

Synthèses d'indoles par cyclisation réductrice. II. (1) Nouvelle méthode de synthèse des indole carboxamides-3, donnant accès aux dérivés de la gramine

Claude Germain et Jacques Bourdais*

Laboratoire de Chimie Hétérocyclique et Organométallique, Université de Paris-Sud, Centre d'Orsay, 91400, FRANCE

Reçu le 18 mars 1976

Les auteurs décrivent une nouvelle méthode de synthèse des indole carboxamides-3, en deux étapes à partir des halogéno-2 nitrobenzènes. Ces derniers, par réaction avec les dérivés sodés de cyanoacétamides, dans le *N,N*-diméthylformamide, donnent les (nitro-2 phényl)-2 cyanoacétamides, dont l'hydrogénéation catalytique, à 80°, conduit directement aux indole carboxamides-3. Ces amides peuvent être réduits par l'aluminohydure de lithium en aminométhyl-3 indoles (gramine et dérivés), dont on présente ainsi une nouvelle voie d'accès.

J. Heterocyclic Chem., 13, 1209 (1976).

Les dérivés carboxamidés en -3 de l'indole ont été assez rarement décrits, en comparaison du très grand nombre connu de composés indoliques fonctionnalisés en position -3. L'une des raisons de ceci est, peut-être, la difficulté de synthèse des indole carboxamides-3. Le plus souvent, ces composés ont été préparés par amidification des chlorures d'acides indole carboxyliques-3 (2,3,4,5,6). Cependant, ces acides eux-mêmes, ou leurs esters, sont fréquemment obtenus par action du gaz carbonique, ou d'un ester chlorocarbonique, respectivement, sur les dérivés magnésiens d'indoles, et, dans ces conditions, il se forme également les produits substitués en -1 et en -1,3 (7,8). Par ailleurs, l'introduction directe du groupe carboxamide secondaire en -3 du noyau indole, par action d'un ester isocyanique n'a pas lieu, en général (5), contrairement à ce qui a été observé dans le cas des dialkylamino-2 indoles (9). Notons, toutefois, que l'action d'esters acyl- ou sulfonylisocyaniques, fortement électrophiles, conduit aisément aux dérivés *N*-acylés ou *N*-sulfonylés des indole carboxamides-3 (10). D'autre part, le diéthylamide d'acide indole carboxylique-3 a été préparé par action du chlorure de diéthylcarbamoyle sur l'iode d'indolyl magnésium (11). La réaction de Nenitzescu, enfin, a pu être étendue à la synthèse d'hydroxy-5 indole carboxanilides 3 (12).

Nous décrivons, à présent, une méthode de synthèse, à la fois plus directe et plus générale, des indole carboxamides-3. Nous avons préparé, en effet, ceux-ci, généralement en deux étapes, à partir des halogéno-2 nitrobenzènes (1) et des cyanoacétamides (2) diversement substitués (Schéma I). Les cyanoacétamides *N*-substitués ou les cyanoacetyl-1 pipérazines (2) ont été préalablement sodés dans le *N,N*-diméthylformamide ou l'hexaméthyl-

phosphoramide, puis mis à réagir, en présence d'hydrure de sodium, avec les halogéno-2 nitrobenzènes (1), généralement à 20°, ou à 50-60° pour les composés (1) dont l'halogène est désactivé ($R_3, R_5 =$ méthyle ou alcoxy). On obtient, dans ces conditions, les dérivés sodés des produits d'arylation, donnant, après protonation, les (nitro-2 phényl)-2 cyanoacétamides 3a-s (tableau I) et les

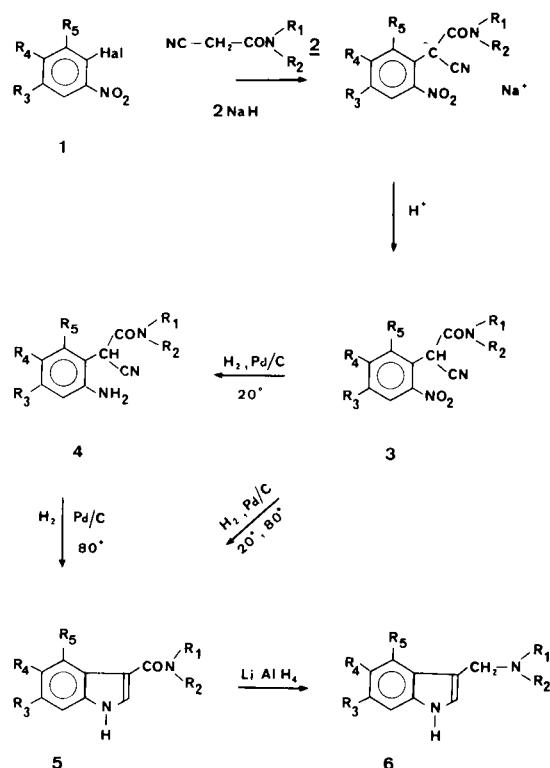


Tableau I

(Nitro-2 phényl)-2 cyanoacétamides:

