

Nouvelle voie d'accès en une étape au squelette de la
benzo [g] indole [2,3a] indolizine-5 :
Etude structurale en RMN 2D

M.Laguerre, C.Boyer et M.Atfani
Laboratoire de Chimie Analytique, UA 605 CNRS, Faculté de Pharmacie
3, Place de la Victoire, 33076 Bordeaux Cedex.

(Received in Belgium 15 September 1988)

SUMMARY : A one pot synthesis of benzo [g] indolo [2,3-a] indolizine-5 is described. Starting from tryptamine hydrochloride and methyl o-phthalaldehydic acid ester, 85% yield is obtained in refluxing n-butanol. In spite of differences with published data, the structure of final compound has been firmly established by 2D heteronuclear correlation NMR spectroscopy.

RESUME : Les auteurs décrivent une synthèse en une étape de la benzo [g] indolo [2,3-a] indolizine-5. Un rendement de 85% est obtenu par réaction du chlorure de tryptamine avec l'ortho-phthalaldéhydate de méthyle dans le n-Butanol au reflux. Malgré des différences notables avec la seule mention existante de ce composé, la structure a pu être fermement établie par corrélation hétéronucléaire en RMN 2D.

Dans le cadre de nos travaux concernant la synthèse d'une nouvelle classe d'antagonistes α -adrénergiques dérivés de la β -carboline¹, nous avons été amenés à envisager la synthèse du composé 1.

La méthode de préparation la plus évidente consiste à faire réagir la tryptamine 2 sur le phtalaldéhydate de méthyle 3 selon la réaction classique de PICTET-SPENGLER².

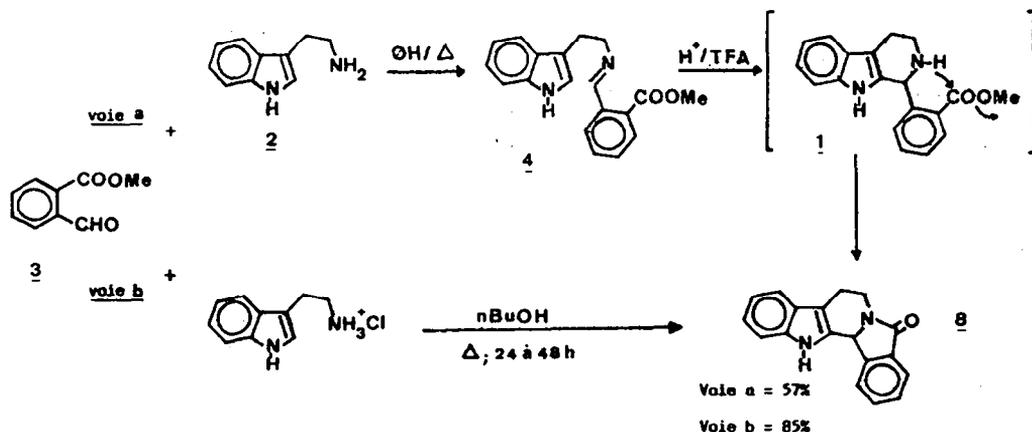
Le composé 3 est facilement accessible à partir du phtalide.

La réaction de Pictet-Spengler a été effectuée selon 2 protocoles différents (cf schéma 1) :

- le protocole classique (voie a) en 2 étapes² avec isolation formelle de l'imine 4 puis cyclisation avec l'acide trifluoroacétique (TFA) comme catalyseur dans le chlorure de méthylène à température ambiante (3 h).

- un protocole en une étape (voie b) sans isolation de l'imine consistant à porter au reflux dans le n-butanol un³ mélange équimoléculaire de chlorure de tryptamine et de 3 (24 h à 48 h)

Schéma 1

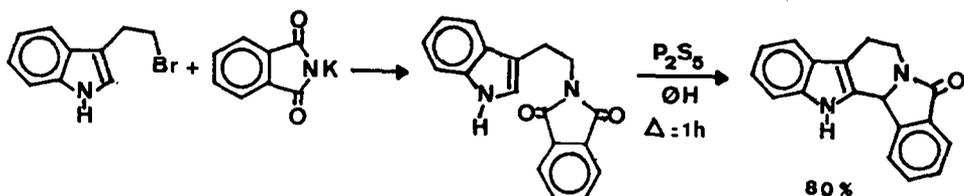


Dans les 2 cas on n'isole pas 1 mais le dérivé 8 formé par cyclisation ultérieure de la fonction ester sur l'azote de la carboline.

La voie b, plus simple de mise en oeuvre, donne de meilleurs rendements et le produit obtenu est plus pur.

