

SYNTHESES D'INDOLES ET D'INDOLIZINES MARQUES
SPECIFIQUEMENT PAR ^{13}C DANS LE CYCLE PENTAGONAL

M.F. LAUTIE* et M. CORVAL**

* Laboratoire de Spectrochimie Infrarouge et Raman. Groupe de Laboratoires du CNRS, Rue Henri Dunant - 94320 THIAIS

** Laboratoire de Spectrochimie Moléculaire, Université Pierre et Marie Curie, 8 Rue Cuvier - 75230 PARIS CEDEX 05.

SUMMARY

The syntheses of 2- ^{13}C and 3- ^{13}C indoles and indolizines and 1- ^{13}C indolizine are described. They are obtained from 1- ^{13}C bromoacetaldehyde on (2-pyridyl) ethylacetate for 2- ^{13}C indolizine, and through cyclisations of suitably labelled intermediates: o-formotoluide for 2- ^{13}C indole, o, β -dinitrostyrene for 3- ^{13}C indole, and 3-(2-pyridyl)-1 propanol for 3- ^{13}C and for 1- ^{13}C indolizines. Every position is more than 90% ^{13}C -labelled.

Key Words : 2- ^{13}C indole, 3- ^{13}C indole, 1- ^{13}C indolizine, 2- ^{13}C indolizine, 3- ^{13}C indolizine.

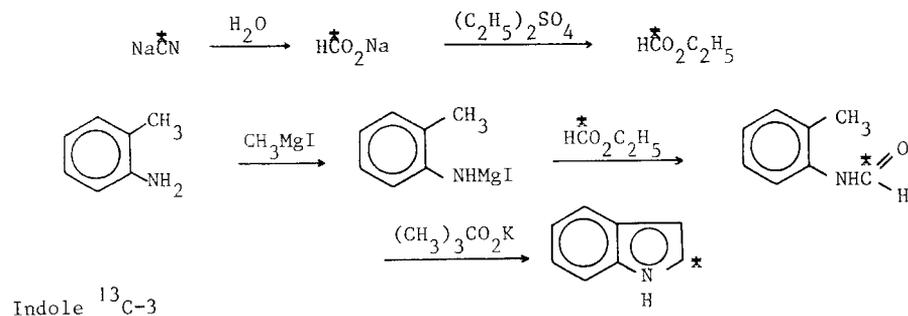
Ce travail a été entrepris en vue d'étudier l'élimination d'acide cyanhydrique en spectrométrie de masse, à partir de l'indole et de l'indolizine. Les méthodes de synthèse retenues doivent mener à un marquage parfaitement localisé, avec une teneur isotopique égale à celle du réactif marqué de départ ; le choix de ces méthodes est également guidé par le souci de n'utiliser comme source de ^{13}C que les réactifs les moins onéreux : $\text{Ba}^{13}\text{CO}_3$ et Na^{13}CN ; les rendements obtenus ne sont pas un critère déterminant, compte tenu des faibles quantités de composés nécessaires à l'étude en spectrométrie de masse projetée.

Indole ^{13}C -2

La méthode retenue est la cyclisation selon Madelung de l'o-formotoluide ; méthode qui a donné des résultats satisfaisants pour la préparation par Pichat et coll. de l'indole ^{14}C -2 (1), avec les variantes suivantes :

- le réactif marqué est Na^{13}CN au lieu de $\text{Ba}^{13}\text{CO}_3$, le passage au formiate de sodium étant plus aisé à partir du premier.

- la cyclisation est effectuée au moyen de tertiobutylate de potassium, selon Tyson (2,3) (l'emploi combiné d'o-toluïnosodium et de formiate de potassium (1) se traduisant par un rendement isotopique de 50%)



