

UNE SYNTHÈSE DIRECTE DES INDOLE-CARBOXAMIDES-3 : NOUVEL ACCÈS AUX DÉRIVÉS DE LA GRAMINE

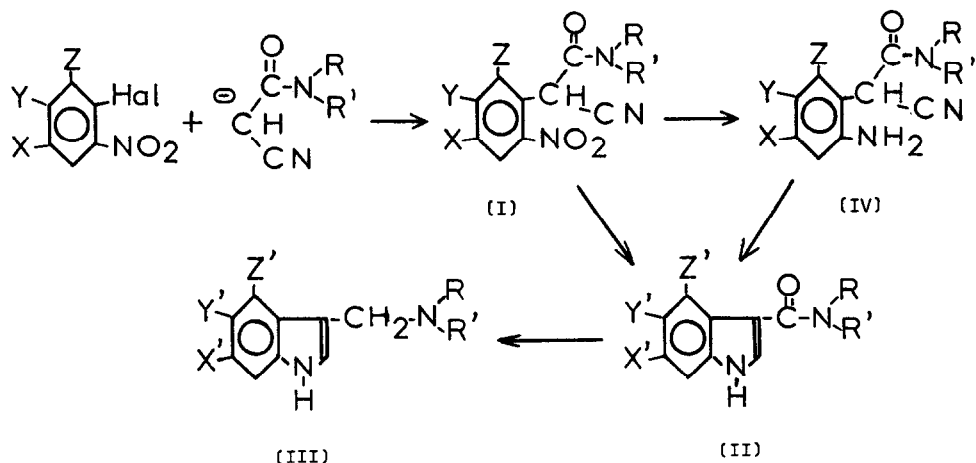
Jacques Bourdais et Claude Germain

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 aryleter 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.



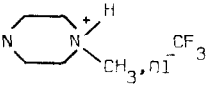
Précédemment, nous avons montré que l'emploi des solvants aprotiques polaires, tels que le diméthylformamide (DMF) ou l'hexaméthylphosphotriamide (HMPT), permettait l'arylation aisée, par une réaction du type SN_2 , des carbanions de dérivés maloniques au moyen des nitro-2 chlorobenzènes (5). Nous décrivons, à présent, l'arylation similaire des cyano-2 acétamides en (nitro-2 phényl)-2 cyano-2 acétamides (I). L'hydrogénation 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 phényl)-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.



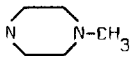
On fait réagir un nitro-2 halogénobenzène avec le cyanoacétamide ou ses dérivés N-substitués, préalablement sodés par HNa, dans le DMF ou le HMPT, généralement à 20°. L'arylation du carbanion de cyanoacétamide est achevée en quelques heures, et conduit uniquement au composé C-monoarylé (L'alcoylation des cyanoacétamides est, par contre, beaucoup moins sélective (7,8)). Cette réaction suit une cinétique du second ordre : $k_2 = 3,7.10^{-4} \text{ s}^{-1} \cdot \text{mol}^{-1}$, 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 aryrique. 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 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) *	NRR'	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	119	20°	84
Ie	-	F	H	H	110	20°	86
If	-	OCH_3	H	H	94	50°	90
Ig	-	H	H	OCH_3	128	50°	82
Ih	-	NO_2	H	H	161	20°	95
Ii	-	H	Cl	CH_3	164	20°	70
Ij		H	H	H	164	20°	82
Ik		H	H	H	128	20°	60
Il	$\text{NH}-\text{C}_6\text{H}_5$	CF_3	H	H	182	20°	85
Im		CF_3	H	H	200-210 (déc)	20°	60

* RMN : $\text{CH}-\text{CN}$ à 5,8-6,0 ppm (δ/TMS , dans CDCl_3) - IR : $\nu_{\text{C=O}} = 1650 \text{ cm}^{-1}$, $\nu_{\text{C}\equiv\text{N}} = 2225, 2250 \text{ cm}^{-1}$



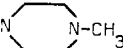
L'hydrogénation catalytique (Pd/C) des composés nitrés (I), à 20°, conduit principalement aux amines (IV), qu'on peut isoler, à ce stade, à côté d'une faible proportion du composé indolique (II). Par exemple, on obtient (IV) ($X = Y = Z = H$, $R = R' = CH_3$; $F = 114^\circ$), avec un Rdt. de 77%, à côté de 2% de (IIa), en hydrogénant le N,N-diméthyl (nitro-2 phényl)-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 (IIf). Le fluor aromatique résiste, au contraire, à l'hydrogénation (Ie) a donné (IIb)). Les indole-carboxamides-3 (II), obtenus directement à partir des cyanoacétamides (I) figurent sur le tableau :

(II)*	NRR'	X'	Y'	Z'	F°C	Rdt. %
IIa	$N(CH_3)_2$	H	H	H	236	76
IIb	-	F	H	H	245	45
IIc	-	OCH_3	H	H	270	62
IIId	-	H	H	OCH_3	170	67
IIe**]	-	NH_2	H	H	260	40
IIIf	-	H	H	CH_3	138	48
IIg		H	H	H	230	57
IIh		H	H	H	164	68
IIi	$NH-C_6H_5$	CF_3	H	H	224	50
IIj		CF_3	H	H	174	50

*]RMN : NH à 11,5-12 ppm (δ /TMS, dans DMSO d_6) - IR : $\nu_{C=O} = 1590 \text{ cm}^{-1}$

**]obtenu à partir de (Ih).

La réduction des indole-carboxamides-3 (II), par LiAlH_4 dans le tétrahydrofuranne 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		CF_3	H	H	178	90

* RMN : $-\text{CH}_2-\text{N}$ à 3,7 ppm (δ/TMS , dans 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).