

SYNTHESES D'INDOLIZINES SPECIFIQUEMENT DEUTERIEES

S.A.Fakhri*, M.F.Lautié** et A.Gruger*

* Laboratoire de Spectrochimie Moléculaire
Université Pierre et Marie Curie
8 Rue Cuvier - 75005 Paris.

** Laboratoire de Spectroscopie Infrarouge et Raman
Groupe de Laboratoires du CNRS
Rue Henri Dunant - 94320 Thiais.

Received September 22, 1977

SUMMARY

Five deuterated indolizines were prepared either by reaction of epichlorhydrine with α -pyridyl lithium, both suitably deuterated, or by acid or metal -catalysed exchange.

Keywords : Indolizine, Deuterium Labelling, Catalytic exchange, Synthesis

Le but de ce travail est la synthèse d'indolizines spécifiquement deutérées en vue d'une étude par spectrométrie de vibration et de masse. Bien que la molécule saturée existe à l'état naturel et que certains dérivés aient une activité pharmacologique (1,2) l'indolizine elle même est moins bien connue que son isomère l'indole. Deux mises au point ont paru récemment (3,4); la plupart des méthodes de formation du noyau décrites ne conviennent pas à la préparation de composés spécifiquement deutérés, en raison des réactifs utilisés ou des conditions opératoires. Il serait souhaitable de partir d'un noyau indolizinique et d'effectuer des échanges ou de remplacer un substituant convenablement choisi par un deutérium.

1°) ECHANGES

A notre connaissance, seule la dideutério - 1,3 indolizine a été obtenue par échange soit du perchlorate d'indolizinium dans l'eau lourde, suivi d'une neutralisation par le carbonate de sodium (5), soit de l'indolizine elle-même dans le méthanol OD ou dans un mélange dioxanne -D₂O (6). Engewald (6,7) a également soumis l'indolizine à des échanges en milieu sulfurique (D₂SO₄) afin d'étudier la réactivité des différentes positions vis à vis de la substitution électrophile. Mais cette méthode ne convient ni pour une deutérioration spécifique ni pour une perdeutériation.

L'échange d'un hydrocarbure aromatique avec DCl en présence du chlorure d'aluminium conduit en général à des taux isotopiques élevés (8). Dans le cas de l'indolizine, nous n'avons pu introduire que 2 atomes de deutérium. Ceci était prévisible : les positions 1 et 3 sont très réactives mais le cycle pyridinique résiste à toute attaque électrophile (1,3).

Par analogie au travail de Paudler sur les polyazaindènes (9), nous avons essayé d'effectuer des échanges en milieu basique. Dans l'eau lourde à reflux en présence de soude OD, seules les positions 1 et 3 semblent avoir réagi. Dans le méthanol OD contenant environ 0,5 M de MeONa à 65°, on observe, de plus, un échange lent sur la position 5; à 95° on substitue tous les hydrogènes à des vitesses différentes (contrôle effectué par RMN et spectrographie de masse).

Dans l'eau lourde, en présence de catalyseur métallique, il est possible d'obtenir des composés perdeutériés (10,11). Cette méthode appliquée à l'indolizine nous a donné le dérivé heptadeutérié qui, par échange inverse de son perchlorate, conduit au composé pentadeutérié - 2,5,6,7,8.

2°) SYNTHESES

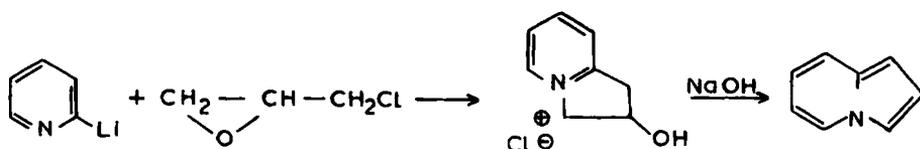
Dans beaucoup de cas le remplacement d'un halogène par un deutérium est une méthode de choix pour obtenir un composé spécifiquement marqué mais dans le cas de l'indolizine on ne connaît pas de dérivé halogéné bien défini (1).

Un autre substituant susceptible d'être remplacé par un deutérium est le groupement carboxylique (12,13,14). L'acide indolizine carboxylique -2 est facile à préparer (15). Il perd une molécule de gaz carbonique par chauffage à une température supérieure à 200°, en présence de chaux (16). Mais nos résultats de décarboxylation ont été mauvais tant du point de vue rendement chimique que de la spécificité du marquage. Nous avons également constaté le manque de spécificité de cette réaction dans le cas de l'acide indolecarboxylique - 2 (17).

