

SYNTHESES D'INDOLES SPECIFIQUEMENT DEUTERIES *

Marie France Lautié

Laboratoire de Spectrochimie Infrarouge et Raman, CNRS, 2 rue Henri
Dunant 94230 Thiais, France

SUMMARY

Deuterated indoles were prepared either by exchange (indole ND, -1,3-d₂, -3d, -d₇) or by suitable reactions on indole derivatives (indole -2d, -5,7-d₂, -4, 5, 6, 7 d₄). These latter compounds can be deuterated by exchange on the 1 and 3 positions of the pyrrole moiety.

Key Words : Indole, Deuterium Labelling, Catalytic exchange

Ce travail se situe dans le cadre d'une étude sur la deutériation de différents hétérocycles azotés.

Quelques indoles deutériés sont déjà connus et ont été préparés soit par échange (deutério-1 et -3 indoles, dideutério-1,3 indole, hexadeutério-2, 3, 4, 5, 6, 7 indole) (1-5), soit par des réactions appropriées sur des dérivés indoliques (deutério-1, -2 et -5 indoles) (5-8). Nous considérerons successivement les deux types de méthodes et exposerons pour chaque espèce isotopique le procédé choisi.

I - REACTIONS D'ECHANGES

Les cinétiques d'échanges en milieu acide ou basique de l'indole et de quelques dérivés ont été très étudiées (9-14). Ces réactions mettent en jeu les positions 1 et 3 et, parfois, la position 2 (13, 14). Dans quelques cas seulement elles ont été utilisées dans un but préparatif (4,5, 15-17).

Nous avons nous-mêmes obtenu par échange les monodeutério-1 et -3, dideutério-1,3 et heptadeutério indoles, avec des conditions opératoires parfois différentes de celles de la littérature.

1) Indole ND

Les hydrogènes fixés à des atomes d'azote sont facilement échangeables (18). Dans le cas de l'indole, composé peu soluble dans l'eau, l'échange est

* Ce travail fait partie de la thèse de Doctorat ès Sciences Physiques de
Madame Lautié

facilité si l'on utilise une solution de produit et d'eau lourde dans un solvant commun (alcool, acétone, dioxanne) (1-3). Certains auteurs (2) ont noté un échange important sur la position 3 après évaporation de solutions d'indole et d'eau lourde dans l'acétone ou l'éthanol. Cependant les spectres R.M.N. et I.R. montrent qu'à température ambiante, il se fixe moins de 5% de deutérium sur cette position, alors que l'échange sur l'azote est supérieur à 95%. L'échange en 3 ne devient important que si l'on augmente la température. D'ailleurs, le spectre infrarouge du composé liquide à 70° évolue au cours du temps et montre une répartition du deutérium entre les positions 1 et 3.

2) Dideutério-1,3 Indole

On peut envisager des échanges soit en milieu acide (4), soit en milieu basique (9 P. 1116). Le milieu acide accélère la réaction, mais entraîne une perte de produit par dimérisation (ou même trimérisation) (19) ; il est possible cependant d'améliorer le rendement chimique en opérant à température ambiante et en milieu homogène (tétrahydrofurane-solution acide).

Par ailleurs la migration du deutérium entre les positions 1 et 3 constatée sur le spectre infrarouge de l'indole ND fondu, nous a conduits à tenter un échange simplement par chauffage dans l'eau lourde à 80° : par agitation sous vide statique à cette température, pendant 3 jours, on obtient, après évaporation de l'eau le dideutério-1,3 indole (24 heures suffisent si l'on remplace l'eau lourde par l'éthanol OD). Le fait de travailler sous vide évite toute oxydation du produit. Cette méthode nous paraît donc la plus intéressante pour la préparation de ce dérivé. La substitution des deux positions simplement par chauffage prolongé dans l'eau lourde peut expliquer la faible pureté isotopique (87%) obtenue par Hinman pour le deutério-3 indole après reflux du dérivé dideutérié dans l'eau (4).

3) Deutério-3 indole

Il dérive du précédent par échange de la position 1 dans l'alcool à température ambiante.

Comme dans le cas de l'indole ND, on constate une évolution dans le spectre infrarouge du produit fondu. La répartition du deutérium entre les positions 3 et 1 semble cependant être plus lente.