Le composé 8 avait déjà été décrit dans la littérature⁴ mais le schéma réactionnel suivi était différent (schéma 2)

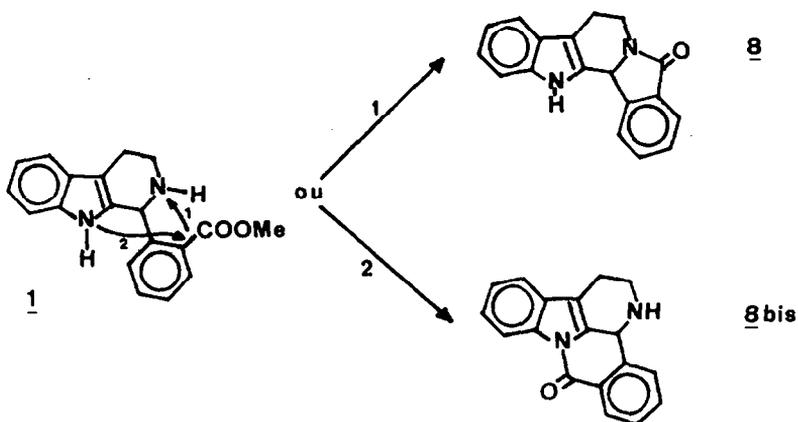
Schéma 2



Alors que le point de fusion déclaré par ces auteurs était de 203-5°, nous mesurons pour notre part 275-6° et ce malgré plusieurs synthèses et recrystallisations.

Cette différence pourrait s'expliquer par un problème d'isomérisation de cyclisation (schéma 3). Ce type de réaction est bien connue dans cette série mais les conditions opératoires sont en général différentes (KOAc, EtOH au reflux).

Schéma 3



Mais le produit obtenu présente en IR (dans CHCl₃), outre la bande νC=O à 1682 cm⁻¹ (1672 cm⁻¹ dans la référence 7), une bande fine et intense à 3468 cm⁻¹ bien caractéristique des indoles.

De plus en RMN¹H (DMSO) on observe un proton échangeable à l'eau lourde à 11,4 ppm, position caractéristique pour un NH indolique dans le DMSO.

Enfin le spectre UV (EtOH) est purement indolique avec λ_{max} à 202, 224,

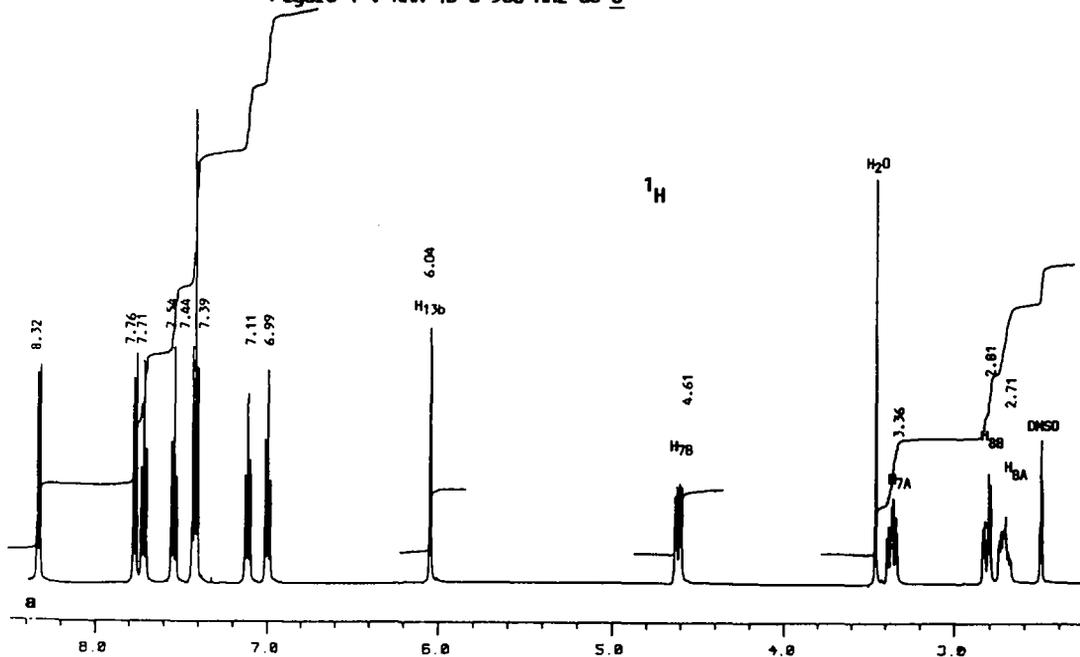
274, 281 et 291 nm.