	NR ₁ R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	Solvant (Température) de réaction	Rendement %	F° C	Formule (P.M.)	Analysé: Calculé Trouvé	
								C	H	N
3a	NHMe	H	H	H	DMF (d) (20°)	55	(a) 187	C ₁₀ H ₉ N ₃ O ₃ (219,20)	54,79 4,14 19,17	
3b	NHMe	CF ₃	H	H	DMF (20°)	90	(a) 166	C ₁₁ H ₈ F ₃ N ₃ O ₃ (287,19)	54,68 4,34 19,15	
3c	NMe ₂	H	H	H	DMF (20°)	81	(a) 126	C ₁₁ H ₁₁ N ₃ O ₃ (233,22)	46,22 2,81 14,63	
3d	NMe ₂	Cl	H	H	DMF (20°)	95	(a) 125	C ₁₁ H ₁₀ ClN ₃ O ₃ (267,67)	56,65 4,75 18,02	
3e	NMe ₂	H	Cl	H	DMF (20°)	72	(a) 135	C ₁₁ H ₁₀ ClN ₃ O ₃ (267,67)	56,63 4,94 17,90	
3f	NMe ₂	H	H	Cl	DMF (20°)	84	(a) 119	C ₁₁ H ₁₀ ClN ₃ O ₃ (267,67)	49,36 3,77 15,70	
3g	NHMe ₂	F	H	H	DMF (20°)	86	(b) 110	C ₁₁ H ₁₀ FN ₃ O ₃ (251,21)	49,21 3,69 15,56	
3h	NMe ₂	CH ₃	H	H	DMF (50°)	75	(a) 143	C ₁₂ H ₁₃ N ₃ O ₃ (247,25)	52,59 4,01 16,73	
3i	NMe ₂	OCH ₃	H	H	HMPT (e) (60°)	90	(a) 94	C ₁₂ H ₁₃ N ₃ O ₄ (263,25)	52,60 3,92 16,38	
3j (f)	NMe ₂	H	H	OCH ₃	HMPT (60°)	74	(a) 128	C ₁₂ H ₁₃ N ₃ O ₄ (263,25)	54,75 4,98 15,96	
3k (f)	NMe ₂	H	H	OCHMe ₂	HMPT (60°)	65	(a) 76	C ₁₄ H ₁₇ N ₃ O ₄ (291,30)	54,86 4,79 15,79	
3l	NMe ₂	CF ₃	H	H	DMF (20°)	90	(b) 118	C ₁₂ H ₁₀ F ₃ N ₃ O ₃ (301,22)	57,72 5,90 14,58	
3m	NMe ₂	SO ₂ NNMe ₂	H	H	DMF (20°)	89	(a) 177	C ₁₃ H ₁₆ N ₄ O ₅ S (340,36)	45,87 46,03 13,95	
3n	NMe ₂	NO ₂	H	H	DMF (20°)	95	(c) 161	C ₁₁ H ₁₀ N ₄ O ₅ (278,22)	47,48 3,62 20,14	
									47,59 3,90 20,35	

Tableau I (continué du tage précédent)

	NR ₁ R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	Solvant (Température) de réaction	Rendement %	F°C	Formule (P.M.)	Analyse: Calcule' Trouve'		
								C	H	N	
3o	NMe ₂	H	H	NO ₂	DMF (20°)	95	(c) 174	C ₁₁ H ₁₀ N ₄ O ₅ (278,22)	47,48 47,58	3,62 3,70	20,14 20,04
3p	NMe ₂	H	Cl	CH ₃	DMF (20°)	70	(a) 164	C ₁₂ H ₁₂ ClN ₃ O ₃ (281,70)	51,16 51,10	4,30 4,25	14,92 14,67
3q					DMF (20°)	82	(c) 164	C ₁₃ H ₁₃ N ₃ O ₃ (259,26)	60,22 59,86	5,05 5,02	16,21 16,06
3r					DMF (20°)	60	(a) 128	C ₁₄ H ₁₅ N ₃ O ₃ (273,28)	61,53 61,67	5,53 5,70	15,38 15,48
3s	NHC ₆ H ₅	CF ₃	H	H	DMF (20°)	85	(a) 182	C ₁₆ H ₁₀ F ₃ N ₃ O ₃ (349,26)	55,02 54,88	2,89 3,16	12,03 11,99

Solvant de recristallisation: (a) méthanol, (b) benzène, (c) acétone, (d) N,N -diméthylformamide, (e) hexaméthylphosphoramide, (f) Cf. référence (24).

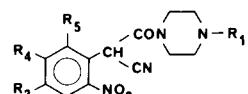
((nitro-2 phényl)-2 cyanoacétyl)-1 pipérazines **3t-ab** (tableau II). Notons que le (nitro-2 phényl)-2 cyanoacétamide lui-même, seul composé connu de ce type, avait été obtenu différemment (13). Cependant, l'arylation du cyanoacétate d'éthyle a été plusieurs fois décrite (14,15), en particulier dans le *N,N*-diméthylformamide (16).

Selon la méthode décrite pour la réduction du (nitro-2 phényl)-2 acetonitrile (17) ou ses dérivés (18) en (amino-2 phényl)-2 acetonitriles, nous avons hydrogéné catalytiquement, en présence de palladium/charbon, à température ordinaire, les (nitro-2 phényl)-2 cyanoacétamides (**3**) en (amino-2 phényl)-2 cyanoacétamides (**4**) (tableau III). Nous avons observé que le dérivé amine **4c**, soumis à une nouvelle hydrogenation, en présence de 20% de palladium/charbon, à la température de 80°, donnait, par cyclisation réductrice, le *N,N*-diméthyl indole carboxamide-3 (**5c**), en libérant de l'ammoniac. Le rendement de la réaction diminue beaucoup dès qu'on s'écarte de la température de 80°, et l'emploi du *N,N*-diméthylformamide comme solvant offre l'avantage de dissoudre, tout au moins à chaud, le composé indolique formé. En général, nous avons préparé les indole carboxamides-3 (**5**) (tableau IV) directement à partir des composés nitrés **3**, sans isoler les composés aminés **4**. Pour celà, les composés **3**, dissous dans le *N,N*-diméthylformamide, ont été hydrogénés, (pression de 50 bars; 10% de palladium à 10% sur charbon), d'abord rapidement à 20-30°, puis pendant 4-5 heures à 80°. Ce type de cyclisation réductrice a été parfois décrit (16,18,19,20), notamment pour la préparation d'esters indole carboxyliques-3 à partir de (nitro-2 phényl)-2 cyanoacétates d'éthyle (14). Au cours de ces réductions, certains substituants R₃, R₄, R₅ du noyau benzénique sont modifiés. Ainsi, les (dinitro-2,4 phényl)- et (dinitro-2,6 phényl)-2 cyanoacétamides (**3n**) et (**3o**) conduisent respectivement aux amino-6 et amino-4 indole carboxamides-3 (**5n**) et (**5o**). Par ailleurs, le chlore aromatique, mais non le fluor, est hydrogénolysé: les trois isomères de (chloro-nitro-2 phényl)-2 cyanoacétamides (**3d-f**) donnent le *N,N*-diméthyl indole carboxamide-3 (**5c**) avec le même rendement (55-60%) que celui de sa préparation à partir de **3c**; le *N,N*-diméthyl (chloro-3 méthyl-2 nitro-6 phényl)-2 cyanoacétamide (**3p**) conduit au *N,N*-diméthyl méthyl-4 indole carboxamide-3 (**5p**), par perte du chlore. Rappelons que de semblables déshalogénations ont été observées, lors de l'hydrogénéation d'halogénonitrobenzènes, en présence de palladium ou de platine (21,22,23).

