

M. Robba, D. Maume et J. C. Lancelot

Laboratoire de Pharmacie Chimique, U.E.R. des Sciences Pharmaceutiques, 1, rue Vaubénard, 14032. Caen-Cédex, France
Reçu le 25 Mai 1977

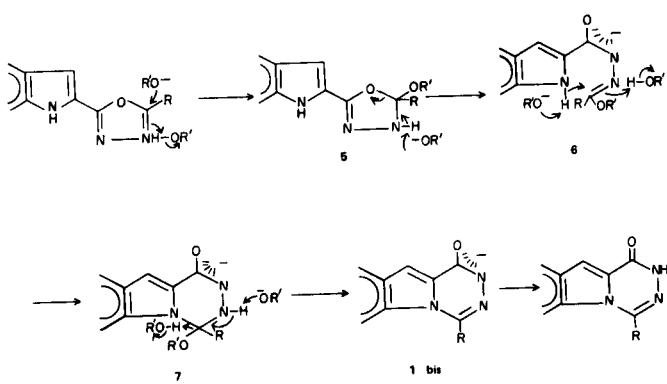
La synthèse de dihydro-1,2 oxo-1 as-triazino[4,5-*a*]indole est effectuée soit par réarrangement en milieu alcalin d'oxadiazolyl-2 indoles, soit par cyclisation de *N*-éthoxyméthylidènehydrazides indoliques. Le dihydro-3,4 oxo-4 as-triazino[4,5-*a*]indole est accessible par cyclisation de la *N*-carbéthoxyhydrazone du formyl-2 indole. La tautométrie lactime-lactame est étudiée à l'aide des spectres ir et de rmn.

J. Heterocyclic Chem., 14, 1365 (1977)

Dans le cadre d'une étude générale de l'as-triazino[4,5-*a*]indole (1), nous avons mis au point les conditions d'accès au dihydro-1,2 oxo-1 as-triazino[4,5-*a*]indole (1) et au dihydro-3,4 oxo-4 as-triazino[4,5-*a*]indole (2) qui permettront d'obtenir l'hétérocycle fondamental ainsi que des dérivés de substitution du cycle triazinique au moyen d'intermédiaires halogénés ou soufrés.

La triazinoindolone 1 est accessible par une réaction de transposition en milieu alcalin de l'oxadiazolylindole 3 (1c). La littérature ne signale qu'un exemple analogue d'isomérisation d'une pyrazoline oxadiazolinethione en pyrazolo[1,5-*d*]-as-triazinone (2). Par suite de la réactivité du sommet 3 indolique, l'hypothèse de la formation de la pyridazino[2,3-*d*]indolone (4) isomère ne pouvait être éliminée à priori. Elle a été exclue après synthèse (3) et comparaison des spectres ir et de rmn. La présence d'une constante 5 *J* entre H4 et H10 est déterminante pour l'attribution de la structure as-triazinoindolone (1).

Etant donné que la réaction s'effectue en milieu alcalin, on peut proposer le mécanisme de réarrangement suivant qui met en jeu trois intermédiaires ioniques 6, 7 et 1 bis. (Tableau 1).

