

UNE NOUVELLE VOIE D'ACCÈS AUX INDOLES PAR CONDENSATION YLURE-AMIDE

M. LE CORRE,* A. HERCOUET, Y. LE STANC et H. LE BARON

Laboratoire de Synthèse Organique, Avenue de Général Leclerc, U. A. CNRS 415, 35042 Rennes Cédex, France

(Received in France 6 July 1984)

Abstract—*o*-Acylaminobenzylidene phosphoranes lead to indoles in good yield by an intramolecular Wittig reaction with the amide carbonyl group. Mechanistic aspects are discussed. A general method is described for the synthesis of indoles from *o*-nitrobenzyl bromides and *o*-aminobenzyl alcohols.

Résumé—Les *o*-acylaminobenzylidène phosphoranes conduisent aux indoles avec de bons rendements à la suite d'une condensation de Wittig mettant en jeu le groupement carbonyle d'une fonction amide. Le mécanisme de cette cyclisation est discuté. Une voie d'accès générale aux indoles est décrite à partir des bromures d'*o*-nitrobenzyle et des alcools *o*-aminobenzyliques.

Bien que la méthode de Fischer constitue toujours la voie d'accès aux indoles la plus utilisée, la mise au point de nouvelles synthèses, en milieu non acide, est encore l'objet de nombreuses recherches et au cours de la dernière décennie plusieurs procédés originaux ont été proposés.¹

La cyclisation des amides dérivés de l'*o*-toluidine, mise en évidence par Madelung,² aurait pu, en raison de la facilité d'accès aux produits de départ, constituer une voie intéressante, malheureusement les conditions drastiques nécessaires à la cyclisation limitent considérablement son domaine d'application.

Houlihan *et al.*³ ont récemment amélioré les conditions de cette cyclisation en utilisant une base forte (*n*-BuLi) en large excès (Schéma 1).

La cyclisation est alors réalisable dans des conditions de température très douces (−20 à +25°), mais l'utilisation du butyl-lithium en excès entraîne deux inconvénients : d'une part cette technique est, *a priori*, inapplicable à la synthèse d'indoles porteurs de substituants électrophiles, et d'autre part, elle est inutilisable lorsque le substituant R est hydrogéné en α du carbonyle par suite d'une deuxième déprotonation de la fonction amide.

L'activation du carbone benzylique par un groupement attracteur, en favorisant la formation du carbanion, doit normalement faciliter l'accès aux indoles et nous présenterons dans ce mémoire l'influence du greffage d'un groupement phosphonium, phosphonate et sulfone sur la cyclisation des anilides en indoles.

1. CYCLISATION DES *o*-ACYLAMINO BENZYLIDENE PHOSPHORANES

Il est bien connu que les dérivés carbonylés porteurs en α d'un hétéroatome (O, S ou N) ont un

comportement totalement différent de celui des aldéhydes et des cétones vis à vis des ylures de phosphore. Dans le cas des esters seule l'oléfination intramoléculaire conduisant aux hétérocycles oxygénés présente, comme nous l'avons montré récemment⁴ un caractère général. Dans le cas des amides, la désactivation est beaucoup plus importante et aucun exemple de condensation ylure-amide n'avait été signalé dans la littérature avant nos travaux⁵ relatifs à la cyclisation des anilides 1 en indoles 2 (Schéma 2).

Afin de définir les possibilités de cette nouvelle voie d'accès aux indoles nous étudierons, le mécanisme de cette cyclisation et l'influence éventuelle de la nature des substituants portés par la fonction amide ou le noyau aromatique sur l'évolution de la réaction.

Mécanisme

Les études antérieures réalisées sur les ylures-esters^{4c} et les observations relatives à l'évolution des anilides en milieu basique⁶ conduisent à proposer pour la formation des indoles à partir des ylures-amides le Schéma 3.

Afin de déterminer la nature des intermédiaires réactionnels nous avons étudié le comportement du sel de phosphonium 6 dérivé de la tri-*n*-butylphosphine qui, sous l'action d'une base, se cyclise en indole un peu moins rapidement que l'analogie triphénylé. Si l'on ajoute à une solution du sel 6 dans le dichlorométhane sec, un équivalent de base, on observe l'apparition d'une coloration mauve intense qui disparaît instantanément par addition d'un demi-équivalent d'anhydride acétique. L'analyse du produit réactionnel révèle la présence, pratiquement exclusive, de deux composés : le sel de phosphonium de départ et le *N*-acétyl méthyl-2 indole. Ce résultat illustré par le Schéma 4 correspond à une *N*-acylation suivie d'une

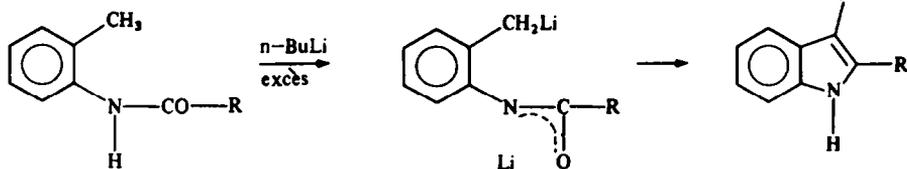


Schéma 1.

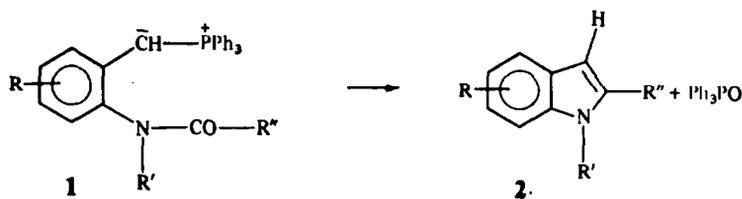


Schéma 2.

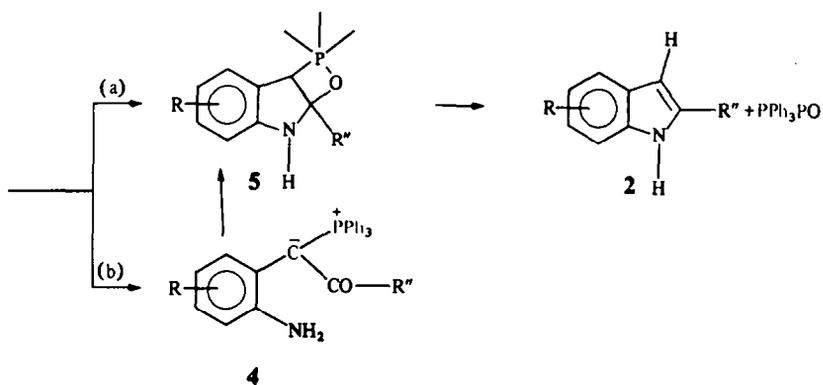
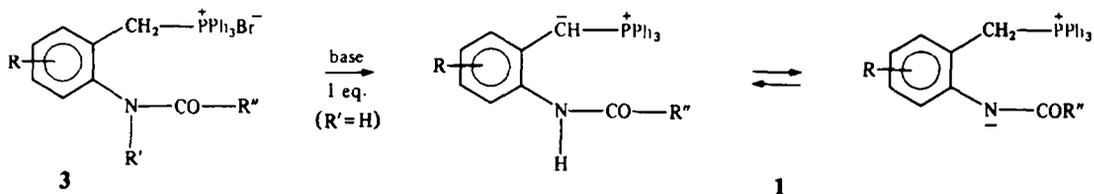


Schéma 3.