La réduction d'indole carboxamides-3 en aminométhyl-3 indoles (bases de Mannich), au moyen d'aluminohydride de lithium, a été très rarement décrite (3), sans doute à cause de la préparation malaisée des amides. Ces amines, en particulier les composés 3-diméthylaminométhylés (gramine et dérivés), présentent, néanmoins, un

Tableau II

((Nitro-2 phényl)-2 cyanoacétyl)-1 pipérazines:



	R ₁	R ₃	R ₄	R ₅	Rendement % (a)	Formule (P.M.)	Analyse: Calculé Trouvé				
							C	H	N		
3t	CH ₃	H	H	H	33	chlorhydrate (e)	270 déc.	C ₁₄ H ₁₇ ClN ₃ O ₄ (324,76)	51,77 51,77	5,28 5,52	17,25 16,99
						picrate (b)	198-200	C ₂₀ H ₁₉ N ₇ O ₁₀ (517,41)	46,42 46,24	3,68 4,02	18,96 18,78
3u	CH ₃	Cl	H	H	95	base (c)	128-130	C ₁₄ H ₁₅ ClN ₄ O ₃ (322,75)	52,10 51,82	4,68 4,68	17,36 17,21
						chlorhydrate (e)	260 déc.	C ₁₄ H ₁₆ Cl ₂ N ₄ O ₃ (358,21)	46,94 46,80	4,50 4,72	15,64 15,51
						picrate (b)	202-204	C ₂₀ H ₁₈ ClN ₇ O ₁₀ (551,86)	43,52 43,72	3,26 3,52	17,77 17,60
3v	CH ₃	F	H	H	93	picrate (b)	178-180	C ₂₀ H ₁₈ FN ₇ O ₁₀ (537,40)	44,70 45,04	3,38 3,60	18,25 18,47
3w	CH ₃	OCH ₃	H	H	35	picrate (b)	170-172	C ₂₁ H ₂₁ N ₇ O ₁₁ (547,42)	46,07 45,57	3,87 3,91	17,91 18,06
3x	CH ₃	H	H	OCH ₃	68	picrate (b)	128-130	C ₂₁ H ₂₁ N ₇ O ₁₁ (547,42)	46,07 45,71	3,87 3,81	17,91 18,10
3y	CH ₃	CF ₃	H	H	95	chlorhydrate (e)	210 déc.	C ₁₅ H ₁₆ ClF ₃ N ₄ O ₃ (392,77)	45,87 45,71	4,11 4,32	14,27 14,09
						picrate (b)	218-220	C ₂₁ H ₁₈ F ₃ N ₇ O ₁₀ (585,41)	43,08 43,32	3,10 3,35	16,75 16,82
3z	CH ₃	NO ₂	H	H	84	picrate (b)	226	C ₂₀ H ₁₈ N ₈ O ₁₂ (562,41)	42,71 42,72	3,23 3,46	19,93 19,61
3aa	C ₆ H ₅	CF ₃	H	H	60	base (d)	115	C ₂₀ H ₁₇ F ₃ N ₄ O ₃ (418,37)	57,41 57,66	4,10 4,03	13,39 13,28
3ab	<i>o</i> -MeO-C ₆ H ₄	CF ₃	H	H	60	base (d)	126	C ₂₁ H ₁₉ F ₃ N ₄ O ₄ (448,39)	56,25 55,83	4,27 4,18	12,50 12,32

(a) Réactions effectuées dans le *N,N*-diméthylformamide, à la température de 20°, pour des durées variant de 3 heures à 7 jours.
Solvant de recristallisation: (b) méthanol, (c) isopropanol, (d) benzène, (e) *N,N*-diméthylformamide.

grand intérêt synthétique, puisqu'elles conduisent, en peu d'étapes, aussi bien aux acides indolyl-3 acétiques qu'aux (indolyl-3)-2 éthylamines (tryptamine et dérivés). Nous l'avons d'ailleurs montré récemment (24), pour la synthèse des dérivés *O*-alkylés de la psilocine. La réduction, par l'aluminohydride de lithium, de quelques indole carboxamides-3 (**5**) a été réalisée aisément dans le tétrahydrofurane à ébullition. Les dialkylaminomethyl-3 indoles (**6**) obtenus figurent sur le tableau V.

PARTIE EXPERIMENTALE

Les points de fusion ont été mesurés au banc chauffant de Kofler. Les spectres de RMN ont été déterminés au moyen d'un appareil Jeol C-60, à 60 MHz, pour les composés en solution à 10% dans les solvants indiqués. Les déplacements chimiques (δ) sont exprimés en ppm par rapport au TMS (référence interne): s,

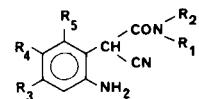
singulet; d, doublet; m, multiplet (les signaux des protons aromatiques ne sont pas reportés). Les spectres IR ont été enregistrés sur un spectromètre à réseau Leitz III-G, pour les solides dans le bromure de potassium.

Les halogénonitrobenzènes suivants ont dû être préparés: difluoro-2, 5 nitrobenzène (25); chloro-3 nitro-4 anisol (26) à partir du chloro-3 nitro-4 phénol (27); chloro-2 nitro-3 anisol (24) et chloro-2 nitro-3 isopropoxybenzène (24) à partir du chloro-2 nitro-3 phénol (28); *N,N*-diméthyl chloro-4 nitro-3 benzénesulfonamide (29) à partir du chloro-4 nitro-3 benzénesulfochlorure (30).

