50 376
1975
201

N° d'ordre : 565

50376
1975
201

THESE

Présentée à

L'UNIVERSITE DES SCIENCES ET TECHNIQUES DE LILLE

pour obtenir le titre de

DOCTEUR DE TROISIÈME CYCLE

SPECIALITE : CHIMIE ORGANIQUE

par

Guy CORDONNIER

SYNTHESE D'HETEROCYCLES CONDENSES C_5O , C_5N : 2H - DIHYDRO - 3,4 PYRANNO [3,2 - c] PYRIDINE ET AZA - 2 XANTHONE.

BIBLIOTHEQUE UNIVERSITAIRE
Section de SCIENCES
LILLE

Soutenue le 1er Décembre 1975, devant la COMMISSION d'EXAMEN

MM.	C.	GLACET	Président
	M.	SLIWA	Rapporteur
	C.	LOUCHEUX	Examinateur
	G.	LHOMMET	Membre invité
	J.C.	PALADINI	Membre invité

IVERSITE DES SCIENCES
TECHNIQUES DE LILLE

DOYENS HONORAIRES de l'Ancienne Faculté des Sciences

MM. R. DEFRETIN, H. LEFEBVRE, M. PARREAU.

PROFESSEURS HONORAIRES des Anciennes Facultés de Droit et Sciences Economiques, des Sciences et des Lettres

M. ARNOULT, Mme BEAUJEU, MM. BROCHARD, CHAPPELON, CHAUDRON, CORDONNIER, CORSIN, DEHEUVELS, DEHORS, DION, FAUVEL, FLEURY, P. GERMAIN, HEIM DE BALSAC, HOCQUETTE, KAMPE DE FERIET, KOUGANOFF, LAMOTTE, LASSERRE, LELONG, Mme LELONG, MM. LHOMME, LIEBAERT, MARTINOT-LAGARDE, MAZET, MICHEL, NORMANT, PEREZ, ROIG, ROSEAU, ROUBINE, ROUELLE, SAVART, WATERLOT, WIEMAN, ZAMANSKI.

PRESIDENTS HONORAIRES DE L'UNIVERSITE DES SCIENCES ET TECHNIQUES DE LILLE

MM. R. DEFRETIN, M. PARREAU.

PRESIDENT DE L'UNIVERSITE DES SCIENCES ET TECHNIQUES DE LILLE

M. J. LOMBARD.

PROFESSEURS TITULAIRES

M.	BACCHUS Pierre	Astronomie
M.	BEAUFILS Jean-Pierre	Chimie Physique
M.	BECART Maurice	Physique Atomique et Moléculaire
M.	BILLARD Jean	Physique du Solide
M.	BIAYS Pierre	Géographie
M.	BONNEMAN Pierre	Chimie Appliquée
M.	BONNOT Ernest	Biologie Végétale
M.	BONTE Antoine	Géologie Appliquée
M.	BOUGHON Pierre	Algèbre
M.	BOURIQUET Robert	Biologie Végétale
M.	CELET Paul	Géologie Générale
M.	CONSTANT Eugène	Electronique
M.	DECUYPER Marcel	Géométrie
M.	DELATTRE Charles	Géologie Générale
M.	DELHAYE Michel	Chimie Physique
M.	DERCOURT Michel	Géologie Générale
M.	DURCHON Maurice	Biologie Expérimentale
M.	FAURE Robert	Mécanique
M.	FOURET René	Physique du Solide
M.	GABILLARD Robert	Electronique
M.	GLACET Charles	Chimie Organique
M.	GONTIER Gérard	Mécanique
M.	GRUSON Laurent	Algèbre
M.	GUILLAUME Jean	Microbiologie
M.	HEUBEL Joseph	Chimie Minérale
M.	LABLACHE-COMBIER Alain	Chimie Organique
M.	LANSRAUX Guy	Physique Atomique et Moléculaire
M.	LAVEINE Jean-Pierre	Paléontologie
M.	LEBRUN André	Electronique
M.	LEHMANN Daniel	Géométrie

.../...

Mme	LENOBLE Jacqueline	Physique Atomique et Moléculaire
M.	LINDER Robert	Biologie et Physiologie Végétales
M.	LOMBARD Jacques	Sociologie
M.	LOUCHEUX Claude	Chimie Physique
M.	LUCQUIN Michel	Chimie Physique
M.	MAILLET Pierre	Sciences Economiques
M.	MONTARIOL Frédéric	Chimie Appliquée
M.	MONTREUIL Jean	Biochimie
M.	PARREAU Michel	Analyse
M.	POUZET Pierre	Analyse Numérique
M.	PROUVOST Jean	Minéralogie
M.	SALMER Georges	Electronique
M.	SCHILTZ René	Physique Atomique et Moléculaire
Mme	SCHWARTZ Marie-Hélène	Géométrie
M.	SEGUIER Guy	Electrotechnique
M.	TILLIEU Jacques	Physique Théorique
M.	TRIDOT Gabriel	Chimie Appliquée
M.	VIDAL Pierre	Automatique
M.	VIVIER Emile	Biologie Cellulaire
M.	WERTHEIMER Raymond	Physique Atomique et Moléculaire
M.	ZEYTOUNIAN Radyadour	Mécanique

PROFESSEURS SANS CHAIRE

M.	BELLET Jean	Physique Atomique et Moléculaire
M.	BODARD Marcel	Biologie Végétale
M.	BOILLET Pierre	Physique Atomique et Moléculaire
M.	BOILLY Bénoni	Biologie Animale
M.	BRIDOUX Michel	Chimie Physique
M.	CAPURON Alfred	Biologie Animale
M.	CORTOIS Jean	Physique Nucléaire et Corpusculaire
M.	DEBOURSE Jean-Pierre	Gestion des entreprises
M.	DEPREZ Gilbert	Physique Théorique
M.	DEVRAINNE Pierre	Chimie Minérale
M.	GOUDMAND Pierre	Chimie Physique
M.	GUILBAULT Pierre	Physiologie Animale
M.	LACOSTE Louis	Biologie Végétale
Mme	LEHMANN Josiane	Analyse
M.	LENTACKER Firmin	Géographie
M.	LOUAGE Francis	Electronique
Mlle	MARQUET Simone	Probabilités
M.	MIGEON Michel	Chimie Physique
M.	MONTEL Marc	Physique du Solide
M.	PANET Marius	Electrotechnique
M.	RACZY Ladislas	Electronique
M.	ROUSSEAU Jean-Paul	Physiologie Animale
M.	SLIWA Henri	Chimie Organique

MAITRES DE CONFERENCES (et chargés d'Enseignement)

M.	ADAM Michel	Sciences Economiques
M.	ANTOINE Philippe	Analyse
M.	BART André	Biologie Animale
M.	BEGUIN Paul	Mécanique
M.	BKOUCHE Rudolphe	Algèbre
M.	BONNELLE Jean-Pierre	Chimie
M.	BONNEMAIN Jean-Louis	Biologie Végétale
M.	BOSCQ Denis	Probabilités
M.	BREZINSKI Claude	Analyse Numérique
M.	BRUYELLE Pierre	Géographie

M.	CARREZ Christian	Informatique
M.	CORDONNIER Vincent	Informatique
M.	COQUERY Jean-Marie	Psycho-Physiologie
M.	COULON Jean	Electrotechnique
Mlle	DACHARRY Monique	Géographie
M.	DEBENEST Jean	Sciences Economiques
M.	DEBRABANT Pierre	Géologie Appliquée
M.	DE PARIS Jean-Claude	Mathématiques
M.	DHAINAUT André	Biologie Animale
M.	DELAUNAY Jean-Claude	Sciences Economiques
M.	DERIEUX Jean-Claude	Microbiologie
M.	DOUKHAN Jean-Claude	Physique du Solide
M.	DUBOIS Henri	Physique
M.	DUEE Gérard	Géologie Appliquée
M.	DYMENT Arthur	Mécanique
M.	ESCAIG Bertrand	Physique du Solide
Mme	EVRARD Micheline	Chimie Appliquée
M.	FONTAINE Jacques-Marie	Electronique
M.	FOURNET Bernard	Biochimie
M.	FROELICH Daniel	Chimie Physique
M.	GAMBLIN André	Géographie
M.	GOBLOT Rémi	Algèbre
M.	GOSSELIN Gabriel	Sociologie
M.	GRANELLE Jean-Jacques	Sciences Economiques
M.	GUILLAUME Henri	Sciences Economiques
M.	HECTOR Joseph	Géométrie
M.	HERMAN Maurice	Physique Spatiale
M.	JOURNEL Gérard	Physique Atomique et Moléculaire
Mlle	KOSMAN Yvette	Géométrie
M.	KREMBEL Jean	Biochimie
M.	LAURENT François	Automatique
Mlle	LEGRAND Denise	Algèbre
Mlle	LEGRAND Solange	Algèbre
M.	LEROY Jean-Marie	Chimie Appliquée
M.	LEROY Yves	Electronique
M.	LHENAFF René	Géographie
M.	LOCQUENEUX Robert	Physique Théorique
M.	LOUCHET Pierre	Sciences de l'Education
M.	MACKE Bruno	Physique
M.	MAHIEU Jean-Marie	Physique Atomique et Moléculaire
Mme	N'GUYEN VAN CHI Régine	Géographie
M.	MAIZIERES Christian	Automatique
M.	MALAUSSENA Jean-Louis	Sciences Economiques
M.	MESSELYN Jean	Physique Atomique et Moléculaire
M.	MONTUELLE Bernard	Biologie Appliquée
M.	NICOLE Jacques	Chimie Appliquée
M.	PAQUET Jacques	Géologie Générale
M.	PARSY Fernand	Mécanique
M.	PECQUE Marcel	Chimie Physique
M.	PERROT Pierre	Chimie Appliquée
M.	PERTUZON Emile	Physiologie Animale
M.	PONSOLLE Louis	Chimie Physique
M.	POVY Lucien	Automatique
M.	RICHARD Alain	Biologie
M.	ROGALSKI Marc	Analyse
M.	ROY Jean-Claude	Psycho-Physiologie
M.	SIMON Michel	Sociologie
M.	SOMME Jean	Géographie
Mlle	SPIK Geneviève	Biochimie
M.	STANKIEWICZ François	Sciences Economiques
M.	STEEN Jean-Pierre	Informatique

.../...

M.	THERY Pierre	Electronique
M.	TOULOTTE Jean-Marc	Automatique
M.	TREANTON Jean-René	Sociologie
M.	VANDORPE Bernard	Chimie Minérale
M.	VILLETTE Michel	Mécanique
M.	WALLART Francis	Chimie
M.	WERNIER Georges	Informatique
M.	WATERLOT Michel	Géologie Générale
Mme	ZINN-JUSTIN Nicole	Algèbre

Je dédie cette Thèse

A Louise-Charlotte,

en témoignage de tout mon amour et en remerciement de l'aide et du soutien dont elle m'a toujours assuré tout au long de ce travail.

A mes parents,

A mes beaux-parents,

A toute ma famille,

en témoignage de mon affection.

Ce travail a été effectué au laboratoire de Chimie Organique II de l'Université des Sciences et Techniques de Lille, sous la direction de Monsieur le Professeur Henri SLIWA.

Nous tenons à lui exprimer ici toute notre reconnaissance pour l'aide qu'il nous a apportée tout au long de ce travail et qui nous a permis de le mener à bien.

Nous remercions vivement Monsieur le Professeur Charles GLACET pour l'excellent enseignement dont nous avons pu bénéficier au cours de nos études et de l'honneur qu'il nous a fait de présider ce Jury de Thèse.

Monsieur le Professeur Claude LOUCHEUX a accepté d'examiner et de juger ce travail, qu'il en soit remercié.

Nous sommes reconnaissant à Monsieur Gérard LHOMMET, Maître - Assistant à l'Université Pierre et Marie Curie de Paris d'avoir bien voulu faire partie de ce Jury de Thèse.

Nous remercions amicalement Monsieur Jean-Claude PALADINI, Ingénieur de Recherches à CDF Chimie, d'avoir bien voulu accepter de siéger dans ce Jury.

S O M M A I R E

-o-o-o-o-

INTRODUCTION..... 1

PREMIERE PARTIE : Synthèse de la 2H-dihydro-3,4 pyranno 3,2-c pyridine 5

CHAPITRE PREMIER : METHODE DE SYNTHESE ENVISAGEE..... 6

CHAPITRE DEUXIEME : SYNTHESES EFFECTUEES..... 10

I - Synthèse de la benzyl-1 pipéridone-4 ... 10

1. N,N-Di(β-carbéthoxyéthyl)benzylamine... 11

2. Benzyl-1 pipéridone-4..... 12

II - Introduction d'une chaine latérale..... 13

1. Alcoylation de la cétone..... 13

2. Obtention du cycle oxygéné..... 16

III - Aromatisation du cycle azoté..... 18

DEUXIEME PARTIE : Synthèse de la 2H-pyranno 3,2-c pyridine..... 24

CHAPITRE PREMIER : ESSAIS DE FONCTIONNALISATION DE LA POSITION-4 PAR LE N-BROMOSUCCINIMIDE ET LE TETRACETATE DE PLOMB..... 25

I - Rappels sur la réaction d'oxydation par $Pb(OAc)_4$..... 26

II - Essais réalisés 28

CHAPITRE DEUXIEME : ESSAIS DE FONCTIONNALISATION PRÉCEDANT LA CYCLISATION : INTRODUCTION D'UNE CHAINE LATERALE BIFONCTIONNELLE EN α DU CARBONYLE DE LA BENZYL-1 PIPERIDONE-4..... 36

I - Essais d'alcoylation de l'énamine avec un ester d'acide acrylique β-substitué..... 37

II - Essais d'acylation de l'énamine par des chlorures d'acides..... 39

CHAPITRE TROISIEME : OXYDATION PAR L'ACIDE CHROMIQUE DE LA 2H-DIHYDRO-3,4 PYRANNO 3,2-c PYRIDINE. ACCES A LA STRUCTURE FONDAMENTALE CORRESPONDANTE..... 47

I - Oxydation par l'acide chromique de la 2H-dihydro-3,4 pyranno 3,2-c pyridine 47

II - Acétoxy-4 2H-dihydro-3,4 pyranno 3,2-c pyridine..... 52

III - Pyrolyse de l'acétoxy-4 2H-dihydro-3,4 pyranno 3,2-c pyridine..... 54

TROISIEME PARTIE : Synthèse de l'aza-2 xanthone 58

CHAPITRE PREMIER : CONDENSATION DE L'ENAMINE DE LA BENZYL-1 PIPERIDONE-4 ET DE LA MORPHOLINE AVEC L'ALDEHYDE SALICYLIQUE 63

CHAPITRE DEUXIEME : AZA-2 XANTHONE..... 67

CONCLUSION GENERALE..... 74

PARTIE EXPERIMENTALE 75

LISTE DES COMPOSES NOUVEAUX 97

BIBLIOGRAPHIE 92

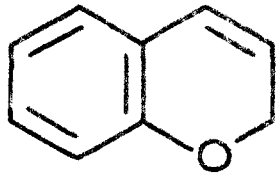
Publication : Synthesis of 3,4-dihydro-2H-pyrano 3,2-c pyridine..... 100

INTRODUCTION

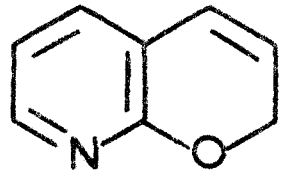
-o-o-o-o-o-o-o-o-

A ce jour l'α-pyranne n'a pu être isolé, bien que ses homologues substitués soient connus (1-3). Il est possible de stabiliser la structure α-pyrannique en lui accolant un cycle aromatique.

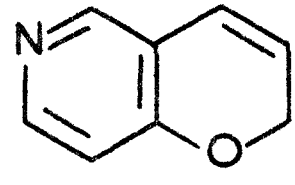
C'est ainsi que P. MAITTE en 1954 a réalisé la synthèse du Δ-3 chromène ou 2H-benzopyranne I correspondant à l'accolement du motif pyrannique au cycle benzénique (4) et que H. SLIWA a préparé en 1967 la 2H-pyranno [2,3-b] pyridine II qui constitue le premier exemple d'hétérocycles condensés dans lesquels l'α-pyranne est fusionné à la pyridine (5).



I



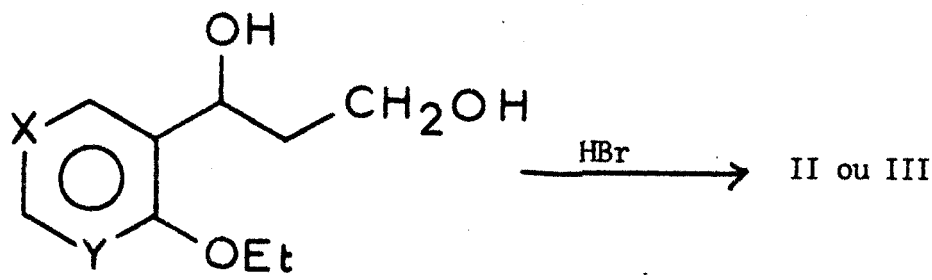
II



III

En ce qui concerne les pyrannopyridines, on peut envisager différentes annellations des deux hétérocycles ; ne sont connues que la 2H-pyranno [2,3-b] pyridine déjà indiquée et la 2H-pyranno [3,2-c] pyridine III (6).

Ces deux hétérocycles fondamentaux ont été obtenus au départ de pyridines orthodisubstituées par une réaction d'hétérocyclisation faisant intervenir une fonction éther d'hydroxy-pyridine.

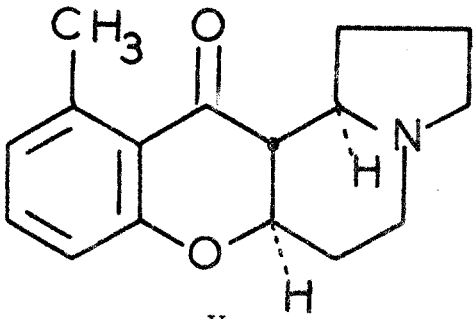


IV a : X = CH , Y = N
b : X = N , Y = CH.

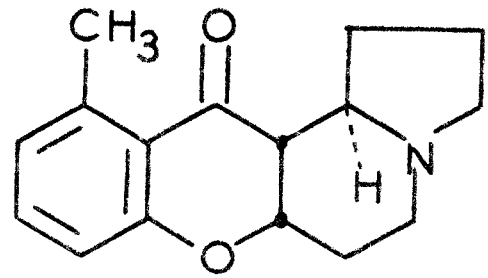
Si les rendements sont acceptables pour l'isomère II, par contre le composé III s'obtient avec un rendement très médiocre car dans ce cas la réaction d'hétérocyclisation demande à être conduite dans des conditions plus sévères.

Le but du présent travail a été de rechercher une méthode présentant une valeur préparative pour la synthèse de l'hétérocycle fondamental III et de ses dérivés. Parmi ces derniers, nous nous sommes intéressés plus particulièrement à ceux dont la structure était en relation avec celle de certains produits naturels comme les alcaloïdes de la famille des Elaeocarpaceae (7-14).

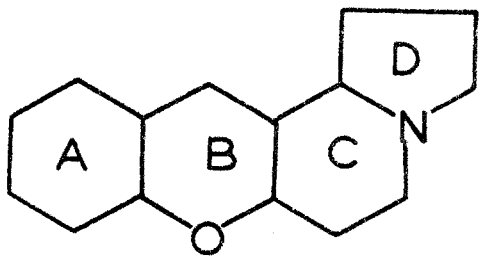
En effet l'Elaeocarpine (±) V et l'Isoélaeocarpine (±) VI, alcaloïdes majeurs de l'Elaeocarpus polydactylus Schl. (7, 8), sont des substances naturelles récemment isolées dans lesquelles on rencontre, au niveau des cycles B et C, le mode d'accolement présent dans la 2H-pyranno[3,2-c] pyridine. Aussi nous sommes nous attachés également à l'étude d'une voie d'accès à ces structures, ce qui nous a en particulier conduit à la synthèse de l'aza-2 xanthone VII.

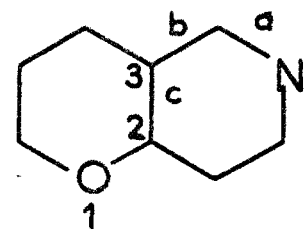


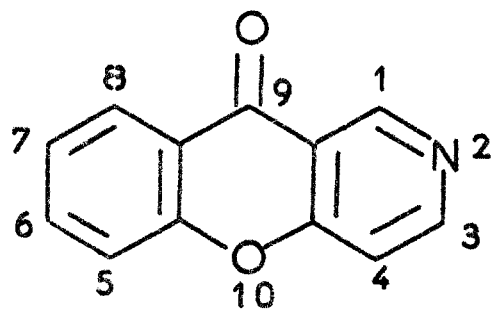
V



VI

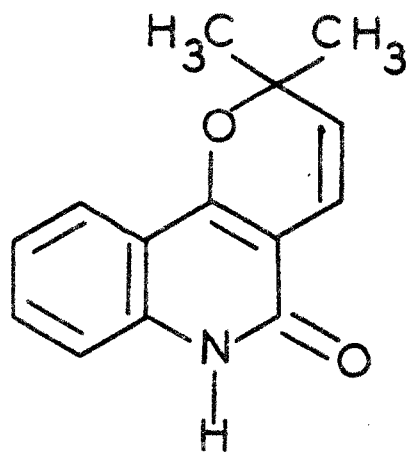






VII

Notons qu'il existe un alcaloïde naturel dont la structure est encore plus proche de l'hétérocycle fondamental III ; il s'agit de la Flindersine VIII, laquelle est une pyrannoquinoleïne où le système 2H-pyranno [3,2-c] pyridine est accolé à un noyau benzènique par le cycle pyridinique (15).



VIII

Notre exposé comprendra trois parties :

- Synthèse de la 2H-dihydro-3,4 pyranno [3,2-c] pyridine.

- Synthèse de la 2H-pyranno [3,2-c] pyridine.

- Synthèse de l'aza-2 xanthone.

P R E M I E R E P A R T I E

-o-o-o-o-o-o-o-o-o-o-o-

SYNTHESE DE LA 2H-DIHYDRO-3,4 PYRANNO [3,2-c] PYRIDINE

CHAPITRE PREMIER

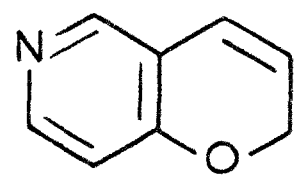
-o-o-o-o-o-o-

METHODE DE SYNTHESE ENVISAGEE

-o-o-o-o-o-o-

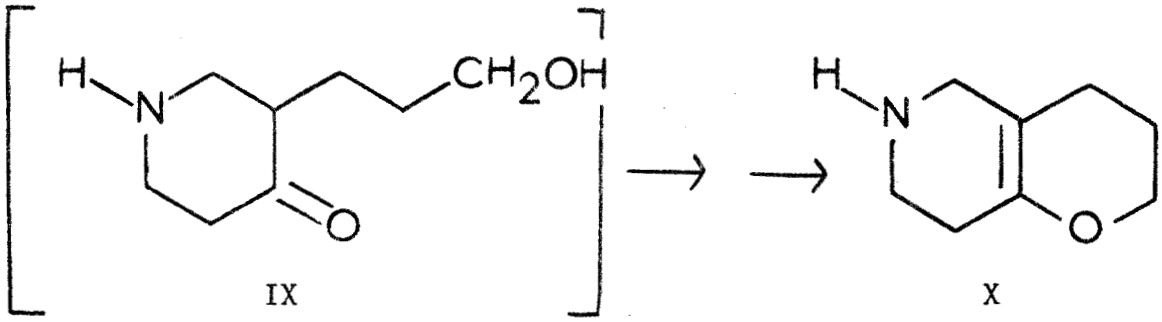
Comme nous l'avons indiqué dans l'introduction précédente le rendement de la synthèse de la 2H-pyranno[3,2-c]pyridine est limité (26 %) du fait des conditions sévères dans lesquelles s'effectue la réaction d'hétérocyclisation : 2 heures à 160° C. Ces conditions sont préjudiciables au système α-pyrannique dont la stabilité est restreinte.

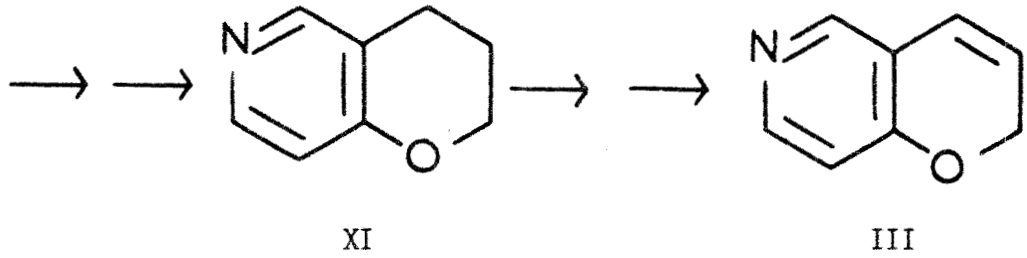
Il nous a paru utile de rechercher une nouvelle voie d'accès faisant intervenir une hétérocyclisation dans les conditions les plus douces possibles. Or la structure III peut être considérée au niveau de l'atome d'oxygène comme un éther d'énol ; on peut donc envisager sa création par déshydratation d'un hémiacétal cyclique.



III

D'où l'idée de partir d'une pipéridone-4 substituée en -3 par une chaine ω-hydroxylée.

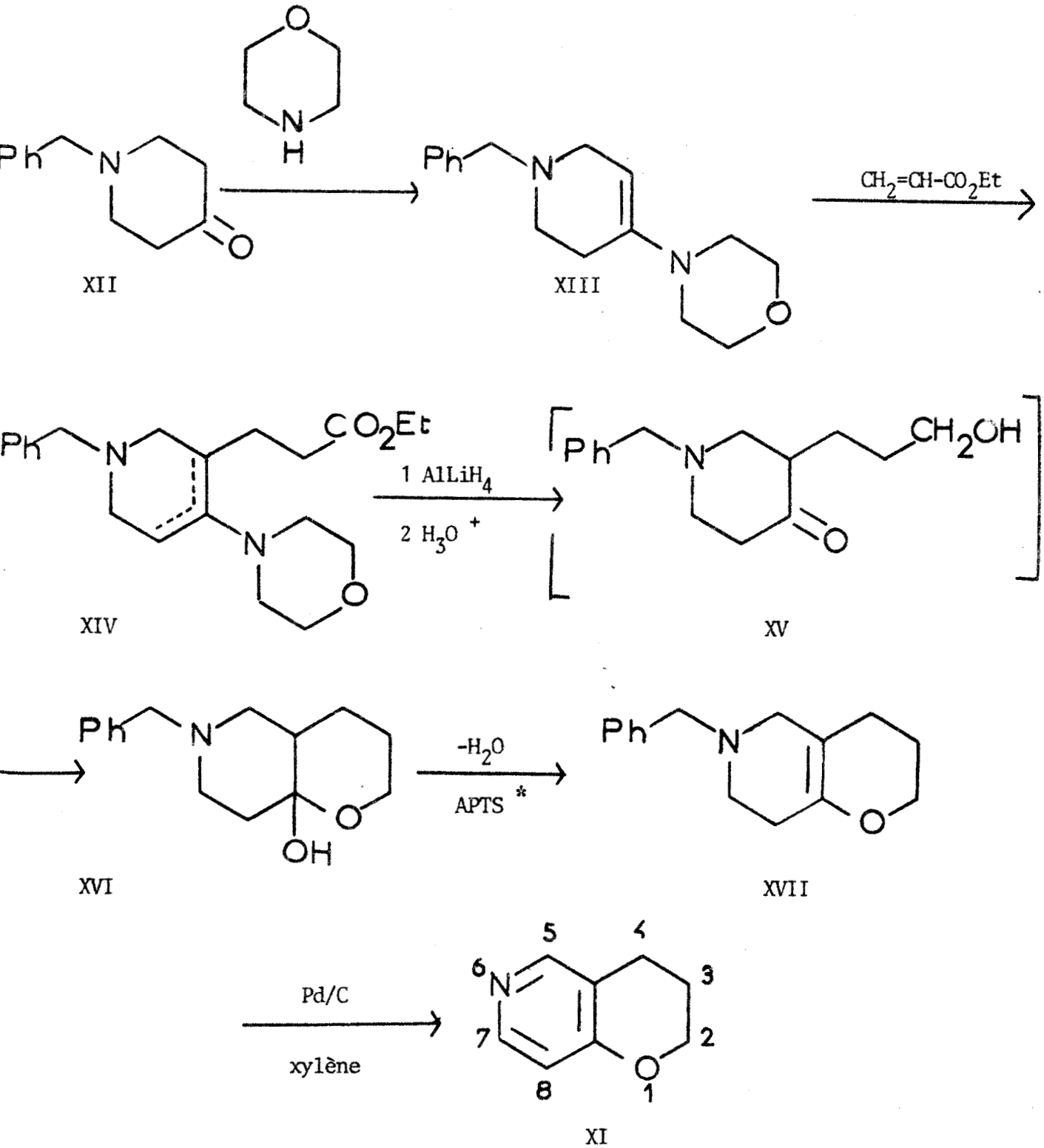




L'intermédiaire X doit alors subir une aromatisation en pyridine ; il restera alors à introduire ensuite la double liaison pour aboutir à la structure fondamentale III.

On remarquera que dans le composé de départ IX envisagé coexistent les fonctions cétone et amine secondaire susceptibles de réagir l'une sur l'autre. On est donc amené à protéger l'une d'elles, c'est la raison pour laquelle nous sommes partis de la benzyl-1 pipéridone-4 dans la mesure où ce groupe protecteur pourra être libéré par hydrogénolyse lors de l'étape d'aromatisation précédemment évoquée.

Le schéma de la synthèse est alors le suivant :



* Acide paratoluènesulfonique

BUS LILLE

L'énamine XIII, dérivée de la cétone XII, est condensée dans l'alcool sur l'acrylate d'éthyle, permettant ainsi d'isoler le composé d'addition XIV. Pour introduire la chaîne latérale ω-fonctionnelle, nous avons eu recours à la réaction de Michaël que donnent les énamines avec les oléfines électrophiles (16, 17).

On utilise alors le fait que dans ces composés la fonction carbonyle est bloquée sous forme d'énamine pour effectuer la réduction sélective de la fonction ester, ce qui permet d'obtenir directement l'hémiacétal XVI après hydrolyse du milieu réactionnel.

Nous avons pu conduire la séquence des réactions précédentes jusqu'au stade de la 2H-dihydro-3,4 pyranno[3,2-c]pyridine XI, composé jusqu'alors inconnu.

