

SYNTHESES DE METHYLPYRIDINES DEUTERIEES

Marie-France LAUTIE¹ et Nadine LEYGUE

Laboratoire de Spectrochimie Infrarouge et Raman, CNRS, 2 rue Henri Dunant,
94320 Thiais (France)

SUMMARY

Picolines and 2,6-lutidines partially deuterated on the methyl group or fully deuterated have been prepared with high isotopic purity. Monodeuteration of the methyl group was obtained either by deuterolysis of lithiated derivatives or by reduction of CH_2X group with Bu_3SnD . Dideuteriomethyl compounds were synthesized by reduction of the corresponding esters with LiAlD_4 and conversion of the alcohol to chloromethyl derivatives which were finally reduced by an acetic acid-zinc mixture. Exchanges with heavy water on platinum yield γ -picoline- D_7 and 2,6-lutidine- D_9 .

Key words : Specific deuterium labelling, methyl- and 2,6-dimethyl-pyridines

Ce travail concerne la préparation des picolines et de la 2,6-lutidine comportant un, deux ou trois atomes de deutérium sur le groupement méthyle, certaines de ces molécules étant également deutériées sur le noyau.

Il existe dans la littérature un grand nombre d'études sur les échanges hydrogène-deutérium en série pyridinique (1-4). Des conditions soigneusement choisies permettent parfois un marquage spécifique, soit sur le noyau, soit sur la chaîne latérale (5-8). Cette dernière peut également être deutériée par synthèse directe (9-13).

¹To whom all correspondence should be addressed

Dans notre cas, les études spectroscopiques envisagées nécessitaient une très grande pureté isotopique. Pour chaque composé, nous avons donc recherché la méthode présentant le moins de risque de migration hydrogène-deutérium afin d'avoir le meilleur taux isotopique et conduisant au produit souhaité avec un rendement chimique convenable.

COMPOSES PERDEUTERIES

Les échanges avec l'eau lourde en présence de catalyseurs métalliques sont en général peu sélectifs (2). Ainsi, la γ -picoline a été totalement deutériée en utilisant, comme catalyseur, le palladium sur charbon (14). Une étude approfondie en série hétérocyclique a été effectuée par Garnett (15) en présence de différents métaux. On remarque que, dans le cas de la β -picoline, il est difficile de trouver de bonnes conditions pour une perdeutériation : l'échange du méthyle en position 3 est très lent (15,16).

Le nickel de Raney a également été utilisé avec des résultats intéressants sur des composés aromatiques (17). Nous avons tenté d'appliquer cette méthode en série hétérocyclique car, sur des dérivés benzéniques, elle présente l'avantage d'être efficace à des températures peu élevées. Cette étude a été réalisée sur la γ -picoline : une analyse du spectre RMN montre que, si l'échange est facile pour les hydrogènes en positions 2,6 et sur le méthyle, il est beaucoup plus lent sur les positions 3,5. Un essai sur la 2,6-lutidine n'a pas été concluant : l'échange est très lent sur toutes les positions.

Des perdeutériations peuvent également être obtenues par échanges en milieu basique (1,2) soit de l'hétérocycle lui-même, soit de son N-oxyde (11). Comme dans le cas précédent, le méthyle en position 3 est le moins réactif. On peut également travailler dans l'eau lourde seule mais à haute température (4).

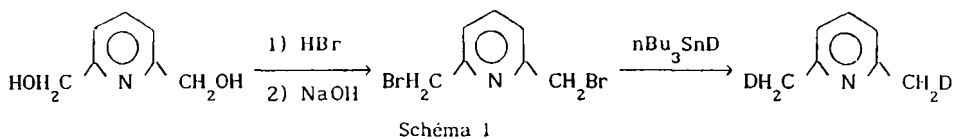
Il nous a paru plus simple d'utiliser la première méthode en présence de platine, catalyseur le plus efficace. Nous avons ainsi préparé la γ -picoline-D₇ et la 2,6-lutidine-D₉.

