

Etude des substitutions électrophiles des triazinoindolones

Max Robba, Daniel Maume et Jean-Charles Lancelot

Laboratoire de Pharmacie Chimique, U.E.R. des Sciences Pharmaceutiques
1, rue Vaubénard, 14032 Caen Cedex, France

Reçu le 11 Novembre 1977

Les triazinoindolones-1 et -4 **1,2,3** se prêtent à des réactions de substitution électrophile d'une part au niveau de l'azote lactamique au moyen d'agents électrophiles tels que le sulfate diméthylique ou le chlorure de benzyle et d'autre part au niveau de l'homocycle au moyen du brome ou de l'acide nitrique. Les réactions de bromation et de nitration aboutissent soit à des monosubstitutions en position 10, soit à des disubstitutions en position 7 et 10 ou 9 et 10 ou encore à des polysubstitutions conduisant à des mélanges d'isomères tri ou tétrasubstitués. Les structures des dérivés obtenus ont été déterminées grâce à plusieurs méthodes: rmn, étude de l'effet Overhauser et par synthèse univoque.

J. Heterocyclic Chem., 15, 1209 (1978)

Les triazinoindolones-1 et -4 se prêtent à des réactions de substitution électrophile d'une part au niveau des azotes lactamiques et d'autre part au niveau du cycle indolique.

Les études menées sur des triazinones (1-6) ont permis d'établir que ces dérivés étaient susceptibles de conduire à des composés -O et -N substitués. Dans le cas des triazinoindolones-1 et -4 **1,2,3** (7-8) les réactions effectuées ne nous ont permis d'isoler que des dérivés N-substitués. Nous avons utilisé la soude aqueuse ou l'éthylate de sodium dans l'éthanol comme milieu réactionnel, l'addition du réactif électrophile étant faite après formation du dérivé sodé des triazinoindolones.

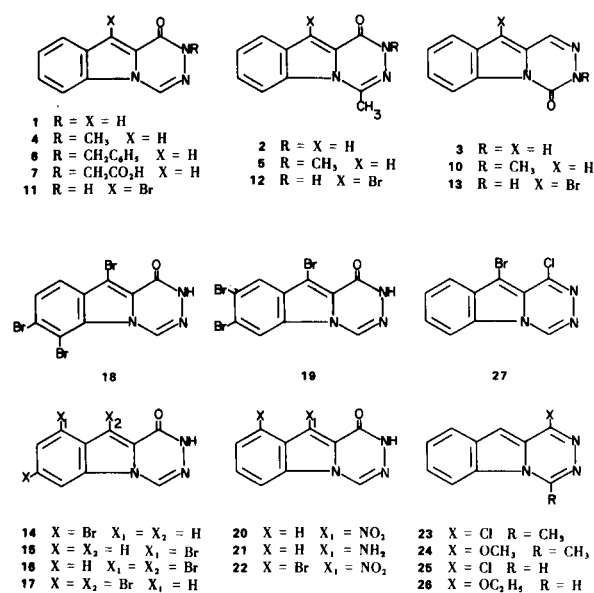
Par action du sulfate diméthylique, du chlorure de benzyle, de l'acide monochloracétique, du pipéridino-1 chloro-2 éthane et du pyrrolidino-1 chloro-1 propane, nous avons obtenu les dérivés **4** à **9** et **10**. L'examen des spectres ir et de rmn de ces dérivés permet de conclure en faveur des structures lactamiques. En effet, les spectres ir présentent tous une bande carbonyle intense vers $1660-1700\text{ cm}^{-1}$ et les spectres de rmn font apparaître un blindage du proton triazinique ainsi qu'un déblindage du proton H10 dans les triazinoindolones-1 par rapport aux protons analogues de l'hétérocycle fondamental et des dérivés alcoxytriazinoindoliques.

L'adjonction du cycle triazinique au côté a de l'indole ne modifie pas sensiblement la réactivité de la position 3 indolique vis-à-vis des agents électrophiles.