Les essais de fonctionnalisation de la position-4 en vue de la création de la double liaison feront l'objet de la deuxième partie.

-o-o-o-o-o-

C H A P I T R E D E U X I E M E

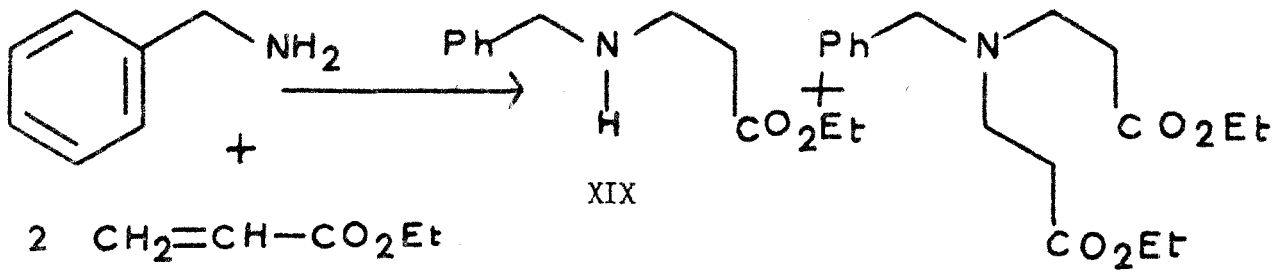
-o-o-o-o-o-

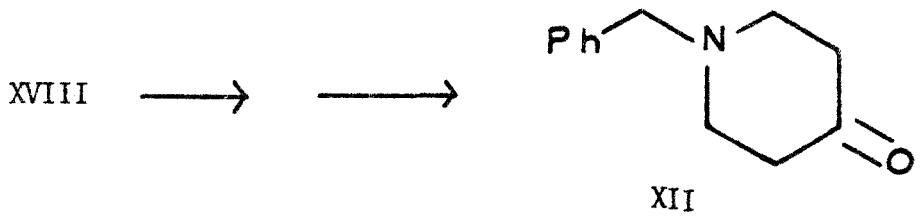
SYNTHESES EFFECTUEES

-o-o-o-o-o-

I - SYNTHESE DE LA BENZYL-1 PIPERIDONE-4.

La benzyl-1 pipéridone-4 XII a été préparée par hydrolyse et décarboxylation du produit de cyclisation selon Dieckmann de la N,N-di(β-carbéthoxyéthyl)benzylamine XVIII, elle même obtenue par condensation de deux moles d'acrylate d'éthyle sur une mole de benzylamine. De nombreux procédés sont décrits dans la littérature (18-23).





1 - N,N-DI(β-CARBETHOXYETHYL) BENZYLAMINE

Nous avons retenu la méthode de C.A. GROB et P. BRENNEISEN (18) pour la synthèse du diester XVIII. Elle présente en effet un intérêt à un double point de vue :

- D'une part, la réaction est conduite à froid, permettant ainsi de limiter les risques de formation de polymères. On ne peut en effet éviter cet inconvénient lorsqu'on adopte le procédé de S. MOROSAWA (19), procédé s'effectuant à chaud.

- D'autre part, elle permet d'isoler le diester XVIII à l'état pur, c'est à dire exempt de toute trace de monoester XIX (N-benzyl-β-amino-propionate d'éthyle).

S. MOROSAWA (19) rapporte avoir distillé l'amine tertiaire XVIII vers 200-210°C/0,5 mm Hg et mis en évidence la présence dans le distillat de l'amine secondaire XIX. Cet auteur indique que le monoester XIX provient d'une décomposition thermique du diester XVIII intervenant à 197°C ; aussi purifie-t-il XVIII par nitrosation de XIX qui l'accompagne.

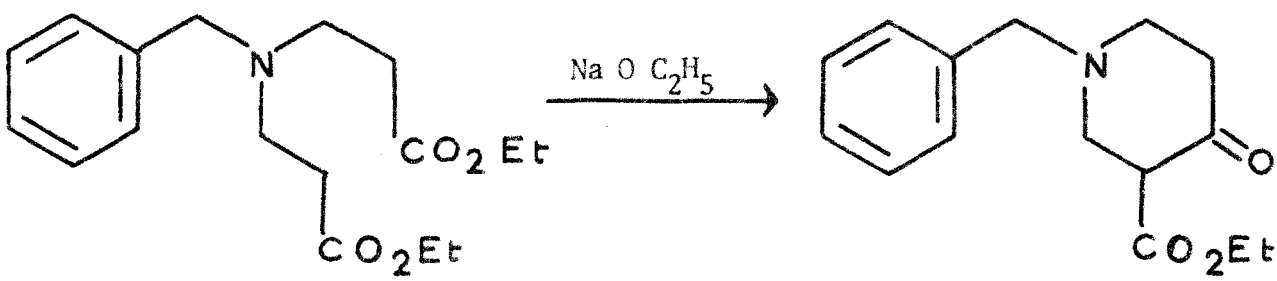
G.A. GROB et P. BRENNEISEN (18) annoncent avoir obtenu le diester XVIII par distillation sous pression très réduite (0,05 mm Hg) du mélange des produits de la réaction.

Après avoir opéré selon ces derniers, nous avons donc été amenés à vérifier la structure des composés obtenus par spectrographie de R.M.N. Cette étude spectrographique sera détaillée dans la partie expérimentale, néanmoins nous pouvons d'ores et déjà annoncer que, si la fraction de tête contient effectivement le monoester XIX provenant alors d'une réaction incompléte d'addition, le coeur du distillat (Eb = 148-155°C/0,2 mm Hg) est exempt de toute trace d'amine secondaire.

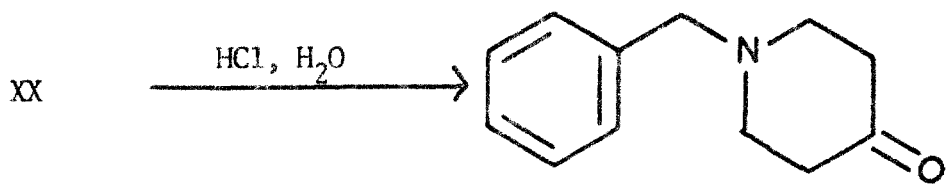
Dans les conditions où nous avons opéré nous n'observons donc pas la décomposition signalée par MOROSAWA.

2 - BENZYL-1 PIPERIDONE-4

En présence d'une quantité équivalente d'éthylate de sodium, la N,N-di(β-carbétoxyéthyl) benzylamine XVIII se cyclise en benzyl-1 carbéthoxy-3 pipéridone-4 XX. Cette dernière par hydrolyse et décarboxylation au moyen d'une solution d'acide chlorhydrique conduit à la benzyl-1 pipéridone-4 XII, se présentant sous forme d'une huile incolore avec un rendement de 64 % par rapport à la benzylamine de départ (littérature : 58 % (19).



XVIII XX

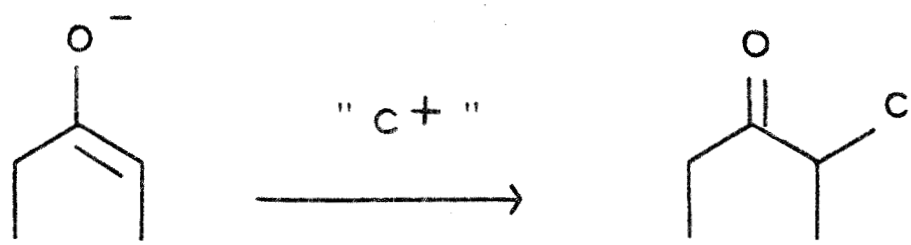


XII

La première réaction consiste en une cyclisation classique selon DIECKMANN et la seconde correspond à la décarboxylation aisée des acides β-cétoniques.

II - INTRODUCTION D'UNE CHAINE LATERALE.

1 - *ALCOYLATION DE LA CETONE XII.*

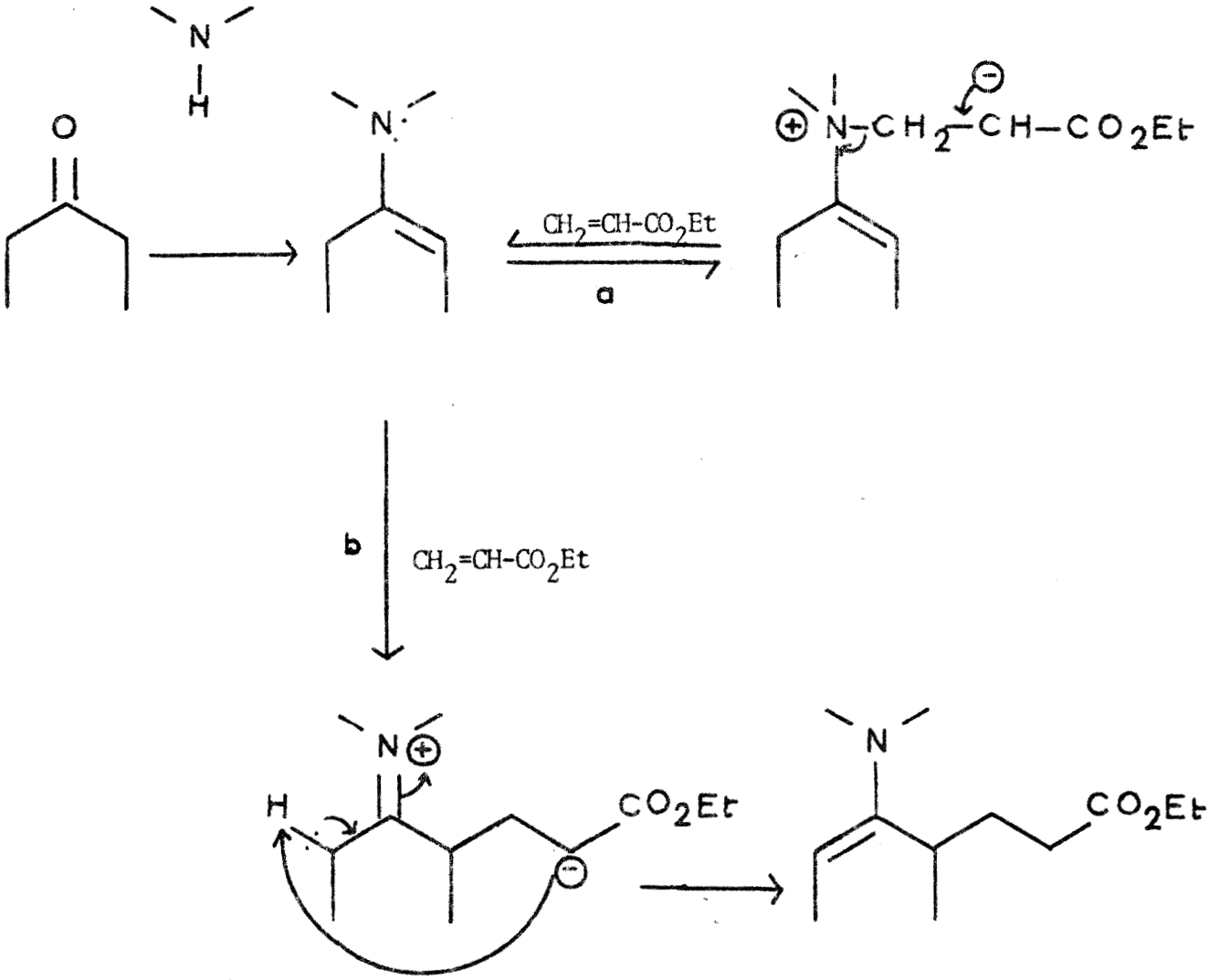


A priori, on pouvait envisager l'alcoylation de la cétone par réaction de son énolate avec un carbone électrophile, mais il est connu que ce procédé est limité par deux difficultés majeures :

- La nécessité d'utiliser une base forte pour transformer la cétone en son anion ; on ne peut pas alors éviter les réactions parasites de cétolisation et de crotonisation.
- L'existence de la réaction de transfert de proton entre la cétone alcoylée formée et l'ion énolate n'ayant pas réagi ; on ne peut guère s'arrêter au stade d'une monoalcoylation (24).

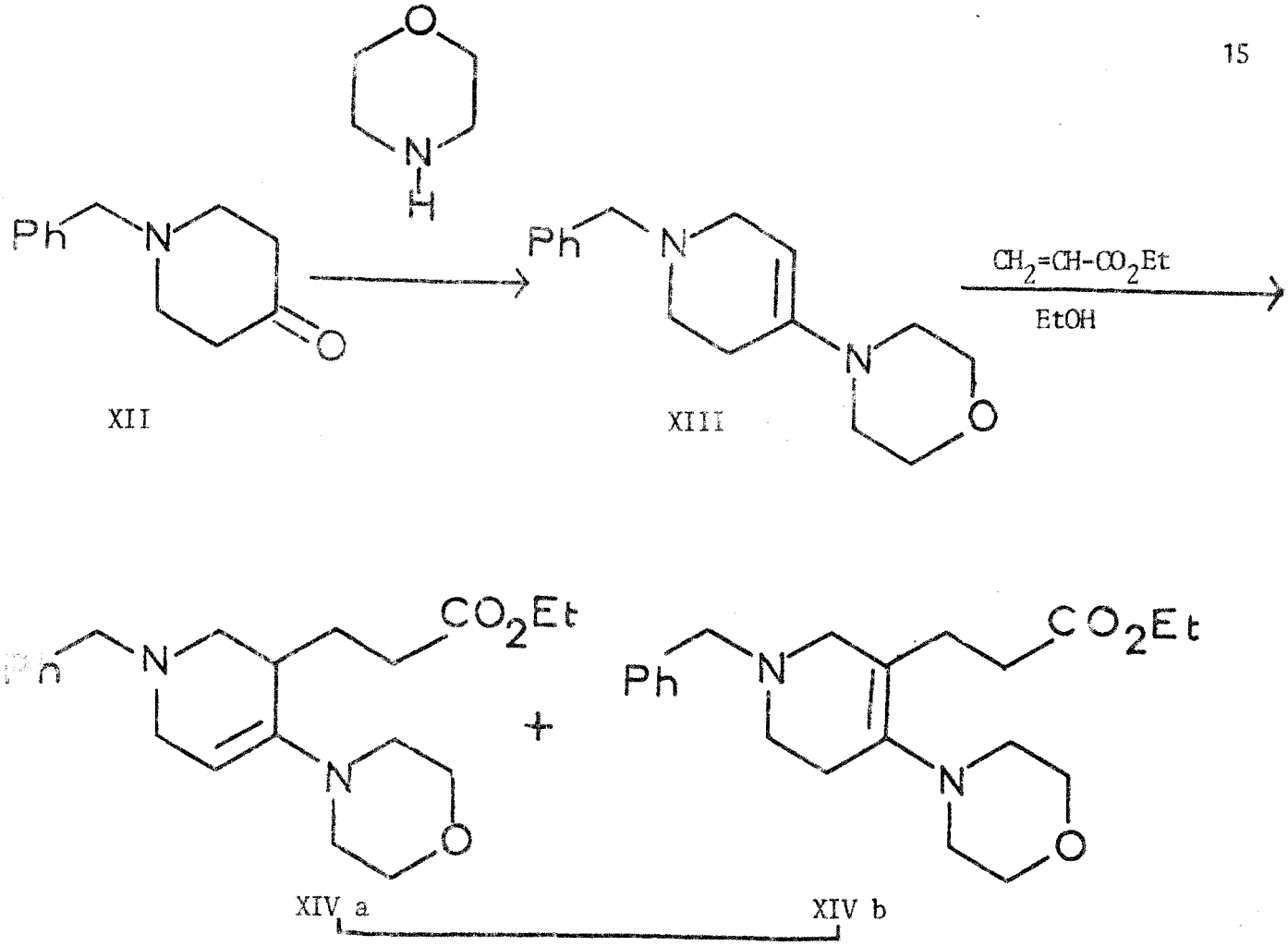
D'où l'idée d'utiliser la réaction de Michaël, que donnent les énamines, facilement accessibles au départ de cétones, avec l'acrylate d'éthyle (24-28).

L'énamine peut réagir par l'atome d'azote (a) ou par la double liaison carbone-carbone (b). Seule l'alcoylation sur l'atome de carbone est irréversible (24, 17) ; le produit ainsi obtenu est favorisé thermodynamiquement (29).



A la suite des travaux de STORK (24), il est généralement admis que le transfert de proton indiqué conduit à l'énamine la plus stable c'est à dire la moins substituée (30).

L'examen des différents facteurs susceptibles d'influer sur la réaction, à savoir la basicité de l'amine employée pour former l'énamine et le rôle du solvant, nous ont fait choisir d'une part l'énamine de la morpholine et de la benzyl-1 pipéridone-4 et d'autre part l'éthanol pour minimiser les réactions de dialcoylation (24).



L'ester XIV est ainsi isolé avec un rendement de 72 % pour les deux étapes.

Structure de XIV :

Le spectre de résonance magnétique nucléaire met en évidence l'existence d'un proton vinylique à δ = 4,56 ppm (voir partie expérimentale). L'intégration du pic correspondant ne conduit qu'à 0,65 proton. Nous avons en réalité un mélange des deux isomères XIV a (65 %) et XIV b (35 %).

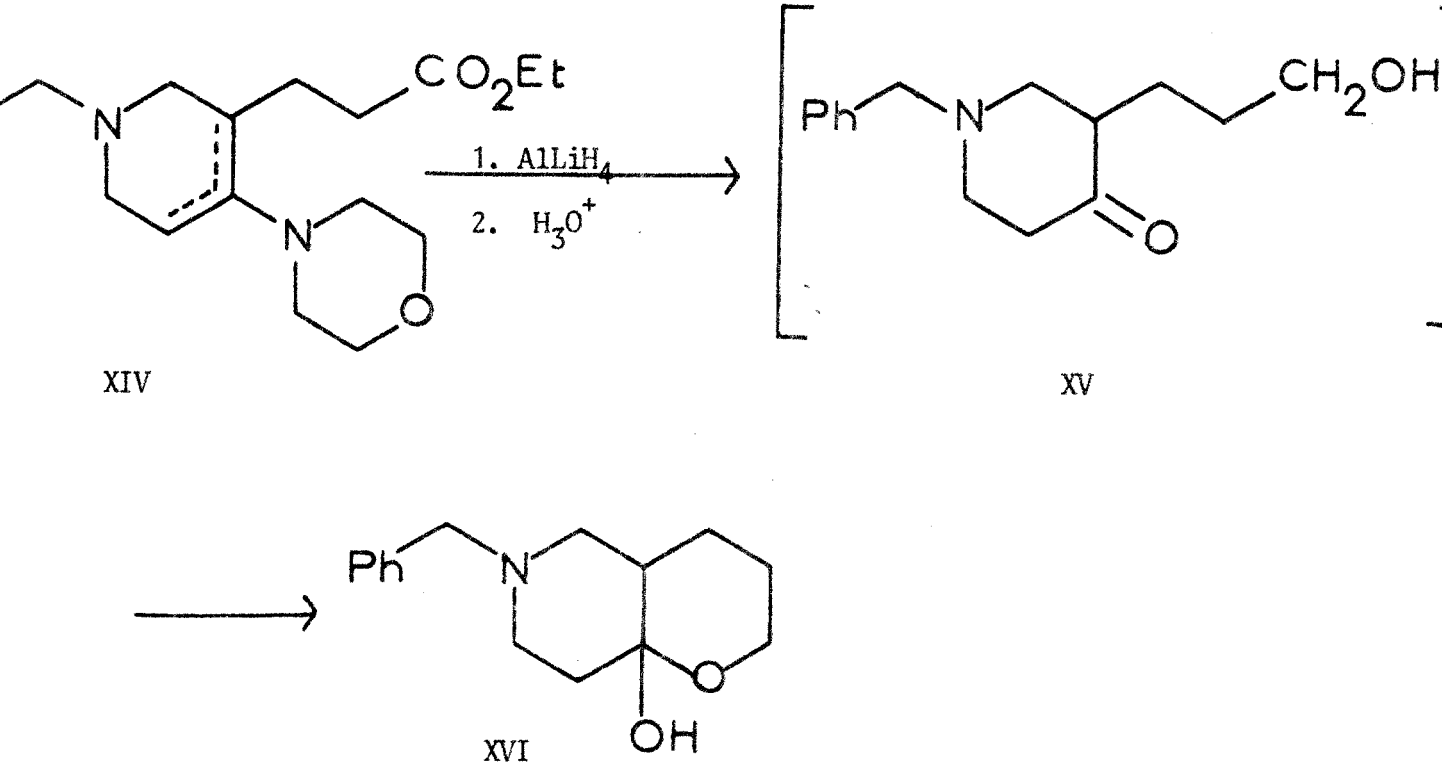
Il est possible que XIV b provienne d'un transfert de proton différent de celui précédemment signalé conduisant à l'énamine la plus substituée (transfert intermoléculaire et non plus intramoléculaire par exemple).

2 - OBTENTION DU CYCLE OXYGENE

On utilise alors le fait que dans le composé XIV la fonction carbonyle est bloquée sous forme d'énamine pour effectuer la réduction sélective de la fonction ester par $AlLiH_4$ (29, 31, 32).

L'aluminohydrure de lithium est ici le composé de choix : très bon réducteur des esters il est sans action sur les énamines (33).

On obtient alors après hydrolyse acide du milieu réactionnel le céto-alcool XV qui existe, à l'état solide, exclusivement sous forme d'hémiacétal cyclique XVI (rendement de 73 %).

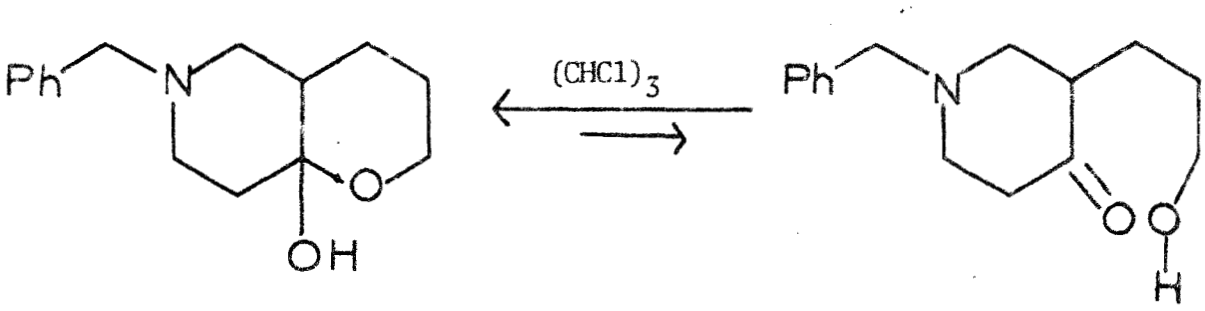


XIV XV XVI

On note en effet l'absence de vibration $>C=O$ en I.R., le spectre étant réalisé à l'état solide en pastille de KBr.

L'étude I.R. en solution dans le chloroforme, effectuée sur le composé XVI, montre que, en solution dans ce solvant, ce dérivé donne lieu à un équilibre intervenant entre la forme cyclique XVI et la forme ouverte XV.

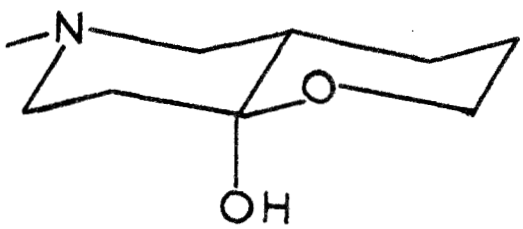
On observe alors une absorption à 1700 cm^{-1} correspondant au carbonyle de la forme XV ; son intensité relativement faible montre que la forme cyclique XVI reste néanmoins prépondérante.



XVI XV

La structure de XVI peut exister, à priori, sous forme de deux diastéréisomères suivant que la jonction des cycles est cis ou trans. Ces deux diastéréoisomères sont vraisemblablement en équilibre en solution du fait de l'existence de la forme ouverte. Le spectre de R.M.N. est en effet mal défini (en solution dans $CDCl_3$) : On observe à côté de massifs complexes (de δ =1 à 4,3 ppm) le pic des protons aromatiques (δ = 7,34 ppm), le singulet des protons benzyliques (3,54 ppm) et le pic OH dont le déplacement est affecté par dilution.

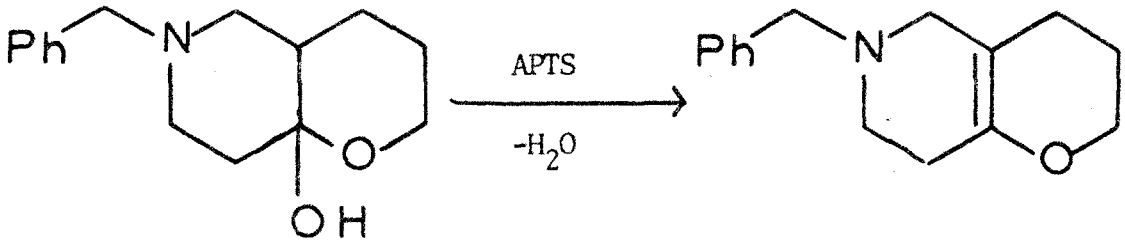
Mais nous avons toutes raisons de penser, qu'à l'état solide, le produit isolé se présente sous forme d'un seul diastéréoisomère car il présente un point de fusion net.* On peut alors avancer à titre d'hypothèse la structure trans où la jonction des deux cycles serait assurée par des liaisons équatoriales, le groupe OH étant en position axiale conformément à l'effet anomère.



* F = 135°C.

XVI trans

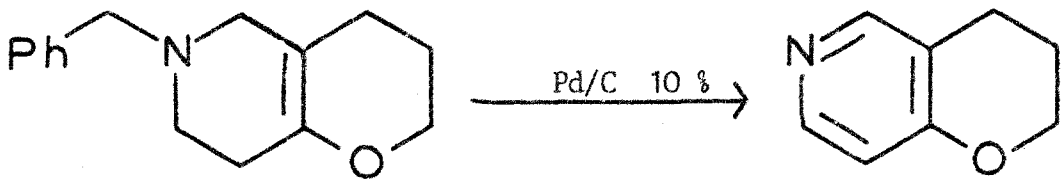
La deshydratation azéotropique de l'hémiacétal XVI en présence d'acide paratoluènesulfonique fournit alors avec un rendement de 89 % l'éther d'énol XVII attendu, qui se caractérise en particulier en I.R. par l'apparition à 1695 cm^{-1} de la bande d'absorption ν C = C des éthers vinyliques (31, 34).



XVI XVII

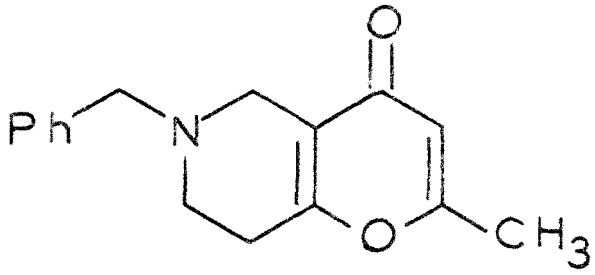
III - AROMATISATION DU CYCLE AZOTE.

L'éther d'énol XVII subit une deshydrogénation suivie d'hydrogénolyse du groupement benzyle lorsqu'on le laisse refluer 48 heures dans le xylène en présence de Pd/C à 10 %.

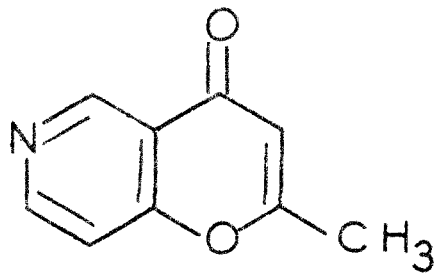


XVII XI

Cette aromatisation du cycle azoté a déjà été observée par I. BELSKY lors de la synthèse de l'aza-6 méthyl-2 chromone XXII (35).

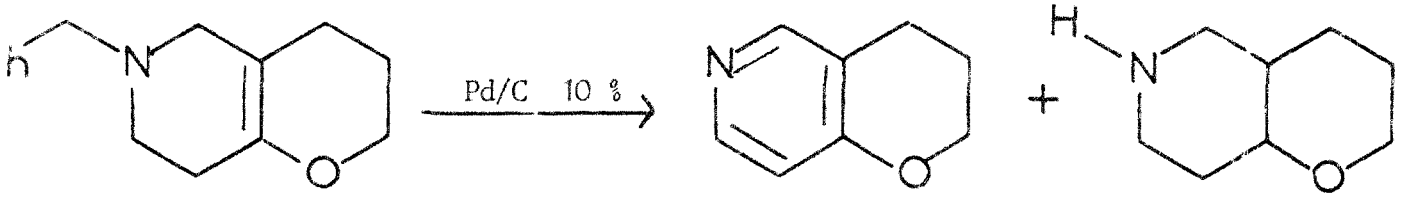


XXI



XXII

Dans notre cas nous observons que XI n'est pas le seul produit de la débenzylation, il est accompagné du composé totalement hydrogéné XXIII.



