

FURANNES ET PYRROLES DISUBSTITUÉS EN 2,3—IX NOUVELLE METHODE DE SYNTHÈSE DES AZA-5 INDOLES*

É. BISAGNI, J.-D. BOURZAT et J. ANDRÉ-LOUISFERT

Laboratoire de Synthèse Organique de l'Institut du Radium-Biologie, Bâtiment 110,
Faculté des Sciences. 91-Orsay

(Received in France 16 October 1969; Received in the UK for publication 4 December 1969)

Résumé—En présence d'éthoxyde de sodium, les 2-formyl-3-carbéthoxy-pyrroles N-substitués réagissent avec le nitrométhane en donnant les 1-[2'-(3'-carbéthoxy-pyrryl)]-2-nitroéthanol correspondants, que l'on réduit en pyrrolyléthanolamines par hydrogénation catalytique.

Isolées sous la forme de leurs acétates, ces amines sont cyclisées en milieu basique. Elles engendrent ainsi des 4,5,6,7-tétrahydro-4-oxo-7-hydroxy-5-aza-indoles que l'on déshydrate en 4-hydroxy-5-aza-indoles par chauffage au-dessus de leur point de fusion.

Par chloration de ces derniers au moyen de l'oxychlorure de phosphore, on forme des 4-chloro-5-aza-indoles, dont l'atome de chlore, peu mobile, est toutefois assez réactif pour être substitué par les groupements mercapto, hydrazino, aralcoylamino et dialcoylamino.

Abstract—N-methyl 2-formyl 3-carbethoxy pyrroles react with nitromethan in alcoholic sodium ethoxide solution to give the corresponding 1-[2'-(3'-carbethoxypyrryl)] 2-nitroethanols which are reduced to pyrrolylethanolamines by catalytic hydrogenation.

These compounds were isolated as acetate salts and cyclized in basic medium to produce 1-methyl-4,5,6,7-tetrahydro-4-oxo-7-hydroxy-5-azaindoles. After deshydratation by heating above their m.p., phosphorous oxychloride transformed the compounds into 1-methyl-4-chloro-5-azaindoles, the chlorine atom of which was replaced by nucleophilic agents such as amines, thiourea and hydrazine to give the corresponding alkylamino, dialkylamino, mercapto and hydrazino derivatives.

Les méthodes de synthèse des azaindoles décrites jusqu'à ce jour sont assez diverses. Les plus importantes d'entre elles ont été inspirées de réactions largement éprouvées pour la préparation des indoles eux-mêmes. Cependant, la faible réactivité du noyau pyridinique et la difficulté d'obtention des matières premières rendent les réactions en question beaucoup moins générales en série azaindologique.

Une revue d'ensemble récente comporte une analyse bibliographique complète au sujet de la synthèse et des propriétés des quatre types d'azaindoles possibles.¹ Il est donc inutile d'en reprendre les données ici.

Néanmoins, il convient de noter que toutes nos connaissances concernant les seuls 5-aza-indoles se limitent encore aux résultats consignés dans une dizaine de références, toutes citées dans la revue mentionnée, exceptée la publication récente de Yakhontov *et al.*² Cinq méthodes différentes ont été utilisées pour la synthèse de ces composés, mais elles sont toutes laborieuses et la nature des produits formés est peu variée.

En particulier, exceptée une 4,6-dichloro-5-aza-indoline, formée à côté de son isomère 7-aza-indolique, aucun 5-aza-indole substitué en position 4 par un groupement hétéroatomique n'est encore décrit.

Les 5-aza-indoles comprenant un hydroxyle, une fonction amine primaire ou un

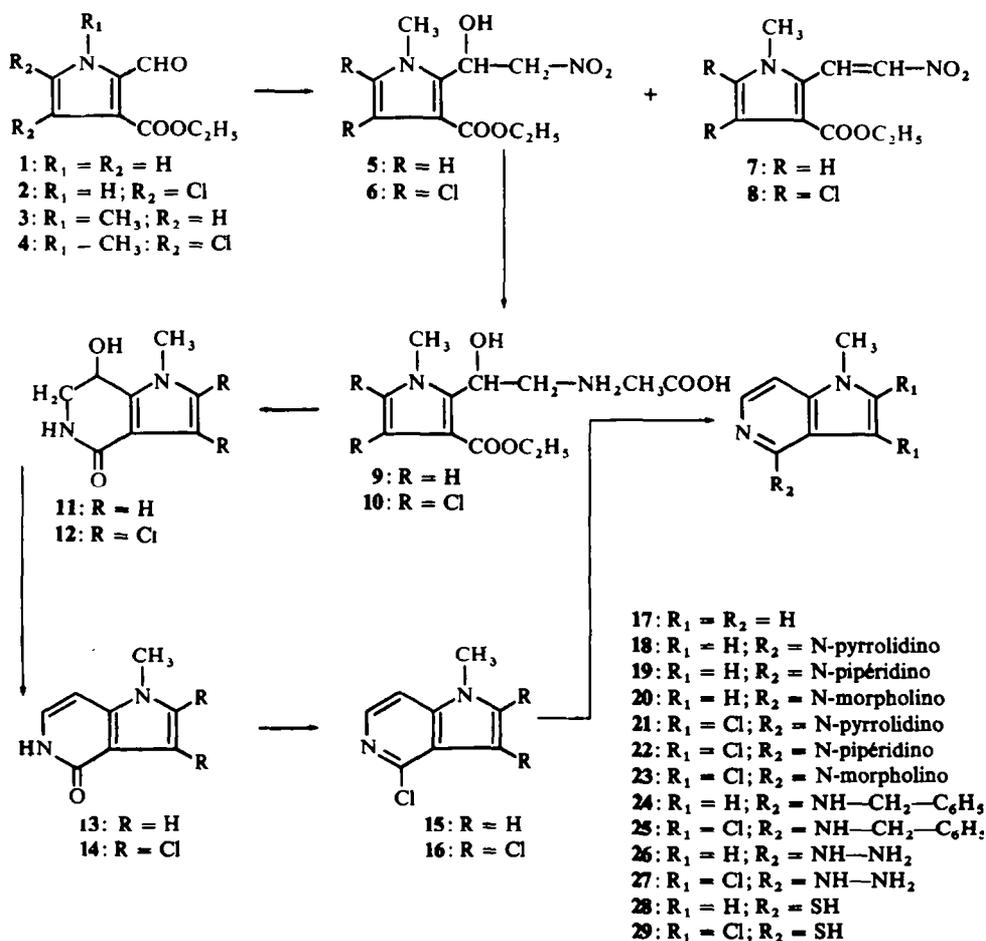
* Furannes et pyrroles disubstitués en 2,3. VIII. *Bull. Soc. Chim.* sous presse.

