

## AZA-INDOLES—IV

### MÉTHODE GÉNÉRALE DE SYNTHÈSE DES AZA-5 INDOLES FONCTIONNALISÉS SUR LEUR SOMMET 4 ET DE DÉRIVÉS POLYCYCLIQUES APPARENTÉS†

É. BISAGNI,\* C. DUCROCQ et A. CIVIER

Laboratoire de Synthèse Organique de la Fondation Curie, Institut du Radium, Section de Biologie, Bâtiment 110,  
Université de Paris-Sud, Orsay, 91405 Orsay France

(Received in France 24 May 1974; Received in the UK for publication 30 September 1974)

**Résumé**—La dihydroxy-2,4 méthyl-6 pyridine donne l'hydroxy-2-hydrazino-4 méthyl-6 pyridine qui se condense avec les cétones pour former les hydrazones correspondantes fournit ensuite les réaction de Fischer par voie thermique la aza-5 indoles fonctionnalisés sur leur sommet 4 et non substitués sur leur position 1. Les cyclanones et benzocyclanones conduisent à des dérivés aza-5 indoliques polycycliques du même type.

**Abstract**—A novel synthesis of polysubstituted 5-aza-indoles and polycyclic derivatives uses 2,4-dihydroxy 6-methyl pyridine, which is converted into 2-hydroxy 4-hydrazino 6-methyl pyridine from which derived hydrazones are transformed by a thermal Fischer reaction in boiling diphenylether.

Un certain nombre d'aza-5 indoles avaient été décrits avant 1970, mais parmi les dérivés de cette série connus à cette date et synthétisés par l'une ou l'autre des différentes méthodes largement éprouvées en série indolique proprement dite, aucun ne comportait de groupement hétéroatomique sur sa position 4.

Les deux nouvelles méthodes de synthèse qui ont été publiées presque simultanément par Eloy et Deryckere<sup>2</sup> et notre laboratoire<sup>1</sup> rendent accessibles de nombreux composés de ce type. Cependant, toutes deux sont uniquement applicables pour former de tels aza-5 indoles comportant leur sommet 1 bloqué par un substituant.

Dans le travail précédent, nous avons trouvé qu'il est possible de former les oxo-4-et amino-4 aza-5 indoles fondamentaux par débenzylation des intermédiaires voulus,<sup>4</sup> mais ces synthèses sont laborieuses et si le procédé en question est valable pour ces cas particuliers, il serait certainement problématique de tenter de l'étendre à la préparation d'aza-5 indoles du même genre diversement substitués, notamment en raison des difficultés d'obtention des matières de départ indispensables. Ayant mis au

point une synthèse plus directe et assez générale de ce genre de composés, nous la décrivons dans le présent mémoire.

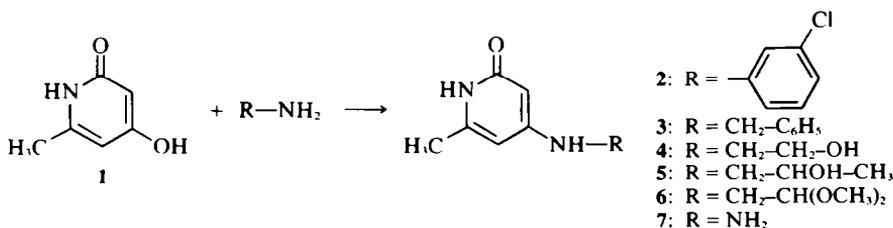
Parmi les deux groupes de méthodes de synthèse théoriquement possibles (utilisation d'une pyridine convenablement choisie à laquelle le cycle pyrrolique est accolé en une ou plusieurs étapes ou bien mise en oeuvre d'un dérivé pyrrolique autour duquel le noyau pyridine est édifié progressivement), c'est le premier qui a retenu notre attention. Plus précisément, il nous a semblé que la réaction de Fischer devait pouvoir être mise à profit pour la formation des dérivés aza-5 indoliques qui nous intéressaient. Cela impliquant de disposer d'une hydrazino-4 pyridine hydroxylée sur sa position 2, sa synthèse, nous a imposé une étude préalable des possibilités de substitution de la dihydroxy-2,4 méthyl-6 pyridine **1** par les réactifs nucléophiles aminés.

Cette pyridine étant préférée à la dihydroxy-2,4 pyridine elle-même pour des raisons de commodité de synthèse, nous avons constaté que la m-chloroaniline, la benzylamine, la β-hydroxyéthylamine, l'hydroxy-2 amino-1 propane et l'aminoacétaldiméthylque réagissent bien avec le composé **1** pour donner les hydroxy-2 amino-4 méthyl-6 pyridines **2** à **6** correspondantes du Tableau A.

Cependant, seules les réactions conduites dans les

†Travail effectué dans le cadre d'une convention DRME-Fondation Curie-Institut du Radium.