Les triazinoindolones **1**, **2** et **3** engagées dans le chloroforme avec un équivalent de brome, conduisent à des dérivés monobromés **11**, **12** et **13** dont la structure est établie par l'étude des spectres de rmn. La disparition du signal correspondant à H10 ainsi que l'absence des couplages entre H4 et H10 pour le dérivé **11** et entre H10 et H6 pour les dérivés **12** et **13** montre que cette monosubstitution a lieu en 10. Rappelons que la valeur de la constante de couplage JH10H6 est de 0,8 Hz pour les dérivés **3** (8) et **10**.

Les dérivés dibromés ont pu être obtenus soit par bromation des composés monohalogénés de structure univoque **14** et **15** (8), soit par bromation du dérivé **1**. L'halogénéation dans le chloroforme des bromo-7 et bromo-9 triazinoindolones **14** et **15** conduit aux dérivés **16** et **17**. Les spectres de rmn montrent que le second brome se fixe également en 10. La bromation de la triazinoindolone **1** dans l'acide acétique donne également le dérivé **17**.

Tableau I



En rendant les conditions plus drastiques, il est possible d'obtenir des composés tri et tétrabromés. Les réactions sont effectuées dans le brome sans solvant, soit à la température ambiante, soit au reflux du brome.

La bromation de la triazinoindolone-1 **1** dans le brome à température ambiante conduit à un mélange de plusieurs isomères tribromés dont deux sont séparables par cristallisation fractionnée et sont également obtenus par bromation de la dibromo-7,10 triazinoindolone-1 **17**. L'étude

Tableau II

Paramètres rnm relatifs aux protons des *as*-triazinoindolones-1

| No. | R | R1 | X | X1 | X2 | δ H10 | δ H9 | δ H8 | δ H7 | δ H6 | δ autres protons | constantes de couplage |
|-----------|---|-----------------|----|----|-----------------|--------------|-------------|-------------|-------------|-------------|---|---|
| 1 | H | H | H | H | H | 7,5 | 7,9 | 7,5 | 7,5 | 8,2 | H4 = 9,1 NH = 11,9 | JH4H10 = 0,8 Hz |
| 4 | CH ₃ | H | H | H | H | 7,4 | 7,9 | 7,5 | 7,5 | 8,2 | H4 = 9,1 CH ₃ = 3,6 | |
| 6 | CH ₂ C ₆ H ₅ | H | H | H | H | 7,3 | 7,8 | 7,3 | 7,3 | 8,0 | H4 = 9,0 CH ₂ = 5,1 C ₆ H ₅ = 7,3 | |
| 7 | CH ₂ CO ₂ H | H | H | H | H | 7,4 | 7,9 | 7,5 | 7,5 | 8,2 | H4 = 9,1 CH ₂ = 4,7 | |
| 5 | CH ₃ | CH ₃ | H | H | H | 7,4 | 8,0 | 7,4 | 7,4 | 8,0 | CH ₃ = 3,5 et 2,8 | |
| 11 | H | H | H | H | Br | 7,6 | 7,6 | 7,6 | 7,6 | 8,2 | H4 = 9,1 | |
| 12 | H | CH ₃ | H | H | Br | 7,6 | 7,6 | 7,6 | 7,6 | 8,2 | CH ₃ = 2,8 NH = 11,9 | |
| 16 | H | H | Br | H | Br | 7,6 | | 7,6 | 7,5 | 8,3 | H4 = 9,1 NH = 12,0 | JH6H7 = 7,6 JH7H8 = 7,6 JH6H8 = 1,4 |
| 17 | H | H | H | Br | Br | 7,6 | 7,6 | 7,6 | | 8,6 | H4 = 9,0 NH = 12,0 | |
| 20 | H | H | H | H | NO ₂ | 8,3 | 8,3 | 7,8 | 7,8 | 8,3 | H4 = 9,4 NH = 12,6 | |
| 21 | H | H | H | H | NH ₂ | 7,8 | 7,8 | 7,3 | 7,3 | 7,8 | H4 = 8,5 NH = 10,8 NH ₂ = 5,6 | |
| 22 | H | H | Br | H | NO ₂ | | | 8,0 | 7,8 | 8,6 | H4 = 9,2 NH = 12,1 | JH7H8 = 8,0 JH7H6 = 8,0 JH6H8 = 1,2 |