groupement mercapto sur leur sommet 4 étant respectivement des didézaanalogues de l'hypoxanthine, de l'adénine et de la 6-mercapto-purine, il paraît logique de penser qu'ils seraient susceptibles d'agir comme analogues de ces bases puriques. La mono-déazaadénosine, ou tubercidine, est d'ailleurs un nucléoside antibiotique naturel³ qui inhibe nettement plusieurs tumeurs expérimentales⁴ sans doute par suite de son incorporation dans les acides nucléiques.⁵⁻⁷

Poursuivant nos recherches dans le domaine des nouveaux analogues des bases puriques susceptibles de présenter un intérêt en chimiothérapie anticancéreuse, nous nous sommes donc efforcés de rendre accessibles les 5-aza-indoles diversement substitués sur leur sommet 4. Parmi ces composés, certains pourraient fort bien présenter des propriétés pharmacologiques dans divers autres domaines, notamment celui du système nerveux central.

Au départ de la nouvelle synthèse des 5-aza-indoles que nous avons élaborée, nous avons utilisé des -2formyl-3-carbéthoxy-pyrroles dont la préparation a été décrite dans un mémoire antérieur.⁸

TABLEAU A



Le 2-formyl-3-carbéthoxy-pyrrole 1 et le 2-formyl-3-carbéthoxy-4,5-dichloro-pyrrole 2 ne réagissent pas avec le nitrométhane, dans diverses conditions expérimentales. Au contraire, leurs homologues N-méthylés 3 et 4 se condensent avec celui-ci, en présence d'éthoxyde de sodium, pour fournir respectivement le 1-[2'-(1'-méthyl-3'-carbéthoxy-pyrryl)]-2-nitroéthanol 5 et le 1-[2'-(1'-méthyl-3'-carbéthoxy-4',5'-dichloro-pyrryl)]-2-nitroéthanol 6. Cependant, ces derniers apparaissent sous la forme de leurs sels de sodium, et si l'acidification du milieu réactionnel par l'acide acétique dilué libère bien les composés 5 et 6 avec des rendements allant jusqu'à 90%, une acidification plus brutale par l'acide chlorhydrique provoque leur déshydratation partielle.

A côté des nitroalcools 5 et 6, on obtient alors jusqu'à 45% des dérivés nitro-vinylques correspondants: respectivement le 1-méthyl-2 β -nitrovinyl-3-carbéthoxy-pyrrole 7 et son analogue dichloré 8, dont les propriétés spectroscopiques RMN et IR montrent qu'ils possèdent les configurations *trans*: constante de couplage des deux hydrogènes vinyliques du 1-méthyl-2 β -nitrovinyl-3-carbéthoxy-pyrrole 7 égale à 14 Hz, bande ν_{CH} à 950 cm^{-1} pour le composé 7 et à 975 cm^{-1} pour le dérivé dichloré 8.

La réduction des nitroalcools 5 et 6 par l'hydrogène sous pression, en présence de nickel de Raney, engendre les amino-alcools correspondants 9 et 10, que l'on isole à l'état d'acétates parfaitement stables. Ces sels sont solubles dans l'eau, ils ne sont pas déplacés par l'ammoniaque, et pour provoquer leur lactamisation, nous les avons traités par de la triéthylamine en excès, dans l'éthanol au reflux. Dans ces conditions, l'acétate du 1-[2'-(1'-méthyl-3'-carbéthoxy-pyrryl)]-2-amino-éthanol 9 et son analogue dichloré 10 ont fourni les 1-méthyl-4,5,6,7-tétrahydro-4-oxo-7-hydroxy-5-aza-indoles 11 et 12. Par simple chauffage au-dessus de leur point de fusion, ces derniers se déshydratent en donnant respectivement le 1-méthyl-4,5-dihydro-4-oxo-5-aza-indole 13 et le 1-méthyl-2,3-dichloro-4,5-dihydro-4-oxo-5-aza-indole 14, facilement transformés en 1-méthyl-4-chloro-5-aza-indole 15 et 1-méthyl-2,3,4-trichloro-5-aza-indole 16 au moyen de l'oxychlorure de phosphore.

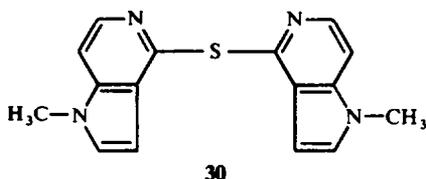
Ces 4-chloro-5-aza-indoles 15 et 16 sont peu réactifs vis à vis des agents nucléophiles et leur atome de chlore en position 4 est difficile à déplacer.