Les cyanoacétamides *N*-substitués ont été préparés par action des amines sur le cyanoacétate d'éthyle, à température ordinaire (solution dans l'éthanol + 1% d'éthylate de sodium (31)) pour les alkylamines, à la température d'ébullition du mélange pour l'aniline (32). *N*-méthyl cyanoacétamide: F = 100° (benzène) (F = 101° (32)); *N,N*-diméthyl cyanoacétamide: F = 66° (benzène) (F = 65-66° (31)); cyanoacétyl-1 pyrrolidine: F = 73° (acétate d'éthyle) (F = 74-75° (33)); cyanoacétyl-1 pipéridine:

Tableau III

(Amino-2 phényl)-2 cyanoacétamides:

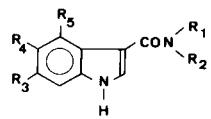


NR ₁ R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	Rendement %	F°C	Formule (P.M.)	Analyses:			Calculé Trouvé
							C	H	N	
4a	NHMe	H	H	H	60	(a) 116	C ₁₀ H ₁₁ N ₃ O (189,21)	63,47 63,68	5,86 5,90	22,21 22,22
4b	NHMe	CF ₃	H	H	36	(a) 170	C ₁₁ H ₁₀ F ₃ N ₃ O (257,21)	51,36 51,32	3,92 4,04	16,34 16,18
4c	NMe ₂	H	H	H	77	(a) 115	C ₁₁ H ₁₃ N ₃ O (203,24)	65,00 64,86	6,45 6,25	20,68 20,89
4j	NMe ₂	H	H	OCH ₃	56	(a) 154	C ₁₂ H ₁₅ N ₃ O ₂ (233,26)	61,78 61,89	6,48 6,50	18,02 18,01
4k	NMe ₂	H	H	OCHMe ₂	70	(b) 128	C ₁₄ H ₁₉ N ₃ O ₂ (261,32)	64,34 63,93	7,33 7,13	16,08 16,24

Solvant de recristallisation: (a) méthanol, (b) éthanol.

Tableau IV

Indole carboxamides-3:



NR ₁ R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	Rendement %	F°C	Formule (P.M.)	Analyses:			Calculé Trouvé
							C	H	N	
5c	NMe ₂	H	H	H	76 (f) 57 (f)	(a) 236	C ₁₁ H ₁₂ N ₂ O (188,22)	70,18 69,98	6,43 6,27	14,88 14,78
5g	NMe ₂	F	H	H	45	(d) 245	C ₁₁ H ₁₁ FN ₂ O (206,22)	64,06 64,30	5,38 5,09	13,59 13,69
5h	NMe ₂	CH ₃	H	H	42	(a) 270	C ₁₂ H ₁₄ N ₂ O (202,25)	71,26 71,11	6,98 6,93	13,85 13,81
5i	NMe ₂	OCH ₃	H	H	62	(d) 270	C ₁₂ H ₁₄ N ₂ O ₂ (218,35)	66,03 66,16	6,47 6,35	12,84 12,74
5j (e)	NMe ₂	H	H	OCH ₃	67	(a) 170	C ₁₂ H ₁₄ N ₂ O ₂ (218,25)	66,03 65,82	6,47 6,38	12,84 13,06
5k (e)	NMe ₂	H	H	OCHMe ₂	72	(a) 193	C ₁₄ H ₁₈ N ₂ O ₂ (246,30)	68,27 68,36	7,37 7,33	11,37 11,25
5l	NMe ₂	CF ₃	H	H	45	(d) 260	C ₁₂ H ₁₁ F ₃ N ₂ O (256,23)	56,25 56,54	4,33 4,51	10,94 10,80
5m	NMe ₂	SO ₂ NMe ₂	H	H	52	(a) 214	C ₁₃ H ₁₇ N ₃ O ₃ S (295,36)	52,86 53,02	5,80 5,68	14,23 14,19
5n	NMe ₂	NH ₂	H	H	40	(b) 260	C ₁₁ H ₁₃ N ₃ O (203,24)	65,00 65,17	6,45 6,58	20,68 20,40
5o	NMe ₂	H	H	NH ₂	60	(d) 255	C ₁₁ H ₁₃ N ₃ O (203,24)	65,00 64,71	6,45 6,46	20,68 20,89

Tableau IV (continué du tage précédent)

	NR ₁ R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	Rendement %	F°C	Formule (P.M.)	Analyses:			Calculé Trouvé
								C	H	N	
5p	NMe ₂	H	H	CH ₃	48	(c) 138	C ₁₂ H ₁₄ N ₂ O (202,25)	71,26 70,29	6,98 6,94	13,85 14,13'	
5q		H	H	H	57	(d) 230	C ₁₃ H ₁₄ N ₂ O (214,26)	72,87 72,83	6,59 6,71	13,08 13,00	
5r		H	H	H	60	(a) 160	C ₁₄ H ₁₆ N ₂ O (228,28)	73,65 73,82	7,06 6,97	12,27 12,38	
5s	NHC ₆ H ₅	CF ₃	H	H	50	(a) 224	C ₁₆ H ₁₁ F ₃ N ₂ O (304,27)	63,15 62,94	3,64 3,78	9,21 9,40	
5t		H	H	H	38	(d) 205	C ₁₄ H ₁₇ N ₃ O (243,30)	69,11 68,97	7,04 6,92	17,27 17,47	
5v		F	H	H	54	(a) 192	C ₁₄ H ₁₆ FN ₃ O (261,29)	64,35 64,12	6,17 6,45	16,08 15,70	
5y		CF ₃	H	H	50	(d) 174	C ₁₅ H ₁₆ F ₃ N ₃ O (311,36)	57,86 57,73	5,18 5,30	13,51 13,39	
5ac		SO ₂ NMe ₂	H	H	45	(d) 226	C ₁₆ H ₂₂ N ₄ O ₃ S (350,44)	54,83 54,60	6,33 6,24	16,00 16,21	
5aa		CF ₃	H	H	50	(c) 240	C ₂₀ H ₁₈ F ₃ N ₃ O (373,36)	64,33 64,24	4,86 4,91	11,25 11,52	
5ab		CF ₃	H	H	55	(c) 211	C ₂₁ H ₂₀ F ₃ N ₃ O ₂ (403,39)	62,52 62,28	5,00 5,11	10,42 10,50	

Solvant de recristallisation: (a) méthanol, (b) méthoxy-2 éthanol, (c) benzène, (d) N,N-diméthylformamide, (e) Cf. référence (24), (f) voir partie expérimentale.