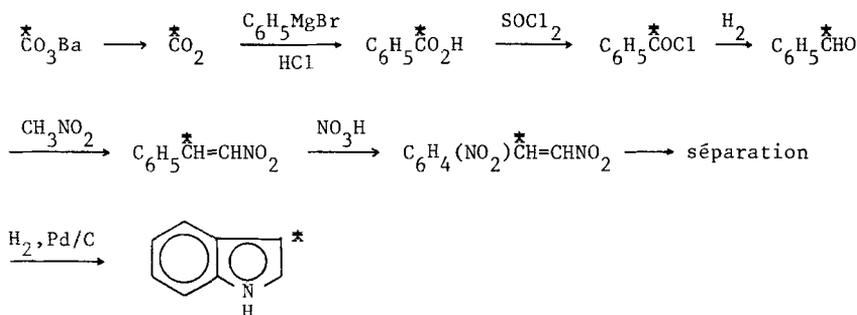
La même méthode de formation du noyau indolique nécessite, pour obtenir l'indole $^{13}\text{C-3}$, la préparation préalable de toluène $\alpha\text{-}^{13}\text{C}$, assez malaisée lorsqu'on part de $\text{Ba}^{13}\text{CO}_3$. Une méthode très récente d'obtention de l'indole en deux étapes - o-chloroacétylation de l'aniline (par le chloroacétonitrile, au moyen de BCl_3 en présence de AlCl_3), puis cyclisation par le borohydrure de Na - paraît séduisante compte tenu du rendement annoncé (4), mais il n'en est pas de même en ce qui concerne l'obtention du chloroacétonitrile $^{13}\text{C-1}$. Nous avons donc cherché une méthode de synthèse utilisant le dérivé benzénique $\alpha\text{-}^{13}\text{C}$ le plus accessible, l'acide benzoïque ; sa réduction en benzaldéhyde permet de préparer l'o, β -dinitrostyrène $\alpha\text{-}^{13}\text{C}$ dont la cyclisation réductive fournit l'indole (5 - 7).

La nitration en ortho peut être envisagée avant ou après le passage au β -nitrostyrène.

Nous avons d'abord essayé de préparer l'o-nitrobenzaldéhyde selon Davey et coll. (8) par action de l'acide nitrique à froid sur le diacétate de benzylidène, obtenu en dissolvant le benzaldéhyde dans l'anhydride acétique. Des essais répétés nous ont tous conduits au diacétate nitré, alors que selon les auteurs l'hydrolyse a lieu au cours de l'isolement du produit de la réaction, menant directement à l'o-nitrobenzaldéhyde, avec un rendement de 42%. L'hydrolyse du diacétate nitré par une suspension d'hydroxyde de magnésium (8) nous a toujours donné un mélange d'o- et p-nitrobenzaldéhyde, contenant surtout du para. Par ailleurs, le passage de l'o-nitrobenzaldéhyde à l'o, β -dinitrostyrène a un rendement assez aléatoire.

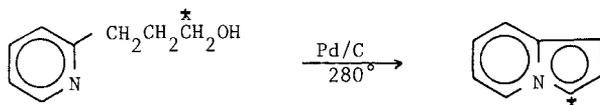
Nous avons donc préparé le β -nitrostyrène $\alpha\text{-}^{13}\text{C}$ (9a) et avons procédé à sa nitration dans les conditions établies par Priebis (10), qui fait état d'un rendement en dérivé ortho nitré de l'ordre de 30%. Des essais de cycli-

sation par hydrogénation catalytique (6) et au moyen de poudre de fer en milieu acétique (7), toutes sur le produit brut de la nitration, ont été des échecs. La séparation du dérivé ortho par entraînement à la vapeur s'étant montrée peu efficace, nous avons simplement opéré des dissolutions partielles au moyen du mélange éthanol-eau (2 : 1) bouillant dans lequel le dérivé para est peu soluble (10). Cette méthode donne un mélange ortho-para très enrichi en dérivé ortho, sur lequel la cyclisation par réduction catalytique a été effectuée.

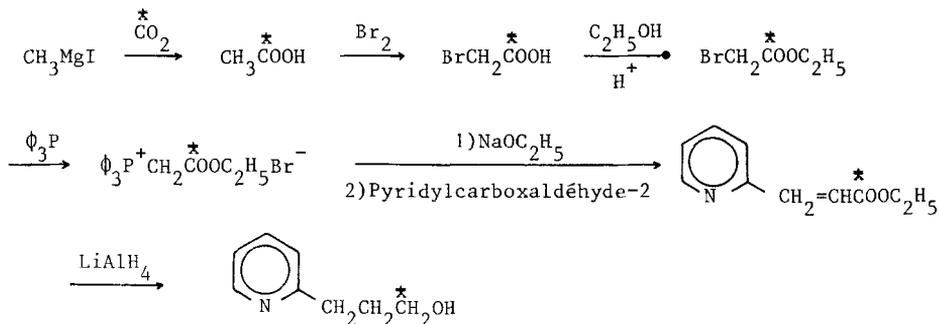


Indolizine ¹³C-3

Elle est obtenue par cyclisation du (pyridyl-2)-3 propanol-1, ¹³C-1 (11)