Ainsi, en chauffant les dérivés chlorés 15 et 16 dans un excès d'ammoniaque sous pression, nous n'avons pas réussi à obtenir les 4-amino-5-aza-indoles attendus; dans le méthanol au reflux, le méthoxyde de sodium ne nous a pas permis, non plus, de former les 4-méthoxy-5-aza-indoles correspondants. Cependant, l'hydrogénation catalytique du 1-méthyl-4-chloro-5-aza-indole 15, effectuée en présence de charbon palladié, donne bien le 1-méthyl-5-aza-indole 17. Les composés 15 et 16 réagissent aussi avec la pyrrolidine, la pipéridine et la morpholine pour donner, après un temps de chauffage prolongé, les amines tertiaires 18 à 23, qui se forment avec de bons rendements et, de la même manière, la benzylamine engendre le 1-méthyl-4-benzylamino-5-aza-indole 24 et le 1-méthyl-2,3-dichloro-4-benzylamino-5-aza-indole 25. Enfin, l'hydrazine et la thiourée transforment les dérivés chlorés 15 et 16 pour donner, d'une part les 1-méthyl-4-hydrazino-5-aza-indole 26 et 1-méthyl-2,3-dichloro-4-hydrazino-5-aza-indole 27, et d'autre part les 1-méthyl-4-mercapto-5-aza-indoles correspondants 28 et 29.

Il est intéressant de noter qu'on obtient également le 1-méthyl-4-mercapto-5-aza-indole 28 en traitant le composé 13 par le pentasulfure de phosphore. D'autre part, lorsqu'on le prépare en opposant la thiourée au 1-méthyl-4-chloro-5-aza-indole, on

forme simultanément un sous produit que nous n'avons pas réussi à identifier. Il s'agit d'un composé soluble dans l'eau, vraisemblablement un chlorhydrate qui, par déplacement au moyen de l'ammoniaque ou du bicarbonate de sodium, engendre un nouveau composé solide auquel nous attribuons la structure **30** en fonction de sa composition centésimale et de ses caractères spectroscopiques IR et RMN.

En conclusion, la nouvelle méthode de synthèse des aza-5-indoles décrite ci-dessus présente deux inconvénients : elle est assez laborieuse et inapplicable pour la préparation des dérivés de cet hétérocycle non substitués sur leur sommet 1. Cependant, elle permet d'accéder à une gamme très variée de 5-aza-indoles polysubstitués car dans son premier stade on peut probablement mettre en oeuvre des nitroalcanes et des 1-alcoyl-2-formyl-3-carbéthoxy-pyrroles très divers.



PARTIE EXPERIMENTALE

2-Formyl-3-carbéthoxy-pyrroles **1**, **2**, **3** et **4**. Leur préparation a été décrite dans un mémoire précédent.¹⁷

1-[2'-(1'-Méthyl-3'-carbéthoxy-pyrryl)]-2 nitro-éthanol **5**. Dans un ballon tricol de 500 cm³ refroidi par un bain réfrigérant et muni d'une ampoule à brome, d'un thermomètre plongeant et d'une garde à chlorure de calcium, on introduit une solution formée par 18.1 g (0.1 mole) de 1-méthyl-2-formyl-3-carbéthoxy-pyrrole **3** dans 80 cm³ d'éthanol absolu chauffé à 50°. On refroidit en-dessous de 5°, l'aldéhyde pyrrolique recristallise et on ajoute, en une seule fois 6.1 g (0.1 mole) de nitrométhane. En maintenant le mélange réactionnel sous agitation et en refroidissant de manière à ne pas dépasser 5°, on ajoute ensuite, goutte à goutte, une solution d'éthoxyde de sodium préalablement formée à partir de 2.3 g de sodium et de 40 cm³ d'éthanol absolu. Après la fin de l'addition, on continue l'agitation pendant 15 minutes, en maintenant la température entre -5° et 0° (en-dessous de -5°, on observe une prise de masse du sel de sodium du dérivé nitré et l'hétérogénéité du milieu au moment de l'acidification favorise la formation du dérivé nitrovinyle **7**). Ensuite, on neutralise progressivement par 6 g d'acide acétique dissous dans 18 cm³ d'éthanol froid, verse l'ensemble du mélange réactionnel dans 600 cm³ d'eau glacée, essore le solide formé et le lave à l'eau. Après recristallisation dans l'éthanol, on obtient 22 g (91%) de prismes jaune-paille, F = 70°. C₁₀H₁₄N₂O₅ = 242. Calc: C, 49.58; H, 5.78; N, 11.57. Tr: C, 49.65; H, 5.83; N, 11.69%.

Lorsqu'on acidifie le mélange réactionnel en ajoutant de l'acide chlorhydrique aqueux, on forme de 1 à 5% du dérivé nitrovinyle **7**; IR*: νOH: 3250 cm⁻¹; νC=O: 1650 cm⁻¹; C—NO₂ vas: 1540 (TF)†; vs = 1375 cm⁻¹.

1-Méthyl-β-trans-2-nitrovinyl-3-carbéthoxy-pyrrole **7**. On procède comme dans le cas précédent, avec les mêmes quantités de réactifs, mais effectue l'acidification du mélange réactionnel en versant goutte à goutte dans 50 cm³ d'acide chlorhydrique 5N maintenu sous agitation.

On reprend le solide formé dans l'éthanol et sépare deux composés:

- (a) 7.5 g (31%) du nitroalcool précédent, F = 70°, qui constitue la partie la plus soluble.
- (b) 9.8 g (44%) du composé **7**, peu soluble dans l'éthanol, que l'on recristallise dans ce solvant en paillettes

* Tous les spectres infrarouges ont été enregistrés sur un spectrographe Perkin-Elmer modèle 21, double faisceau muni d'un prisme de NaCl. Les échantillons des composés dont le point de fusion est supérieur à 90° ont été observés après pastillage à raison de 1 mg de substance pour 600 mg de KBr; les autres l'ont été à l'état recristallisé, après fusion entre deux lamelles de KBr.

