

Daniel Maume, Jean-Charles Lancelot et Max Robba

Laboratoire de Pharmacie Chimique, U.E.R. des Sciences Pharmaceutiques, Université de Caen,  
1, rue Vaubénard, 14032 Caen Cedex, France

Reçu le 8 Mars 1979

Le dioxo-1,4 tétrahydro-1,2,3,4 triazino-1,2,4-[4,5-*a*]indole (**1**) est synthétisé soit par cyclisation du *N*-carbéthoxyhydrazide de l'acide indole carboxylique-2 (**2**) soit par réarrangement en milieu alcalin de l'(indolyl-2)-2 oxadiazolone-5 (**6**). Les réactions de méthylation du dérivé **1**, effectuées au moyen du sulfate diméthylque et du diazométhane, ont conduit à des mélanges de dérivés *O*-méthylés et *N*-méthylés qui sont séparés et dont la structure est établie. Ils sont utilisés comme modèles pour l'étude de la tautomérie du dilactame **1** qui présente en solution une forme lactame-lactime **1a**.

*J. Heterocyclic Chem.*, **16**, 1217 (1979).

La synthèse du dioxo-1,4 tétrahydro-1,2,3,4 triazino-[4,5-*a*]indole (**1**) est réalisable par deux méthodes mettant en oeuvre l'hydrazide de l'acide indole-carboxylique-2 (**2**) et son dérivé *N*-carbéthoxylé **4** (**1a**). Les essais préliminaires de cyclisation bimoléculaire directe de l'hydrazide **2** avec l'urée par chauffage à 170° n'ont abouti qu'à un résultat partiel, la réaction se limitant au niveau de l'hydrazide-amide indolique **3** intermédiaire. Par contre la cyclisation de l'hydrazide **2** devient possible après transformation préalable en *N*-carbéthoxyhydrazide **4** par action du chloroformiate d'éthyle (**1a**). Elle est réalisable par chauffage dans une solution de potasse dans l'éthanol. En dehors du dilactame **1** elle conduit à un dérivé secondaire, l'hydrazide hydrazone indolique (**5**) déjà observé au cours de la cyclisation du *N*-éthoxyméthylidène hydrazide du carboxy-2 indole et dont un mécanisme de formation analogue peut être proposé (**1b**).

Une seconde méthode de synthèse du dilactame **1** à partir de l'hydrazide **4** met en jeu une extension de la réaction de transposition des oxadiazolylindoles (**1a**) à des oxadiazolones. En effet, l'hydrazide **4** est cyclisable en indolylloxadiazolone **6** par chauffage avec l'oxychlorure de phosphore (**1a**). La réaction suivante de réarrangement de **6** en dilactame **1** est réalisable avec un rendement très satisfaisant en milieu alcalin dans une solution de *n*-propylate de sodium dans le 1-propanol. La transposition est applicable à la *N*-méthylindolyl oxadiazolone (**13**), résultat de la substitution électrophile de **6** au moyen du sulfate diméthylque (**1a**). En milieu alcalin le dérivé **13** est réarrangé en méthyl-3 triazinoindoledione (**11**).

Dans le but d'étudier la tautomérie du dilactame **1** nous avons été amenés à synthétiser au préalable par voie univoque les modèles *O*-méthylés et *N*-méthylés indispensables. Nous avons donc procédé à une étude exhaustive des réactions de méthylation au moyen du diazométhane et du sulfate diméthylque de deux dérivés, la

triazinoindoledione (**1**) et la méthyl-3 triazinoindoledione (**11**) obtenue par voie univoque.

La méthylation au moyen du diazométhane en solution dans l'éther du dérivé **11** conduit à un mélange de deux isomères diméthylés **9** et **12** dont la séparation est réalisable par chromatographie en phase gazeuse préparative et dont la structure est attribuée grâce à l'étude des spectres de rmn. Le spectre de la diméthyl-2,3 triazinoindoledione **12** présente une valeur identique des déplacements chimiques des protons méthyliques ( $\delta$  NCH<sub>3</sub> = 3,5 ppm) alors que celui de la méthoxy-1 méthyl-3 triazinoindolone-4 (**9**) présente deux valeurs distinctes ( $\delta$  NCH<sub>3</sub> = 3,6 ppm et  $\delta$  OCH<sub>3</sub> = 3,9 ppm).