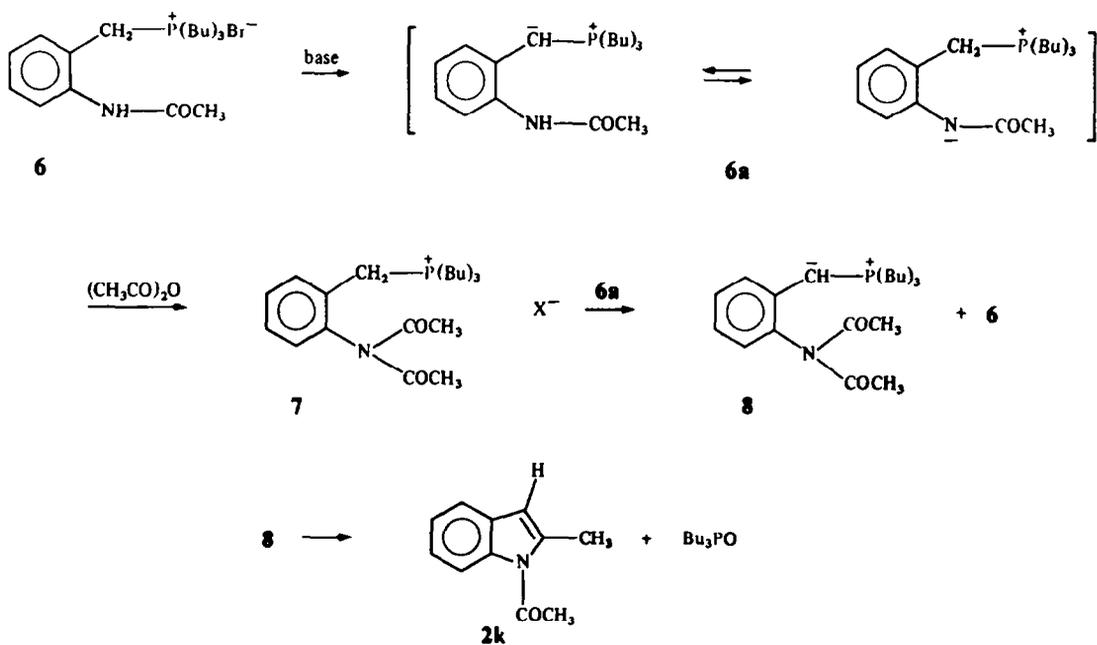


Schéma 4.

transyluration puis d'une condensation intramoléculaire de l'ylure sur la fonction imide beaucoup plus réactive que la fonction amide.

Ce résultat montre que les deux formes de **6a**, ylure et amidure, sont présentes dans le milieu réactionnel.

L'action du chloracétonitrile confirme cette hypothèse : on observe en effet, dans les mêmes conditions, la formation exclusive du *N*-cyanométhyl méthyl-2 indole et du sel de départ (Schéma 5).

Dans cette réaction (Schéma 5), la formation des deux indoles : méthyl-2 issu de **6** et méthyl-2 cyanométhyl-1 **21** était, *a priori*, possible. La formation exclusive de **21** est probablement liée à l'effet électronique du groupe

cyano qui atténue le caractère donneur de l'azote, et, peut-être également, à un facteur entropique plus favorable.

La voie (b) (Schéma 3) a été envisagée en raison des résultats obtenus par Schulenberg⁶ qui a montré que l'anilide **11** se cyclise en indole **13** par l'intermédiaire du dérivé acylé **12** (Schéma 6).

Outre les résultats des deux expériences précédentes, plusieurs observations permettent d'écarter la voie (b) :

Les ylures esters ($X = O$) (Schéma 7) qui conduisent aux benzofurannes^{4c} en milieu aprotique (toluène) donnent une réaction d'acylation en milieu protique

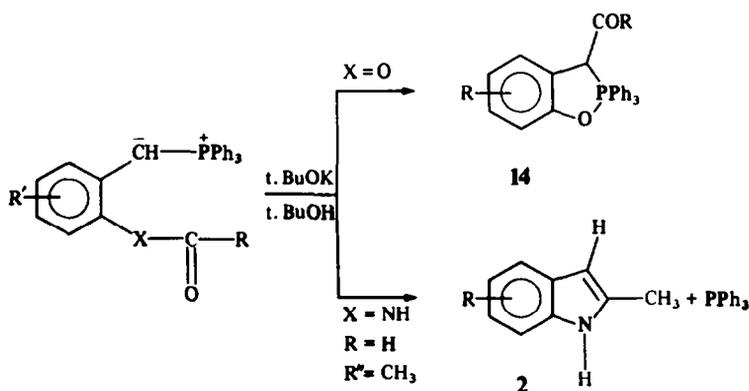
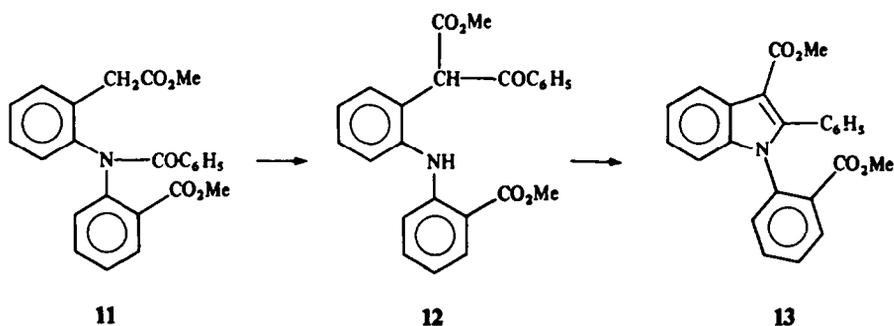
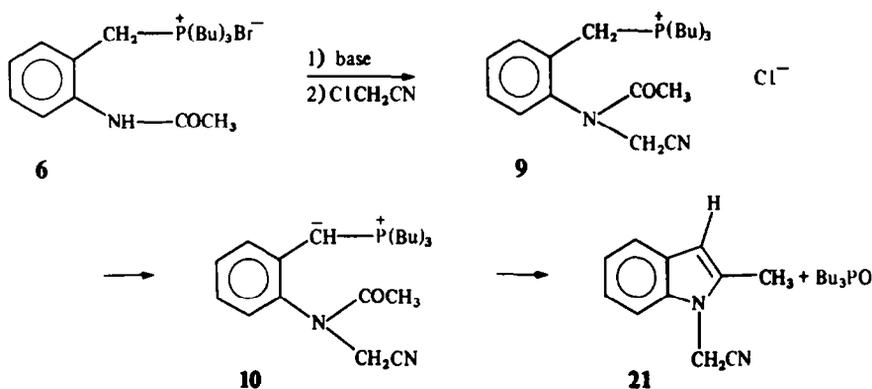
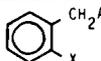