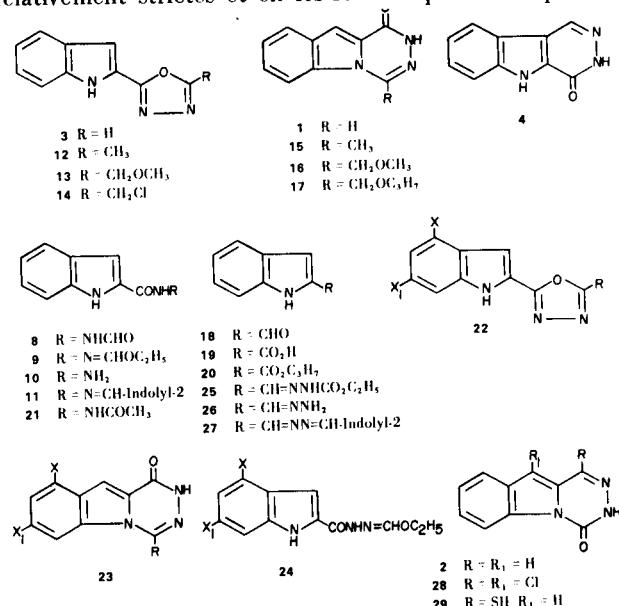


des quantités de réactifs plus importantes. Dans les deux méthodes, la réaction principale est accompagnée d'une réaction secondaire qui met en jeu l'hydrazide 10 pour donner 30% environ d'hydrazone 11 dont la structure a été établie par l'étude des spectres de masse et de rmn ainsi que par synthèse univoque à partir de l'hydrazide 10 et du formyl-2 indole (18). La formation du dérivé 11 dans ces deux réactions est explicable par un processus identique, l'hydrazide 10 provenant de la dégradation alcaline des dérivés 3 ou 9 tandis que l'aldéhyde 18 est issu de la transformation de l'hydrazide 10 (4-7). Cette hypothèse a été vérifiée par chauffage de l'hydrazide 10 dans la potasse alcoolique qui conduit aussi au dérivé 11.

La réaction de transposition de l'oxadiazolyl-2 indole 3 a été étendue à d'autres oxadiazoles substitués en 5 en vue d'accéder à des triazinoindolones substituées en 4.

Le réarrangement des oxadiazoles 12 et 13 en triazinoindolones-1 15 et 16 est effectué par chauffage dans une solution de propylate de sodium dans le propanol. Appliquée au chlorométhoxyoxadiazole (14), la même réaction donne l'éther propylique 17 par substitution nucléophile concomitante.

Les conditions expérimentales du réarrangement sont relativement strictes et en les rendant plus drastiques on



Au cours de la recherche d'autres méthodes de synthèse, il n'a pas été possible de cycliser le *N*-formyl hydrazide 8 en triazinoindolone 1 mais une autre voie est accessible par cyclisation en milieu alcalin du *N*-éthoxyméthylidène hydrazide (9) (1c) ce qui constitue d'ailleurs un argument en faveur du mécanisme proposé puisque ce dérivé correspond à la structure 6. Cette cyclisation a l'avantage sur le réarrangement de permettre d'engager

provoque la rupture du cycle oxadiazolique. L'oxadiazolyl indole **3** conduit au carboxy-2 indole (**19**) par action de la soude au reflux et à son ester propylque **20** avec une solution de propanolate de sodium dans le propanol à 150°. Par chauffage dans l'propanol-2 avec l'isopropylate de sodium le dérivé **3** est dégradé en formylhydrazide **8**. Le méthyloxadiazole **12** est dégradé en acétylhydrazide **21** par la potasse alcoolique.

En vue d'une étude des structures de dérivés obtenus par substitution électrophile de la triazinoindolone **1**, il a été procédé à la synthèse des chloro- et bromotriazinoindolones **23** par transposition des oxadiazolyl-indoles **22**. Les dérivés bromés sont aussi accessibles par cyclisation en milieu alcalin des *N*-éthoxyméthylidène hydrazides bromés **24**.

La triazinoindolone-4 **2** est obtenue par cyclisation de la *N*-carbéthoxyhydrazone **25** par chauffage dans une solution de propylate de sodium dans le propanol. Les conditions expérimentales sont strictes et ne se prêtent pas à des modifications: le chauffage du dérivé **25** dans la soude conduit à un mélange d'hydrazone **26** et d'aldazine **27** alors que dans une solution éthanolique de potasse aucune réaction n'est observée. Le lactame **2** est également accessible soit par déshalogénéation catalytique de la dichlorotriazinoindolone **28**, soit par désulfuration de la thioxotriazinoindolone **29** (1c).

Les triazinoindolones **1** et **2** présentent la tautomérie lactame-lactime. L'étude des spectres ir et de rmn révèle la prépondérance des formes lactames. Les spectres ir (bromure de potassium, nujol) présentent des bandes carbonyles très intenses vers 1660-1770 cm⁻¹ et des bandes NH vers 3100-3280 cm⁻¹, mais sont dépourvus de bandes OH vers 3500 cm⁻¹. La fréquence assez basse des bandes NH, liée aux faibles solubilités et à la valeur élevée des points de fusion laisse supposer l'existence de liaisons H intermoléculaires.

Les spectres de rmn des triazinoindolones **1** et **2** montrent un blindage important des protons triaziniques H4 ($\Delta \delta = -0,50$ ppm) ou H1 ($\Delta \delta = -1$ ppm) quand on compare leurs déplacements chimiques à ceux des protons correspondants de l'*as*-triazino[4,5-*a*]indole. Ce blindage est sous la dépendance d'une augmentation de densité électronique au niveau du carbone porteur par suite de l'effet électrodonneur de l'azote lactamique.