DEUTERIATION SELECTIVE DU GROUPEMENT METHYLE

Composés CH_2D

Les picolines comportant un atome de tritium sur le groupement méthyle ont déjà été obtenues par chauffage des acides pyridyl acétiques correspondants dans l'eau tritiée (13). Cependant, pour les homologues deutériés, ce procédé ne donne pas une pureté isotopique suffisante. Pour fixer un seul deutérium, on peut envisager soit une réduction déshalogénante du groupement CH_2X , soit l'hydrolyse par l'eau lourde d'un dérivé organométallique convenable (1). Dans le cas des picolines, les dérivés lithiés sur le groupement méthyle s'obtiennent facilement (19,20). La deutériolyse conduit aux monodeutériométhylpyridines avec un bon rendement.

Cependant, cette méthode ne convient pas pour la 2,6-lutidine- $(\text{CH}_2\text{D})_2$. En effet, de nombreuses études de lithiation de cette molécule ont montré qu'il était impossible d'effectuer la monolithiation des deux groupements méthyles (21-24). Nous avons donc utilisé le schéma réactionnel suivant :



Le diol est préparé par réduction du diester par le borohydrure de sodium (25), puis transformé en dérivé dibromé d'après Dian Chen (26). La 2,6-bis(bromométhyle)pyridine est ainsi obtenue avec un meilleur rendement et une plus grande pureté que par bromuration directe de la 2,6-lutidine à l'aide de la N-bromosuccinimide (27). La réduction déshalogénante peut être effectuée, soit par le mélange acide acétique-OD-zinc (12), soit par le deutériure de lithium-aluminium (28). Le premier réactif a l'avantage de pouvoir agir directement sur le bromhydrate après échange de ce dernier, le sel étant plus stable que la base libre. Cependant, ce procédé nécessite une quantité importante d'acide acétique deutérié qui sert de solvant. Parmi les deux autres possibilités, nous avons choisi le deutériure de tributylétain. En effet, il donne un meilleur rendement que LiAlD_4 et permet une extraction facile de la lutidine formée.

Composés CD_2H

La préparation de la γ -picoline- CD_2H a déjà été décrite (11) :

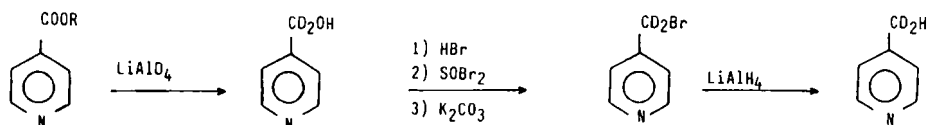


Schéma 2

Le rendement global est de l'ordre de 10%. Nous avons utilisé un schéma réactionnel similaire pour les picolines α , β et γ mais en remplaçant d'une part le dérivé bromé par le dérivé chloré et d'autre part l'hydruure de lithium-aluminium par le mélange acétique-zinc. Ce dernier conduit à un meilleur rendement et, comme nous l'avons déjà signalé, permet de réduire directement le chlorhydrate. La première étape est la plus délicate en raison du risque de saturation du noyau. Les conditions opératoires de Micovic (29) nous ont donné les meilleurs résultats bien que notre rendement soit toujours inférieur à celui des auteurs (environ 50% au lieu de 70%).

L'échange sélectif des hydrogènes du groupement méthyle (6-8,12), suivi de l'hydrolyse du dérivé lithié, préparé par les réactions déjà citées (19,20), aurait également conduit au composé cherché. Cependant, cet échange n'est possible que pour les positions 2 et 4. Il est facile et très sélectif en milieu acide dilué (7) particulièrement dans le cas de la γ -picoline (8). Nous avons jugé préférable de préparer les trois picolines par la même méthode pour avoir des puretés isotopiques comparables.

Composés CD_2H deutériés sur le noyau

La γ -picoline- D_6 comportant un seul hydrogène sur le groupement méthyle a été obtenue par hydrolyse du dérivé lithié de la molécule perdeutériée.