Tableau 1. Déplacements chimiques des protons benzyliques

						
A	H	Br	$\text{P}^+\text{Ph}_3\text{Br}^-$	$\text{P}^+\text{Bu}_3\text{Br}^-$	$\text{P}^+\text{Ph}_3\text{Br}^-$	$\text{P}^+\text{Ph}_3\text{Br}^-$
X	NO_2	NO_2	NO_2	NO_2	NH_2	NHCOCH_3
$\delta^* \text{CH}_2$ (ou CH_3)	2.56	4.85	5.90	4.75	5.35	5.80

* δ en ppm par rapport au TMS dans CDCl_3 .

(*t*-BuOH), alors que les ylures amines ($X = \text{NH}$) conduisent aux indoles aussi bien en milieu aprotique que protique;

L'hydrolyse du milieu réactionnel après addition de la base et avant cyclisation totale conduit toujours à un mélange constitué uniquement de l'indole attendu et du produit d'hydrolyse de l'ylure amide.

Synthèse des indoles

L'accès aux sels de phosphonium peut être réalisé, à partir de produits commerciaux courants, selon l'une des deux voies représentées par le Schéma 8.

La voie (A) met en jeu successivement : la bromation d'un dérivé *o*-nitrotoluénique dans CCl_4 par la *N*-bromosuccinimide en présence de peroxyde de benzoyle, l'action de la triphényl phosphine sur le dérivé bromé brut et la réduction du sel nitré par le système Zn-HBr dans l'éthanol.

Seule la réduction nécessite quelques précautions : il est en effet connu que les sels de phosphonium sont réductibles, avec rupture de la liaison P-C , par LiAlH_4 ⁷ et même par le système $\text{Zn-CH}_3\text{CO}_2\text{H}$ ⁸. On constate effectivement qu'en présence d'un large excès de zinc il y a formation de triphénylphosphine mais celle-ci peut être évitée en ajoutant progressivement l'agent réducteur.

L'extraction du sel de phosphonium du milieu aqueux, qui pouvait constituer une étape délicate, a été réalisée, dans tous les cas très aisément et avec d'excellents rendements, en mettant à profit les très bonnes propriétés relargantes des solutions aqueuses concentrées de bromure de zinc.

La cyclisation en indoles est réalisée, dans tous les cas, en ajoutant à une suspension du sel de phosphonium 3 sec, dans le toluène à reflux, la quantité théorique de *t*-BuOK ou d'une solution toluénique de *t*-amylate de sodium. L'addition de la base entraîne l'apparition d'une coloration rouge-orange qui disparaît presque instantanément. Le produit réactionnel brut est constitué presque exclusivement de l'indole attendu et d'oxyde de triphénylphosphine.

La séparation de l'oxyde de phosphine est réalisée sans difficulté par chromatographie sur silice.

Les possibilités offertes par cette nouvelle voie d'accès aux indoles ont été illustrées (Tableau 2) par la synthèse de :

(a) dérivés monosubstitués en 2. Les résultats obtenus montrent que la cyclisation est possible quel que soit le substituent, alkyl, alcényl ou aryl;

(b) dérivés disubstitués en 1 et 2 à partir des alcools *o*-aminobenzyles correspondants;

(c) dérivés substitués sur le noyau aromatique. Par

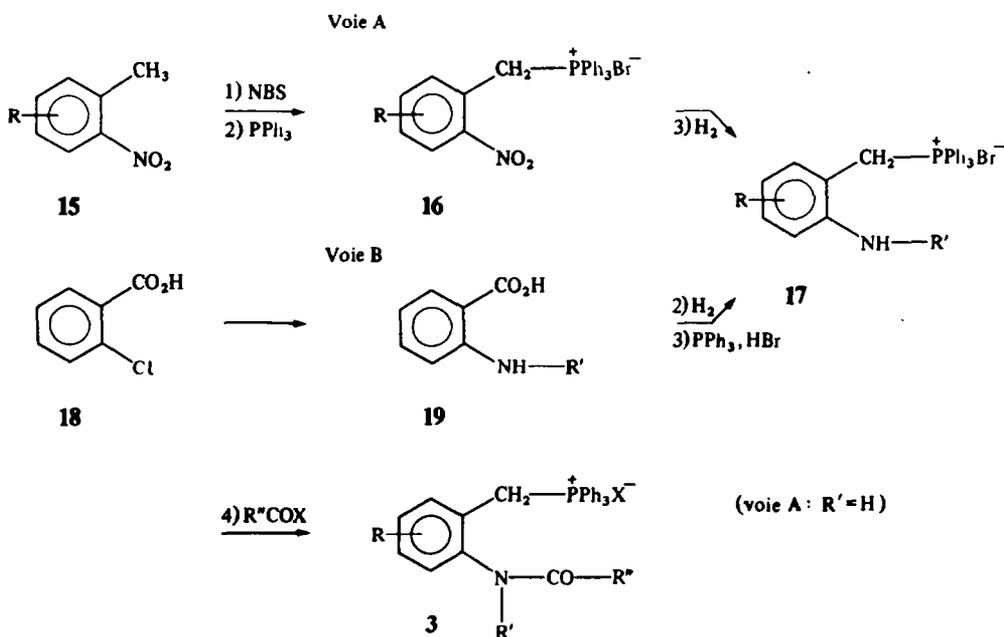


Schéma 8.