† TF: très forte; F: forte; M: moyenne.

jaune vif, $F = 141.5^\circ$. ($C_{10}H_{12}N_2O_4 = 224$. Calc: C, 53.57; H, 5.35; N, 12.50. Tr: C, 53.28; H, 5.41; N, 12.72%); IR: $\nu C=O$: 1685 cm^{-1} ; $C-NO_2$ vas: 1528 cm^{-1} (TF); vs: 1300 cm^{-1} (TF); δCH hors du plan en configuration *trans*: 950 cm^{-1} (M). RMN: Protons vinyliques de la liaison $CH=CH$: 8.05 et 8.6 ppm avec une constante de couplage de 14 Hz.

Si la condensation du nitrométhane avec l'aldéhyde pyrrolique est catalysée par la soude en solution aqueuse, le rendement global de la réaction est abaissé à 52% et l'on récupère de l'aldéhyde de départ inchangé.

1-[2'(1'-Méthyl-3'-carbéthoxy-4',5'-dichloro-pyrryl)]-2-nitroéthanol 6. On dissout 25 g du composé 4 dans un mélange formé par 100 cm^3 d'éther monométhylique de l'éthylène glycol et 6.1 g de nitrométhane. En maintenant le mélange réactionnel sous agitation, entre 10 et 15° , on ajoute goutte à goutte une solution froide de 4 g de soude dans 10 cm^3 d'eau puis continue l'agitation pendant 15 minutes en refroidissant progressivement aux environs de 0° .

On acidifie avec 25 cm^3 d'acide chlorhydrique 5N, essore le solide formé et le recristallise dans l'éthanol, solvant dans lequel il est peu soluble. On obtient 1 g (3.7%) du composé 8 sous la forme de paillettes jaune orangé, $F = 159^\circ$. ($C_{10}H_{10}Cl_2N_2O_4 = 293$. Calc: C, 40.95; H, 3.41; N, 9.55; Cl, 24.23. Tr: C, 40.76; H, 3.41; N, 9.23; Cl, 24.29%).

On précipite les eaux mères par l'eau, essore le solide formé et le recristallise dans le minimum d'éthanol ou de méthanol ce qui fournit 22 g (71%) de petits prismes jaune-serin. Le nitroalcool 6 fond à 117° par chauffage progressif et à $136-137^\circ$ par projection. ($C_{10}H_{12}Cl_2N_2O_3 = 311$ Calc: C, 38.58; H, 3.98; N, 9.00; Cl, 22.82 Tr: C, 38.87; H, 4.07; N, 8.75; Cl, 23.00%); IR: νOH : fine et M à 3420 cm^{-1} ; $C-O$ de l'alcool: 1095 cm^{-1} (M) $\nu C=O$: 1685 cm^{-1} ; $C-NO_2$ vas: 1565 cm^{-1} (TF); vs: 1385 cm^{-1} (TF).

1-méthyl- β -*trans*-2-nitrovinyl-3-carbéthoxy-4,5-dichloro-pyrrole 8. On procède comme dans le cas précédent, avec les mêmes quantités de réactifs, et acidifie le mélange réactionnel en le versant dans 50 cm^3 d'acide chlorhydrique 5N maintenu sous agitation, à une température inférieure à 5° . On ajoute 200 cm^3 d'eau, essore le solide obtenu et le reprend dans 300 cm^3 d'éthanol bouillant. On laisse refroidir, essore et recristallise les paillettes jaune orangé formées dans un gros volume d'éthanol pour obtenir 13.5 (46%) du dérivé nitrovinyle 8, $F = 159^\circ$.

Par concentration des eaux mères de recristallisation du composé précédent, on obtient 7.5 g (26%) du nitroalcool 6, qui fond par projection à $136-137^\circ$.

En précipitant les dernières eaux mères par l'eau, puis purification du solide formé, on récupère aussi de 5 à 15%, suivant les cas, de l'aldéhyde pyrrolique 4 inchangé; IR du dérivé nitrovinyle 8: $\nu C=O$: 1708 cm^{-1} ; $C-NO_2$ vas: 1528 cm^{-1} (TF); vs: 1315 (TF); δCH hors du plan à 975 cm^{-1} (F) (configuration *trans*).

Acétate du 1-[2'(1'-méthyl-3'-carbéthoxy-pyrryl)]-2-aminoéthanol 9. Dans un autoclave de 1 l, on introduit successivement 24.4 g (0.1 mole) du nitroalcool 5, 200 cm^3 d'acide acétique et 12 g de nickel de Raney commercial. On hydrogène à la température ambiante, sous une pression initiale de 30 bars d'hydrogène, jusqu'à pression constante, ce qui nécessite environ 3 h d'agitation.

On élimine le catalyseur, évapore l'acide acétique sous pression réduite et ajoute à la masse résiduelle visqueuse environ 400 cm^3 d'éther éthylique. On essore le solide formé et le sèche, ce qui fournit 24.5 g (90%) du composé attendu, purifié soit par lavages avec de l'acétone bouillante, soit par recristallisation dans le chloroforme, suivie de la reprécipitation des eaux mères par l'éther éthylique à froid pour récupérer tout le produit. Il forme des aiguilles incolores, $F = 113^\circ$; IR: vas et vs- NH_3^+ : bande large et très forte entre 3100 et 2500 cm^{-1} ; $\delta s NH_3^+$: 1592 cm^{-1} (F); $\delta s NH_3^+$: 1515 cm^{-1} (F); νOH confondu avec vas et vs de NH_3^+ ; $\nu C-O$ de l'alcool: 1048 cm^{-1} (F); $\nu C=O$: 1695 cm^{-1} ; $\nu C-O$ as de COO^- : 1555 cm^{-1} (F); $\nu C-O$ s de COO^- : 1420 cm^{-1} (F). ($C_{12}H_{20}N_2O_5 = 272$ Calc: C, 52.94; H, 7.33; N, 10.29 Tr: C, 52.65; H, 7.48; N, 10.42%).