Les spectres ont été relevés dans le DMSO-d₆.

du spectre de rmn du mélange de ces deux isomères montre que l'un d'eux présente une constante de couplage ortho ce qui nous permet d'affirmer qu'il s'agit du dérivé **18**. Quant à l'autre dérivé, la valeur des déplacements chimiques et l'absence de couplage méta permet de lui attribuer la structure **19**. Notons enfin que la triazinoindolone-1 **1** chauffée dans le brome au reflux conduit à un mélange de plusieurs dérivés dont la micro-analyse élémentaire correspond à un composé tétrabromé. L'insolubilité dans les solvants usuels de ces composés ne nous a pas permis d'en déterminer la structure.

Chauffée dans l'acide acétique au reflux avec un excès d'acide nitrique, la triazinoindolone-1 **1** conduit à un dérivé mononitré **20**. L'absence de couplage entre H4 et H10 montre que le lieu de substitution est en 10. La réduction catalytique du dérivé **20** au moyen du nickel de Raney et de l'hydrazine conduit à l'amine correspondante **21**. Effectuée dans l'acide nitrique fumant à -30° , la nitration du dérivé **1** conduit à un mélange de dérivés mononitrés inséparables par chromatographie sur couche mince. Par contre, la bromation de ce mélange dans l'acide acétique avec un excès de brome nous a permis d'isoler un composé monobromé et mononitré, la bromo-9 nitro-10 triazinoindolone-1 **22** qui représente environ 20% du rendement de la réaction et dont la structure est établie par rmn. L'examen du spectre de ce dérivé montre, en ce qui concerne les protons indoliques, la présence de trois quadruplets sous la forme d'un système A, B, X avec trois constantes de couplage, deux ortho et une méta. Les substitutions sont donc en 10 et soit en 6, soit en 9, avec le groupement nitré situé en 10 car aucun des trois protons homocycliques ne subit de déblindage. Pour déterminer la position du brome nous avons eu recours à l'effet Overhauser (9-10). L'irradiation du proton H4 provoque l'augmentation du signal situé à 8,6 ppm (proton H6), ce qui confirme l'assignation de la structure.

En vue d'accéder ultérieurement à l'as-triazinoindole et à son dérivé méthylé en 4, nous avons étudié les réactions de chlorodéshydroxylation des dérivés **1**, **2** et **3**. Nous avons obtenu le chloro-1 méthyl-4 triazinoindole **23** à partir de **2** par action de l'oxychlorure de phosphore en présence de pyridine. L'alcoxylation par le méthylate de sodium en solution dans le méthanol conduit au méthoxy-1 méthyl-4 triazinoindole **24**. Dans le cas de la triazinoindolone-1 **1**, la réaction de chlorodéshydroxylation est plus délicate et il est impossible d'isoler le dérivé attendu **25**. Cependant sa formation est mise en évidence après élimination du réactif sous pression réduite et chauffage du résidu dans une solution d'éthylate de sodium dans l'éthanol. Le dérivé obtenu n'est autre que l'éthoxy-1 triazinoindole **26**. Il semble que le dérivé **25** soit très sensible à l'hydrolyse tout comme l'est le bromo-1 chloro-1 triazinoindole **27** provenant de la chlorodés-

hydroxylation de **11**. En effet, ce dérivé dihalogéné redonne la matière première **11** rapidement au simple contact de l'air ambiant. En ce qui concerne la triazinoindolone-4 **3**, les tentatives de chlorodéshydroxylation n'ont pas abouti malgré les nombreux essais mis en oeuvre. Les réactions de chlorodéshydroxylation n'ayant pas donné de résultats satisfaisants, la synthèse de l'as-triazino[4,5-a]indole et de ses dérivés a été envisagée par l'intermédiaire des as-triazinoindolethiones-1 (**11**).

