

Max Robba, Jean-Charles Lancelot et Daniel Maume

Laboratoire de Chimie Thérapeutique, U.E.R. des Sciences Pharmaceutiques,
1, rue Vaubénard, 14032 Caen Cedex, France

Alain Rabaron

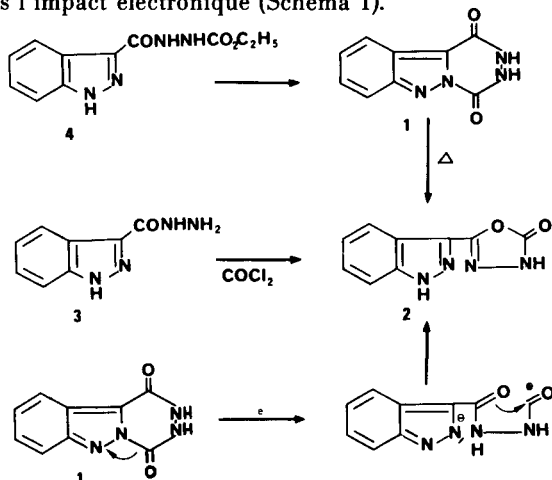
Laboratoire de Biophysique, U.E.R. des Sciences Pharmaceutiques,
1, rue Vaubénard, 14032 Caen Cedex, France

Reçu le 24 juin 1982

La synthèse de la 3*H*-(indazolyl-3')-5 oxadiazol-1,3,4 one-2 (**2**) est effectuée par cyclisation de l'hydrazide de l'acide indazole-3 carboxylique (**3**) avec l'oxychlorure de carbone. La détermination de la structure est réalisée grâce à une étude comparative par rmn du ¹³C et par spectrométrie de masse avec la 2*H*,3*H*-triazino-1,2,4-[4,5-*b*]indazoledione-1,4 (**1**). Un réarrangement en **2** précède la fragmentation de **1** sous l'impact électronique.

J. Heterocyclic Chem., **20**, 427 (1983).

La synthèse de la 3*H*-(indazolyl-3')-5 oxadiazol-1,3,4 one-2 (**2**) est réalisable par cyclisation de l'hydrazide de l'acide indazole-3 carboxylique (**3**) avec l'oxychlorure de carbone. En raison de son caractère non univoque, cette réaction est susceptible de fournir non seulement l'oxadiazolone **2** mais également la 2*H*,3*H*-triazino-1,2,4-[4,5-*b*]indazoledione-1,4 (**1**). L'obtention de cette dernière, qui a fait l'objet d'une publication antérieure (1,2) est réalisable, quant à elle, par cyclisation en milieu alcalin du *N*-carbéthoxyhydrazide de l'acide indazole-3 carboxylique (**4**). Il faut souligner par ailleurs qu'on observe un réarrangement thermique de la dione **1** en oxadiazolone **2** qui est facilement réalisable par chauffage de **1** à 190°. Dans ces conditions, les arguments apportés en faveur de la structure de **2** par les spectrométries ir ou de rmn ¹H ne semblent pas suffisants, une étude comparative par rmn du ¹³C et par spectrométrie de masse de la dione **1** et de l'oxadiazolone **2** a été effectuée. Elle a permis de mettre en évidence l'intervention d'une isomérisation de **1** en **2** sous l'impact électronique (Schéma 1).

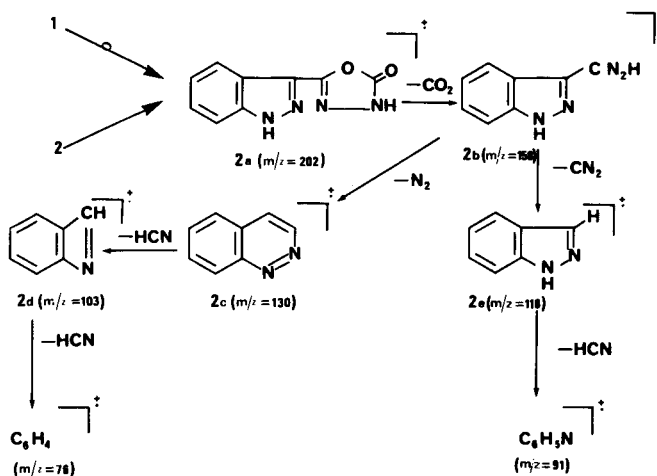


SCHEMA 1

Spectres de rmn ¹³C.

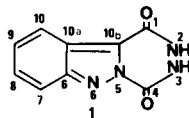
Les spectres de rmn ¹³C des dérivés **1** et **2** ont été enregistrés dans diverses conditions fournissant les paramètres suivants: déplacements chimiques en ppm par rapport au TMS comme référence interne, constantes de couplage ¹³C-H en Hz déterminées sur des spectres convolués et temps de relaxation T1 en secondes. L'ensemble des paramètres observés (Tableau 1 et 2) confirme les informations fournies par les spectres infrarouges et de rmn du ¹H (**1**) sur la base des structures respectives **1** et **2**.