Tableau 2. Caractéristiques des indoles

Produit	Indole	Rdt (%)	F (°)	F (°) (Litt.)
2a	Me-2	96	61-62	62 ¹²
2b	(Propényl-2)-2	93	118-120	—
2c	Ph-2	97	189-190	188-189 ¹³
2d	<i>p</i> -NO ₂ C ₆ H ₄ -2	93	249-251	251-252 ¹⁴
2e	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄ -2	85	228-230	230-230.5 ¹⁴
2f	Me ₂ N-CH ₂ -2	75	60-61	60-61 ¹⁵
2g	Me ₂ N-CH ₂ -CH ₂ -2	79	95-96	94-95 ¹⁶
2h	MeO-5	82	54-55	55 ²¹
2i	Me-2 MeO-5	97	87-89	86-88 ¹⁷
2j	Me-2 AcO-5	68	130-131	128-130 ¹⁸
2k	Ph-1 Me-2	80	huile	—
2l	Ac-1 Me-2	84	41-42	39.5-41.5 ¹⁹
2m	CH ₂ CN-1 Me-2	72	96-97	—

exemple, à partir du nitro-4 *m*-crésol ou de l'éther méthylique correspondant, il est possible d'accéder avec de bons rendements aux hydroxy-5 ou méthoxy-5 indoles substitués en 2 dont l'importance est bien connue en chimie indolique. Un échec est à signaler : la condensation de l'acide bromométhyl-2 nitro-3 benzoïque avec la triphénylphosphine conduit bien au sel de phosphonium nitré mais la réduction de ce dernier ne conduit pas au sel aminé attendu.

2. COMPORTEMENT COMPARITIF DES PHOSPHONATES ET DES SULFONES BENZyliQUES

Il est bien connu que de nombreuses réactions réalisées avec les alkyldénetriphénylphosphoranes peuvent l'être également avec les phosphonates, notamment l'oléfination des dérivés carbonylés. Par ailleurs, l'intérêt du groupement sulfone comme

activant a été signalé à de nombreuses reprises. Nous avons donc étudié, dans le schéma de synthèse des indoles décrit précédemment, la possibilité de remplacer le groupement phosphonium par les fonctions phosphonate ou sulfone. Les deux voies d'accès aux anilides correspondantes sont représentées (Schéma 9).

Dans le cas du phosphonate, la première étape (a) avait déjà été décrite par Sundberg dans une étude sur la cyclisation d'*o*-nitrostyrènes en indoles;²⁰ les étapes suivantes sont analogues à celles mises en oeuvre avec les sels de phosphonium. En série sulfonée, le premier stade est réalisé par l'action du *p*-toluènesulfinate de sodium, les stades suivants sont identiques à ceux décrits précédemment.

Il convient de noter que dans les deux cas la réduction est sélective, il n'y a ni déphosphorylation ni désulfuration.

La cyclisation a d'abord été envisagée dans des

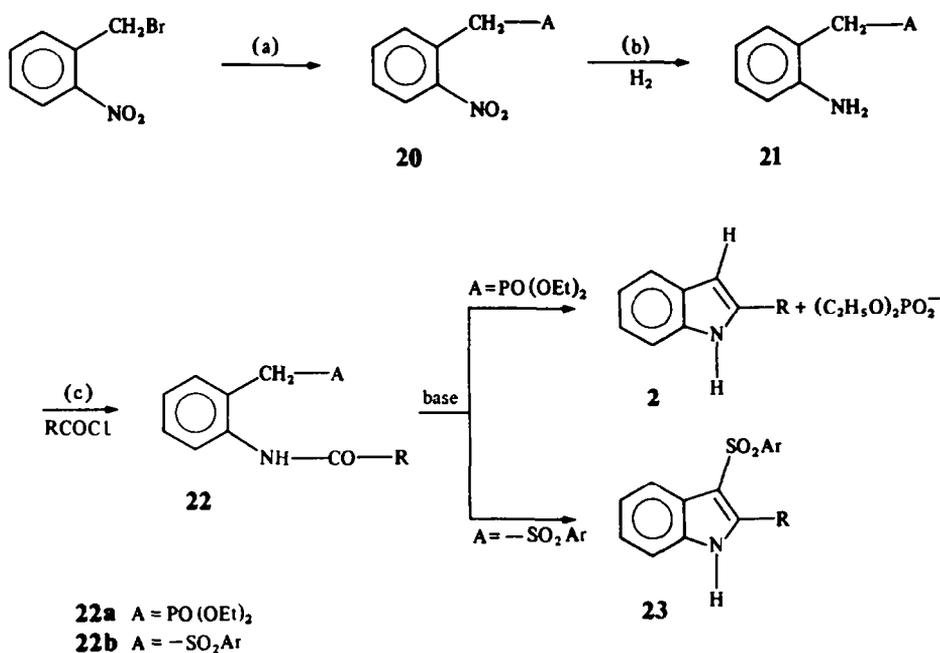


Schéma 9.

conditions analogues à celles mises en oeuvre avec les sels de phosphonium, c'est-à-dire par action d'un alcoolate tertiaire sur les anilides **22** en solution dans le toluène; on constate que, quel que soit le substituant, il n'y a aucune évolution même après un reflux de 16 hr.

L'utilisation d'une base forte (*n*-BuLi en quantité stoechiométrique) dans le THF ne donne également aucun résultat, quelle que soit l'anilide, après 16 hr de reflux.

Il ressort de ces observations qu'à la différence du groupement phosphonium les fonctions phosphonate et sulfone n'activent pas suffisamment la molécule pour permettre la cyclisation des anilides dans des conditions douces. A haute température et avec un excès de base, la cyclisation devient possible; ainsi le méthyl-2 indole a été obtenu avec un rendement de 35% par action de cinq équivalents d'hydrure de sodium à 200° pendant 30 min.

Ces conditions expérimentales sont voisines de celles utilisées par Madelung avec des anilides non substituées et la synthèse ne présente, par suite, aucun intérêt pratique.

PARTIE EXPERIMENTALE

Sauf indications contraires, les spectres IR ont été réalisés dans le Nujol et les spectres RMN dans CDCl_3 avec comme référence le TMS (^1H).

Spectres IR réalisés avec un appareil Perkin-Elmer 257; spectres de RMN ^1H , Varian EM 360L; spectres de masse, Varian Mat 311.

Tous les composés pour lesquels le mot analyse est suivi d'une formule moléculaire explicite ont fourni des résultats analytiques pour C et H, à $\pm 0.2\%$ au plus.

Bromure d'*o*-nitrobenzyltriphenylphosphonium

On porte à reflux pendant 12 hr un mélange de 137 g (1 mole) de nitro-2 toluène, 160 g (0.9 mole) de *N*-bromosuccinimide (NBS) et 4 g de peroxyde de benzoyle dans 600 ml de CCl_4 . Après filtration à froid et évaporation du solvant, le résidu est repris par deux fois 100 ml de toluène sec puis réévalué, afin d'éliminer le CCl_4 .

Au produit brut ainsi obtenu, dissous dans 100 ml de toluène sec, on ajoute sous agitation magnétique, une solution de 188 g (0.75 mole) de Ph_3P dans 200 ml de toluène sec. Le mélange est laissé 3 hr à température ordinaire, puis porté progressivement au reflux. Après 2 hr de reflux et refroidissement, le bromure d'*o*-nitrobenzyltriphenylphosphonium est filtré, rincé par 2 fois 50 ml de toluène puis séché. Rdt 69%; F 233–235°. RMN ^1H (CDCl_3): δ CH_2 5.90 (d, 2H, $J_{\text{P-H}} = 15$ Hz); δ protons aromatiques 7.3–8 (m, 19H).