Dans le cas du dilactame **1** les méthylations par le diazométhane ont été complétées par des substitutions au moyen du sulfate diméthylque. Dans les réactions avec le diazométhane celui-ci est ajouté en solution dans l'éther éthylique à des solutions du dilactame **1** dans le dioxane ou dans la pyridine. En solution dans le dioxane le dilactame **1** est attaqué par le diazométhane pour livrer quatre composés méthylés **9**, **10**, **11** et **12** dont les structures sont déterminées au moyen de synthèses univoques ou par étude des spectres ir et de rmn. La cristallisation du produit de la méthylation dans le dioxane donne un premier jet constitué de 50% de méthoxy-1 triazinoindolone-4 (**10**) dont la structure est assignée par méthylation en dérivé *O*- et *N*-méthylé **9**. Les eaux-mères livrent 50% d'un mélange à parties égales des dérivés **9**, **10**, **11** et **12** qui ont été séparés par chromatographie en phase gazeuse préparative et qui sont élués dans cet ordre.

Les structures des quatre dérivés sont attribuées après comparaison des spectres ir et de rmn avec ceux des composés obtenus par voie univoque. Notons que les mêmes dérivés sont isolés lorsque le dilactame **1** est engagé en solution dans la pyridine mais avec des rendements inférieurs.

La substitution électrophile du dilactame **1** qui est

Tableau 1

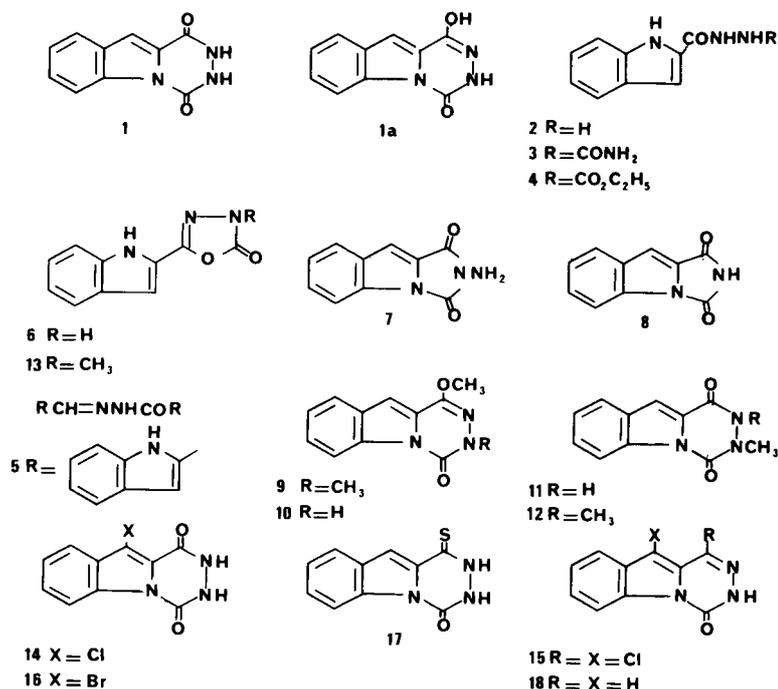


Tableau 2

Spectres infra rouges (fréquence des bandes CO) des triazinoindoles à structure lactamiques

N°	Structure	R	R1	R2	$\nu$ CO cm <sup>-1</sup>	N°	Structure	R	R1	R2	X	$\nu$ CO cm <sup>-1</sup>
19	I	H	H	H	1670	10	II	OCH <sub>3</sub>	H	H		1685
20	I	CH <sub>3</sub>	H	H	1650	23	II	H	CH <sub>3</sub>	H		1685
21	I	CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	H	1660	15	II	Cl	H	Cl		1740
22	I	H	CH <sub>3</sub>	H	1670	1	III	H	H		O	1660 et 1720
18	II	H	H	H	1695	12	III	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>		O	1660 et 1690
9	II	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	1680	17	III	H	H		S	1695

Les spectres ir sont relevés dans le nujol.

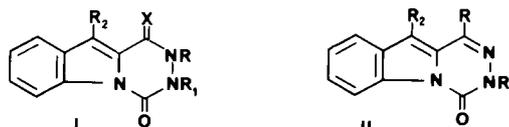
menée en solution dans la soude aqueuse conduit à un mélange de deux dérivés méthylés dont l'unicité a été contrôlée par chromatographie en phase gazeuse; il s'agit de la méthoxy-1 méthyl-3 triazinoindolone-4 (9) (10%) et de la méthyl-3 triazinoindolone-4 (11) (90%).