Ces faits permettent d'éliminer la structure 8bis.

N'ayant pu obtenir de cristaux utilisables pour une analyse radiocristallographique, nous avons entrepris une étude RMN à 500 MHz.

L'enregistrement des spectres ¹H et ¹³C (cf figure 1), bien que tous les protons et les carbones de la molécule soient bien individualisés, ne permet pas de lever toutes les difficultés. Aussi nous avons enregistré 2 cartes de corrélations hétéronucléaires 2D : COSY 90° et COSY LONG-RANGE (cf figures 2

Figure 1 : RMN 1D à 500 MHz de 8



¹³C

Q = quaternaire
T = tertiaire
S = secondaire

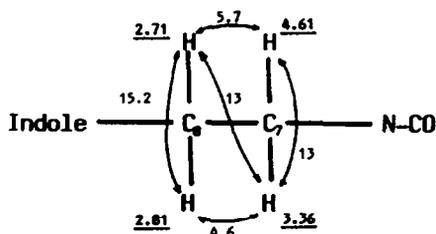
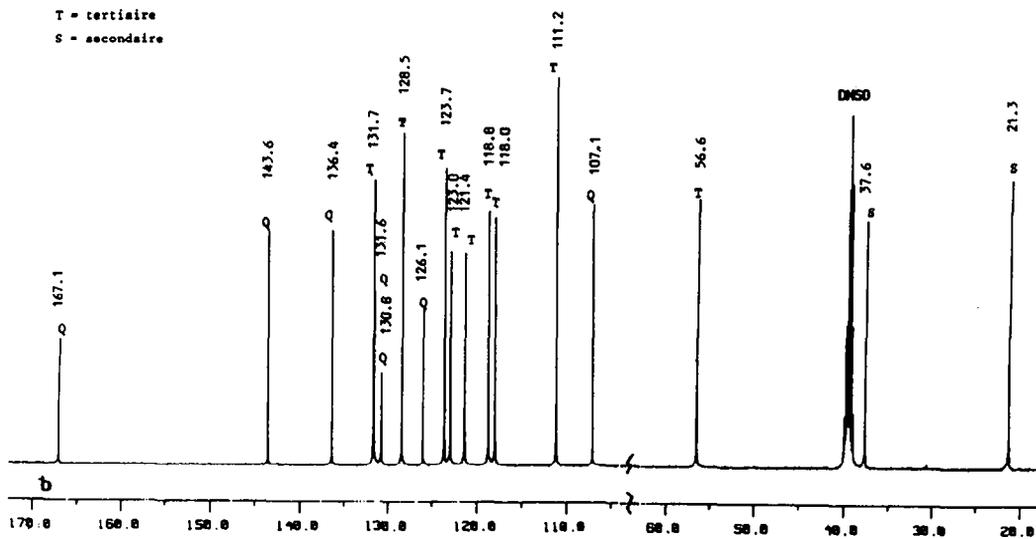


Fig. 2 : Carte de corrélation
hétéronucléaire COSY 90
(HETCOR)