Bromure d'*o*-aminobenzyltriphenylphosphonium

A une solution au reflux de 119.5 g (0.25 mole) de bromure d'*o*-nitrobenzyltriphenylphosphonium dans 500 ml d'éthanol et 280 ml d' HBr à 48%, on ajoute en 4 fois durant 4 hr 97.6 g (1.5 mole) de zinc. Après 2 hr de reflux supplémentaire on évapore l'éthanol et ajoute au résidu 300 ml d'eau et 400 ml de CH_2Cl_2 . La phase aqueuse est réextraite par 2 fois 50 ml de CH_2Cl_2 et la phase organique est décantée, traitée par 300 ml d'ammoniaque 8 N puis séchée et évaporée. Le solide brun obtenu après évaporation du solvant est ensuite traité 10 min à reflux dans 150 ml d'AcOEt. Après refroidissement et filtration on obtient le sel de phosphonium. Rdt 94%; F 238–240°. RMN ^1H (CDCl_3): δ CH_2 5.35 (d, 2H, $J_{\text{P-H}} = 14$ Hz); δ protons aromatiques 6.5–8.1 (m, 19H).

Bromure d'*o*-acétylaminobenzyltriphenylphosphonium 3a–3e

Mode opératoire général. A 44.8 g (0.1 mole) de sel de phosphonium dans 200 ml de CH_2Cl_2 on ajoute 0.11 mole de chlorure d'acide et lentement (la réaction est exothermique) 11.9 g (0.15 mole) de pyridine. L'ensemble est

porté à reflux 30 min, puis refroidi et lavé successivement avec 150 ml d' HCl et 150 ml de Na_2CO_3 à 15%. Après extraction, séchage et évaporation du solvant, l'huile obtenue est traitée par 200 ml d'éther anhydre. Le sel de phosphonium est ensuite filtré et séché sous vide au dessiccateur.

*Bromure d'*o*-acétylaminobenzyltriphenylphosphonium (3a).* Rdt 91%; F 288–290°. RMN ^1H (CDCl_3): δ CH_3 1.86 (s, 3H); δ CH_2 5.80 (d, 2H, $J_{\text{P-H}} = 14.5$ Hz); δ protons aromatiques 6.7–7.9 (m, 19H); δ N–H 10.10 (s, 1H).

*Bromure d'*o*-méthacryloylaminobenzyltriphenylphosphonium (3b).* Rdt 82%; F 240–245°. RMN ^1H (CDCl_3): δ CH_3 1.75 (s, 3H); δ CH_2 5.39 (s, 1H) et 6.18 (s, 1H); δ P– CH_2 5.75 (d, 2H, $J_{\text{P-H}} = 14.5$ Hz); δ protons aromatiques 6.7–7.9 (m, 19H); δ N–H 10.25 (s, 1H).

*Bromure d'*o*-benzoylaminobenzyltriphenylphosphonium (3c).* Rdt 96%; F 314–318°. RMN ^1H (CDCl_3): δ CH_2 5.82 (d, 2H, $J_{\text{P-H}} = 14.5$ Hz); δ protons aromatiques 6.8–8 (m, 19H); δ N–H 10.68 (s, 1H).

*Bromure d'*o*-(nitro-4 benzoylaminobenzyltriphenylphosphonium (3d).* Rdt 85%; F 283–285°. RMN ^1H (CDCl_3): δ CH_2 5.93 (d, 2H, $J_{\text{P-H}} = 14$ Hz); δ protons aromatiques 6.8–8 (m, 19H); δ N–H 11.15 (s, 1H).

*Bromure d'*o*-(méthoxy-4 benzoylaminobenzyltriphenylphosphonium (3e).* Rdt 93%; F 224–228°. RMN ^1H (CDCl_3): δ CH_3 3.72 (s, 3H); δ CH_2 5.80 (d, 2H, $J_{\text{P-H}} = 15$ Hz); δ protons aromatiques 6.7–7.9 (m, 19H); δ N–H 10.58 (s, 1H).

Bromure d'*o*-(*N*-phenylamino)benzyltriphenylphosphonium (17)

A une solution de 17.15 g de $\text{Ph}_3\text{P}\cdot\text{HBr}$ (**4c**) dans 200 ml de CH_2Cl_2 portée à ébullition, on ajoute 9.95 g d'*o*-hydroxyméthyl *N*-phénylaniline et élimine l'eau, dès sa formation, en distillant 100 cm^3 de solvant. Après refroidissement vers -10° on isole le sel par filtration. Rdt 76%; F 276–278°. RMN ^1H : CH_2 -P à 5.62 ppm, $^2J_{\text{P-H}} = 14.5$ Hz.

Bromure d'*o*-(*N*-phenylacétylamino)benzyltriphenylphosphonium (3k)

A une suspension de 5.24 g de sel **17** (0.01 M) dans 50 cm^3 de $(\text{CHCl}_2)_2$ on ajoute 2.4 g de pyridine et 2.3 g de CH_3COCl puis porte à reflux 5 hr. Le produit réactionnel est traité par deux fois 50 cm^3 d'eau puis après décantation et séchage le solvant est éliminé. Rdt 86%; F 236–237°. RMN ^1H (CDCl_3): δ CH_3 1.92 (s, 3H); δ CH_2 5.28 (d, 2H, $J_{\text{P-H}} = 14$ Hz); δ protons aromatiques 6.8–8.1 (m, 23H).

Bromure de nitro-2 méthoxy-5 benzyltriphenylphosphonium (16h)

Une solution de 12.52 g (0.075 mole) de méthyl-3 nitro-4 anisole, 13.35 g (0.075 mole) de NBS et 1 g d'azobutyronitrile (AIBN), dans 50 ml de CCl_4 est portée à reflux 3 hr. Après filtration à froid, l'huile obtenue par évaporation du solvant est débarrassée des traces de CCl_4 par addition de toluène sec (2 fois 50 ml) suivie d'une évaporation.

Au produit brut ainsi obtenu dissous dans 100 ml de toluène sec, on ajoute goutte à goutte sous agitation magnétique 10.5 g (0.04 mole) de Ph_3P dans 50 ml de toluène sec. Après 6 hr à température ambiante et 3 hr à 100° le sel de phosphonium (**16h**) est filtré à froid et rincé avec 2 fois 25 ml de toluène puis essoré et séché. Rdt 43%; F 215–217°. RMN ^1H (CDCl_3): δ OCH_3 3.78 (s, 3H); δ CH_2 5.86 (d, 2H, $J_{\text{P-H}} = 16$ Hz); δ protons aromatiques 6.6–8 (m, 18H).