En vue d'aboutir à la triazinoindolone-4 (18) et au triazino-1,2,4-[4,5-a]indole après déshalogénéation catalytique nous avons tenté de mettre au point les réactions de chlorodéshydroxylation du dilactame 1 en utilisant le chlorure de thionyle, l'oxychlorure et le pentachlorure de phosphore. L'oxychlorure de phosphore engagé seul ne donne aucun résultat. L'action conjuguée de l'oxychlorure

et du pentachlorure de phosphore en présence de pyridine conduit à la dichloro-1,10 triazinoindolone-4 (15) dont la structure est déterminée par étude du spectre de rmn et par voie chimique. Le spectre de rmn révèle l'absence du couplage 5 J entre les protons H6 et H10 ce qui prouve la présence d'un chlore en 10, la position du second chlore étant établie par l'hydrogénation catalytique du dérivé 15 en triazinoindolone-4 (18). L'action du chlorure de thionyle sans solvant sur le dilactame 1 conduit à un dérivé mono chloré 14 dont la structure est établie par rmn (absence de couplage entre H6 et H10). Le même lieu de substitution est concerné au cours de la bromation

Tableau 3

Paramètres rmn relatifs aux protons des dérivés triazinoindoliques



N°	Structure	X	R	R1	R2	$\delta$ H10	$\delta$ H7,8	$\delta$ H9	$\delta$ H6	$\delta$ autres protons	Solvant
<b>1</b>	I	O	H	H	H	7,10	7,53	7,91	8,57	NH = 11,38	DMSO-d <sub>6</sub>
<b>1</b>	I	O	H	H	H	7,30	7,40	7,81	9,00	NH = 12,09	pyridine
<b>14</b>	I	O	H	H	Cl	7,60	7,60	7,60	8,50	NH = 11,6	DMSO-d <sub>6</sub>
<b>16</b>	I	O	H	H	Br	7,60	7,60	7,60	8,50		DMSO-d <sub>6</sub>
<b>11</b>	I	O	H	CH <sub>3</sub>	H	7,10	7,50	7,80	8,40	CH <sub>3</sub> = 3,60	DMSO-d <sub>6</sub>
<b>12</b>	I	O	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	7,30	7,40	7,80	8,40	CH <sub>3</sub> = 3,60	DMSO-d <sub>6</sub>
<b>17</b>	I	S	H	H	H	7,50	7,50	7,90	8,50	NH = 4,90	DMSO-d <sub>6</sub>
<b>15</b>	II		Cl	H	H	7,60	7,60	7,60	8,40	NH = 12,50	DMSO-d <sub>6</sub>
<b>10</b>	II		OCH <sub>3</sub>	H	H	7,0	7,40	7,80	8,50	CH <sub>3</sub> = 3,90	DMSO-d <sub>6</sub>
<b>9</b>	II		OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	7,0	7,40	7,80	8,50	NH = 11,50 NCH <sub>3</sub> = 3,60 OCH <sub>3</sub> = 3,90	DMSO-d <sub>6</sub>
<b>18</b>	II		H	H	H	7,20	7,60	7,90	8,60	NH = 12,20 H1 = 8,40	DMSO-d <sub>6</sub>

Les déplacements chimiques ( $\delta$ ) sont exprimés en ppm par rapport au TMS utilisé comme référence interne.

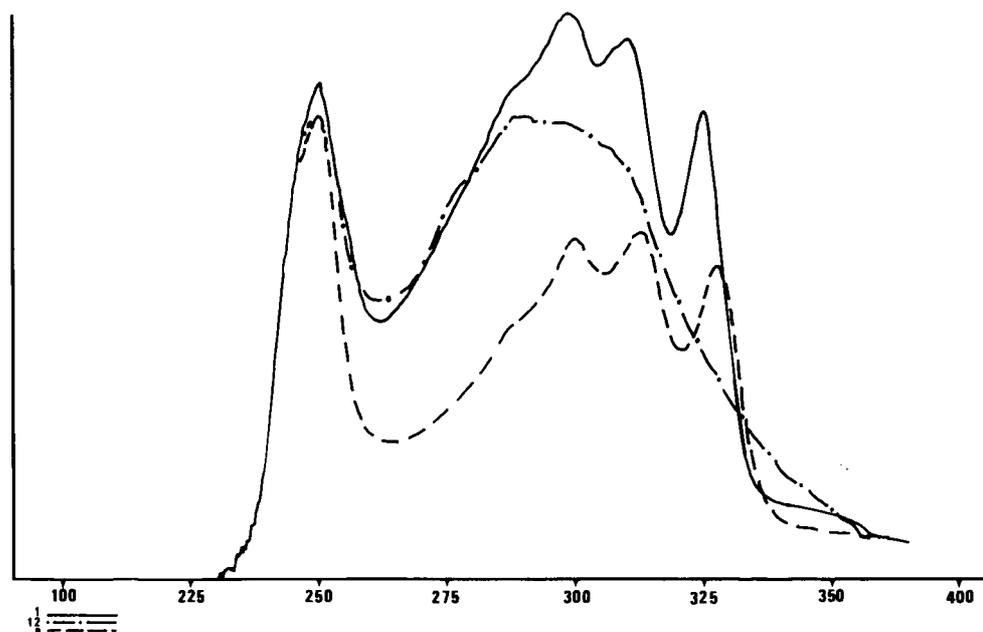


Figure 1. Spectre uv (dioxane) du dioxo-1,4 tétrahydro-1,2,3,4 triazinoindole **1**, du méthoxy-1 méthyl-3 oxo-4 triazinoindole **9** et du diméthyl-2,3 dioxo-1,4 tétrahydro-1,2,3,4 triazinoindole **12**.