Tableau A



amines primaires en question, à leur température de reflux, donnent les produits cherchés avec de bons rendements et les amines secondaires, telles la morpholine et la pipéridine, ne substituent pas le composé 1.

Nous pensons que parmi les quatre tautomères possibles pour la dihydroxy-2,4 méthyl-6 pyridine 1 (Tableau B) la forme réactive doit probablement être l'une des "pyridones" 1B ou 1D. Par analogie avec ce que l'on sait concernant les difficultés de formation des énamines, cela permet d'expliquer les résultats négatifs enregistrés lors des essais de condensation des amines secondaires sur le composé 1.

Quoi qu'il en soit, la substitution nucléophile de la dihydroxy-pyridine 1 s'étant révélée possible, nous avons étudié ensuite sa condensation avec l'hydrazine. A reflux et en absence de solvant, celle-ci ne conduit à aucun composé défini, et dans l'éthanol bouillant, le produit de départ est récupéré totalement inaltéré. Néanmoins, dans l'éthyl cellosolve à reflux pendant 13 h, il se forme 72% de l'hydroxy-2 hydrazino-4 méthyl-6 pyridine 7.

Cette nouvelle hydrazine se condense normalement avec l'acétone, la butanone, la propiophénone, la phénylacétone et la butyrophénone pour donner les hydrazones correspondants 8 à 12 du Tableau C, que nous avons étudiées dans les conditions habituelles de la réaction de Fischer.

Les acides formique, acétique et polyphosphorique n'ont pas donné les produits cyclisés attendus, et le chlorure de zinc, à 240°, a transformé les hydrazones 8 et 9 en aza-indoles correspondants 13 et 14, mais en assez faible rendement. En revanche, nous avons enregistré des

résultats satisfaisants sur l'ensemble des cas en effectuant la transformation par voie thermique, dans le diphényloxyde bouillant et les hydrazones 8 à 12 ont ainsi donné les (1H)-dihydro-4,5 oxo-4 aza-5 indoles correspondants 13 à 17 (Tableau C).

Le diphényléther constitue donc un solvant de choix qui n'avait pas encore été employé pour ce genre de transformation à notre connaissance. En effet, pour les aza-5 indoles et hydrazones concernés dans ce travail, il présente un pouvoir dissolvant très faible à la température ambiante et assez bon à sa température de reflux et son utilisation est nettement plus avantageuse que celle des diéthylène et triéthylène glycols qui avaient été préconisés antérieurement pour les réactions de Fischer par voie thermique.<sup>5</sup>

Par ailleurs, les hydrazones et les aza-5 indoles qui en dérivent ayant des solubilités dans les solvants usuels et des points de fusion très proches mais des Rf très différents, l'usage de la CCM sur plaque de gel de silice s'est avéré très utile pour suivre les réactions de cyclisation.

Enfin, pour ce qui concerne les rendements, ils sont variables suivant la nature de l'hydrazone de départ, mais il apparaît nettement que les dérivés des cétones comportant un méthylène en  $\alpha$  et  $\alpha'$  de leur C=O sont les cas les plus favorables.

Un problème, toutefois, reste posé: celui de la structure des aza-5 indoles formés suivant cette nouvelle voie puisque la cyclisation peut théoriquement intervenir sur les sommets 3 et 5 de la pyridine.

En fait, les spectres de RMN des aza-5 indoles 13 à 17, enregistrés en solution dans le DMSO, présentent bien toutes les caractéristiques attendues, et ceux des dérivés chlorés correspondants 18 à 22 que nous avons obtenus par transformation des précédents au moyen de l'oxychlorure de phosphore bouillant, sont également en parfait accord avec les structures attribuées.

Pour étendre cette nouvelle voie de synthèse des aza-5 indoles fonctionnalisés sur leur sommet 4 à la préparation d'autres dérivés polycycliques du même type, nous avons condensé l'hydrazinopyridine 7 avec la cyclohexanone, la cycloheptanone, la cyclooctanone, l' $\alpha$ -tétalone, le  $\beta$ -tétalone et le tétrahydro-4,5,6,7 oxo-4 benzofuranne. Les hydrazones correspondantes 23 à 29 ainsi obtenues ont été transformées en composés oxo-4 aza-5 indoliques 30 à 36, puis en dérivés chlorés 37 à 42 du Tableau D, dans les mêmes conditions que leurs analogues respectifs déjà mentionnés.