Acétate du 1-[2'(1'-méthyl-3'-carbéthoxy-4',5'-dichloro-pyrryl)]-2-aminoéthanol 10. On effectue la réduction du nitroalcool dichloré 6 comme dans le cas précédent, en suivant la même technique, y compris pour la purification du produit cherché. Ce dernier se présente sous la forme d'aiguilles incolores, $F = 108^\circ$, et on l'obtient avec un rendement de 80%. ($C_{12}H_{18}Cl_2N_2O_5 = 341$ Calc: C, 42.23; H, 5.28; N, 8.21; Cl, 20.82. Tr: C, 42.00; H, 5.28; N, 8.42; Cl, 20.58%); IR: les fréquences mesurées pour les différentes fonctions, sont à 5 cm^{-1} près les mêmes que celles du composé 9.

1-Méthyl-4,5,6,7-tétrahydro-4-oxo-7-hydroxy-5-aza-indole 11. On dissout 27.2 g de l'acétate d'amine 9 dans 250 cm^3 d'éthanol, ajoute 40 g de triéthylamine et chauffe au reflux pendant 6 h.

On refroidit, essore, concentre au quart du volume, refroidit de nouveau et essore, puis recristallise l'ensemble du solide dans l'éthanol. On obtient ainsi 11.6 g (70%) de petits prismes incolores qui, par

chauffage progressif, fondent aux environs de 190°. Toutefois, à cette température, le composé 11 perd une molécule d'eau et se resolidifie, et si l'on poursuit le chauffage, on observe une nouvelle fusion à 218° (F du composé 13). ($C_8H_{10}N_2O_2 = 166$ Calc: C, 57.83; H, 6.02; N, 16.87; O, 19.27. Tr: C, 57.53; H, 6.10; N, 17.15; O, 19.05%); IR: ν_{OH} : 3250 cm^{-1} ; ν_{C-O} : 1218 cm^{-1} ; $\nu_{C=O}$: 1640 cm^{-1} ; ν_{NH} confondu avec ν_{OH} .

1-méthyl-2,3-dichloro-4,5,6,7-tetrahydro-4-oxo-7-hydroxy-5-azaindole 12. A une solution de 34.1 g de l'acétate d'amine 10 dans 250 cm^3 d'éthanol, on ajoute 15 g de triéthylamine et observe une précipitation immédiate. Le solide formé est essoré et recristallisé dans l'éthanol dilué à 50% pour donner 16.5 g (70%) d'aiguilles incolores qui fondent à 218° en donnant aussitôt le composé 14, infusible avant 300°. ($C_8H_8Cl_2N_2O_2 = 235$ Calc: C, 40.85; H, 3.40; N, 11.91; Cl, 30.21. Tr: C, 40.79; H, 3.36; N, 11.73; Cl, 29.97%); IR: ν_{OH} : 3350 cm^{-1} ; ν_{C-O} : 1130 cm^{-1} ; $\nu_{C=O}$: 1684 cm^{-1} ν_{NH} confondu avec ν_{OH} .

1-méthyl-4,5-dihydro-4-oxo-5-azaindole 13. On place 44.4 g du composé 11 dans un erlenmeyer de 250 cm^3 que l'on plonge dans un bain métallique préalablement chauffé à 240-250°. On maintient la température à 250-255° pendant 18 à 20 minutes, en récupérant l'eau de déshydratation dans un appareil Dean-Stark et laisse refroidir. Le solide formé est recristallisé dans l'éthanol pour donner 36.6 g (92.5%) de prismes incolores, F = 217-218°. $C_8H_8N_2O = 148$ Calc: C, 64.86; H, 5.40; N, 18.91. Tr: C, 64.52; H, 5.51; N, 18.67%); IR: liaisons hydrogènes de 3300 à 2500 cm^{-1} (F); ν_{NH} confondu dans ces liaisons; ν_{C-N} : 1235 cm^{-1} (F); $\nu_{C=O}$: 1640 cm^{-1} (TF).

1-Méthyl-2,3-dichloro-4,5-dihydro-4-oxo-5-azaindole 14. Dans un ballon surmonté d'un réfrigérant, on place 80 cm^3 de chlorure de thionyle et ajoute, par petites portions, 14.1 g du dérivé chloré 12. On chauffe au reflux pendant 15 minutes, évapore l'excès de chlorure de thionyle au bain marie sous pression réduite et purifie le solide résiduel par lavages à l'éthanol bouillant. On obtient ainsi 12.5 g (96%) de microcristaux incolores, infusibles en-dessous de 310° et qui se subliment entre 312 et 320°. ($C_8H_6Cl_2N_2O = 217$ Calc: C, 44.24; H, 2.76; N, 12.90; Cl, 32.72. Tr: C, 44.12; H, 2.74; N, 12.63; Cl, 32.92%); IR: liaisons hydrogènes de 3000 à 2700 cm^{-1} ; ν_{NH} confondu avec ces liaisons; ν_{C-N} : 1120 cm^{-1} (F); $\nu_{C=O}$: 1660 cm^{-1} (TF).

1-méthyl-4-chloro-5-aza-indole 15. On chauffe au reflux pendant 1 h 15, un mélange formé par 400 cm^3 d'oxychlorure de phosphore et 29.6 g du composé 13, puis élimine complètement l'excès d'oxychlorure au bain marie sous pression réduite. On ajoute au résidu 500 cm^3 d'eau glacée, alcalinise progressivement jusqu'à pH 9 par du carbonate de sodium puis chauffe l'ensemble jusqu'à l'ébullition, en agitant.

On refroidit, essore, sèche et recristallise le solide obtenu dans le mélange benzène-cyclohexane 40/60, ce qui fournit 25.3 g (77%) de gros prismes incolores, F = 91°. ($C_8H_7ClN_2 = 166.5$ Calc: C, 57.66; H, 4.20; N, 16.82; Cl, 21.32. Tr: C, 57.61; H, 4.30; N, 16.87; Cl, 21.36%).