Pour la β -picoline- D_6 , la même méthode n'a pu être utilisée car le groupement méthyle avait été peu enrichi en deutérium lors des échanges. Nous avons donc oxydé le groupement par le permanganate de potassium puis, après

estérification de l'acide obtenu par le diazométhane, nous avons suivi le schéma réactionnel décrit pour les espèces nous marquées sur le noyau (30) (Schéma 2).

2-METHYL,6-TRIDEUTERIOMETHYLPYRIDINE

A notre connaissance, ce composé n'avait jamais été préparé. Seule est décrite dans la littérature la synthèse de la 2,6-bis(tridéutériométhyl)-pyridine (12).

Deux schémas réactionnels pouvaient être envisagés :

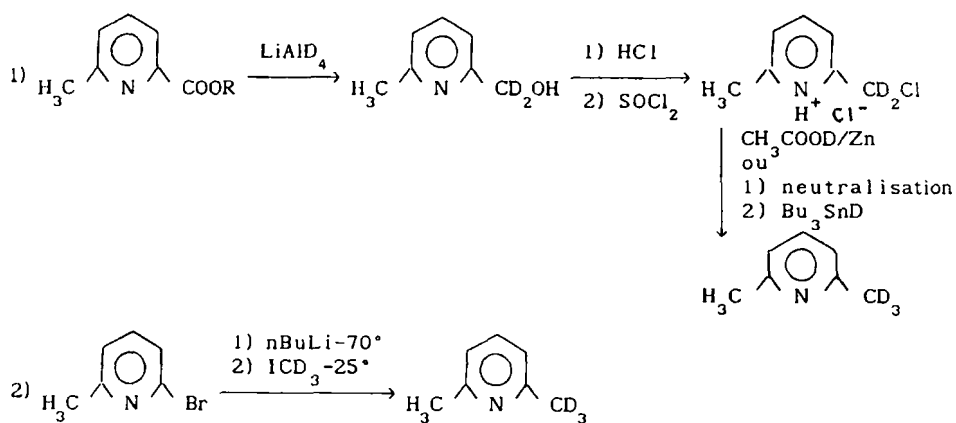


Schéma 3

Nous avons choisi le second, beaucoup plus court, bien que nous n'ayons pas trouvé d'exemples de son utilisation en série pyridinique. En effet, c'est une méthode bien connue en série aromatique (31). L'organolithien est préparé à -70° (32) pour éviter l'attaque du groupement méthyle par le *n*-butyllithium. L'action de l'iodure de tridéutériométhyle a conduit au composé souhaité avec un rendement correct.

PARTIE EXPERIMENTALE

Les synthèses des produits sensibles à l'humidité sont réalisées dans de la verrerie séchée à l'étuve et parcourue par un courant d'azote sec.

La pureté isotopique des produits a été contrôlée par spectrométrie

infrarouge (Perkin Elmer 983 et 1720X), spectrométrie de masse (Hitachi RMU6E) et RMN du proton (Bruker 200MHz).

γ -picoline-D₇

A l'intérieur d'une boîte à gants on ajoute avec précaution 0,8g de sodium à 30cm³ d'eau lourde, puis 1,1g d'alliage de Raney Ni/Al. Quand la réaction a cessé, on additionne 30cm³ de γ -picoline puis on chauffe à reflux en agitant fortement pendant trois jours, à l'abri de l'humidité ambiante. Après refroidissement, la solution aqueuse est filtrée et saturée par K₂CO₃. La γ -picoline est décantée, séchée sur KOH et la solution aqueuse extraite plusieurs fois à l'éther. Après séchage et distillation lente de l'éther à l'aide d'une colonne efficace, le résidu séché sur KOH est mélangé à la γ -picoline décantée et l'ensemble soumis à un nouvel échange. Après cinq échanges dans les mêmes conditions et purification du produit, un dosage par spectrométrie de masse donne les résultats suivants : D₇=82,9%, D₆=15,3%, D₅=1,8%.