Le dérivé pyridinique est préparé selon le schéma réactionnel suivant :

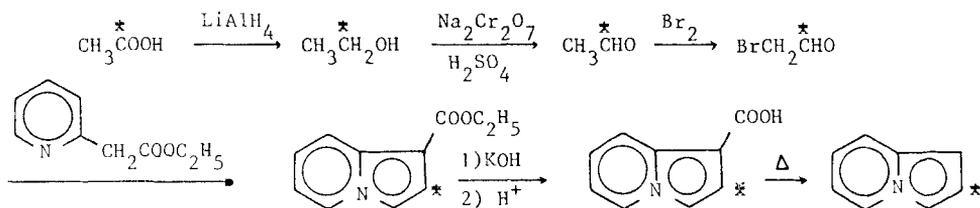


Toutes les réactions ont déjà été décrites (12-17). La bromuration de l'acide acétique est effectuée en présence de $(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}$ (14) pour éviter toute dilution isotopique avec l'anhydride acétique utilisé habituellement.

Indolizine ¹³C-2

Nous avons choisi le procédé de Bragg (18) : action du bromoacétaldé-

hyde ^{13}C -1 sur le (pyridyl-2) acétate d'éthyle. L'application de la méthode précédente aurait nécessité la préparation du bromoacétate d'éthyle ^{13}C -2. Or il est toujours plus commode d'introduire le carbone marqué sur une fonction carbonyle.



La préparation du bromoacétaldéhyde ^{13}C a été décrite par Metzger (19). Nous avons apporté deux modifications :

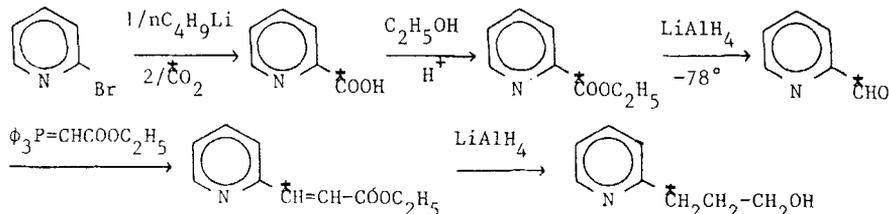
- la réduction en alcool a été effectuée sur l'acide acétique et non sur le chlorure.

- l'acétaldéhyde a été bromé directement par le brome selon Duhamel (20), bien que le rendement soit plus faible. En effet l'action du bromure de dioxanne conduit à un mélange difficilement séparable de dioxanne (Eb 101°) et de bromoacétaldéhyde (Eb 106°) : or la condensation de ce dernier avec le pyridylacétate d'éthyle se fait en l'absence de solvant (18).

L'acétaldéhyde et son dérivé bromé se polymérisant rapidement n'ont pas été purifiés mais engagés aussitôt dans les réactions suivantes.

Indolizine ^{13}C -1

Comme son homologue ^{13}C -3, elle est obtenue par cyclisation d'un (pyridyl-2)-3 propanol-1 convenablement marqué préparé à partir du pyridylcarboxaldéhyde ^{13}CHO selon le schéma réactionnel suivant :



La préparation et l'estérification de l'acide picolinique ont déjà été décrites (21). Nous avons amélioré le rendement de la carbonatation en piégeant $^*\text{CO}_2$ à -180° dans la solution dégazée sous vide d' α -pyridyllithium. L'ester est ensuite réduit directement en aldéhyde selon le procédé de Queguiner (22). Les autres étapes suivent les méthodes indiquées pour l'indolizine ^{13}C -3.