PARTIE EXPERIMENTALE

Les points de fusion sont pris au bloc Maquenne et au banc Kofler. Les spectres ir sont faits dans le nujol sur Perkin Elmer 257. Les spectres de rmn ont été mesurés à 60 MHz sur des appareils Varian A 60 et EM 360. Les déplacements chimiques sont exprimés en δ par rapport au TMS utilisé comme référence interne. Les constantes de couplage sont exprimées en Hertz.

1H-Méthyl-2 triazino-1,2,4-[4,5-a]indolone-1 (**4**).

A une solution de 0,6 g d'hydroxyde de sodium dans 75 cm³ d'eau chauffée à 100° , on ajoute 0,46 g de dérivé **1**. Après dissolution complète, on laisse 30 minutes à 100° puis on ajoute 2,85 cm³ de sulfate diméthylique et laisse à nouveau 1 heure 30 à 100° . La solution est refroidie, on essore le précipité et sèche, $F = 190^{\circ}$ (éther éthylique), Rdt: 26%; ir: $\nu(\text{CO}) = 1650 \text{ cm}^{-1}$.

Anal. Calculé pour C₁₁H₉N₃O: C, 66,32; H, 4,55; N, 21,10. Trouvé: C, 66,09; H, 4,54; N, 21,04.

1H-Benzyl-2 triazino-1,2,4-[4,5-a]indolone-1 (**6**).

On met en suspension dans 100 cm³ d'éthanol absolu 1,5 g de sel de potassium de la 1H-triazino indolone **1** (**8**). On ajoute ensuite 2 cm³ de chlorure de benzyle en solution dans 10 cm³ de benzène et chauffe au reflux 6 heures. Le solvant est évaporé et le résidu repris dans l'eau, essoré, séché et recristallisé dans acétone-éther, $F = 194^{\circ}$, Rdt: 50%; ir: $\nu(\text{CO}) = 1660 \text{ cm}^{-1}$.

Anal. Calculé pour C₁₇H₁₃N₃O: C, 74,16; H, 4,76; N, 15,26. Trouvé: C, 74,08; H, 4,80; N, 15,46.

1H-Carboxyméthyl-2 triazino-1,2,4-[4,5-a]indolone-1 (**7**).

Ce composé est obtenu avec un rendement de 84% par chauffage au reflux pendant 17 heures d'une solution de 0,9 g de dérivé **1**, de 0,23 g de sodium et de 0,71 g d'acide monochloroacétique dans 100 cm³ d'éthanol, $F = 320^{\circ}$ (dioxane); ir: $\nu(\text{CO}) = 1670$ et 1740 cm^{-1} .

Anal. Calculé pour C₁₂H₉N₃O₃: C, 59,26; H, 3,73; N, 17,28. Trouvé: C, 59,14; H, 3,89; N, 17,09.

1H-(N-Pipéridino-2 éthyl)-2 triazino-1,2,4-[4,5-a]indolone-1 (**8**).

Ce composé est obtenu avec un rendement de 45% par chauffage au reflux pendant 17 heures d'une solution de 1,8 g de dérivé **1**, de 0,23 g de sodium et de 1,62 g de N-pipéridino-2 chloréthane dans 50 cm³ d'éthanol, $F = 138^{\circ}$ (éthanol); ir: $\nu(\text{CO}) = 1665 \text{ cm}^{-1}$.

Anal. Calculé pour C₁₇H₂₀N₄O: C, 68,89; H, 6,80; N, 18,91. Trouvé: C, 68,79; H, 6,83; N, 18,92.

1H-(N-Pyrrolidino-1 propyl-2)-2 triazino-1,2,4-[4,5-a]indolone-1 (**9**).