4) Heptadeutério indole

Après un échange à 300° dans l'eau lourde contenant de la soude, Plieninger (5) obtient un indole comportant 42,5 at.D %. Nous avons préféré utiliser une méthode couramment employée au laboratoire pour la préparation de molécules perdeutériées (20, 21). Les conditions opératoires sont beaucoup plus douces : il suffit de chauffer à 90° pendant 24 heures une suspension d'indole dans l'eau lourde en présence de platine et de renouveler l'opération jus-

qu'à l'obtention du taux isotopique souhaité.

Par échange inverse sur les positions 1 et 3, le composé perdeutérié permet de préparer le pentadeutério-2,4,5,6,7 et les hexadeutério-2, 3, 4, 5, 6, 7 et -1, 2, 4, 5, 6, 7 indoles.

II - SYNTHESES D'INDOLES DEUTERIÉS A PARTIR DE DERIVES INDOLIQUES

L'indole ND (9), les deutério-2 et -5 indoles (6-8) ont déjà été obtenus par synthèse

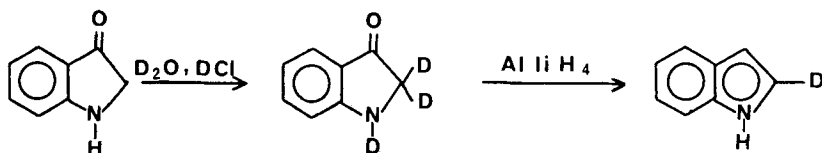
1) Indole ND

Nous avons préparé ce composé par échange. Une autre possibilité aurait consisté à hydrolyser un sel métallique de l'indole : Cependant les résultats de l'hydrolyse dépendent à la fois du métal et des conditions opératoires (8) et il peut y avoir une deutérotation importante sur la position 3.

2) Deutério-2 indole

Deux synthèses d'indole marqué sur la position 2 sont décrites dans la littérature (7) : l'une concerne le dérivé deutérié, l'autre le dérivé tritié.

a) à partir de l'indoxyle :



Cette réaction nous a donné un produit de taux isotopique insuffisant (dosage par spectrométrie de masse : 26,5% D₀ ; 72,5% D₁ ; 1% D₂). Si l'on échange l'indoxyle en présence de soude OD, milieu dans lequel il est soluble, le résultat se trouve amélioré (90% D₁). Deux phénomènes peuvent abaisser le rendement chimique de cette méthode : en milieu acide, l'indoxyle a tendance à se résinifier, en solution alcaline, toute trace d'oxygène favorise sa transformation en indigo (22).

b) à partir de l'acide indole carboxylique-2

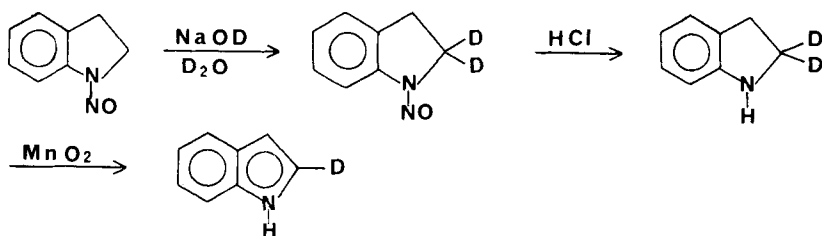
D'après Kirby (7), par pyrolyse sous vide à 240°, cet acide tritié donne l'indole T-2. Dans les mêmes conditions l'acide OD nous a conduits à un mélange d'espèces isotopiques comportant jusqu'à 4 atomes de deutérium. Nous avons obtenu un résultat analogue lors de la décarboxylation de l'acide indolizine carboxylique-2 (23).

D'autres composés sont susceptibles de fournir des molécules spéci-

fiquement deutériées en 2 :

a) Nitrosoindoline

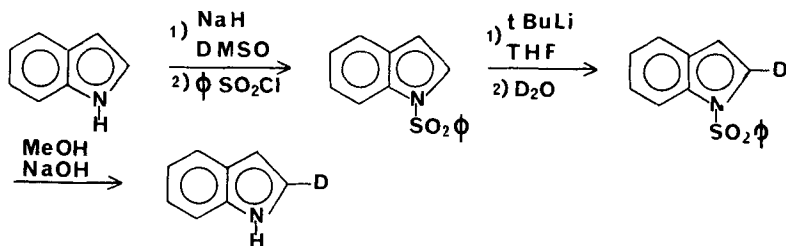
Lorsqu'on chauffe une amine N-nitrosée en milieu basique deutérié, les hydrogènes portés par les atomes de carbone en α de l'azote subissent un échange (24). Ce procédé a été appliqué à la synthèse de la tétradeutério-2,2,5,5 pyrrolidine (25). De même, la N-nitroso indoline donne le dérivé dideutéié en 2 :