1-Méthyl-2,3,4-trichloro-5-aza-indole 16. On chauffe au reflux, pendant 1 h, 21.7 g du dérivé dichloré 14 dissous dans 300 cm^3 d'oxychlorure de phosphore et traite comme dans le cas précédent. Le produit formé est recristallisé dans le mélange cyclohexane + benzène 50/50 puis dans le cyclohexane pur sur un petit échantillon. On a 21.1 g (90%) de microcristaux crème clair, qui fondent progressivement entre 130 et 179° et instantanément par projection à 180°. ($C_8H_5N_2Cl_3 = 235.5$ Calc: C, 40.76; H, 2.12; N, 11.89; Cl, 45.22. Tr: C, 40.92; H, 2.14; N, 11.85; Cl, 44.94%).

1-Méthyl-5-aza-indole 17. On dissout 0.8 g de soude dans le minimum d'eau, ajoute 250 cm^3 d'éthanol, 3.33 g du composé 15, 0.5 g de charbon palladié à 10% et introduit l'ensemble dans un autoclave de 1 l.

On agite à la température ambiante pendant 2 h, sous une pression initiale de 30 bars d'hydrogène évacue l'excès de ce dernier pour revenir à la pression normale, filtre le catalyseur et évapore l'éthanol au bain marie sous pression réduite.

On dissout le résidu huileux dans le chloroforme, filtre pour éliminer le chlorure de sodium, élimine le solvant et distille l'huile résiduelle.

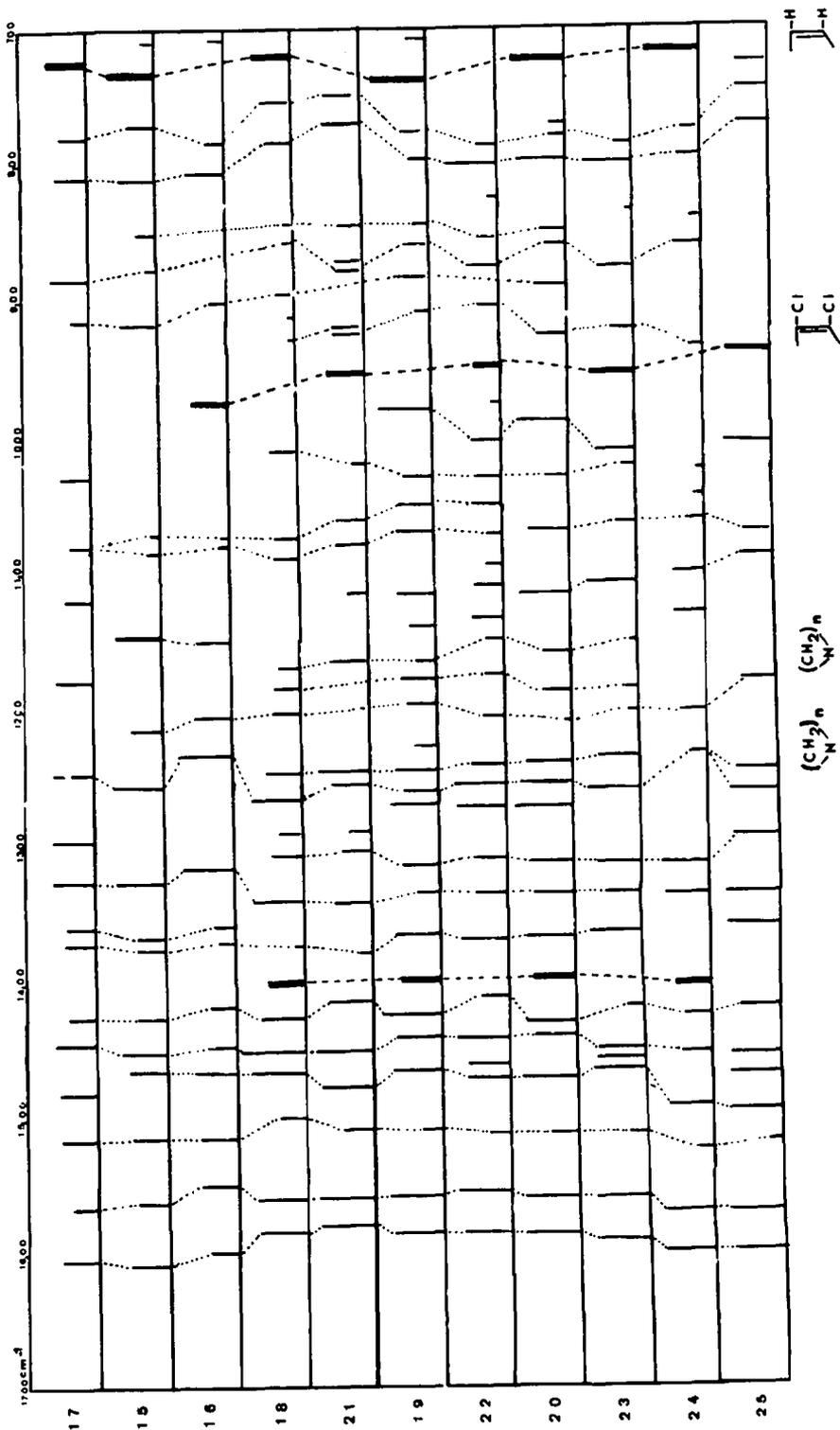
On obtient un composé Eb₁₃ = 148°, qui se solidifie et recristallise dans le mélange hexane-benzène 90/10 pour donner 1.5 g (57%) de paillettes incolores, F = 77°. ($C_8H_8N_2 = 132$ Calc: C, 72.73; H, 6.06; N, 21.21. Tr: C, 72.87; H, 6.07; N, 21.11%). *Picrate*: Recristallise dans l'éthanol en aiguilles jaune serin, F = 225°. ($C_{14}H_{11}N_3O_7 = 361$ Calc: C, 46.54; H, 3.05; N, 19.39. Tr: C, 46.74; H, 3.13; N, 19.46%).