du dérivé **1** avec le brome dans le chloroforme qui conduit à la bromo-10 triazinoindole (16). Une réaction de contraction de cycle inattendue est observée lorsque l'action du chlorure de thionyle sur le dilactame **1** est opérée en solution dans la pyridine à la température ambiante avec deux équivalents de réactif. Le dérivé obtenu est l'amino-2 dioxo-1,3 imidazolidino[1,5-*a*]indole (**7**) dont la structure est établie par acétylation en dérivé

*N*-acétylé et par désamination au moyen de l'acide nitreux en imide **8**. Les spectres ir et de rmn sont en faveur de cette structure. On observe en ir deux bandes carbonyles intenses et de fréquence élevée (1730 et 1790 cm<sup>-1</sup>) corroborant la présence d'un cycle pentagonal tendu dans le dérivé **7**. Le spectre de rmn révèle la présence d'un signal à 5,0 ppm correspondant au groupement NH<sub>2</sub> et disparaissant par deutériation.

La thionation du dilactame **1**, qui est restée régio-sélective malgré de multiples essais conduit à l'oxo-4 thio-1 tétrahydro-1,2,3,4 triazinoindole (**17**) dont la structure est établie par désulfuration avec le nickel de Raney qui donne la triazinoindolone-4 (**18**).

Le dilactame **1** présente plusieurs formes tautomères telles que **1a** par exemple. L'enregistrement du spectre infrarouge du dérivé à l'état solide (nujol) révèle deux bandes carbonyles intenses (à 1720 et à 1660  $\text{cm}^{-1}$ ) ainsi qu'une bande NH à 3210  $\text{cm}^{-1}$ . Les dérivés à structure monolactamique étudiés en comparaison ne présentent qu'une bande carbonyle située vers 1650-1670  $\text{cm}^{-1}$  lorsque le groupement lactamique est en -1,2 (dérivés **19**, **20**, **21** et **22** par exemple) (**1b**, **1c**) et vers 1680-1740  $\text{cm}^{-1}$  quand ce groupement est en -3,4 (dérivés **9**, **10**, **15**, **18**, **23** par exemple) (Tableau 2). Par contre, la diméthyl-2,3 triazinoindoledione (**12**) à structure univoque présente aussi deux bandes CO (à 1660 et 1690  $\text{cm}^{-1}$ ). Dans ces conditions la prépondérance de la structure bis-lactamique **1** peut être admise à l'état solide. Il faut noter que par cristallisation dans la pyridine le dilactame **1** donne une forme ayant la même composition centésimale mais dont le spectre ir à l'état solide est très différent. Ainsi il ne présente qu'une seule bande CO (à 1695  $\text{cm}^{-1}$ ) et deux bandes NH (à 3130 et 3205  $\text{cm}^{-1}$ ). La transformation inverse est réalisable par chauffage dans le dioxane au reflux pendant 3 heures ou par sublimation à 260° sous 0,05 mm. L'hypothèse d'une isomérisation ayant été exclue après comparaison avec le *N*-aminoimide **7**, celle d'une tautomérie avec prépondérance d'une forme lactame-lactime telle que **1a** a été envisagée, compte tenu de la présence d'une seule bande carbonyle. Cependant, en l'absence d'autres arguments en faveur de la tautomérie et dans l'attente d'une étude cristallographique aux rayons X qui est envisagée nous admettons qu'il s'agit d'un phénomène de polymorphisme.

Par contre, l'étude des spectres uv et ir du dilactame **1** et de sa forme polymorphe permet de conclure à l'existence prépondérante en solution du tautomère **1a**. Les spectres ir enregistrés en solution dans le dioxane montrent la présence d'une seule bande CO à 1705  $\text{cm}^{-1}$ . Les spectres uv qui ont été relevés en solution dans divers solvants (éthanol, dioxane, pyridine) et qui sont superposables ont été étudiés en comparaison avec ceux de deux modèles figés par méthylation des tautomères **1** et **1a**, la méthoxy-1 méthyl-3 triazinoindolone (**9**) et la diméthyl-2,3 triazinoindoledione (**12**) (figure 1). La complète analogie entre les spectres des dérivés **9** et **1** permet de conclure à l'existence prépondérante en solution du tautomère lactame-lactime **1a**.