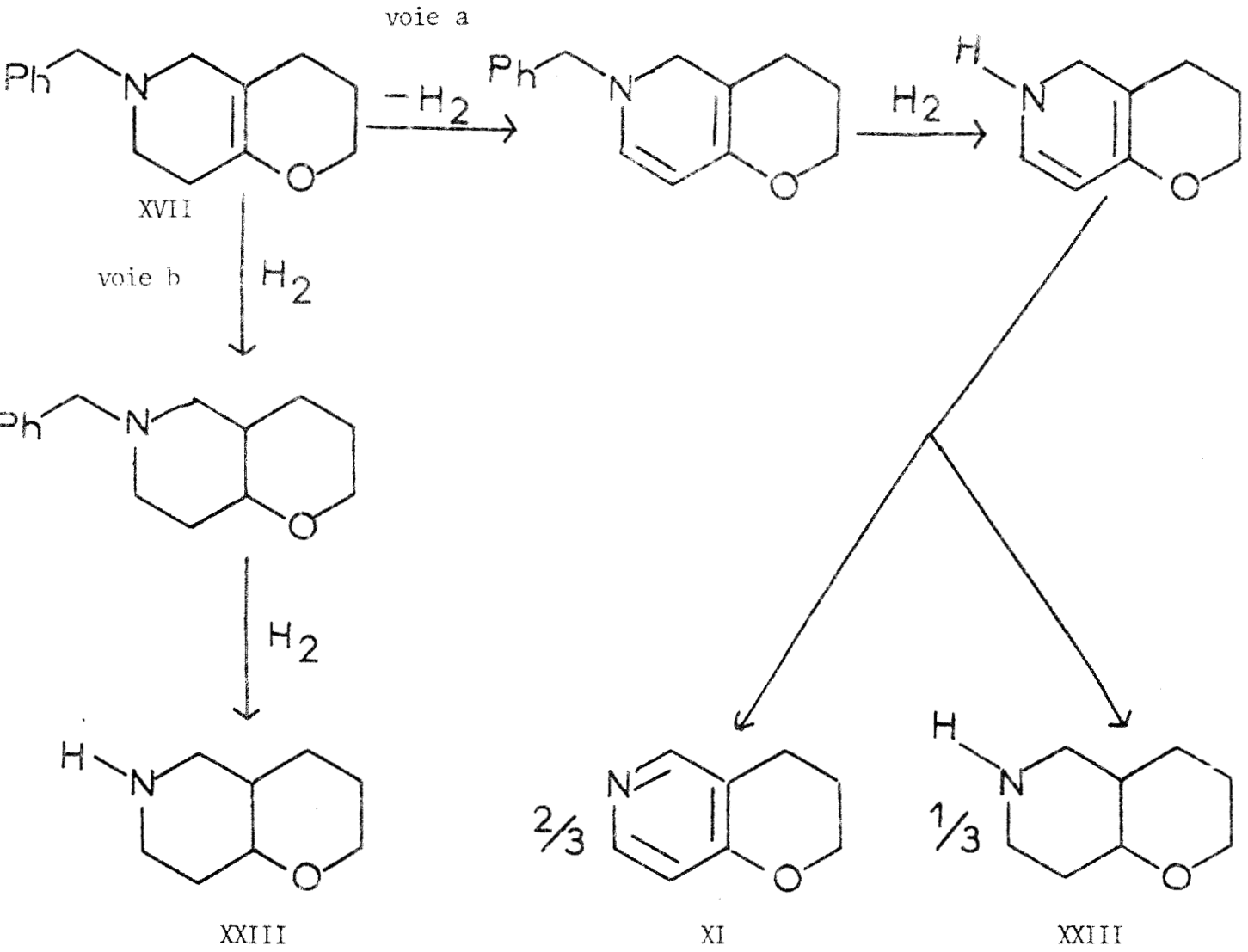
XVII XI XXIII

XI et XXIII peuvent être séparés par distillations répétées à l'aide d'une colonne à bande tournante, mais nous avons préféré extraire XXIII du mélange réactionnel sous forme de sulfamide au moyen du chlorure de benzènesulfonyle (36).*

La 2H-dihydro-3,4 pyranno [3,2-c] pyridine est alors obtenue avec un rendement de 49 %.

Sans pour autant exclure d'autres possibilités, on peut envisager que le composé XXIII provienne soit d'une dismutation d'une dihydropyridine intermédiaire (voie a) soit de la débenzylation du produit d'hydrogénation de XVII (voie b).

* *Nous avons envisagé également une méthode de séparation de ces deux composés, basée sur leur différence de basicité (voir en partie expérimentale).*



Si le dérivé saturé XXIII s'obtient par la voie b, le produit de départ XVII joue alors le rôle d'accepteur d'hydrogène. Dans cette hypothèse la quantité de XXIII formée pourrait être réduite en opérant l'aromatisation en présence d'un composé présentant une insaturation facilement réductible. Nous avons choisi l'acide undécylénique de façon à pouvoir l'éliminer commodément en fin de réaction.

Le mélange réactionnel après filtration sur colonne d'alumine basique suivie d'une distillation fournit alors avec un rendement de 58 % la 2H-dihydro-3,4 pyranno [3,2-c] pyridine, exempte de toutes traces du dérivé

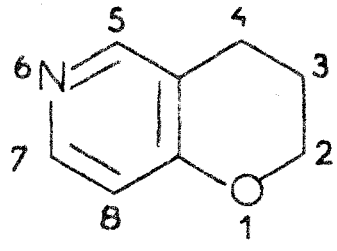
saturé XXIII. Cela ne signifie pas qu'il ne s'en est pas formé car lors d'un essai de distillation nous avons obtenu un résidu présentant les caractéristiques d'un amide (ν C=O à 1645 cm^{-1}).

L'hydrolyse acide de ce dernier libère l'amine secondaire XXIII identifiée par ses caractéristiques IR.

L'acide undécylénique n'intervient vraisemblablement pas comme accepteur d'hydrogène dans la mesure où les rendements ne sont pas améliorés quand on passe d'un équivalent à deux équivalents ; par contre il permet un isolement aisé par distillation de XI dans la mesure où le dérivé perhydro correspondant XXIII est transformé en amide beaucoup moins volatil.

La pureté de XI a pu être vérifiée par C.P.V. (colonne Versamide) et par analyse I.R. : On note en particulier l'absence des absorptions caractérisant un éther saturé. (voir pages suivantes).

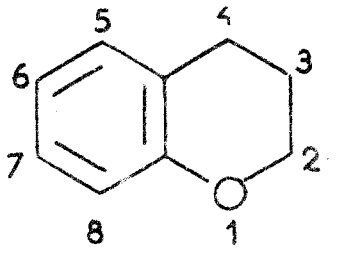
La structure de la 2H-dihydro-3,4 pyranno [3,2-c] pyridine XI, composé jusqu'alors inconnu, a été confirmée par étude spectrographique de R.M.N. (en solution dans le chloroforme deutérié).



Déplacement chimique (ppm)	Nombre de protons	Multiplicité spectrale	Attribution	Couplage (Hertz)
2	2	multiplet	H-3	
2,73	2	triplet	H-4	J_{4-3} = 6,25
4,20	2	triplet	H-2	J_{2-3} = 5,25
6,73	1	doublet	H-8	J_{8-7} = 5,5
8,24	1	singulet	H-5	
	1	doublet	H-7	J_{7-8} = 5,5

La présence vers les champs faibles (6,73 et 8,24 ppm) de signaux correspondant à 3 protons au total confirme l'existence d'une structure aromatique en l'occurence un cycle pyridinique substitué en 3 et 4 comme le montre une analyse plus poussée : le fort déblindage (8,24 ppm) observé pour deux de ces protons montre qu'il s'agit des protons en α de l'azote ; l'un d'eux donne lieu à un singulet tandis que le second présente un couplage de 5,5 Hz avec le troisième proton : c'est là l'ordre de grandeur habituel des couplages entre protons en α et en β de la pyridine (6,37). Toutes ces observations confirment bien l'existence d'une pyridine 3,4-disubstituée.

Par ailleurs les autres signaux observés correspondent bien à une structure dihydropyrannique : les déplacements chimiques observés pour les protons H-2, H-3 et H-4 sont en parfait accord avec ceux notés dans le cas du chromanne (solvant CCl_4) (38).



Déplacement chimique (ppm)	Nombre de protons	Multiplicité spectrale	Attribution	Couplage (Hertz)
2	2	multiplet	H-3	
2,75	2	triplet	H-4	J_{4-3} = 6,3
4,14	2	triplet	H-2	J_{2-3} = 5,7
6,90	4	multiplet	H-5 à 8	

La structure du dérivé saturé a été confirmée par analyse centésimale et par spectroscopie I.R.. On observe l'absence de vibrations dues aux liaisons de la pyridine et l'existence d'une bande N-H vers 3300 cm^{-1}.

De plus, la présence d'une absorption à 1095 cm^{-1} et non pas à 1260 et 1280 cm^{-1} montre que XXIII posséde une structure d'éther saturé et non pas arylique (39).

-o-o-o-o-o-

D E U X I E M E P A R T I E

-o-o-o-o-o-o-o-o-

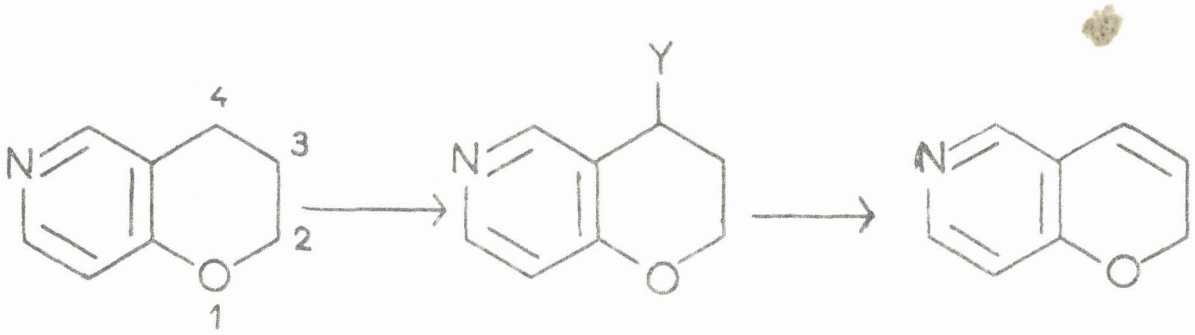
SYNTHESE DE LA 2H-PYRANNO [3,2-c] PYRIDINE

CHAPITRE PREMIER

-o-o-o-o-o-o-o-

ESSAIS DE FONCTIONNALISATION DE LA POSITION-4 PAR LE N-BROMOSUCCINIMIDE ET LE TETRACETATE DE PLOMB

-o-o-o-o-o-o-o-



XI XXIV III

Le passage de la 2H-dihydro-3,4 pyranno [3,2-c] pyridine XI à la structure fondamentale III peut être envisagé par introduction en position-4 d'un groupe labile Y, susceptible de créer la double liaison désirée.

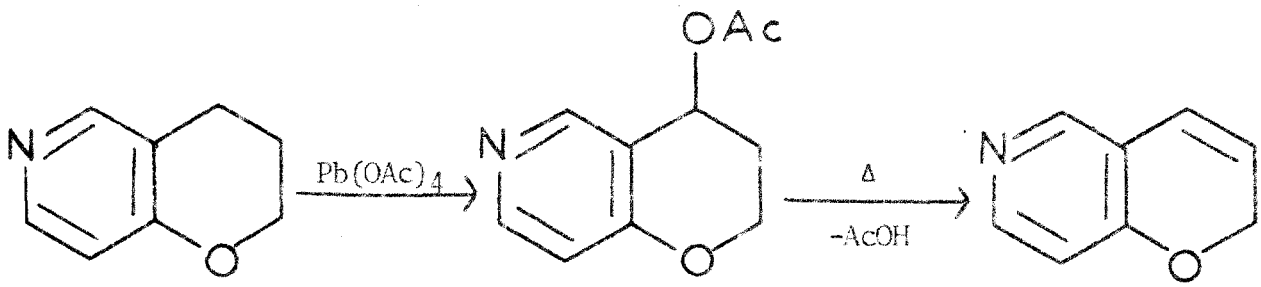
Tout d'abord nous avons pensé introduire un atome de brome en position-4, pour cela le N-bromosuccinimide était le transporteur de brome de choix car on sait qu'il permet d'halogéner en position α d'une liaison double ou en α d'un cycle aromatique.

Mais dans les conditions où nous avons opéré nous n'avons observé qu'une résinification, peut être due à la présence d'HBr provenant d'une

réaction de deshydrohalogénation.

Il est à remarquer que nos résultats sont compatibles avec ceux observés par J.P. KUTNEY et Coll. (40) ; ces auteurs notent que si les γ et α-picolines sont aisément halogénées par le N.B.S., par contre les β-picolines ne donnent pas les dérivés bromés correspondants dans ces conditions.

Nous avons donc étudié la réaction d'oxydation par le tétracétate de plomb de la 2H-dihydro-3,4 pyranno[3,2-c] pyridine XI. Nous pouvions espérer obtenir le dérivé acétoxylé XXV qui par pyrolyse conduirait à III.



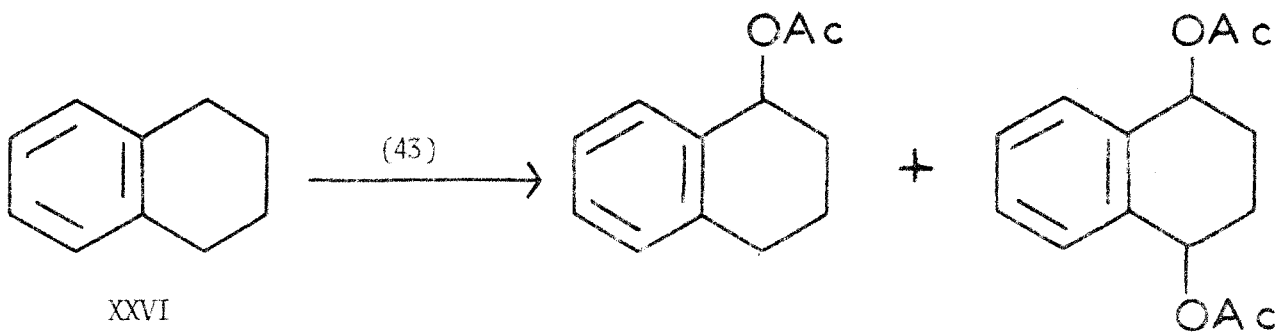
XI XXV III

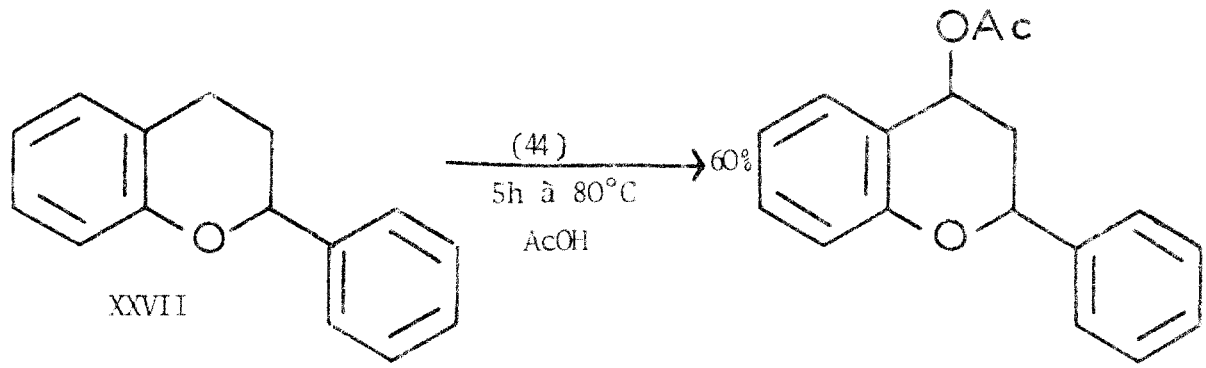
I - RAPPELS SUR LA REACTION D'OXYDATION PAR LE TETRACETATE DE PLOMB.

Le tétracétate de plomb est un oxydant couramment utilisé en chimie organique pour oxyder plus particulièrement les chaînes latérales de composés aromatiques (41).

Dès 1923, DIMROTH et SCHWEIZER observèrent l'oxydation du toluène en acétate de benzyle (42). Cette réaction fut ensuite étendue à de nombreux systèmes analogues.

On peut citer parmi les nombreux exemples de la littérature l'oxydation de la tétraline XXVI (43) et du flavanne XXVII (44) :





L'oxydation est le plus souvent conduite dans l'acide acétique à 80°C.

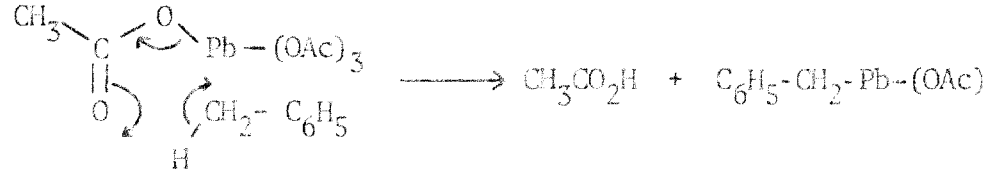
Le mécanisme de cette réaction n'a pas été établi de manière absolue. Ainsi dans le cas de l'oxydation du toluène en acétate de benzyle:

- DEWAR (45) propose une réaction en chaîne radicalaire où les radicaux acétoxyle et benzyle assurent la propagation de chaîne.

- CAVILL et SOLOMON (46) observent que le dibenzyle, produit de dimérisation, ne se forme jamais dans de telles réactions alors qu'il est toujours présent lors de l'oxydation par le peroxyde de diacétyle. De plus ces auteurs ne remarquent pas d'attaque du solvant CCl_4 ; cette attaque est règle générale pour une réaction en chaîne radicalaire et conduit à des sous-produits halogénés.

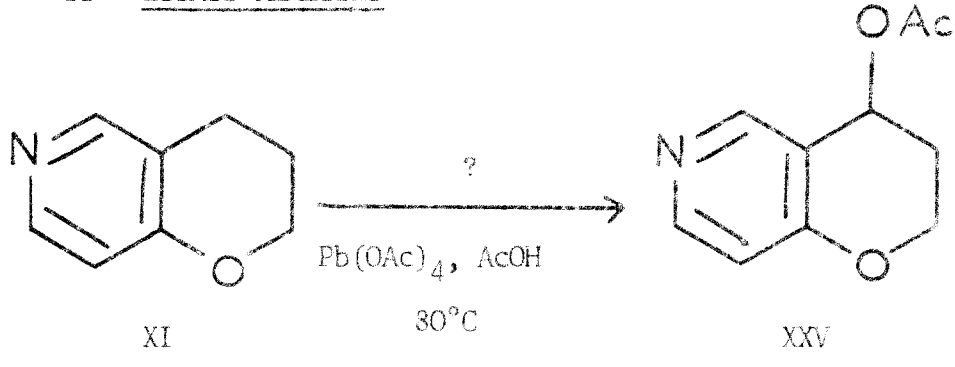
- Des composés comme C_6H_5-CH_2-Pb-$(OAc)_3$ peuvent être des intermédiaires qui se décomposeraient spontanément en acétate de benzyle et $Pb(OAc)_2$. Cependant on a peu de chance d'observer une substitution électrophile sur le carbone benzylique conduisant au dérivé plombique intermédiaire.

- DAVIES (47) propose un mécanisme concerté.



- Toutefois, l'existence du radical intermédiaire benzyle ne peut être exclue, le radical peut avoir une durée de vie très courte, interdisant toute dimérisation : chaque collision avec une molécule de Pb $(OAc)_4$ peut donner une molécule d'acétate de benzyle et un radical $\dot{Pb}$ $(OAc)_3$, ce dernier peut initier une nouvelle chaîne radicalaire ou se dismuter en Pb $(OAc)_4$ et Pb $(OAc)_2$. Dans le cas de l'oxydation par le peroxyde de diacétyle chaque choc entre un radical benzyle et une molécule de peroxyde n'est pas toujours fructueux, permettant ainsi la dimérisation en dibenzyle (41).

II - ESSAIS REALISES



L'oxydation a été effectuée dans l'acide acétique à 80°C.

Quand la 2H-dihydro-3,4 pyranno[3,2-c]pyridine XI est traitée pendant 5 heures par 1,2 équivalents de tétracétate de plomb, nous récupérons dans ces conditions le produit de départ XI inchangé ; il est possible par ailleurs

de constater que tout le Pb^{IV} n'a pas disparu. Ce résultat négatif peut être dû au fait que nous soyons dans la période d'induction de la réaction ou que cette dernière soit inhibée par l'oxygène de l'air.

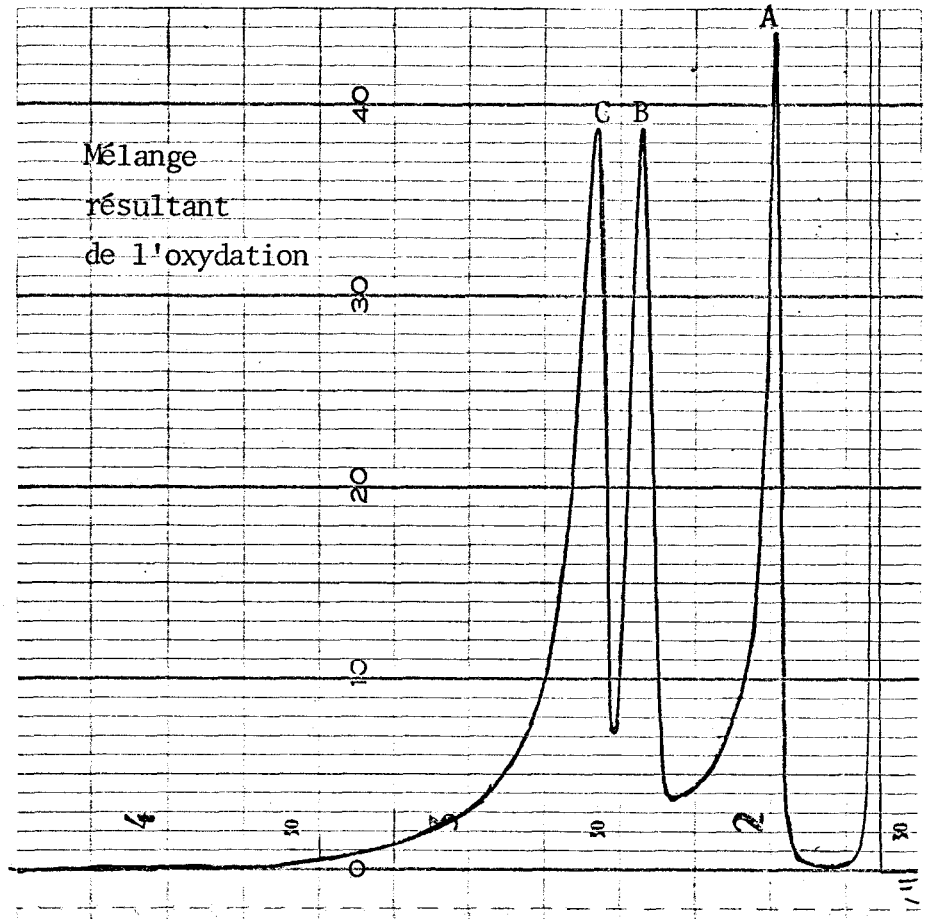
Deux nouveaux essais ont été tentés en utilisant 1,5 équivalents d'agent oxydant, en prolongeant le temps de réaction à 24 heures et 48 heures et en opérant sous courant d'azote. On observe un noircissement de la solution au bout de 2 heures ; ce résultat, absent lors du précédent essai, semble indiquer que l'oxydation est inhibée tout au moins dans les premières heures par l'oxygène atmosphérique.

Après traitement du mélange réactionnel le résidu obtenu est distillé sous pression réduite. L'analyse par spectroscopie de R.M.N. du distillat montre que si la fraction de tête est très riche en produit de départ n'ayant pas réagi, par contre la fraction de queue contient en plus le produit d'oxydation attendu XXV lui même accompagné d'un dérivé secondaire. Sur le spectre apparait en effet le singulet du groupement acétoxyle à δ= 2,10 ppm, le proton 4 donnant lieu à un triplet à δ = 6,04 ppm ; de plus on note que le signal des protons 4 de XI à 2,73 ppm est nettement affecté. Le pic parasite apparaissant à 2,44 ppm laisse supposer l'existence d'une picoline vraisemblablement obtenue par méthylation du cycle pyridinique.

Nous avons remarqué que ces essais laissaient inchangée près de la moitié de la quantité mise en jeu de 2H-dihydro-3,4 pyranno [3,2-c] pyridine. C'est la raison pour laquelle nous avons effectué l'oxydation en présence de 2 puis 3 équivalents de Pb^{IV} et prolongé à 80 heures le temps de réaction. Parmi les différentes techniques mises en oeuvre pour la séparation des divers composants du mélange résultant de l'oxydation de XI : distillation à l'aide d'une colonne à bande tournante ou à remplissage, chromatographie sur colonne... seule la C.P.V. analytique s'est révélée être efficace. Cette dernière, utilisant une colonne de type Versamide, permet de montrer que nous avons 3 produits A, B et C dont l'un (A) correspond au produit de départ XI.

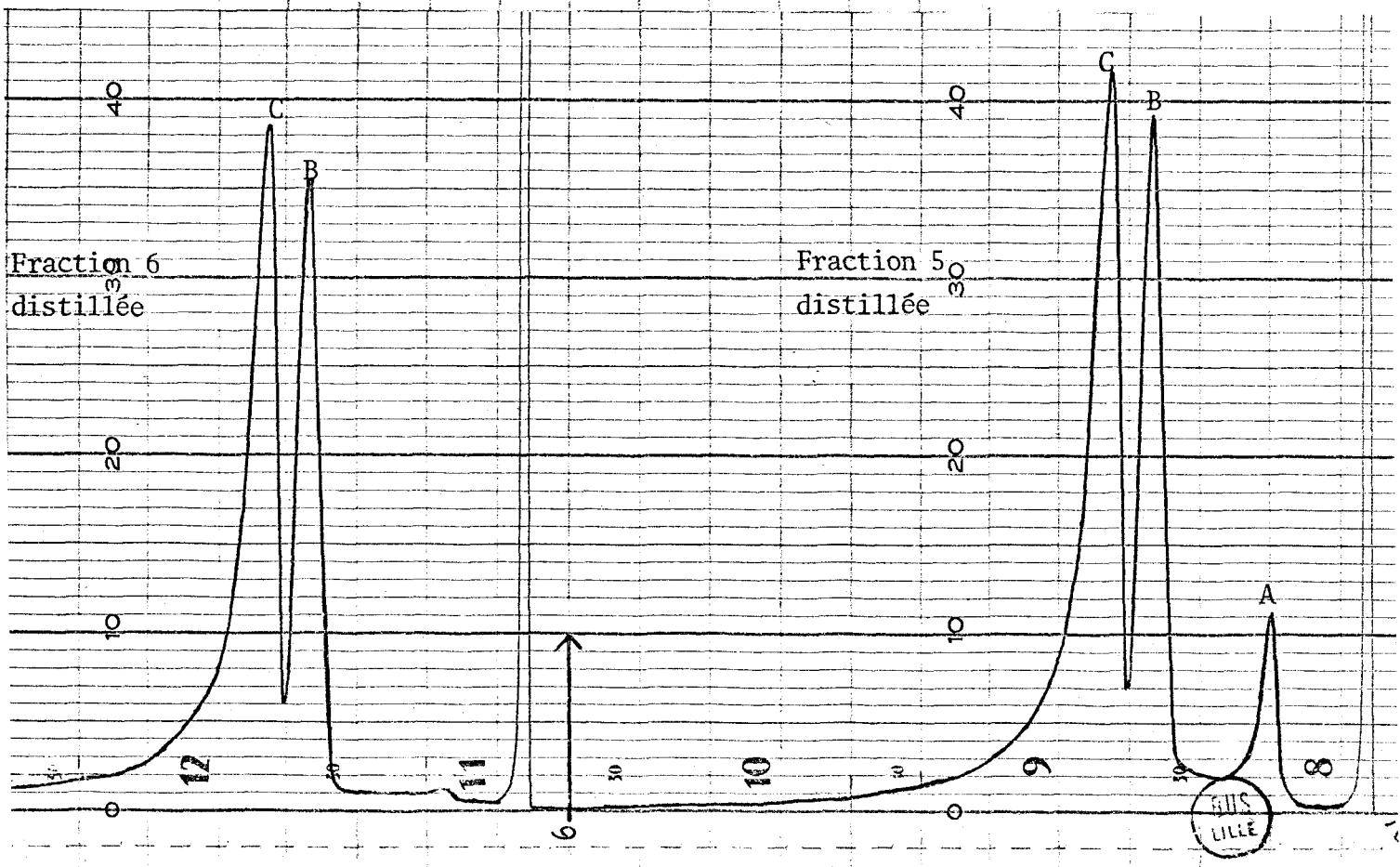
CHROMATOGRAMMES DES MELANGES A, B et C

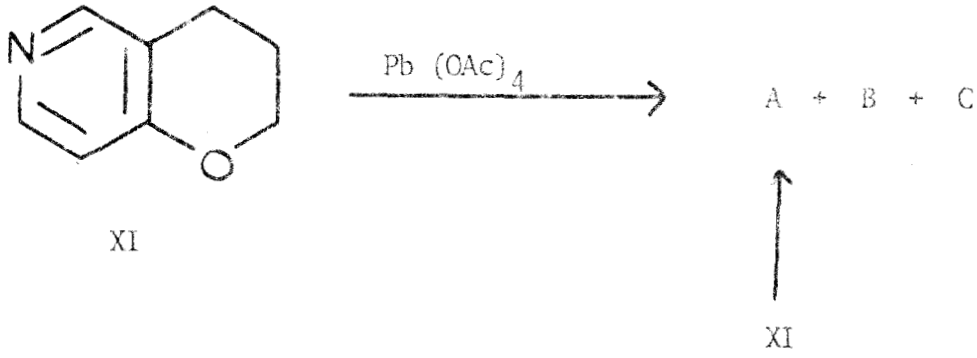
Colonne Versamide 900. Température de la colonne : 175°C
1 cm = 1 mn



Temps de rétention

A	1mn 55 s
B	2mn 40 s
C	3mn 20 s

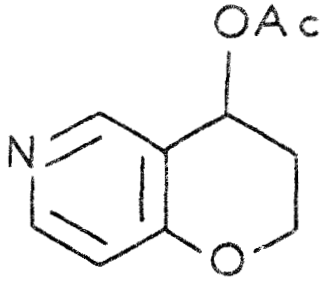




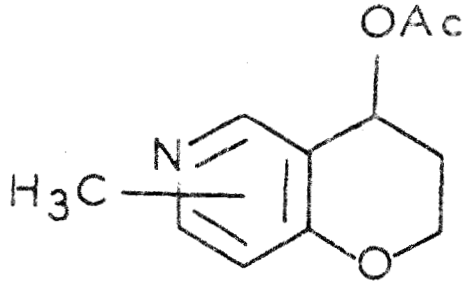
Par distillation, nous obtenons 6 fractions :

- Dans les 3 premières nous récupérons 15 % de la masse mise en jeu de 2H-dihydro-3,4 pyranno [3,2-c] pyridine XI.
- La fraction 4 intermédiaire contient essentiellement XI (environ 10 % de la masse de départ) et en quantités nettement moindres B et C.
- La fraction 5, très pauvre en XI, consiste en un mélange à parts égales de B et C (30 % de conversion).
- La fraction de queue ne contient que B et C. Il reste alors un important résidu de distillation de nature polymérique.

Un essai de pyrolyse effectué sur le mélange B + C affecte ces deux composés, ils ont donc vraisemblablement tous deux une structure d'acétoxy-4 pyranno [3,2-c] pyridine : nous aurions donc le dérivé attendu XXV et une picoline acétoxylée XXVIII.