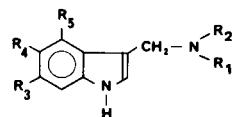
F = 88° (éthanol) (F = 88-89° (34)); cyanoacétyl-1 méthyl-4 pipérazine: F = 114-116° (benzène) (F = 113-114° (33)); cyanoacétyl-1 phényl-4 pipérazine: F = 135° (méthanol) (*Anal.* C₁₃H₁₅N₃O: Calculé: C, 68,10; H, 6,59; N, 18,33. Trouvé: C, 68,17; H, 6,62; N, 18,43); cyanoacétyl-1 (méthoxy-2 phényl)-4 pipérazine: F = 126° (benzène) (*Anal.* C₁₄H₁₇N₃O₂:

Calculé: C, 64,84; H, 6,61; N, 16,21. Trouvé: C, 64,52; H, 6,63; N, 16,05). Toutes les réactions de préparation des (nitro-2 phényl)-2 cyanoacétamides **3** et des dialkylaminométhyl-3 indoles **6** ont été effectuées en atmosphère d'azote.

N,N-diméthyl (nitro-2 phényl)-2 cyanoacétamide (**3c**).

Tableau V

Dialkylaminométhyl-3 indoles:



	NR ₁ R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	Rendement %	F°C	F°C (litt.)	Formule (P.M.)	Analyse: C	Analyse: H	Analyse: N	Calculé Trouvé
									C	H	N	
6c	NMe ₂	H	H	H	83	(a) 134	134 (35)					
6g	NMe ₂	F	H	H	90	(a) 136	136,5 (36)					
6i	NMe ₂	OCH ₃	H	H	83	(d) 94	94-95 (37)					
6j (e)	NMe ₂	H	H	OCH ₃	75	(a) 143-144	142-143 (38)					
6k (e)	NMe ₂	H	H	OCHMe ₂	78	(a) 180		C ₁₄ H ₂₀ N ₂ O (232,32)	72,38 71,98	8,68 8,30	12,06 12,30	
6q		H	H	H	85	(b) 128	128 (39)					
6r		H	H	H	80	(a) 162	161 (35)					
6y		CF ₃	H	H	90	(c) 178		C ₁₅ H ₁₈ F ₃ N ₃ (297,32)	60,59 61,13	6,10 6,19	14,13 14,26	

Solvant de recristallisation: (a) méthanol, (b) méthanol-eau, (c) benzène, (d) tétrachlorure de carbone, (e) Cf. référence (24).

A 24 g. (1 mole) d'hydrure de sodium dans 150 ml. de *N,N*-diméthyl formamide, on ajoute lentement, en agitant et en refroidissant à 40°, une solution de 59 g. (0,52 mole) de *N,N*-diméthyl cyanoacétamide dans 200 ml. du même solvant (à la fin de la sodation il reste 0,48 mole d'hydrure de sodium). On ajoute alors, goutte à goutte, en refroidissant à 20°, une solution de 79 g. (0,5 mole) de chloro-2 nitrobenzene dans 150 ml. de *N,N*-diméthylformamide, et poursuit l'agitation du mélange, à 20°, pendant 10 heures. Le reste de l'hydrure de sodium réagit alors, et l'on obtient finalement une solution bleu foncé du dérivé sodé de **3c**. Après avoir filtré le mélange (pour écarter éventuellement un peu d'hydrure de sodium), on dilue le filtrat par un litre d'eau glaciée, puis l'amène à pH 3 par addition lente d'acide chlorhydrique à 10%. On précipite ainsi **3c**, quantitativement (F = 123-124°). Après recristallisation dans le méthanol, on obtient 95 g. (Rdt. 81%) de **3c**: F = 126°. RMN: (deutériochloroforme):

3,03 (s, 3H, N-CH₃), 3,30 (s, 3H, N-CH₃), 5,92 (s, 1H, CH): IR: ν cm⁻¹ = 2237 (C≡N), 1650 (C=O), 1527, 1351 (NO₂).

N,N-diméthyl (méthoxy-4 nitro-2 phényl)-2 cyanoacétamide (**3i**).

A une suspension de 9,6 g. (0,4 mole) d'hydrure de sodium dans 100 ml. d'hexaméthylphosphoramide, on ajoute, peu à peu, à température inférieure à 50° et en agitant, une solution de 25 g. (0,225 mole) de *N,N*-diméthyl cyanoacétamide dans 100 ml. d'hexaméthylphosphoramide. Au dérivé sodé ainsi obtenu, on ajoute lentement une solution de 37,5 g. (0,2 mole) de chloro-4 nitro-3 anisol dans 100 ml. d'hexaméthylphosphoramide, en maintenant la température à 60°. Après avoir poursuivi la réaction à cette température, pendant 4 heures on filtre le mélange, dilue le filtrat par l'eau glaciée puis l'acidifie pour précipiter **3i**. Après recristallisation dans le méthanol, on obtient 47,5 g. (Rdt. 90%) de **3i**: F = 94°. RMN: (deutériochloroforme): 3,04 (s, 3H, N-CH₃), 3,29 (s, 3H, N-CH₃), 3,88 (s, 3H, OCH₃), 5,80 (s, 1H, CH).

(Nitro-2 trifluorométhyl-4 phényl)-2 cyanoacétanilide (**3s**).

On effectue la sodation de 8 g. (0,05 mole) de cyanoacétanilide par 2,4 g. (0,1 mole) d'hydrure de sodium dans 100 ml. de *N,N*-diméthylformamide, puis ajoute lentement, en l'espace de 15 minutes, et en refroidissant à 20°, une solution de 11,25 g. (0,05 mole) de chloro-4 nitro-3 trifluorométhylbenzene dans 25 ml. de *N,N*-diméthylformamide. On poursuit l'agitation, à 20°, pendant 4 heures filtre, puis dilue et acidifie le filtrat pour précipiter **3s**. Après recristallisation dans le méthanol, on obtient 15 g. (Rdt. 85%) de **3s**: F = 182°. RMN: (DMSO-d₆): 6,05 (s, 1H, CH), 11,0 (s, 1H, NH); IR: ν cm⁻¹ = 2247 (C≡N), 1653 (C=O), 1527, 1351 (NO₂).

((Fluoro-4 nitro-2 phényl)-2 cyanoacétyl)-1 méthyl-4 pipérazine (**3v**).