#### PARTIE EXPERIMENTALE

Les points de fusion sont pris au bloc Maquenne et au banc

Kofler. Les spectres ir sont faits dans le nujol sur Perkin-Elmer 257 et 157 G. Les spectres de rnm ont été mesurés à 60 MHz sur des appareils Varian A 60 et EM 360. Les déplacements chimiques ( $\delta$ ) sont exprimés en ppm par rapport au tétraméthylsilane utilisé comme référence interne. Les constantes de couplage sont exprimées en hertz. Le solvant utilisé est le DMSO- $d_6$ . Les spectres uv sont faits sur Unicam SP 800 A. Les chromatographies en phase gazeuse sont effectuées sur un chromatographe Varian M 1400 équipé d'une colonne avec SE 30 à 20% sur chromosorb W.

Dioxo-1,4 tétrahydro-1,2,3,4 triazino-1,2,4-[4,5-*a*]indole (**1**).

Méthode A.

Une solution de 6,5 g d'hydroxyde de potassium et de 7,4 g de *N*-carbéthoxy hydrazide de l'acide indole carboxylique-2 (**4**) dans 400  $\text{cm}^3$  d'éthanol absolu, est chauffée au reflux pendant 4 heures 30. Le précipité est essoré et repris dans 100  $\text{cm}^3$  d'eau. La solution est acidifiée par une solution aqueuse d'acide chlorhydrique à 5% jusqu'à pH = 4. Le précipité est essoré, séché et recristallisé dans le dioxane, F > 360°, sublimable à 320° sous 0,05 mm, p = 4,4 g; rendement: 73%; ir (nujol):  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$  3210 (NH), 1720 et 1660 (C=O), 3120, 1590, 1560, 1350, 1280, 1230, 1170, 1145, 940, 855, 840, 825, 800 et 730; ir (dioxane):  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$  1705 (C=O), uv (dioxane): max nm 250 ( $\epsilon$ , 10.285), 299 ( $\epsilon$ , 11.825), 311 ( $\epsilon$ , 11.350), 325,5 ( $\epsilon$ , 9.930).

Anal. Calculé pour  $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{N}_3\text{O}_2$ : C, 59,70; H, 3,51; N, 20,89. Trouvé: C, 59,69; H, 3,49; N, 21,13.

Un composé secondaire est isolé après évaporation des eaux mères, il s'agit du dérivé **5** dont la formation a déjà été observée lors de la synthèse du dihydro-1,2 oxo-1 triazino[4,5-*a*]indole (**1b**) p = 0,45 g; F = 264°; ir:  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$  3300 (NH), 1650 (CO).

Une solution de dilactame **1** dans la pyridine est chauffée au reflux 15 minutes. On évapore le solvant et le résidu est recristallisé dans la pyridine, F > 360° (sublimation à partir de 320° sans fusion); ir (nujol):  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$  3205 (NH), 1695 (C=O), 3130, 3055, 1510, 1380, 1285, 1230, 1170, 1150, 935, 830, 805 et 735; ir (dioxane):  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$  1705 (C=O).

Anal. Trouvé: C, 59,58; H, 3,69; N, 20,76.

Méthode B.

A une solution de 0,85 g de propylate de sodium dans 50  $\text{cm}^3$  de propanol, on ajoute 0,9 g de [(dihydro-4,5 oxo-5 oxadiazolyl-1,3,4)-2] 2-indole **6** et on chauffe au reflux 20 heures. Le précipité formé est essoré et dissout dans l'eau. On acidifie avec une solution d'acide chlorhydrique à 5% essoré et sèche, p = 0,25 g; rendement: 28%. Le spectre ir est identique à celui du composé obtenu par la méthode A.

*N*-Carboxamido *N'*-indolyl-2 carbonyl hydrazine (**3**).

On chauffe 2 heures à 170°, 4 g d'hydrazide du carboxy-2 indole **2** avec 2,76 g d'urée. Après refroidissement le mélange est repris dans une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium à 15%, filtré à chaud sur noir animal, acidifié avec une solution d'acide chlorhydrique à 5% dans l'eau, essoré, séché et recristallisé dans un mélange d'éthanol (1) et de chloroforme (1), F: 275°; p = 3,6 g; rendement: 72%; ir  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$ : 3460, 3270 (NH), 1700 (CO).

Anal. Calculé pour  $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{O}_2\text{N}_4$ : C, 55,04; H, 4,62; N, 25,68. Trouvé: C, 55,29; H, 4,82; N, 25,44.

Amino-2 dioxo-1,3 imidazolidino[1,5-*a*]indole (**7**).

Une solution de 2 g de triazino indoledione (**1**) et de 2,38 g de chlorure de thionyle dans 150  $\text{cm}^3$  de pyridine est laissée à température ambiante pendant 1 heure. La pyridine est évaporée sous pression réduite et le résidu est repris dans 100  $\text{cm}^3$  d'eau, essoré et recristallisé dans l'éthanol, F: 237°, p = 1,8 g, rende-

ment: 90%;  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$ : 3340, 3180 (NH), 1790 et 1730 (CO); rnm (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  ppm 7,7 (H 5,8), 7,3 (H 6,7,9), 5,0 (NH<sub>2</sub>).