Par ailleurs, il faut noter que le proton H10 des triazinoindolones-1 présente un déblindage par rapport au proton analogue de la triazinoindolone-4 **2** ce qui est imputable à l'anisotropie du carbonyle et à la situation du proton dans le cône de déblindage.

L'existence de couplages intercycles 5 J est relevée dans les triazinoindolones. Dans la triazinoindolone-4 **2** il intervient entre les protons H6 et H10 ($J = 0,8$ Hz). Dans les triazinoindolones-1, un couplage supplémentaire ($J = 0,8$ Hz) peut être observé entre les protons H4 et H10.

PARTIE EXPERIMENTALE

Les points de fusion sont pris au banc Kofler. Les spectres ir sont faits dans le nujol sur Perkin Elmer 257. Les spectres de rmn ont été mesurés à 60 MHz dans le DMSO-d₆ sur des appareils Varian A 60 et EM 360. Les déplacements chimiques sont exprimés en δ par rapport au TMS utilisé comme référence interne.

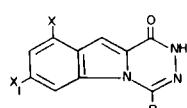
Dihydro-1,2 oxo-1 *as*-triazino[4,5-*a*]indole (1).

Méthode a.

A une solution de 1,0 g d'hydroxyde de potassium dans 50 cm³ d'éthanol absolu, on ajoute 1,6 g d'oxadiazolylindole **3** et on chauffe au reflux 2 h 30. Le précipité est essoré et repris dans une solution aqueuse à 5% d'acide chlorhydrique. On essore, séche et recristallise dans le dioxane. $F = 275^\circ$ sublimable à 240° sous 0,05 mm, $p = 0,850$ g. Rdt: 53%; ir: 3180 cm⁻¹ (NH), 1670 cm⁻¹ (CO), 1330, 1315, 1220, 1190, 1120, 950, 900, 820 et 730 cm⁻¹.

Tableau 3

Paramètres rmn relatifs aux protons des *as*-triazinoindolones-1



R	X	X 1	δ H6	δ H7	δ H8	δ H9	δ H10	δ NH	δ autres protons
H	H	H	8,2	7,5	7,5	7,9	7,5	11,9	H4 = 9,1
CH ₃	H	H	8,2	7,5	7,5	7,9	7,5	11,8	CH ₃ = 2,9
CH ₂ OCH ₃	H	H	8,0	7,5	7,5	7,8	7,5	11,9	CH ₂ = 4,8 CH ₃ = 3,4
CH ₂ OC ₃ H ₇	H	H	8,0	7,5	7,5	8,0	7,6	12,1	CH ₂ = 4,9, 3,6 et 1,6 CH ₃ = 0,8
H	Cl	H	8,2	7,5	7,5	-	7,3	12,1	H4 = 9,1
CH ₃	Cl	H	7,5	7,2	7,2	-	7,3	12,6	CH ₃ = 2,6
H	Br	H	8,2	7,5	7,6	-	7,2	12,0	H4 = 9,1

Anal. Calculé pour $C_{10}H_7N_3O$: C, 64,86; H, 3,81; N, 22,69. Trouvé: C, 65,11; H, 3,91; N, 22,78.

***N*-Indolyl carbonyl-2 *N'*-indolylméthylidène hydrazine (11).**

Le filtrat éthanolique est évaporé sous pression réduite et le résidu repris dans l'eau. Le précipité est essoré, séché et recristallisé dans l'éthanol. $F = 264^\circ$, $p = 0,4$ g.

Méthode b.

A une solution de 61,4 g d'hydroxyde de potassium dans 2,16 l d'éthanol absolu, on ajoute 63,4 g de *N*-éthoxyméthylidène hydrazide du carboxy-2 indole **9** et on chauffe au reflux 2 h 30. Le précipité est essoré, repris dans une solution aqueuse à 5% d'acide chlorhydrique. On essore, séche et recristallise dans le dioxane. $F = 275^\circ$, $p = 28,0$ g, Rdt: 55%.

Du filtrat éthanolique on isole le dérivé **11** comme précédemment.

***N*-Indolyl carbonyl-2 *N'*-indolyl méthylidène-2 hydrazine (11).**

Méthode a.

Une solution de 1,75 g d'hydrazide **10** et de 1,45 g de formyl-2 indole **18** dans 50 cm³ d'éthanol est portée au reflux pendant 30 mn, puis on évapore sous pression réduite, $F = 264^\circ$ (éthanol), $p = 2,8$ g, Rdt: 87%; ir: 3300 cm⁻¹ (NH), 1550 cm⁻¹ (CO).