1-Méthyl-4-amino-5-aza-indoles 18 à 25 (Tableau B). On chauffe au reflux, pendant le temps indiqué dans le tableau B, un mélange formé par 0.01 mole du composé 15 ou de son analogue dichloré 16, 0.05 mole de l'amine voulue et 25 cm^3 d'éther monoéthylique de l'éthylène glycol.

On évapore le solvant sous pression réduite, reprend le résidu dans environ 25 cm^3 d'eau, extrait 4 fois avec 25 à 30 cm^3 de chloroforme, lave une fois à l'eau, sèche, élimine le chloroforme et recristallise le résidu dans le solvant mentionné jusqu'à point de fusion constant, dont une fois en présence de charbon animal. Les amines 18 à 25 se présentent sous la forme de paillettes incolores.

TABLEAU B

No du composé	F °C	Solvant de recristallisation	Tps de chauffage en h	Rdt %	Analyses									
					Calculé %					Trouvé %				
					C	H	N	Cl	C	H	N	Cl		
18	132	cyclohexane-benzène 90/10	70	62	71.64	7.46	20.90		71.37	7.71	20.75			
19	72.5	hexane	48	58	72.56	7.91	19.53		72.42	7.96	19.44			
20	90	cyclohexane	63	71	66.36	6.91	19.35		66.33	6.93	19.55			
21	82	hexane	72	34	53.33	4.81	15.56	26.29	53.25	4.86	15.67	25.99		
22	117	cyclohexane	48	60	54.93	5.28	14.79	25.00	55.25	5.37	14.96	24.60		
23	150	cyclohexane	63	70	50.35	4.54	14.69	24.83	50.19	4.30	14.45	24.63		
24	179-180	cyclohexane-benzène 60/40	168	34	75.95	6.33	17.72		75.72	6.44	17.62			
25	88.5 89.5	hexane	168	25	58.82	4.25	13.73	23.20	58.94	4.36	13.43	23.25		

TABLEAU C SPECTRES DE VIBRATION DES AZA-5 INDOLES ENTRE 700 ET 1700 CM^{-1} 

COMMENTAIRES SUR LES SPECTRES INFRAROUGE

Nous avons énuméré en partie expérimentale les fréquences de vibration des composés 5 à 14, ainsi que celles des dérivés azaindoliques 26 à 29, et schématisé dans le tableau C les bandes d'absorption des 5-aza-indoles 15 à 25 pour la partie de leur spectre comprise entre 700 et 1700 cm^{-1} . Chaque bande d'absorption est représentée par un trait vertical dont la hauteur est proportionnelle à l'intensité. Des pointillés relient les bandes attribuables aux mêmes vibrations.

Pour l'ensemble de ces composés, l'absence de substituant sur les positions 2 et 3 se traduit par une bande très forte que l'on mesure entre 720 et 740 cm^{-1} . La substitution de ces deux sommets par le chlore fait apparaître une bande assez forte mesurée entre 940 et 970 cm^{-1} .

Dans la région 700-1700 cm^{-1} , les substituants N-pipéridino, N-pyrrolidino et N-morpholino apportent trois bandes caractéristiques : une très forte à 1230-1240 cm^{-1} et deux d'intensité moyenne à 1150-1170 et 1175-1185 cm^{-1} . Le groupe N-morpholino possède une bande très forte et très caractéristique à 1110 cm^{-1} . Hors de la région schématisée, on mesure les vibrations de valence asymétrique et symétrique des CH_2 à 2900-2930 cm^{-1} .

Les composés 24 et 24 présentent une bande de vibration de valence NH à 3480 cm^{-1} et l'on note la bande de valence C—N forte à 1340 cm^{-1} ; elle se confond avec une bande déjà forte appartenant à l'ensemble des composés étudiés. Les vibrations hors du plan du noyau phényle apparaissent à 690 et 725 ou 710 cm^{-1} .

Chlorhydrate du 1-méthyl-4-hydrazino-5-aza-indole 26. On chauffe au reflux, pendant 24 h, une solution formée par 1.66 g du 5-aza-indole 15 et 2.5 cm³ d'hydrate d'hydrazine dans 20 cm³ d'éther monométhyleux de l'éthylène glycol. On évapore le solvant et l'excès d'hydrazine au bain marie sous pression réduite, ajoute 10 à 15 cm³ d'éthanol et essore le solide résiduel. Après recristallisation dans l'éthanol, on obtient 1,1 g (55%) de microcristaux incolores, infusibles en dessous de 300°. C₈H₁₁ClN₄ = 198.5 Calc: C, 48.36; H, 5.54; N, 28.21; Cl, 17.88. Tr: C, 48.08; H, 5.49; N, 28.34; Cl, 18.07%; IR: bande très forte de 3300 à 2500 cm⁻¹, avec deux maximums pointables à 3300 et 3020 cm⁻¹. Déf. dans le plan N-H: 1665 cm⁻¹ (TF); Déf. hors du plan: 860 cm⁻¹ (M).

1-Méthyl-2,3-dichloro-4-hydrazino-5-aza-indole 27. On procède comme dans le cas précédent avec 1.65 g du dérivé dichloré 16, 1.75 cm³ d'hydrate d'hydrazine et 20 cm³ de méthylcellosolve. On évapore le solvant, reprend le résidu par 25 cm³ d'eau, essore et sèche, ce qui fournit 1.4 g (86%) d'un solide que l'on purifie dans l'acétate d'éthyle d'où il précipite par addition de pentane en donnant des microcristaux crème, fondant par projection à 190° avec décomposition. (C₈H₈Cl₂N₄ = 231 Calc: C, 41.55; H, 3.46; N, 24.25; Cl, 30.75. Tr: C, 41.55; H, 3.45; N, 24.03; Cl, 30.61%; IR: bande large et (M) entre 3450 et 2800 cm⁻¹ avec 4 maximums pointables à 3400, 3250, 3160 et 2900 cm⁻¹. Déf. N-H non visible.