*Anal.* Calculé pour C<sub>10</sub>H<sub>7</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>: C, 59,70; H, 3,51; N, 20,89. Trouvé: C, 59,82; H, 3,54; N, 20,80.

Dérivé *N*-acétylé.

Ce composé avait  $F = 204^\circ$  (sublimation à  $200^\circ$  sous 0,05 mm)  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$ : 3280 (NH), 1800, 1765 et 1675 (CO); rnm (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7,6 (H 5,9), 3,2 (NH), 2,1 (CH<sub>3</sub>).

Dioxo-1,3 imidazolidino[1,5-*a*]indole (**8**).

A une solution contenant 4 g de nitrite de sodium dans 100 cm<sup>3</sup> d'eau, on ajoute 1 g d' amino-2 dioxo-1,3 imidazolidino-[1,5-*a*]indole **7** et on laisse en contact 2 heures. On essore l'insoluble, sèche et sublime à  $200^\circ$  sous 0,05 mm,  $F = 270^\circ$ ,  $p = 0,74$  g, rendement: 80%;  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$ : 3200 (NH), 1785 et 1710 (CO); rnm (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  ppm 7,8 (H 5,8), 7,4 (H 6,7,9), 11,6 (NH).

*Anal.* Calculé pour C<sub>10</sub>H<sub>6</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: C, 64,51; H, 3,25; N, 15,05. Trouvé: C, 64,64; H, 3,05; N, 15,05.

Dihydro-3,4 méthyl-3 méthoxy-1 oxo-4 triazino-1,2,4-[4,5-*a*]indole (**9**).

Une solution de 0,85 g d'éthylate de sodium et de 0,4 g de dihydro-3,4 méthoxy-1 oxo-4 triazino indole **10** dans 80 cm<sup>3</sup> d'éthanol absolu est chauffée au reflux 1 heure. On ajoute ensuite 0,46 g de sulfate diméthylque et on poursuit le reflux 3 heures. Le solvant est évaporé sous pression réduite et le résidu est repris dans l'eau, essoré et séché,  $F = 162^\circ$ , (Ether éthylique),  $p = 0,4$  g; rendement: 96%;  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$ : 1680 (C=O); uv (dioxane) max nm: 250 ( $\epsilon$ , 18.910), 300 ( $\epsilon$ , 13.870), 313 ( $\epsilon$ , 14.210), 328,5 ( $\epsilon$ , 12.835).

*Anal.* Calculé pour C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>: C, 62,87; H, 4,84; N, 18,33. Trouvé: C, 63,10; H, 4,78; N, 18,14.

Méthylation du dioxo-1,4 tétrahydro-1,2,3,4 triazino-1,2,4-[4,5-*a*]indole (**1**).

a) Par le sulfate diméthylque.

Dans une solution contenant 10 cm<sup>3</sup> de potasse à 40% et 50 cm<sup>3</sup> d'eau, on dissout à froid 1,5 g de dione (**1**). On ajoute 3 cm<sup>3</sup> de sulfate diméthylque et laisse agiter 30 minutes. On essore et sèche le précipité.  $F = 162^\circ$ ,  $p = 0,06$  g, rendement 3,5%. Il s'agit du dérivé **9**.

Le filtrat est acidifié à pH 4 par une solution d'acide chlorhydrique à 5%. On obtient 1,1 g de méthyl-3 triazino indole dione (**11**) qui précipite,  $F = 312^\circ$ , rendement 68%. Le spectre ir est identique à celui du composé obtenu par synthèse univoque par réarrangement du [(dihydro-4,5 méthyl-4 oxo-5 oxadiazolyl-1,3,4)-2]-2 indole (**13**) (**1a**).

b) Par le diazométhane.

On dissout à chaud dans 100 cm<sup>3</sup> de dioxane 1,0 g de dione (**1**). La solution est refroidie et on ajoute goutte à goutte 1,5 g de diazométhane en solution dans 150 cm<sup>3</sup> d'éther en maintenant la température vers  $7^\circ$ . On laisse le mélange 1 heure 30 minutes à température ambiante, puis on évapore les solvants sous pression réduite. Le résidu est dissout à chaud dans un minimum de dioxane. Après refroidissement les cristaux de dérivé **10** qui se séparent sont essorés,  $F = 226^\circ$ ;  $p = 0,5$  g, rendement: 46%;  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$ : 3210 (NH), 1685 (C=O).

*Anal.* Calculé pour C<sub>11</sub>H<sub>9</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>: C, 66,32; H, 4,55; N, 21,10. Trouvé: C, 66,09; H, 4,39; N, 21,19.