Les comparaisons des déplacements chimiques et des constantes de couplage des carbonés **1** et de **2** sont en bon accord avec les structures envisagées. Ainsi, les C1 et C4 de **1** montrent des couplages 3J et 2J avec les protons NH tandis que leurs homologues C5 et C2 respectivement de l'oxadiazolone **2** ne présentent aucun couplage. De même, le C4 de la dione **1** apparaît à 162,1 ppm en raison du double effet α des azotes 3 et 5 alors que le C2 homologue est blindé à 154,3 ppm dans l'oxadiazolone **2**. L'attribution



SCHEMA 2

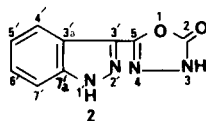
Tableau 1

Paramètres ^{13}C du dioxo-1,4 tétrahydro-1,2,3,4-triazino[4,5-*b*]indazole (**1**)

Position	$\delta^{13}\text{C}$ (a)	Constantes de couplage JCH (Hz) (b)				T_1
		1J	2J	3J	4J	
1	156,5	—	—	6,7	3,4	7 ± 1
4	162,1	—	—	7,1	—	12 ± 4
6a	141,0	—	—	8,2 et 7,5	—	$7,7 \pm 0,7$
7	110,9	164,7	—	7,8	—	$0,18 \pm 0,04$
8	126,7	161,0	1,7 et 0,3	8,1	—	$0,19 \pm 0,03$
9	122,4	162,3	1,9 et 0,3	7,1	—	$0,26 \pm 0,04$
10	121,3	167,3	—	6,7	—	$0,18 \pm 0,02$
10a	121,9	—	—	7,5	—	20 ± 7
10b	136,8	—	—	—	—	(c)

(a) Mesurés en ppm dans le DMSO- d_6 par rapport au TMS pris comme référence interne ($\pm 0,1$ ppm). (b) Mesurées sur spectres convolués ($\pm 0,4$ Hz). (c) Les valeurs obtenues présentent des marges d'erreurs trop importantes.

Tableau 2

Paramètres ^{13}C de l'(indazolyl-3)-oxadiazolone-2 (**2**)

Position	$\delta^{13}\text{C}$ (a)	Constantes de couplage (Hz) (b)			T_1
		1J	2J	3J	
2	154,3	—	—	—	$9,6 \pm 0,9$
5	150,8	—	—	—	$18,8 \pm 3,9$
3'	130,1	—	—	1,4	$15,1 \pm 2,7$
3'a	120,1	—	1,2	8,2 et 5,9	(c)
4'	120,4	166,4	—	7,4	$0,15 \pm 0,04$
5'	122,6	162,2	1,7	7,0	$0,22 \pm 0,07$
6'	127,3	161,2	1,5	7,5	$0,21 \pm 0,05$
7'	111,1	166,0	—	7,4	$0,16 \pm 0,04$
7'a	140,9	—	—	7,7 et 6,4	$5,6 \pm 0,8$

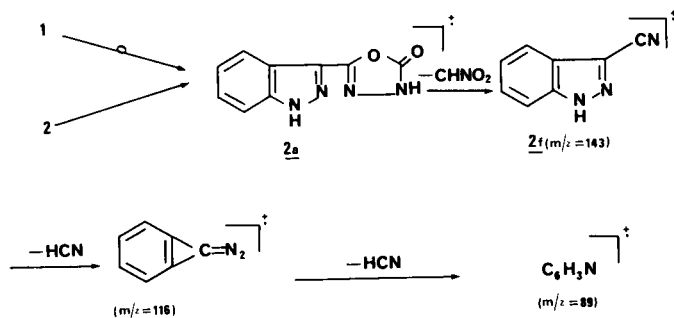
(a) Mesurés en ppm dans le DMSO- d_6 par rapport au TMS pris comme référence interne ($\pm 0,1$ ppm). (b) Mesurées sur spectres convolués ($\pm 0,4$ Hz). (c) Valeurs non mesurées en raison de la proximité des signaux à 120,1 et 120,4 ppm.

des signaux à 150,8 et 154,3 aux carbones C5 et C2 de l'oxadiazolone **2** est réalisée sur la base de leurs T_1 respectifs: 18,8 s. pour le C5 qui ne possède pas de protons à moins de 3 liaisons assurant sa relaxation dipolaire et 9,6 s. pour le C2 qui est relaxé par le proton 3 à deux liaisons de distance. Le même raisonnement est appliqué pour l'attribution des signaux à 156,5 ppm et 162,1 ppm des carbones C1 et C4 de la dione **1**. Le signal à 156,5 ppm a pour temps de relaxation $T_1 = 7$ s. nettement inférieur au $T_1 = 12$ s. du signal à 162,1 ppm. Ce dernier est ainsi attribué au C4 qui, à la différence du C1 ne possède pas la possibilité de relaxation dipolaire par le H10.

