

SYNTHESE DE L'INDAZOLE-1-¹⁵N, DE L'INDAZOLE-2-¹⁵N ET DE LEURS
DERIVES N-METHYLES

Valdo Pellegrin*, Alain Fruchier*, et José Elguero**

* Centre de Chimie Organique, Université des Sciences et Techniques du
Languedoc, 34060 Montpellier Cédex, France; ** Instituto de Química Médica
(C.S.I.C.), Juan de la Cierva 3, Madrid-6, Espagne.

SUMMARY

The synthesis of indazole-1-¹⁵N from 2-nitrotoluene-¹⁵N is described.
Indazole-2-¹⁵N has been prepared from 2-methyl-4-nitroaniline and sodium
nitrite-¹⁵N through 5-nitroindazole-2-¹⁵N. The N-methyl derivatives of these
three indazoles have been isolated.

Key Words: Nitrogen-15, Indazoles-1-¹⁵N, Indazoles-2-¹⁵N, o-Toluidine-¹⁵N.

INTRODUCTION

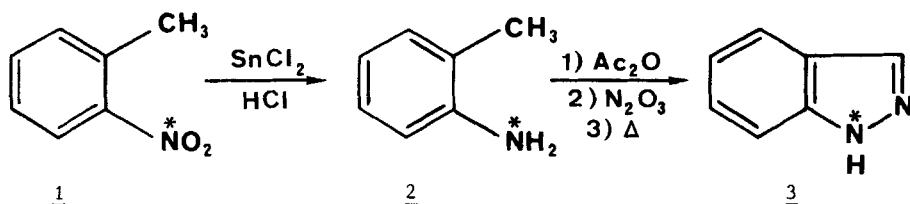
L'étude de la structure et de la tautomérie prototropique de l'indazole
en phase vapeur par spectrométrie de masse (1) et en solution par résonance
magnétique nucléaire du proton (2,3) et du carbone-13 (4,5) nécessite la
synthèse univoque des espèces enrichies en ¹⁵N sur la position 1 et sur la
position 2. En plus des méthodes spectroscopiques citées, la r.m.n. de
l'azote-15 de ces composés sera étudiée.

RESULTATS ET DISCUSSION

Indazole-1-¹⁵N, 3 : La synthèse de 3 peut être réalisée selon deux voies
différentes: soit à partir de l'acide anthranilique-¹⁵N selon Stephenson (6),
soit à partir du nitro-2 toluène-¹⁵N, 1, selon Huisgen et coll. (7,8).

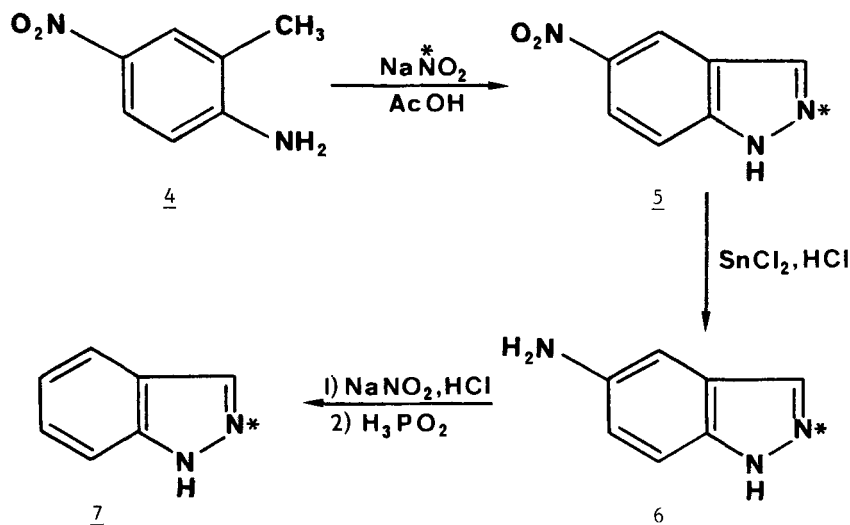
Selon les auteurs, la première méthode conduit à l'indazole en quatre étapes avec un rendement global compris entre 43 et 55%, tandis que le rendement de la seconde est compris entre 34 et 47%. Malgré cela, nous avons choisi la seconde à cause du prix moins élevé du nitro-2 toluène- ^{15}N . Dans le schéma 1 est représentée la séquence réactionnelle utilisée. Le passage de l'o-toluidine à l'indazole a été répété dix fois avec un produit de départ non marqué, avec des rendements en produit sublimé compris entre 26 et 51%. Avec l'o-toluidine- ^{15}N , 2, le rendement en indazole 3 a été de 51%.