Tableau B

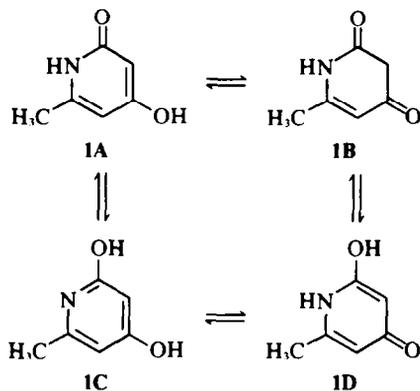


Tableau C

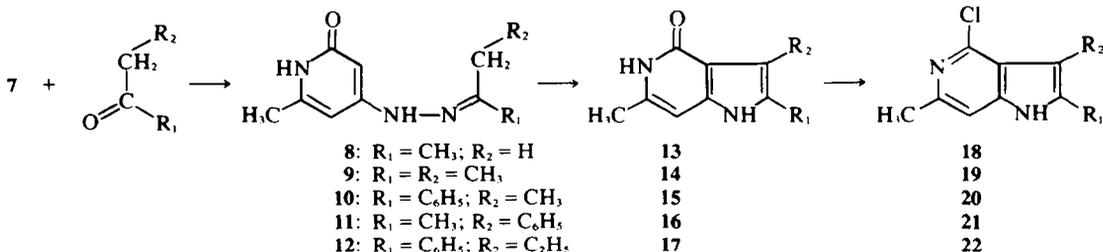
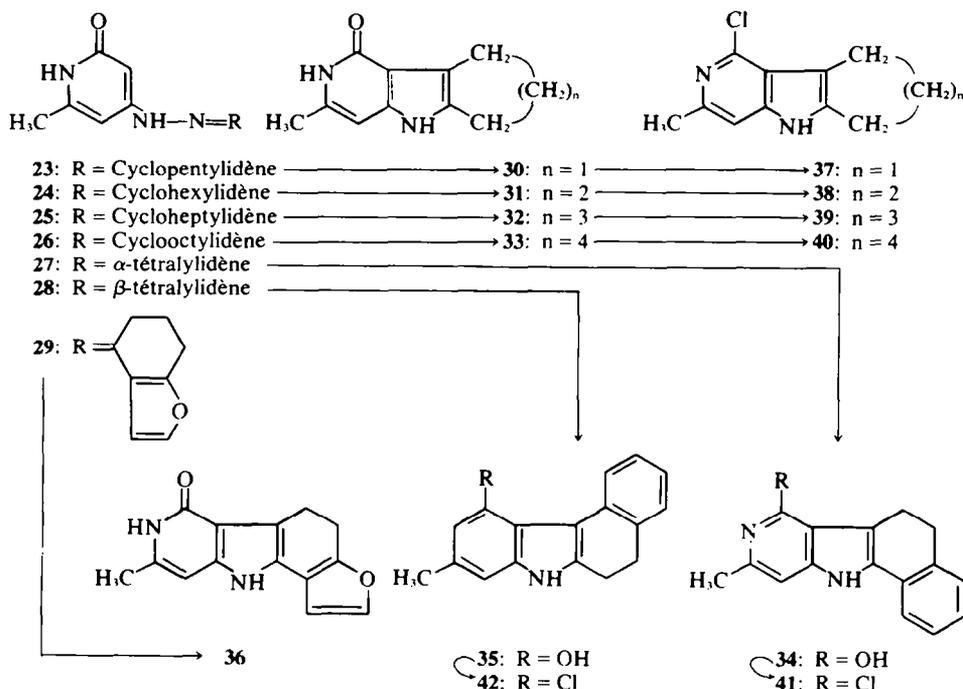


Tableau D



Nous avons cependant enregistré un échec lors de nos essais de cyclisation selon Fischer avec les dérivés de l'hydrazine 7. Il s'agit de la (méthyl-2 hydroxy-6 pyridyl)-4 hydrazone de la benzyl-1 pipéridone-4 44 qui a toujours conduit à la formation de produits résineux totalement insolubles et infusibles.

Mais ce résultat négatif semble exceptionnel et la méthode mise au point dans ce travail ouvre certainement de multiples possibilités de synthèse. En effet, nous n'avons pas étudié la substitution de tous les dérivés chlorés obtenus par les divers agents nucléophiles courants, mais en nous limitant à l'exemple du méthyl-2 chloro-4 tétrahydro-5,6,7,8(9H)pyrido[4, 3-b]indole 38, nous avons montré que la pyrrolidine, la morpholine et la pipéridine engendrent les amines correspondantes 45, 46 et 47, ce qui en illustre bien les perspectives d'application.

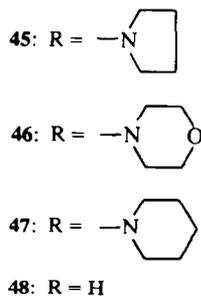
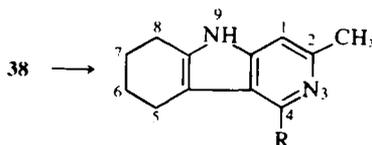
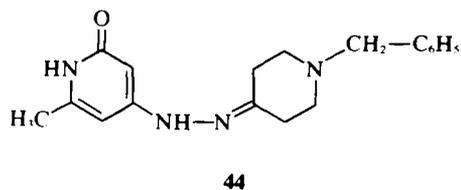
Enfin, nous avons déchloré le composé 38 par l'hydrogène moléculaire en présence de charbon palladié. Le spectre de RMN du méthyl-2 tétrahydro-

5,6,7,8(9H)pyrido[4, 3-b]indole 48 ainsi formé présente deux signaux singulets de protons aromatiques à 6.98 et 8.58 ppm que nous attribuons respectivement à ses hydrogènes en 1 et en 4.

