

ETUDE DE L'as-TRIAZINO [4,5-a] INDOLE

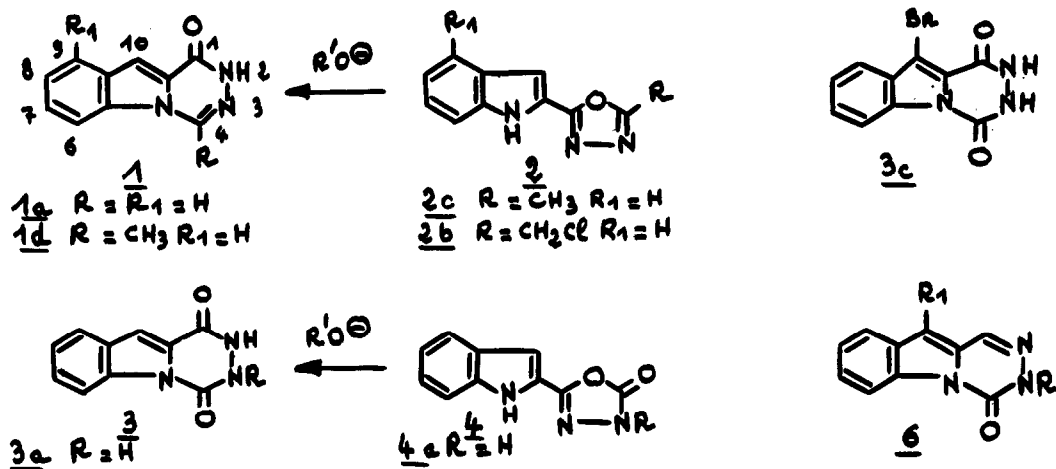
M. ROBBA, D. MAUME et J.C. LANCELOT

Laboratoire de Pharmacie Chimique. U.E.R. des Sciences Pharmaceutiques
1, rue Vaubénard 14032- CAEN-CEDEX

(Received in France 17 June 1973; received in UK for publication 13 July 1973)

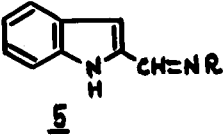
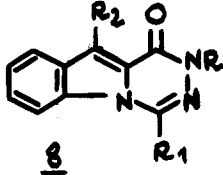
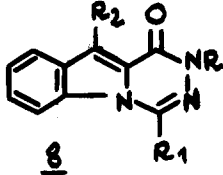
Il est possible d'accéder aux as-triazino [4,5-a]indoles par un réarrangement d'(oxadiazolyl-1,3,4)-2 indoles⁽¹⁾ en triazinoindolones 1. C'est ainsi qu'a été synthétisée la chlorotriazinoindolone 1b par chauffage de l'oxadiazolylindole 2a dans une solution de KOH dans EtOH. L'oxadiazolylindole 2b conduit à la triazinoindolone 1c, la substitution du chlore accompagnant le réarrangement qui est réalisé à l'aide d'une solution de n-PrONa dans n-PrOH.

Le procédé est applicable à la synthèse de triazinoindolediones 3. La dione 3a, F 238° (EtOH), déjà obtenue par cyclisation du N-carbéthoxyhydrazide du carboxy-2 indole, résulte aussi du réarrangement de l'oxadiazolone 4a dans les mêmes conditions que pour le dérivé 1c. La méthyl oxadiazolone 4b obtenue par substitution de 4a avec le sulfate diméthylique est également transposable en dione 3b.



Une seconde méthode de synthèse des triazinoindoles, basée sur la cyclisation monomoléculaire d'hydrazones indoliques, a été étudiée avec mise en oeuvre de l'hydrazone 5a. Le chauffage de l'indole-carboxaldéhyde-2^{(2),(3)} avec $(\text{NH}_2)_2$ dans EtOH ne fournit pas 5a mais l'aldazine correspondante 5d. L'hydrazone 5a n'est accessible que par réaction à température ambiante et elle est très facilement transformée en aldazine, soit par chauffage dans EtOH, soit au cours des essais de condensation avec des acides ou leurs chlorures en vue de l'obtention d'acylhydrazones. Celles-ci sont accessibles en opposant l'indole-carboxaldéhyde-2 à des hydrazines substituées : formyl- et carbéthoxyhydrazine (5b et 5c).