Par chauffage en milieu acide, on récupère l'indoline D₂-2,2 qui est ensuite déshydrogénée par le bioxyde de manganèse (26).

b) N-benzènesulfonylindole

A la suite de travaux sur la lithiation en position 2 du méthyl-1 indole à l'aide de butyllithium, Sundberg et coll (27) ont recherché différents groupements protecteurs de l'azote susceptibles d'être facilement éliminés et permettant la substitution de l'indole en position 2 par l'intermédiaire du dérivé lithié. Les auteurs déterminent le pourcentage de lithiation en 2 en dosant par spectrométrie de masse le produit obtenu après deutériolyse du composé lithié. Le groupement benzènesulfonyle donne des résultats satisfaisants ; cependant, ces auteurs constatent que, lors de la réaction dans le tétrahydrofurane, et bien que l'incorporation totale de deutérium soit de 97%, la position 2 n'est marquée qu'à 86%. Ces chiffres paraissant surprenants, et la détermina-



tion de la position du deutérium par spectrométrie de masse étant parfois aléatoire, nous avons repris ce procédé.

Avant l'hydrolyse alcaline du N-benzènesulfonylindole deutérié, on vérifie par spectrométrie infrarouge qu'il n'y a pas eu de coupure de la liaison N-SO₂φ au cours de la préparation du dérivé lithié et de sa deutériolyse (absence d'une bande d'absorption due à la vibration ν_{NH}).

L'indole deutérié, obtenu avec un rendement de 83%, a été analysé par spectrométries de vibration et de masse : la première technique montre que le deutérium est bien fixé sur la position 2, la seconde donne un taux de 93,5% en espèce monodeutériée. Cette méthode est donc la mieux adaptée à la préparation du deutério-2 indole.

3) Trideutério-1,2,3 indole

Dideutério-1,2 et -2,3 indoles

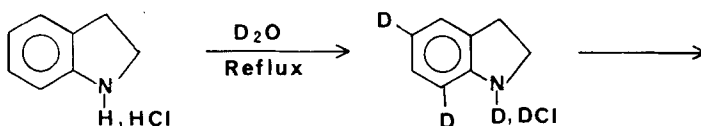
Ces composés dérivent du précédent par combinaison des échanges déjà décrits.

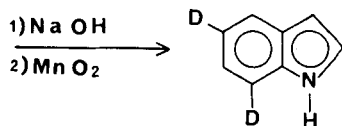
4) Deutério-5 indole

Il a été préparé par action du borodeutérite de sodium sur le bromo-5 indole ND en présence de chlorure de palladium, selon un procédé déjà décrit (6). D'après son spectre de masse, la molécule obtenue contient 6,6% d'espèce dideutériée dont la présence peut s'expliquer par un échange avec le solvant (CH₃OD) catalysé par le chlorure de palladium, malgré la basse température de la réaction.

5) Dideutério-5,7 indole

On sait que la chauffage à reflux d'un chlorhydrate d'amine aromatique dans l'eau lourde provoque l'échange des hydrogènes portés par les carbones situés en ortho et para du groupement amino (18). L'indoline peut être considérée comme une aniline substituée. Son chlorhydrate subit des échanges sur les positions 5 et 7. Après neutralisation et déshydrogénation par le bioxyde de manganèse, on obtient le dideutério-5,7 indole.





6) Tétradeutério-4,5,6,7 indole

Ce composé est préparé par la méthode décrite pour le deutério-2 indole, mais à partir de l'indole D_7 , le noyau pyrrolique étant dédeutérié par lithiation du dérivé N-Benzènesulfonylé.

Par échanges des positions 1 et 3, on peut ensuite obtenir les espèces pentadeutériées (-1, 4, 5, 6, 7 et -3, 4, 5, 6, 7) et hexadeutériée (-1, 3, 4, 5, 6, 7).