Les eaux-mères sont traitées par chromatographie en phase gazeuse préparative sur un appareil Varian 1400 équipé d'une colonne avec 20% de SE 30 sur chromosorb W. On isole ainsi 3

composés qui sont respectivement par ordre d'éluion.

a) Le dihydro-3,4 méthoxy-1 méthyl-3 oxo-4 triazino indole (**9**). Spectre ir identique à celui du composé obtenu par méthylation avec le sulfate diméthylque du dérivé **10**.

b) Le dihydro-3,4 méthoxy-1 oxo-4 triazino indole (**10**).

c) Le diméthyl-2,3 dioxo-1,4 tétrahydro-1,2,3,4 triazino indole (**12**). Ce composé avait  $F = 162^\circ$ ;  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$ : 1690 et 1660 (CO); uv (dioxane) max nm: 250 ( $\epsilon$ , 15.530), 288 ( $\epsilon$ , 15.160), 290 ( $\epsilon$ , 14.880).

*Anal.* Calculé pour C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>: C, 62,87; H, 4,84; N, 18,33. Trouvé: C, 63,05; H, 4,70; N, 18,30.

Les mêmes résultats sont obtenus lorsque l'on utilise la pyridine comme solvant au cours de la méthylation avec le diazométhane.

Méthylation par le diazométhane du dioxo-1,4 tétrahydro-1,2,3,4 méthyl-3 triazino-1,2,4-[4,5-*a*]indole (**11**).

A une solution de 0,1 g de dérivé **11**, dans 100 cm<sup>3</sup> d'éther éthylique et 15 cm<sup>3</sup> de méthanol, on ajoute à  $5^\circ$ , 5 équivalents de diazométhane en solution dans l'éther et laisse 1 heure 15 à cette température. Le solvant est évaporé et le résidu est dissout dans le minimum de méthanol pour être chromatographié sur un appareil Varian 1400 équipé d'une colonne avec SE 30 à 20% sur chromosorb W. On isole ainsi deux composés:  $1^\circ$  Le dihydro-3,4 méthoxy-1 méthyl-3 oxo-4 triazino indole (**9**) (60%). Spectre ir identique à celui du composé résultant de la méthylation du dérivé (**10**) par le sulfate diméthylque.  $2^\circ$  Le diméthyl-2,3 dioxo-1,4 tétrahydro-1,2,3,4 triazino indole (**12**) (40%). Spectre ir identique à celui du composé isolé par chromatographie après la méthylation par le diazométhane de la dione **1**.

Dioxo-1,4 méthyl-3 tétrahydro-1,2,3,4 triazino-1,2,4-[4,5-*a*]indole (**11**).

Une solution de 1,25 g de propylate de sodium et de 1,3 g de [(dihydro-4,5 méthyl-4 oxo-5 oxadiazolyl-1,3,4)-2]indole (**13**) dans 120 cm<sup>3</sup> de propanol est chauffée au reflux 24 heures. Le précipité est essoré, dissout dans l'eau et reprécipité à pH 4 par une solution aqueuse d'acide chlorhydrique à 5%. Le filtrat alcoolique est évaporé sous pression réduite, le résidu est dissout dans l'eau et également précipité par une solution aqueuse d'acide chlorhydrique à 10%. Les deux jets sont recristallisés dans l'éthanol,  $F = 312^\circ$ ,  $p = 1,15$  g, rendement 89%;  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$ : 1685, 1660 (C=O).

*Anal.* Calculé pour C<sub>11</sub>H<sub>9</sub>O<sub>2</sub>N<sub>3</sub>: C, 61,39; H, 4,22; N, 19,53. Trouvé: C, 61,31; H, 4,24; N, 19,57.

Chloro-10 dioxo-1,4 tétrahydro-1,2,3,4 triazino-1,2,4-[4,5-*a*]indole (**14**).

On porte au reflux 0,5 g de dione **1** dans 20 cm<sup>3</sup> de chlorure de thionyle pendant 1 heure. L'insoluble est essoré et recristallisé dans le méthanol,  $F > 330^\circ$ , sublimable à  $275^\circ$  sous 0,05 mm,  $p = 0,2$  g, rendement: 38%;  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$ : 3200 (NH), 1690 (CO).

*Anal.* Calculé pour C<sub>10</sub>H<sub>6</sub>O<sub>2</sub>N<sub>3</sub>Cl: C, 51,00; H, 2,56; N, 17,83; Cl, 15,04. Trouvé: C, 50,80; H, 2,46; N, 18,02; Cl, 14,85.

Bromo-10 dioxo-1,4 tétrahydro-1,2,3,4 triazino-1,2,4-[4,5-*a*]indole (**16**).