Anal. Calculé pour $C_{18}H_{14}N_4O$: C, 71,51; H, 4,67; N, 18,53. Trouvé: C, 71,57; H, 4,62; N, 18,43.

Méthode b.

Une solution de 1,75 g d'hydrazide **10** et de 1,68 g d'hydroxyde de potassium dans 100 cm³ d'éthanol, est portée au reflux pendant 5 h. La solution est évaporée sous pression réduite et le résidu est repris dans l'eau, $F = 260^\circ$, $p = 0,8$ g, Rdt: 25%.

Dihydro-1,2 oxo-1 méthyl-4 as-triazino[4,5-*a*]indole (15).

A une solution de 6,02 g de sodium dans 1 l de propanol, on ajoute 21 g de méthyl-5 oxadiazolyl-2 indole **12** et chauffe au reflux 48 h. Après 48 h on évapore le solvant sous pression réduite. Le résidu est repris dans 200 cm³ d'eau, essoré, lavé avec une solution aqueuse d'acide chlorhydrique à 5% et à l'eau, puis séché, $F = 320^\circ$ (dioxane), $p = 18,5$ g, Rdt: 88%; ir: 3190 cm⁻¹ (NH), 1670 cm⁻¹ (CO).

Anal. Calculé pour $C_{11}H_9N_3O$: C, 66,32; H, 4,55; N, 21,10. Trouvé: C, 66,54; H, 4,40; N, 21,24.

Dihydro-1,2 méthoxy méthyl-4 oxo-1 as-triazino[4,5-*a*]indole (16).

On opère comme pour le dérivé **15** en chauffant au reflux 17 h une solution de 0,23 g de sodium et de 1 g d'oxadiazolyl-indole **13** dans 70 cm³ de propanol, $F = 200^\circ$ (sublimable à 200° sous 0,05 mm), $p = 0,1$ g, Rdt: 10%; ir: 3190 cm⁻¹ (NH), 1665 cm⁻¹ (CO).

Anal. Calculé pour $C_{12}H_{11}N_3O_2$: C, 62,87; H, 4,84; N, 18,33. Trouvé: C, 62,94; H, 4,74; N, 18,23.

Dihydro-1,2 oxo-1 propoxy méthyl-4 as-triazino[4,5-*a*]indole (17).

On opère comme pour le dérivé **15** en chauffant au reflux 17 h une solution de 0,24 g de sodium et de 0,8 g de dérivé **14** dans 60 cm³ de propanol, $F = 184^\circ$ (dioxane), sublimable à 210° sous 0,05 mm, $p = 0,5$ g, Rdt: 57%; ir: 3180 cm⁻¹ (NH), 1665 cm⁻¹ (CO).

Anal. Calculé pour $C_{14}H_{15}N_3O_2$: C, 65,35; H, 5,88; N, 16,33. Trouvé: C, 65,48; H, 5,89; N, 16,56.

Carbopropoxy-2 indole (20).

Méthode a.

Une solution de 5 g d'acide indole carboxylique-2 **19** et de 3

cm³ d'acide sulfurique, dans 40 cm³ de propanol, est portée au reflux pendant 4 h, $F = 91^\circ$ (éther), sublimable à 150° sous 0,05 mm, $p = 4,5$ g, Rdt: 71%; ir: 3315 cm⁻¹ (NH), 1700 cm⁻¹ (CO).

Anal. Calculé pour $C_{12}H_{13}NO_2$: C, 70,91; H, 6,45; N, 6,89. Trouvé: C, 70,85; H, 6,48; N, 7,31.

Méthode b.

Une solution de 0,258 g de sodium et de 1,38 g d'oxadiazolyl indole **3** dans 100 cm³ de propanol est chauffée dans un autoclave à 150° pendant 10 h. Le solvant est évaporé sous pression réduite et le résidu repris dans 100 cm³ d'eau, puis on extrait au chloroforme, $F = 91^\circ$, $p = 0,6$ g, Rdt: 39%.

(Bromo-4 indolyl-2 carbonyl)-1 éthoxyméthylidène-2 hydrazine (**24**) ($X = Br$, $X_1 = H$).