PARTIE EXPERIMENTALE

La pureté chimique a été vérifiée par spectrométrie de masse à 70eV; la teneur isotopique est déterminée au moyen des spectres de masse à basse énergie (spectromètre Hitachi Perkin Elmer RMU 6E). Pour tous les échantillons, l'incorporation du ^{13}C atteint 92%, teneur des réactifs marqués de départ. La position du marquage a été confirmée par RMN du ^{13}C (Brüker SY 250). La valeur du déplacement chimique $\delta^{13}\text{C}$ (ppm/TMS) relatif au seul signal intense obtenu est indiquée pour chaque espèce marquée, avec l'attribution tirée de la littérature (réf. 23 pour l'indole; réf. 24 pour l'indolizine).

Indole ^{13}C -2

0,51g (10,2 mmoles) de Na^{13}CN (CEA - 92% ^{13}C) et 3 ml d'eau sont maintenus à 150-160° pendant 4 heures en tube scellé. L'excès d'eau est enlevé par lyophilisation. Le rendement en formiate de sodium est quantitatif (0,7 g, 10,2 mmoles).

La préparation de l'o-formotoluide ^{13}C par action du formiate d'éthyle ^{13}C (obtenu par chauffage à 150-160° de $\text{H}^{13}\text{CO}_2\text{Na}$ et de sulfate d'éthyle et entraîné par un courant d'azote sec) sur le dérivé aminomagnésien de l'o-toluidine (1,85g, 17,3 mmoles) est celle décrite par Pichat et coll. (1). Après hydrolyse par 35 ml de HCl 0,3 N et les traitements habituels on isole 1,27g d'o-formotoluide brut, que l'on purifie par chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant : acétate d'éthyle-cyclohexane, 1 : 1).

L'o-formotoluide obtenu (0,85g, 6,23 mmoles ; rendt 61%) est dissous dans quelques ml de tertibutanol. On ajoute 1,25 g de tert-butylate de potassium commercial (Merck-Schuchardt) dissous dans 10 ml de tert-butanol et chasse le solvant sous vide ; le résidu solide est chauffé d'abord lentement dans un bain métallique jusque vers 250°, puis maintenu à 350-360° pendant 25 min. (3). Après refroidissement sous un courant d'azote, le produit de pyrolyse est décomposé par deux additions de 10 ml de HCl 0,1 N. Le liquide est filtré, extrait à l'éther (4 fois) ; la phase étherée est séchée et l'éther évaporé sous pression réduite. Le résidu (liquide épais) contient principalement de l'indole et de l'o-formotoluide non transformé. L'indole est isolé par chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant : chloroforme-éther de pétrole, 1 : 2), puis sublimé sous vide. On obtient 162 mg (1,38 mmole) d'indole ^{13}C -2 (rendt de la cyclisation/purification : 22% - rendt par rapport à Na^{13}CN : 13,5%).

$\delta^{13}\text{C}$: 124,31 - Litt. C-2 : 125,15 .

Indole ^{13}C -3

Les rendements signalés sont, sauf indication, rapportés à l'étape précédente. La carbonatation par $^{13}\text{CO}_2$ du bromure de phénylmagnésium a été effectuée selon

la méthode décrite dans la littérature (12b, 25) en partant de 10,5g (53 mmoles) de Ba $^{13}\text{CO}_3$ (CEA - 92% ^{13}C). L'acide benzoïque α - ^{13}C isolé (12b) (5,5g ; rendt 84%) est transformé en chlorure de benzoyle par le chlorure de thionyle bidistillé (25 ml), au reflux pendant 2h30. Le chlorure de thionyle en excès est distillé sous pression réduite, et le chlorure de benzoyle purifié par distillation (rendt 71%) puis transformé en aldéhyde benzoïque par réduction de Rosenmund (26) dans 100 ml de toluène. On utilise 1g de catalyseur (Pd 5% sur Ba SO_4 , empoisonné par 15 mg environ de "quinoline S" (9b)); l'acide chlorhydrique dégagé est titré par la soude. Après 16h de circulation d'hydrogène, HCl dégagé correspond à un rendement de 92,5% en aldéhyde. Le catalyseur est filtré, et le toluène éliminé sous pression réduite. Un essai de passage au β -nitrostyrène à partir du produit brut obtenu s'étant soldé par un échec, l'aldéhyde benzoïque α - ^{13}C a été distillé sous 20 mm de mercure. On obtient 2,32 g (21,7 mmoles ; rendt 68,2%).

