

NOUVEAUX HETEROCYCLES TRICYCLIQUES  
SYNTHESE DE DERIVES DE L'AZA-2 PYRROLO[1,2-a]INDOLE

Daniel Ladurée, Jean-Charles Lancelot et Max Robba\*

Laboratoire de Chimie Thérapeutique, U.E.R. des Sciences Pharmaceutiques,  
Université de Caen, 1, rue Vaubénard, 14032 Caen cédex - France.

**ABSTRACT** : The synthesis of aza-2 pyrrolo[1,2-a]indole derivatives was achieved by a 1,3-dipolar cycloaddition reaction of dimethylacetylenedicarboxylate with a mesoionic ion.

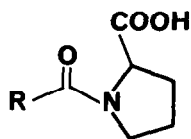
La synthèse des pyrrolo[1,2-a]indoles et de ses dérivés a fait l'objet de nombreuses études <sup>1)</sup> dans le cadre de l'élaboration de la mitomycine, antibiotique cancérostatique.

Nous proposons un accès à l'aza-2 pyrrolo[1,2-a]indole en mettant en oeuvre un ion mésoionique intermédiaire qui est susceptible de donner une réaction d'addition dipolaire-1,3 avec l'acétylènedicarboxylate de méthyle. Récemment, Rebeck <sup>2,3,4)</sup> a utilisé une stratégie semblable dans l'élaboration des mitosènes. La condensation du chlorure de phthalyl- $\beta$ -alanine <sup>5)</sup> avec la proline conduit à la proline N-substituée 1. Cette dernière, traitée par l'anhydride acétique forme un ion mésoionique oxazolium oxyde-3 2 intermédiaire qui se prête à une addition dipolaire-1,3 avec l'acétylènedicarboxylate de méthyle selon la méthode de synthèse des pyrroles proposée par Huisgen <sup>6)</sup>. On isole le diester 3, F=149°C, Rdt.:75%. IR  $\nu$ (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  : 1670, 1700, 1760 (CO) ;  $\text{rnm}$   $\delta$ (DMSO- $d_6$ ), 3.33 (s, OCH<sub>3</sub>), 3.53 (s, OCH<sub>3</sub>).

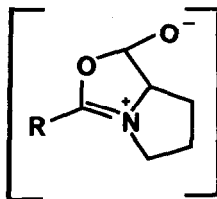
Une cyclisation intramoléculaire conduisant à divers lactames <sup>7)</sup> est réalisable ensuite avec départ concomitant du groupement protecteur phthalimide. Après action de la méthylamine en excès, on isole l'amide 4a, F>260°C, Rdt.:55%. IR  $\nu$ (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  : 1600, 1640 (CO), 3280 (NH),  $\text{rnm}$   $\delta$ (DMSO- $d_6$ ), 2.7 (d, CH<sub>3</sub>, J<sub>NH-CH3</sub>=1.5Hz). Avec l'hydrate d'hydrazine en quantité équimoléculaire <sup>7)</sup>, on obtient l'ester 4b, F=232°C, Rdt.:60%. IR  $\nu$ (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  : 1650, 1720 (CO), 3200 (NH) ;  $\text{rnm}$   $\delta$ (DMSO- $d_6$ ), 3.60 (s, OCH<sub>3</sub>), 6.83 (s, NH) accompagné de l'acide 4c, F>260°C, Rdt.:30%. IR  $\nu$ (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  : 1600, 1690 (CO), 3260 (NH), 3460 (OH). Une oxydation de l'ester 4b avec le tétracétate de plomb dans l'acide acétique permet de créer une double liaison en 3,4 et d'isoler la pyridone 5, F>260°C, Rdt.:15%. IR  $\nu$ (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  : 1630, 1710 (CO), 3480, 3580 (NH),  $\text{rnm}$   $\delta$ (DMSO- $d_6$ ), 3.66 (s, OCH<sub>3</sub>), 6.26 (d, H<sub>4</sub>, J<sub>3,4</sub>=2.5Hz), 7.00 (d, H<sub>3</sub>). Cette dernière traitée par l'oxychlorure de phosphore conduit au chloro-1 aza-2 pyrrolo[1,2-a]indole 6, F=162°C, Rdt.:70%. IR  $\nu$ (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  : 1710 (CO),  $\text{rnm}$   $\delta$ (DMSO- $d_6$ ), 3.76 (s, OCH<sub>3</sub>), 7.36 (d, H<sub>4</sub>, J<sub>3,4</sub>=2Hz), 8.00 (d, H<sub>3</sub>). Le rendement en chloroester 6 étant médiocre, l'accès à ce dernier a été mis au point par une voie différente, utilisant à nouveau une addition dipolaire-1,3 sur un ion mésoionique.