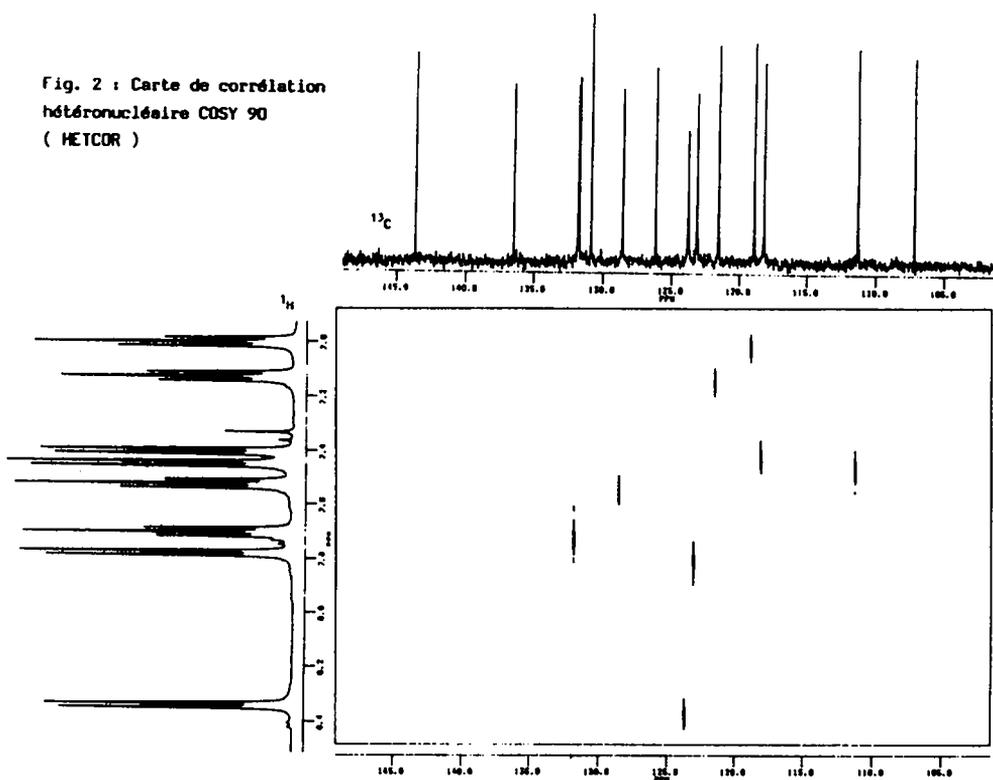
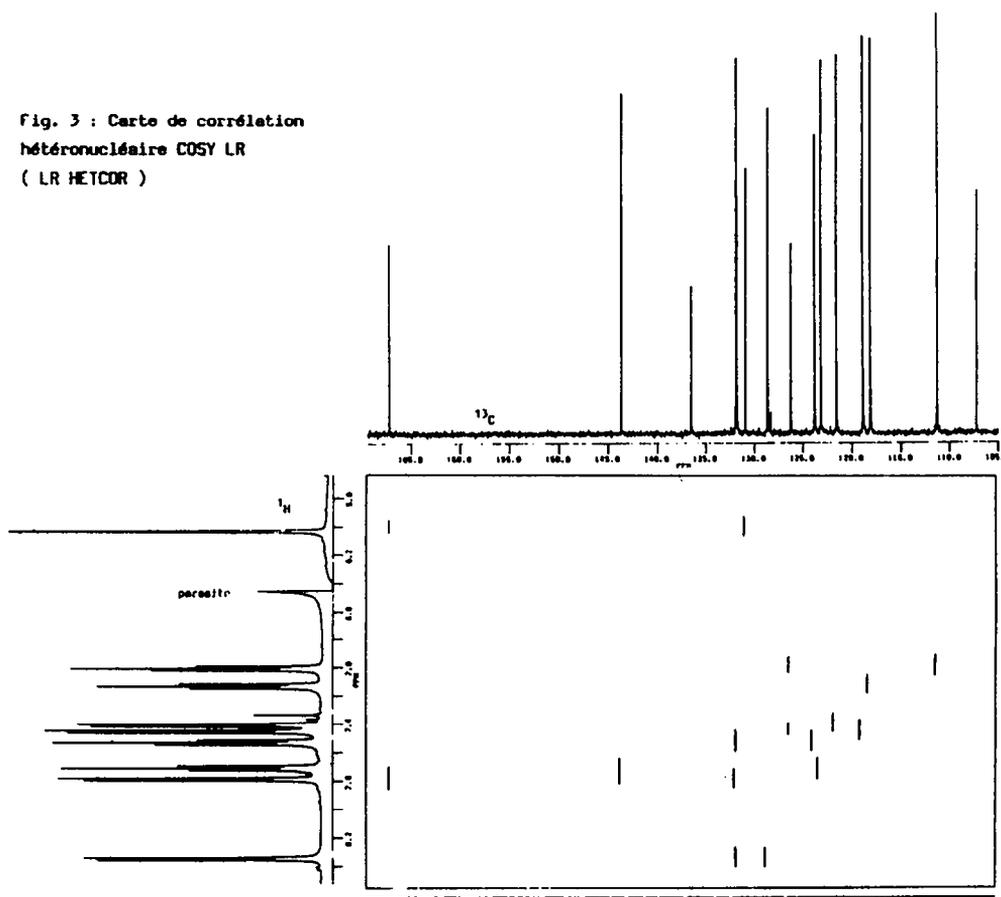


Fig. 3 : Carte de corrélation
hétéronucléaire COSY LR
(LR HETCOR)



et 3). En effet **8** possède 7 carbones quaternaires qui n'interviennent pas dans la carte COSY d'où la nécessité de la 2^e carte COSY LR.

Dans le spectre ^1H (fig.1a) une double irradiation à 4,61 ppm permet d'établir la structure au niveau des protons alicycliques (positions 7 et 8, $\text{H}_{13\text{b}}$ étant placé sans ambiguïté à 6,04 ppm).