Un dernier échange est alors effectué en présence de platine. 100mg d'oxyde de platine en suspension dans D₂O sont introduits dans une ampoule en verre et réduits par le deutérium. On y ajoute ensuite la γ -picoline déjà échangée et 25cm³ d'eau lourde. L'ampoule scellée est chauffée 72h à 140°C. Après extraction comme ci-dessus puis distillation, on obtient la γ -picoline-D₇ (Eb 51°C/25mmHg), avec un rendement global de 70%.

Dosage par RMN :

> 99% D sur les positions -2,6 (δ =8,3ppm) et sur le méthyle (δ =2,2ppm)

98% D sur les positions -3,5 (δ =7,0ppm).

β -picoline-D₄ (30)

Quatre échanges de 48h à 140°C effectués sur 20g de β -picoline avec 40cm³ d'eau lourde en présence de 300mg d'oxyde de platine réduit ont donné les résultats suivants (dosage par spectrométrie de masse) : D₅=6%, D₄=90%, D₃=4%. Le spectre infrarouge montre peu de modifications du groupement méthyle. Le produit a été utilisé tel que pour l'obtention de la molécule CD₂H.

2,6-lutidine-D₉

Un mélange de 15cm³ de lutidine, 25cm³ d'eau lourde et 100mg d'oxyde de

platine réduit est chauffé en ampoule scellée 48h à 150°C. Lors de l'extraction, K_2CO_3 a été remplacé par NaCl pour saturer la solution aqueuse.

Après quatre échanges, on récupère 11,8g de lutidine deutériée (Eb 45°C/19mmHg).

Le dosage par RMN (avec du dioxane comme référence interne) montre que chaque position est deutériée à 98% ($\delta=2$ ppm (CH_3), 6,6ppm (H-3,5), 7,1ppm (H-4).

γ -picoline- CH_2D

Une solution de 10g de γ -picoline (séchée sur KOH puis distillée sur CaH_2) dans 50cm³ de tétrahydrofurane anhydre (distillé sur $LiAlH_4$) est refroidie à -20°C. On y ajoute goutte à goutte 69cm³ d'une solution 1,6M de n-butyllithium dans l'hexane (Aldrich). Après agitation 0,5h à froid, on laisse réchauffer 1h. On hydrolyse avec précautions à 0°C par addition lente de 5cm³ d'eau lourde. L'agitation est poursuivie 1h30 à température ambiante puis la solution est saturée par HCl gazeux. Après évaporation des solvants et séchage sous vide, le chlorhydrate est neutralisé à froid par une solution saturée de K_2CO_3 . Après décantation, extraction à l'éther, séchage et distillation, on récupère 8,5g de γ -picoline- CH_2D . Pureté isotopique déterminée par RMN : 95%.

γ -picoline- CD_2H

L'isonicotinate de méthyle a été réduit par $LiAlH_4$ avec un rendement de 55% (29), transformé en chlorhydrate de 4(chlorométhyl)pyridine par action de $SOCl_2$ sur le chlorhydrate de l'alcool (12) avec un rendement de 82%. La réduction par le mélange acide acétique-zinc (12) se fait avec un rendement de 80%.

γ -picoline- D_6 (CD_2H)

Elle est préparée à partir de la γ -picoline- D_7 . Le dérivé lithié sur le méthyle obtenu comme ci-dessus (cf. γ -picoline- CH_2D) est hydrolysé par H_2O .

α et β -picoline- CD_2H

Leur préparation a déjà été décrite (30). Dans le cas de l' α -picoline, l'ester a été réduit avec un rendement de 30% seulement.

2-méthyl,6-(trideutériométhyl)pyridine

La 2-bromo,6-méthylpyridine est préparée par diazotation du dérivé aminé correspondant (33).