PARTIE EXPERIMENTALE

Les taux isotopiques ont été mesurés soit par spectrométrie de masse à basse énergie (Hitachi RMU 6E), soit par résonance magnétique nucléaire (Varian HA 100), soit par spectrométrie infrarouge (Perkin Elmer 225). Le dosage isotopique des composés comportant du deutérium sur les positions 1 ou 3 n'a pu être effectué par spectrométrie de masse en raison de la mobilité de ces deutériums. Tous les dérivés obtenus ont été purifiés par sublimation sous vide à 40°, à l'exception des deutério-1 et -3 indoles dont la pureté a été jugée suffisante pour les études spectrométriques entreprises et dont la purification risquait de provoquer des échanges.

Indole_{ND}

200 mg d'indole (produit Prolabo purifié par recristallisation dans le pentane puis sublimation) sont dissous dans 2 g de méthanol OD et agités sous vide pendant 4 heures à température ambiante. Par évaporation du solvant sous pression réduite, on recueille, avec un rendement quantitatif l'indole ND. On vérifie sur le spectre infrarouge que l'absorption due à la vibration ν_{NH} a pratiquement disparu (taux isotopique de l'ordre de 95%).

Dideutério-1,3 indole

Une suspension de 1 g d'indole dans 5 cm³ d'eau lourde est chauffée

avec agitation et sous vide à 80° pendant 3 jours. Après évaporation à température ambiante, l'échange est répété jusqu'à disparition des bandes d'absorption correspondantes du spectre infrarouge. La pureté isotopique, vérifiée également par RMN, est supérieure à 95%.

Deutério-3 indole

Il est préparé à partir du précédent par échange avec le méthanol.

Deutério-2 indole

a) A partir de l'indoxyle. Toute la manipulation doit être faite à l'abri de l'oxygène.

300 mg d'indoxyle (28) sont dissous dans 10 cm³ de soude OD 2N dans un ballon purgé à l'azote puis chauffés sous vide à 50-60° pendant 1 h 30. On laisse refroidir, ajoute 15 cm³ d'acide chlorhydrique DCl N et évapore la majeure partie de l'eau. Le produit est alors filtré sous azote et séché sous vide. La solution violette obtenue par addition de 20 cm³ d'éther anhydre est ajoutée goutte à goutte, avec agitation et sous courant d'azote sec, à 0,5 g d'hydrure de lithium-aluminium dans 20 cm³ d'éther anhydre.

L'agitation est poursuivie 7 h 30, puis on ajoute 1 cm³ d'eau, filtre et lave abondamment le précipité à l'éther. Après séchage de la solution étherée sur sulfate de sodium et élimination du solvant, le solide obtenu est sublimé deux fois. On recueille 100 mg de deutério-2 indole (rendement par rapport à l'indoxyle de départ : 38%). Le spectre infrarouge montre qu'il est deutérié à plus de 90% sur la position 2.

Dosage par spectrométrie de masse D₀ : 3,75%

D₁ : 90%

D₂ : 4,3%

D₄ : 1,8%

La présence de molécules comportant plusieurs atomes de deutérium est difficile à expliquer. Par introduction simultanée d'eau dans le spectromètre lors du dosage, on vérifie qu'il n'y a pas d'isotope en 1 et 3, positions échangeables dans l'appareil de masse.

b) A partir de l'indoline N-nitrosée. (La N-nitroso indoline doit être manipulée avec précautions en raison de son activité cancérigène).

15 g de N-nitroso indoline (29) dans 20 cm³ d'eau lourde contenant 900 mg de soude sont chauffés à reflux avec agitation pendant 5 heures. Après évaporation sous vide, on ajoute de nouveau 20 cm³ d'eau lourde et recommence l'opération. Après 5 échanges, le produit est extrait au chlorure de méthylène, la solution lavée avec de l'acide dilué, de l'eau et séchée avant évaporation du solvant. Le spectre RMN du produit recueilli montre la disparition des pics correspondant aux protons en position 2. Rendement 80%.