1-Méthyl-4,5-dihydro-4-thio-5-aza-indole 28

(a) *par sulfuration du composé 13 au moyen du pentasulfure de phosphore.* On chauffe au reflux, pendant 7 h, un mélange formé par 1.48 g du composé 13, 1.11 g de pentasulfure de phosphore et 40 cm³ de pyridine. On refroidit, décante la pyridine et lave le résidu visqueux trois fois avec 10 cm³ de pyridine. On évapore cette dernière au bain marie sous pression réduite et recristallise le résidu dans l'éthanol, ce qui fournit 0.6 g (37%) d'aiguilles jaunes fondant avec décomposition entre 232 et 238° par chauffage progressif et instantanément par projection à 270°. (C₈H₈N₂S = 164. Calc: C, 58.54; H, 4.88; N, 17.07; S, 19.51. Tr: C, 58.37; H, 4.79; N, 17.06; S, 19.35%).

(b) *Par substitution nucléophile du dérivé chloré 15 par la thiorée.* On dissout 0.83 g du dérivé chloré 15 et 0.76 g de thiorée dans 50 cm³ d'éthanol puis chauffe au reflux pendant 48 h. On concentre au tiers du volume initial, refroidit à 0°, essore le solide formé et le met dans 50 cm³ d'eau. On essore la partie insoluble et recristallise le solide obtenu dans le minimum d'éthanol ce qui fournit 100 mg (12%) d'aiguilles jaunes dont le F et le spectre IR sont identiques à ceux du produit formé par la méthode (a).

Les eaux mères aqueuses sont évaporées sous pression réduite, ce qui donne un solide qui recristallise dans l'éthanol en aiguilles incolores ayant un point de fusion constant à 191° et dont l'analyse centésimale trouvée (% C, 47.50; 47.78; H, 5.17, 5.19; N, 20.33, 20.03; S, 17.41, 17.17; Cl, 7.60, 7.89) ne correspond à aucun composé défini envisagé comme possible, le total des éléments analysés s'élevant à 98% seulement.

Lorsqu'on traite sa solution aqueuse par l'ammoniaque ou le bicarbonate de sodium, il fournit un nouveau composé qui recristallise dans le mélange cyclohexano-benzène 50/50 en donnant des paillettes incolores, qui suintent à partir de 208° et fondent complètement aux environs de 220°. Il s'agit du composé 30. (C₁₆H₁₄N₄S = 294 Calc: C, 65.30; H, 4.76; N, 19.04; S, 10.88. Tr: C, 65.10; H, 4.85; N, 18.74; S, 11.17%); IR: Le spectre de ce composé présente toutes les bandes caractéristiques des aza-5 indoles substitués en position 4, une étroite similitude avec celui du composé 15 et on observe une absorption beaucoup plus intense à 700 cm⁻¹ due à la superposition de la vibration de valence νC-S; RMN: (CDCl₃) spectre presque identique, aux déplacements chimiques près, à celui du 4-chloro-5-aza-indole. Conforme à la structure proposée, compte tenu de l'analyse centésimale. H₂ = 6.85 ppm H₃ = 6.25 ppm H₆ = 8.2 ppm H₇ = 7.07 ppm J_{H₂H₃} = 3.5 Hz J_{H₆H₇} = 5.5 Hz.

1-Méthyl-2,3-dichloro-4,5-dihydro-4-thio-5-aza-indole 29. On chauffe au reflux, pendant 5 h, un mélange formé par 2.1 g du dérivé trichloré 16, 0.68 g de thiorée et 60 cm³ d'éthanol.

On essore le précipité formé, le purifie par lavages à l'éthanol bouillant et obtient 1.6 g (77%) de microcristaux crèmes, fondant par chauffage progressif à 268° avec décomposition.

Ce composé est insoluble dans les solvants organiques usuels et n'a pas pu être recristallisé. (C₈H₆Cl₂N₂S = 233 Calc: 41.20; H, 2.57; N, 12.02; Cl, 30.47; S, 13.73. Tr: C, 41.12; H, 2.71; N, 11.88; Cl, 30.42; S, 13.01%).

Les spectres IR des composés 28 et 29 présentent des liaisons hydrogène entre 3200 et 2500 cm⁻¹, une bande amide II à 1570 cm⁻¹ (TF) et νC=S à 1230 cm⁻¹ (TF).

BIBLIOGRAPHIE

- ¹ A. R. Katritzky et A. J. Boulton, *Advances in Heterocyclic Chemistry* Vol. 9. Academic Press, New York—London, (1968); R. E. Willette, p. 26.
- ² L. N. Yakhontov, V. A. Azimov et E. I. Lapan, *Tetrahedron Letters*, 1909 (1969).
- ³ K. Anzai, G. Nakamura et S. Suzuki, *J. Antibiotics Tokyo* **10A**, 201 (1957).
- ⁴ S. P. Owen et C. G. Smith, *Cancer Chemotherapy Rept.* **26**, 19 (1964).
- ⁵ A. Bloch, R. J. Leonard et G. A. Nichol, *Biochim. Biophys. Acta*, **138**, 10 (1967).
- ⁶ G. Acs, R. Riech et M. Mori, *Proc. Nat. Acad. Sci. US*, **52**, 493 (1964).
- ⁷ S. Nishimura, F. Harada et M. Ikehara, *Biochim. Biophys. Acta* **129**, 301 (1966).
- ⁸ E. Bisagni, J. P. Marquet et J. Andre-Louisfert, *Bull. Soc. Chim.* 637 (1968).