Schéma 1



Indazole-2- ^{15}N , 7 : Dans ce cas nous avons adopté la méthode de Noelting (9), améliorée par Porter et Peterson (10), qui consiste à effectuer la diazotation de la méthyl-2 nitro-4 aniline dans l'acide acétique à l'aide du nitrite de sodium (schéma 2). Pour une dizaine d'essais préliminaires avec du nitrite de sodium ordinaire, nos rendements en nitro-5 indazole ont été compris entre 90 et 98% si la même réaction est effectuée avec l'o-toluidine, le rendement est très faible, de l'ordre de 5% (9). Par contre, avec $\text{Na}^{15}\text{NO}_2$, sans doute plus pur, nous avons observé une réaction secondaire avec formation d'un précipité jaune (sel de diazonium non cyclisé) peu abondant, le rendement en

Schéma 2

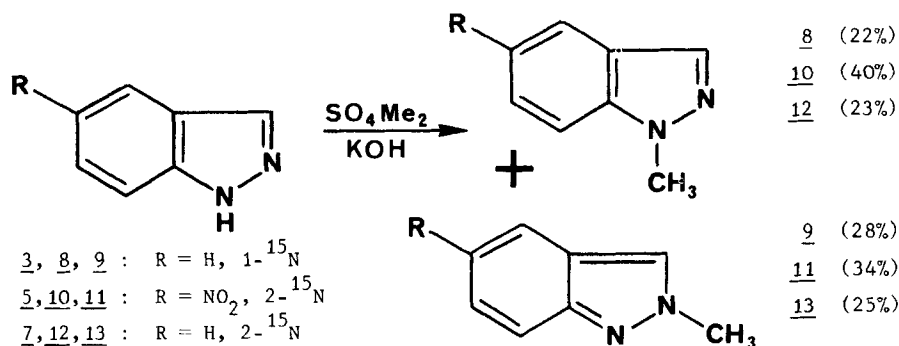


5 étant de 91%. Pour passer du nitro-5 indazole à l'indazole, nous avons réduit le groupement nitro selon (4) (rendements en produit brut compris entre 90 et 93%), puis effectué la désamination nitreuse de l'amino-5 indazole en adaptant la méthode de Newkome et Fishel (11) (rendements de cinq essais préliminaires compris entre 45 et 58%). Avec le produit marqué 5, les rendements ont été respectivement de 92% pour 6 et 54% pour 7.

Méthylation des indazoles : Nous avons choisi de métyler les composés 3, 5 et 7 par le sulfate de méthyle en milieu basique. En effet, le diazométhane a donné un rendement inférieur à 40%, même en présence de trifluorure de bore. Le réactif adopté a l'avantage de conduire à un mélange en proportions à peu près égales des deux dérivés N-méthylés. Nous avons utilisé le mode opératoire décrit dans (2) en séparant les deux isomères par chromatographie sur colonne

d'alumine selon (12). Dix essais préliminaires avec le nitro-5 indazole ont donné des rendements en méthyl-1 et méthyl-2 indazole de 37-40% et 28-37% respectivement. Le même nombre d'essais sur l'indazole a donné des rendements de 20-27% en méthyl-1 et 22-31% en méthyl-2 indazole. Les rendements en produits marqués sont indiqués dans le schéma 3.

Schéma 3



PARTIE EXPERIMENTALE

Le nitrite de sodium Na¹⁵NO₂ (enrichissement isotopique 96%) et le nitro-2 toluène-¹⁵N (enrichissement isotopique 95%) proviennent du Service des Molécules Marquées du Département de Biologie du Centre d'Etudes Nucléaires de Saclay (F-91190 GIF-SUR-YVETTE). La caractérisation des produits a été faite par comparaison avec le produit non marqué grâce aux spectres de r.m.n. (spectromètres Varian T-60 et HA-100), aux points de fusion (en capillaire non corrigés) et à la chromatographie sur couche mince (support alumine).