8 g de dideutério-2,2 N-nitrosoindoline sont agités avec une solution

de 20 cm³ d'eau et de 40 cm³ d'acide chlorhydrique, tout en chauffant très progressivement pour éviter la formation d'une mousse trop abondante. On maintient 3 heures à reflux (jusqu'à cessation du dégagement de vapeurs nitreuses). On laisse refroidir, filtre, lave abondamment à l'eau le précipité noir et extrait deux fois la solution aqueuse au chlorure de méthylène. La solution aqueuse refroidie dans un bain de glace est traitée par une solution concentrée de soude et extraite à l'éther plusieurs fois. Il se forme des émulsions très importantes qui sont séparées par centrifugation. Après séchage sur sulfate de sodium, élimination du solvant et distillation on récupère la dideutério-2,2 indoline avec un rendement de 50%. Eb: 113-114°/24 mm Hg

Le produit oxydé par MnO₂, conduit au deutério-2 indole dont la pureté isotopique a été vérifiée par RMN et infrarouge (plus de 95% de deutérium en 2).

c) A partir de N-benzène sulfonylindole.

Ce composé est préparé selon la méthode décrite dans la littérature (29). A 5,4 g de produit dissous dans 20 ml de tétrahydrofurane anhydre, et refroidis à -12°, on ajoute, lentement, sous courant d'argon, et à l'aide d'une seringue, 18 ml d'une solution de tertiobutylolithium (1,7 M) dans le pentane (Aldrich). On agite 20 mn à température ambiante, hydrolyse avec précautions et à froid avec 1 cm³ d'eau lourde et poursuit l'agitation pendant 15 mn. Le précipité formé est filtré, lavé abondamment à l'éther et la solution séchée sur carbonate de potassium. Après évaporation du solvant, le résidu est lavé à l'hexane et séché sous vide. Le spectre infrarouge montre que la poudre jaune obtenue (4,7 g) ne contient pas d'indole libre (pas d'absorption due à la vibration ν_{NH}). Ce composé est chauffé à reflux avec agitation, pendant la nuit, dans un mélange de 180 cm³ de méthanol et 36 cm³ de soude 2N. La majeure partie du méthanol est évaporée sous pression réduite, le résidu est extrait plusieurs fois à l'éther après addition d'eau. La solution étherée est alors séchée, et le solvant évaporé. Par sublimation du produit restant, on obtient 1,75 g d'indole D-2 (rendement 83%). Dosage par spectrométrie de masse :

D ₀	: 4,8%
D ₁	: 93,5%
D ₂	: 1,7%

Des échanges appropriés sur les positions 1 et 3 permettent de préparer les trideutério-1,2,3, dideutério-1,2, et -2,3 indoles. Leur pureté isotopique a été contrôlée par spectrométrie infrarouge.

Dideutério-5,7 indole

14 g de chlorhydrate d'indoline (obtenu par barbotage d'HCl dans une solution étherée d'indolizine) en solution dans 20 cm³ d'eau lourde, sont chauffés à reflux avec agitation pendant 4 heures. L'eau est évaporée et l'opération répétée trois fois. Après le dernier échange, la solution est neutralisée à froid et sous courant d'azote par du carbonate de potassium anhydre. Après extraction à l'éther, lavage de la solution organique par une solution aqueuse

saturée de chlorure de sodium, séchage sur sulfate de sodium et distillation, on récupère l'indoline avec un rendement de 80%. Eb:110-111°/ 20 mm Hg. La pureté isotopique est contrôlée par résonance magnétique nucléaire.

Après oxydation par MnO_2 , on obtient le dideutério-5,7 indole avec un rendement de 60%.

Dosage par spectrométrie de masse :

D_0	: 0,5%
D_1	: 5,6%
D_2	: 86,3%
D_3	: 7,4%

Deutério-5 indole

La méthode a déjà été décrite (7). Le chlorure de palladium utilisé doit être parfaitement anhydre.

Dosage par spectrométrie de masse :

D_0	: 4,1%
D_1	: 89,2%
D_2	: 6,6%

Perdeutério indole

Nous avons utilisé le mode opératoire donné dans la littérature (20) mais avec une température de 90° seulement. Entre chaque opération, le produit est purifié par sublimation. Rendement par rapport à l'indole de départ : 75%. L'avancement de la deutérioration a été suivi par spectrométrie infrarouge. Elle est pratiquement totale sur le cycle benzénique et supérieure à 90% sur les autres positions.

Pentadeutério-2,4,5,6,7 indole

Il dérive du précédent par échange des positions 1 et 3 dans l'eau lourde à 80°.