XXV



XXVIII

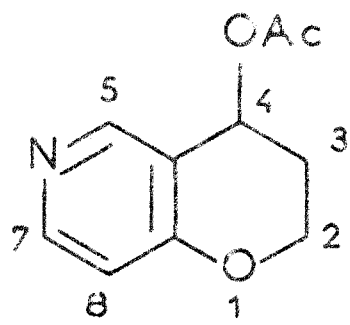
L'étude spectrographique de R.M.N. réalisée sur le mélange B + C nous permet de vérifier une telle hypothèse et de déterminer la structure de la picoline XXVIII.

Le spectre de résonance magnétique nucléaire du mélange B + C met en évidence :

- D'une part l'existence à 6,04 ppm d'un proton H-4 d'acétoxy-4 pyranno[3,2-c]pyridine, l'intégration du pic correspondant conduisant à 1 proton.
- D'autre part la présence à 2,07 et 2,10 ppm de 2 pics fins correspondants chacun à une structure de dérivé acétoxylé.

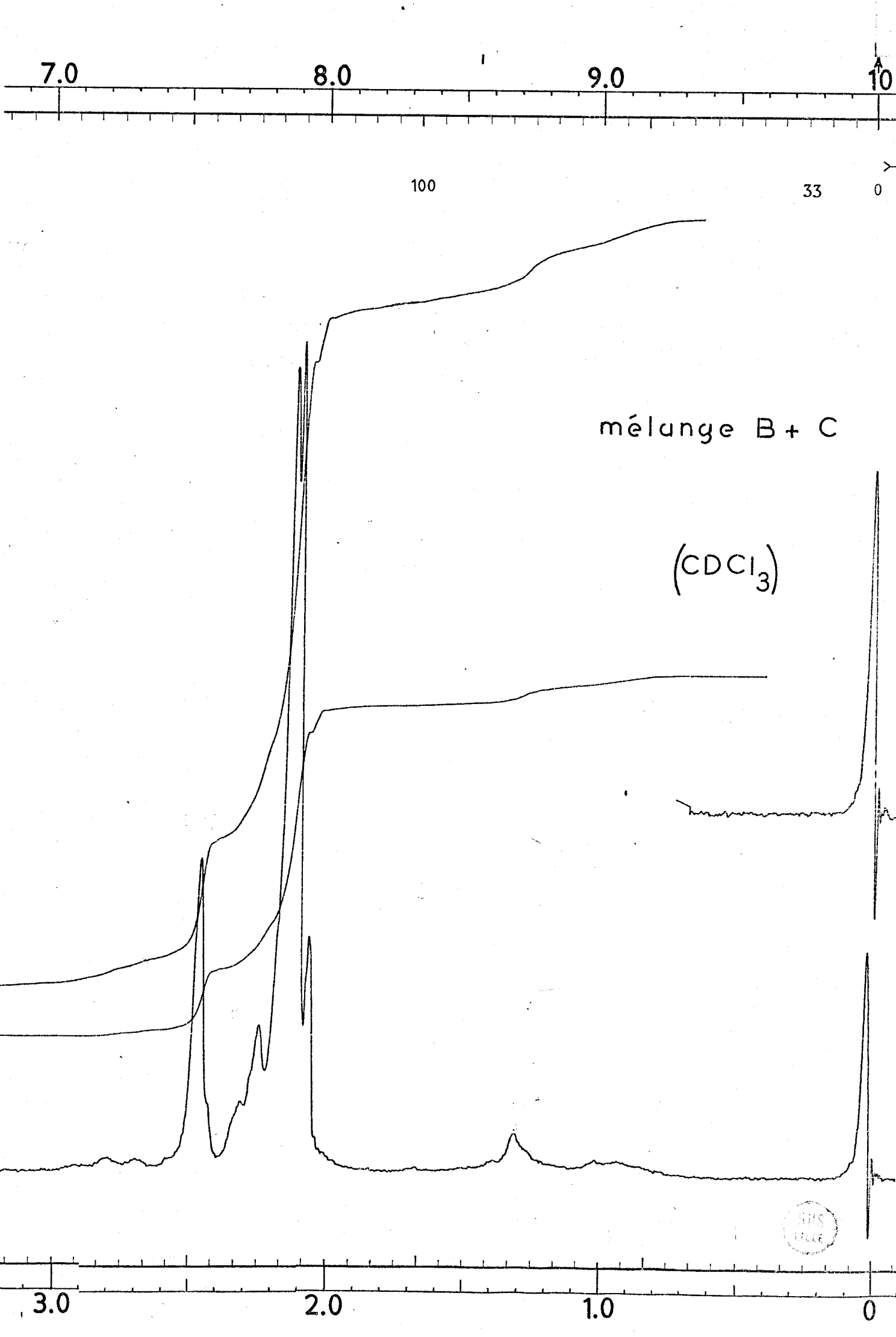
Nous avons en réalité un mélange de 2 acétoxy-4 pyranno[3,2-c]pyridines. Il est possible par ailleurs de vérifier que le signal des protons 4 de la 2H-dihydro-3,4 pyranno[3,2-c]pyridine XI à 2,73 ppm a totalement disparu.

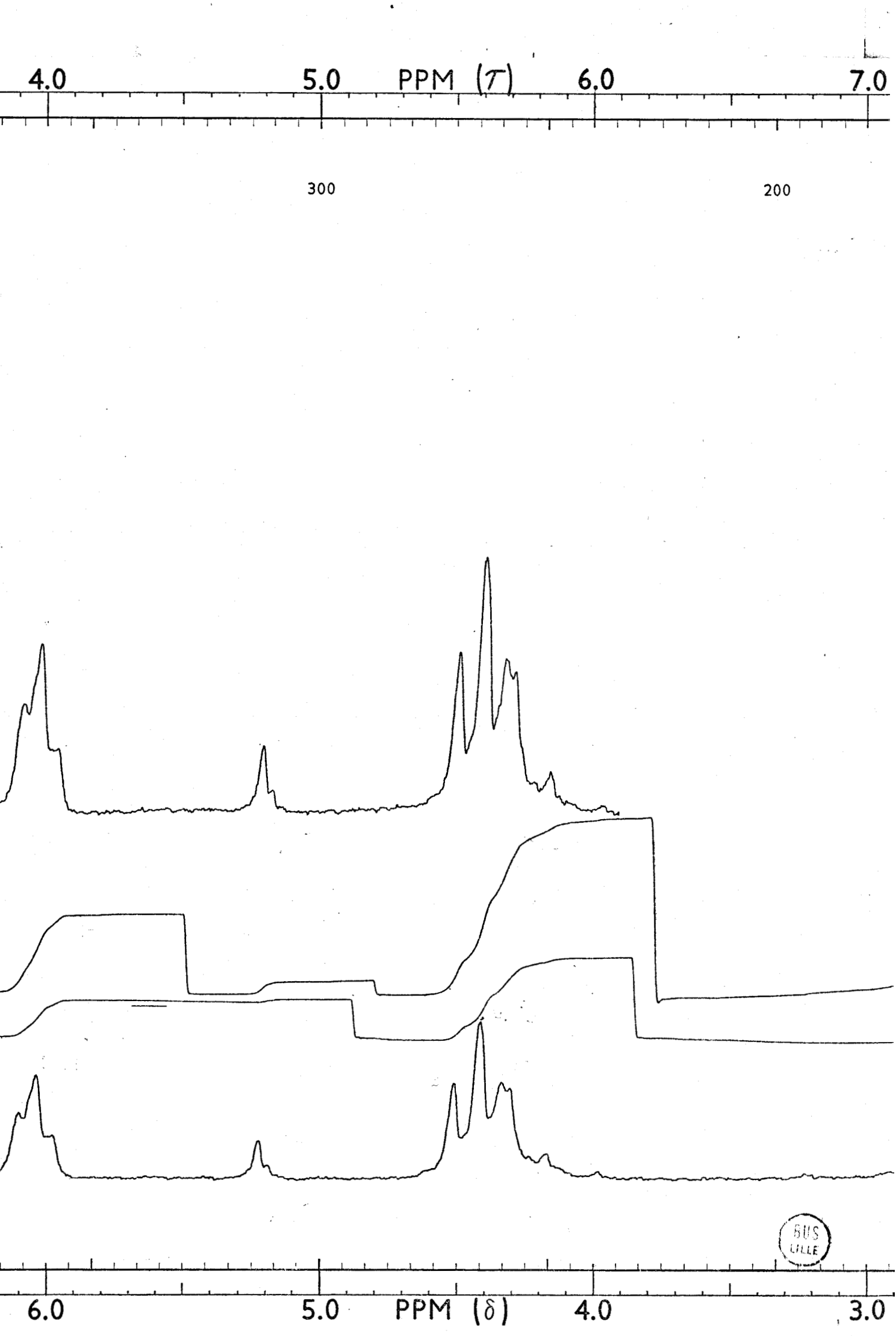
Par ailleurs, il nous a été possible d'obtenir par une autre voie, que nous décrirons plus loin, l'acétoxy-4 2H-dihydro-3,4 pyranno[3,2-c]pyridine XXV.



XXV

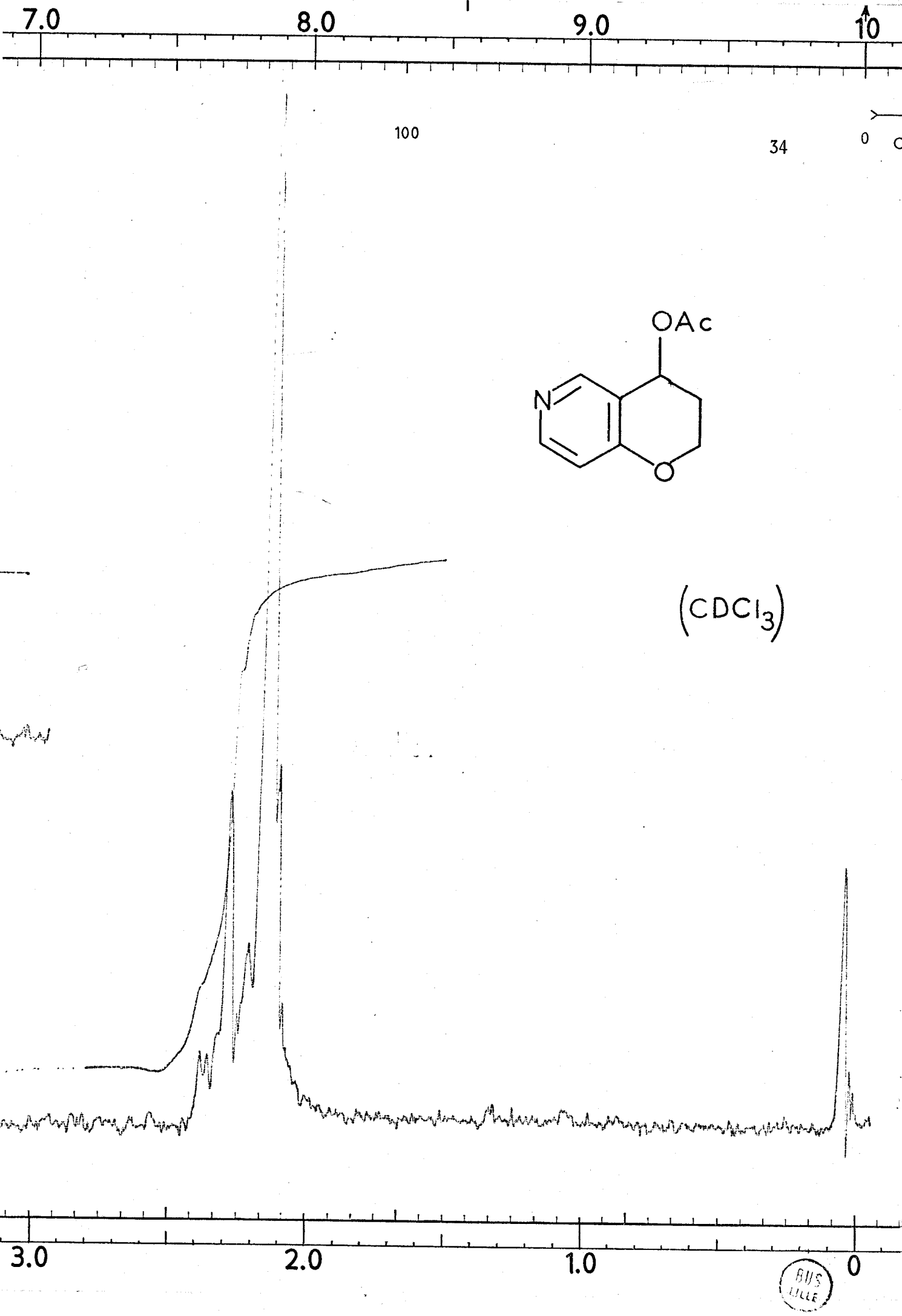
La comparaison des spectres de XXV et du mélange B + C montre que les seules différences observées se situent au niveau des protons pyridiniques et du pic unique à 2,44 ppm. Si l'on admet une structure de picoline pour le second composant du mélange, il est aisé de remarquer que le CH_3 latéral est porté par le sommet 5 du noyau de la pyridine.


7.0
8.0
9.0
10
100
33
0
mélange B + C
(CDCl3)
3.0
2.0
1.0
0

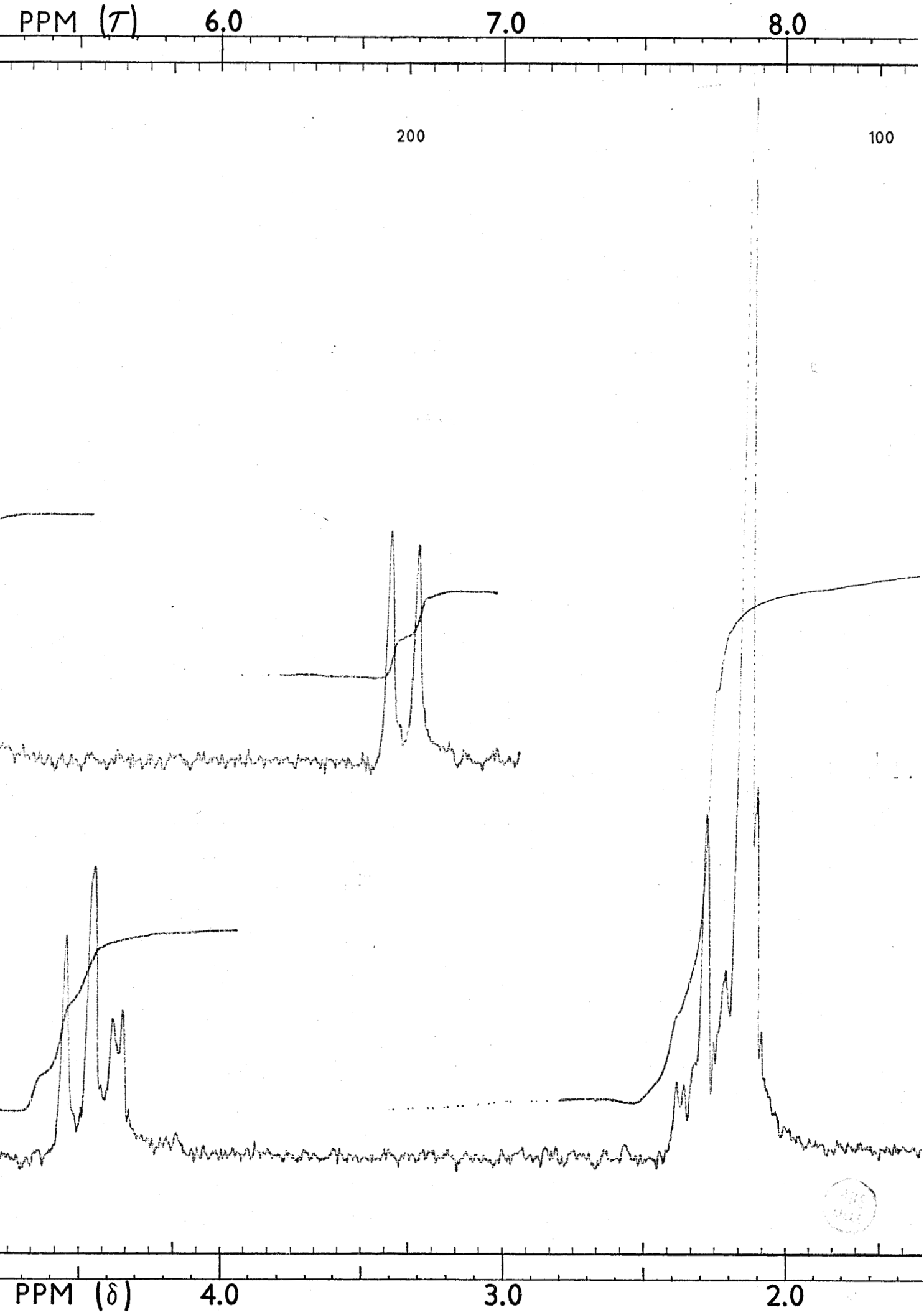


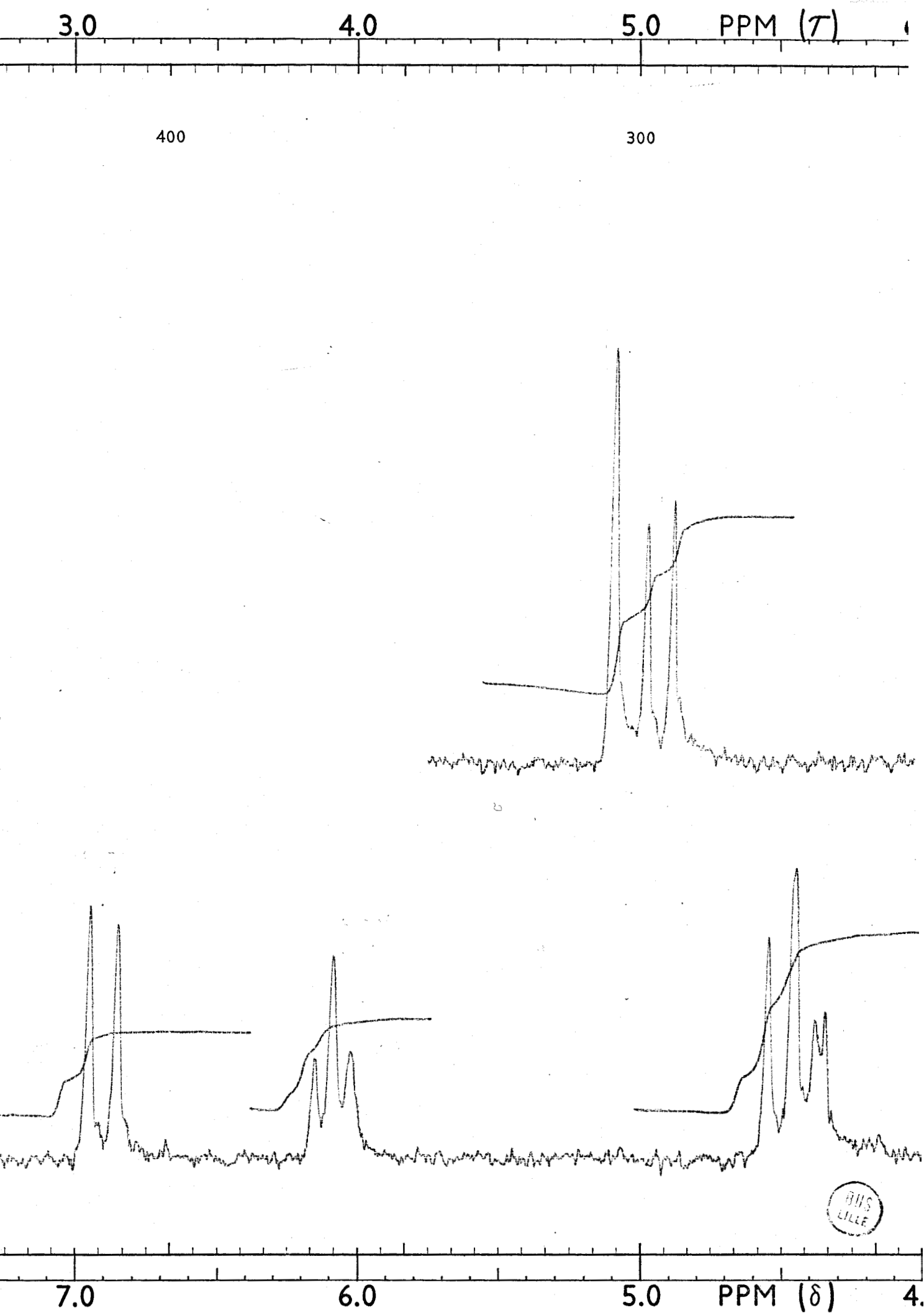
BUS LILLE

(τ)
6.0
7.0
8.0
200
100
(δ)
4.0
3.0
2.0

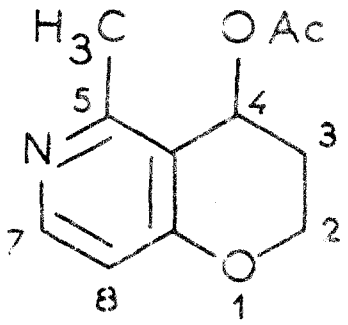


BUS LILLE


PPM (τ)
6.0
7.0
8.0
200
100
PPM (δ)
4.0
3.0
2.0



BUS LILLE



XXVIII

En effet, par soustraction des deux spectres, on note la disparition du proton H-5 alors que H-7 et H-8 donnent tous deux un doublet respectivement à 6,75 et 8,32 ppm, légèrement décalés vers les champs forts par rapport aux signaux correspondants de XXV.

Faute de n'avoir pu séparer ces produits, nous avons abandonné cette voie ; en particulier, voyant que les fonctionnalisations du type radicalaire risquaient de s'accompagner de substitution au niveau de la pyridine, nous avons pensé introduire un substituant convenable avant d'effectuer la cyclisation dans le procédé décrit dans la première partie. Ceci fera l'objet du second chapitre.

-o-o-o-o-o-o-

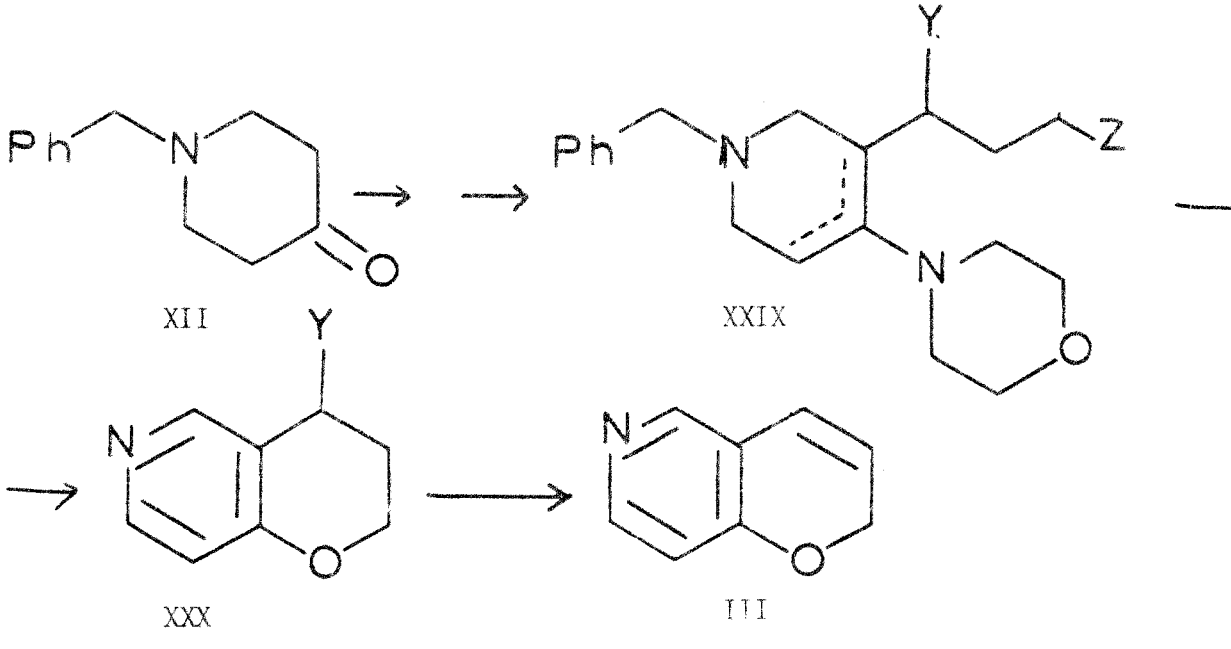
C H A P I T R E D E U X I E M E

-o-o-o-o-o-o-

ESSAIS DE FONCTIONNALISATION PRECEDANT LA CYCLISATION : INTRODUCTION D'UNE CHAINE LATERALE BIFONCTIONNELLE EN α DU CARBONYLE DE LA BENZYL-1 PIPERIDONE-4

-o-o-o-o-o-o-

Devant les difficultés rencontrées lors des essais de fonctionnalisation de XI au moyen du tétracétate de plomb, nous avons pensé introduire au départ de la cétone XII une chaîne latérale bifonctionnelle en α du carbonyle ; on obtiendrait ainsi intermédiairement un dérivé du type XXIX qui par cyclisation conduirait à une 2H-dihydro-3,4 pyranno[3,2-c] pyridine substituée en -4 (XXX) permettant l'accès à la structure fondamentale recherchée III.

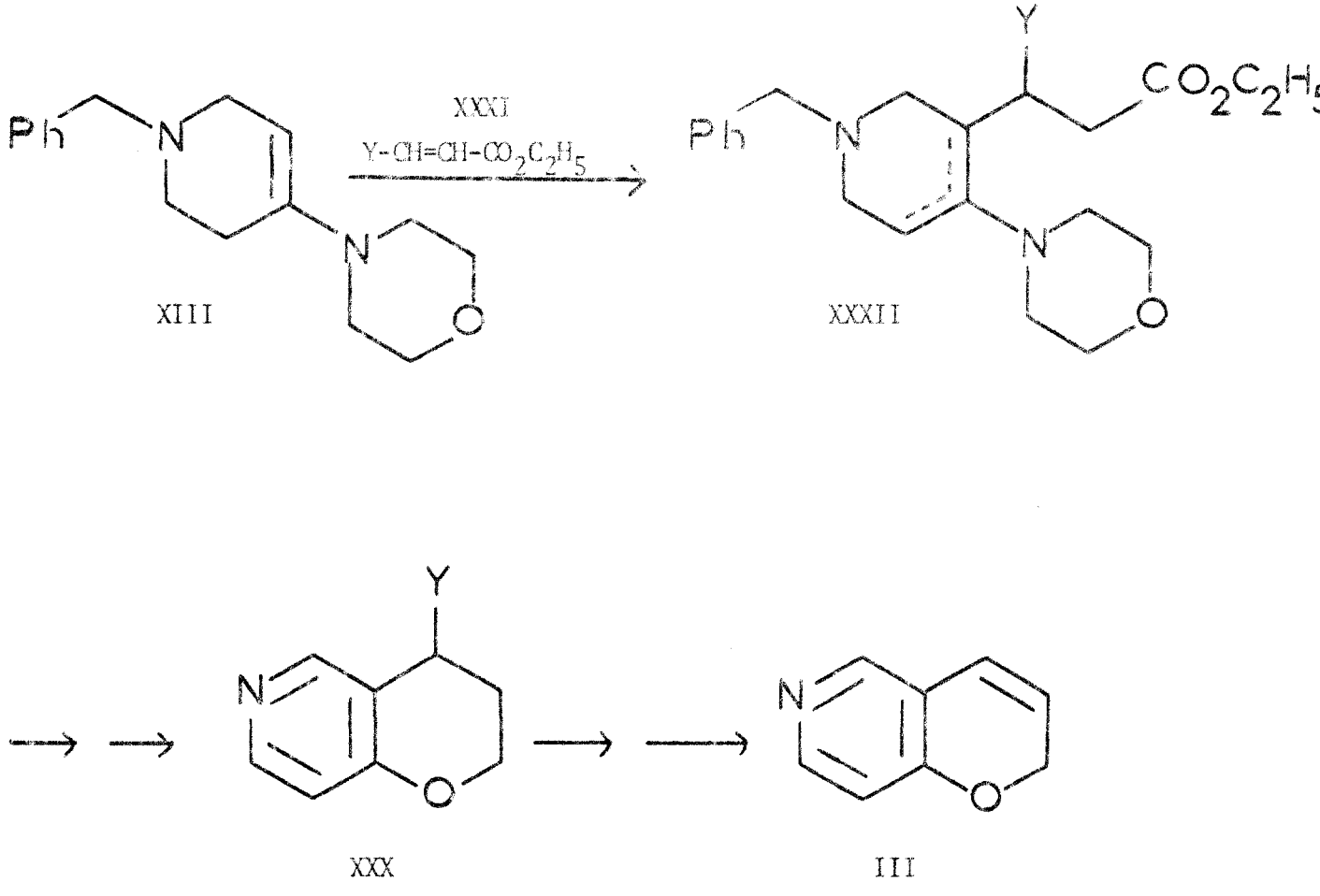


Une telle synthèse peut-être réalisable au départ de l'énamine XIII, résultant de la cétone XII, de deux façons différentes :

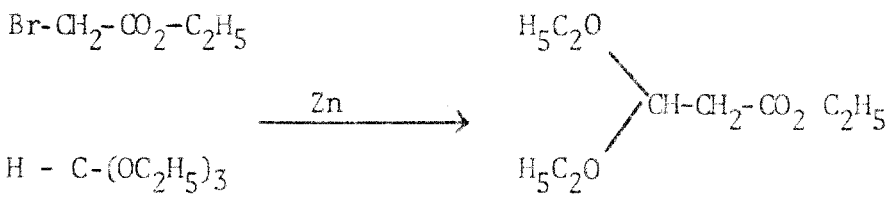
- Alcoylation de XIII avec un ester d'acide acrylique β-substitué.
- Acylation de XIII par un chlorure d'acide convenablement choisi.

I - ESSAIS D'ALCOYLATION DE L'ENAMINE AVEC UN ESTER D'ACIDE ACRYLIQUE β SUBSTITUE.

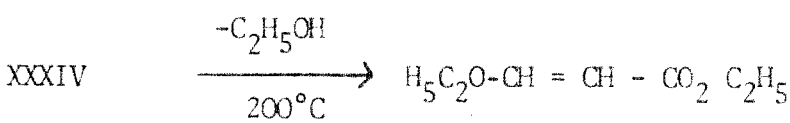
Un ester du type XXXI doit permettre d'aboutir à une structure XXX, précurseur de III.