Ce composé est obtenu avec un rendement de 47% dans les mêmes conditions que le précédent et à partir du N-pyrrolidino-1

chloro-2 propane, $F = 160^\circ$ (éthanol); ir: $\nu(\text{CO}) = 1660 \text{ cm}^{-1}$.

Anal. Calculé pour $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}$: C, 68,89; H, 6,80; N, 18,91. Trouvé: C, 68,81; H, 6,42; N, 18,79.

1*H*-Diméthyl-2,4 triazino-1,2,4-[4,5-*a*]indolone-1 (5).

Ce composé est obtenu avec un rendement de 55% par chauffage au reflux pendant 17 heures d'une solution de 1,85 g de dérivé **2** de 2,34 g de sulfate diméthylque et de 0,32 g de sodium dans 150 cm^3 d'éthanol, $F = 182^\circ$ (sublimable à 170° sous 0,05 mm); ir: $\nu(\text{CO}) = 1650 \text{ cm}^{-1}$.

Anal. Calculé pour $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}$: C, 67,59; H, 5,20; N, 19,71. Trouvé: C, 67,44; H, 5,31; N, 19,90.

4*H*-Méthyl-3 triazino-1,2,4-[4,5-*a*]indolone-4 (10).

Ce composé est obtenu avec un rendement de 26% par chauffage au reflux pendant 5 heures d'une solution de 0,7 g de dérivé **3**, de 0,72 g de sulfate diméthylque et de 0,17 g de sodium dans 50 cm^3 d'éthanol, $F = 120^\circ$ (sublimable à 120° dans 0,05 mm); ir: $\nu(\text{CO}) = 1685 \text{ cm}^{-1}$; rnm (DMSO- d_6) ppm: 7,5 (H7,8), 7,9 (H9), 8,5 (H6), 8,4 (H1), 3,7 (CH₃), JH6H10 = 0,8 Hz.

Anal. Calculé pour $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{N}_3\text{O}$: C, 66,32; H, 4,55; N, 21,10. Trouvé: C, 66,40; H, 4,36; N, 20,90.

1*H*-Bromo-10 triazino-1,2,4-[4,5-*a*]indolone-1 (11).

On met en suspension dans 10 cm^3 de chloroforme 0,46 g de dérivé **1**. On ajoute 0,39 g de brome en solution dans 10 cm^3 de chloroforme et porte la solution au reflux 1 heure. L'insoluble est essoré, lavé à l'eau, séché et recristallisé dans le dioxane, $F = 305^\circ$, Rdt: 94%; ir: $\nu(\text{NH}) = 3185 \text{ cm}^{-1}$, $\nu(\text{CO}) = 1670 \text{ cm}^{-1}$.

Anal. Calculé pour $\text{C}_{10}\text{H}_6\text{BrN}_3\text{O}$: C, 45,47; H, 2,29; N, 15,91; Br, 30,25. Trouvé: C, 45,58; H, 2,45; N, 15,83; Br, 30,27.

1*H*-Bromo-10 méthyl-4 triazino-1,2,4-[4,5-*a*]indolone-1 (12).

Ce composé est obtenu dans les mêmes conditions que le précédent et à partir du dérivé **2** avec un rendement de 80%, $F = 330^\circ$ (dioxane); ir: $\nu(\text{NH}) = 3180 \text{ cm}^{-1}$, $\nu(\text{CO}) = 1665 \text{ cm}^{-1}$.

Anal. Calculé pour $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{BrN}_3\text{O}$: C, 47,50; H, 2,89; N, 15,10; Br, 28,73. Trouvé: C, 47,76; H, 2,85; N, 14,94; Br, 28,51.

4*H*-Bromo-10 triazino-1,2,4-[4,5-*a*]indolone-4 (13).