Sous courant d'azote sec, 15,7g de n-bromobutane dans 40cm³ d'éther anhydre sont ajoutés goutte à goutte à une suspension de 1,7g de lithium dans 80cm³ d'éther anhydre violemment agitée. L'agitation est poursuivie 2h à une température comprise entre 0 et -10°C. La solution de n-butyllithium obtenue est transvasée sous vide dans un ballon tricol refroidi dans l'azote liquide en filtrant le lithium qui n'a pas réagi (34).

Le ballon est ensuite plongé dans un bain à -78°C. On ajoute, sous courant d'azote, en 10mn, 17,4g (0,1 mol) de 2-bromo,6-méthylpyridine en solution dans 10cm³ d'éther anhydre. Le mélange prend une teinte rouge orangé, il est agité à -70°C pendant 1/4h puis additionné de 15g (0,1mol) de ICD₃ (CEA, D₃ 99%) dissous dans 10cm³ d'éther anhydre. On laisse réchauffer lentement jusqu'à -25°C et maintient l'agitation à cette température jusqu'à ce que la couleur s'éclaircisse (jaune orangé). Les produits volatiles sont distillés sous vide et recueillis dans un piège refroidi à l'azote liquide. Dans la solution recueillie, on fait barboter un courant d'HCl sec. Le chlorhydrate obtenu est séché et la base libérée de son sel par une solution saturée de K₂CO₃. Après extraction et distillation, on recueille 5,5g de 2-méthyl,6-méthyl-D₃ pyridine (rendement : 50%, taux isotopique 99% (RMN)).

2,6-bis(monodeutériométhyl)pyridine

La 2,6-(bishydroxyméthyl)pyridine (24) est transformée en bromhydrate de la 2,6-bis(bromométhyl)pyridine par reflux dans une solution de HBr à 48% (26). La base est libérée de son sel par action à 0°C d'une solution concentrée de soude. Le solide est extrait à l'éther. Après évaporation du solvant, on obtient un produit blanc suffisamment pur pour l'étape suivante (F:85-86°C, Litt:84-89°C (35)).

Bu₃-SnD (28) : Dans un tricol refroidi dans un bain de glace et contenant 28,8 mmol de LiAlD₄ (Spectrométrie Spin et Techniques >99%) en suspension dans 100cm³ d'éther anhydre, on ajoute goutte à goutte 58 mmol de chlorure de tributylétain. Après agitation 24h à température ambiante, le milieu

réactionnel est refroidi à 0°C et l'excès de deutériure détruit avec du sulfate de sodium décahydraté. Après filtration sous argon et évaporation de l'éther, le liquide incolore recueilli est utilisé sans purification pour la réduction (pureté vérifiée par infrarouge : $\nu_{\text{SnD}} = 1305\text{cm}^{-1}$).

Réduction : A une solution de dibromolutidine (0,015 mol) dans 8cm³ de benzène anhydre, on ajoute quelques mg d'azobisisobutyronitrile, puis goutte à goutte, 0,029 mol de Bu₃SnD (excès 30% par fonction à réduire). Le mélange, éclairé par une lampe à incandescence de 150W, est chauffé à reflux pendant 36h. Par distillation sous vide, on recueille dans un piège refroidi dans l'azote liquide la solution de lutidine dans le benzène. La lutidine est transformée en chlorhydrate par addition d'HCl concentré. Après décantation, la couche aqueuse est saturée par K₂CO₃. La lutidine est décantée, séchée sur KOH et distillée sur CaH₂ (Eb=47°C/25mmHg, rendement : 70%).