Cela apporte une preuve irréfutable de la structure du produit en question, tout en confirmant les attributions exposées précédemment. Par conséquent, la position concernée par la cyclisation des hydrazones dérivées de 7 est bien le sommet 3 de la pyridine, car si la réaction avait affecté la position 5, le spectre de RMN du composé 48 présenterait un système AB très caractéristique et serait nettement différent de celui obtenu.

## DISCUSSION DES RESULTATS

Le tétrahydro-5,6,7,8(9H)pyrido[4, 3-b]indole avait déjà été obtenu en transformant selon Fischer la pyridyl-4 hydrazone de la cyclohexanone<sup>5,6,7</sup> et un diaza-2,6(9H)carbazole avait été synthétisé de la même manière



à partir de la N-oxyde pyridyl-4 hydrazone de la pipéridine dione-2,3.<sup>8</sup>

En revanche, les essais d'application de la même réaction aux dérivés des hydrazino-quinoléines sont restés infructueux<sup>6</sup> et plusieurs auteurs ont rapporté des difficultés et échecs comparables avec diverses pyridylhydrazones.<sup>9</sup>

Dans l'ensemble, les réactions de Fischer avec les hydrazones dérivées d'hétérocycles azotés, et en particulier les pyridyl-4 hydrazones, paraissent beaucoup plus aléatoires que celles pratiquées avec les phénylhydrazones substituées ou non, et tandis que les cyclisations de ces pyridylhydrazones nécessitent généralement des températures supérieures à 220°, la présence d'acides ou d'acides de Lewis ne semble pas favoriser la réaction.

Seuls Yakhontov et coll.<sup>10</sup> ont montré que les cyclisations thermiques des pyridyl-4 hydrazones sont améliorées par l'apport de catalyseurs acides ce qui va à l'encontre des conclusions des autres auteurs. Toutefois, ces dernières ne sont pas basées sur des études aussi systématiques que celles des auteurs russes et il serait hasardeux de comparer nos résultats avec ceux déjà décrits.

En effet, dans la mesure où l'on pourrait rapprocher les pyridyl-4 hydrazones étudiées précédemment et les hydroxy-2 pyridyl-4 hydrazones mises en oeuvre dans ce travail, nos observations seraient plutôt en désaccord avec celles de Yakhontov et coll.,<sup>10</sup> tandis qu'elles s'intégreraient bien dans l'ensemble des autres travaux publiés.

En effet, nos meilleurs résultats ont été enregistrés en opérant à 240°, en solution dans le diphenyloxyde mais en l'absence de tout catalyseur.

#### CONCLUSION

Dans ce travail, nous avons utilisé l'hydroxy-2 hydrazino-4 méthyl-6 pyridine que nous avons obtenue par substitution de la dihydroxy-2,4 méthyl-6 pyridine. Tous les aza-5 indoles et autres composés apparentés qui en dérivent par l'intermédiaire des hydrazones correspondantes comportent donc un groupement méthyle sur leur sommet 6. Cependant, le même enchaînement réactionnel doit pouvoir être appliqué à partir de la dihydroxy-2,4 pyridine elle-même ou de ses dérivés diversément substitués en 5 et 6 et la méthode de synthèse mise au point peut être considérée comme étant de portée générale pour la préparation des aza-5 indoles non substitués en 1 et fonctionnalisés sur leur sommet 4.

De plus, nous avons volontairement limité notre étude de la substitution des dérivés chlorés par les agents nucléophiles à quelques cas particuliers, mais ayant montré que cette substitution est possible, la méthode présentée ouvre de multiples possibilités pour ce qui concerne la préparation de nouveaux composés d'intérêt biologique.

#### PARTIE EXPERIMENTALE

##### Généralités

Les points de fusion des produits décrits ont été pris au microscope à platine chauffante et ne sont pas corrigés. Les

rendements indiqués sont toujours calculés en produit pur. Les spectres IR ont été enregistrés dans les conditions habituelles<sup>3</sup> par Mme J. Andre-Louisfert que nous remercions pour ce travail. Seules sont mentionnées dans le mémoire les bandes les plus caractéristiques des fonctions présentes. Les spectres de RMN ont été enregistrés sur un appareil Hitachi-Perkin-Elmer à 60 mégacycles avec le TSM comme référence interne et les déplacements chimiques sont exprimés en ppm. Analyses centésimales: les substances caractérisées par une formule moléculaire ont donné, pour les éléments indiqués entre parenthèses dans les Tableaux, des résultats correspondant à la théorie à  $\pm 0.3\%$  près.