Une solution de 10 g d'hydrazide du bromo-4 carboxy-2 indole (**8**) (**1c**) et de 80 cm³ d'orthoformate d'éthyle est portée au reflux pendant 1 h 30. On évapore sous pression réduite et cristallise dans l'éther, $F = 160^\circ$, $p = 9$ g, Rdt: 73%; ir: 3300, 3200 cm⁻¹ (NH), 1610 cm⁻¹ (NH), 1650 cm⁻¹ (CO).

Anal. Calculé pour $C_{12}H_{12}N_3OBr$: C, 46,46; H, 3,90; N, 13,54; Br, 25,76. Trouvé: C, 46,34; H, 3,80; N, 13,62; Br, 25,92.

(Bromo-6 indolyl-2 carbonyl)-1 éthoxyméthylidène-2 hydrazine (**24**) ($X = H$, $X_1 = Br$).

On opère comme pour le dérivé précédent à partir de l'hydrazide du bromo-6 carboxy-2 indole (**8**) (**1c**), $F = 244^\circ$, Rdt: 94%; ir: 3295 et 1600 cm⁻¹ (NH), 1650 cm⁻¹ (CO).

Anal. Calculé pour $C_{12}H_{12}N_3O_2Br$: C, 46,46; H, 3,90; N, 13,54; Br, 25,66. Trouvé: C, 46,49; H, 3,81; N, 13,39; Br, 25,88.

Chloro-9 dihydro-1,2 oxo-1 as-triazino[4,5-*a*]indole (**23**) ($R = X_1 = H$, $X = Cl$).

On opère comme pour le dérivé **1** en chauffant 3 h au reflux une solution de 1,0 g d'hydroxyde de potassium et de 1,6 g d'oxadiazole **22** ($R = X_1 = H$, $X = Cl$) dans 200 cm³ d'éthanol absolu, $F = 274^\circ$, sublimable à 220° sous 0,05 mm, $p = 1,4$ g, Rdt: 87%; ir: 3260 cm⁻¹ (NH), 1665 cm⁻¹ (CO).

Anal. Calculé pour $C_{10}H_6ClN_3O$: C, 54,67; H, 2,75; N, 19,13; Cl, 16,14. Trouvé: C, 54,53; H, 2,87; N, 19,08; Cl, 16,11.

Chloro-9 dihydro-1,2 méthyl-4 oxo-1 as-triazino[4,5-*a*]indole (**23**) ($R = CH_3$, $X_1 = H$, $X = Cl$).

On opère comme pour le dérivé **1** en chauffant au reflux 3 h une solution de 1,0 g d'hydroxyde de potassium et de 1,6 g d'oxadiazole **22** ($R = CH_3$, $X_1 = H$, $X = Cl$) dans 200 cm³ d'éthanol absolu, $F = 308^\circ$ (acétone), $p = 0,71$ g, Rdt: 44%.

Anal. Calculé pour $C_{11}H_8ClN_3O$: C, 56,54; H, 3,44; N, 17,98; Cl, 15,17. Trouvé: C, 56,40; H, 3,57; N, 17,81; Cl, 15,07.

Bromo-9 dihydro-1,2 oxo-1 as-triazino[4,5-*a*]indole (**23**) ($R = X_1 = H$, $X = Br$).

Méthode a.

On opère comme pour le dérivé **1** en chauffant 2 h au reflux une solution de 0,53 g d'hydroxyde de potassium et 1,0 g d'oxadiazole **22** ($R = X_1 = H$, $X = Br$) dans 100 cm³ d'éthanol absolu, $F = 332^\circ$ (dioxane), $p = 0,6$ g, Rdt: 60%; ir: 3260 cm⁻¹ (CH), 1675 cm⁻¹ avec épaulement à 1650 cm⁻¹ (CO).

Méthode b.

On opère comme pour le dérivé **1** en chauffant 1 h 30 au

reflux une solution de 6,48 g d'hydroxyde de potassium et de 12,0 g d'hydrazide **24** ($X = \text{Br}$, $X_1 = \text{H}$) dans 300 cm³ d'éthanol absolu, $p = 7,4$ g, Rdt: 72%.

Bromo-7 dihydro-1,2 oxo-1 *as*-triazino[4,5-*a*]indole (**23**) ($R = X = \text{H}$, $X_1 = \text{Br}$).

Il peut être obtenu comme le dérivé précédent par deux méthodes, soit à partir de l'oxadiazole **22** ($R = X = \text{H}$, $X_1 = \text{Br}$), soit à partir de l'hydrazide **24** ($X_1 = \text{Br}$, $X = \text{H}$), $F = 334^\circ$ (dioxane); ir: 3200 cm⁻¹ (NH), 1670 cm⁻¹ (CO).