BIBLIOGRAPHIE

1. Thomas A.F. - Deuterium Labeling in Organic Chemistry, Appleton-Century-Crofts, 1971
2. Calf G.E. and Garnett J.L. - Adv. Heterocycl. Chem. 15:137(1973)
3. Elvidge J.A., Jones J.R., O'Brien C., Evans E.A. and Sheppard H.C. - Adv. Heterocycl. Chem. 16:1 (1974)
4. Werstiuk W.H. and Timmins G. - Can. J. Chem. 59:1022 (1981)
5. Kawazoe Y., Ohnishi M. and Yoshioka Y. - Chem. Pharm. Bull. 15:1225 (1967)
6. Parham W.E. and Olson P.E. - Tetrahedron Lett.:4783 (1973)
7. Zoltewicz J.A. and Kandetzki P.E. - J. Amer. Chem. Soc. 93:6562 (1971)
8. Yoshikai K., Hieida T., Nibu Y., Shimada H. and Shimada R. - Bull. Chem. Soc. Jpn 63:1529 (1990)
9. Balaban A.T. - J. Labelled Compd. Radiopharm. 18:1621 (1981)
10. Cole W.G., Williams D.H. and Yeo A.N.H. - J. Chem. Soc. B:1284 (1968)
11. Neeter R., Nibbering N.M.M. and de Boer T.J. - Org. Mass. Spectrom. 3:597 (1970)
12. Brown H.C. and McDonald G.J. - J. Amer. Chem. Soc. 88:2514 (1966)
13. White W.N. and Lazdins D. - J. Org. Chem. 34:2756 (1969)

14. Biddiscombe D.P., Herington E.F.G., Lawrenson I.J. and Martin J.F. - *J. Chem. Soc.*:444 (1963)
15. Calf G.E. and Garnett J.L. - *Aust. J. Chem.* 21:1221 (1968)
16. AL Rawi J.M.A., Behnam G.Q. and Taha N.I. - *Org. Magn. Reson.* 17:204 (1981)
17. Finlayson A.C., Kallury R.K.M.R. and Prager R.H. - *Aust. J. Chem.* 32:189 (1979)
18. Zatssepina N.N. and Tupitsyn I.F. - *Khim. Geterotsikl. Soedin.*:1587 (1974)
19. Beumel Jr. O.F., Smith W.N. and Rybalka B. - *Synthesis*:43 (1974)
20. Kaiser E.M. and Pretty J.D. - *Synthesis*:705 (1975)
21. Compagnon P.L., Kimmy T. and Gasquez F. - *Bull. Soc. Chim. Belg.* 90:803 (1981)
22. Compagnon O. and Compagnon P.L. - *Bull. Soc. Chim. Fr.*:3381 (1973)
23. Compagnon P.L., Gasquez F., Compagnon O. and Kimmy T. - *Bull. Soc. Chim. Belg.* 91:931 (1982)
24. Czarnocki Z. and Wrobel J.T. - *Bull. Pol. Acad. Sci. Chim.* 31:211 (1983)
25. Newcomb M., Timko J.M., Walba D.M. and Cram D.J. - *J. Amer. Chem. Soc.* 99:6392 (1977)
26. Dian Chen, Martell A.E. and Yizhen Sun - *Inorg. Chem.* 28:2646 (1989)
27. Offermann W. and Vögtle F. - *Synthesis*:272 (1977)
28. Paquette L.A., Doecke C.W., Kearney F.R., Drake A.F. and Mason S.F. - *J. Amer. Chem. Soc.* 102:7228 (1980)
29. Micovic V.M. and Mihailovic M.L. - *Rec. Trav. Chim. PB* 71:970 (1952)
30. Cavagnat D. and Lautié M.F. - *J. Raman Spectrosc.* 21:185 (1990)
31. Dizabo P., Mouneyrac M.F., Pasquier-Chenon B. and Leitch L.C. - *J. Labelled Compd.* 2:272 (1966)
32. Abramovitch R.A. and Vinutha A.R. - *J. Chem. Soc. C*:2104 (1969)
33. Newkome G.R., Pantaleo D.C., Puckett W.C., Ziefle P.L. and Deutsch W.A. - *J. Inorg. Nucl. Chem.* 43: 1529 (1981)
34. Dizabo P. and Leitch L.C. - *Bull. Soc. Chim. Fr.*:571 (1962)
35. Baker W., Buggle K.M., McOmie J.F. and Watkins D.A. - *J. Chem. Soc.*:3594 (1958)