A ces 2,32 g de benzaldéhyde ^{13}C additionnés de 1,4 g de nitrométhane et de 4,5 ml de méthanol, on ajoute lentement, en agitant et en maintenant la température à 10-15°, 0,9 g de soude dans 2,5 ml d'eau (9a). On ajoute encore 1,5 ml de méthanol, puis on dissout le précipité blanc volumineux par 15 ml d'eau glacée. La solution alcaline est ajoutée lentement dans 4,3 ml d'HCl concentré dilué dans 6,5 ml d'eau. Le précipité jaune de β -nitrostyrène qui se sépare est lavé jusqu'à disparition des ions chlore, fondu par immersion dans l'eau chaude pour éliminer l'eau restante, et recristallisé à partir d'éthanol chaud. Après séchage sous vide, on obtient 1,84 g de β -nitrostyrène ^{13}C (12,3 mmoles; rendt 56,5%).

Le β -nitrostyrène est ajouté lentement (1/2 h), sous agitation, dans 10 ml d'acide nitrique fumant, la température étant maintenue entre 25 et 30°. On agite encore 1/2 h, puis on ajoute 120 ml d'eau glacée. Le précipité flocculeux jaune pâle est lavé jusqu'à neutralité et séché sous vide. On obtient 2,03 g (10,4 mmoles; rendt 84,7%), que l'on reprend trois fois par un mélange éthanol-eau bouillant (2 : 1). La séparation est suivie par chromatographie sur plaque analytique de gel de silice (éluant : éther diisopropylique). Les 770 mg de dinitrostyrène obtenus contiennent encore du dérivé para, mais sont très enrichis en dérivé ortho, comme en témoigne le spectre de masse qui comporte essentiellement les fragmentations caractéristiques de ce dernier : un ion moléculaire très peu abondant, une perte de NO_2 importante et un pic de base à m/z 92, alors que le spectre du dérivé para comporte un ion moléculaire abondant, la perte de NO_2H , et une faible abondance ionique à m/z 92.

La réduction catalytique est effectuée sur 140 mg de catalyseur à 10% de Pd sur charbon, dans un mélange d'acétate d'éthyle (12 ml), éthanol (1,6 ml) et

acide acétique (1,45 ml) (6) sous une pression d'hydrogène d'environ 100 p.s.i., pendant 1 heure. Le catalyseur est filtré, la solution neutralisée par une solution saturée de bicarbonate de sodium, lavée à l'eau, séchée, et le solvant évaporé. On obtient 600 mg d'un goudron brun-vert que l'on malaxe avec des portions successives de 1 à 2 ml du mélange chloroforme-éther de pétrole (1 : 2) en maintenant le récipient dans l'eau chaude (jusqu'à ce que, dans le résidu, l'indole ne soit plus décelable sur plaque de gel de silice). L'indole est alors séparé de la solution jaune-brun obtenue par chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant ci-dessus) (3), puis sublimé sous vide. On recueille 91 mg (0,77 mmole) d'indole ^{13}C -3, qui correspondent à un rendement global, par rapport au carbonate de baryum, atteignant à peine 1,5%, surtout du fait des dernières étapes puisque le passage β -nitrostyrène \rightarrow dinitrostyrène enrichi en dérivé ortho a un rendement de 32%, et la cyclisation de ce dernier un rendement, assez aléatoire, de l'ordre de 20%.

$\delta^{13}\text{C}$: 103,04 - Litt.C-3 : 102,6₅.

Indolizine ^{13}C -3

L'acétate de sodium obtenu à partir de BaCO_3^* (provenance C.E.A. >90% ^{13}C) (12a) est transformé en acide par l'acide polyphosphorique commercial (Merck Darmstadt, flacon neuf) (13) avec un rendement de 77% par rapport au carbonate. 1,4g (23 mmoles) sont bromés (14) puis estérifiés par la méthode classique (15). On récupère 2,85g de bromoacétate d'éthyle ^{13}C -1 (Eb. 60°/20 mm Hg; rendt 73% par rapport à l'acide acétique). La réaction de Wittig (16,17) conduit au pyridylacrylate d'éthyle avec un rendement de 57% par rapport au bromoacétate d'éthyle ^{13}C -1. La réduction est effectuée dans les conditions suivantes : 1,7g de pyridylacrylate d'éthyle (9,5 mmoles) dans 25 ml d'éther anhydre sont ajoutés sous agitation efficace et courant d'azote à 1g de LiAlH_4 dans 30 ml d'éther anhydre. La réaction est assez vive au début. L'agitation est poursuivie 6h à température ambiante puis le mélange hydrolysé à 0° par 2,5 ml d'une solution saturée de Na_2SO_4 . Après agitation 15 mn, filtration, extraction soigneuse du solide au chloroforme, séchage de la solution, les solvants sont évaporés. On récupère une huile orangée que l'on cyclise sans la purifier en présence de 58 mg de Pd/C (à 10%). Après extraction par le processus décrit dans la littérature (11), deux sublimations donnent un solide blanc (200 mg) avec un rendement de 18% par rapport au pyridylacrylate d'éthyle ^{13}C -1.