Anal. Calculé pour $C_{10}H_6\text{BrN}_3\text{O}$: C, 45,47; H, 2,29; N, 15,91; Br, 30,25. Trouvé: C, 45,41; H, 2,21; N, 15,98; Br, 30,35.

Dihydro-3,4 oxo-4 *as*-triazino[4,5-*a*]indole (**2**).

Méthode a.

A une solution de 2,8 g de sodium dans 35 cm³ de propanol, on ajoute 12,6 g de *N*-carbéthoxyhydrazone du formyl-2 indole **25** et on chauffe au reflux 23 h. Le précipité formé est essoré et repris dans l'eau. 1,3 g de dérivé **2** insoluble est essoré. Le filtrat alcoolique est évaporé sous pression réduite et le résidu est repris dans une solution d'acide chlorhydrique à 5%. On essore, lave à l'eau et sèche, $F = 219^\circ$ (acétone), sublimable à 180° sous 0,05 mm, $p = 8,1$ g, Rdt: 80%; ir: 3200 cm⁻¹ (NH), 1695 cm⁻¹ (CO), 1225, 1160, 1140, 1065, 1005, 995, 980, 800, 745, 660 et 635 cm⁻¹; rmn: 12,2 (NH), 8,4 (H1) 8,6 (H6), 7,6 (H7, H8), 7,9 (H9), 7,2 (H10). $J_{\text{H}_6\text{H}_{10}} = 0,8$ Hz.

Anal. Calculé pour $C_{10}H_7\text{N}_3\text{O}$: C, 64,86; H, 3,81; N, 22,69. Trouvé: C, 65,13; H, 4,09; N, 22,40.

Méthode b.

A une solution de 1,4 g de dichloro-1,10 dihydro-3,4 oxo-4 *as*-triazino[4,5-*a*]indole **28** (1c) dans 100 cm³ de dioxane, sont ajoutés 1,1 g de charbon palladié à 10% et 1,2 g d'alumine. On chauffe à 100° sous 60 Kg d'hydrogène pendant 20 mn. Le mélange est filtré et le filtrat évaporé sous pression réduite,

$p = 0,1$ g (éther), Rdt: 9,8%.

Méthode c.

A une solution de 1,0 g d'oxo-4 thioxo-1 tétrahydro-1,2,3,4 *as*-triazino[4,5-*a*]indole **29** dans 100 cm³ d'éthanol, on ajoute 2,0 g de nickel de Raney et porte au reflux 1 h. La solution est filtrée et le filtrat évaporé sous pression réduite, $p = 0,5$ g, Rdt: 58,7%.

REFERENCES ET NOTES

- (1a) M. Robba et D. Maume, *Tetrahedron Letters*, 2333 (1972); (b) M. Robba, D. Maume et J. C. Lancelot, *ibid.*, 3235 (1973); (c) M. Robba, D. Maume et J. C. Lancelot, *Bull. Soc. Chim.*, 333 (1977).
- (2) C. Ainsworth, *J. Am. Chem. Soc.*, 78, 4475 (1956).
- (3) N. N. Suvorov, Z. D. Ovchinnikova et Y. N. Sheinker, *Zh. Obshch. Khim.*, 31, 2333 (1961).
- (4) J. S. MacFadyen et T. S. Stevens, *J. Chem. Soc.*, 584 (1936).
- (5) C. Niemann et J. Thays, *J. Am. Chem. Soc.*, 65, 482, (1943).
- (6) H. N. Wingfield, W. R. Harlan et H. R. Hanmer, *ibid.*, 74, 5796 (1952).
- (7) L. Kalb et O. Gross, *Ber.*, 59, 727 (1926).
- (8) H. Plieninger, *Ber.*, 88, 370 (1955).

English Summary

The synthesis of 1,2-dihydro-1-oxo-*as*-triazino[4,5-*a*]indoles was achieved by rearrangement of 2-oxadiazolyl-indoles under alkaline conditions or by cyclisation of indole-*N*-ethoxymethylene hydrazides. The cyclisation of the *N*-carbethoxyhydrazone of the indole-2-carboxaldehyde gave the 1,2-dihydro-1-oxo-*as*-triazino[4,5-*a*]indole. The study of the lactim-lactam tautomerism was accomplished using the ir and nmr spectra.