##### Dihydroxy-2,4 méthyl-6 pyridine 1

Ce composé a été préparé dans les conditions décrites.<sup>11</sup>

##### Dihydro-1,2 oxo-2 amino-4 méthyl-6 pyridines 2 à 6

On mélange 0.04 mole (5g) de la dihydroxy-2,4 méthyl-6 pyridine 1 et 0.3 mole de l'amine primaire voulue et chauffe à reflux pendant le temps indiqué dans le Tableau E. Après refroidissement, le solide formé est essoré et la distillation de la majeure partie de l'amine primaire en excès laisse un résidu qui fournit une nouvelle quantité de l'amine cherchée. La recristallisation de l'ensemble du solide obtenu, dans le solvant mentionné dans le Tableau E, donne le composé attendu.

Les spectres IR des composés 2 à 6 montrent des bandes d'absorption larges et très intenses entre 2800 et 3350  $\text{cm}^{-1}$  qui correspondent aux vibrations de valence  $\nu\text{N-H}$  et  $\nu\text{OH}$ , trois bandes caractéristiques du noyau pyridine à 805, 815 et 820  $\text{cm}^{-1}$  et les bandes  $\nu\text{C=O}$  et  $\delta\text{N-H}$  respectivement à 1655 et 1610 à 1620  $\text{cm}^{-1}$ .  $\nu\text{C-N}$  asymétrique et symétrique apparaît à 1240-50 et 1350  $\text{cm}^{-1}$ .

##### Dihydro-1,2 oxo-2 hydrazino-4 méthyl-6 pyridine 7

25 g (0.2 mole) de dihydroxy-2,4 méthyl-6 pyridine, 500  $\text{cm}^3$  d'éther monoéthylique de l'éthylène glycol, et 100  $\text{cm}^3$  d'hydrate d'hydrazine sont chauffés à reflux pendant 15 h. Le solvant étant éliminé au bain marie bouillant sous pression réduite, le résidu est recristallisé dans l'éthanol bouillant pour fournir 18.5 g (72%) de paillettes incolores,  $F = 240-50^\circ$  (avec décomposition). Ce composé possède tous les caractères physicochimiques de l'hydrazine attendue mais à l'analyse il se révèle toujours partiellement hydraté.  $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}$  (139; formule brute du composé non hydraté): Calc pour l'hémihydrate C, 48.63; H 6.80; N, 28.36; Calc. pour l'hydrate C, 45.85; H, 7.05; N, 26.74; Tr C, 46.10; H, 6.70; N, 27.95%. RMN: le spectre comporte les signaux du groupement méthyle à 2.05 ppm et des protons aromatiques H-3 à 5.17 et H-5 à 5.57 ppm. Les trois hydrogènes portés par les azotes extracycliques apparaissent à 11 ppm pour  $\text{NH}_2$  et à 8.35 ppm pour NH, et le proton fixé sur l'azote intracyclique apparaît à 9.7 ppm.

##### Condensation de l'hydrazine 7 sur les cétones aliphatiques et arylaliphatiques: formation des composés 8 à 12

Les hydrazones du Tableau F ont été préparées en chauffant à reflux pendant 1 h 30, un mélange formé de 0.05 mole d'hydroxy-2 hydrazino-4 méthyl-6 pyridine 7, 250  $\text{cm}^3$  d'éthanol et 0.25 mole de la cétone voulue. Le solvant et l'excès de cétone sont distillés sous pression réduite et le résidu solide est principalement constitué par le composé attendu que l'on purifie par recristallisation dans l'éthanol.

##### Réactions de Fischer: obtention des oxo-4 dihydro-4,5 aza-5 indoles 13 à 17

(a) Essais de cyclisation des hydrazones de l'acétone 8 et de la butanone-2 9 par le chlorure de zinc. Un mélange finement broyé de 0.01 mole d'hydrazone et 3g de chlorure de zinc sec, est chauffé progressivement dans un bain métallique jusqu'à 260° et

Tableau E. Dérivés de substitution de la dihydroxy-2,4 méthyl-6 pyridine; conditions de préparation et caractères physico-chimiques

No. du composé	Temps de reflux	Solvant de recristallisation et Rdt% ( )	Formules moléculaires des produits, caractéristiques des cristaux et, ( ), éléments analysés
2	3 jours	diméthylsulfoxyde (31)	$C_{12}H_{11}ClN_2O$ , HCl paillettes incolores $T_{dec} = 305-308^\circ$ (CHNCl)
3	3 jours	o-dichlorobenzène (70)	$C_{13}H_{14}N_2O$ paillettes incolores $T_{dec} = 234-240^\circ$ (CHN)
4	24 h	éthanol (50)	$C_8H_{12}N_2O_2$ prismes incolores $F = 232^\circ$ (CHN)
5	6 jours	éthanol (58)	$C_9H_{14}N_2O_2 = 182$ prismes incolores $T_{dec} = 233-234^\circ$ (CHN)
6	3 jours	acétonitrile (31)	$C_{10}H_{16}N_2O_3$ prismes ocres $T_{dec} = 180-188^\circ$ (CHN)