Bromure de nitro-2 acétoxy-5 benzyltriphenylphosphonium (16j)

Une solution de 29.25 g (0.15 mole) d'acétoxy-5 nitro-2 toluène, 26.7 g (0.15 mole) de NBS et 1 g d'AIBN dans 50 ml de CCl_4 est portée à reflux 3 hr. Après filtration à froid, l'huile obtenue par évaporation du solvant est débarrassée des traces de CCl_4 par addition de toluène sec (2 fois 50 ml) suivie d'une évaporation. Au produit brut ainsi obtenu dissous dans 100 ml de toluène sec, on ajoute goutte à goutte, sous agitation magnétique, 23.5 g (0.09 mole) de Ph_3P dans 80 ml de toluène sec. Après 6 hr à température ambiante et 3 hr à 100° , le sel de

phosphonium (**16j**) est filtré à froid et rincé avec 2 fois 25 ml de toluène puis essoré et séché. Rdt 45%; F 226–227°. RMN ¹H (CDCl₃): δ CH₃ 2.2 (s, 3H); δ CH₂ 6.05 (d, 2H, J_{P-H} = 16 Hz); δ protons aromatiques 7.2–8.1 (m, 18H).

Bromure d'amino-2-methoxy-5-benzyltriphenylphosphonium (17h)

A une solution au reflux de 10.16 g (0.02 mole) de sel de phosphonium **16h** dans 75 ml d'éthanol et 25 ml d'HBr à 48%, on ajoute en 4 fois durant 4 hr, 7.85 g (0.12 mole) de zinc. Après 2 hr de reflux supplémentaire on évapore l'éthanol, et on ajoute au résidu 100 ml d'eau et 100 ml de CH₂Cl₂, la phase organique décantée est traitée par 2 fois 50 ml d'ammoniaque 1.6 N. Après extraction et évaporation du solvant on obtient le sel de phosphonium. Rdt 74%; F 91–93°. RMN ¹H (CDCl₃/DMSO): δ CH₃ 3.27 (s, 3H); δ CH₂ 4.93 (d, 2H, J_{P-H} = 16 Hz).

Bromure de formylamino-2-methoxy-5-benzyltriphenylphosphonium (3h)

On porte à reflux pendant 2 hr 30 min une solution de 0.956 g (2 mmole) de sel de phosphonium **17h** dans 3 ml d'acide formique. Après évaporation de la majeure partie de l'acide, on ajoute 15 ml d'eau, extrait le sel au CH₂Cl₂ puis évapore le solvant. Le sel est obtenu pur après lavage au diméthoxy-1,2 éthane, filtration et séchage sous vide. Rdt 87%; F 267–270°. RMN (CDCl₃): δ OCH₃ 3.43 (s, 3H); δ CH₂ 5.66 (d, 2H, J_{P-H} = 15 Hz).

Bromure d'acétylamino-2-methoxy-5-benzyltriphenylphosphonium (3i)

A 9.56 g (0.02 mole) de sel de phosphonium **17h** dans 50 ml de CH₂Cl₂ on ajoute 3.1 g (0.025 mole) de CH₃COBr et, lentement (la réaction est exothermique) 4 g (0.05 mole) de pyridine. L'ensemble est porté 1 hr à reflux, puis refroidi et lavé successivement avec 50 ml d'HCl N et 50 ml de Na₂CO₃ à 15%. Après extraction, séchage et évaporation du solvant on obtient le sel de phosphonium correspondant. Rdt 92%; F 263–266°. RMN ¹H (CDCl₃/DMSO-d₆): δ CH₃ 1.83 (s, 3H); δ OCH₃ 3.40 (s, 3H); δ CH₂ 5.73 (d, 2H, J_{P-H} = 16 Hz).

Dibromure d'ammonio-2-hydroxy-5-benzyltriphenylphosphonium (17j)

A une solution au reflux de 10.72 g (0.02 mole) de sel de phosphonium **16j** dans 75 ml d'éthanol et 25 ml d'HBr à 48%, on ajoute en 4 fois durant 4 hr 7.85 g (0.12 mole) de zinc. Après 2 hr de reflux supplémentaire on évapore l'éthanol et ajoute au résidu 160 ml d'eau. Après 10 min à reflux puis filtration le sel de phosphonium cristallise au refroidissement. Il est alors filtré rincé avec 2 fois 10 ml d'eau glacée, essoré et séché. Rdt 83%; F 263–265° (ex EtOH). RMN ¹H (DMSO-d₆): δ CH₂ 5.4 (d, 2H, J_{P-H} = 16 Hz); δ O-H 6.6 (s, 1H); δ protons aromatiques 6.8–8.2 (m, 20H).

Bromure d'acétylamino-2-acétoxy-5-benzyltriphenylphosphonium (3j)

A 21.8 g (0.04 mole) de sel de phosphonium **17j** dans 200 ml de CH₂Cl₂ on ajoute 15.82 g (0.2 mole) de pyridine puis lentement (la réaction est exothermique) 19.68 g (0.16 mole) de CH₃COBr. L'ensemble est porté à hr à reflux, puis refroidi et lavé successivement avec 150 ml d'HCl N puis 150 ml de Na₂CO₃ à 15%. On obtient alors le sel de phosphonium correspondant après séchage et évaporation du solvant. Rdt 93%; F 285°. RMN ¹H (CDCl₃): δ NHCOCH₃ 1.86 (s, 3H); δ CH₃CO-O 2.13 (s, 3H); δ CH₂ 6.05 (d, 2H, J_{P-H} = 16 Hz); δ protons aromatiques 6.8–8 (m, 18H); δ N-H 10.46 (1H).

Cyclisation des sels d'o-acétylamino-5-benzyltriphenylphosphonium (3) en indoles (2a-k)

Remarque préliminaire. Dans tous les cas, les dernières traces d'eau éventuellement présentes dans le sel sont éliminées avant cyclisation par entraînement azéotropique: on porte à reflux pendant 30 min sous vive agitation une suspension de 0.02 mole de sel de phosphonium dans 100 ml de toluène sec et distille 20 ml de ce solvant.

Cyclisation. A la suspension obtenue on ajoute en quelques

minutes, en maintenant l'agitation, et sous atmosphère d'azote, la quantité théorique de t-BuOK ou d'une solution toluénique de t-amylate de sodium environ N. Lors de l'addition on observe généralement l'apparition d'une coloration rouge-orangée qui disparaît presque instantanément.

Après 15 min de reflux la solution est filtrée à chaud sur filtre plissé, puis évaporée. Le produit brut est constitué presque exclusivement de l'indole attendu et Ph₃PO. Leur séparation est effectuée sans difficulté par chromatographie sur acide silicique (70–230 mesh) avec toluène-éther 9:1.