C'est la raison pour laquelle nous avons choisi le β-éthoxyacrylate d'éthyle (XXXIII) dans la mesure où ce dernier est facilement accessible. Parmi tous les procédés décrits dans la littérature (48-52), nous avons utilisé le procédé de N.C. DENO (48) qui consiste en la condensation du bromoacétate d'éthyle sur l'orthoformiate d'éthyle en présence de poudre de zinc, l'acétal obtenu XXXIV fournissant l'ester attendu par perte d'une molécule d'éthanol à 200°C.



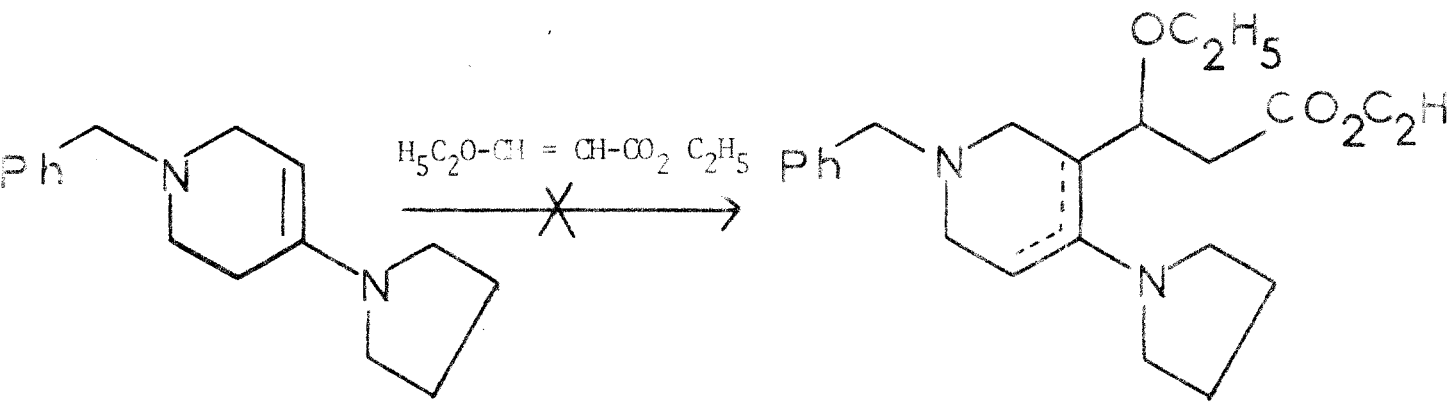
XXXIV



XXXIII

La condensation de l'énamine de la benzyl-1 pipéridone-4 et de la morpholine XIII sur l'éthoxy-3 acrylate d'éthyle XXXIII dans l'éthanol ne conduit pas à l'adduit attendu : les produits de départ sont récupérés intégralement après 20 heures de reflux du solvant.

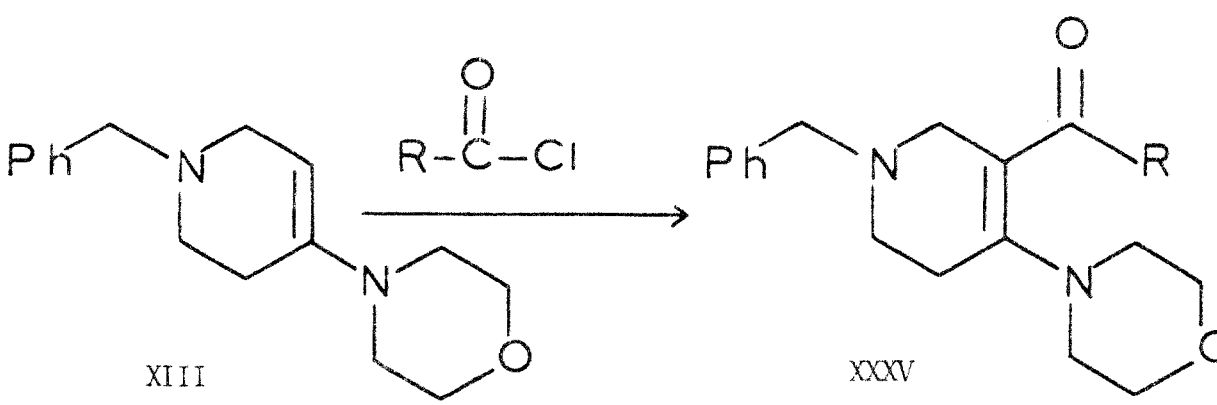
En choisissant une énamine plus réactive telle l'énamine de la pyrrolidine et de la benzyl-1 pipéridone-4 (53), des solvants plus polaires tels l'acétonitrile et le diméthylacétamide, nous n'observons toujours pas de condensation.

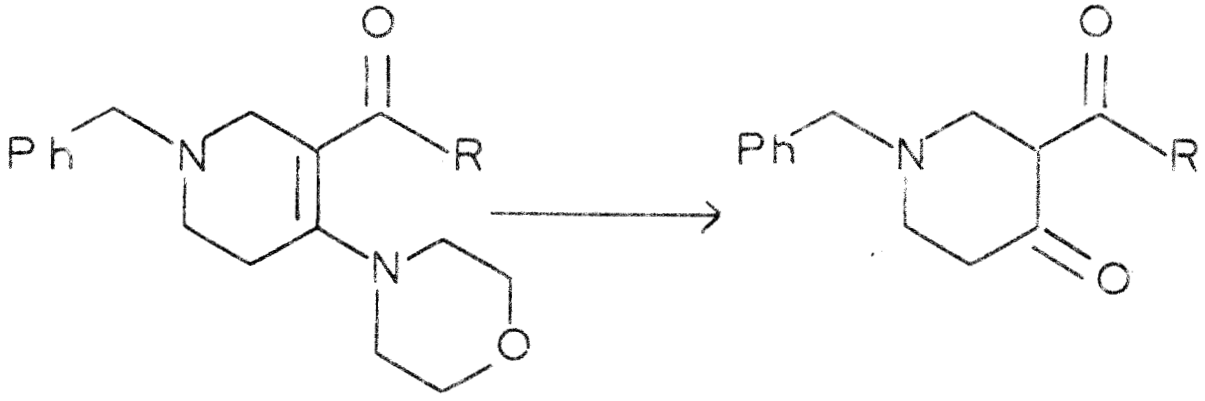


L'échec de cette alcoylation est vraisemblablement dû au caractère électrophile peu marqué du β-éthoxy-acrylate d'éthyle. Il est à noter que la littérature ne signale aucun exemple de telles additions d'énamines sur des esters acryliques substitués en β par un groupement alcoxyle.

II - ESSAIS D'ACYLATION DE L'ENAMINE PAR DES CHLORURES D'ACIDES

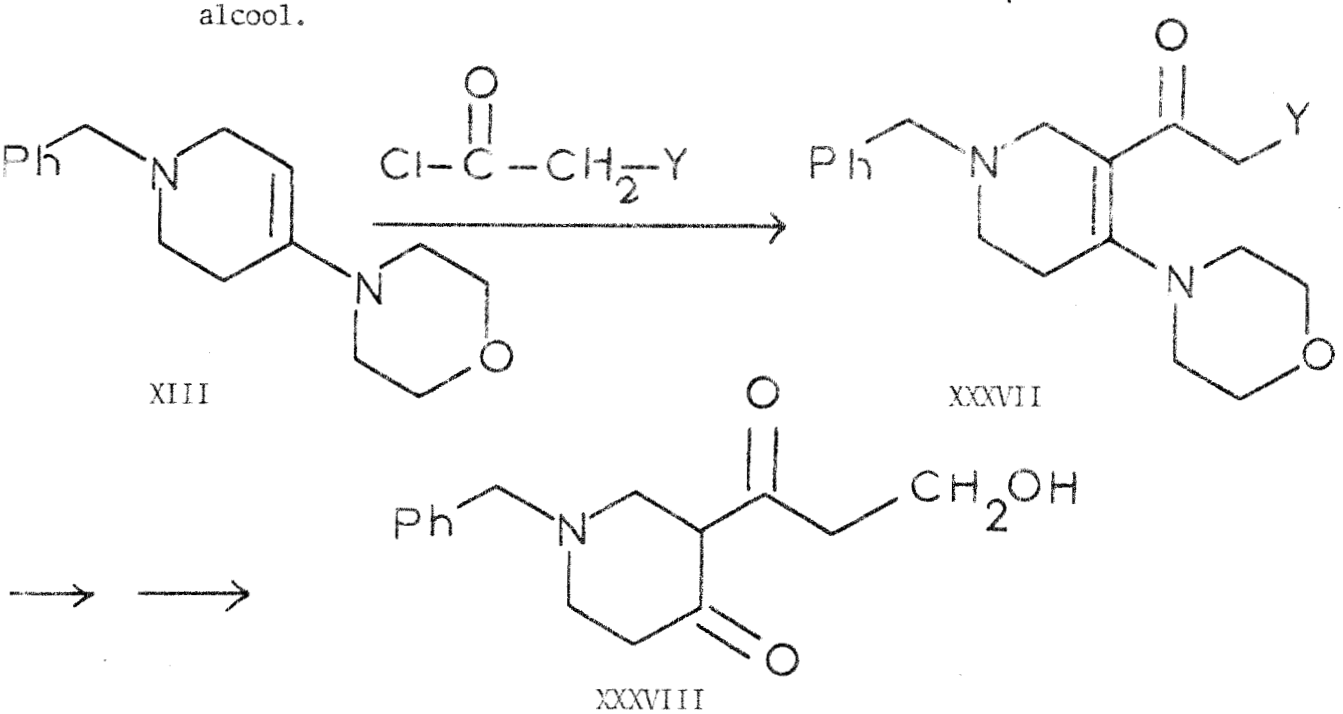
Devant l'échec de cette condensation, nous avons pensé utiliser la réaction d'acylation que donnent les énamines avec les chlorures d'acides, réaction décrite pour la première fois en 1954 par G. STORK et Coll. (28) puis développée par S. HUNIG et Coll. dès 1957 (54-58).





XXXV XXXVI

Le choix du chlorure d'acide doit être fait de manière à introduire une chaîne latérale ω-fonctionnelle susceptible d'engendrer une fonction alcool.

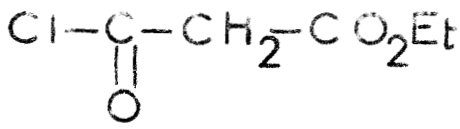


XIII XXXVII

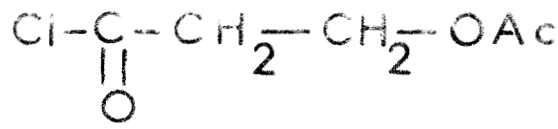
XXXVIII

Cela est à priori possible si nous prenons Y = CO_2Et ou CH_2OAc, soient les chlorures d'acides XXXIX et XXXX.

BUS LILLE



XXXIX



XXXX

- XXXIX est obtenu par monosaponification du malonate d'éthyle puis action du chlorure de thionyle sur le sel de l'acide résultant (59, 60, 61).

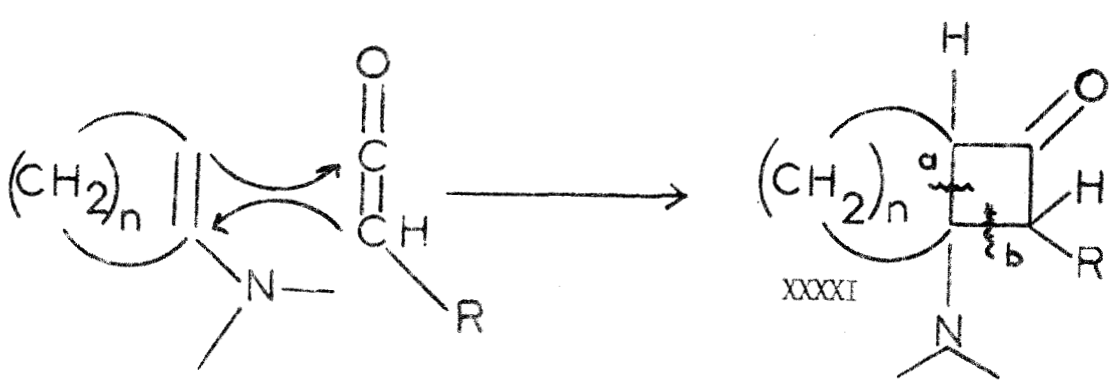
- XXXX est obtenu par action de l'acétate de sodium sur la β-propiolactone en solution aqueuse puis action du chlorure de thionyle sur l'acide résultant (62).

Nous ne détaillerons que les essais réalisés avec le chlorure de β-acétoxypropionyle XXXX.

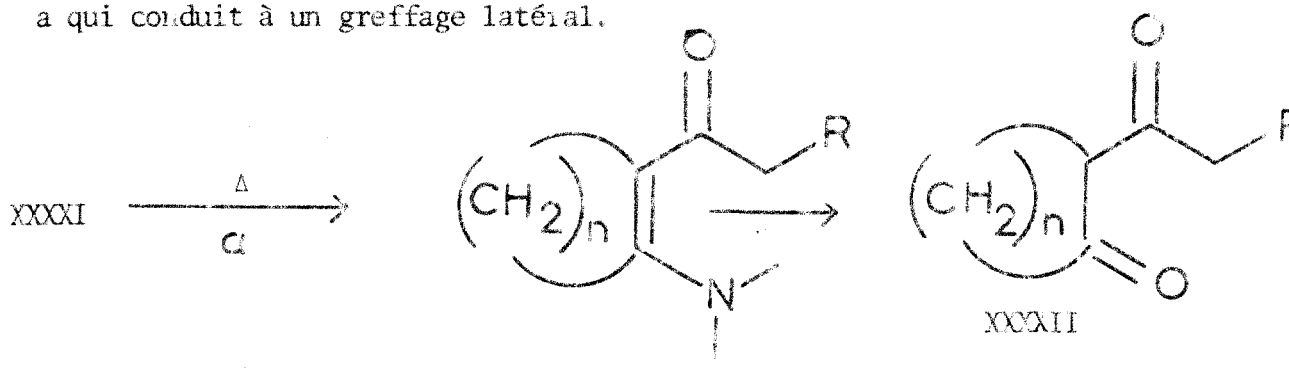
La condensation de ce chlorure d'acide sur l'énamine de la benzyl-1 pipéridone-4 et de la morpholine a été effectuée dans les conditions les plus variées :

- Essais d'acylation en présence de triéthylamine dans le chloroforme, la base organique piégeant l'acide chlorhydrique formé au cours de la réaction (55,56). Il y a dans ces conditions, pour un chlorure d'acide possédant un atome d'hydrogène en α de la fonction carbonyle, formation in situ d'un cétène, cycloaddition de ce cétène sur l'énamine puis ouverture du dérivé cyclobutanique résultant XXXXI (mécanisme cétènique de G. OPITZ) (63-66).

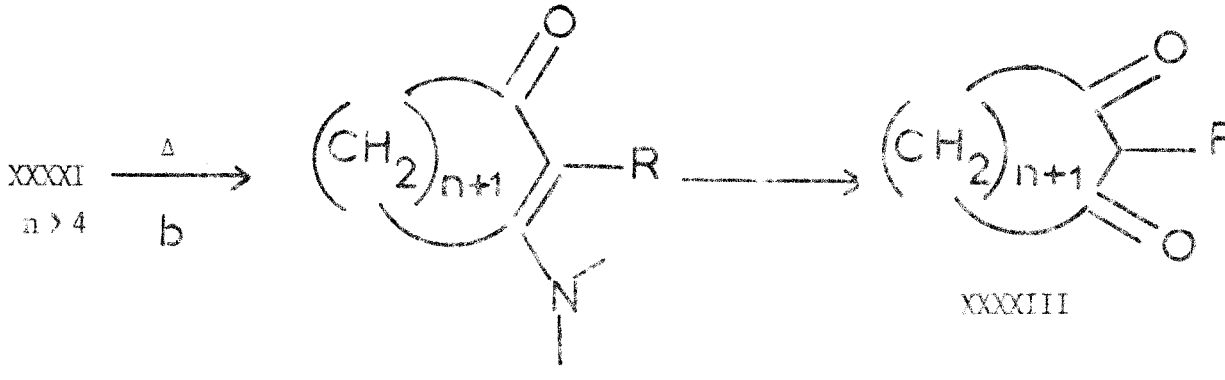
$$R\text{-}CH_2\text{-}\underset{\underset{O}{\|}}{C}\text{-}Cl \xrightarrow{(Et)_3N} R\text{-}CH{=}C{=}O + (Et)_3\overset{+}{N}H\ Cl^-$$



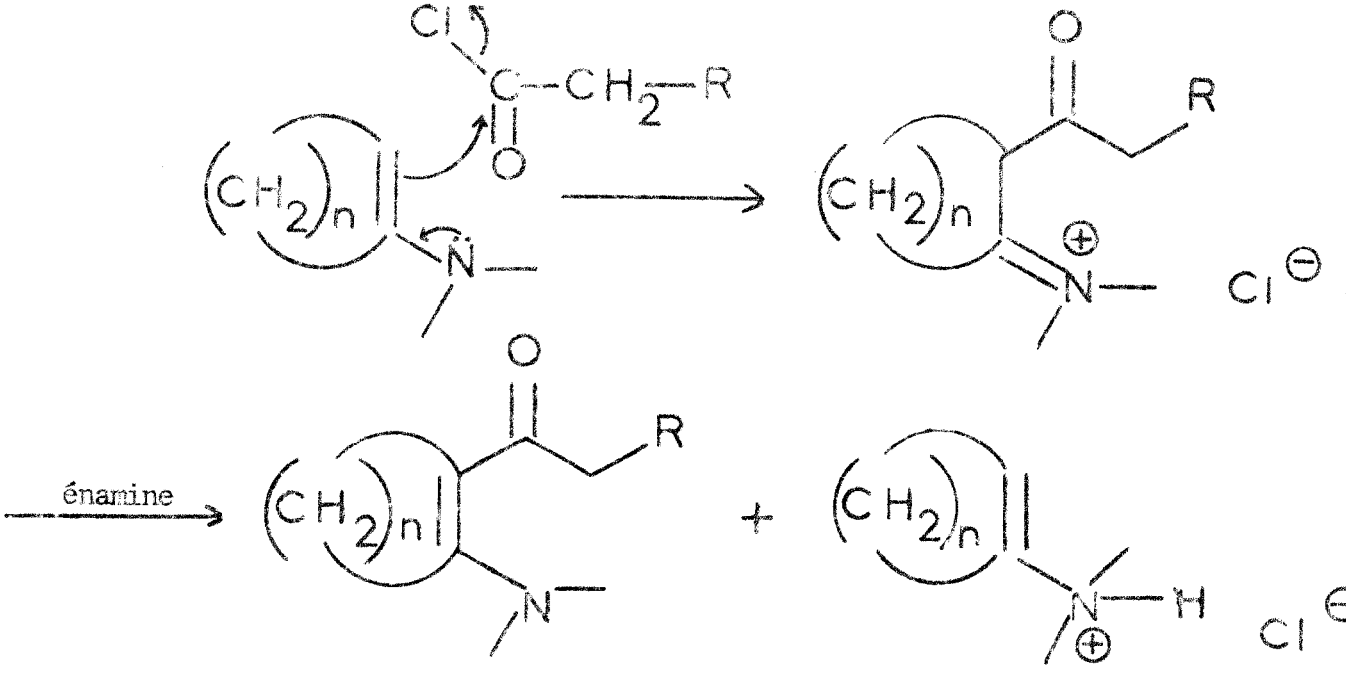
Par simple élévation de température, on observe une ouverture du type a qui conduit à un greffage latéral.



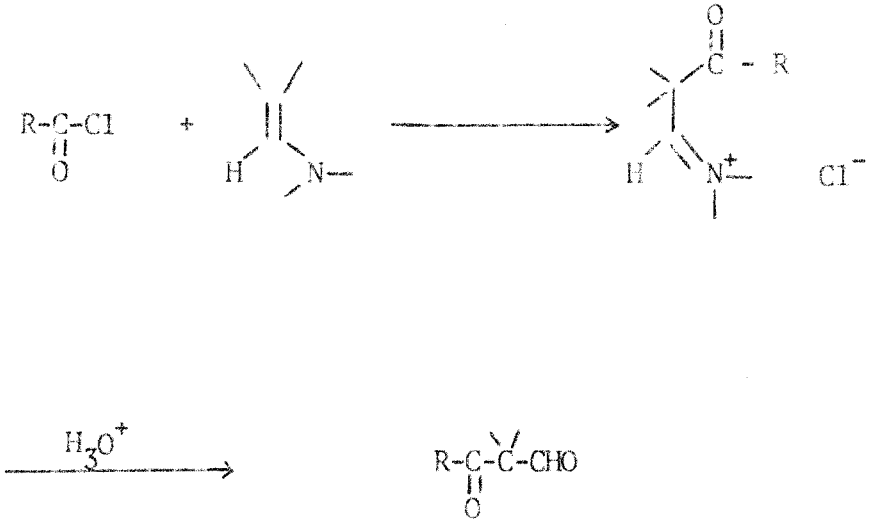
Remarquons que pour $n > 4$, une autre ouverture (voie b) est également possible : elle se traduit alors par un agrandissement de cycle.



- Essais d'acylation en l'absence de triéthylamine, remplacée dans ce cas par l'énamine elle-même. Le milieu moins basique doit permettre de réduire dans ce cas les réactions de β-élimination susceptibles de se produire au cours de cette condensation (67). La réaction procède alors par acylation directe de l'énamine :

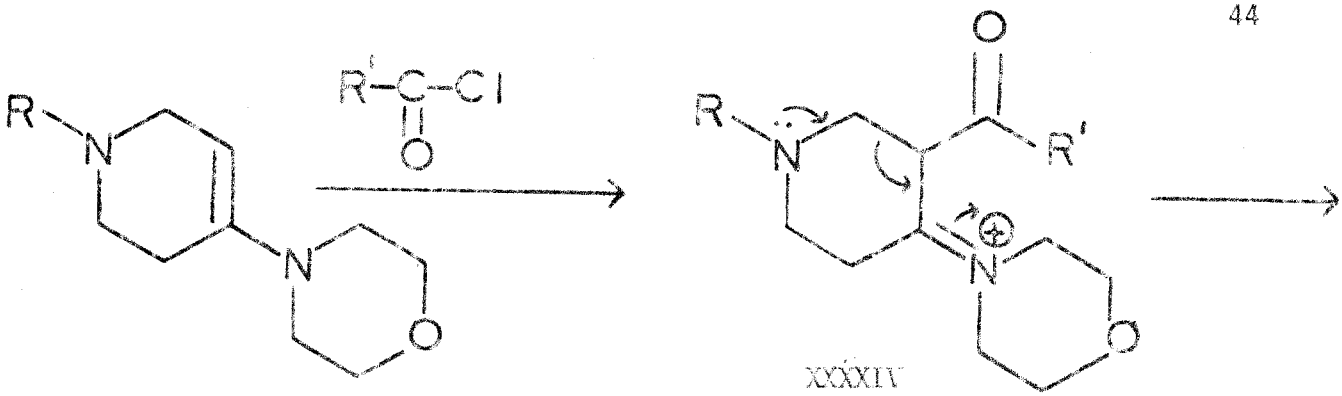


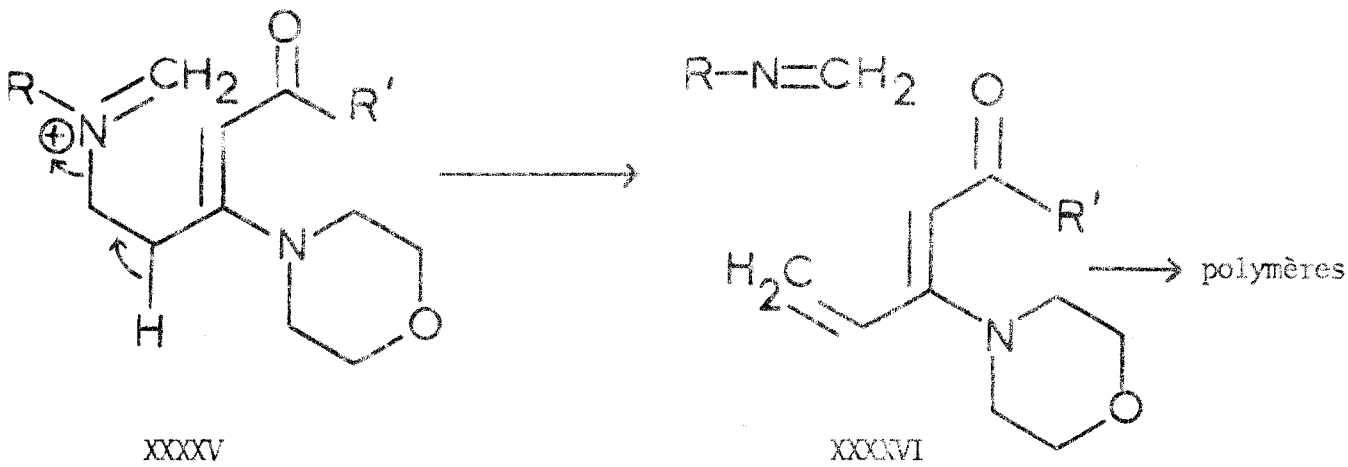
- Essais d'acylation directe de l'énamine par le chlorure d'acide selon le procédé décrit par INUKAI et YOSHIZAWA (68) ; ces auteurs ont montré qu'en l'absence de triéthylamine les énamines dérivées d'aldéhydes sont acylées directement et qu'il n'est pas nécessaire d'utiliser 2 équivalents d'énamine si l'on prend le soin d'ajouter progressivement l'énamine au chlorure d'acide.



Les différents essais que nous avons mené nous ont conduit principalement à des résines et nous n'avons pas pu mettre en évidence la formation d'une β-dicétone. Il en est de même des essais opérés avec le chlorure d'éthoxymalonyle XXXIX.

Ce résultat négatif correspond à une observation de WINTERFELDT et STREHLKE (69) ; ces derniers ont remarqué que l'acylation d'énamines de pipéridones-4 se faisait très mal car elle est concurencée par une réaction secondaire conduisant à une polymérisation du milieu réactionnel :



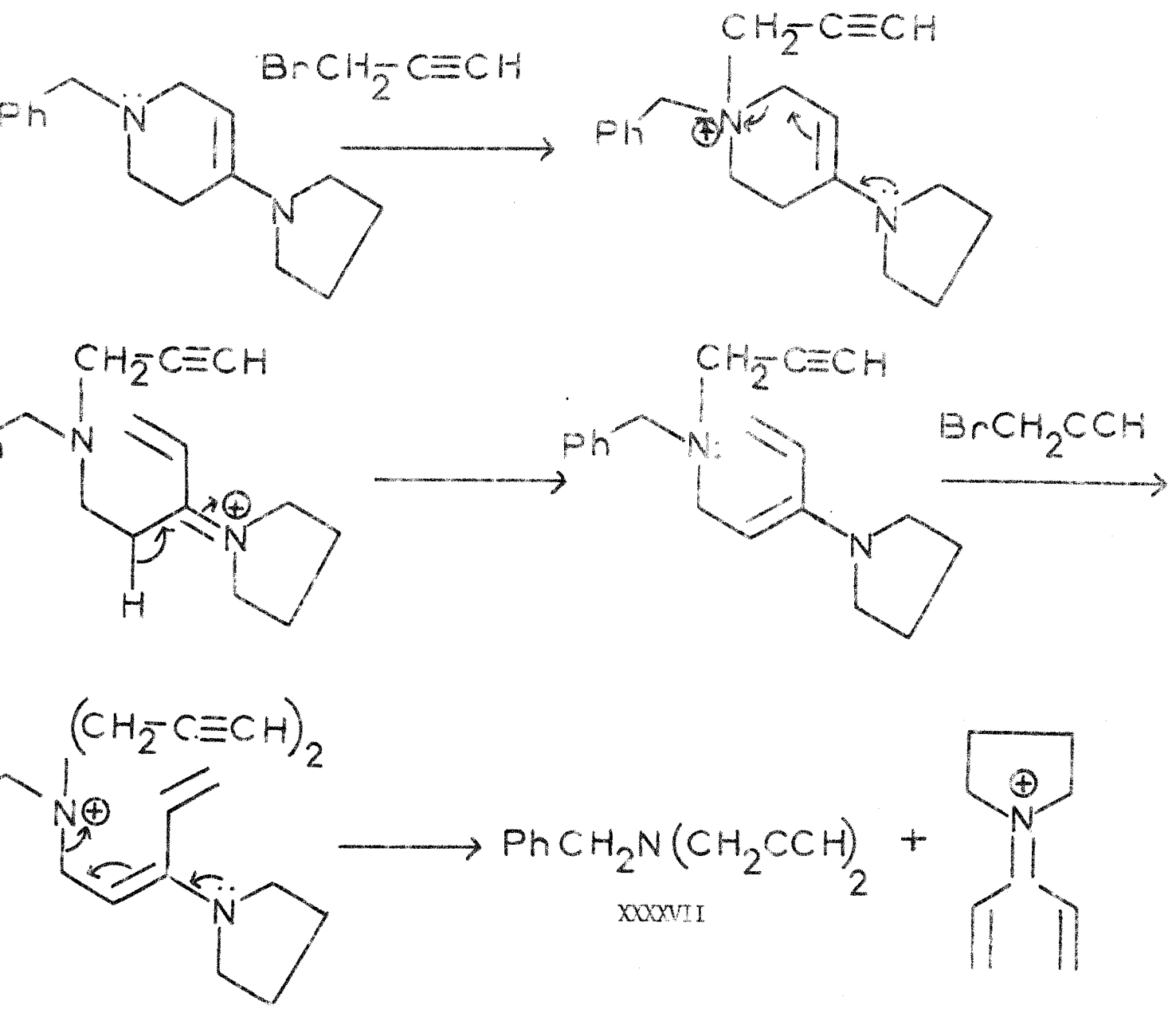


Le sel d'immonium XXXXIV produit de la condensation de l'énamine sur le chlorure d'acide conduit à XXXXV par une réaction inverse de celle de Mannich.

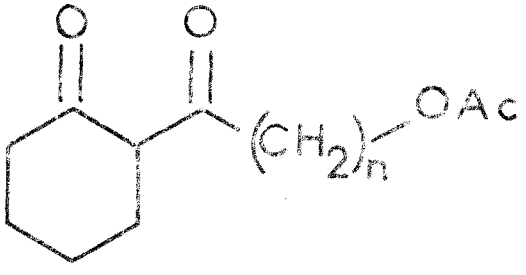
L'éthylénique XXXXVI est alors obtenu par décomposition de type Hofmann de XXXXV.