On effectue la sodation de 16,8 g. (0,1 mole) de cyanoacétyl-1 méthyl-4 pipérazine par 4,8 g. (0,2 mole) d'hydrure de sodium dans 150 ml. de *N,N*-diméthylformamide, puis ajoute lentement, en maintenant la température à 20°, 16 g (0,1 mole) de difluoro-2,5 nitrobenzène dans 25 ml. de *N,N*-diméthylformamide. Après avoir poursuivi l'agitation, à 20°, pendant 8 heures on filtre le mélange, puis acidifie le filtrat par une solution éthérrée de gaz chlorhydrique et le dilue par l'éther anhydre. On précipite ainsi un mélange de chlorhydrate de **3v** (32 g., Rdt. 93%) et de chlorure de sodium (6 g.), qui peut être hydrogéné directement en indole carboxamide **5v**. **3v** est caractérisé par son picrate: F = 178-180°.

((Nitro-2 trifluorométhyl-4 phényl)-2 cyanoacétyl)-1 (méthoxy-2 phényl)-4 pipérazine (**3ab**).

Après avoir effectué la sodation de 10 g. (0,04 mole) de cyanoacétyl-1 (méthoxy-2 phényl)-4 pipérazine par 2 g. (0,08 mole) d'hydrure de sodium dans 100 ml. de *N,N*-diméthylformamide, on ajoute, peu à peu, au mélange 9 g. (0,04 mole) de chloro-4 nitro-3 trifluorométhylbenzene dissous dans 20 ml. de *N,N*-diméthylformamide, en maintenant la température à 20°. On poursuit l'agitation, pendant 4 heures, à cette température, puis filtre le mélange, dilue le filtrat par l'eau et l'acidifie à pH 4 pour précipiter **3ab**. Après recristallisation dans le méthanol, on obtient 10,8 g. (Rdt. 60%) de **3ab**: F = 126°; RMN: (deutériochloroforme): 3,3 (m, 4H, (CH₂)₂N-Ar), 3,8 (m, 4H, (CH₂)₂N-CO), 3,87 (s, 3H, OCH₃), 5,99 (s, 1H, CH).

Les autres (nitro-2 phényl)-2 cyanoacétamides et ((nitro-2 phényl)-2 cyanoacétyl)-1 pipérazines (tableaux I et II) ont été préparés d'une manière analogue, et caractérisés par leurs spectres de RMN. Nous ne reportons de ceux-ci que les (6) du CH cyanoacétique; RMN: (deutériochloroforme): **3d** (5,87); **3e** (5,95); **3f** (5,75); **3g** (5,84); **3h** (5,85); **3j** (5,75); **3k** (5,67) **3l** (5,94); **3m** (5,92); **3n** (6,02); **3o** (5,68); **3p** (5,71); **3r** (5,89). (acetone-d₆): **3b** (5,87). (DMSO-d₆): **3a** (5,65); **3u** (5,89); **3aa** (6,05).

N,N-diméthyl (amino-2 phényl)-2 cyanoacétamide (**4c**).

On hydrogène à la pression de 50 bars, à température ordinaire, pendant 30 minutes, 58,5 g. (0,25 mole) du composé nitré **3c** dans 200 ml. d'acétate d'éthyle, en présence de 3 g. de palladium à 10% sur charbon. Après filtration du catalyseur, on refroidit le filtrat à 0° pour faire cristalliser environ 0,5 g. d'indole carboxamide **5c**, que l'on sépare. La solution, après évaporation du solvant, sous vide, donne quantitativement **4c**. Après recristallisation dans le méthanol, on obtient 39 g. (Rdt. 77%) de **4c**: F = 115°; RMN: (deutériochloroforme): 2,98 (s, 6H, N(CH₃)₂), 4,1 (s, 2H, NH₂), 5,06 (s, 1H, CH); IR: ν cm⁻¹ = 3330 - 3340 (NH₂).

Les autres (amino-2 phényl)-2 cyanoacétamides (tableau III) ont été préparés d'une manière analogue. RMN: (deutériochloroforme): **4j**: 2,95 (s, 6H, N(CH₃)₂), 3,86 (s, 3H, OCH₃), 4,79 (s, 2H, NH₂), 5,82 (s, 1H, CH); **4k**: 1,35 (d, 6H, C(CH₃)₂), 2,93 (s, 6H, N(CH₃)₂), 4,5 (m, 1H, CHMe₂), 4,75 (s, 2H, NH₂), 5,80 (s, 1H, CH). (acétone-d₆): **4a**: 2,77 (s, 3H, N-CH₃), 5,0 (s, 2H, NH₂), 5,06 (s, 1H, CH); **4b**: 2,78 (s, 3H, N-CH₃), 5,18 (s, 1H, CH), 5,0 (s, 2H, NH₂).

N,N-Diméthyl indole carboxamide-3 (**5c**).

- a) par hydrogénéation du *N,N*-diméthyl (amino-2 phényl)-2 cyanoacétamide.

On hydrogène, à la pression de 50 bars, à 80°, pendant 5 heures, et en présence de 4 g. de palladium à 10% sur charbon, 20,3 g. (0,1 mole) du composé aminé **4c** dissous dans 150 ml. de *N,N*-diméthylformamide. On filtre à chaud pour séparer le catalyseur, lave le filtre avec le même solvant chaud (**5c** cristallise facilement au refroidissement), et évapore, sous vide, les filtrats. Après recristallisation du résidu dans le méthanol, on obtient 14,3 g. (Rdt. 76%) de **5c**: F = 236°; RMN: (acétone-d₆): 3,11 (s, 6H, N(CH₃)₂), 11,5 (s, 1H, NH); IR: ν cm⁻¹ = 3115 - 3125 (NH), 1587 (C=O).

- b) par hydrogénéation du *N,N*-diméthyl (nitro-2 phényl)-2 cyanoacétamide.

On hydrogène, à la pression de 50 bars, à température ordinaire pendant 30 minutes, puis à 80° pendant 4 heures et en présence de 4 g. de palladium à 10% sur charbon, 17,5 g. (0,075 mole) de **3c** dissous dans 150 ml. de *N,N*-diméthylformamide. Après avoir séparé le catalyseur par filtration à chaud, on évapore, sous vide, le filtrat. On obtient, après recristallisation 8 g. (Rdt. 57%) de **5c** pur.

- c) par hydrogénéation du *N,N*-diméthyl (chloro-4 nitro-2 phényl)-2 cyanoacétamide.

On hydrogène, à la pression de 50 bars, à température ordinaire (30 minutes), puis à 80° (5 h), en présence de 5,4 g. de palladium à 10% sur charbon, 26,7 g. (0,1 mole) de **3d** dissous dans 150 ml. de *N,N*-diméthylformamide. Après avoir séparé le catalyseur, on remarque la présence d'acide chlorhydrique dans le filtrat. On obtient 11,2 g. (Rdt. 60%) de **5c** pur.

