

SYNTHÈSE BRÈVE DE L'INDORÉNATE

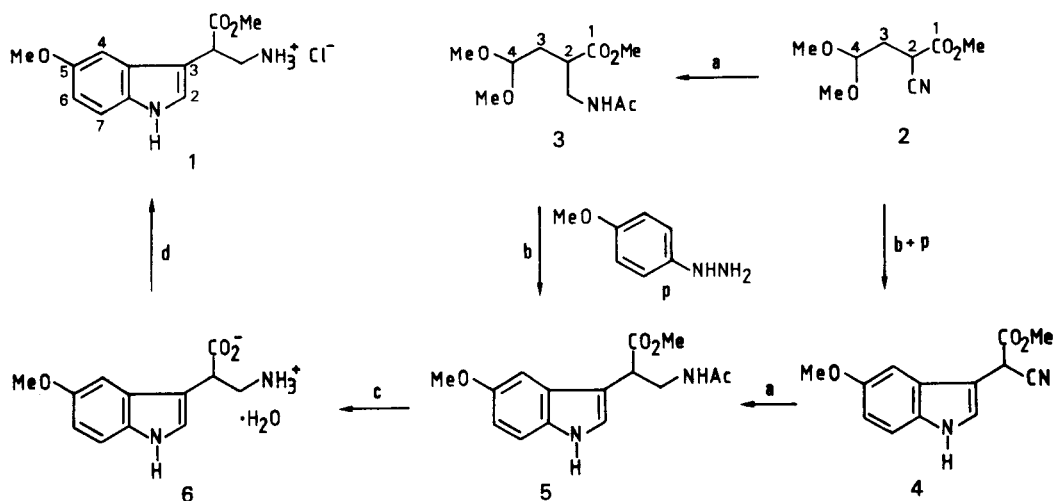
Martha S. MORALES-RÍOS, L. Gerardo ZEPEDA et Pedro JOSEPH-NATHAN*

Departamento de Química del Centro de Investigación y de Estudios
 Avanzados, Instituto Politécnico Nacional, P.O. Box 14-740,
 Mexico City, 07000 México.

Abstract. A short synthesis of the potential anti-hypertensive drug indorenate 1 is described.

L'indorénate 1 est un puissant antihypertenseur¹, malheureusement accessible seulement par une séquence de réactions inefficaces, à partir de la coûteuse méthoxy-5 gramine.^{1,2} Nous décrivons ici une nouvelle et brève synthèse de l'indorénate, passant par l'amide³ 5, qui est elle-même une drogue anti-hypertensive potentielle.⁴

La synthèse d'indole de Fischer utilisée revient à condenser la p-méthoxyphénylhydrazine, sous forme de chlorhydrate, avec un aldéhyde protégé 2 ou 3. Le premier est obtenu par condensation du cyanoacétate de méthyle et du diméthylacétal du bromoacétaldéhyde, sous l'action de l'hydrure de sodium (33%); le second en dérive par hydrogénation catalytique (Nickel de Raney, Ac₂O; 80%). L'hydrolyse de l'acétal, la formation de l'hydrazone et la réaction de Fischer de cette dernière se font sans isolement des intermédiaires, de préférence avec l'acide chlorhydrique, et entre 65 et 70°C (au-dessous, il n'y a pas de réaction, et au-dessus, des décompositions sont observées). Le rendement global est d'environ 40%, pour les deux réactions 2-4 ou 3-5.



a) H₂, Ni de Raney, Ac₂O, 4 Torr, 20 h, b) HCl 10 N, THF, 0,75 h à reflux; c) NaOH 11 N, 8 h à reflux; d) SOCl₂ (2,3 équ.), MeOH, 18 h 25°C puis HCl 4 N dans dioxane.

L'hydrolyse alcaline vigoureuse des groupes amide et ester du composé 5 fournit le monohydrate de l'acide amino-(méthoxy-indolye)-propionique 6 avec un rendement de 58%, celui-ci donne l'indorénate 1 par les procédés publiés.⁵

Tableau 1. Données physiques et spectroscopiques des produits.