Tableau F. Caractères physicochimiques des hydrazones 8 à 12

No. du composé	Rendement (%)	Caractéristiques physiques	Formule moléculaire et, ( ), éléments analysés
8	73	Sublime 230-40° $T_{dec} = 292-300^\circ$	$C_6H_{11}N_3O$ (CHN)
9	70	$T_{dec} = 257-9^\circ$	$C_{10}H_{15}N_3O$ (CHN)
10	40	$T_{dec} = 250^\circ$	$C_{11}H_{17}N_3O$ (CHN)
11	41	$T_{dec} = 234-6^\circ$	$C_{15}H_{17}N_3O$ (CHN)
12	40	$T_{dec} = 246-9^\circ$	$C_{16}H_{19}N_3O, \frac{1}{2}H_2O$ (CHN)

maintenu à cette température pendant 5 min. Il se produit un brusque dégagement d'ammoniac et après refroidissement le solide est extrait à l'eau bouillante. Après plusieurs recristallisations dans l'eau, le rendement en diméthyl-2,6 oxo-4 aza-5 indole 13, issu de l'hydrazone de l'acétone, n'atteint que 17%. En ce qui concerne l'aza-5 indole dérivé de la butanone-2 14 il est nécessaire d'ajouter de l'éthanol pour faciliter l'extraction et la recristallisation (Rdt = 28%).

Les modifications de la température et du temps de la réaction ne nous ont pas permis d'améliorer ces rendements.

(b) *Méthode de cyclisation par voie thermique.* On chauffe à reflux 0.02 mole d'hydrazone et 50 ml de diphenyloxyde (15 h, agitation mécanique) puis on refroidit. Les cristaux formés sont essorés, lavés au benzène et recristallisés dans l'eau 13 ou l'éthanol; le dérivé aza-5 indolique attendu se présente généralement sous forme de paillettes incolores, souvent en association avec une molécule du solvant de recristallisation.

*Chloration des dérivés oxo-4 aza-5 indoliques 13 à 17:* obtention des chloro-4 aza-5 indoles 18 à 22.

Le mélange de 0.03 mole du composé oxo-4 aza-5 indolique et 200 cm<sup>3</sup> d'oxychlorure de phosphore est chauffé au bain marie bouillant pendant 2 h. L'excès de réactif est éliminé au bain marie sous pression réduite, le résidu est repris dans l'eau avec la quantité suffisante d'éthanol pour former une solution limpide. Cette dernière est alcalinisée par une solution de carbonate de potassium ou de soude et le précipité formé est essoré, séché et recristallisé dans le solvant indiqué pour donner le produit décrit dans le Tableau H.

Pour la chloration du dérivé 13 il est nécessaire d'ajouter une quantité équimoléculaire de PCl<sub>5</sub> au début de la réaction.

#### Composés du Tableau D

Les hydrazones 23 à 29 et 44 ont été obtenues dans les mêmes conditions que leurs analogues 8 à 12 et les réactions de Fischer

Tableau G. Caractères physicochimiques des dihydro-4,5 oxo-4 aza-5 indoles 13 à 17 obtenus respectivement à partir des hydrazones 8 à 12

Dérivé aza-5 indolique	Solvant de cristallisation	Rendement	Caractéristiques physiques	Formule moléculaire et, ( ), éléments analysés
13	eau	47	sublime à 209°	C <sub>9</sub> H <sub>10</sub> N <sub>2</sub> O, H <sub>2</sub> O (CHN)
14	éthanol	70	se décompose de 278 à 283°	C <sub>10</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O (CHN)
15	éthanol	30	se décompose de 243 à 245°	C <sub>15</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O, C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> -OH (CHN)
16	éthanol	24	fond de 314 à 318	C <sub>15</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O
17	éthanol	30	se décompose de 255 à 260°	C <sub>16</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O, H <sub>2</sub> O (CHN)

Tableau H. Chloro-4 aza-5 indoles 18 à 22: propriétés physicochimiques

No. du composé	Solvant de recristallisation Rdt % ( )	Caractéristiques physiques	Formule moléculaire et, ( ), éléments analysés
18	toluène (20)	Aiguilles incolores qui se transforment à 220° et F = 240°	C <sub>9</sub> H <sub>9</sub> N <sub>2</sub> Cl, HCl (CHNCl)
19	benzène-cyclohexane 4/1 (31)	prismes incolores, F = 223-225°	C <sub>10</sub> H <sub>11</sub> N <sub>2</sub> Cl (CHNCl)
20	alcool-eau 4/1 (30)	prismes incolores, F <sub>dec</sub> = 220-223°	C <sub>15</sub> H <sub>13</sub> N <sub>2</sub> Cl (CHNCl)
21	toluène (31)	paillettes incolores qui se subliment à partir de 167 et F <sub>dec</sub> = 237-240°	C <sub>15</sub> H <sub>13</sub> N <sub>2</sub> Cl (CHNCl)
22	alcool-eau 1/1 (60)	paillettes incolores F = 223-224°	C <sub>16</sub> H <sub>15</sub> N <sub>2</sub> Cl (CHNCl)