La séparation de l'isogramine et de la N,N-diméthylisotryptamine s'effectue par addition d'HCl dilué au brut dissous dans l'AcOEt. Après décantation et précipitation au Na₂CO₃ l'indole est extrait au CH₂Cl₂.

Caractéristiques des indoles obtenus. Les indoles **2a-j** déjà connus ont été caractérisés par RMN et par leur point de fusion (voir Tableau 2).

N-phenyl-2-méthyl indole 2k. Huile isolée pure par chromatographie. RMN ¹H (CDCl₃): δ CH₃ 2.23 (s, 3H); δ C-H 6.36 (s, 1H); δ protons aromatiques 6.9–7.7 (m, 9H). Analyse: C₁₃H₁₃N.

Bromure d'o-nitrobenzyltributylphosphonium

A 86.4 g (0.4 mole) d'α-bromonitro-2-toluène dans 800 ml d'éther anhydre refroidi dans un bain de glace, on ajoute en 15 min sous agitation magnétique et courant d'azote 89 g (0.44 mole) de n-Bu₃P. Après 2 hr à température ambiante et 1 hr à reflux le sel de phosphonium qui cristallise est filtré à froid, lavé avec 2 fois 50 ml d'éther anhydre et séché. Rdt 96%; F 98–100° (AcOEt). RMN ¹H (CDCl₃): δ C₄H₉ 0.7–2.9 (m, 27H); δ CH₂ 4.75 (d, 2H, J_{P-H} = 16 Hz); δ protons aromatiques 7.5–8.5 (m, 4H).

Bromure d'o-aminobenzyltributylphosphonium

A 20.9 g (0.05 mole) de sel de phosphonium dans 175 ml d'éthanol et 35 ml d'acide bromhydrique à 48%, au reflux, on ajoute en 4 fois durant 4 hr 13 g (0.2 mole) de zinc. Après 2 hr de reflux supplémentaire on évapore l'éthanol et ajoute au résidu 200 ml d'eau et 200 ml de CH₂Cl₂. La phase organique décantée est traitée par 2 fois 75 ml d'ammoniaque 8N puis séchée et évaporée. L'huile obtenue est alors dissoute à chaud dans 75 ml d'AcOEt; le sel de phosphonium cristallise au refroidissement; il est ensuite filtré et séché. Rdt 83%; F 140–142° (AcOEt). RMN ¹H (CDCl₃): δ C₄H₉ 0.7–2.9 (m, 27H); δ CH₂ 4.36 (d, 2H, J_{P-H} = 16 Hz); δ protons aromatiques 7.5–8.5 (m, 4H).

Bromure d'o-acétylamino-5-benzyltributylphosphonium (6)

A 38.8 g (0.1 mole) de sel de phosphonium dans 200 ml de CH₂Cl₂ on ajoute 13.5 g (0.11 mole) de CH₃COBr et lentement (réaction exothermique) 11.9 g (0.15 mole) de pyridine. L'ensemble est porté à reflux 1 hr, puis refroidi et lavé successivement avec 150 ml d'HCl N et 150 ml de Na₂CO₃ à 15%. Après extraction, séchage et évaporation du solvant on obtient le sel de phosphonium **6** sous la forme d'un solide blanc. Rdt 93%; F 119–121°. RMN ¹H (CDCl₃): δ C₄H₉ 0.65–2.75 (m, 27H); δ CH₃ 2.56 (s, 3H); δ CH₂ 4.86 (d, 2H, J_{P-H} = 16 Hz); δ protons aromatiques 6.95–7.22 (m, 4H); δ N-H 10.1 (s, 1H).

Acetyl-1-méthyl-2-indole (21)

A 14.57 g (0.034 mole) de sel de phosphonium **6** en solution dans 50 ml de CH₂Cl₂ fraîchement distillé sont refroidis à 5° avant d'ajouter en 3 min la quantité théorique d'une solution toluénique de tertioamylate de sodium puis à l'ylure ainsi formé, 1.73 g (0.017 mole) d'Ac₂O. L'ensemble est maintenu 2 hr sous agitation magnétique à température ambiante puis évaporé. Le résidu d'évaporation est repris alors par 50 ml d'éther et filtré. La solution éthérée contient presque exclusivement l'indole attendu accompagné Bu₃PO. Leur séparation s'effectue par chromatographie sur silice (70–230 mesh); CH₂Cl₂-éther 1:1. Rdt 84%; F 41–42°. RMN ¹H (CDCl₃): δ CH₃ 2.56 (s, 3H); δ CH₃ 2.63 (s, 3H); δ C-H 6.36 (s, 1H); δ protons aromatiques 6.9–8.3 (m, 4H).

Cyanomethyl-1 methyl-2 indole (2m)

Mode opératoire identique au précédent. Rdt 72%; 96–97°. RMN ¹H (CDCl₃): δ CH₃ 2.40 (s, 3H); δ CH₂ 4.70 (s, 2H); δ C–H 6.33 (s, 1H); δ protons aromatiques 6.90–7.7 (m, 4H). Analyse: C₁₁H₁₀N₂.

***o*-Nitrobenzylphosphonate d'éthyle**

A 54 g (0.25 mole) d'α-bromo *o*-nitrotoluène dans 50 ml de toluène sec, on ajoute goutte à goutte, 50 g (0.3 mole) de phosphite d'éthyle (exothermique). Après 2 hr à 120° le toluène et l'excès de phosphite d'éthyle sont éliminés par distillation sous pression réduite et l'*o*-nitrobenzylphosphonate d'éthyle ainsi obtenu est pur. Rdt 91%; liquide. RMN ¹H (CDCl₃): δ CH₃ 1.23 (t, 6H); δ CH₂P 3.70 (d, 2H, J = 23 Hz); δ CH₂ 4.03 (q, 4H); δ protons aromatiques 7.3–8.2 (m, 4H). Analyse: C₁₁H₁₆NO₅P.

***o*-Aminobenzylphosphonate d'éthyle**

A 27.3 g (0.1 mole) d'*o*-nitrobenzylphosphonate d'éthyle dans 130 ml d'éthanol et 110 ml d'HCl 6 N on ajoute sous agitation magnétique 39 g (0.6 mole) de zinc. Après 3 hr à température ambiante on évapore l'éthanol et on ajoute au résidu 75 ml de CH₂Cl₂ et 100 ml d'ammoniaque concentré. Après extraction et évaporation du solvant on obtient l'*o*-aminobenzyl phosphonate d'éthyle. Il est ensuite purifié par distillation sous pression réduite. Rdt 97%; Eb: 148–150°, 0.5 Torr. RMN ¹H (CDCl₃): δ CH₃ 1.23 (t, 6H); δ CH₂P 3.10 (d, 2H, J = 20 Hz); δ CH₂ 4.0 (q, 4H); δ protons aromatiques: 6.4–7.2 (m, 4H).

