

- ETUDE DES CONDITIONS D'ACCES A L'as-TRIAZINO (4,5-a) INDOLE -

M. ROBBA et D. MAUME

Laboratoire De Pharmacie Chimique. UER Des Sciences Pharmaceutiques
1, rue Vaubénard 14- CAEN.

(Received in France 25 April 1972; received in UK for publication 1 May 1972)

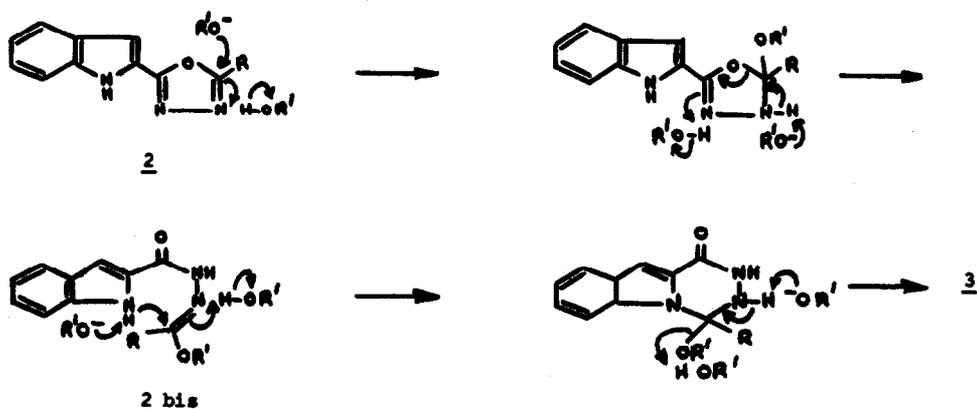
La chimie des structures tricycliques résultant de la condensation de l'indole par le coté a avec des triazines est restée peu étudiée. Dans le cadre d'une étude générale de ces hétérocycles, nous avons mis au point une méthode d'accès à l'as-triazino (4,5-a) indole, constitué de l'accolement de l'indole par le coté a et de la triazine-1,2,4 avec mise en commun d'un azote.

Le premier représentant de cet hétérocycle, l'oxo-1 dihydro-1,2 as-triazino (4,5-a) indole 3 (R=H) a été obtenu par une réaction de transposition réalisée en milieu alcalin sur l' [(oxadiazolyl-1,3,4)-2] -2 indole 2 (R=H) ⁽¹⁾. Nous avons relevé dans la littérature un exemple de réaction analogue sous la forme d'une isomérisation thermique de la (pyrazolyl-5) oxadiazoline-1,3,4 thione-5 en mercapto-4 pyrazolo (1,5 -d) as-triazinone-1. ⁽²⁾. La transposition de l'oxadiazolylindole 2 (R=H) en as-triazinoindolone 3 (R=H) est réalisée par chauffage au reflux dans la potasse alcoolique pendant 1h, F 275° ; spectre IR : CO à 1670 cm⁻¹ et NH à 3180 cm⁻¹ ; spectre de RMN : δ à 9,13 ppm (H₄), 8,21 ppm (H₆), 7,88 ppm (H₉), 7,47 ppm (H₇, H₈, H₁₀) et à 11,94 ppm (NH).

Etant donné la réactivité de la position 3 indolique, l'hypothèse de la formation de l'oxo-4 dihydro-3,4 pyridazino (2,3-d) indole ne pouvait pas être éliminée a priori. Elle a été exclue après synthèse univoque de ce dérivé par cyclisation de l'hydrazine avec le carbéthoxy-2 formyl-3 indole ⁽³⁾ et comparaison des spectres IR et de RMN.

La réaction a été étendue au méthyl oxadiazolyl indole 2 (R=CH₃) qui est réarrangé en oxo-1 méthyl-4 dihydro-1,2 triazinoindole 3 (R=CH₃) après chauffage pendant 17h dans une solution propanolique de propylate de sodium F 320° , spectre IR : CO à 1650 cm⁻¹ ; spectre de RMN : δ à 11,79 ppm (NH), 8,13 ppm (H₆), 7,89 ppm (H₉), 7,46 ppm (H₇, H₈, H₁₀) et 2,88 ppm (CH₃).

Etant donné que la transposition s'effectue en milieu alcalin, on peut proposer le mécanisme suivant qui met en jeu un intermédiaire 2 bis analogue aux acylhydrazides 1. La réaction est en effet beaucoup plus difficile dans le cas du méthylloxadiazolylindole. Il faut observer cependant qu'il n'a pas été possible jusqu'ici de cycliser directement les dérivés 1 en triazino indolones 3.



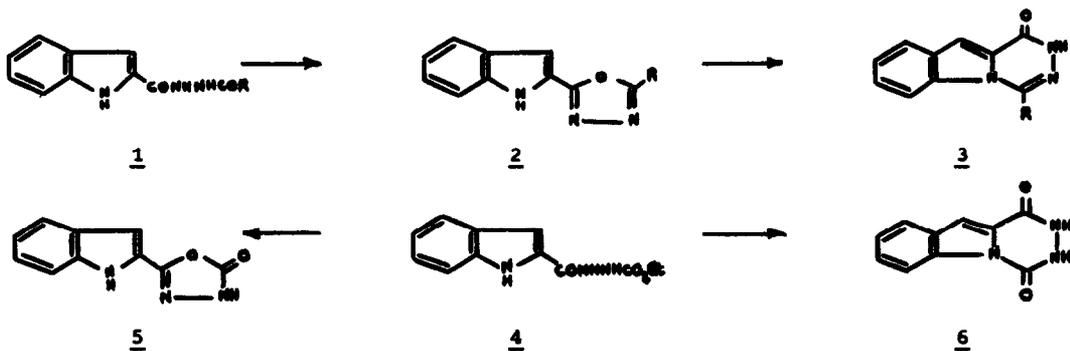
Les conditions expérimentales de la transposition sont assez strictes: en les rendant plus drastiques, on provoque la rupture du cycle triazinique. L'oxadiazolylindole 2 (R=H) conduit au carboxy-2 indole sous l'action de la soude au reflux et à son ester propylique F 90°, spectre IR : CO à 1700 cm^{-1} sous l'action du propanolate de sodium à 150° en autoclave.