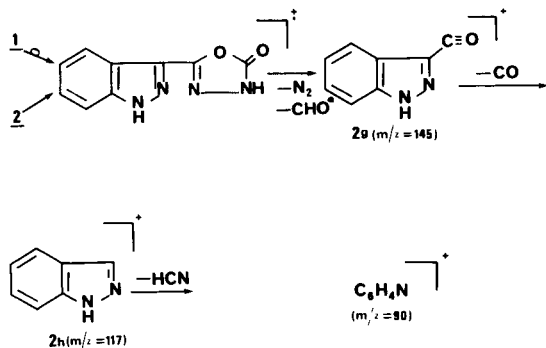
Spectres de Masse.

Le spectre de masse de l'oxadiazolone (**2**) déterminé à 70 eV et 145° est caractérisé par un ion moléculaire prépondérant qui se fragmente essentiellement suivant trois voies compétitives. La première (schéma 2) débute par la perte caractéristique d'anhydride carbonique habituellement observée dans les oxadiazolones (**3**) et accompagnée d'un pic métastable "flattopped". L'ion **2b** généré se dégrade ensuite soit par des pertes successives d'une molécule d'azote et de deux molécules d'acide cyanhydrique conduisant à l'ion C_6H_4^+ caractéristique du noyau aromatique, soit par la perte de CN_2 conduisant à l'ion indazol-

ique **2e** qui élimine ensuite l'acide cyanhydrique pour donner l'ion $C_6H_5^+$.



SCHEMA 3



SCHEMA 4

La deuxième voie de fragmentation (schéma 3) est caractérisée par la formation de l'ion cyano-3 indazolique **2f** consécutive à la perte du fragment $CHNO_2$. L'élimination subséquente de deux molécules d'acide cyanhydrique aboutit à l'ion $C_6H_3N^+$. La troisième voie est marquée par l'élimination simultanée d'azote et du radical $CHO\cdot$ conduisant à l'ion carbonylé **2g** qui perd ensuite une molécule d'oxyde de carbone, l'ion indazolique **2h** résultant éliminant une molécule d'acide cyanhydrique (schéma 4).

Enregistré également à 70 eV, le spectre de masse de la dione (**1**) se révèle identique à celui de l'oxadiazolone (**2**) ce qui implique un réarrangement de **1** en **2** sous impact électronique. Ceci peut être affirmé après que l'on ait écarté l'hypothèse d'un réarrangement thermique intervenant avant la fragmentation de **1** et dont on a vu qu'il est réalisable à partir de 190°. Lorsque la dione (**1**) est chauffée à 120° sous 0,1 Torr, elle ne subit aucune modification (spectres ir et de rmn identiques). Par contre, l'enregistrement du spectre de masse de **1** sous 70 eV à 120° montre un réarrangement qui ne peut donc être imputable qu'à l'impact électronique. En effet, l'assignation précise des fragments étant réalisée sous haute résolution, la présence de l'ion **2b** ($m/z = 158$) dans le spectre de la dione **1** signe indubitablement le réarrangement puisqu'il

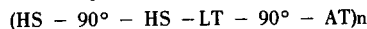
est généré par la perte d'une molécule d'anhydride carbonique qui n'est possible qu'à partir de l'oxadiazolone (**2**) (schéma 2). De même, la formation de l'ion **2f** ($m/z = 143$) (voie 2, schéma 3) n'est possible qu'après un réarrangement.

Conclusion.

La comparaison des spectres de masse de la 2H,3H-tétrahydro-1,2,3,4-triazino-1,2,4-[4,5-b]indazole-1,4 (**1**) et de la 3H-(indazolyl-3')-5 oxadiazol-1,3,4-one-2 (**2**) ainsi que l'analyse des voies de dégradation de leurs ions moléculaires permet d'établir que la fragmentation sous l'impact électronique de la dione **1** est précédée de son réarrangement en oxadiazolone **2**.

PARTIE EXPERIMENTALE

Les spectres de rmn du ^{13}C sont obtenus sur solutions dégazées environ *N* dans le DMSO et enregistrés sur appareil CFT 20. Les déplacements chimiques sont mesurés à $\pm 0,1$ ppm par rapport au TMS comme référence interne. Les constantes de couplage J_{C-H} sont mesurées à 0,4 Hz sur les spectres couplés avec conservation de l'effet Overhauser et traitement du spectre obtenu par convolution-différence pour augmenter la résolution digitale. Les T_1 des carbones protonés sont mesurés par la méthode IRFT avec un délai supérieur à 5T₁. Les T_1 des carbones tétra-substitués sont mesurés par la méthode PSFT selon la séquence:



avec HS impulsion de gradient de champ destinée à annuler M_{xy} . Le calcul des T_1 est réalisé par un programme d'ajustement non linéaire à 3 paramètres (T_1M_∞ et K) à partir d'un ensemble de 7 couples de valeurs (t , TMS) avec $0,5 < t < 32s$. pour la méthode PSFT et $0,05 < t < 0,5$ pour la méthode IRFT. Ce programme d'ajustement calcule directement l'erreur sur T_1 .