***o*-Acetylaminobenzylphosphonate d'éthyle (22a; R = CH₃)**

A 24.3 g (0.1 mole) d'*o*-aminobenzylphosphonate d'éthyle dans 100 ml de CH₂Cl₂, on ajoute 11.8 g (0.15 mole) de CH₃COCl, puis lentement 11.9 g (0.15 mole) de pyridine (réaction exothermique). L'ensemble est porté à reflux 15 min, puis refroidi et lavé successivement avec 50 ml d'HCl N et 50 ml de Na₂CO₃ à 15%. Après extraction, séchage et évaporation du solvant on obtient l'*o*-acetylaminobenzylphosphonate d'éthyle. Il est ensuite purifié par distillation sous pression réduite. Rdt 98%; Eb 185–187° (0.5 Torr). RMN ¹H (CDCl₃): δ CH₃ 1.23 (t, 6H); δ COCH₃ 2.20 (s, 3H); δ CH₂P 3.16 (d, 2H, J = 21 Hz); δ CH₂ 4.0 (q, 4H); δ protons aromatiques 7.1–8 (m, 4H); δ N–H 9.60 (s, 1H). Analyse: C₁₃H₂₀NO₄P.

***o*-Nitrobenzyl *p*-tolyl sulfone**

A 21.36 g (0.12 mole) de paratoluène sulfinate de sodium dans 40 ml de DMF on ajoute lentement (réaction exothermique) 21.6 g (0.1 mole) d'α-bromo *o*-nitrotoluène, l'ensemble est porté 10 min à reflux puis jeté dans 400 ml d'eau. L'*o*-nitrobenzyl *p*-tolyl sulfone qui cristallise instantanément est alors filtrée et séchée. Rdt 98%; F 130–131°. RMN ¹H (CDCl₃): δ CH₃ 2.42 (s, 3H); δ CH₂ 4.95 (s, 2H); δ protons aromatiques 7.2–8.1 (m, 8H). Analyse: C₁₄H₁₃NO₄S.

***o*-Aminobenzyl *p*-tolyl sulfone**

14.55 g (0.05 mole) d'*o*-nitrobenzyl *p*-tolyl sulfone sont dissous à chaud dans 65 ml d'éthanol avant d'y ajouter 20 g (0.3 mole) de zinc puis sous agitation magnétique 55 ml d'HCl 6 N. Après 6 hr de reflux, le résidu obtenu par évaporation du

solvant est dissous dans 50 ml d'eau et 50 ml de CH₂Cl₂. La phase organique décantée est alors traitée par 50 ml d'ammoniaque 8 N l'*o*-aminobenzyl *p*-tolyl sulfone est obtenue par élimination du solvant. Rdt 97%; F 126–128°. RMN ¹H (CDCl₃): δ CH₃ 2.42 (s, 3H); δ CH₂ 4.32 (s, 2H); δ NH₂ 4.92 (s, 2H); δ protons aromatiques 6.5–7.2 (m, 8H). Analyse: C₁₄H₁₅NO₂S.

***o*-Acylamino *p*-tolyl sulfone (22b)**

A 13.05 g (0.05 mole) d'*o*-amino *p*-tolyl sulfone dissous dans 50 ml de CH₂Cl₂, on ajoute 4.3 g (0.055 mole) de CH₃COCl, puis lentement 4.35 g (0.05 mole) de pyridine (réaction exothermique). L'ensemble est agité 15 min à température ambiante puis lavé avec successivement 50 ml d'HCl et 50 ml de Na₂CO₃ à 15%. Après extraction, séchage et évaporation du solvant, l'*o*-acylamino *p*-tolyl sulfone cristallise. Rdt 96%; F 167–169°. RMN ¹H CDCl₃: δ CH₃ 2.16 (m, 3H); δ CH₃ 2.42 (s, 3H); δ CH₂ 4.33 (s, 2H); δ protons aromatiques 6.6–8.1 (m, 8H); δ N–H: 8.8 (s, 1H). Analyse: C₁₆H₁₇NO₃S.

BIBLIOGRAPHIE

- P. G. Gassman, T. J. van Bergen, D. P. Gilbert et B. W. Cue, *J. Am. Chem. Soc.* **96**, 5495 (1974); L. S. Hegedus, G. F. Allen, J. J. Bozell et E. L. Waterman, *Ibid.* **100**, 5800 (1978); R. Beugelmans et G. Roussi, *Tetrahedron* **37**, 393 (1981); P. A. Wender et A. W. White, *Tetrahedron Letters* 1475 (1981).
- W. Madelung, *Chem. Ber.* **25**, 1128 (1912).
- W. J. Houlihan, V. A. Parrino et Y. Uike, *J. Org. Chem.* **46**, 4511 (1981).
- A. Hercouet et M. Le Corre, *Tetrahedron* **37**, 2855 (1981); *Ibid.* **37**, 2867 (1981); *Ibid.* **37**, 2867 (1981).
- M. Le Corre, A. Hercouet et H. Le Baron, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 14 (1981).
- J. W. Schulenberg, *J. Am. Chem. Soc.* **90**, 7008 (1968).
- W. J. Bailey et S. A. Buckler, *Ibid.* **79**, 3567 (1957).
- S. Trippet et D. M. Walker, *J. Chem. Soc.* 1266 (1961).
- C. F. M. Allen et G. H. W. McKee, *Org. Synth. Coll. Vol. II*, 15 (1943).
- H. Conover et D. S. Tarbell, *J. Am. Chem. Soc.* **72**, 3586 (1950).
- G. H. Coleman et H. L. Johnson, *Org. Synth. Coll. Vol. III*, 60 (1955).
- L. Marion et C. W. Oldfield, *Can. J. Res.* **25B**, 1 (1947).
- J. I. G. Cadogan et M. Cameron-Wood, *Proc. Chem. Soc.* 361 (1962).
- C. E. Blades et A. L. Wilds, *J. Org. Chem.* **21**, 1013 (1956).
- W. Schindler, *Helv. Chim. Acta* **40**, 2156 (1957).
- V. Snieckus et K. S. Bhandari, *Tetrahedron Letters* 3375 (1969).
- C. D. Nenitzescu, *Bull. Soc. Chim. Romania* **11**, 2332 (1929).
- R. J. S. Beer, K. Clarke, H. G. Khorana et A. Robertson, *J. Chem. Soc.* 1605 (1948).
- I. Izumi et A. Kasahara, *Bull. Chem. Soc. Japan* **48**, 1673 (1975).
- R. J. Sundberg, *J. Org. Chem.* **30**, 3604 (1965).
- K. G. Blaikie et W. H. Perkin, *J. Chem. Soc.* **125**, 296 (1924).