L'examen de la carte COSY permet la corrélation $^1\text{H}\dots^{13}\text{C}$ à travers la constante J et, en association avec la lecture du spectre ^1H , permet d'attribuer à chaque proton son carbone porteur, en particulier pour les aromatiques (tableau I).

Tableau I

^{13}C	111,2	118,0	118,8	121,4	123,0	123,7	128,5	131,7
^1H	7,44	7,39	6,99	7,11	7,76	8,3	7,54	7,71
Position des H	ortho	ortho	meta	meta	ortho	ortho	meta	meta

Les 3 carbones restant sont attribués sans difficulté: C_8 à 21,3, C_7 à 37,6 et $\text{C}_{13\text{b}}$ à 56,6 ppm.

Enfin l'examen de la carte COSY LR permet de définir les corrélations longues distances $^{13}\text{C}\dots^1\text{H}$. Dans le cas de dérivés aromatiques il s'agit en général de constantes J meta ≈ 6 à 8 Hz (cf tableau II).

TABLEAU II

^{13}C	167,1 Q	143,6 Q	131,7 T	131,6 Q	130,8 Q	128,5 T	126,1 Q
^1H	6,04 7,76	7,71 7,76	7,76	7,54 8,32	6,04	8,32	6,99 7,44
^{13}C	123,7 T	123,0 T	121,4 T	118,8 T	118,0 T	111,2 T	107,1 Q
^1H	7,54	7,71	7,39	7,39 7,44	7,11	6,99	6,04 4,61

Q = Quaternaire

T = Tertiaire

Des coupes effectuées sur la carte précédente aux déplacements chimiques de certains carbones confirment les corrélations trop faibles pour apparaître. Par contre on ne trouve aucune corrélation pour le carbone quaternaire à 136,4 ppm alors qu'il apparaît comme un triplet (deux couplages longues distances avec $J \approx 7$ à 8 Hz) sur le spectre ^{13}C totalement couplé.

Le signal à 167,1 ppm peut être attribué sans ambiguïté au $\text{C}=\text{O}$, ce qui est en parfait accord avec les données de la littérature ainsi qu'avec les spectres publiés de la Nauclyfine **9** et des alcaloïdes glycosidiques **10**.

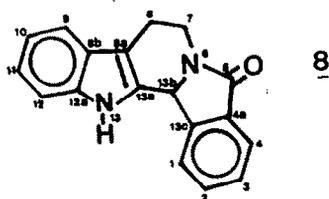
En combinant les 2 cartes COSY et en partant de ce carbonyle, on peut attribuer tous les carbones et les hydrogènes de la molécule déterminant ainsi sans ambiguïté la formule proposée (cf tableau III). En particulier le carbone 12a à 136,4 ppm qui n'était pas corrélé dans la carte COSY LR donne bien deux couplages longues distances en méta avec H_2 et H comme le laisse apparaître le spectre complètement couplé.

Il est intéressant de comparer les déplacements chimiques du tableau III et ceux publiés pour **11** :

Tableau III

Déplacement chimique et constantes de couplage $^1\text{H}\dots^{13}\text{C}$ des carbones de **8**

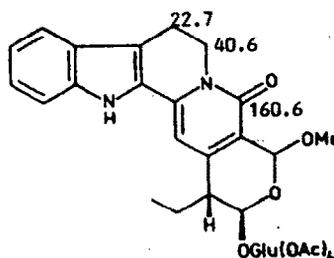
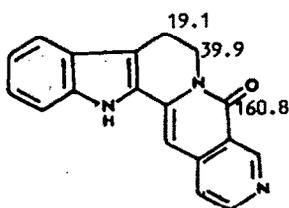
C	1	2	3	4	4a	5	7	8	8a
δ ppm	123,7	131,7	128,5	123,0	131,6	167,1	37,6	21,3	107,1
^1JHz	163,4	160,8	160,5	163,3	-	-	141,8	129,2	-
^3JHz	7,5 H_3	7,3 H_4	7,3 H_1	7,7 H_2	6,95 H_3 et H_1				



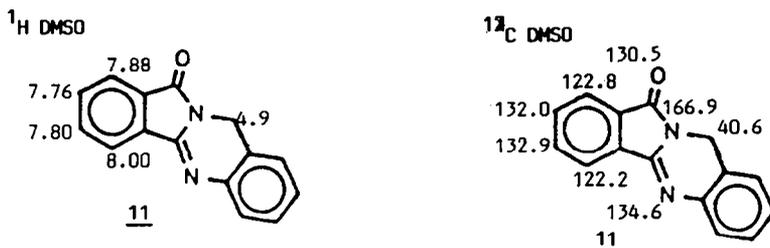
C	8b	9	10	11	12	12a	13a	13b	13c
δ ppm	126,1	119,0	118,8	121,4	112,2	136,4	130,8	56,6	143,6
^1JHz	-	157,8	158,5	158,7	159,4	-	-	145,4	-
^3JHz	-	7,9 H_{11}	7,7 H_{12}	7,8 H_9	7,8 H_{10}	7 à 8 1t	-	-	7,7 H_2 et H_4