La N-formyl proline 7 <sup>8)</sup> obtenue par action de l'acide formique sur la proline est engagée avec l'anhydride acétique, puis l'ion mésoionique intermédiaire 8 est opposé à l'acétylène dicarboxylate de méthyle. On aboutit ainsi au diester 9, F=80°C, Rdt.:65%. IR  $\nu$ (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  : 1700, 1725 (CO),  $\text{rnm}$   $\delta$ (DMSO- $d_6$ ), 3.7 (s, OCH<sub>3</sub>), 7.3 (s, H<sub>5</sub>). Une réaction de Vilsmeier-Haack permet ensuite d'introduire un groupement formylé sur la position 5 qui se prête aux substitutions électrophiles <sup>9)</sup> et d'obtenir l'aldéhyde 10. F=180°C, Rdt.:70%. IR  $\nu$ (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ :

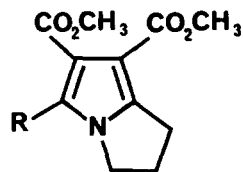
TABLEAU



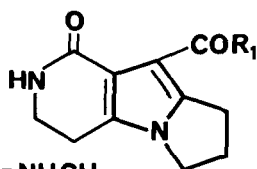
1 R = (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub> NPHT  
7 R = H



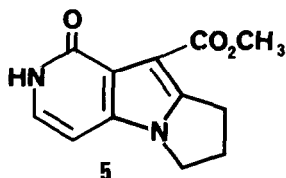
2 R = (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub> NPHT  
8 R = H



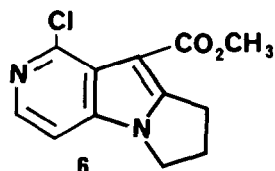
3 R = (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub> NPHT  
9 R = H  
10 R = CHO  
11 R = CH(OH)CH<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>  
(12 R = CH(OH)CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>)



4a R<sub>1</sub> = NHCH<sub>3</sub>  
4b R<sub>1</sub> = OCH<sub>3</sub>  
4c R<sub>1</sub> = OH



5



6

1660, 1705, 1720 (CO),  $\delta$  (DMSO-d<sub>6</sub>), 3.63 (s, OCH<sub>3</sub>), 3.73 (s, OCH<sub>3</sub>), 9.53 (s, CHO). Celui-ci est condensé avec le nitrométhane en présence de méthylate de sodium<sup>10</sup> pour donner le nitroalcool 11, F=165°C, Rdt.:65%. IR  $\nu$ (KBr) cm<sup>-1</sup>: 1720 (CO), 3410 (OH),  $\delta$  (DMSO-d<sub>6</sub>), 3.66 (s, OCH<sub>3</sub>), 3.73 (s, OCH<sub>3</sub>), 4.70 (d, CH<sub>2</sub>-NO<sub>2</sub>-JCH<sub>2</sub>-NO<sub>2</sub>-CHOH=2.5Hz), 5.60 (d, dCH-OH-JCH-OH=1.5Hz; JCHOH-CH<sub>2</sub>-NO<sub>2</sub>=2.5Hz), 6.23 (d, OH). Celui-ci est soumis à une réduction catalytique en présence de Nickel de Raney (25°, 30kg H<sub>2</sub>), pour donner l'amino-alcool intermédiaire 12 sous la forme d'une huile qui n'a pas été purifiée et qui, traitée par une solution de triéthylamine dans le méthanol a été déshydratée et cyclisée en lactame 5 (Rdt.:30%) isolé au moyen d'une chromatographie sur gel de silice et élution avec un mélange de chlorure de méthylène (1) et de diéthyléther (1).

## BIBLIOGRAPHIE

- 1) T. Kametani et K. Takahashi, *Heterocycles*, **9**, 293, (1978).
- 2) J. Rebeck Jr. et S. Shaber, *Tetrahedron Lett.*, 3027, (1977).
- 3) J. Rebeck Jr. et S. Shaber, *Heterocycles*, **15**, 1612, (1981).
- 4) J. Rebeck Jr. et S. Shaber, *Heterocycles*, **16**, 1173, (1981).
- 5) E. Lederer et J. Pudles, *Bull. Soc. Chim. France*, 467, (1951).
- 6) R. Huisgen, H. Gotthard, H.O. Bayer et F.C. Schaefer, *Chem. Ber.*, **103**, 2611, (1970).
- 7) F.M. Hershenson, *J. Heterocycl. Chem.*, **16**, 1093, (1979).
- 8) D.J. Robins et S. Sakdarat, *J. Chem. Soc., Perkin I*, 909, (1981).
- 9) V. Carelli, M. Cardinelli et F. Morlacchi, *Tetrahedron Lett.*, 765, (1967).
- 10) E. Bisagni, J.D. Bourzat et J. André-Louifert, *Tetrahedron*, **26**, 2087, (1970).

(Received in France 5 November 1984)