Indazole-1-¹⁵N, 3 :

o-toluidine-¹⁵N, 2 : Dans un ballon à trois tubulures muni d'un réfrigérant, d'un agitateur et d'une ampoule à brome, on place du SnCl₂.2H₂O (22.3 g, 99mM) dissout dans HCl concentré (d=1.19, 33ml). On ajoute en une heure goutte à goutte du nitro-2 toluène-¹⁵N, 1, (3.0g, 21.7mM), en chauffant légèrement au début de l'addition pour amorcer la réaction. On chauffe ensuite une heure à reflux puis abandonne à température ambiante une nuit. La solution est refroidie à la glace puis alcalinisée par de la soude 20%. On extrait ensuite à l'éther (8 fois 40ml), sèche sur sulfate de sodium anhydre la couche étherée et évapore l'éther à froid sous vide réduit. L'o-toluidine-¹⁵N, 2, obtenue (2.3g, rendement 98%) est très facilement altérable à l'air. Le produit ne donne qu'une tâche en chromatographie sur couche mince. Il est donc suffisamment pur pour être utilisé dans la réaction suivante que l'on enchaîne rapidement.

Acétylation de l'o-toluidine-¹⁵N, 2 : Le montage utilisé pour la suite de la réaction est représenté sur la figure 1. Il est entièrement en verre. Les jonctions sont assurées par du tube souple en téflon. L'ensemble est placé sous une hotte aspirante.

On place dans le ballon en forme de poire de 25ml de l'anhydride acétique (4.6ml) et de l'acide acétique glacial (2.3ml). On ajoute ensuite goutte à goutte et en évitant que la température ne dépasse 40°C l'o-toluidine-¹⁵N, 2 (2.3g, 21.3mM). Le mélange réactionnel contenant l'o-acétotoluidide est laissé au repos une nuit.

Nitrosation de l'o-acétotoluidide : Tôt le matin afin que la nitrosation puisse être terminée le soir, le mélange est refroidi à 3°C avec un bain de glace. On place alors dans le ballon rond de 100ml 5g de NaNO₂ et, dans l'ampoule qui le surmonte, du HNO₃ (7ml, d=1.47). Cet acide est obtenu en mélangeant 20ml

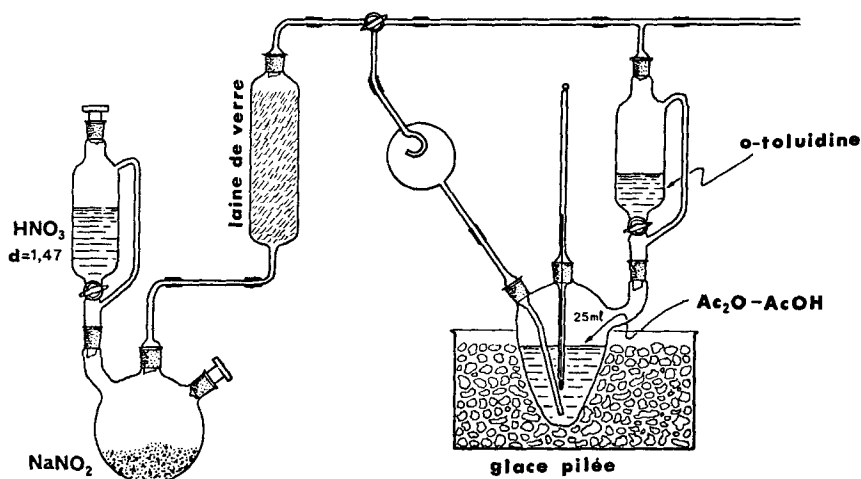


Figure 1

d'acide nitrique fumant de densité 1.49 avec 7ml d'acide nitrique concentré de densité 1.38. Le débit des vapeurs nitreuses, réglé par la vitesse d'addition de l'acide nitrique sur le nitrite de sodium, doit être tel que la température du milieu réactionnel, constamment refroidi à la glace, reste comprise entre +1 et +4°C. L'agitation du milieu est assurée par le bulle à bulle. La coloration verte, due à l'excès de N_2O_3 , n'est pas une indication que la réaction est terminée, car la nitrosation est lente. Elle demande en général 4 à 5 heures. Il est préférable de contrôler en chromatographie sur couche mince la disparition de l'o-acétotoluidide. Il est d'autre part nécessaire de renouveler au bout de 2 heures le nitrite de sodium. Une fois la nitrosation terminée, on attend 15mn avant de verser la solution froide de N-nitroso o-acétotoluidide dans un petit béccher contenant de la glace pilée (10g) et de l'eau (5ml). On laisse reposer le tout dans un bain de glace pendant 2 heures, et obtient deux phases. L'huile marron inférieure est séparée de la solution jaune et extraite par du benzène (3 fois 5ml). La solution benzénique est lavée à l'eau

glacée (2 fois 3.5ml), abandonnée 1 heure dans un bain de glace, lavée à nouveau à l'eau glacée (2 fois 3.5ml) puis mise au repos au réfrigérateur une nuit sur chlorure de calcium.