Déplacement chimique et couplages ortho des protons de **8**

δ ppm	8,31	7,74	7,54	7,76	3,36	4,61	2,71	2,81	7,39	6,99	7,11	7,44	6,04
^3JHz	7,7 1H	7,5 2H	7,4 2H	7,6 1H	-	-	-	-	7,7 1H	7,7 2H	7,8 2H	7,7 1H	-



Est à noter en particulier le bon accord pour les $\delta^{13}\text{C}$ du $\text{C}=\text{O}$, ainsi que la similitude observée des $\delta^1\text{H}$ pour le proton en péri du $\text{C}=\text{O}$ (7,88 contre 7,76) et le proton en para du précédent (8,00 contre 8,32). Dans ce dernier cas le déblindage supplémentaire pourrait provenir de la position de H_1 dans **8**. En effet H_1 se trouve proche de l'azote indolique à la jonction des zones de déblindage de l'indole et du 2^e cycle aromatique.



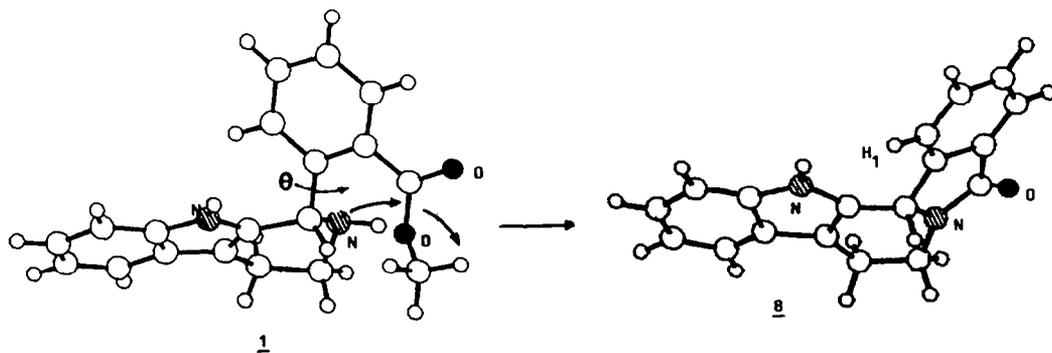
Formation de **8** à partir de **1** :

Des études faites précédemment¹, en particulier en RX ont montré que le groupe aromatique se place en position pseudoaxiale sur la carboline (fig.4). Dans ces conditions la gêne stérique due à la présence du groupe ester en ortho est considérable. Sur la figure 5 représentant la variation de l'énergie de répulsion (mécanique moléculaire) en fonction de l'angle θ on s'aperçoit que seule est permise une très faible oscillation autour de la position de plus basse énergie.

Il n'y a pas de points sur la carte entre 0 et 180° aux énergies considérées à cause de l'encombrement stérique important créé par le groupe ester.

La cyclisation de **1** en **8**, due à la proximité spatiale des groupes réactants entraîne alors une diminution très nette de la contrainte stérique. Ceci explique en partie la facilité avec laquelle elle intervient.