Comp.	F°C	IR CHCl ₃ cm ⁻¹	RMN ¹ H CDCl ₃ ppm/TMS	RMN ¹³ C CDCl ₃ 75,4 MHz ppm/TMS
<u>2</u>	Eb _{0,15} ⁶⁵⁻⁶⁸	$\nu_{C=O}$ 1753 $\nu_{C\equiv N}$ 2254	300 MHz: 3,70(H ₂) 2,18 2,27(H ₃ H _{3'}) 4,56(H ₄) J ₂₃ 6 J _{23,8} J _{33,14} J ₃₄ 5 J _{3,4} 6 Hz 3,36 3,38(2CH ₃ O) 3,82(CO ₂ CH ₃)	166,4 53,6(CO ₂ CH ₃) 33,2 (C ₂) 32,9(C ₃) 102,4(C ₄) 116,3(CN) 54,1(2CH ₃ O)
<u>3</u>	huile	$\nu_{C=O}$ 1670 1738 ν_{N-H} 3451	300 MHz: 2,76(H ₂) 1,78 1,98(H ₃ H _{3'}) 4,44(H ₄) 3,44(CH ₂ N) J ₂₃ = J ₂ CH ₂ 6 J _{33,14} J ₃₄ 6 Hz 1,97(COCH ₃) 6,35(NH) 3,32(2CH ₃ O) 3,71(CO ₂ CH ₃)	175,0 51,9(CO ₂ CH ₃) 41,2 (C ₂) 32,7(C ₃) 103,0(C ₄) 40,5(CH ₂ N) 53,5(2CH ₃ O) 170,3 23,2(COCH ₃)
<u>4</u>	98-100	$\nu_{C=O}$ 1754 $\nu_{C\equiv N}$ 2255 ν_{N-H} 3410 3475	90 MHz: 8,43(NH) 7,26(H ₂) 7,13(H ₄) 6,86(H ₆) 7,26 (H ₇) J ₄₆ 2 J ₆₇ 7 Hz 4,95(CH) 3,80(CO ₂ CH ₃) 3,86(CH ₃ O)	124,6(C ₂) 104,3(C ₃) 125,6(C _{3a}) 100,4(C ₄) 154,8(C ₅) 113,5(C ₆) 112,6(C ₇) 131,4(C _{7a}) 35,7(CH) 165,9 53,7 (CO ₂ CH ₃) 55,9(CH ₃ O) 115,8(CH)
<u>5</u>	voir Réf. 2.			
<u>6</u>	voir Réf. 5,6.			

RÉFÉRENCES:

1. M.E. Safdy, E. Kurchacova, R.N. Schut, H. Vidrio et E. Hong, *J. Medic. Chem.*, 25, 723 (1982); R.N. Schut, M.E. Safdy et E. Hong, brevet américain No. 4,283,336 du 11.8.81; R.N. Schut, M.E. Safdy et E. Hong, brevet américain No. 4,283,410 du 11.8.81.
2. M.S. Morales-Ríos et P. Joseph-Nathan, *Magn. Reson. Chem.*, 25, 911 (1987).
3. R.N. Schut, M.E. Safdy et E. Hong, brevet américain No. 4,393,081 du 7.12.83.
4. B. Robinson, *The Fisher Indole Synthesis*, Wiley, pp. 399-402, New York (1982); J.W. Cook, J.D. Lundon et P. McCloskey, *J. Chem. Soc.*, 1203 (1951).
5. M.S. Morales-Ríos et P. Joseph-Nathan, *Rev. Mex. Cienc. Farm.*, 16 (5) 9 (1986).
6. M.S. Morales-Ríos et P. Joseph-Nathan, *J. Heterocycl. Chem.*, 23, 1617 (1986).

(Received in France 15 March 1988)