Transposition et cyclisation en indazole-1-¹⁵N, 3 : Le lendemain, la solution benzénique est séparée de l'agent desséchant et ce dernier lavé avec 20 ml de benzène anhydre. L'ensemble des couches benzéniques est alors chauffé sans agitation au bain d'eau à 35°C pendant 1 heure dans un erlen rodé de 100 ml surmonté d'un réfrigérant à eau, puis la température est montée et maintenue entre 40 et 45°C pendant 7 heures. Enfin, 5 minutes de reflux achèvent la cyclisation. La solution est refroidie et extraite par HCl 5N (5ml) puis 2N (6fois 3ml). L'ensemble des extraits acides est neutralisé par un excès d'ammoniaque. L'indazole-1-¹⁵N, 3, précipite. On laisse reposer quelques heures au réfrigérateur, filtre le solide et le lave à l'eau glacée. Après séchage dans un dessiccateur sous vide en présence de P₂O₅ pendant 24 heures, on obtient 1.33g d'indazole-1-¹⁵N brut (rendement 53%). Une sublimation de ce dernier à 80°C sous 0.1 torr conduit à un composé pur (1.29g, rendement 51%) F = 146-148°C, litt.: 145-146.5 (6), 148°C (8).

Indazole-2-¹⁵N, 7 :

Nitro-5 indazole-2-¹⁵N, 5 : Une solution de méthyl-2 nitro-4 aniline, 4, (4.4g, 28.9mM) dans l'acide acétique glacial (200 ml) est refroidie à 15°C sous agitation énergique. On ajoute rapidement en une seule fois une solution de Na¹⁵NO₂ (2.0g, 28.6mM) dans l'eau (5 ml). Instantanément, la solution passe du jaune au marron foncé et la température monte à 20°C. L'agitation est maintenue 15 minutes après l'addition. Au bout d'une heure environ apparait un précipité jaune qui est éliminé. La solution acétique est abandonnée trois jours à la température ambiante, puis évaporée totalement. Le résidu solide est repris par 16 ml d'eau, bien malaxé, lavé à l'eau froide puis séché une nuit à l'étuve (80-90°C). On obtient ainsi 4.3g (rendement 91%) de nitro-5 indazole-2-¹⁵N, 5

F = 204-206°C, Litt.: 208-209°C (10). Ce produit est assez pur pour être utilisé dans la réaction suivante.

Amino-5 indazole-2-¹⁵N, 6 : On place dans un ballon du nitro-5 indazole-2-¹⁵N (3.45g, 21.0 mM), du chlorure stanneux $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (21.5g, 95.3 mM) et de l'acide chlorhydrique concentré (35 ml, $d=1.19$). On agite à reflux une nuit puis neutralise avec une solution de soude 20%, extrait à l'acétate d'éthyle, sèche la couche organique sur Na_2SO_4 anhydre et chasse le solvant. On obtient ainsi l' amino-5 indazole-2-¹⁵N, 6 (2.6g, rendement 92%) dont la pureté est suffisante pour l'étape suivante.

Indazole-2-¹⁵N, 7 : Dans un ballon à deux tubulures muni d'une agitation magnétique, on dissout l' amino-5 indazole-2-¹⁵N, 6, (2.6g, 19.4 mM) dans HCl 5N (40 ml) et refroidit à 0°C. On ajoute ensuite HCl 10N (3.25 ml) et, en 15 mn, une solution de nitrite de sodium (2.25g) dans de l'eau (7.25 ml), en maintenant la température inférieure à 0°C. On obtient ainsi une solution rouge de sel de diazonium que l'on verse en agitant sur 36.4 ml d'acide hypophosphoreux H_3PO_2 50% refroidi à 0°C. On continue l'agitation 3 heures à 0°C puis 15 heures à température ambiante. On neutralise ensuite avec de la soude 10%, extrait à l'acétate d'éthyle, sèche sur Na_2SO_4 anhydre et évapore le solvant. Par sublimation du résidu à 80°C sous 0.1 torr, on obtient l'indazole-2-¹⁵N, 7, pur (1.25g, rendement 54%).

