silice, acide de Bronsted, est une silice amorphe très hydroxylée qui pourrait "solvater" l'anion 1 par liaison hydrogène voire le protoner, par contre ce phénomène ne se produirait pas avec le sable de Fontainebleau, silice monocristalline faiblement hydroxylée. Cette différence de réactivité a déjà été observée lors de la réduction de composés carbonyles en milieu sec^{21} et (ii) l'oxyde de zinc, acide de Lewis, pourrait interférer avec l'anion 1 en le désactivant.

Toutefois, ce seul effet de diminution de la nucléophilie de 1 ne suffit pas à justifier l'absence totale de réaction lorsque l'oxyde est introduit en même temps que la base. Il faut donc admettre que le gel de silice et l'oxyde de zinc influent également sur la première étape de la réaction en diminuant la basicité apparente des ions HO^- . Si cet effet peut être envisagé dans le cas de la silice, espèce très acide,²² susceptible de consommer ces ions et conduire à la formation d'ions silicates trop peu basiques pour arracher un proton à une molécule d'indole, par contre, il demeure très difficilement expliquable avec l'oxyde de zinc.

On peut tout de même remarquer que l'alumine a un caractère acide de Lewis plus marqué que l'oxyde de zinc;²³ cependant ses sites de Lewis (atomes d'aluminium) sont moins accessibles par suite de la présence de nombreux groupements OH à la surface de cet oxyde. Mais son acidité globale est très nettement inférieure à la silice,^{24, 25} ce qui expliquerait sa faible influence sur la réaction ($\text{Rdt} > 94\%$).

Dans le cas de la réaction de l'anion 1 avec EtI , l'addition d'alumine donne lieu à un résultat particu-

Tableau 3. Influence de la nature de l'agent alkylant RX Indole (10 mmole) + KOH (25 mmole) + NBu_4Br (1%) + RX (11 mmole) (Préformation de l'anion en 5 min à T.A.).

R-X	Température	Temps (min)	Rendement en produit isolé avec alumine ^{a)}	sans alumine
Et_2SO_4	T. A.	10	94 %	99 %
EtI	T. A.	10	0 % ^{b)}	95 %
n Oct-Br	50°C	120	66 %	98 %

a) les réactifs sont dispersés dans l'alumine.

b) le même résultat est obtenu que la base soit dispersée ou imprégnée.

lièrement spectaculaire: la réaction d'alkylation est quantitative si celle-ci est opérée en absence d'alumine alors qu'elle est totalement inhibée en sa présence. Par contre, les réactions avec Et_2SO_4 et 1-bromo-octane ne sont que très modérément ralenties en présence d'alumine. A l'heure actuelle, il est impossible d'expliquer de telles influences de l'alumine.

En conclusion, les résultats déjà obtenus permettent de proposer la méthode d'alkylation de l'indole par CTP solide-liquide en absence de solvant comme une alternative intéressante aux méthodes habituellement employées: elle évite l'utilisation de solvants dipolaires aprotiques coûteux et éventuellement toxiques (HMPT), et présente sur les autres méthodes de CTP l'avantage de conditions expérimentales très douces (température, durée) et l'absence dans l'isolement des produits, de toute étape de lavage ou d'extraction. L'extension de cette méthode à l'alkylation d'autres anions moins basiques que l'anion de l'indole, en particulier l'anion acétate, est en cours.

BIBLIOGRAPHIE

- ¹G. Bram, T. Fillebeen et N. Geraghty, *Synthetic Commun.* **10**, 279 (1980).
- ²G. Bram, N. Geraghty, G. Nee et J. Seyden-Penne, *J. C. S. Chem. Commun.* 325 (1980).
- ³G. Bram et G. Decodts, *Tetrahedron Letters* 5011 (1980).
- ⁴E. Keinan et Y. Mazur, *J. Org. Chem.* **43**, 1020 (1978).
- ⁵R. J. Sundberg, *The Chemistry of Indoles*. Academic Press, New York (1970).
- ⁶H. Heaney et S. V. Ley, *J. C. S. Perkin I*, 499 (1973).
- ⁷G. M. Rubottom et J. C. Chabala, *Org. Synth.* **54**, 60 (1974).
- ⁸Y. Miyake et Y. Kikugawa, *Synthesis* 461 (1981).
- ⁹A. Barco, S. Renetti, G. P. Pollini et P. G. Baraldi, *Synthesis* 124 (1976).
- ¹⁰V. Bocchi, G. Casnati, A. Dossena et F. Villani, *Synthesis*, 414 (1976).
- ¹¹(a) E. Santaniello, C. Farachi et F. Ponti, *Synthesis* 617 (1979);
(b) A. Shafiee et S. Sattari, *Synthesis* 389 (1981).
- ¹²I. Artaud et P. Viout, *Tetrahedron Letters* **22**, 1957 (1981).
- ¹³S. L. Regen, S. Quici et S. J. Liaw, *J. Org. Chem.* **44**, 2029 (1979).
- ¹⁴B. Czech, S. Quici et S. L. Regen, *Synthesis* 113 (1980).
- ¹⁵J. L. Deroque, F. B. Sundermann, N. Youssif et M. Hanack, *Ann.* 419 (1973).
- ¹⁶S. L. Regen et A. K. Mehrotra, *Synthetic Commun.* **11**, 413 (1981).
- ¹⁷J. F. Coetzee et C. D. Ritchie, *Solute-Solvent Interactions*, p. 192. Marcel Decker, New York (1969).
- ¹⁸W. L. Jolly, *Inorg. Chem.* **6**, 1435 (1967).
- ¹⁹H. E. Hennis, L. R. Thomson et J. P. Long, *Indust Engng Chem. (Product Research and Development)* **7**, 96 (1968).
- ²⁰R. H. Mills, M. W. Farrar et O. J. Weinkauff, *Chem. and Ind.* 2144 (1962).
- ²¹G. Bram, E. d'Incan et A. Loupy, *J. C. S. Chem. Comm.* 1066 (1981) et *Nouv. J. Chim.*, **6**, 573 (1982).
- ²²R. K. Iler, *The Chemistry of Silica*. Wiley, New York (1979).
- ²³J. C. Lavalley et C. Gain, *C. R. Acad. Sc., Série C* **288**, 177 (1979).
- ²⁴K. K. Unger, *Porous Silica*, p. 138. Elsevier, Amsterdam (1979).
- ²⁵D. W. Fuerstenau et T. Wakamatsu, *Faraday Discuss.* **59**, 157 (1975).