Tableau I. Conditions d'obtention des différents composé du Tableau D et description de leurs propriétés physico-chimiques

No. du composé	Temps de chauffage reflux	Solvant de recristallisation et rendement % ( )	Caractéristiques physiques	Formule moléculaire et, ( ), éléments analysés
23	2 h	isopropanol (83)	Paillettes incolores, F = 260-70° (dec)	C <sub>11</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub> O (CHN)
24	1 h 30	éthanol (76)	Fines aiguilles incolores F avec dec 266-70°	C <sub>12</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> O (CHN)
25	2 h	butanol (72)	Paillettes incolores, F = 278-85° (dec)	C <sub>13</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> O (CHN)
26	2 h	butanol (55)	Paillettes incolores, F <sub>dec</sub> = 280-90°	C <sub>14</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> O (CHN)
27	1 h 30	éther monométhyle de l'éthylène glycol (60)	Petits prismes beiges F <sub>dec</sub> = 275-80°	C <sub>16</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> O H <sub>2</sub> O (CHN)
28	1 h 30	éthanol (45)	Paillettes jaunes F = 150°	C <sub>16</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> O, C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OH (CHN)

Table I. (Cont.)

No. du composé	Temps de chauffage reflux	Solvant de recristallisation et rendement % ( )	Caractéristiques physiques	Formule moléculaire et ( ), éléments analysés
29	2 h	éthanol (58)	Paillettes incolores, $F_{dec} = 280-5^{\circ}$	$C_{14}H_{15}N_3O_2$ , $C_2H_5OH$ (CHN)
44	1 h 30	éthanol (52)	Prismes incolores $F_{dec} = 260-9^{\circ}$	$C_{18}H_{22}N_2O$ (CHN)
30	2 h	o-dichlorobenzène (84)	Infusible à $325^{\circ}$	$C_{11}H_{12}N_2O$ (CHN)*
31	2 h	eau (98)	Prismes incolores $F_{dec} = 291-8^{\circ}$	$C_{12}H_{14}N_2O$ (CHN)
32	2 h 15	o-dichlorobenzène (98)	Prismes incolores $F_{dec} = 265-72^{\circ}$	$C_{13}H_{16}N_2O$ , $1/2 C_6H_4Cl_2$ (CHN)*
33	3 h	o-dichlorobenzène (96)	Aiguilles incolores, $F_{dec} = 270-7^{\circ}$	$C_{14}H_{18}N_2O$ (CHN)*
34	1 h 45	éthanol (98)	Paillettes beige-clair qui se sublime à partir de $300^{\circ}$	$C_{16}H_{14}N_2O$ , $C_2H_5OH$ (CHN)
35	2 h	Produits insoluble, purifié dans l'éther monométhyle de l'éthylène glycol bouillant (48)	Prismes incolores infusibles à $350^{\circ}$	$C_{16}H_{14}N_2O$ (CHN)
36	1 h 30	éther monométhyle de l'éthylène glycol (42)	Paillettes incolores, $F_{dec} = 290-300^{\circ}$	$C_{14}H_{12}N_2O$ , $C_8H_8O_2$ (CHN)
37	2 h 30	éthanol (50)	Aiguilles crèmes, $F = 265-73^{\circ}$	$C_{11}H_{11}N_2Cl$ (CHNCl)
38	1 h 30	toluène (83)	Fines aiguilles, $F = 272-4^{\circ}$	$C_{12}H_{13}N_2Cl$ (CHNCl)
39	1 h 30	éthanol-eau 1/1 (53)	Aiguilles incolores, $F = 280-5^{\circ}$	$C_{13}H_{15}N_2Cl$ (CHNCl)
40	1 h 30	éthanol-eau 1/1	Aiguilles incolores, $F = 256-60^{\circ}$	$C_{14}H_{12}N_2Cl$ (CHNCl)
41	2 h avec quantité équimol. diethyl aniline	toluène (37)	Microcristaux incolores, $F = 233-5^{\circ}$	$C_{16}H_{13}N_2Cl$ , $C_6H_5-CH_3$ (CHNCl)
42	2 h	éthanol-eau 1/1 (50)	Paillettes incolores, $F_{dec} = 283-7^{\circ}$	$C_{16}H_{13}N_2Cl$ (CHNCl)

Comme on peut le remarquer, les hydrazones intermédiaires ainsi que les dérivés aza-5 indoliques correspondants donnent souvent des produits d'association avec leur solvant de recristallisation, ce qui apparaît parfaitement en RMN lorsque le produit est soluble dans un solvant approprié.