REMARQUE

Devant l'échec de ces méthodes, nous pensions pouvoir utiliser la réaction d'alcoylation d'énamines avec des dérivés halogénés réactifs. Mais il est connu qu'une telle condensation se fait avec des rendements très médiocres dans le cas d'une énamine dérivée de la benzyl-1 pipéridone-4, étant donné qu'il se forme des quantités importantes de produits secondaires dus à la basicité de sa fonction amine (70). ALAM et Coll. (70) obtiennent ainsi la benzyl-1 propynyl-3 pipéridone-4 avec un rendement de 21 %, accompagnée d'une quantité importante de dipropynylbenzylamine XXXXVII qui résulte des réactions secondaires suivantes :



En conclusion, les différents essais d'introduction de chaînes latérales bifonctionnelles se sont soldés par des échecs. Ceux-ci sont dus au fait que la morpholino-énamine de la benzyl-1 pipéridone-4 présente une réactivité particulière par suite de la présence d'une fonction amine en β du site à acyler. On remarquera par ailleurs que même en série homocyclique, il est difficile de réaliser de semblables opérations. C'est ainsi que si LHOMMET et MAITTE (67) ont obtenu au départ du morpholino-1 cyclohéxène les dérivés du type XXXXVIII avec de bons rendements pour n = 1 et 3, par contre ils n'obtiennent qu'un rendement de 30 % dans le cas où n = 2 ; ce fait peut être attribué à une β-élimination possible dans ce cas.



XXXXVIII

-o-o-o-o-o-

CHAPITRE TROISIEME

-o-o-o-o-o-o-o-

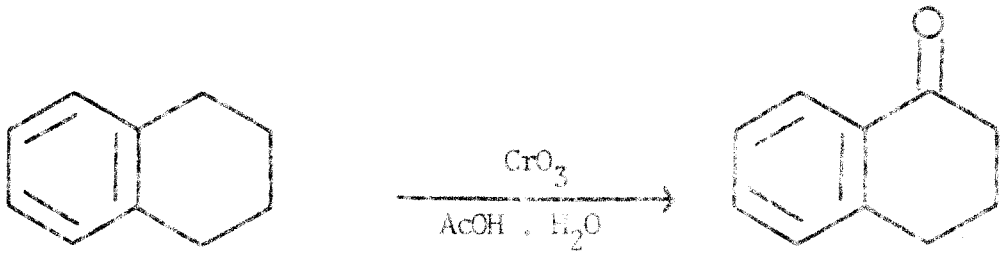
OXYDATION PAR L'ACIDE CHROMIQUE DE LA 2H-DIHYDRO-3,4 PYRANNO [3,2-c] PYRIDINE. ACCES A LA STRUCTURE FONDAMENTALE CORRESPONDANTE

-o-o-o-o-o-o-o-

Devant l'échec des essais de fonctionnalisation avant cyclisation décrits précédemment, nous nous sommes attachés à fonctionnaliser la position-4 de la 2H-dihydro-3,4 pyranno[3,2-c]pyridine par une voie différente de celles évoquées au chapitre premier.

I - OXYDATION PAR L'ACIDE CHROMIQUE DE LA 2H-DIHYDRO-3,4 PYRANNO [3,2-c] PYRIDINE.

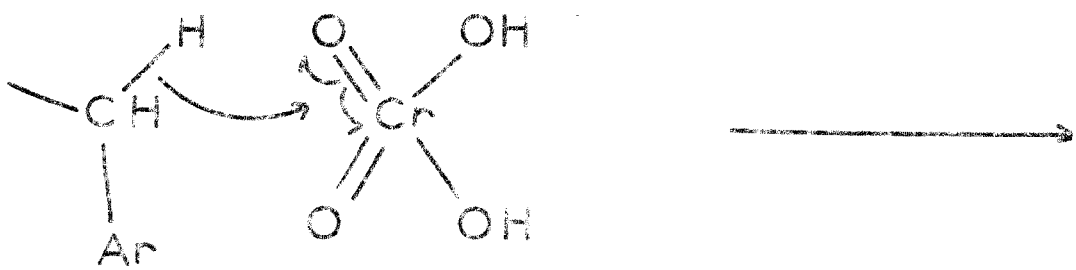
Une publication très récente de J.W. BURNHAM et coll. (71) montre que les tétralines sont aisément oxydées en α-tétralones par l'acide chromique. Il est à noter que l'obtention de l'α-tétralone elle-même, au départ de la tétraline, par ce même agent d'oxydation est connue depuis 1946 (72).

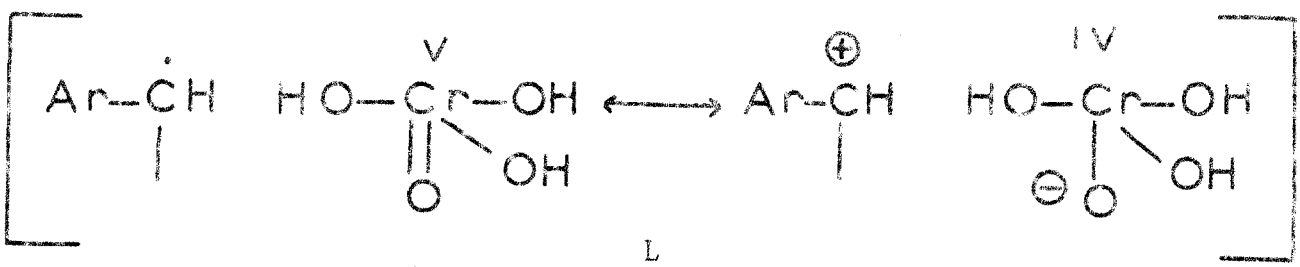


XXVI IL

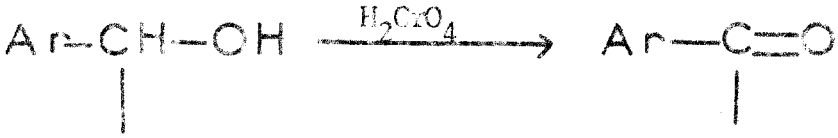
L'acide chromique permet d'oxyder entre autres les chaînes latérales de composés aromatiques (73).

Le mécanisme de cette réaction n'a pas été établi de manière absolue. On admet généralement que l'oxydation débute par l'arrachement d'un ion hydrure ou d'un radical hydrogène porté par le carbone benzylique (74). On observe un hybride de résonance L entre un complexe Cr^{V}- radical benzylique et un complexe Cr^{IV}-carbocation benzylique.





L



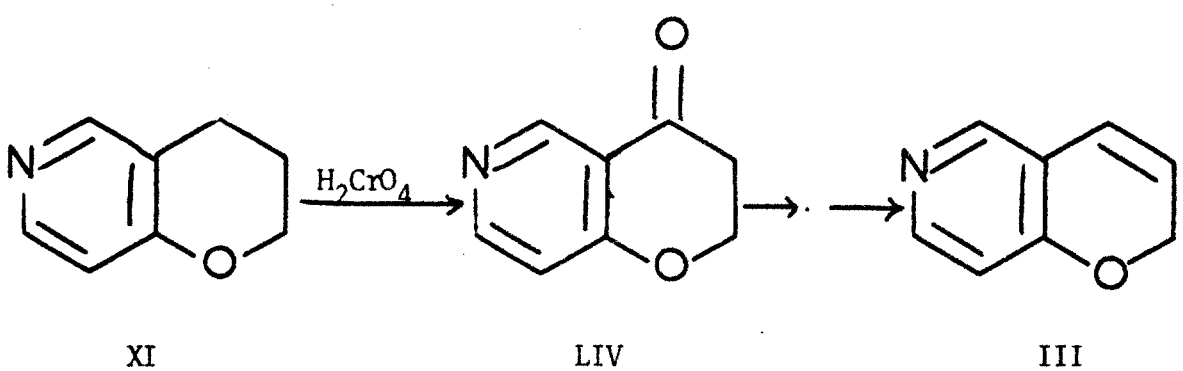
LI LII

L'alcool LI obtenu conduit ensuite à la cétone LII ; cette étape correspond à l'oxydation classique des alcools en dérivés carbonylés par l'acide chromique.

Une oxydation plus poussée de LII fournit l'acide LIII correspondant.

Les conditions expérimentales utilisées par J.W. BURNHAM et coll (71) sont très intéressantes : l'oxydation par deux équivalents d'acide chromique est conduite à froid, ne nécessite que 2 heures de réaction et peut être suivie par CPV. Les α-tétralones ainsi obtenues sont extraites à l'éther puis purifiées par distillation.

Nous avons modifié ce procédé pour pouvoir l'appliquer au dérivé pyridinique XI dans le but d'obtenir LIV, intermédiaire possible de la synthèse de la structure fondamentale III



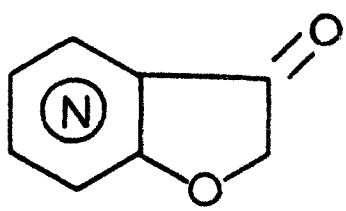
En opérant en présence de 6 équivalents d'agent oxydant (12 moles d'$H_2C_rO_4$ pour 1 mole de XI), l'oxydation de la 2H-dihydro-3,4 pyranno [3,2-c] pyridine XI, à température ambiante pendant 3 jours, permet d'isoler la cétone LIV désirée. Cette dernière se présente sous forme

d'aiguilles cristallisées et est ainsi obtenue avec un rendement de 19 % en produit recristallisé.

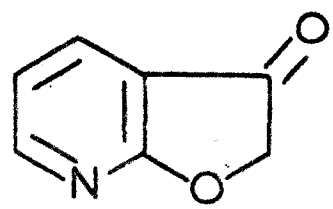
On remarquera que malgré l'excès d'agent oxydant utilisé, on récupère une certaine quantité (25 %) de la 2H-dihydro-3,4 pyranno [3,2-c] pyridine initiale inaltérée. Toutefois des conditions d'oxydation plus sévères ne nous ont pas permis d'obtenir présentement de meilleurs résultats.

Il est à noter que l'aza-6 chromanone-4 LIV constitue le premier exemple d'hétérocycles condensés dans lesquels on trouve une structure dihydropyranone-4 accolée à un cycle pyridinique.

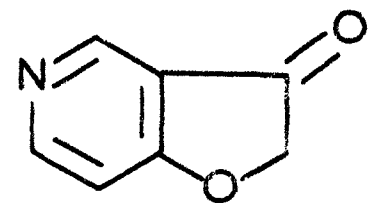
Dans la série des azacoumaranones-3 (LV), n'est connue que l'aza-7 coumaranone -3 LVI, correspondant au motif d'accolement [2,3-b] (75) ; quant à l'aza-5 coumaranone-3 LVII, elle n'est connue que sous forme de son bromhydrate.



LV

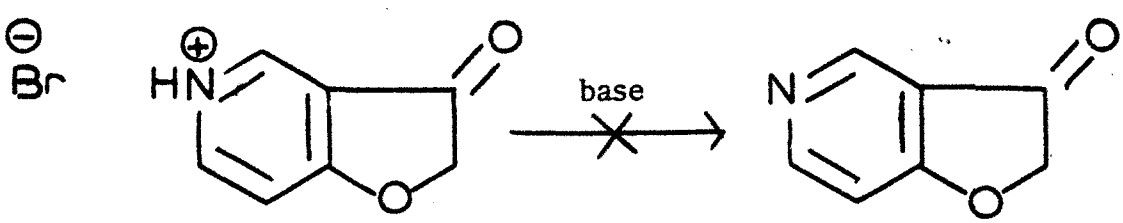


LVI



LVII

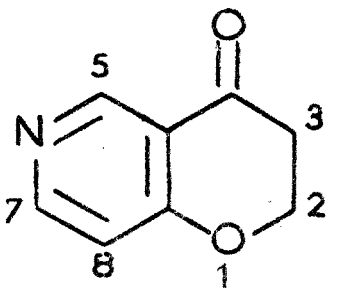
Tous les essais d'isolement de l'aza-5 coumaranone-3 LVII à partir de son bromhydrate ont été infructueux (76):



LVII

Les deux cétones LVI et LVII sont particulièrement sensibles à l'action des bases. Or ces composés renferment une fonction basique, en l'occurence l'azote pyridinique. La basicité de ce dernier s'accroit considérablement lorsqu'on passe d'un éther d'hydroxy-2 pyridine à un éther d'hydroxy-4 pyridine : les méthoxy-2 et méthoxy-4 pyridines ont respectivement pour pK_b 10,72 et 7,38 (77). On conçoit donc que l'aza-6 chromanone-4 LIV et l'aza-5 coumaranone-3 LVII, beaucoup plus basiques que l'aza-7 coumaranone-3 LVI, puissent se crotoniser très rapidement. Nous pensons que c'est là peut être la raison du rendement médiocre observé dans l'obtention de la cétone LIV.

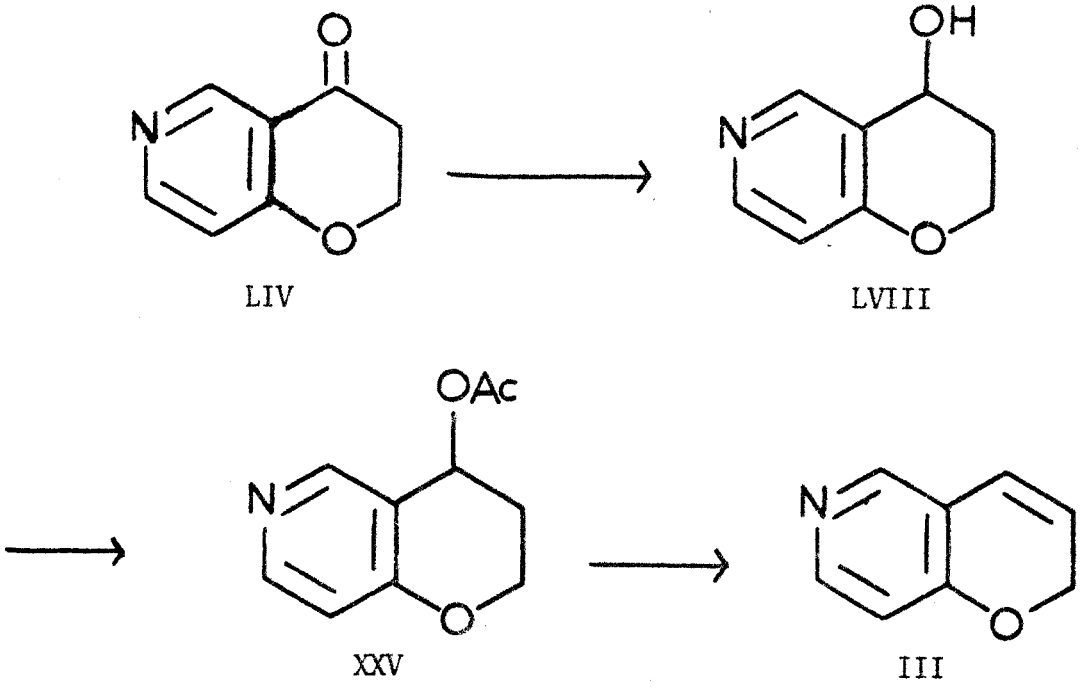
La structure de LIV a été confirmée par l'étude spectrographique IR ($\nu C{=}O$ = 1700 cm^{-1}) et de RMN (en solution dans $CDCl_3$). Cette dernière montre en particulier un déblindage de l'ensemble des protons dû à l'introduction du carbonyle.



Déplacement chimique (ppm)	Nombre de protons	Multiplicité Spectrale	Attribution	Couplage (Hertz)
2,90	2	triplet	H-3	H_{3-2} = 6,25
4,73	2	triplet	H-2	H_{2-3} = 6,25
7,01	1	doublet	H-8	H_{8-7} = 6
8,64	1	doublet	H-7	H_{7-8} = 6
9,08	1	singulet	H-5	

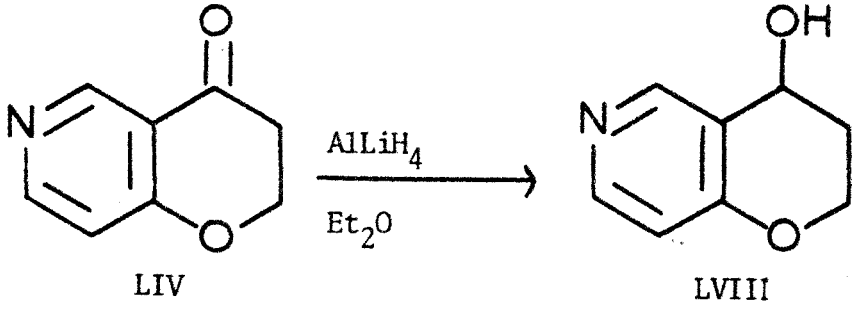
II - ACETOXY-4 2H-DIHYDRO-3,4 PYRANNO [3,2-c] PYRIDINE.

Pour obtenir l'hétérocycle fondamental III, une suite de transformations classiques peut être réalisée au départ de LIV

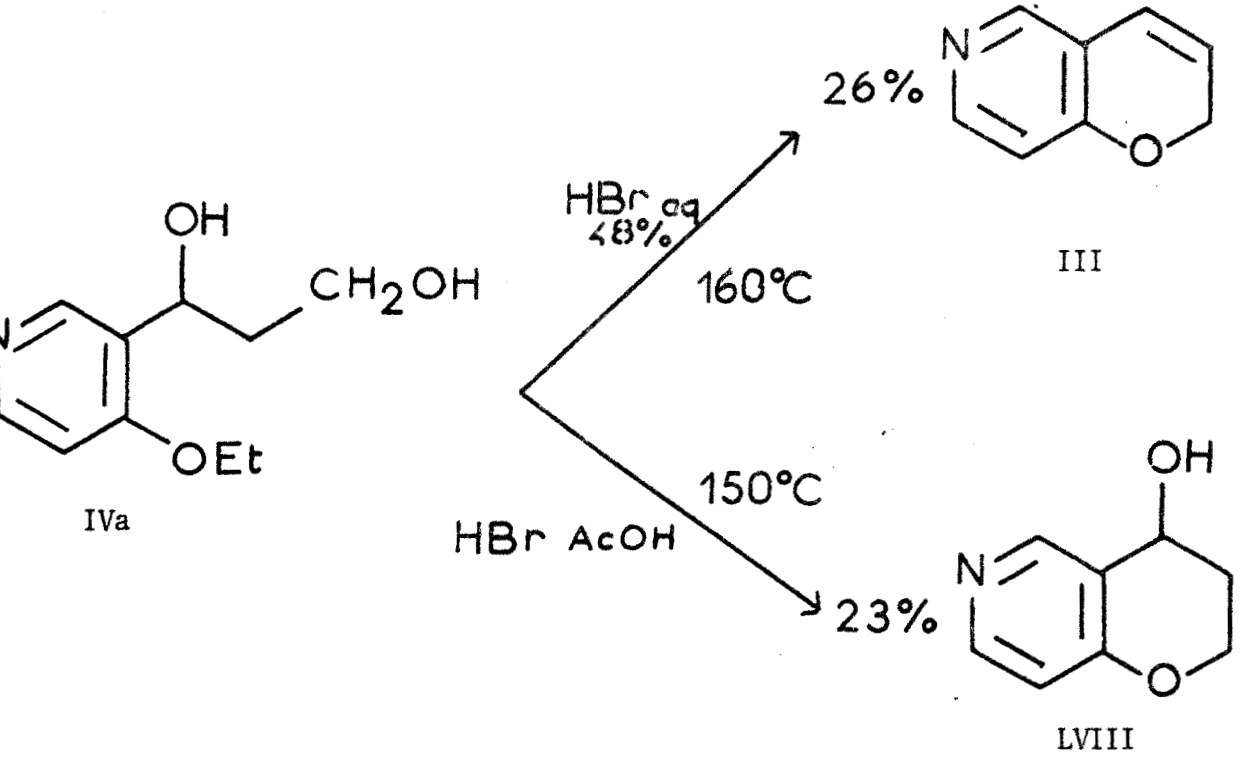


Nous donnerons tout d'abord la synthèse du dérivé acétoxylé XXV puis exposerons ensuite la pyrolyse de ce dernier.

La réduction de la cétone LIV par l'aluminohydrure de lithium fournit avec un rendement de 82 % l'alcool LVIII attendu.



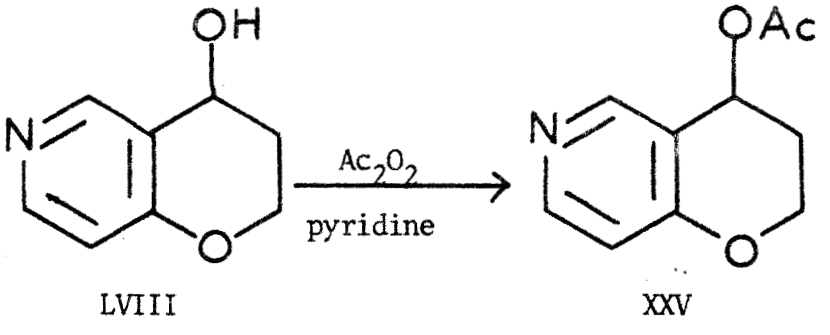
Cet alcool se présente sous forme de solide cristallisé. Il est à remarquer que ce dérivé a déjà été obtenu par LHOMMET, SLIWA et MAITTE (6) lors de la cyclisation de l'(éthoxy-4' pyridyl-3')-1 propanediol-1,3 IVa .



Le traitement du glycol IV a par l'acide bromhydrique aqueux à 48 % fournit la structure fondamentale III, par contre lorsque le composé IVa est traité par une solution acétique d'acide bromhydrique on obtient non pas la 2H-pyranno[3,2-c]pyridine III mais l'hydroxy-4 dihydro-3,4 pyranno[3,2-c]pyridine LVIII. Cet alcool avait été isolé par chromatographie sur colonne sous forme d'une huile visqueuse, avec un rendement de 23 %.

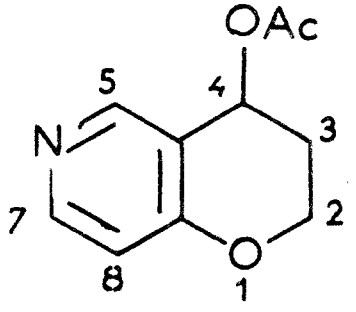
Le spectre de RMN du composé que nous obtenons est en accord parfait avec celui décrit par ces auteurs (spectre détaillé en partie expérimentale).

Par acétylation pyridinique l'hydroxy-4 2H-dihydro-3,4 pyranno[3,2-c] pyridine LVIII est transformé en acétoxy-4 2H-dihydro-3,4 pyranno[3,2-c] pyridine XXV avec un rendement de 87 %.



Le spectre de résonance magnétique nucléaire XXV a déjà été reproduit page 34 lors des essais d'oxydation de la 2H-dihydro-3,4 pyranno[3,2-c]

pyridine par $Pb(OAc)_4$

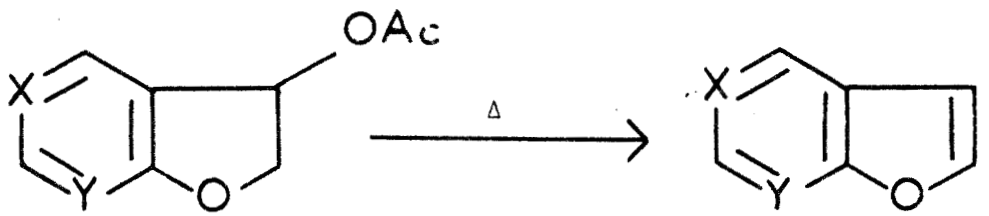


Déplacement chimique (ppm)	Nombre de protons	Multiplicité spectrale	Attribution	Couplage (Hertz)
2,10	3	singulet	$O-\underset{\underset{O}{\parallel}}{C}-CH_3$	
2,18	2	multiplet	H-3	
4,40	2	multiplet	H-2	
6,04	1	triplet	H-4	$J_{4-3} = 4$
6,86	1	doublet	H-8	$J_{8-7} = 5,5$
8,33	1	doublet	H-7	$J_{7-8} = 5,5$
8,60	1	singulet	H-5	

III - PYROLYSE DE L'ACETOXY-4 2H-DIHYDRO-3,4 PYRANNO [3,2-c] PYRIDINE.

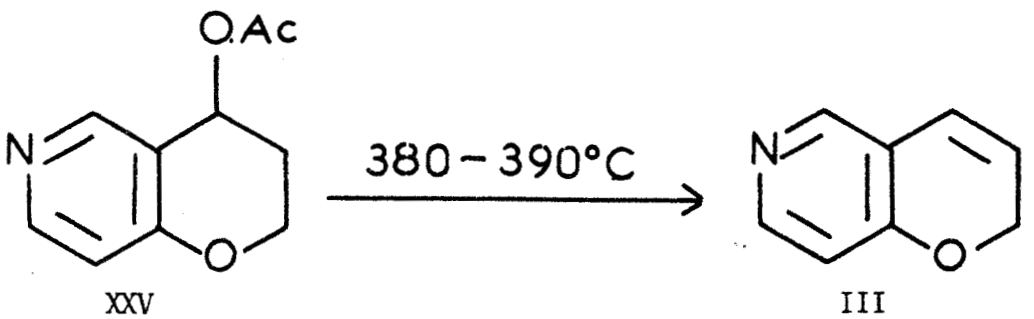
Tout d'abord nous pensions pouvoir pyrolyser l'acétate XXV par distillation lente de ce dernier sous une pression de l'ordre de 200 torr, cette

méthode ayant permis l'accès aux furo [2,3-b] et [3,2-c] pyridines LX (75)(76).



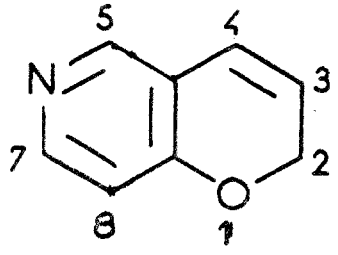
LIX a : X = N , Y = CH LX a
b : X = CH , Y = N b

Mais dans notre cas nous n'observons pas d'élimination d'acide acétique dans ces conditions ; en effet la structure que nous voulons créer ne possède pas au niveau du cycle oxygéné, l'aromaticité des furopyridines précédentes, de sorte que l'élimination demande à être conduite à température plus élevée. Effectivement, en opérant sous pression atmosphérique, nous observons la décomposition souhaitée, l'analyse par RMN du pyrolysat montre qu'il contient 1/3 de 2H-pyranno [3,2-c]pyridine et 2/3 d'acétate correspondant. Nous avons donc été amené à opérer la pyrolyse dans un tube garni d'anneaux de verre, chauffé électriquement à 380-390°C et balayé par un courant d'azote, l'acétate étant ajouté goutte à goutte en solution dans le benzène de manière à ré duire les risques de polymérisation.



Dans ces conditions de pyrolyse totale nous obtenons la 2H-pyranno [3,2-c] pyridine III avec un rendement de 40 %.

La structure de l'hétérocycle fondamental III a été confirmée par analyse spectrographique de RMN ($CDCl_3$).



Déplacement chimique (ppm)	Nombre de protons	Multiplicité spectrale	Attribution	Couplage (Hertz)
4,87	2	2 doublets	H-2	$J_{2,3} = 3,2$ $J_{2,4} = 2$
5,72	1	2 triplets	H-3	$J_{3,2} = 3,2$ $J_{3,4} = 10$
6,40	1	2 triplets dédoublés	H-4	$J_{4,3} = 10$ $J_{4,2} = 2$ $J_{4-8} = 0,7$
6,64	1	1 doublet à composantes élargies	H-8	$J_{8-7} = 5,6$
8,12	1	singulet	H-5	
8,25	1	doublet	H-7	$J_{7,8} = 5,6$

Toutes ces données sont en accord avec celles observées par LHOMMET, SLIWA et MAITTE (6).

L'analyse du spectre confirme la structure de l'hétérocycle oxygéné :

BUS LILLE

les déplacements chimiques et couplages observés correspondent bien à un enchainement du type α-pyrannique. En plus du couplage des protons éthyléniques (10 Hz), on observe un couplage du type allylique (2 Hz) ; le déplacement chimique des protons du groupe CH_2 en α de l'oxygène (4,87 ppm) est du même ordre de grandeur que celui noté dans le cas du 2H-benzopyranne (δ CH_2 = 4,75 ppm) (78).

Par ailleurs, la structure d'une pyridine 3,4 disubstituée est également confirmée ; le fort déblindage (8,12 et 8,25 ppm) observé pour deux de ces protons montre qu'il s'agit des protons en α de l'azote ; l'un d'eux donne lieu à un singulet tandis que le second présente un couplage de 5,6 Hz avec le troisième : c'est là l'ordre de grandeur habituel entre protons en α et en β de la pyridine (6,37).

Par ailleurs l'infra rouge est en accord avec le spectre décrit dans la littérature (6) ; en particulier on note à 1640 cm^{-1} la bande d'absorption correspondant à la double liaison conjuguée.

CONCLUSION

On remarquera que si nous avons réussi à passer de la 2H-dihydro-3,4 pyranno [3,2-c] pyridine à l'hétérocycle fondamental correspondant, cette série de transformations demande a être améliorée en vue d'aboutir à une méthode vraiment préparative.

En particulier, on notera que la séquence proposée sera valorisée le jour où l'on disposera d'une méthode quantitative d'oxydation ménagée des alkyl-3 pyridines.

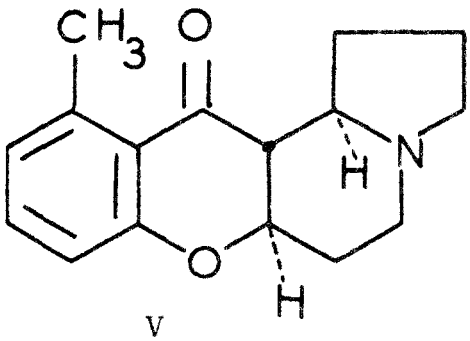
-o-o-o-o-o-o-o-

T R O I S I E M E P A R T I E

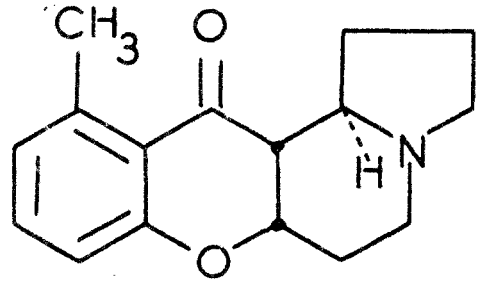
-o-o-o-o-o-o-o-o-o-

SYNTHESE DE L'AZA-2 XANTHONE

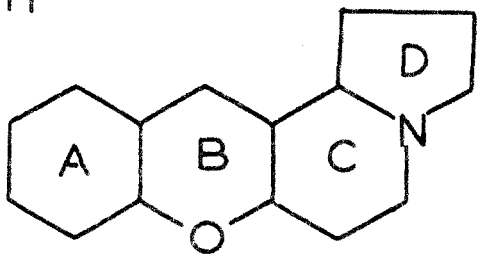
Le mode d'accolement du cycle pyrannique et du cycle pyridinique dans la 2H-pyranno [3,2-c] pyridine, dont nous venons d'exposer la synthèse, se retrouve entre les cycles B et C d'alcaloïdes d'Elaeocarpus tels que l'élaéocarpine (±) V et l'isoélaéocarpine (±) VI.



