

N-AMINO INDOLINONES A PARTIR D'ARYLHYDRAZIDES α -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 α -halohydrazides with NEt_3 .

Bien que les N-amino indolinones présentent des activités biologiques et pharmacologiques intéressantes ⁽¹⁻⁶⁾, 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 ⁽⁷⁻¹⁰⁾. Les N-amino phényl-3 indolinones-2 sont obtenues à partir de la réaction d'une hydrazine avec le chlorure de l'acide diphenylchloroacétique ^(3,5,6,11) ou avec le chlorure de l'acide diphenylhydroxyacétique ^(12,13).

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

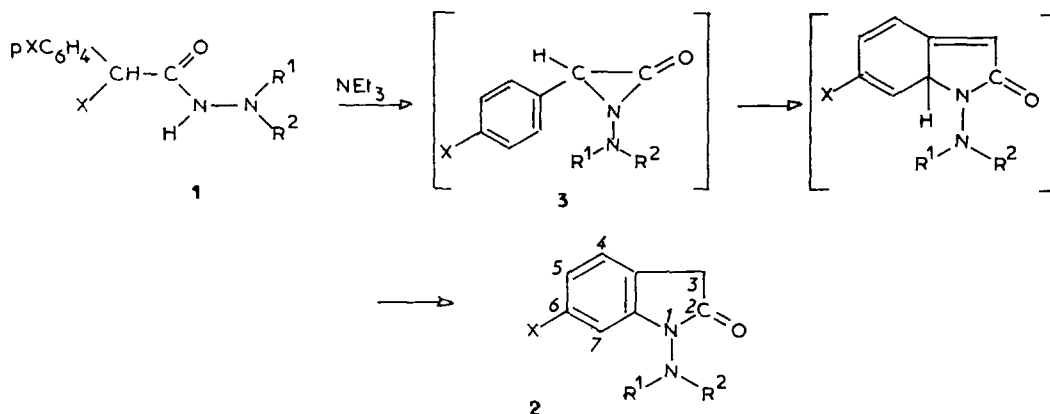
Tableau
 N-amino indolinones **2**

X	H	Me	Cl	Me
R ¹	Ph	Ph	Ph	Ph
R ²	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 ¹ H (CDCl ₃)				
δ_{CH_2}	3,68 (s, 2H)	3,60 (s, 2H)	3,62 (s, 2H)	3,53 (s, 2H)
δ_{CH_3}	-	-	-	3,37 (s, 3H)
δ_{X}	-	2,32 (s, 2H)	-	2,32 (s, 3H)
δ_{Ar}	7,20 (m, 15H)	7,08 (m, 14H)	7,20 (m, 14H)	6,95 (m, 9H)

Conformément à ce qui pouvait être attendu ⁽⁹⁾, ces composés **2** se caractérisent en IR par une bande carbonyle située vers 1710 - 1725 cm^{-1} . La structure de ces N-amino indolinones a également été confirmée par les spectres de masse, la RMN ¹H et la RMN ¹³C (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 β 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 CH_3 , $J^3 = 5,5$ Hz). Il est donc clair que le 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 α -halogéné **1** conduisant à l' α -lactame intermédiaire **3** qui peut ensuite se réarranger en indolino-**2**. On sait, en effet, que les amides α -halogénés conduisent en milieu basique aux aziridino-nes ^(15,16). 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 ⁽¹⁷⁾.



Contrairement aux N-amino indolinones préparées à partir du chlorure de l'acide α -chloro ou α -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. NEZH DANOV, 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)