Ce composé est obtenu dans les mêmes conditions que **11** et à partir du dérivé **3** avec un rendement de 43%, $F = 235^\circ$ (éthanol); ir: $\nu(\text{NH}) = 3200 \text{ cm}^{-1}$, $\nu(\text{CO}) = 1725 \text{ cm}^{-1}$; rnm (DMSO- d_6) δ ppm: 7,5 (H7,8,9), 8,5 (H6), 8,2 (H1), NH (12,4).

Anal. Calculé pour $\text{C}_{10}\text{H}_6\text{BrN}_3\text{O}$: C, 45,47; H, 2,29; N, 15,91; Br, 30,25. Trouvé: C, 45,37; H, 2,34; N, 16,13; Br, 30,03.

1*H*-Dibromo-9,10 triazino-1,2,4-[4,5-*a*]indolone-1 (16).

Ce composé est obtenu avec un rendement de 64% par chauffage au reflux pendant 1 heure 30 d'une solution de 3 g de dérivé **15** (8) et de 5 cm^3 de brome dans 200 g d'acide acétique, $F = 350^\circ$ (dioxane); ir: $\nu(\text{NH}) = 3280 \text{ cm}^{-1}$, $\nu(\text{CO}) = 1680 \text{ cm}^{-1}$.

Anal. Calculé pour $\text{C}_{10}\text{H}_5\text{Br}_2\text{N}_3\text{O}$: C, 34,98; H, 1,46; N, 12,25; Br, 46,59. Trouvé: C, 35,20; H, 1,50; N, 12,35; Br, 45,81.

1*H*-Dibromo-7,10 triazino-1,2,4-[4,5-*a*]indolone-1 (17).

Ce composé est obtenu avec un rendement de 88% par chauffage au reflux pendant 1 heure 30 d'une solution de 8,0 g de dérivé **1** et de 7 cm^3 de brome dans 20 cm^3 d'acide acétique ou avec un rendement de 93% par chauffage au reflux pendant 2

heures d'une solution de 2,6 g de dérivé **14** (8) et de 3 cm^3 de brome dans 50 cm^3 de chloroforme, $F = 360^\circ$ (dioxane); ir: $\nu(\text{NH}) = 3195 \text{ cm}^{-1}$, $\nu(\text{CO}) = 1675 \text{ cm}^{-1}$.

Anal. Calculé pour $\text{C}_{10}\text{H}_5\text{Br}_2\text{N}_3\text{O}$: C, 34,98; H, 1,46; N, 12,25; Br, 46,59. Trouvé: C, 34,92; H, 1,32; N, 12,43; Br, 46,83.

1*H*-Tribromo-6,7,10 et tribromo-7,8,10 triazinoindolones (18) et (19).

Une solution de 1,5 g de **1** est abandonnée 16 heures dans le brome. On évapore et le résidu est repris dans 30 cm^3 d'éthanol bouillant. Le précipité est essoré et purifié par recristallisation dans le dioxane, $F > 370^\circ$, Rdt: 83%. Le spectre de rnm montre qu'il s'agit d'un mélange des isomères **18** et **19**.

Anal. Calculé pour $\text{C}_{10}\text{H}_3\text{Br}_3\text{N}_3\text{O}$: C, 28,53; H, 0,72; N, 9,98; O, 3,80; Br, 56,95. Trouvé: C, 29,10; H, 0,91; N, 10,26; O, 4,00; Br, 56,60.

1*H*-Nitro-10 triazino-1,2,4-[4,5-*a*]indolone-1 (20).

Une solution contenant 50 cm^3 d'acide acétique, 3 cm^3 d'acide nitrique et 0,9 g de **1** est portée au reflux 1 heure. Le précipité jaune est essoré et recristallisé dans l'acide acétique, $F > 330^\circ$, Rdt: 73%; ir: $\nu(\text{NH}) = 3180 \text{ cm}^{-1}$, $\nu(\text{CO}) = 1780 \text{ cm}^{-1}$.

Anal. Calculé pour $\text{C}_{10}\text{H}_6\text{N}_4\text{O}_3$: C, 52,18; H, 2,63; N, 24,34. Trouvé: C, 52,49; H, 2,56; N, 24,08.