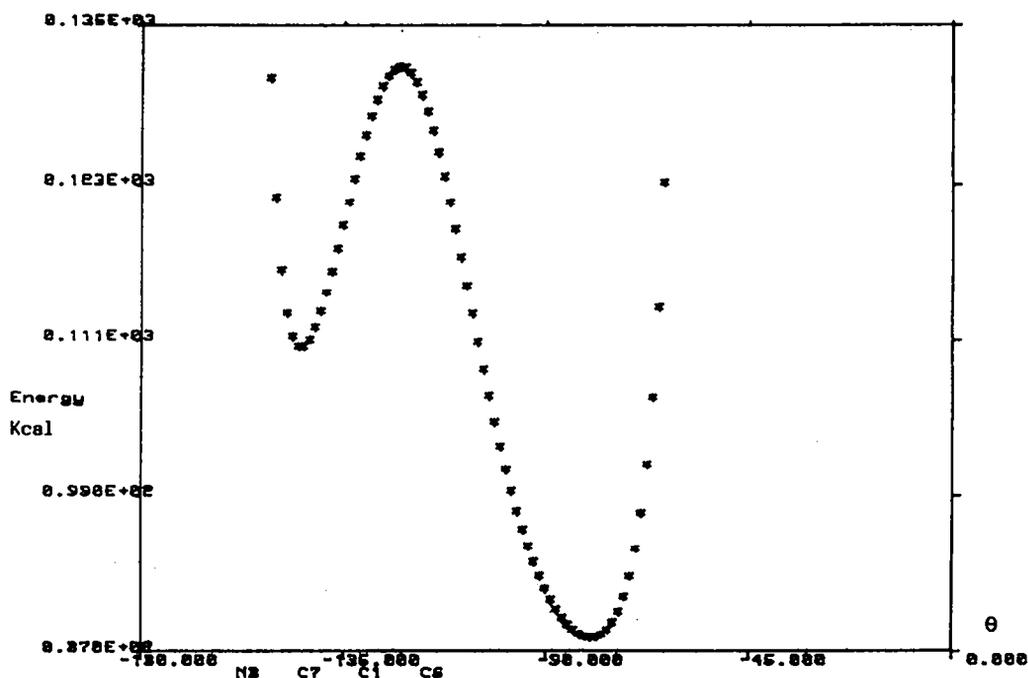
Figure 4



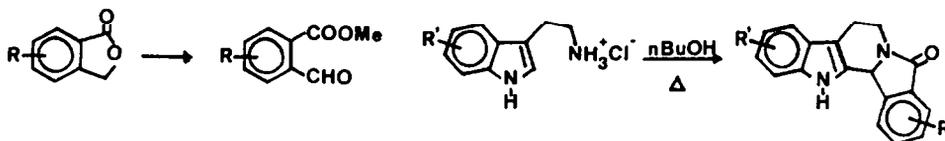
La structure de **8** semblant fermement établie⁶, l'identité du produit décrit dans la littérature reste posée bien qu'un isomorphisme cristallin ne puisse être écarté.

⁶ Des essais de réduction du lactame par AlLiH_4 dans le THF au reflux afin de former l'indolizine correspondante se sont soldés par un échec, **8** étant particulièrement résistant à ce réactif.

Figure 5

Variation de l'énergie en fonction de θ 

Enfin la cyclisation de 1 en 8 en une étape devrait pouvoir être généralisée et permettre ainsi un accès facile à des benzo [2,3-a] indolizine-5 diversement substituées :



Partie expérimentale

Les points de fusion ont été mesurés sur un banc Kofler et ne sont pas corrigés. Les spectres IR ont été enregistrés sur un appareil Perkin-Elmer 157G dans le chloroforme avec cuve de référence.

Les spectres UV ont été enregistrés sur un appareil Varian DMS 90 dans l'Ethanol à 95%.

Les spectres RMN de routine ont été enregistrés sur un appareil Perkin Elmer Hitachi R24B fonctionnant à 60 MHz avec le TMS comme référence interne.

Les spectres RMN à 500 MHz ont été enregistrés sur un appareil Bruker WM-500 au Laboratoire de Chimie Organique Structurale de l'Université de Paris VI (solvant DMSO d6).

Les micro-analyses ont été effectuées par le Laboratoire Central d'Analyses du CNRS à 69390-Vernaison.

Les calculs de mécanique moléculaire ont été effectués grâce au logiciel ChemX (Chemical Design Lmt) sur un ordinateur Micro Vax II de Digital et les dessins tracés sur une table traçante digitale Tektronix T 4662.

Synthèse de 81 -voie a

On introduit dans un ballon de 250 ml équipé d'un réfrigérant ascendant et d'un appareil de Dean & Stark $1:1$, 3,24g de tryptamine (20 mmole), 3,28g d'ortho phtalaldéhydate de méthyle (20 mmole) et 120 ml de benzène. Le mélange est porté au reflux 1 à 2 H, temps pendant lequel on recueille la quantité théorique d'eau. Le mélange refroidi est évaporé à l'évaporateur rotatif puis à la pompe à palette : rendement quantitatif en imine 4 : RMN ($CDCl_3$) 1t (2H) à 3,2 (CH_2), 1s (3H) à 3,80 (OMe), 1t (2H) à 4,0 ($-CH_2$), 1 m (8H) de 6,9 à 8,1 (ArH), 1 m large (1H) à 8,4 (NH indolique) et 1 s (1H) à 8,9 ($^1H_{Ar} = N-$).

L'imine brute est dissoute dans 40 ml de CH_2Cl_2 , puis on ajoute 5 ml de TFA et on agite le mélange à température ambiante pendant 3H. Après neutralisation par $NaHCO_3$, puis séchage et évaporation, on obtient 8 sous forme d'une poudre brune (F = 250-60°); le produit obtenu est purifié par passage sur une colonne de silice (dépot solide) avec le mélange $CHCl_3/MeOH = 97/3$ comme éluant, Rdt= 57% (3,1g).