Les analyses centésimales des 3 composés marqués d'un\* présentent toutefois des écarts assez importants dont il est difficile de rendre compte, et si néanmoins nous attribuons une formule définie aux composés en question, c'est que d'une part ils donnent bien les dérivés chlorés attendus par traitement à l'oxychlorure de phosphore bouillant, et que d'autre part leurs spectres de RMN sont tout à fait satisfaisants.

ont été réalisées dans le diphenyloxyde bouillant comme dans les cas décrits précédemment. Les dérivés aza-5 indoliques 30 à 36 ainsi formés ont engendré les dérivés chlorés correspondants 37 à 42 en suivant la technique déjà mentionnée pour les produits chlorés 18 à 22. Le dérivé de la tétrahydrobenzofuranone 36 n'a toutefois pas permis d'obtenir le composé attendu.

*Méthyl-2 amino-4 tétrahydro-5,6,7,8(9H)pyrido (4, 3-b) indoles 45, 46, et 47*

On chauffe à reflux, pendant 72 h, 0.02 mole (4.4 g) du dérivé chloré 31, 0.1 mole de l'amine voulue et 50 cm<sup>3</sup> d'éther monométhyle de l'éthylène glycol, puis évapore le solvant et l'excès d'amine sous pression réduite. Le résidu est épuisé par le

cyclohexane bouillant et le produit est recristallisé en microcristaux incolores soit dans le même solvant, soit dans le mélange éthanol-eau 4/1.

Dans le cas du composé **45**, la même réaction a été effectuée en chauffant le mélange réactionnel pendant 30 h dans un autoclave à 150°. **45**: F = 170–3°; Rdt 19.5%; 50% (à 150°); C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub> (CHN); **46**: F = 205–10°; Rdt 48%; C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O (CHN); **47**: F = 186–90°; Rdt 48%; C<sub>17</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub> (CHN).

*Méthyl-2 tétrahydro-5,6,7,8(9H)pyrido(4,3-b)indole 48*

On chauffe à 150°, pendant 7 h 30 (avec agitation sous 30 atmosphères d'hydrogène) un mélange de 0.01 mole de soude, 100 cm<sup>3</sup> d'éthanol et 0.01 mole du pyridoindole **38**. Après élimination du catalyseur et du solvant, le résidu est extrait au chloroforme en présence d'eau et de nouveau évaporé pour donner 61% de fines aiguilles incolores (cyclohexane) qui se subliment à 120° et F = 200–202°. C<sub>13</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub> (186). Calc. C, 77.38; H, 7.58; N, 15.04; Tr C, 77.32; H, 7.61; N, 15.15%. RMN (CDCl<sub>3</sub>): δH<sub>(1)</sub>: 6.98 ppm singulet; δH<sub>(4)</sub>: 8.58 singulet; δH<sub>(9)</sub>: 9.5 ppm; δCH<sub>3(2)</sub>: 2.6 ppm.

**BIBLIOGRAPHIE**

- <sup>1</sup>A. R. Kratitzky et A. J. Boulton, *Advances in Heterocyclic Chemistry*, Vol. 9, Academic Press New York, London, (1968), R. E. Willette, p. 26
- <sup>2</sup>F. Eloy et A. Deryckere, *Helv. Chim. Acta* **53**, 645 (1970)
- <sup>3</sup>E. Bisagni, J. D. Bourzat et J. Andre-Louisfert, *Tetrahedron* **26**, 2087 (1970)
- <sup>4</sup>C. Ducrocq, E. Bisagni et J. Defaye, *Tetrahedron* **31**, 773 (1975)
- <sup>5</sup>A. H. Kelly, D. H. McLeod et J. Parrick, *Can. J. Chem.* **43**, 296 (1965); <sup>6</sup>P. A. Crooks et B. Robinson, *Chem. Ind.* 547 (1967); <sup>7</sup>R. Herbert et D. G. Wibberley, *J. Chem. Soc.* 1505 (1969)
- <sup>8</sup>F. G. Mann et A. F. Prior, *J. Chem. Soc.* 3830 (1959)
- <sup>9</sup>L. N. Yakhontov et M. F. Marhalkin, *Tetrahedron Letters* 2807 (1973)
- <sup>10</sup>S. Pietra et G. Tacconi, *Il Farmaco, E. Scient.* **19**, 741 (1964)
- <sup>11</sup>B. Robinson, *Chem. Rev.* **69**, 227 (1969)
- <sup>12</sup>L. N. Yakhontov et M. V. Rubstov, *Khim. Geterots Soedin* **5**, 652 (1972)
- <sup>13</sup>E. Knoevenagel et A. Fries, *Ber.* **31**, 768 (1898)