Il a donc fallu rechercher une méthode de préparation du noyau indolizinique lui même. Le procédé donnant le meilleur rendement est la cyclisation du pyridyl-3 propanol (18) en présence de palladium. Il ne peut être utilisé pour des dérivés deutériés, le catalyseur provoquant des migrations de deutérium. La plupart des autres synthèses passent par l'intermédiaire de sels de pyridinium (3,4). Or ces derniers subissent très facilement des échanges en milieu basique en ortho et para de l'hétéroatome (19). Ces méthodes demandent donc certaines précautions pour leur application dans le cas du marquage sur le cycle pyridinique.

a) Indolizines deutériées sur le cycle pyrrolique

Selon Flitsch l'action de l'épichlorhydrine sur l' α -pyridyl lithium conduit à l'indolizine en deux étapes avec un rendement global de 40% (20)



Nos premiers essais ont été négatifs. En modifiant les conditions opératoires nous avons atteint un rendement maximum de 14% pour le produit hydrogéné.

Nous avons préparé ainsi la deutério-2 indolizine avec un taux isotopique de 99% à partir de l'épichlorhydrine deutériée $\text{CH}_2\text{-CD-CH}_2\text{Cl}$ obtenue par des procédés connus (21,22).

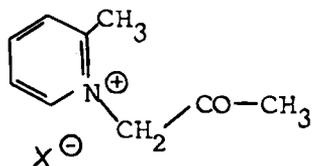
La deutério-2 indolizine donne par échange de son perchlorate dans l'eau lourde, puis neutralisation, le trideutério -1,2,3 indolizine.

b) Indolizine marquée sur le noyau pyridinique

Nous avons utilisé le même schéma réactionnel. L' amino-2 pyridine- D_4 obtenue par échange du produit commercial avec l'eau lourde en présence de platine (11) est transformée en bromo-2 pyridine- D_4 (23) puis en α -pyridyl lithium- D_4 . Le chlorure d'hydroxy-2, dihydro-1,2 indolizinium -3 doit être neutralisé par de la soude deutériée pour éviter la perte de deutérium en position 5. On obtient ainsi une indolizine tétradeutériée sur le cycle pyridinique mais qui comporte également un peu de deutérium sur les positions 1 et 3. L'échange de ces positions par l'intermédiaire du perchlorate donne la tétradeutério-5,6,7,8 indolizine avec un taux isotopique de 93,7%.

Nous avons pensé généraliser ces méthodes de synthèse à la méthyl-2 indolizine. Cette dernière se prépare avec un bon rendement selon la réaction de

Chichibabin (26,27). A partir de la molécule hydrogénée et par les procédés décrits ci-dessus, on obtient la dideutério-1,3 méthyl-2 indolizine, le dérivé perdeutérié et la tétradeutério-5,6,7,8, trideutériométhyl-2 indolizine. Il n'a pas été possible de deutérier séparément les noyaux pyrrolique et pyridinique. En effet, la méthode de Chichibabin donne, dans un premier stade, l'halogénure d'acétonyl-1, méthyl-2 pyridinium.



En milieu basique, celui ci peut subir des échanges à la fois en ortho et para de l'azote et également en α de la fonction cétone (12). A partir de l'halogénoacétone deutériée, la méthyl (D_3)-2 indolizine obtenue contient environ 15% de deutérium en position 5. Des essais d'adaptation de la réaction de Flitsch (20) à la méthyl-2 épichlorhydrine n'ont donné aucun résultat.

PARTIE EXPERIMENTALE

Les taux isotopiques ont été mesurés sur un spectromètre de masse Hitachi RMU 6E sauf dans le cas des molécules comportant du deutérium en position 1 et 3. Dans ce cas, le dosage a été effectué par l'analyse élémentaire.

Deutério-2 Indolizine

La bromopyridine est purifiée par distillation sous pression réduite après l'avoir séchée sur potasse pendant plusieurs heures. Le chloro-1, deutério-2, époxy-2,3 propane est obtenu par réduction de la dichloro-1,3 propanone par Al Li D_4 suivie d'une déshydrochloruration (21,22).

A une solution de butyl lithium (préparée à partir de 17,7 g de bromure de n.butyle et 2,2g de lithium) dans 80 cm³ d'éther anhydre refroidie à -45°, on ajoute en 10 à 15 mn avec agitation et sous courant d'azote sec, une solution de 15,8 g de bromo-2 pyridine dans 25 cm³ d'éther anhydre. Le mélange prend une couleur rouge brun. L'agitation est poursuivie 15 mn. On refroidit à -50° et ajoute goutte à goutte une solution de 5,7 g d'épichlorhydrine D-2 dans 25 cm³ d'éther anhydre. L'agitation est maintenue 1 heure à -50°C puis une autre heure à -40°C. On laisse ensuite monter la température lentement jusqu'à 0°, hydrolyse par l'eau en évitant un trop fort échauffement du milieu réactionnel. Puis on ajoute de l'acide acétique jusqu'à ce que la solution aqueuse atteigne un pH de 9 environ. Après décantation,

la solution aqueuse est extraite 3 fois au chloroforme et les solutions organiques séchées sur Na_2SO_4 . Les solvants sont évaporés sous pression réduite et le résidu traité par 30 cm^3 de soude à 30%. Après agitation d'une heure, on dilue par le même volume d'eau, et laisse précipiter pendant la nuit; l'indolizine est filtrée lavée à l'eau, puis sublimée sous vide (Réfrigérant du sublimateur à -10°). On recueille 800 mg de produit (Rt 11%)

Dosage par spectrographie de masse : D_0 0,6%
 D_1 99,4%

Dideutério-1,3 Indolizine

L'indolizine est préparée par la méthode de Bockelheide (18) à partir de l' α pyridyl propanol (24). Elle est deutériée en -1,3 par échange de son perchlorate (5) obtenu selon Fraser (25).