Méthylation des indazoles 3, 5 et 7 :

D'une façon générale, on dissout de la potasse (64.5 mM) dans de l'eau (40 ml) puis l'indazole (10 mM). Le mélange est porté à 75°C au bain d'eau et on ajoute en une seule fois du sulfate de méthyle (34.5 mM). Après deux heures d'agitation à 75°C, on laisse reposer une nuit puis extrait au chloroforme (volume total 150 ml), sèche sur Na_2SO_4 anhydre et chasse le solvant. On obtient ainsi le mélange des deux isomères N-méthylés.

Méthyl-1 indazole-1-¹⁵N, 8, et méthyl-2 indazole-1-¹⁵N, 9 : A partir de l'indazole-1-¹⁵N, 3, (403 mg, 3.4 mM), nous avons recueilli un mélange d'isomères (332 mg, rendement 74%) qui ont été séparés par chromatographie sur colonne (longueur 40 cm, poids d'alumine d'activité II-III dans l'échelle de Brockmann 30 g, éluant éther/benzène 1/1). Nous avons ainsi obtenu le méthyl-1 indazole-1-¹⁵N, 8, (100 mg, rendement 22%) et le méthyl-2 indazole-1-¹⁵N, 9 (125 mg, rendement 28%).

Méthyl-1 nitro-5 indazole-2-¹⁵N, 10, et méthyl-2 nitro-5 indazole-2-¹⁵N, 11 : A partir du nitro-5 indazole-2-¹⁵N, 5, (1.5g, 9.14 mM), nous avons obtenu le mélange des deux isomères (1.5g, rendement 92%) que nous avons séparés par chromatographie sur colonne (200g d'alumine). On obtient ainsi 650 mg de méthyl-1 nitro-5 indazole-2-¹⁵N, 10, (rendement 40%) F = 163-165°C, litt. : F = 163°C (9,13) et 550 mg de méthyl-2 nitro-5 indazole-2-¹⁵N, 11, (rendement 34%) F = 131°C, litt. : 129°C (9,13).

Méthyl-1 indazole-2-¹⁵N, 12, et méthyl-2 indazole-2-¹⁵N, 13 : A partir de l'indazole-2-¹⁵N, 7, (893 mg, 7.5 mM), nous avons recueilli un mélange d'isomères (566 mg, rendement 57%) qui ont été séparés comme les composés 8 et 9. On a ainsi obtenu le méthyl-1 indazole-2-¹⁵N, 12, (232 mg, rendement 23%) F = 57-58°C, litt.: 61°C (14,15), et le méthyl-2 indazole-2-¹⁵N, 13, (249 mg, rendement 25%) F = 53-54°C, litt.: 56°C (14,15).

REFERENCES

- (1) Maquestiau A., Van Haverbeke Y., Flammang R., Pardo M.C. et Elguero J., Org. Mass Spectr., 10: 558 (1975)
- (2) Elguero J., Fruchier A. et Jacquier R. - Bull. Soc. Chim. France, 2075 (1966)
- (3) Elguero J., Marzin C., Katritzky A.R. et Linda P. - The tautomerism of heterocycles, Academic Press, New-York, p. 291 (1976)

- (4) Elguero J., Fruchier A. et Pardo M.C. - *Canad. J. Chem.* 54: 1329 (1976)
- (5) Fruchier A., Alcalde E. et Elguero J. - *Org. Magn. Reson.* 9: 235 (1977)
- (6) Stephenson E.F.M. - *Org. Syntheses, Coll. Vol.* 3: 475 (1955)
- (7) Huisgen R. et Nakaten H. - *Ann. Chem.* 84: 586 (1954)
- (8) Huisgen R. et Bast K. - *Org. Syntheses, Coll. Vol.* 5: 650 (1973)
- (9) Noelting E. - *Chem. Ber.* 37: 2584 (1904)
- (10) Porter H.D. et Peterson W.D. - *Org. Syntheses, Coll. Vol.* 3: 660 (1955)
- (11) Newkome G.R. et Fishel D.L. - *J. Org. Chem.* 31: 677 (1966)
- (12) Jaffari G. et Nunn A. - *J. Chem. Soc. Perkin I*, 2371 (1973)
- (13) Fries K. - *Ann. Chem.* 454: 306 (1927)
- (14) Von Auwers K. et Düesberg M. - *Chem. Ber.* 53B: 1179 (1920)
- (15) Von Auwers K. et Schaich W. - *Chem. Ber.* 54B: 1738 (1921)