N,N-diméthyl amino-6 indole carboxamide-3 (**5n**).

On hydrogène, à la pression de 50 bars, 13,9 g. (0,05 mole) de *N,N*-diméthyl (dinitro-2,4 phényl)-2 cyanoacétamide (**3n**), dans 150 ml. de *N,N*-diméthylformamide, en présence de 2 g. de palladium à 10% sur charbon, d'abord à température ordinaire pendant 45 minutes, puis à 80° pendant 2 heures. Après avoir séparé le catalyseur et recristallisé le produit brut dans le méthoxy-2 ethanol, on obtient 4,1 g. (Rdt. 40%) de **5n**: F = 260°; RMN: (DMSO-d₆): 3,13 (s, 6H, N(CH₃)₂), 11,0 (s, 1H, NH).

N,N-Diméthyl méthyl-4 indole carboxamide-3 (**5p**).

On hydrogène, à la pression de 50 bars, à température ordinaire (1 heure) puis à 80° (3 heures), en présence de 1 g. de palladium à 10% sur charbon, 7,05 g. (0,025 mole) de *N,N*-diméthyl (chloro-3 méthyl-2 nitro-6 phényl)-2 cyanoacétamide (**3p**) dans 50 ml. de *N,N*-diméthylformamide. Après le même traitement que dans les exemples précédents (le filtrat renferme de l'acide chlorhydrique) et recristallisation du produit brut dans le benzène, on obtient 2,4 g. (Rdt. 48%) de **5p**: F = 138°; RMN: (deutériochloroforme): 2,45 (s, 3H, CH₃) 3,0 (s, 6H, N(CH₃)₂), 10,25 (s, 1H, NH).

(Fluoro-6 indole-3)carbonyl-1 méthyl-4 piperazine (**5v**).

On hydrogène, comme dans les exemples de préparation précédents, 17,1 g (0,05 mole) de chlorhydrate de ((fluoro-4-nitro-2 phényl)-cyanoacétyl)-1 méthyl-4 pipérazine (**3v**), mélangé à 3 g. de chlorure de sodium. Après avoir séparé le catalyseur, on évapore le filtrat, sous vide, dissout le résidu dans l'eau, et ajoute à la solution aqueuse un excès de carbonate de potassium. On précipite ainsi la base **5v** cristallisée. Après recristallisation dans le méthanol, on obtient 7 g. (Rdt. 54%) de **5v**: F = 192°; RMN: (deutériochloroforme): 2,33 (s, 3H, N-CH₃), 2,44 (m, 4H, (CH₂)₂NMe), 3,74 (m, 4H, (CH₂)₂N-CO), 10,7 (s, 1H, NH).

Les autres indole carboxamides-3 (tableau IV) ont été préparés de manière semblable, en hydrogénant directement les composés nitrés **3**, sans isoler les dérivés amines **4**; RMN: (deutériochloroforme): **5j**: 2,87 (s, 3H, N-CH₃), 3,12 (s, 3H, N-CH₃), 3,38 (s, 3H, OCH₃), 10,7 (s, 1H, NH); **5k**: 1,30 (d, 6H, C(CH₃)₂), 2,75 (s, 3H, N-CH₃), 3,10 (s, 3H, N-CH₃), 4,55 (m, 1H, CHMe₂), 10,6 (s, 1H, NH); **5t**: 2,33 (s, 3H, N-CH₃), 2,45 (m, 4H, (CH₂)₂N-Me), 3,75 (m, 4H, (CH₂)₂N-CO), 10,8 (s, 1H, NH); **5y**: 2,34 (s, 3H, N-CH₃), 2,45 (m, 4H, (CH₂)₂NMe), 3,75 (m, 4H, (CH₂)₂N-CO), 10,9 (s, 1H, NH); (deutériochloroforme + DMSO-d₆): **5ab**: 3,1 (m, 4H, (CH₂)₂Ar), 3,9 (m, 7H, OCH₃, (CH₂)₂N-CO), 11,6 (s, 1H, NH); **5ac**: 2,33 (s, 3H, N-CH₃), 2,67 (s, 6H, N(CH₃)₂), 3,8 (m, 4H, (CH₂)₂N-CO), 11,5 (s, 1H, NH), (acetone-d₆): **5g**: 3,11 (s, 6H, N(CH₃)₂), 11,5 (s, 1H, NH); **5h**: 2,41 (s, 3H, CH₃), 3,09 (s, 6H, N(CH₃)₂), 11,4 (s, 1H, NH); **5i**: 3,11 (s, 6H, N(CH₃)₂), 3,80 (s, 3H, OCH₃), 11,45 (s, 1H, NH); (DMSO-d₆) **5m**: 2,62 (s, 6H, SO₂N(CH₃)₂), 3,12 (s, 6H, CON(CH₃)₂), 12,0 (s, 1H, NH); **5o**: 3,09 (s, 6H, N(CH₃)₂), 5,55 (s, 2H, NH₂), 11,0 (s, 1H, NH).

(Méthyl-4 piperazino-1)méthyl-3 trifluorométhyl-6 indole (**6y**).

A 0,80 g. (0,021 mole) d'aluminohydure de lithium dans 50 ml. de tétrahydrofurane anhydre, on ajoute lentement, sous agitation, et en refroidissant à 10°, une suspension de 10,3 g. (0,033 mole) de (trifluorométhyl-6 indole-3)carbonyl-1 méthyl-4 pipérazine (**5y**) dans 50 ml. de tétrahydrofurane. On chauffe ensuite à reflux le mélange pendant 10 heures. Après destruction, à 0°, de l'excès d'hydrure par lente addition d'eau, on filtre le précipité d'hydroxydes, l'extrait par du tétrahydrofurane chaud, et évapore les filtrats, sous vide. Après recristallisation du résidu d'évaporation dans le benzène, on obtient 8,9 g. (Rdt. 90%) de **6y**: F = 178°; RMN: (deutériochloroforme): 2,31 (s, 3H, N-CH₃), 2,5-2,6 (m, 8H, N-CH₂), 3,78 (s, 2H, (3)-CH₂-N), 9,5 (s, 1H, NH).