V



VI

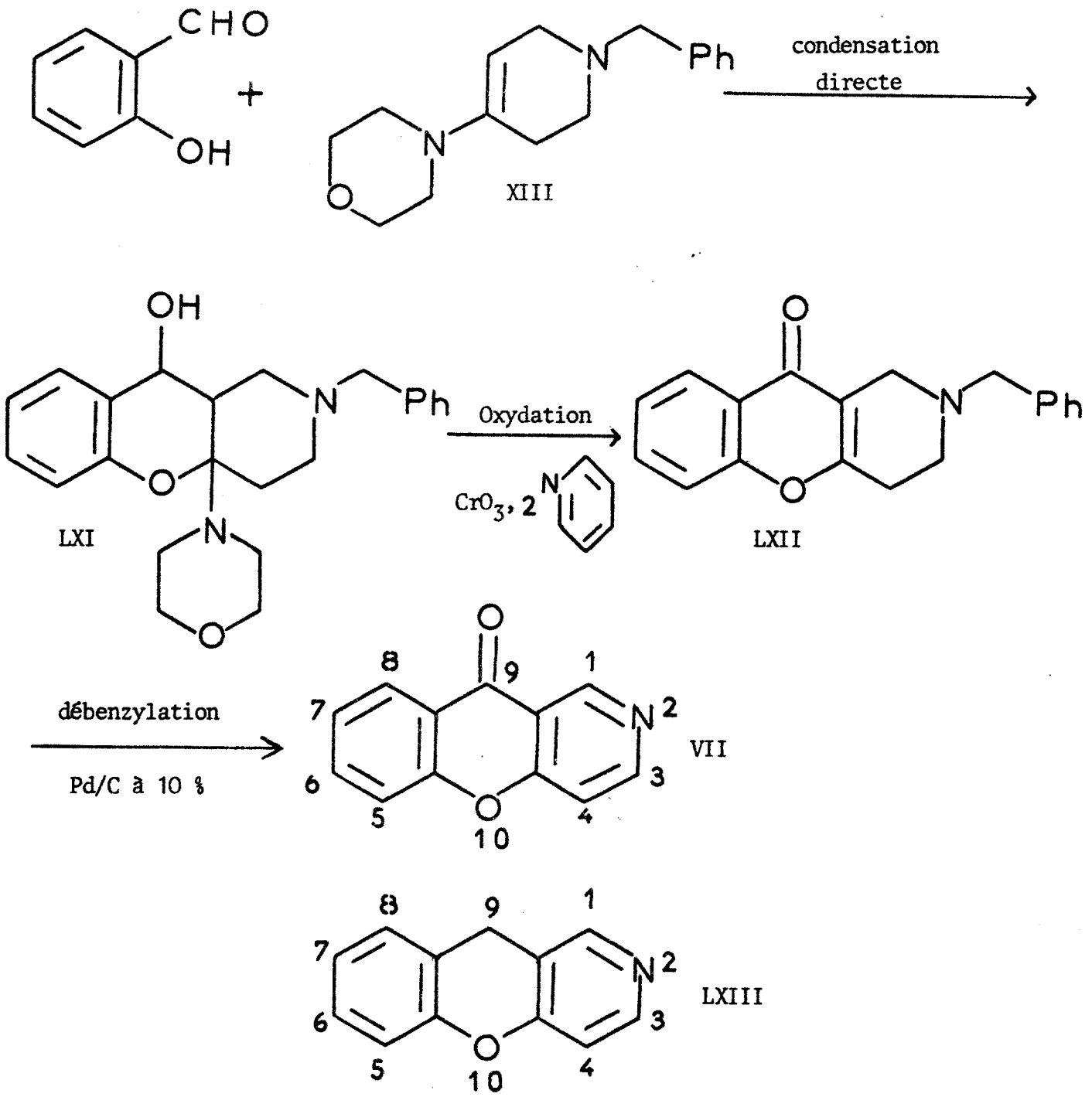


On observe en effet un mode d'accolement selon [3,2-c] entre les deux hétérocycles à six chaînons, l'un oxygéné, l'autre azoté : l'hétérocycle oxygéné B posséde une structure de dihydro γ-pyrone tandis que l'hétérocycle azoté C présente celle d'une pipéridine.

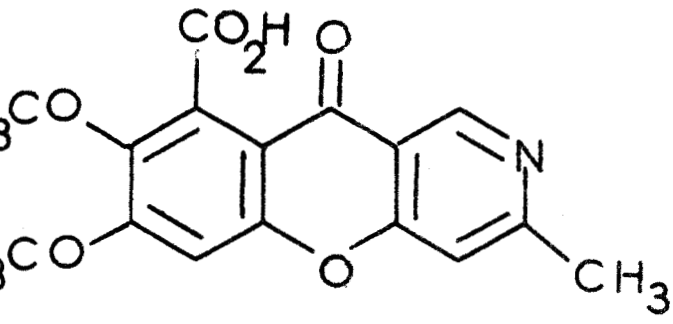
Ces deux alcaloïdes ont été extraits et isolés par S.R. JOHNS et coll. des feuilles de l'Elaeocarpus polydactylus Schl., arbre poussant en Nouvelle Guinée (7-8).

Il nous a paru intéressant de réaliser l'annelation des cycles A + B + C dans un double but : d'une part obtenir des structures telles LXII apparentées à celle des ces alcaloïdes constituant ainsi une voie d'accès à leur synthèse ; d'autre part préparer l'aza-2 xanthone VII, dérivé oxo de la structure fondamentale aza-2 xanthène LXIII, actuellement non décrite.

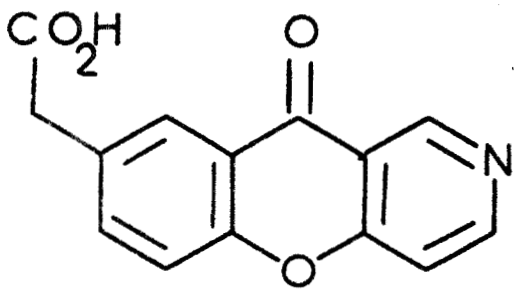
Le schéma réactionnel envisagé est alors le suivant :



Avant d'aborder l'étude de cette synthèse, signalons que la littérature ne décrit que peu de composés présentant une structure γ-chromone accolée à une pyridine suivant le mode [3,2-c]. On peut citer les composés LXIV (79) et LXV (80) ainsi que la structure fondamentale VII (81).

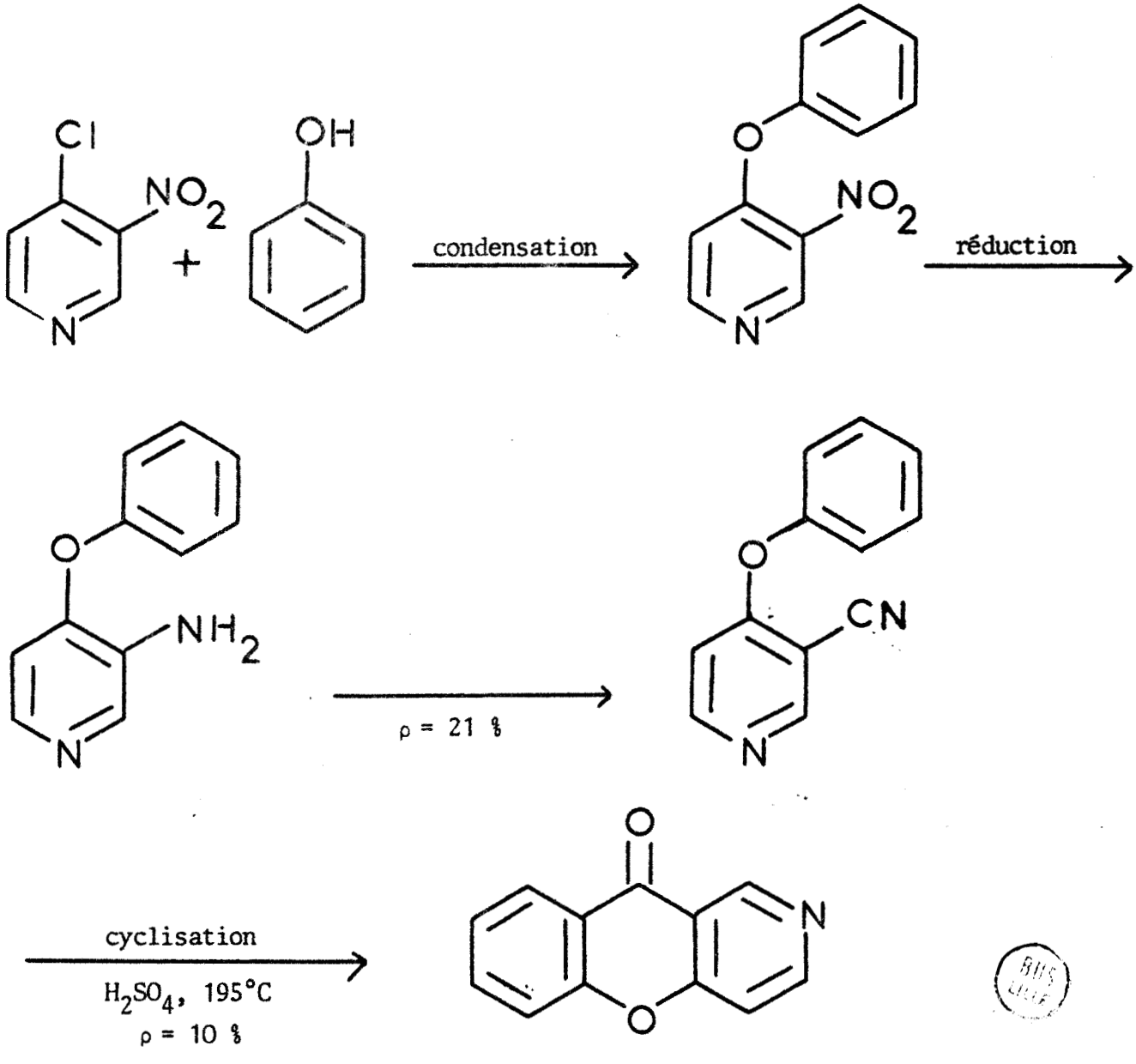


LXIV



LXV

Cette aza-2 xanthone VII a été préparée en 1955 par S. KRUGER et F. G. MANN suivant le chéma réactionnel ci-dessous : (81)



Seuls 20 mg de VII ont pu être isolés. Les rendements très médiocres de cette synthèse n'ont pas permis une étude des propriétés de ce composé.

-o-o-o-o-o-o-

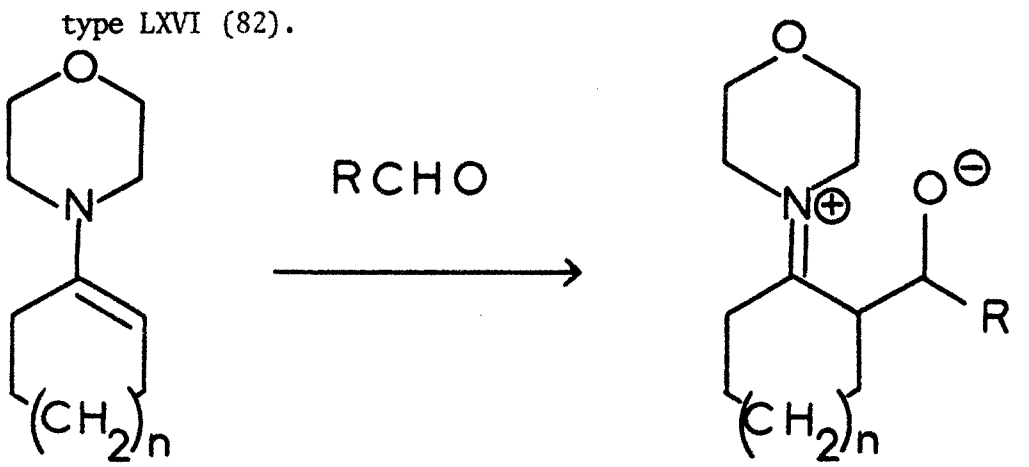
CHAPITRE PREMIER

-o-o-o-o-o-o-o-

CONDENSATION DE L'ENAMINE DE LA BENZYL-1 PIPERIDONE-4 ET DE LA MORPHOLINE AVEC L'ALDEHYDE SALICYLIQUE

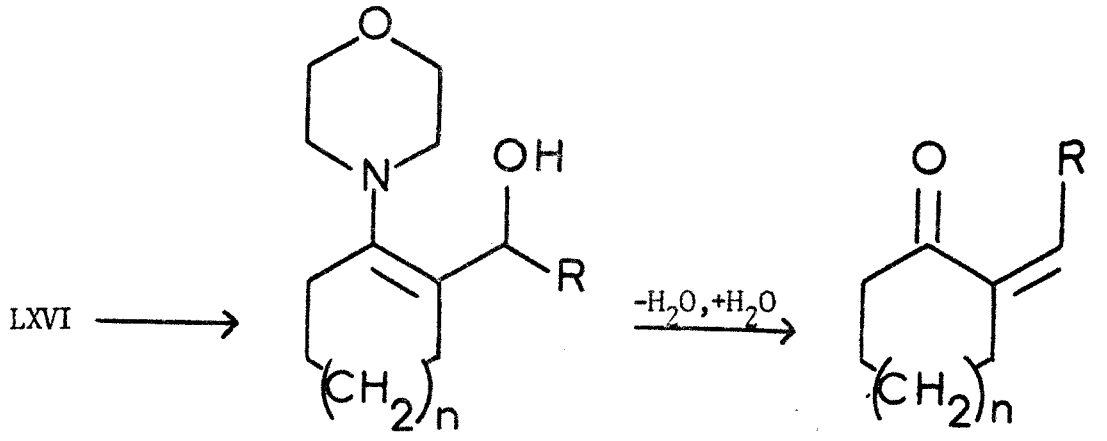
-o-o-o-o-o-o-o-

La réaction des aldéhydes avec les énamines décrite par L. BIRKOFER et coll. en 1962, laisse supposer l'existence d'intermédiaires dipolaires du type LXVI (82).



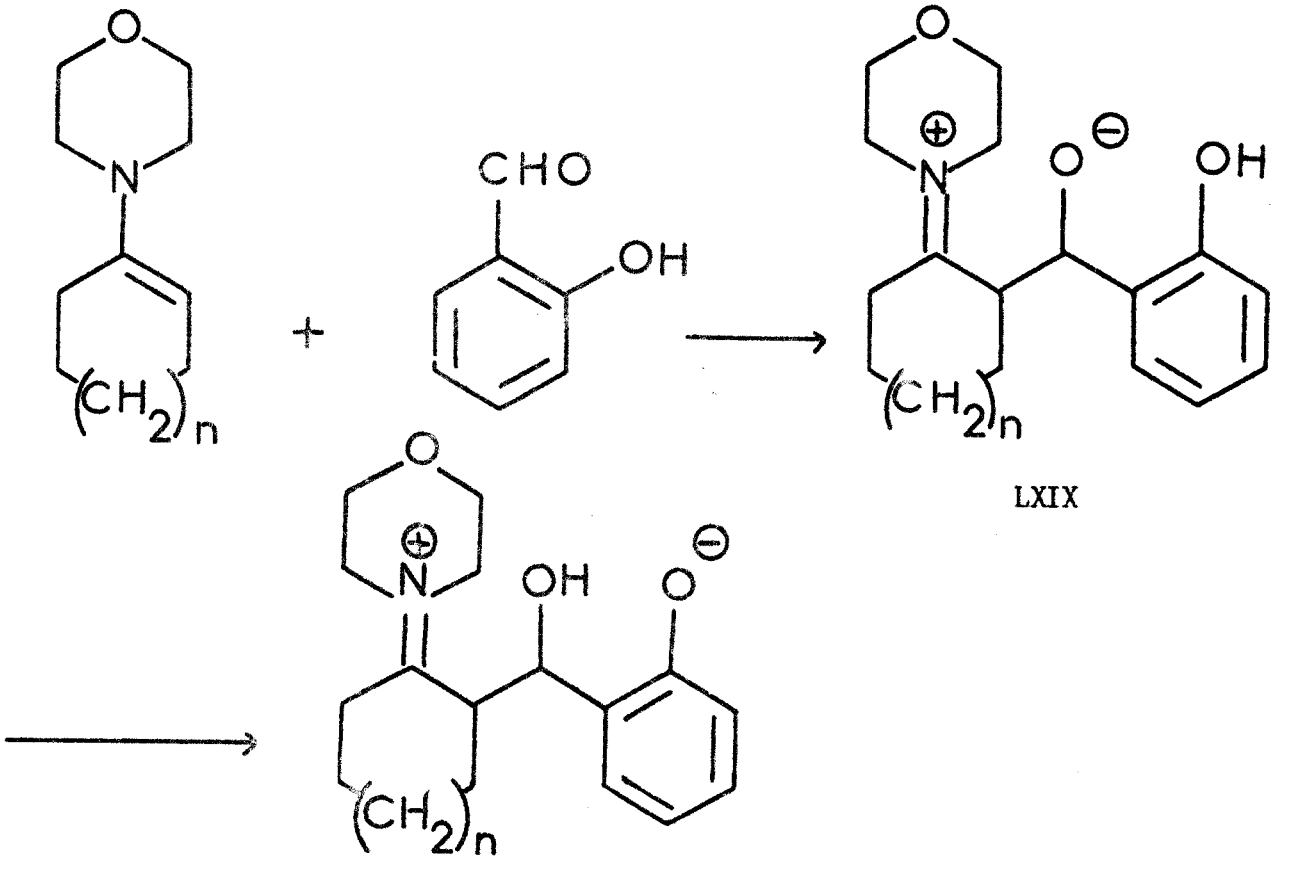
LXVI

Les propriétés de tels ions alcoolates sont peu connues : on sait qu'ils conduiraient aux hydroxyénamines LXVII susceptibles de donner les cétones α,β éthyléniques LXVIII (82).



LXVII LXVIII

L.A. PAQUETTE, prenant l'aldéhyde salicylique comme aldéhyde de départ, observe dans ce cas un transfert de proton intramoléculaire du zwittérion LXIX intermédiaire (83, 84).

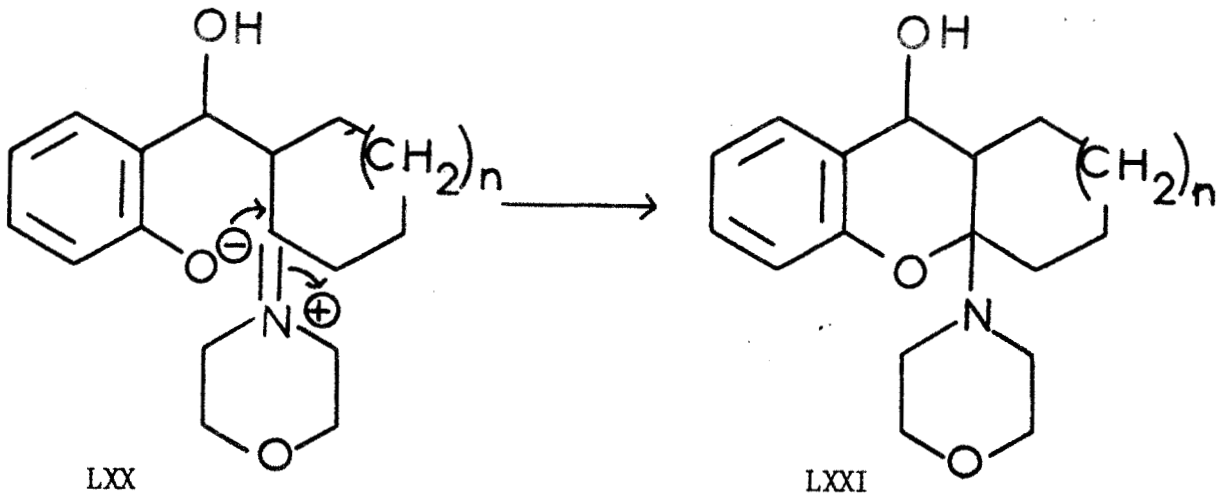


LXIX

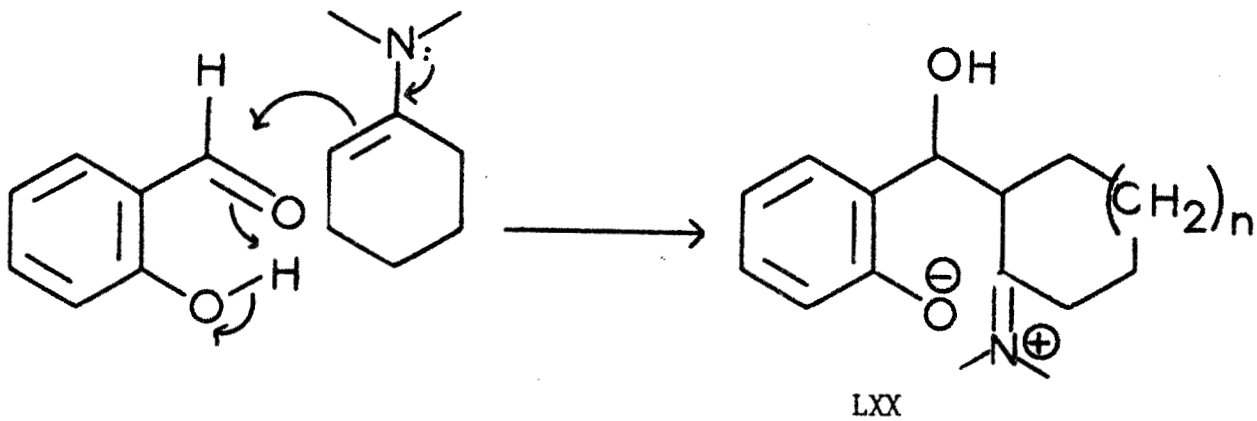
LXX

Le passage LXIX⟶LXX est assuré par une réaction acide-base intramoléculaire due à la basicité relative des ions alcoolate et phénate.

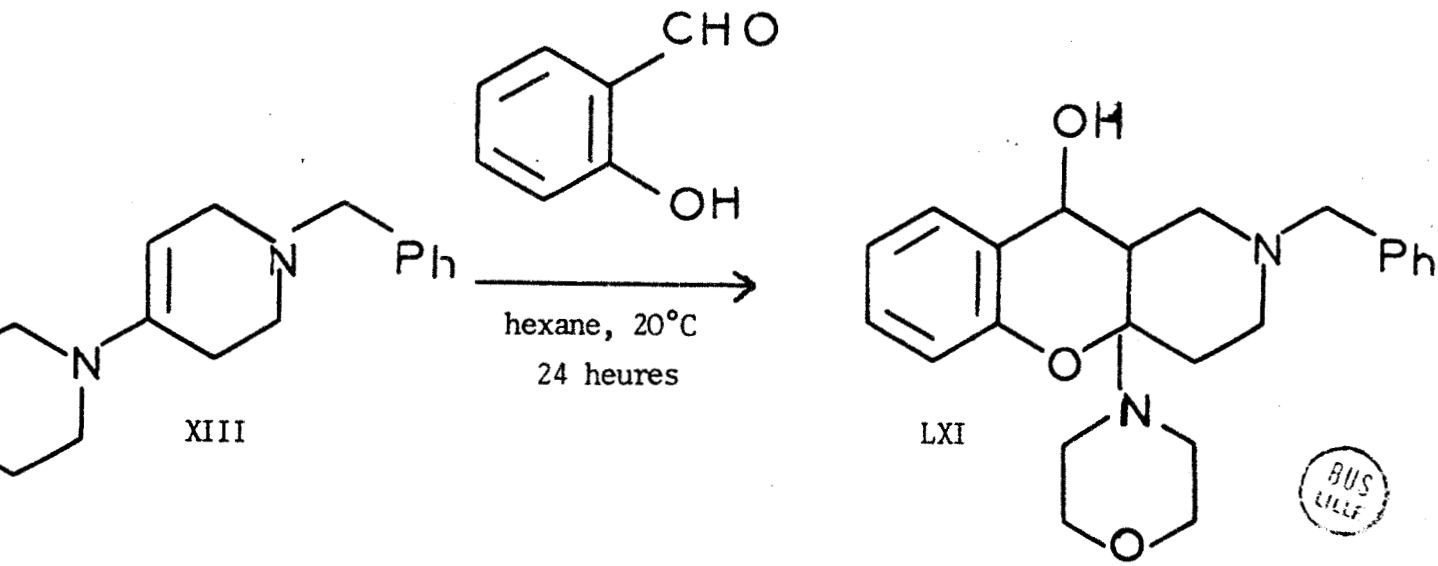
La neutralisation de LXX s'accomplit rapidement par cyclisation intramoléculaire conduisant à un dérivé du chromanol-4 (LXXI).



Ces détails mécanistiques sont en faveur de l'existence de l'intermédiaire dipolaire LXIX, cependant il n'est pas exclu que le dérivé LXXI soit obtenu par un mécanisme concerté ne faisant pas intervenir cet intermédiaire :



Appliquée à l'énamine de la benzyl-1 pipéridone-4 et de la morpholine, cette méthode de synthèse nous a conduit à l'alcool particulier LXI avec un rendement quantitatif.



BUS LILLE

A cet effet, une solution d'aldéhyde salicylique dans l'hexane est ajoutée en une seule fois à un équivalent d'énamine en solution dans le même solvant. La réaction est légèrement exothermique, très rapidement décante une huile visqueuse qui se solidifie en un verre après 24 heures à température ambiante. On isole ainsi quantitativement l'alcool brut LXI.

En accord avec la structure LXI, le spectre IR ne présente aucun signal important dans la région 1650-1700 cm^{-1} alors qu'on observe une forte absorption à 3400 cm^{-1}.

Il n'a pas été possible de purifier LXI par recristallisation. Il est utilisé tel quel pour l'étape suivante de la structure fondamentale VII.

-o-o-o-o-o-o-o-o-o-

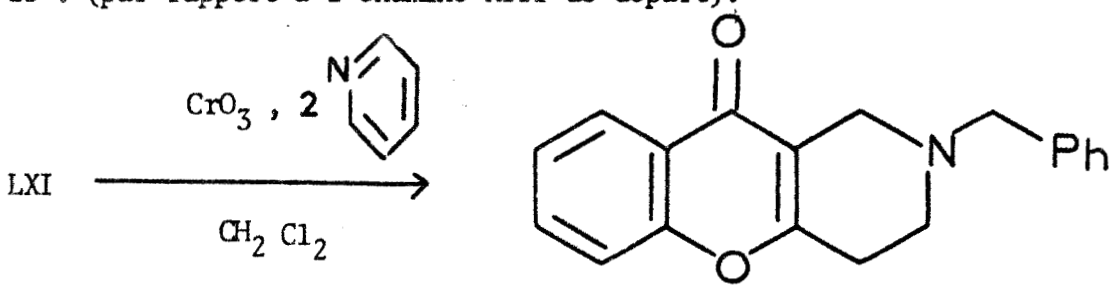
CHAPITRE DEUXIEME

-o-o-o-o-o-o-o-

AZA-2 XANTHONE

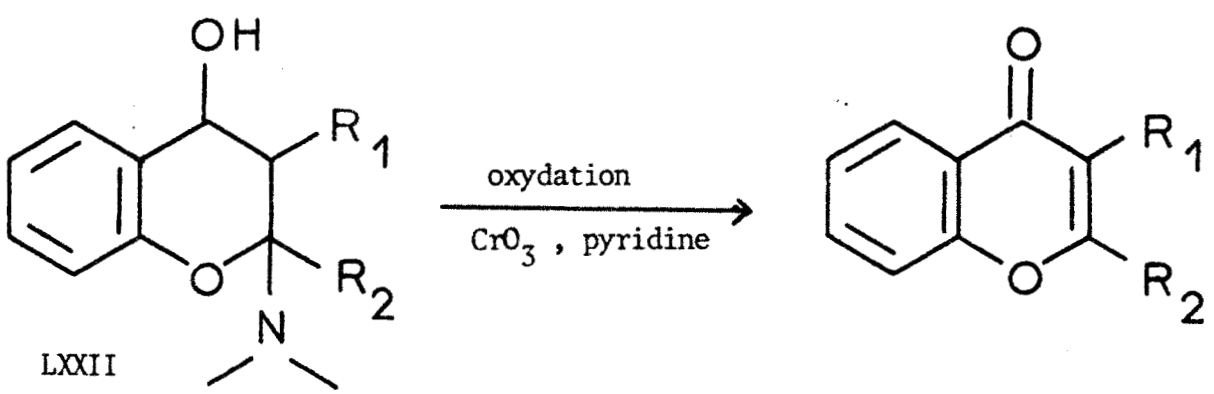
-o-o-o-o-o-o-o-

L'oxydation de l'alcool complexe LXI par le réactif de SARETT (85), trioxyde de chrome-pyridine, permet d'isoler le dérivé LXII avec un rendement de 25 % (par rapport à l'énamine XIII de départ).



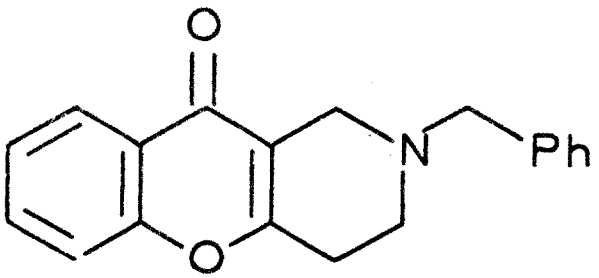
LXII

PAQUETTE utilise cette réaction comme méthode d'identification des adduits du type LXXII, produits de la condensation de l'aldéhyde salicylique sur les énamines (83,84).



