

**N-AMINO INDOLINONES A PARTIR D'ARYLHYDRAZIDES  $\alpha$ -HALOGENES**

P. Legrel, M. Baudy-Floc'h, A. Robert \*

Groupe de Recherches de Chimie Structurale, Unité associée au C.N.R.S. 704,  
 Université de Rennes, 35042 Rennes, FRANCE.

**Summary** - N-amino indolinones are obtained in good yield through the reaction of  $\alpha$ -halohydrazides with  $\text{NEt}_3$ .

Bien que les N-amino indolinones présentent des activités biologiques et pharmacologiques intéressantes <sup>(1-6)</sup>, il n'existe pas de méthode générale qui permette de préparer ces composés. La N-amino indolinone-2 a été préparée à partir de l'acide nitro-2 phénylacétique <sup>(7-10)</sup>. Les N-amino phényl-3 indolinones-2 sont obtenues à partir de la réaction d'une hydrazine avec le chlorure de l'acide diphenylchloroacétique <sup>(3,5,6,11)</sup> ou avec le chlorure de l'acide diphenylhydroxyacétique <sup>(12,13)</sup>.

Nous nous proposons de montrer ici que les hydrazides  $\alpha$ -halogénés 1 dont nous avons récemment décrit la synthèse <sup>(14)</sup> permettent d'accéder aux N-amino indolinones 2 non substituées en position 3. La réaction consiste simplement à faire réagir les hydrazides  $\alpha$ -halogénés 1 en présence de triéthylamine dans du toluène bouillant. On obtient ainsi avec de bons rendements les N-amino-indolinones 2.

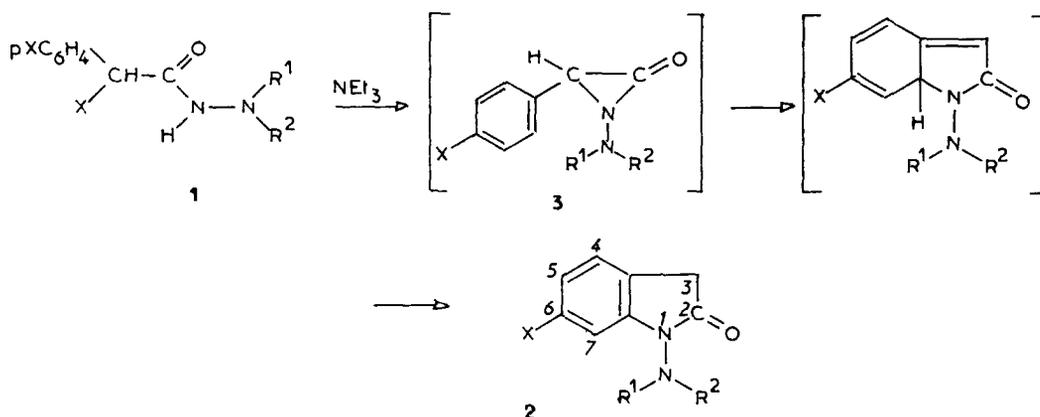
**Tableau**  
 N-amino indolinones 2

X	H	Me	Cl	Me
R <sup>1</sup>	Ph	Ph	Ph	Ph
R <sup>2</sup>	Ph	Ph	Ph	Me
F(°C)	173	185	195	117
Rdt(%)	66	72	80	67
IR (Nujol) $\nu_{\text{C=O}}$	1724	1723	1726	1710
RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> )				
$\delta_{\text{CH}_2}$	3,68 (s, 2H)	3,60 (s, 2H)	3,62 (s, 2H)	3,53 (s, 2H)
$\delta_{\text{CH}_3}$	-	-	-	3,37 (s, 3H)
$\delta_{\text{X}}$	-	2,32 (s, 2H)	-	2,32 (s, 3H)
$\delta_{\text{Ar}}$	7,20 (m, 15H)	7,08 (m, 14H)	7,20 (m, 14H)	6,95 (m, 9H)