Remerciements.

Nous sommes heureux de remercier M. Dorme pour les microanalyses effectuées dans son Service, et Melle Battu pour l'enregistrement des spectres de RMN.

BIBLIOGRAPHIE

- (1) Les résultats préliminaires de ce travail ont été présentés au Deuxième Congrès International de Chimie Hétérocyclique, à Montpellier, France, juillet 1969, et publiés à *Tetrahedron Letters* (1970), p. 195. Ils ont fait l'objet d'un brevet de l'ANVAR (J. Bourdais et C. Germain, Brevet Allemand 2,008,692, 17 septembre (1970); *Chem. Abstr.*, **73**, 109679m (1970)). Pour: Synthèse d'indoles par cyclisation réductrice. I. cf. J. Bourdais, A. Deberly, C. Germain et C. Mahieu, *J. Heterocyclic Chem.*, à paraître.
- (2) F. P. Doyle, W. Ferrier, D. O. Holland, M. D. Mehta et J. H. C. Nayler, *J. Chem. Soc.*, 2853 (1956).

- (3) G. Domschke et H. Fürst, *Chem. Ber.*, **93**, 2097 (1960).
- (4) H. C. Wormser et S. Elkin, *J. Pharm. Sci.*, **50**, 976 (1961).
- (5) E. P. Papadopoulos et S. B. Bedrosian, *J. Org. Chem.*, **33**, 4551 (1968).
- (6) C. Fauran, M. Turin, C. Gouret et G. Raynaud, Brevet Français 2,190,429, 8 mars (1974); *Chem. Abstr.*, **81**, 13384a (1974).
- (7) S. Kasperek et R. A. Heacock, *Can. J. Chem.*, **44**, 2805 (1966).
- (8) S. Kasperek et R. A. Heacock, *ibid.*, **45**, 771 (1967).
- (9) A. Deberly et J. Bourdais, *Tetrahedron Letters*, 3049 (1971).
- (10) M. Seefelder, *Chem. Ber.*, **96**, 3243 (1963).
- (11) R. Wegler et H. Binder, *Arch. Pharm.*, **275**, 506 (1937).
- (12) A. N. Grinev, V. N. Ermakova, I. A. Mel'nikova et A. P. Terent'ev, *Zh. Obshch. Khim.*, **31**, 2303 (1961); *Chem. Abstr.*, **56**, 10075c (1962).
- (13) T. Naito, R. Dohmori et O. Nagase, *J. Pharm. Soc. Japan*, **74**, 593 (1954); T. Naito, R. Dohmori et M. Shimoda, *Chem. Pharm. Bull.*, **3**, 34 (1955).
- (14) H. R. Snyder, E. P. Merica, C. G. Force et E. G. White, *J. Am. Chem. Soc.*, **80**, 4262 (1958).
- (15) C. A. Grob et O. Weissbach, *Helv. Chim. Acta*, **44**, 1748 (1961).
- (16) A. Kalir et Z. Pelah, *Israel J. Chem.*, **4**, 155 (1966).
- (17) V. Rousseau et H. G. Lindwall, *J. Am. Chem. Soc.*, **72**, 3047 (1950).
- (18) G. N. Walker, *ibid.*, **77**, 3844 (1955).
- (19) Brevet Français 2,102,282, 5 décembre (1972); *Chem. Abstr.*, **77**, 164758u (1972).
- (20) S. Kaneko, S. Nagata, S. Inaba et H. Yamamoto, Brevet Japonais 72 38,985, 6 décembre (1972); *Chem. Abstr.*, **78**, 58465g (1973).
- (21) R. Baltzly et A. P. Phillips, *J. Am. Chem. Soc.*, **68**, 261 (1946).
- (22) W. O. Foye et L. E. Stoyle, *J. Am. Pharm. Assoc.*, **48**, 201 (1959).
- (23) J. R. Kosak, *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **172**, 175 (1970).
- (24) C. Germain et J. Bourdais, *Chim. Thér.*, **8**, 647 (1973).
- (25) F. Weygand, R. Löwenfeld et E. F. Möller, *Chem. Ber.*, **84**, 101 (1951).
- (26) H. H. Hodgson et F. W. Handley, *J. Chem. Soc.*, 543 (1926).
- (27) H. H. Hodgson et F. H. Moore, *ibid.*, **127**, 1599 (1925).
- (28) H. van Erp, *J. Prakt. Chem.*, **127**, 20 (1930).
- (29) E. L. Eliel et K. W. Nelson, *J. Org. Chem.*, **20**, 1657 (1955).
- (30) J. Bourdais et F. Meyer, *Bull. Soc. Chim. France*, 550 (1961).
- (31) R. E. Bowman et J. F. Cavalla, *J. Chem. Soc.*, 1171 (1954).
- (32) K. G. Naik et Y. N. Bhat, *J. Indian Chem. Soc.*, **4**, 547 (1927).
- (33) T. S. Osdene et A. A. Santilli, Brevet des Etats Unis 3,138,592, 23 juin (1964); *Chem. Abstr.*, **61**, 7026h-7027b (1964).
- (34) A. J. Spezzale et P. C. Hamm, *J. Am. Chem. Soc.*, **78**, 5580 (1956).
- (35) H. Kühn et O. Stein, *Chem. Ber.*, **70B**, 567 (1937).
- (36) Brevet Britannique 846,675, 31 Août (1960); *Chem. Abstr.*, **55**, 11437d (1961).
- (37) P. E. Aldrich et coll., *J. Am. Chem. Soc.*, **81**, 2481 (1959).
- (38) G. G. Doig, J. L. Loudon et P. MacCloskey, *J. Chem. Soc.*, 3912 (1952).

(39) F. Haglid et I. Wellings, *Acta Chem. Scand.*, **17**, 1727 (1963).

English Summary

A new synthetic method for 3-indolecarboxamides, in two steps from 2-halogenonitrobenzenes, is reported. These benzene deriv-

atives, reacting with sodium salts of cyanoacetamides in *N,N*-dimethylformamide, give 2-(2-nitrophenyl)cyanoacetamides. Catalytic hydrogenation of the nitro derivatives, at 80°, leads directly to 3-indolecarboxamides. Reduction of the amides by lithium aluminium hydride gives finally 3-aminomethylindoles (gramine and its derivatives), so obtained by a new synthetic route.