

## UNE SYNTHÈSE DIRECTE DES INDOLE-CARBOXYAMIDES-3 : NOUVEL ACCÈS AUX DÉRIVES DE LA GRAMINE

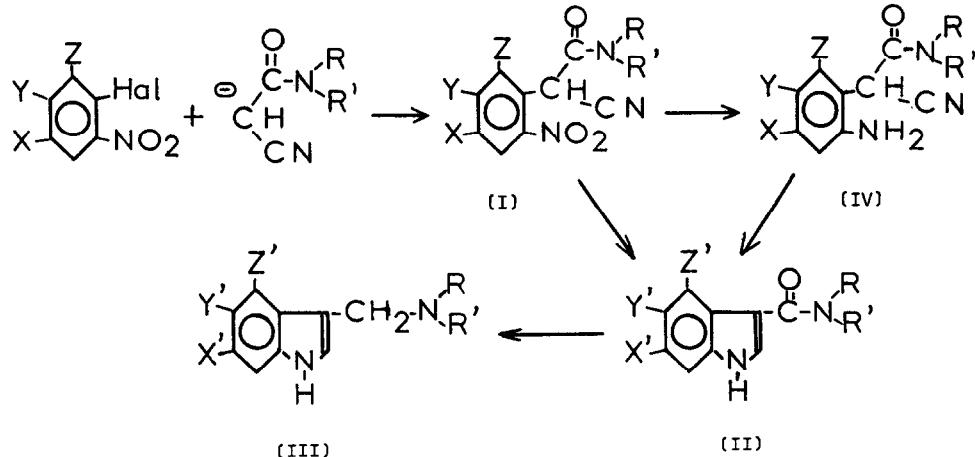
Jacques Bourdais et Claude Germain

Laboratoire de Synthèse Organique, Faculté des Sciences d'Orsay, 91.

(Received in France 1 December 1969; received in UK for publication 16 December 1969)

La synthèse de dérivés de l'indole par réduction catalytique des (nitro-2 phényl) acétonitriles (1,2,3) présente un grand intérêt, qui est toutefois limité par le fait que les nitriles intermédiaires sont en général peu connus. Une synthèse particulière de ces nitriles consiste à aryluer des esters cyanoacétiques par les nitro-2 chlorobenzènes, le plus souvent substitués en -4 par un groupe très électro-attracteur (2,3,4). Ainsi, en deux étapes, Snyder et al. (2) ont pu préparer le dicarbéthoxy-3,6 indole.

Précédemment, nous avions montré que l'emploi des solvants aprotiques polaires, tels que le diméthylformamide (DMF) ou l'hexaméthylphosphotriamide (HMPt), permettait l'arylation aisée, par une réaction du type  $SN_2$ , des carbanions de dérivés méléniques au moyen des nitro-2 chlorobenzènes (5). Nous décrivons, à présent, l'arylation similaire des cyano-2 acétamides en (nitro-2 phényl)-2 cyano-2 acétamides (I). L'hydrogénéation de (I) (Pd/C) conduit, suivant les conditions, aux amines (IV), ou aux indole-carboxamides-3 (II) obtenus, ainsi, en deux étapes à partir des nitro-2 halogénobenzènes. De ce fait, la réduction aisée par  $LiAlH_4$  des amides (II) en aminométhyl-3 indoles (III) ouvre une nouvelle voie d'accès aux dérivés de la Gramine.



A l'exception du (nitro-2 phényle)-2 cyano-2 acétamide, préparé par une autre méthode (6), les cyanoacétamides (I) n'étaient pas connus. La méthode que nous décrivons a permis de préparer un grand nombre de ces composés, avec d'excellents rendements.

On fait réagir un nitro-2 halogénobenzène avec le cyanoacétamide ou ses dérivés N-substitués, préalablement sodés par  $\text{NaH}$ , dans le DMF ou le HMPT, généralement à 20°. L'arylation du carbanion de cyanoacétamide est achevée en quelques heures, et conduit uniquement au composé C-monoarylé (L'alcoylation des cyanoacétamides est, par contre, beaucoup moins sélective (7,8)). Cette réaction suit une cinétique du second ordre :  $k_2 = 3,7 \cdot 10^{-4} \text{ s}^{-1} \cdot \text{mol}^{-1}$ , à 25°, pour la réaction du nitro-2 chlorobenzène avec le N,N-diméthyl cyanoacétamide sodé, dans le DMF. En outre, la pureté des composés (I) obtenus permet d'éliminer l'hypothèse d'un mécanisme arynique. Ainsi, comme l'arylation par les nitro-2 chlorobenzènes des carbanions d'esters maloniques et acétylacétiques (5), celle des carbanions de cyanoacétamides est du type  $\text{S}_{\text{N}}2$ , mais elle est considérablement plus rapide.