Dosage par spectrométrie de masse :

D_1	: 0,8%
D_3	: 0,6%
D_4	: 10,6%
D_5	: 84,2%
D_6	: 3,6%

Tétradeutério-4,5,6,7 indole

On utilise le mode opératoire décrit pour la préparation de l'indole D-2 (29) mais en partant du dérivé N benzènesulfonylé de l'indole heptadeutérié.

Dosage par spectrométrie de masse :

D_2	: 0,6%
D_3	: 8,75%
D_4	: 86,2%
D_5	: 4,45%

BIBLIOGRAPHIE

- (1) L.A. COHEN, J.W. DALY, H. KNY, B. WITKOP *J. Amer. Chem. Soc.* 82, 2184 (1960)
- (2) R.V. JARDINE, R.K. BROWN *Can. J. Chem.* 41, 2067 (1963)
- (3) W. ENGEWALD, M. MUHLSTADT, C. WEISS *Tetrahedron* 27, 4171 (1971)
- (4) R.L. HINMAN, C.P. BAUMAN *J. Org. Chem.* 29, 2437 (1964)
- (5) H. PLIENINGER, R. FISCHER, G. KEILICH, H.D. ORTH *Ann.* 642, 214 (1961)
- (6) T.R. BOSIN, M.G. RAYMOND, A.R. BUCKPITT *Tetrahedron Letters* 4699 (1973)
- (7) G.W. KIRBY, S.W. SHAH, E.J. HERBERT *J. Chem. Soc.(C)* 1916 (1969)
- (8) J.C. POWERS, W.P. MEYER, T.C. PARSONS *J. Amer. Chem. Soc.* 89, 5812 (1967)
- (9) B.C. CHALLIS, E.M. MILLAR *J.C.S. Perkin II* 1111, 1116, 1619, 1625 (1972)
- (10) B.C. CHALLIS, F.A. LONG *J. Amer. Chem. Soc.* 85, 2524 (1963)
- (11) J. SZYDLOWSKI, A. STOLARZ *Roczniki Chem.* 49, 1419 (1975)
- (12) D.M. MUIR, M.C. WHITING *J.C.S. Perkin II* 1316 (1975); 388 (1976)
- (13) M. KOIZUMI, T. TITANI *Bull. Chem. Soc. Japan* 13, 307 (1938)
- (14) M. KOIZUMI *Bull. Chem. Soc. Japan* 14, 453 (1939)
- (15) B. BAK, C. DAMBMANN, F. NICOLAISEN *Acta Chem. Scand.* 21, 1674 (1967)
- (16) B. BAK, J. JORGEN LED, E.J. PEDERSEN *Acta Chem. Scand.* 23, 3051 (1969)
- (17) J.W. DALY, B. WITKOP *J. Amer. Chem. Soc.* 89, 1032 (1967)
- (18) A.F. THOMAS. *Deuterium Labeling in Organic Chemistry*, Appleton Century Crofts New York (1971)
- (19) R.J. SUNDBERG, *The Chemistry of Indoles* Academic Press New York (1970)
- (20) B. CHENON, L.C. LEITCH, R.N. RENAUD, L. PICHAT *Bull. Soc. Chim. France* 38, (1964)
- (21) J.L. GARNETT *Catalysis Reviews* 5, 229 (1972)
- (22) P.L. JULIAN, E.W. MEYER, H.C. PRINTY *Heterocyclic Compounds 3 p 1* Elderfield John Wiley and Sons N.Y. (1960)
- (23) S. FAHKRI, M.F. LAUTIE, A. GRUGER *J. Labelled Compounds* sous presse
- (24) L.K. KEEFER, C.H. FODOR *J. Amer. Chem. Soc.* 92, 5747 (1970)
- (25) D. ROGIC, M.F. LAUTIE, P. DIZABO, L.C. LEITCH *J. Labelled Compounds* 10, 655 (1974)
- (26) E.F. SRATT, T.P. Mc GOVERN *J. Org. Chem.* 29, 1540 (1964)
- (27) R.J. SUNDBERG, H.F. RUSSEL, *J. Org. Chem.* 38, 3324 (1973)
- (28) T.P.C. MULHOLLAND, R.I.W. HONEYWOOD, H.D. PRESTON, D.T. ROSEVEAR *J. Chem. Soc.* 4939 (1965)
- (29) A.N. KOST, L.G. YUDIN, Yu. A. BERLIN, A.P. TERENCEV, *Zh Obshchei Khim.* 29, 3820 (1959)