Nitration de la 1*H*-triazino-1,2,4-[4,5-*a*]indolone (1).

Dans 5 cm^3 d'acide nitrique fumant on dissout à -30° 1,8 g de dérivé **1**. La solution est abandonnée 30 mn à -30° . On ajoute à cette température 50 g de glace pilée. Le précipité est essoré, lavé à l'eau, séché et recristallisé dans l'acide acétique. La chromatographie sur plaque de silice (chloroforme, méthanol, acide acétique 85/10/5) du composé obtenu montre la présence de deux taches correspondant à deux isomères mononitrés, Rdt: 89%.

Anal. Calculé pour $\text{C}_{10}\text{H}_6\text{N}_4\text{O}_3$: C, 52,18; H, 2,63; N, 24,34. Trouvé: C, 51,96; H, 2,88; N, 24,10.

1*H*-Bromo-9 nitro-10 triazino-1,2,4-[4,5-*a*]indolone-1 (22).

On porte au reflux pendant 1 heure 30 une solution contenant 50 cm^3 d'acide acétique, 1,5 g de brome et 0,9 g des deux isomères mononitrés obtenus dans la réaction précédente. Après refroidissement de la solution les cristaux qui se séparent sont essorés et recristallisés plusieurs fois dans l'acide acétique, $F > 330^\circ$, Rdt: 8,0%.

Anal. Calculé pour $\text{C}_{10}\text{H}_5\text{BrN}_4\text{O}_3$: C, 38,85; H, 1,63; N, 18,12; Br, 25,85. Trouvé: C, 38,80; H, 1,82; N, 18,03; Br, 25,36.

1*H*-Amino-10 triazino-1,2,4-[4,5-*a*]indolone-1 (21).

Un mélange de 10 cm^3 d'hydrate d'hydrazine et de 0,8 g de dérivé **20** dans 250 cm^3 d'éthanol est chauffé à 60° . On ajoute 3 g de nickel de Raney et laisse 5 heures à température ambiante. On filtre et évapore sous pression réduite, Rdt = 29%, $F = 338^\circ$ (éthanol); ir: $\nu(\text{CO}) = 1665 \text{ cm}^{-1}$, $\nu(\text{NH}) = 1625 \text{ cm}^{-1}$.

Anal. Calculé pour $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{N}_4\text{O}$: C, 59,99; H, 4,03; N, 27,99. Trouvé: C, 59,92; H, 3,98; N, 27,94.

Chloro-1 méthyl-4 triazino-1,2,4-[4,5-*a*]indole (23).

Ce composé est obtenu avec un rendement de 60% par chauffage au reflux pendant 15 mn de 1 g de dérivé **2** et de 0,6 cm^3 de pyridine dans 15 cm^3 d'oxychlorure de phosphore, $F = 175^\circ$ (acétone).

Anal. Calculé pour $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{ClN}_3$: C, 60,69; H, 3,70; N, 19,30; Cl, 16,28. Trouvé: C, 60,46; H, 3,90; N, 19,03; Cl, 16,35.

Bromo-10 chloro-1 triazino-1,2,4-[4,5-a]indole (27).

Une solution de 0,5 g de **11** dans 20 cm³ d'oxychlorure de phosphore est chauffée au reflux 20 mn. L'oxychlorure de phosphore est évaporé sous pression réduite et le résidu hydrolysé avec 100 g de glace. Le précipité est essoré, lavé à l'eau, séché et recristallisé dans l'acétate d'éthyle, F = 267°, Rdt: 93%; rmn (DMSO-d₆) δ ppm: 7,68 (H7,8,9), 8,29 (H6), 9,13 (H4).

Anal. Calculé pour C₁₀H₅BrClN₃: C, 42,79; H, 1,78; N, 14,87; Br, 28,28; Cl, 12,57. Trouvé: C, 42,85; H, 1,98; N, 14,70; Br, 28,53; Cl, 12,72.