Conformément à ce qui pouvait être attendu <sup>(9)</sup>, ces composés 2 se caractérisent en IR par une bande carbonyle située vers 1710 - 1725  $\text{cm}^{-1}$ . La structure de ces N-amino indolinones a également été confirmée par les spectres de masse, la RMN <sup>1</sup>H et la RMN <sup>13</sup>C (tableau). Le signal correspondant au carbonyle apparaît à 173 ppm sous forme d'un triplet ( $J^2 = 6$  Hz). Il est,

par ailleurs, facile de reconnaître le carbone 7 en  $\beta$  par rapport à l'azote et par suite nettement plus blindé que les autres carbones de l'aryle. Lorsque  $X = \text{CH}_3$ ,  $R^1 = R^2 = \text{Ph}$ , le signal correspondant à ce carbone ( $\delta = 109,7$  ppm) est constitué de 10 raies ( $J^1 = 162$  Hz et couplage  $J^3$  avec un CH et un  $\text{CH}_3$ ,  $J^3 = 5,5$  Hz). Il est donc clair que le  $\text{CH}_3$  est fixé sur le carbone 6.

La formation de bromure ou chlorure de triéthylammonium que nous avons observée au cours de la réaction résulte vraisemblablement d'une hétérocyclisation intramoléculaire de l'hydrazide  $\alpha$ -halogéné **1** conduisant à l' $\alpha$ -lactame intermédiaire **3** qui peut ensuite se réarranger en indolino-**2**. On sait, en effet, que les amides  $\alpha$ -halogénés conduisent en milieu basique aux aziridino-nes <sup>(15,16)</sup>. Des intermédiaires aziridinones ont également été postulés pour expliquer la formation d'oxoindoles au cours de la réaction du chlorure de l'acide diphenyl chloroacétique avec des hydrazines substituées <sup>(17)</sup>.



Contrairement aux N-amino indolinones préparées à partir du chlorure de l'acide  $\alpha$ -chloro ou  $\alpha$ -hydroxydiphényl acétique, nécessairement substitués en position 3 par un phényle, la réaction que nous venons de décrire permet d'accéder facilement à des N-amino indolinones **2** non substitués en position 3.

#### Références :

- 1 - W.J. WELSTEAD, H.W. MORAN, U.S. Patent, 3,975,531, 17 August 1976, Appl. 254,284, 17 May 1972.
- 2 - D.E. BUTLER, U.S. Patent 3, 595, 866, 27 July 1971, Appl. 19 Jan. 1970.
- 3 - R.F. MEYER, U.S. Patent, 3, 314, 954, 18 April 1967, Appl. 9 Dec. 1964.
- 4 - PARKE, DAVIS and Co., G.B. Patent 1, 125, 671, 28 Aug. 1968.
- 5 - D.E. BUTLER, Ger. Offen, 2, 102, 192, 29 Jul. 1971.
- 6 - D.E. BUTLER, R.F. MEYER, S.M. ALEXANDER, P. BASS, J.A. KENNEDY, J. Med. Chem. **16**, 49, (1973).
- 7 - P.W. NEBER, Ber., **55**, 826, (1922).
- 8 - P.W. NEBER and H. KEPPLER, Ber., **57**, 778 (1924).
- 9 - H.E. BAUMGARTEN, P.L. CRÉGER and R.L. ZEY, J. Am. Chem. Soc., **82**, 3977, (1960).
- 10 - H.E. BAUMGARTEN, W.F. WITTMAN, G.J. LEHMANN, J. Het. Chem., **6**, 333, (1969).
- 11 - V.A. GLUSHKOV, I.S. BERDINSKII, Khim. Geterotsykl., Soedin, 488, (1981).
- 12 - I.S. BERDINSKII, V.K. NEZHANOV, Khim. Geterotsykl. Soedin, 1215, (1976).
- 13 - V.B. AVDEEV, I.S. BERDINSKII, Z.D. BELYKH, Khim. Geterotsykl. Soedin., 524 (1983).
- 14 - P. LÉGREL, M. BAUDY-FLOC'H and A. ROBERT, Synthesis, sous presse.
- 15 - P. SCRIMIN, F. D'ANGELI, A.C. VERONESE, Synthesis, 586, (1982).
- 16 - J.T. LAI, Tetrahedron Lett., **23**, 595, (1982).
- 17 - R.F. MEYER, J. Org. Chem., **30**, 3451, (1965).

(Received in France 13 July 1986)