$\delta^{13}\text{C}$: 112,41 - Litt. C-3 : 113,01

Indolizine ^{13}C -2

1,5g (25 mmoles) d'acide acétique ^{13}C -1 (12,13) réduit par 1g LiAlH_4 dans 15 ml de diglyme sec (27) ont donné 800 mg d'éthanol ^{13}C -1 recueilli par distillation sous vide partiel (40-60 mm Hg) dans un piège refroidi à l'azote liquide. Cet alcool est oxydé selon Metzger (19) mais en recueillant l'aldéhyde dans de l'éther anhydre, solvant donnant les meilleurs résultats lors de la bromuration (20). Oxydation et bromuration sont effectuées dans la même journée. La solution étherée de bromoacétaldéhyde ^{13}C -1 est conservée au congélateur pendant la nuit. Elle est ensuite traitée par une solution saturée de carbonate de sodium, décantée, séchée sur Na_2SO_4 et l'éther évaporé à 0° sous vide partiel. On récupère 1g d'une huile jaune orangé, immédiatement additionnée de 2,6 g (15,7 mmoles) de pyridylacétate d'éthyle. Après 20h de chauffage à 100° avec agitation, élimination sous pression réduite de l'aldéhyde éventuellement restant, le mélange est acidifié par 6 ml d'HCl 2N, extrait plusieurs fois à l'éther, la solution brune obtenue séchée sur Na_2SO_4 et le solvant évaporé sous vide. Au résidu brun, on ajoute 5 ml d'éthanol et 400 mg de potasse, puis chauffe à reflux avec agitation pendant 17h. Par évaporation de l'alcool, addition de 4 ml d'eau et acidification par environ 1 ml d'HCl concentré, l'acide indolizine carboxylique-1 précipite sous forme d'un solide verdâtre, filtré, lavé à l'eau, séché sous vide.

Cet acide est placé dans un sublimateur sous vide. On établit une pression d'azote d'environ 100 mmHg et chauffe à l'aide d'un bain de 160 à 205°. Le produit fond en se décarboxylant et l'indolizine se sublime. Une deuxième sublimation sous vide à température ambiante avec un réfrigérant à 0° donne 250 mg d'un solide blanc. F : 72-73° Litt. F 74° (28). Rendt : 26% par rapport au bromoacétaldéhyde ^{13}C -1 impur.

$\delta^{13}\text{C}$: 113,54 - Litt. C-2 : 114,07.

Indolizine ^{13}C -1

Nous ne donnons de détails expérimentaux que pour l'acide picolinique, les autres étapes étant discutées soit dans la littérature (21,22) soit pour l'indolizine ^{13}C -3.

La solution d' α pyridyllithium préparée à partir de 8,2g (51,9 mmoles) de bromo-2 pyridine (21) dans 180 ml d'éther anhydre est dégazée deux fois sous vide par deux cycles de refroidissement dans un bain d'azote liquide puis réchauffement