Trideutério-1,2,3 Indolizine

Elle est obtenue à partir de la deutério-2 indolizine par le processus décrit précédemment (5).

Tétradeutério-5,6,7,8 Indolizine

On utilise la même méthode que pour la deutério-2 indolizine, mais en alcalinisant avec de la soude deutériée. Le rendement n'est que de 8%.

Résultats du dosage effectué par spectrographie de masse :

Indolizine D_2	0,4%
D_3	5,5%
D_4	93,7%
D_5	0,4%

Indolizine D_7

Un ampoule contenant 4 g de produit, 70 cm^3 d'eau lourde, 0,05 g de platine d'Adams réduit préalablement par du deutérium est scellée sous vide et chauffée à 90° pendant 48 heures dans un autoclave. Six échanges conduisent à l'indolizine perdeutériée.

Dosage par analyse élémentaire : calculé : 11,3%
 trouvé : 11,07%

ce qui correspond à 6,85 atomes de D par molécule

Pentadeutério-2,5,6,7,8 indolizine

Elle est préparée à partir de la précédente par échange de son perchlorate (5)

Dosage par spectrographie de masse : D_4 : 1%
 D_5 : 99%

BIBLIOGRAPHIE

1. W.L.Mosby - Heterocyclic Systems with Bridgehead Nitrogen Atoms. Part I. Interscience. New-York , 239 (1961)
2. H. Sliwa, D. Blondeau - Tetrahedron Letters, 933 (1976)
3. N.S. Prostakov, O.B. Baktibaev - Russ. Chem. Rev., 44 , 748 (1975)
4. T. Uchida, K. Matsumoto - Synthesis 209 (1976)
5. P.J. Black, M.L. Hefferman, L.M. Jackman, Q.N. Porter, G.R. Underwood, Aust. J. Chem. 17 , 1128, (1964)
6. W. Engewald, M. Mühlstadt , C. Weiss - Isotopenpraxis, 4 , 326 (1968)
7. W. Engewald, M. Mühlstadt, C. Weiss - Tetrahedron, 27 , 4171 (1971)
8. A.I. Shatenshtein - Isotopic Exchange and the Replacement of Hydrogen in Organic Compounds - Consultants Bureau, NY , 168 (1962)
9. W.W. Paudler, L.S. Helmick - Chem. Comm. 377, (1967); J. Org. Chem., 33, 1087 (1968)
10. B. Chenon, L.C. Leitch, R.N. Renaud, L. Pichat - Bull. Soc. Chim. Fr. 38 (1964)
11. J.L. Garnett - Catalysis Reviews , 5 , 229 (1972)
12. A.L. Thomas - Deuterium Labeling in Organic Chemistry - Appleton Century Crofts NY (1971)
13. J.A. Zoltewicz, C.L. Smith, J.D. Meyer - Tetrahedron, 24 , 2269 (1968)
14. J.C. Powers - J. Org. Chem, 33 , 2044 (1968)
15. E.T. Borrows, D.O. Holland - J. Chem. Soc. 672 (1947)
16. O. Diels, K. Alder - Ann., 498 , 16 (1932)
T. Kappe - Monatsch. Chem. 98 1858 (1967)
17. M.F. Lautié - Travaux en cours
18. V. Boekelheide, R.J. Windgassen Jr - J. Amer. Chem. Soc., 81, 1456 (1959)
19. Y. Kawazoe, M. Ohnishi, Y. Yoshioka, Chem. Pharm. Bull. (Tokyo) 12 , 1386 (1964); 15 , 1225 (1967)
20. W. Flitsch, E. Gerstmann - Chem. Ber. 102, 1309 (1969)
21. E.A. Hill - J. Amer. Chem. Soc. 94, 7462 (1972)
22. J. Buddrus, W. Kimpenhaus - Chem. Ber. 106 , 1648 (1973)
23. Organic Syntheses, Coll. Vol III, 136. John Wiley and Sons Inc. New York (1955)
24. Organic Syntheses, Coll. Vol III, 757. John Wiley and Sons Inc. New York (1955)
25. M. Fraser, A. Melera, B.B. Molloy, D.H. Reid - J. Chem. Soc. 3288 (1962)