

N-Alkylation du carbazole et de phénothiazines par voie électrochimique

I. LACHAISE*, C. JAKUBOWICZ, R. BARHDADI et M. TROUPEL
Laboratoire d'Electrochimie, Catalyse et Synthèse Organique (CNRS UMR 28),
Université Paris 12-Val de Marne, 2 rue Henry Dunant, 94320 Thiais, France.

Reçu le 10 janvier 1997; accepté le 13 mars 1997.

Abstract. – **Electrochemical N-alkylation of carbazole and phenothiazines.** We describe a new electrochemical method of N-alkylation of heterocyclic nitrogen compounds. The reaction was applied to carbazole, phenothiazine, and 2-chlorophenothiazine with alkyl halides and α -halogenoesters. The synthesis involves a "one-pot" two-step procedure. The electrolysis, in an undivided cell fitted with a sacrificial magnesium anode, first generates the amide anion of the heterocyclic molecule. Addition of the alkylating reagent then yields the substituted product.

Key words : electrosynthesis, N-alkylation, carbazole, phenothiazine derivatives.

Introduction

Plusieurs composés N-alkylés du carbazole et de la phénothiazine présentent une activité biologique et sont en conséquence des produits intéressants pour l'industrie pharmaceutique. Par exemple, certains dérivés du carbazole ont des propriétés anti-inflammatoires ^{1a, b}. D'autre part la synthèse de N-alkylphénothiazines a conduit à la découverte des premiers agents neuroleptiques et au développement de substances antihistaminiques ainsi que de médicaments anti-parkinsoniens ^{2a, b}.

Les dérivés de la phénothiazine à activité biologique sont généralement issus de l'alkylation de leur hétérocycle parent. En raison de la faible acidité du proton porté par l'azote, il est nécessaire d'utiliser des bases fortes telles que l'hydroxyde de sodium concentré, un amidure, ou encore le butyl lithium ^{3, 4, 5}. Une réduction par le lithium ou le sodium a aussi été décrite ^{6, 7}. Plus récemment, une possibilité d'alkylation de la phénothiazine et de la 2-chlorophénothiazine a été envisagée par catalyse par transfert de phase liquide-liquide ^{8, 9} ou solide-liquide ^{10, 11}.

La réduction cathodique de la liaison N-H de composés hétérocycliques azotés a aussi été décrite comme une méthode de génération d'ions amidures ¹². Il a été montré que si l'électrolyse est menée en présence d'un halogénure d'alkyle, on obtient le dérivé N-alkylé correspondant ¹³. Pour notre part, nous avons aussi utilisé la voie électrochimique pour réaliser la synthèse de dérivés N-substitués du carbazole et de phénothiazines

et ce en opérant dans des conditions expérimentales très simples : cellule non divisée, intensité constante, température ambiante. Les réactions s'effectuent en deux temps : réduction électrochimique du composé azoté conduisant à un anion amidure, puis réaction d'alkylation de cet anion par un halogénure organique ajouté après l'électrolyse (Schéma 1). Ceci présente l'avantage de pouvoir utiliser des agents alkylants qui sont plus facilement électroréductibles que l'hétérocycle azoté.

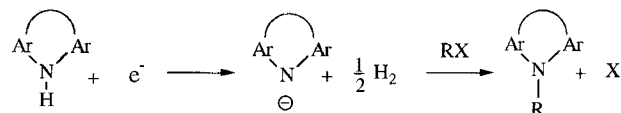


Schéma 1.

Nos premiers essais ont porté sur la phénothiazine et sur le carbazole. Nous décrivons ici les résultats de réactions mettant en jeu des halogénures d'alkyles non activés ou des α -halogénoesters. Une étude plus détaillée a ensuite été menée à partir de la 2-chlorophénothiazine. Nous avons aussi montré que de telles électrosynthèses peuvent être effectuées aisément à l'échelle de quelques dizaines de grammes.

Résultats et discussion

L'électroréduction de la phénothiazine (ou du carbazole) est effectuée sous atmosphère inerte, dans le solvant