Nous avons utilisé généralement les nitro-2 chlorobenzènes, à l'exception du nitro-2 difluoro-1,4 benzène utilisé pour préparer (Ie). La moindre réactivité des nitro-2 chlorobenzènes méthoxylés en -4 ou -6 a conduit à opérer à 50°, dans le HMPT. L'obtention des composés (Ic) et (Ii) à partir des nitro-4 dichloro-1,3 benzènes correspondants montre que l'halogène en ortho du  $\text{NO}_2$  est substitué sélectivement (les composés isomères n'ont pu être décelés en RMN). Des exemples de cette réaction sont donnés sur le tableau :

(I) <sup>*</sup>	NR'R'	X	Y	Z	F°C	temp. réaction	Rdt.%
Ia	$\text{N}(\text{CH}_3)_2$	H	H	H	125-6	20°	91
Ib	-	Cl	H	H	124-5	20°	95
Ic	-	H	Cl	H	135	20°	72
Id	-	H	H	Cl	110	20°	84
Ie	-	F	H	H	110	20°	86
If	-	$\text{OCH}_3$	H	H	94	50°	90
Ig	-	H	H	$\text{OCH}_3$	128	50°	82
Ih	-	$\text{NO}_2$	H	H	161	20°	95
Ii	-	H	Cl	$\text{CH}_3$	164	20°	70
Ij		H	H	H	164	20°	82
Ik		H	H	H	128	20°	60
Il	$\text{NH-C}_6\text{H}_5$	$\text{CF}_3$	H	H	182	20°	85
Im		$\text{CF}_3$	H	H	200-210 (déc)	20°	60

\* RMN :  $\text{CH}-\text{CN}$  à 5,8-6,0 ppm ( $\delta$ /TMS, dans  $\text{CDCl}_3$ ) - IR :  $\nu_{\text{C=O}} = 1650 \text{ cm}^{-1}$ ,  $\nu_{\text{C}\equiv\text{N}} = 2225, 2250 \text{ cm}^{-1}$

L'hydrogénéation catalytique (Pd/C) des composés nitrés (I), à 20°, conduit principalement aux amines (IV), qu'on peut isoler, à ce stade, à côté d'une faible proportion du composé indolique (II). Par exemple, on obtient (IV) (X = Y = Z = H, R = R' = CH<sub>3</sub>; F = 114°), avec un Rdt. de 77%, à côté de 2% de (IIa), en hydrogénant le N,N-diméthyl (nitro-2 phénol)-2 cyano-2 acétamide, dans l'acétate d'éthyle. Si l'on hydrogène, de nouveau cette amine, à 80°, de préférence dans le DMF, on obtient (IIa), avec un Rdt. de 76%. En général, nous avons hydrogéné directement les cyanoacétamides (I) en indole-carboxamides-3 (II), dans le DMF, sans isoler l'amine (IV), en effectuant la réduction successivement à 20°, puis 80°. Nous avons constaté que, dans ces conditions, le chlore lié au noyau benzénique est hydrogénolysé (les dérivés chlorés (Ib), (Ic), (Id) ont donné (IIa) : le dérivé chloré (II) a donné (IIIf). Le fluor aromatique résiste, au contraire, à l'hydrogénéation ( (Ie) a donné (IIib) ). Les indole-carboxamides-3 (II), obtenus directement à partir des cyanoacétamides (I) figurent sur le tableau :

(II) <sup>*</sup>	NR'R'	X'	Y'	Z'	F° C	Rdt.%
IIa	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	H	236	76
IIb	-	F	H	H	245	45
IIc	-	OCH <sub>3</sub>	H	H	270	62
IID	-	H	H	OCH <sub>3</sub>	170	67
IIe <sup>**</sup> )	-	NH <sub>2</sub>	H	H	260	40
IIIf	-	H	H	CH <sub>3</sub>	138	48
IIg		H	H	H	230	57
IIh		H	H	H	164	68
IIi	NH-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CF <sub>3</sub>	H	H	224	50
IIj		CF <sub>3</sub>	H	H	174	50

<sup>\*</sup>)RMN : NH à 11,5-12 ppm ( $\delta$ /TMS, dans DMSO d<sub>6</sub>) - IR :  $\nu_{C=O} = 1590 \text{ cm}^{-1}$

<sup>\*\*</sup>)obtenu à partir de (Ih).

La réduction des indole-carboxamides-3 (II), par  $\text{LiAlH}_4$  dans le tétrahydrofuranane à ébullition, a donné les aminométhyl-3 indoles (III), qui figurent sur le tableau, et dont la plupart étaient connus :

(III)*	NRR'	X'	Y'	Z'	F°C	Rdt.%
IIIa	$\text{N}(\text{CH}_3)_2$	H	H	H	124-(lit : 124)	83
IIIb	-	F	H	H	136-(lit : 136)	90
IIIc		H	H	H	128-(lit : 128)	65
IIId		H	H	H	162-(lit : 159-61)	80
IIIE		$\text{CF}_3$	H	H	178	90

\*<sup>1</sup>) RMN :  $-\text{CH}_2-\text{N}$  à 3,7 ppm ( $\delta/\text{TMS}$ , dans  $\text{CDCl}_3$ ).

#### REFERENCES

- 1) G.N. Walker, J. Am. Chem. Soc., 77, 3844, (1955).
- 2) H.R. Snyder, E.P. Merica, C.G. Force et E.G. White, J. Am. Chem. Soc., 80, 4622, (1958).
- 3) A. Kalir et Z. Pelah, Israel J. Chem., 4, 155, (1966).
- 4) C.A. Grob et O. Weissbach, Helv. Chim. Acta, 44, 1748, (1961).
- 5) J. Bourdais et C. Mahieu, C.R. Acad. Sci., (C), 263, 84, (1966).
- 6) T. Naito, R. Dohmori et O. Nagase, J. Pharm. Soc. Japan, 74, 593, (1954).  
T. Naito, R. Dohmori et M. Shimoda, Pharm. Bull., 3, 34, (1955).
- 7) K. Shimo, S. Wakamatsu et T. Inoue, J. Org. Chem., 26, 4868, (1961).
- 8) H.F. Schwartz, L.F. Worrell et J.N. Delgado, J. Pharm. Sci., 56, 80, (1967).