à -78° . On remet le piège d'azote liquide et fait arriver $^{*}\text{CO}_2$ (obtenu par addition de H_2SO_4 à 10,3g (51,9 nmoles) de $\text{Ba } ^{*}\text{CO}_3$) par un tube juste au niveau de la surface du liquide. Quand tout le gaz carbonique a été recueilli, on remplace le piège par un bain à -78° et agite vigoureusement pendant 1h à cette température. Le mélange brun rouge prend une coloration jaune orangé. La réaction est arrêtée par addition goutte à goutte de 55 ml d'une solution saturée de $(\text{NH}_4)_2 \text{SO}_4$. Après décantation, extraction par 4x 60ml d'éther, la solution aqueuse est amenée à pH 3 par une solution d'HCl à 50%. Elle est ensuite extraite en continu par le chloroforme pendant 24h. On recueille après évaporation du solvant 5,3g d'un solide de couleur crème (Rendt 82,8%) F $136-137^{\circ}$. Le produit brut est estérifié par l'alcool éthylique selon Merrill (21) avec un rendement de 69,5% par rapport à l'acide picolinique. Puis l'ester est réduit par LiAlH_4 dans le tétrahydrofurane anhydre à -78° (22) avec un rendement de 50%.

$\delta^{13}\text{C}$: 98,81 - Litt. C-1 : 99,44

REFERENCES

- 1 - L. PICHAT, M. AUDINOT, J. MONNET, Bull. Soc. Chim. Fr., 85 (1954)
- 2 - F.T. TYSON, Organic Syntheses, Coll. Vol. 3, p. 479 (1955)
- 3 - J. KING, D.V. PARKE et R.T. WILLIAMS, Biochem. J. 98, 266 (1966)
- 4 - S. TSUTOMU, A. MAKOTO, S. KAZUYUKI, J. Org. Chem. 44, 578 (1979)
- 5 - R.J. SUNDBERG, The Chemistry of Indoles, Acad. Press (1970), p. 182
- 6 - C.F. HUEBNER, H.A. TROXELL, D.C. SCHROEDER, J. Am. Chem. Soc. 75, 5887 (1953)
- 7 - J. HARLEY-MASON, J. Chem. Soc., 200 (1953)
- 8 - W. DAVEY et J.R. GWILT, J. Chem. Soc., 204 (1950)
- 9 - Organic Syntheses - a) Coll. Vol. I, p. 413 ; b) Coll. Vol. III p. 626
- 10 - B. PRIEBS, Ann. 225, 319 (1884)
- 11 - V. BOEKELHEIDE, R.J. WINDGASSEN Jr., J. Amer. Chem. Soc. 81, 1456 (1959)
- 12 - A. MURRAY, Org. Synth. with Isotopes, Interscience Publishers Inc. N.Y. (1958) - a) p. 34 . b) p. 86.
- 13 - D.L. FITZELL, D.P.H. HSIEH, C.A. REECE, J.N. SEIBER; J. Labelled Compds XI, 135 (1975)
- 14 - J.L. ROBERTS, C. DALE POULTER, J. Org. Chem. 43, 1547 (1978)
- 15 - A.I. VOGEL, A Textbook of Practical Organic Chemistry, Longmans, London (1964) p. 429
- 16 - D.B. DENNEY, S.T. ROSS, J. Org. Chem. 27, 998 (1962)
- 17 - S. SUGASAWA, H. MATSUO, Chem. Pharm. Bull. (Tokyo) 8, 819 (1960)
- 18 - D.R. BRAGG, D.G. WIBBERLEY, J. Chem. Soc., 3277 (1963)
- 19 - J.A. BRAUN, J. METZGER, Bull. Soc. Chim. Fr, 503 (1967)
- 20 - P. DUHAMEL, L. DUHAMEL, J.Y. VALNOT, Bull. Soc. Chim. Fr., 1465 (1973)

- 21 - E.J. MERRIL, G.G. VERNICE, *J. Labelled Compounds*, VIII, 589 (1972)
- 22 - G. QUEGUINER, P. PASTOUR, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 4118 (1968)
- 23 - N. PLATZER, J.J. BASSELIER, P. DEMERSEMAN, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 905 (1974)
- 24 - R.J. PUGMIRE, M.J. ROBINS, D.M. GRANT, R.K. ROBINS, *J. Amer. Chem. Soc.*, 93, 1887 (1971).
- 25 - C. BARET, L. PICHAT, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 580 (1951)
- 26 - *Organic Reactions*, Vol. IV, Wiley and Son (1948) Chap. 7, P. 362
- 27 - L. FRIEDMAN, A.T. JUREWICZ, *J. Org. Chem.*, 33, 1254 (1968)
- 28 - M. SCHOLTZ, *Chem. Ber.*, 45, 734 (1912)