Avec la potasse alcoolique le méthyloxadiazolylindole 2 (R=CH₃) donne l'acétylhydrazide du carboxy-2 indole 4 (R=CH₃).

Les acylhydrazides 1 sont synthétisés par réaction d'acides ou de chlorures d'acides avec l'hydrazide du carboxy-2 indole: acétylhydrazide 1 (R=CH₃) F 287° (éthanol) spectre IR : CO à 1670 cm^{-1} et NH à 3350, 3310, 3240 et 1640 cm^{-1} ; monochloracétylhydrazide 1 (R=CH₂Cl) F 224° (éthanol) spectre IR : CO à 1700 cm^{-1} , NH à 1660 et 3300 cm^{-1} ; dichloracétylhydrazide 1 (R=CHCl₂) F 228° (acétonitrile), spectre IR : CO à 1690 cm^{-1} , NH à 3340, 3200 et 1600 cm^{-1} ; trichloracétylhydrazide 1 (R=CCl₃) F 253° (acétonitrile), spectre IR : CO à 1735 cm^{-1} , NH à 3200 et 1640 cm^{-1} ; benzoylhydrazide 1 (R=C₆H₅) F 280° (acétonitrile), spectre IR : CO à 1680 cm^{-1} , NH à 3400, 3280 et 1660 cm^{-1} .

La cyclisation de ces acylhydrazides 1 en oxadiazolyl indoles 2 est assurée par chauffage dans l'oxychlorure de phosphore: méthyloxadiazolylindole 2 (R=CH₃) F 230° (acétonitrile), spectre IR : NH à 3180 cm^{-1} , C=N à 1630 cm^{-1} ; chlorométhyloxadiazolyl-indole 2 (R=CH₂Cl) F 250° (acétonitrile), spectre IR : NH à 3200 cm^{-1} , C=N à 1640 cm^{-1} ; dichlorométhyloxadiazolyl indole 2 (R=CHCl₂) F 228° (acétone) spectre IR : NH à 3220 cm^{-1} , C=N à 1630 cm^{-1} .

Phényloxadiazolyl-indole 2 (R=C₆H₅) F 258° (acétone), spectre IR : NH à 3200 cm^{-1} , C=N à 1630 cm^{-1} .



Essayée par cyclisation de l'urée avec l'hydrazide du carboxy-2 indole à 170° , la synthèse du dioxotétrahydrotriazinoindole 6 n'a pas abouti, la réaction se bloquant au niveau de l'uréide intermédiaire 1 ($R=\text{NH}_2$) F 275° (éthanol/chloroforme) spectre IR : NH à 3460 cm^{-1} et CO à 1700 cm^{-1} .

Par contre, la dione 6 est accessible à partir du N-carbéthoxyhydrazide 4 F 238° (éthanol) spectre IR : CO à 1660 et 1715 cm^{-1} , NH à 3300 et 3380 cm^{-1} , obtenu par condensation du chloroformiate d'éthyle sur l'hydrazide du carboxy-2 indole.

Le chauffage de l'hydrazide 4 dans l'oxychlorure de phosphore conduit à l'oxadiazolone 5, F 285° (éthanol), spectre IR : CO à 1740 cm^{-1} , NH à 3350 cm^{-1} . Spectre de RMN : δ à 7,06 ppm (H_3), 7,21, 7,45 et 7,62 ppm (H indoliques) 12 ppm (NH indolique) et 12,44 ppm (NH lactamique).

Lorsque l'hydrazide 4 est chauffé dans la potasse alcoolique à 4% au reflux, on provoque une cyclisation différente aboutissant à la dione 6, F $> 360^\circ$, spectre IR : CO à 1650 et 1710 cm^{-1} ; spectre de RMN : δ à 11,38 ppm (NH), 8,57 et 7,91 ppm (H_6, H_9), 7,53 ppm (H_7, H_8) et 7,19 ppm (H_{10}).

Les spectres IR ont été effectués dans le nujol et les spectres de RMN dans la DMSO- d_6 ; les résultats analytiques sont en accord avec les pourcentages théoriques, les détails expérimentaux seront publiés ailleurs.

Nous remercions particulièrement Monsieur le Rapporteur pour les conseils utiles qu'il nous a prodigués dans l'interprétation du mécanisme de la transposition.

(1) C. AINSWORTH, J. Amer. Chem.Soc. 78,4475,1956

(2) C. AINSWORTH, J. Amer. Chem.Soc. 77,1148,1955

(3) N.N. SUVOROV, Z.D. OVCHINNIKOVA et Y.N. SHEINKER, Zh. Obshch.Kim. 31,2333,1961.