Les spectres de masse ont été relevés à 70 eV sous haute résolution (10.000) avec un spectromètre JEOL D 300. Le courant d'ionisation est fixé à 300 μA . La température de la source est de 160° et la température de l'échantillon est de 120° pour la dione (**1**) et de 145° pour l'oxadiazolone (**2**). Les fragmentations proposées ont été vérifiées par la présence de signaux métastables. Les spectres ir sont déterminés sur un spectromètre Perkin Elmer 157 G. Les spectres de rmn 1H ont été relevés sur un spectromètre Varian EM 390.

3H-(Indazolyl-3')-5 oxadiazol-1,3,4-one-2 (**2**).

Méthode a.

On chauffe au reflux pendant 1 heure une solution d'hydrazide du carboxy-3 indazole (**3**) (4 g, 22 mmole) dans un mélange de toluène (100 cm^3) et de solution d'oxychlorure de carbone à 20% dans le toluène (20 cm^3). Après refroidissement, le précipité blanc est essoré, lavé à l'éther et recristallisé dans l'acétonitrile. On obtient **2** (4,2 g, 95%) cristaux blancs, $F = 305^\circ$; ir (bromure de potassium): 3200 cm^{-1} (NH), 1775 cm^{-1} (C=O), 1620, 1475, 1360, 1225, 1130, 1040, 935, 785 et 750 cm^{-1} ; rmn 1H : δ 12,56 et 13,75 (s, NH), 7,33 (m, H5 H6), δ 7,63 (m, H7), δ 8,00 (m, H4).

Anal. Calculé pour $C_8H_6N_4O_2$ (202,17): C, 53,46; H, 2,99; N, 27,72. Trouvé: C, 53,30; H, 3,15; N, 27,89.

Méthode b.

On chauffe à 190° sous 0,01 mm durant 15 minutes, le dioxo-1,4 tétrahydro-1,2,3,4 triazino[4,5-b]indazole (**1**) (0,2 g, 0,99 mmole). On recueille **2** sous forme de sublimat (0,2 g, 95%). Les spectres ir et de rmn sont identiques à ceux du dérivé obtenu selon la méthode a. Le dioxo-1,4 tétrahydro-1,2,3,4-triazino[4,5-b]indazole (**1**) a été décrit antérieurement (1).

Tableau 3

Spectres de masse

2H,3H-Triazino-1,2,4[4,5-b]indazole-dione-1,4 (1) (1)

m/z: (%) 202 (100, M⁺), 158 (33), 145 (43), 143 (9), 130 (1), 118 (18), 117 (6), 116 (7), 103 (10), 91 (11), 90 (20), 89 (4), 76 (6).

3H(Indazolyl-3')-5 oxadiazol-1,3,4-one-2 (2) (4)

m/z: (%) 202 (100, M⁺), 158 (27), 145 (28), 143 (7), 130 (1), 118 (18), 117 (5), 116 (9), 103 (9), 91 (12), 90 (18), 89 (4), 76 (7).

BIBLIOGRAPHIE ET NOTES

(1) M. Robba, J. C. Lancelot, D. Maume et A. Rabaron, *J. Hetero-*

cyclic Chem., **15**, 1159 (1978).

(2) A. Rabaron, J. C. Lancelot, D. Maume et M. Robba, *ibid.*, **16**, 53 (1979).

(3) M. Golfier, R. Milcent, G. Bouchoux et Y. Henry, *Org. Mass Spectrom.*, **11**, 712 (1976).

(4) G. R. Bedford, F. C. Cooper, M. W. Partridge and M. F. G. Stevens, *J. Chem. Soc.*, 5901 (1963).

English Summary.

The 3H-5-(3'-indazolyl)-1,3,4-oxadiazol-2-one was obtained by cyclising the hydrazide of the 3-indazolecarboxylic acid with carbonyl chloride. The structure was assigned by ¹³C nmr and mass spectrometry comparing the 2H,3H-triazino-1,2,4[4,5-b]indazoledione-1,4. Rearrangement into 3H-5-(3'-indazolyl)-1,3,4-oxadiazol-2-one precedes the fragmentation of 2H,3H-triazino-1,2,4[4,5-b]indazoledione-1,4 upon electron-impact.