Ethoxy-1 triazino-1,2,4-[4,5-a]indole (26).

Une solution de 0,5 g de **1** est portée au reflux 1 heure dans 30 cm³ d'oxychlorure de phosphore en présence de 0,5 cm³ de pyridine. La solution est évaporée sous pression réduite et le résidu repris dans une solution de 0,23 g de sodium dans 50 cm³ d'éthanol absolu. On chauffe au reflux 7 heures. Le solvant est évaporé et le résidu est hydrolysé dans 100 cm³ d'eau. L'insoluble est filtré et trituré dans 200 cm³ d'éther, la solution étherée est filtrée puis concentrée à sec. Le résidu est sublimé à 150° sous 0,05 mm, F = 163°, Rdt: 17%; rmn (DMSO-d₆) δ ppm: 7,0 (H10), 7,5 (H7,8), 7,9 (H9), 8,3 (H6), 9,7 (H4), 4,6 (CH₂), 1,5 (CH₃).

Anal. Calculé pour C₁₂H₁₁N₃O: C, 67,59; H, 5,20; N, 19,71. Trouvé: C, 67,62; H, 5,36; N, 19,62.

Méthoxy-1 méthyl-4 triazino-1,2,4-[4,5-a]indole (24).

Une solution de 0,2 g de dérivé **23** et de 0,02 g de sodium dans 50 cm³ de méthanol est chauffée au reflux 4 heures 30. On évapore sous vide, reprend le résidu dans 20 cm³ d'eau et extrait au chloroforme, Rdt: 70%, F = 183° (chloroforme); rmn (DMSO-d₆) δ ppm: 7,2 (H10), 7,5 (H7,8), 7,9 (H9), 8,20 (H6), 3,0 et 4,2 (CH₃).

Anal. Calculé pour C₁₂H₁₁N₃O: C, 67,59; H, 5,20; N, 19,71. Trouvé: C, 67,46; H, 5,29; N, 20,08.

BIBLIOGRAPHIE ET NOTES

- (1) M. Polonovski, M. Pesson et P. Rajzman, *C. R. Acad. Sci.*, **238**, 695 (1954).
- (2) M. Polonovski, M. Pesson et P. Rajzman, *ibid.*, **238**, 1134 (1954).
- (3) H. Blitz, T. Amd et C. Stellbaum, *Ann. Chem.*, **339**, 243 (1905).
- (4) J. Thiele et O. Stange, *ibid.*, **283**, 1 (1894).
- (5) J. Daunis, Y. Guindo, R. Jacquier et P. Viallefont, *Bull. Soc. Chim. France*, 1511 (1972).
- (6) J. Daunis, R. Jacquier et C. Pigere, *Tetrahedron*, **30**, 3171 (1974).
- (7) M. Robba, D. Maume et J. C. Lancelot, *Bull. Soc. Chim. France*, 333 (1977).
- (8) M. Robba, D. Maume et J. C. Lancelot, *J. Heterocyclic Chem.*, **14**, 1365 (1977).
- (9) F. A. L. Anet et A. J. R. Bourn, *J. Am. Chem. Soc.*, **87**, 5250 (1965).
- (10) G. Moreau, *Bull. Soc. Chim. France*, 1770 (1969).
- (11) M. Robba, D. Maume et J. C. Lancelot, *J. Heterocyclic Chem.*, (a paraître) (1978).

English Summary.

Electrophilic substitution reactions of the 1- and 4-triazinoindolones were made on lactamic nitrogen with methyl sulphate or benzyl chloride and on the homocycle with bromine or nitric acid. Bromination and nitration reactions gave either mono-substitutions on position 10 or disubstitutions on position 7 and 10 or 9 and 10 or polysubstitutions leading to mixtures of tri- and tetrasubstituted compounds. The structure of the derivatives was determined by nmr, study of the NOE effect and unequivocal synthesis.