2-voie b

Dans un ballon de 250 ml équipé d'un réfrigérant ascendant relié à une colonne à $CaCl_2$, on introduit 2,95g de chlorhydrate de tryptamine (15 mmole), 2,46 g de 3 (15 mmole) et 140 ml de n-Butanol. On porte le mélange au reflux pendant 24 à 48 H. Après évaporation on récupère une poudre crème qui est recristallisée dans l'éthanol dilué : 3,5g, F = 275-6°, Rdt= 85% .

Analyse	C	H	N
Calculé	78,80	5,14	10,21
Trouvé	78,57	4,91	10,01

Partie expérimentale RMN 2D

La carte de corrélation hétéronucléaire $^1H...^{13}C$ a été enregistrée avec une largeur de 6034 Hz pour F2 (^{13}C) et 800 Hz pour F1 (1H). La matrice était de 64 x 2048 (résolution en F1 et F2 = 1,88 Hz/pt) avec 64 accumulations pour chaque spectre et un délai de relaxation de 2s. Le délai τ était de 3 μs et le délai t_1 de 4 ms (soit $^1J = 125$ Hz).

La carte de corrélation hétéronucléaire long-range $^1H...^{13}C$ a été enregistrée avec une largeur de 8928,6 Hz pour F2 (^{13}C) et 3399 Hz pour F1 (1H). La matrice était de 128 x 4096 (résolution en F2 et F1 = 0,66 Hz/pt) avec 160 accumulations pour chaque spectre et un délai de relaxation de 2s. Le délai τ était de 5 μs et le délai t_1 de 100 ms (soit $^nJ = 5$ Hz).

BIBLIOGRAPHIE

- 1- M.LAGUERRE, C.BOYER, M.AFTANI, A.CARPY, J.C.STOCLET et C.SCHOTT, travaux à paraître;
 XXII^e Rencontres Internationales de Chimie Thérapeutique : Clermond-Ferrand, 3-5 IX 1986, Abstracts B04 p.110 et XXIII^e Rencontres Internationales de Chimie Thérapeutique : Pise, 22-26 IX 1987, Abstracts P5 p.55.

- 2- a) A.PICTET et T.SPENGLER, Ber., **44**, 2030 (1911)
b) W.M.WHALEY et T.GOVINDACHARI, Org.React., **6**, 151 (1951)
c) K.STUART et R.WOO-MING, Heterocycles, **3**, 223 (1975)
d) D.SOERENS, J.SANDRIN, F.UNGEMACH, P.MOKRY, G.S.WU, E.TAMANARKA, L.HUTCHINS, M.DIPERRO et J.M.COOK, J.Org.Chem., **44**, 535 (1979).
- 3- H.KORVATH-DORA, O.CLAUDER et P.SANDOR, Acta Chim.Acad.Sci.Hung., **79**, 105 (1973).
- 4- A.U.RAHMAN et N.WAHEED, Tet.Letters, 1715 (1979)
A.U.RAHMAN, M.GHAZALA, M.SULTANA et M.BASHIR, Tet.Letters, **21**, 1773 (1980).
A.U.RAHMAN et M.SULTANA, Z.Naturforsch., **38b**, 535 (1983).
- 5- E.WENKÉRT et B.WICKBERG, J.Amer.Chem.Soc., **87**, 1580 (1965).
- 6- R.V.JARDINE et R.K.BROWN, Can.J.Chem., **41**, 2067 (1963).
- 7- P.E.HANSEN, Org.Magn.Res., **12**, 109 (1979).
- 8- L.I.SPIESSENS et M.J.O.ANTENNIS, Bull.Soc.Chim.Belg., **90**, 1167 (1981) et **91**, 763 (1982).
- 9- T.A.BROADBENT et E.G.PAUL, Heterocycles, **20**, 907 (1983) en particulier p.911 et références citées.
- 10- F.W.WEHRLI et T.NISHIDA, in "Progress in the Chemistry of Organic Natural Products", Vol.36, (1979), Springer Verlag Edit., p.128 et en particulier p.140-1 et références citées.
- 11- I.A.KOTEN et R.J.SAUER, Org.Synth., **42**, 26 (1962).
- 12- R.L.SHRINER et F.J.WOLF, Org.Synth., Coll. Vol.III, 737.
- 13- C.BROWN et M.V.SARGENT, J.Chem.Soc.(C), 1818 (1969).