- TABLEAU 1 -

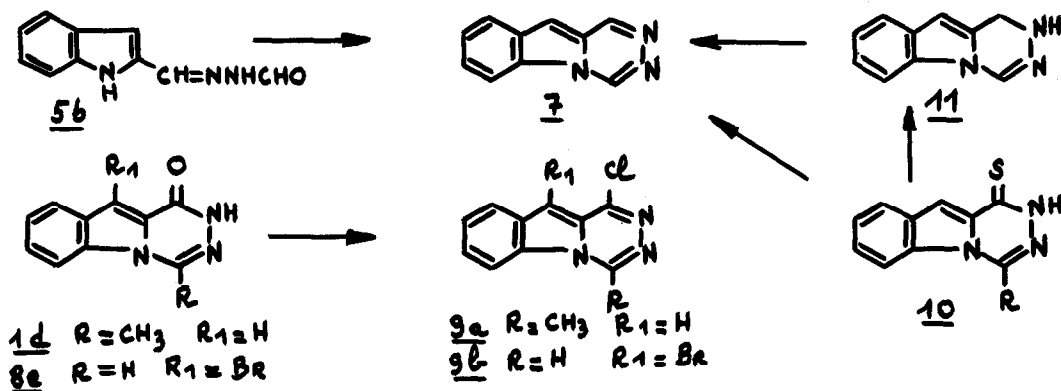
	N°	R	R1	R2	F°C (Solvant) ou Subl.	Spectre IR (cm ⁻¹)	Rdt %
	<u>1b</u>	H	Cl		274, (EtOH)	ν (CO) = 1665 ν (NH) = 3260	70
	<u>1c</u>	CH ₂ OC ₃ H ₇	H		184, Subl. 0,05 = 200°	ν (CO) = 1665 ν (NH) = 3180	60
	<u>2a</u>	H	Cl		237, (EtOH)	ν (C=N) = 1615	80
	<u>3b</u>	CH ₃	H		312, Subl. 0,05 = 230°	ν (CO) = 1685 et 1660	80
	<u>4b</u>	CH ₃	H		234, (EtOH)	ν (CO) = 1760	75
	<u>5a</u>	NH ₂			106, (Et ₂ O/ hexane)	ν (NH) = 3375 et 3200	85
	<u>5b</u>	NHCHO			258, (EtOH)	ν (CO) = 1710 ν (NH) = 3300	60
	<u>5c</u>	NHCO ₂ C ₂ H ₅			160, (Et ₂ O/ hexane)	ν (CO) = 1710 ν (NH) = 3440 et 3330	95
	<u>5d</u>	-N=CH-Indolyl-2			277, (EtOH)	ν (NH) = 3425	
	<u>8a</u>	CH ₃	H	H	190, (Et ₂ O)	ν (CO) = 1650	30
	<u>8b</u>	CH ₃	CH ₃	H	182, (Et ₂ O)	ν (CO) = 1650	50
	<u>8c</u>	CH ₂ CO ₂ H	H	H	320, (dioxanne)	ν (CO) = 1670 et 1740	85
	<u>8d</u>	CH ₂ C ₆ H ₅	H	H	194, (Et ₂ O/ acétone)	ν (CO) = 1660	50
	<u>8e</u>	H	H	Br	305, (dioxanne)	ν (CO) = 1670 ν (NH) = 3185	75

La cyclisation de l'hydrazone 5c, qui est assurée par chauffage dans une solution de n-PrONa dans n-PrOH, conduit à la triazinoindolone-4 6a. L'as-triazino [4,5-a] indole 7 résulte de la cyclisation de la formylhydrazone 5b par chauffage dans le xylène en présence de n-Pr₂NH⁽⁴⁾.