Une suspension de 2 g de dione **1** dans une solution de 1,58 g de brome dans 100 cm<sup>3</sup> de chloroforme, est porte au reflux pendant 1 heure 30. L'insoluble est essoré, lavé à l'eau et sublimé à  $270^\circ$  sous 0,05 mm,  $F > 400^\circ$ ,  $p = 2$  g, rendement: 72%;  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$ : 3220 (NH), 1695 (CO).

*Anal.* Calculé pour C<sub>10</sub>H<sub>6</sub>N<sub>3</sub>Br: C, 42,88; H, 2,16; N, 15,00; Br, 28,23. Trouvé: C, 42,74; H, 2,08; N, 15,08; Br,

28,40.

Dichloro-1,10 dihydro-3,4 oxo-4 triazino-1,2,4-[4,5-*a*]indole (**15**).

Un mélange de 1 g de dione **1** et de 1,5 g de pentachlorure de phosphore et de 0,5 cm<sup>3</sup> de pyridine dans 10 cm<sup>3</sup> d'oxychlorure de phosphore, est porté au reflux 6 heures. On évapore sous pression réduite et le résidu est hydrolysé avec 100 g de glace. Le précipité est essoré, lavé à l'eau et séché,  $F > 290^\circ$ , (acétonitrile),  $p = 1$  g;  $\text{ir } \nu \text{ cm}^{-1}$ : 3200 (NH), 1740 (CO); rendement 79%.

*Anal.* Calculé pour C<sub>10</sub>H<sub>5</sub>N<sub>3</sub>OCl<sub>2</sub>: C, 47,27; H, 1,98; N, 16,53; Cl, 27,90. Trouvé: C, 47,48; H, 2,13; N, 16,63; Cl, 27,74.

Oxo-4 thioxo-1 tétrahydro-1,2,3,4 triazino-1,2,4-[4,5-*a*]indole (**17**).

On porte au reflux 4 heures, un mélange de 4,0 g de dione **1** et de 4,4 g de décasulfure de phosphore dans 80 cm<sup>3</sup> de pyridine. Après refroidissement la solution pyridinique est filtrée et le filtrat est évaporé sous pression réduite. Le résidu est repris dans 50 cm<sup>3</sup> d'eau. Le précipité est essoré et dissout dans une solution de soude à 4%. On filtre et acidifie par une solution d'acide chlorhydrique à 2%. Le précipité est essoré et recristallisé dans le dioxane,  $F = 267^\circ$ ,  $p = 3,0$  g, rendement: 69%;  $\text{ir } \nu \text{ cm}^{-1}$ : 3190 (NH) 1695 (CO).

*Anal.* Calculé pour C<sub>10</sub>H<sub>7</sub>N<sub>3</sub>OS: C, 55,30; H, 3,25; N, 19,35; S, 14,73. Trouvé: C, 55,30; H, 3,36; N, 19,53; S, 14,86.

Dihydro-3,4 oxo-4 triazino-1,2,4-[4,5-*a*]indole (**18**).

A une solution de 1,0 g d'oxo-4 thioxo-1 tétrahydro-1,2,3,4 triazino indole (**17**) dans 100 cm<sup>3</sup> d'éthanol, on ajoute 2,0 g de

nickel de Raney. Le mélange est porté au reflux pendant 1 heure. La solution est filtrée et le filtrat évaporé sous pression réduite.  $F = 219^\circ$  (éther éthylique),  $\text{ir } \nu \text{ cm}^{-1}$ : 3200 (NH), 1695 (CO).

*Anal.* Calculé pour C<sub>10</sub>H<sub>7</sub>N<sub>3</sub>O: C, 64,86; H, 3,81; N, 22,69. Trouvé: C, 65,13; H, 4,09; N, 22,40.

## BIBLIOGRAPHIE ET NOTES

(1a) M. Robba, D. Maume et J. C. Lancelot, *Bull. Soc. Chim. France*, 333 (1977); (b) M. Robba, D. Maume et J. C. Lancelot, *J. Heterocyclic Chem.*, 14, 1365 (1977); (c) M. Robba, D. Maume et J. C. Lancelot, *ibid.*, 15, 1209 (1978); (d) M. Robba, D. Maume et J. C. Lancelot, *ibid.*, 16 (1979) à paraître.

English Summary.

1,4-Dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-1,2,4-triazino[4,5-*a*]indole (**1**) was synthesized either by cyclising the *N*-carbethoxyhydrazide of indole-2 carboxylic acid (**4**) or by alkaline rearrangement of 2-(2-indolyl)-5-oxadiazolone (**6**). The methylation reactions of the dilactam **1** were achieved with dimethyl sulfate or diazomethane and afforded mixtures of *O*-methylated and *N*-methylated derivatives which were isolated and the structure of which were assigned. The tautomerism of dilactam **1** was studied using *O*- and *N*-methylated derivatives. The lactim-lactam structure **1a** preponderated in solution.