Les substitutions des groupements lactamiques des triazinoindolones 1a, 1d et 6a sont réalisables en milieu alcalin (NaOH/H₂O, EtO.Na/EtOH) à l'aide de réactifs électrophiles tels que Me₂SO₄, Cl CH₂C₆H₅ et Cl CH₂CO₂H. L'étude des spectres IR dans le nujol et la persistance des bandes CO dans les dérivés 6b et 8 (Tableau 1) permet de conclure en faveur de structures N-substituées à l'état solide. La bromation des dérivés 1a, 3a et 6a est réalisable avec Br₂ dans CHCl₃ et l'étude des spectres de RMN indique une substitution du sommet 10 (dérivés 8e, 6c et 3c).

En vue d'accéder au triazinoindole 7 par d'autres voies, nous avons tenté la chlorodésy.

droxylation des triazinoindolones 1a et 6a avec POCl_3 dans la pyridine mais sans succès.



- TABLEAU 2 -

	N°	R	R1	R2	F°C (Solvant) ou Subl.	Spectre IR (cm^{-1})	Rdt %
	<u>3c</u>				350, Subl. 0,05 = 270°	$\nu(\text{CO}) = 1695$ $\nu(\text{NH}) = 3220$	70
	<u>6a</u>	H	H		219, (acétone)	$\nu(\text{CO}) = 1695$ $\nu(\text{NH}) = 3200$	80
	<u>6b</u>	CH_3	H		120, (Et_2O)	$\nu(\text{CO}) = 1685$	30
	<u>6c</u>	H	Br		235, (EtOH)	$\nu(\text{CO}) = 1725$ $\nu(\text{NH}) = 3205$	75
	<u>7</u>				152, Subl. 0,05 = 150°		30
<p><u>9</u></p>	<u>9a</u>	Cl	CH_3	H	175, (CHCl_3)		60
	<u>9b</u>	Cl	H	Br	267, (ACOEt)		80
	<u>9c</u>	OCH_3	CH_3	H	183, (CHCl_3)		70
	<u>9d</u>	OC_2H_5	H	H	238 (iodométhylate) (acétone)		50
	<u>9e</u>	NHNH_2	H	H	264, (EtOH)	$\nu(\text{NH}) = 3315,$ 1640	95
	<u>9f</u>	NHNH_2	CH_3	H	222, (EtOH)	$\nu(\text{NH}) = 3375$	60
	<u>10a</u>	H			260, Subl. 0,05 = 220°	$\nu(\text{NH}) = 3150$	70
	<u>10b</u>	CH_3			320, Subl. 0,05 = 270°		80
	<u>11</u>				198, (Et_2O)	$\nu(\text{NH}) = 3310,$ 1635	40

Il en est de même avec la dione 3a. Par contre les chlorotriazinoindoles 9a et 9b ont pu être obtenus à partir des dérivés 1d et 8e. Une autre synthèse de l'hétérocycle 7 a pu être faite par l'intermédiaire de la triazinoindolethione 10a. La thionation des lactames 1a et 1d est réalisable avec P_2S_5 dans la pyridine pour donner les thiones 10a et 10b.

Les substitutions nucléophiles du dérivé chloré 9a et de la thione 10a avec MeONa, EtONa et $(\text{NH}_2)_2$ conduisent aux dérivés 9c à 9f (Tableau 2). Quand la désulfuration de la thione 10a est faite à 100° sous 170 Kg d' H_2 en présence de Pd à 10% sur C, elle est accompagnée d'une hydrogénation partielle du cycle triazinique produisant le dihydro-1,2 triazinoindole 11. Le triazinoindole 7 peut être obtenu dans des conditions moins énergiques, à savoir par chauffage au reflux d'une solution de thione 10a dans EtOH en présence de Ni RANEY. Il est également accessible indirectement par oxydation permanganique du dihydrotriazinoindole 11.

Les spectres de RMN et les microanalyses élémentaires sont en accord avec les structures proposées. Les résultats expérimentaux seront publiés ailleurs.

- (1) M. ROBBA et D. MAUME, Tetrahedron Lett., 1972, 2333.
- (2) W.I. TAYLOR, Helv. Chim. Acta, 24, 167 (1950).
- (3) H. FISCHER et K. PISTOR, Berichte, 56, 2317 (1923).
- (4) J.P. CRESS et D.M. FORKEY, Chem. Comm. 1973, 35.