LXXII

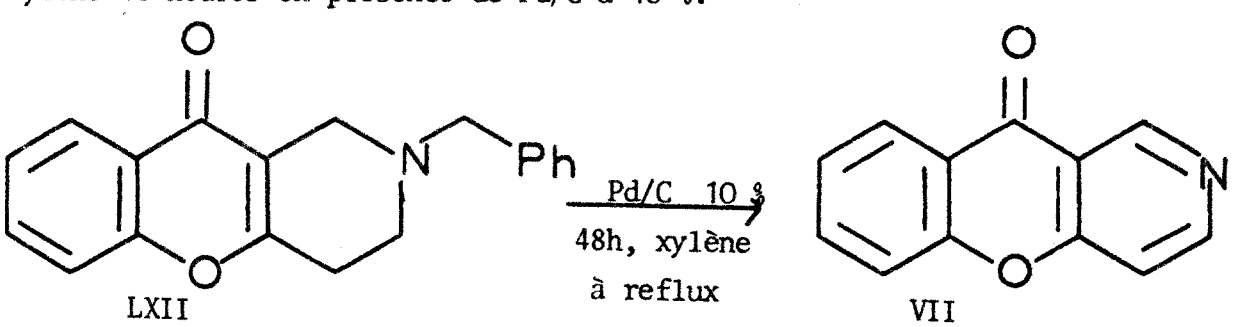
La structure du dérivé LXII a été confirmée par analyse spectrographique de RMN (en solution dans le chloroforme deutérié).



Déplacement chimique ppm	Nombre de protons	Multiplicité spectrale	Attribution
2,68	4	singulet élargi	protons H-3 et H-4 exceptionnellement équivalents
3,53	2	singulet	protons benzyliques
3,70	2	singulet	H-1
7,36	8	multiplet	autres protons aromatiques
8,25	1	multiplet	H-8

Par ailleurs, le spectre IR met en évidence à 1650 cm^{-1} l'absorption ν C=O d'une fonction carbonyle $\alpha\ \beta$ - $\alpha'\ \beta'$ conjuguée.

La dernière étape de cette synthèse consiste en l'aromatisation du cycle azoté, celle-ci se réalise lorsqu'on laisse refluer LXII dans le xylène 48 heures en présence de Pd/C à 10 %.

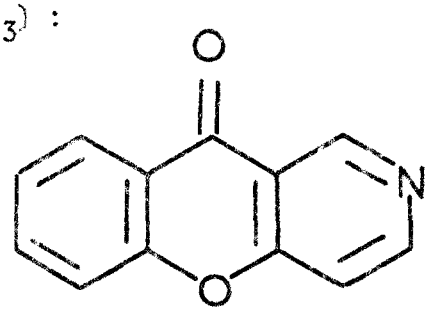


Cette aromatisation, comparée à celle que nous avons observé précédemment lors de la synthèse de la 2H-dihydro-3,4 pyranno[3,2-c]pyridine XI est beaucoup plus proche de celle effectuée par I. BELSKY lors de l'obtention de l'aza-6 méthyl-2 chromone XXII (35) et que nous avons alors signalée (cf p. 19).

L'aza-2 xanthone VII, ainsi obtenue avec un rendement de 74 %, présente un spectre IR et un spectre de RMN compatibles avec la structure proposée.

Spectre IR : νC=O conjugué = 1650 cm^{-1}.
(pastille KBr) ν cycles aromatiques = 1615, 1595, 1555 cm^{-1}.

Spectre RMN ($CDCl_3$) :



Déplacement chimique ppm	Nombre de protons	Multiplicité spectrale	Attribution	Couplage Hertz
7,34 à 7,96	4	massif complexe	protons 4,5,6,7	
8,38	1	multiplet	H-8	
8,92	1	doublet	H-3	$J_{3,4}$ = 6
9,56	1	singulet	H-1	

On remarquera que le déblindage accusé, observé pour l'ensemble des protons, correspond à une structure aromatique.

La présence vers les champs faibles à 9,56 et 8,92 ppm de deux signaux correspondant respectivement à 1 proton chacun montre qu'il s'agit des protons en α de l'azote : le premier (H-1), fort déblindé en raison de la proximité du carbonyle, donne lieu à un singulet tandis que le second (H-3) présente un couplage de 6 Hertz avec le troisième proton pyridinique H-4.

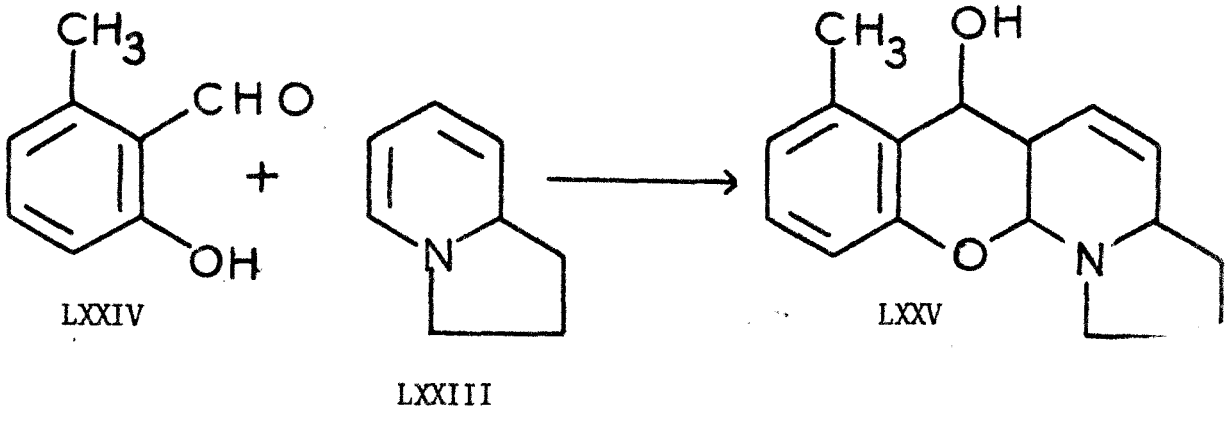
Le signal, noté à 8,38 ppm, correspond au proton H-8 accusant un déblindage en raison du carbonyle voisin.

Par ailleurs, les signaux observés entre 7,34 et 7,96 ppm correspondent aux autres protons de la molécule.

REMARQUE

Il faut noter que la littérature signale une synthèse rapide de l'élaéocarpine V et de l'isoélaéocarpine VI, dont le schéma réactionnel semble présenter à priori quelques analogies avec celui précédemment étudié.

ONAKA (86), escomptant un comportement d'énamine pour la dihydropyridine LXXIII, tenta de condenser LXXIII sur l'hydroxy-2 méthyl-6 benzaldéhyde LXXIV dans les conditions indiquées par PAQUETTE (83). L'adduit LXXV attendu n'a pu être obtenu.



Mais lorsque la réaction est effectuée au départ du bromure de pyridinium correspondant LXXVI en présence d'$AlLiH_4$, la condensation sur

l'aldéhyde LXXIV a lieu et se traduit par l'obtention du dérivé LXXVII.

Le schéma réactionnel est alors le suivant :

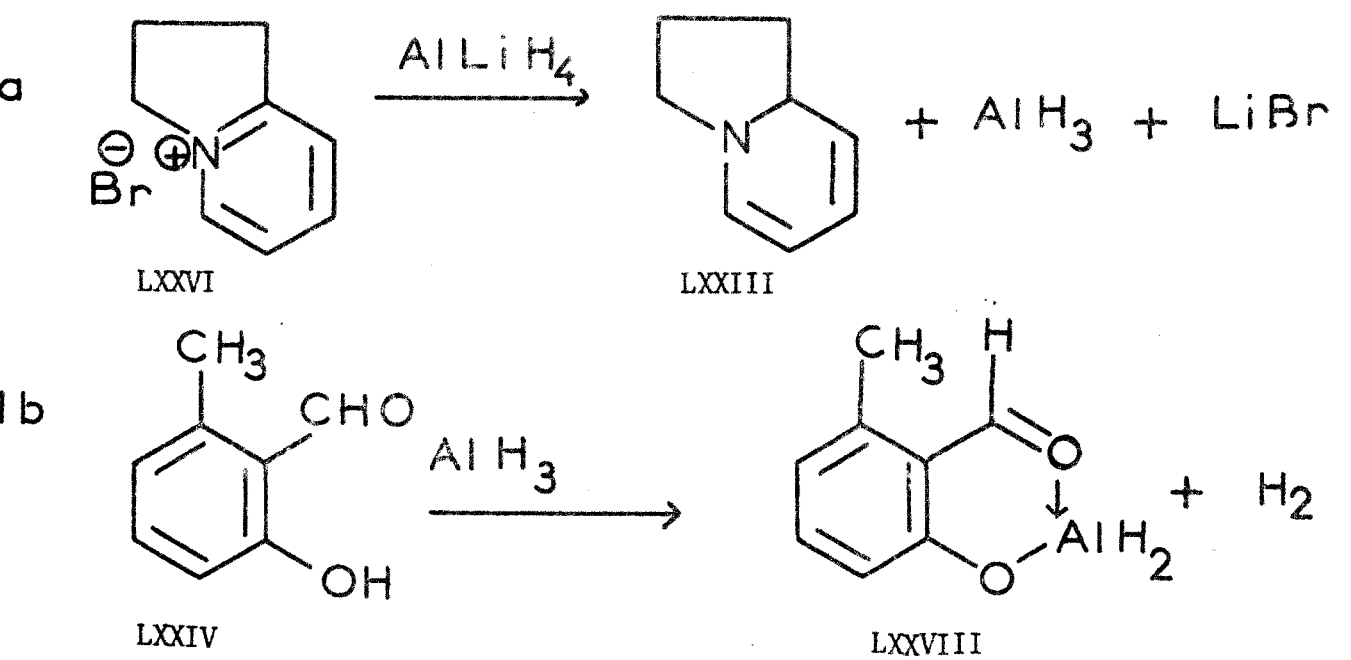
1a . La réduction du bromure de pyridinium LXXVI par un équivalent d'$AlLiH_4$ fournit la dihydropyridine LXXIII, AlH_3 et LiBr.

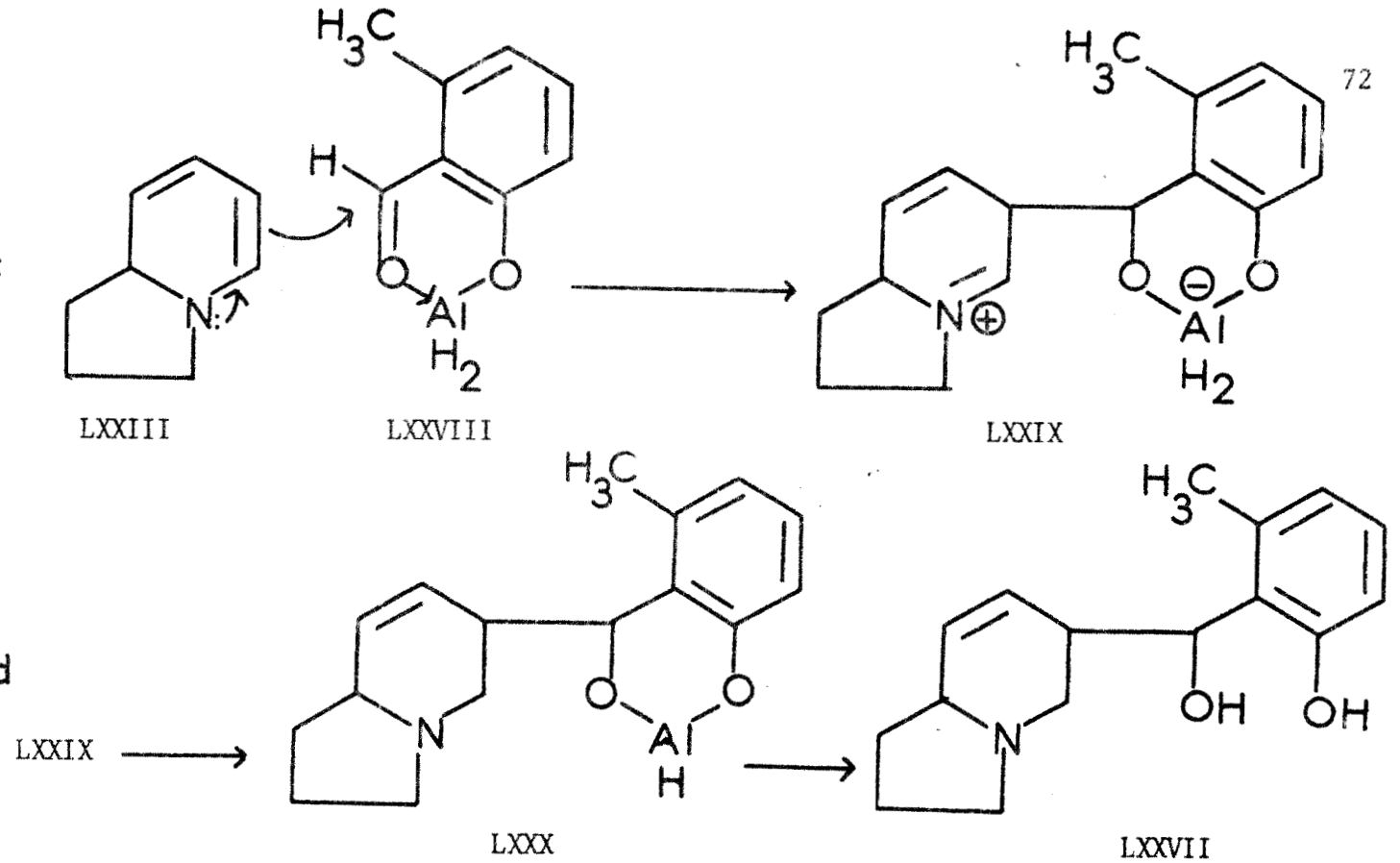
1b . L'addition d'1 équivalent d'aldéhyde LXXIV au milieu réactionnel produit la formation instantanée du chélate LXXVIII, dans lequel l'atome d'aluminium joue le rôle d'acide de Lewis et active le carbone aldéhydique.

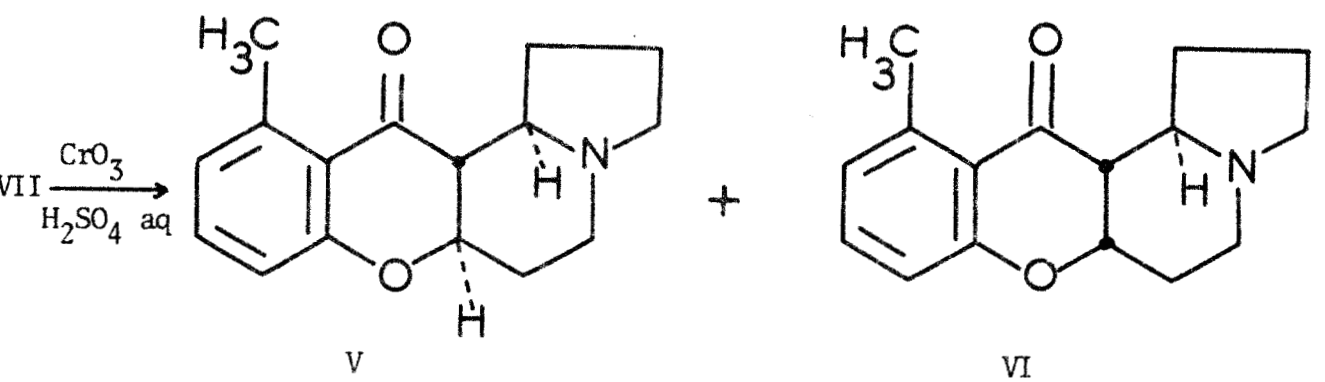
1c . L'attaque nucléophile de la dihydropyridine (comportement d'énamine) sur ce carbone électrophile donne le composé intermédiaire LXXIX.

1d . La réduction intra ou intermoléculaire du sel d'immonium LXXIX conduit au produit de condensation LXXX qui par hydrolyse libère le dérivé LXVII, obtenu avec un rendement de 18 %.

2 . L'oxydation de ce dernier par le réactif de JONES s'accompagne d'une cyclisation en chromanone. L'élaéocarpine V et l'isoélaéocarpine VI ainsi obtenus peuvent être séparés par chromatographie sur colonne d'alumine.







En définitive, on constate que la synthèse décrite par ONAKA s'éloigne nettement de celle que nous avons réalisée pour accéder à l'aza-2 xanthone, du fait que la condensation de l'énamine sur la fonction aldéhyde n'est pas suivie ici de cyclisation spontanée.

L'approche de la synthèse des alcaloïdes précédents que nous proposons conserve donc son intérêt d'autant plus que les réactions d'ONAKA se soldent par de médiocres rendements.

CONCLUSION

Cette partie a été consacrée à l'étude d'une nouvelle synthèse de l'aza-2 xanthone. La méthode décrite ici présente l'avantage d'être beaucoup plus rapide que celle déjà connue (81) et permet d'obtenir cet hétérocycle en quantités appréciables.

Par ailleurs, l'obtention du dérivé intermédiaire tétrahydroaza-xanthone (LXII), dont la structure est apparentée à celle des alcaloïdes d'Elaéocarpus nous permet d'envisager ultérieurement une approche de la synthèse de ces composés naturels.

-o-o-o-o-o-o-

CONCLUSION GENERALE

-o-o-o-o-o-o-o-

Au cours du présent travail nous avons réalisé la synthèse de dérivés présentant un cycle pyrannique accolé au noyau de la pyridine selon le mode d'annelation [3,2-c] et dont peu de représentants sont actuellement connus.

La synthèse que nous avons développée au départ de l'énamine de la N-benzyl pipéridone-4 a consisté à créer le cycle oxygéné en refermant une chaîne latérale ω-hydroxylée sur le cycle de la pipéridine puis à aromatiser cette dernière. Nous avons ainsi mis au point une méthode vraiment préparative de la 2H-dihydro-3,4 pyranno [3,2-c] pyridine, jusqu'alors non décrite.

Bien que la fonctionnalisation de cette structure soit délicate à réaliser, nous avons pu l'oxyder sélectivement en dihydropyranone-4 correspondante, ce qui nous a permis d'accéder à l'hétérocycle fondamental 2H-pyranno [3,2-c] pyridine.

De plus, nous avons préparé des dérivés de cette structure présentant des parentés structurales avec les alcaloïdes de l'Elaeocarpus, ce qui laisse entrevoir la possibilité d'une nouvelle voie d'accès à ces derniers. La synthèse de l'aza-2 xanthone que nous avons réalisé dans ce domaine autorise par ailleurs l'obtention d'un nouvel hétérocycle fondamental l'aza-2 xanthène.

Signalons que ces recherches ont déjà fait l'objet d'une publication partielle :

Synthesis of 3,4 dihydro-2H-pyrano [3,2-c] pyridine.
H. Sliwa et G. Cordonnier, Journal of Heterocyclic Chemistry, 1975, 12, 809.

P A R T I E E X P E R I M E N T A L E

-o-o-o-o-o-o-o-

N,N-DI(β-CARBETHOXYETHYL)BENZYLAMINE XVIII.

A 0°C, on ajoute, goutte à goutte, 400 g (4 moles) d'acrylate d'éthyle en solution dans 500 cc d'alcool absolu à un mélange de 214 g (2 moles) de benzylamine et de 400 cc d'alcool absolu.

On abandonne le mélange réactionnel à température ambiante pendant une quinzaine de jours.

Après évaporation du solvant, on distille le résidu sous vide, ce qui conduit à 490 g (rendement 80 %) de N,N-di(β-carbéthoxyéthyl) benzylamine.

Eb = 148-155°C / 0,2 torr ;

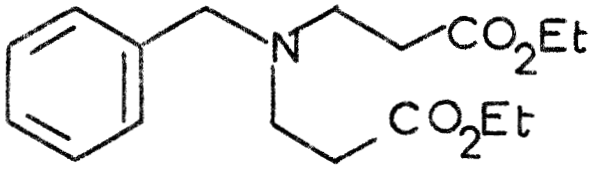
littérature : Eb = 145-148°C / 0,05 torr (18)
Eb = 181-183°C / 2 torr (87)
Eb = 165-172°C / 1 torr (88).

n_D^{20} = 1,4925 ;

littérature : n_D^{20} = 1,4932 (18)
n_D^{20} = 1,4942 (87)
n_D^{23} = 1,4941 (88).

Spectre IR : ν C=O = 1730 cm^{-1}.

Spectre RMN ($CDCl_3$).



Déplacement chimique Ppm	Nombre de protons	Multiplicité spectrale	Attribution
1,20	6	triplet	CH_3 (ester)
2,65	8	multiplet	$-N-CH_2-CH_2-CO_2-$
3,60	2	singulet	CH_2 benzylique
4,11	4	quadruplet	CH_2 (ester)
7,32	5	pic unique	protons aromatiques

BENZYL-1 PIPERIDONE-4 XII.

Dans un réacteur sec de deux litres muni d'un agitateur, d'une ampoule à brome et d'un réfrigérant avec tube de garde à $CaCl_2$, on réalise une suspension de 15g de sodium en poudre dans 200 cc de xylène anhydre, puis on ajoute, goutte à goutte, une solution de 34 cc d'alcool éthylique absolu dans 350 cc de benzène anhydre, tout en agitant. Une fois l'addition terminée, on porte le mélange réactionnel à reflux pendant une heure.

Après refroidissement, on ajoute en moins de dix minutes, tout en agitant vigoureusement, 200 g de N,N-(di-β-carbéthoxyéthyl) benzylamine dissoute dans 300 cc de benzène sec. Au bout de 20 à 30 minutes la solution se prend en masse et ne peut plus être agitée ; on l'abandonne alors pendant une nuit.

Le mélange est ensuite chauffé à reflux pendant 4 heures puis refroidi convenablement par un bain de glace. On ajoute alors, lentement et avec précautions, 200 cc d'H_2O et 200 cc d'HCl concentré. Le chlorhydrate de benzyl-1 carbéthoxy-3 pipéridone-4 ainsi précipité est filtré et lavé par 100 cc d'une solution d'HCl à 20 %. On extrait la phase organique par 350 cc d'HCl à 20 %.

Le mélange du chlorhydrate et des différentes phases aqueuses est porté à reflux pendant plusieurs heures jusqu'à décarboxylation totale du β-céto-acide (mise en évidence par une réaction négative avec $FeCl_3$). Après refroidissement, on ajoute par petites quantités du carbonate de sodium jusqu'à pH franchement basique. On extrait au benzène et séche sur K_2CO_3. Le solvant est chassé sous vide, par distillation on obtient 98 g (rendement 80 %) de benzyl-1 pipéridone-4.

Eb = 118-121°C / 1 torr ;

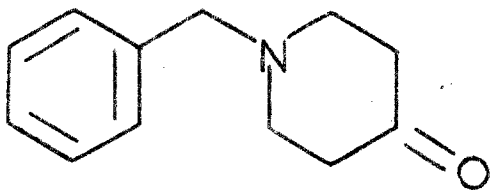
littérature : Eb = 157-158°C / 11 torr (18)
Eb = 143-145°C / 5 torr (19)
Eb = 107-108°C / 0,2 torr (20)
Eb = 114-117°C / 0,3 torr (21)
Eb = 114-116°C / 0,3 torr (23)

n_D^{20} = 1,5402 ;

littérature : n_D^{25} = 1,5369 (18)
n_D^{23} = 1,5374 (23).

Spectre IR : ν C=O = 1720 cm^{-1}

Spectre RMN ($CDCl_3$) :



Déplacement chimique ppm	Nombre de protons	Multiplicité spectrale	Attribution
2,54	8	multiplet de nature A_2B_2	Autres protons
3,58	2	singulet	CH_2 benzylique
7,34	5	pic unique	protons aromatiques

(BENZYL-1' TETRAHYDRO-1',2',3',6' PYRIDYL-4')-4 MORPHOLINE XIII

Cette énamine a été préparée selon la méthode générale de G. STORK (24).

Dans un ballon d'un litre muni d'un séparateur d'eau de type DEAN et STARK, on introduit 94,5 g (0,5 mole) de benzyl-1 pipéridone-4 et 87 g (1 mole) de morpholine puis on ajoute 300 cc de toluène anhydre. On porte le mélange à reflux pour éliminer azéotropiquement l'eau formée par la réaction ; cette opération nécessite de 8 à 10 heures de douce ébullition. Le solvant et l'excès de morpholine sont chassés ; par distillation sous vide on obtient 102 g (rendement 85 %) de l'énamine de la morpholine et de la benzyl-1 pipéridone-4.

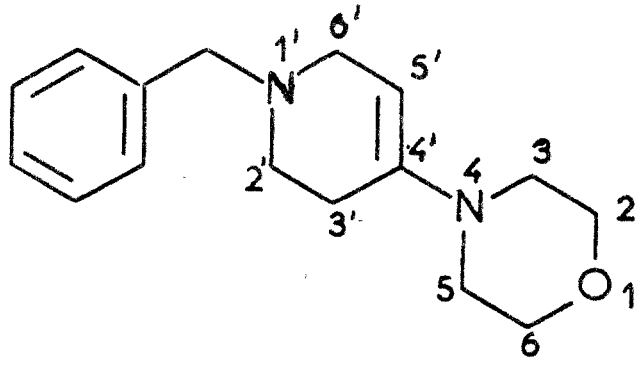
Eb = 154-157°C / 0,2 torr;

littérature : Eb = 146-150°C / 0,1 torr (35)
Eb = 175°C / 0,5 torr (89).

n_D^{20} = 1,5649.

Spectre IR : ν C=C = 1660 cm^{-1}.

Spectre RMN ($CDCl_3$) :



Déplacement chimique ppm	Nombre de protons	Multiplicité spectrale	Attribution
entre 2 et 2,35	2	massif complexe	H-6'
entre 2,35 et 2,90	6	massif complexe	H-3, H-5, H-5'
entre 2,90 et 3,15	2	massif complexe	H-3'
entre 3,50 et 3,90	4	multiplet	H-2, H-6
dont à 3,56	2	singulet	protons benzyliques
4,56	1	triplet	H-2'
7,35	5	multiplet	protons aromatiques

BUS LILLE

(BENZYL-1' CARBETHOXYETHYL-3' TETRAHYDRO-1',2',3',6' PYRIDYL-4')-4 MORPHOLINE XIV.

Nous avons appliqué les méthodes générales de G. STORK (24), S. ETHEREDGE (32) et I.J. BOROWITZ (29,31) à la synthèse de cet ester particulier.

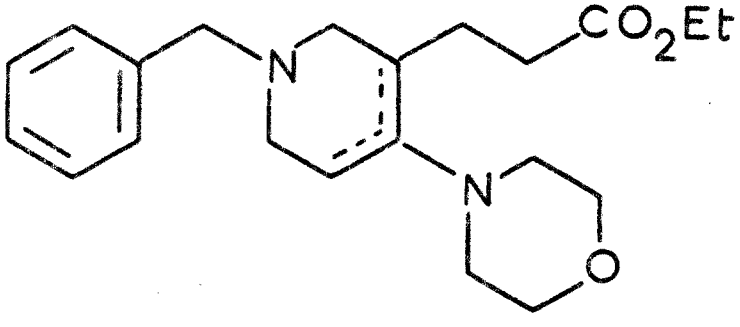
Dans un ballon d'un litre muni d'un réfrigérant avec un tube de garde à $CaCl_2$, on introduit 118 g (0,457 mole) d'énamine précédente ; 50,3 g d'acrylate d'éthyle (0,503 mole, 10 % en excès) et 250 cc d'alcool absolu. On porte le mélange à reflux pendant 20 heures. Le solvant est chassé, par distillation sous vide on obtient 140 g (0,391 mole, 85 %) du composé annoncé.

Eb = 189-196°C / 0,2 torr ;

n_D^{20} = 1,5356.

Spectre IR : ν C=O (ester) = 1730 cm^{-1}
ν C=C (énamine) = 1640 cm^{-1}

Spectre de RMN ($CDCl_3$)



Déplacement chimique ppm	Nombre de protons	Multiplicité spectrale	Attribution
1,26	3	triplet	CH_3 (ester)
entre 1,7 et 3,2	13,35	massif complexe	autres protons
entre 3,5 et 3,9	4	multiplet	protons en α de l'oxygène
dont à 3,58	2	singulet	protons benzyliques
4,11	2	quadruplet	CH_2 (ester)
4,65	0,65	triplet	proton vinylique
7,38	5	pic unique	protons aromatiques

Analyse $C_{21}H_{30}N_2O_3$

Calc. %	:	C	70,36	;	H	8,43	;	N 7,81
Tr. %	:	C	70,37	;	H	8,40	;	N 7,78

BENZYL-6 HYDROXY-8a 2H-OCTAHYDRO-3,4,4a,5,6,7,8,8a PYRANNO [3,2-c] PYRIDINE XV

Dans un ballon tricol sec d'un litre muni d'un agitateur, d'un réfrigérant avec un tube de garde à $CaCl_2$ et d'une ampoule à brome, on place 9,1 g (0,24 mole) d'$AlLiH_4$ dans 250 cc d'éther anhydre. Puis on ajoute goutte à goutte 86 g (0,24 mole) d'énamine-ester dissous dans 250 cc d'éther anhydre, tout en refroidissant et agitant.

On chauffe ensuite à reflux pendant 4 heures. Après refroidissement, on détruit l'excès d'hydrure par addition lente d'une solution de 31 cc d'éthanol dans 75 cc d'éther. Au mélange on ajoute ensuite goutte à goutte 375 cc d'H_2SO_4 20 %. La phase aqueuse est filtrée puis chauffée à 60°C pendant 4 heures pour observer l'hydrolyse du produit de la réduction. On neutralise le mélange par addition lente d'une solution saturée en Na_2CO_3. On extrait au chloroforme, filtre sur cellite et séche sur K_2CO_3. Le solide obtenu par évaporation du solvant est recristallisé dans le benzène.

On obtient ainsi 43,3 g (73 %) du composé attendu.

F = 135°C

Analyse $C_{15}H_{21}NO_2$

Calc. %	:	C	72,84	;	H	8,56	;	N 5,67
Tr. %	:	C	72,95	;	H	8,74	;	N 5,70

Les spectres IR et de RMN sont décrits dans la partie théorique.

BENZYL-6 2H-HEXAHYDRO-3,4,5,6,7,8 PYRANNO [3,2-c] PYRIDINE XVII

Dans un ballon d'un litre muni d'un séparateur d'eau du type DEAN et STARK, on introduit 45 g (0,182 mole) d'hémiacétal cristallisé et on ajoute 400 cc de toluène anhydre ainsi qu'environ 1g d'acide paratoluène sulfonique.

On porte le mélange à reflux du toluène pendant une quinzaine d'heures afin d'éliminer azéotropiquement l'eau fournie par la réaction de deshydratation. La solution refroidie est neutralisée par K_2CO_3 solide, filtrée puis évaporée sous vide.

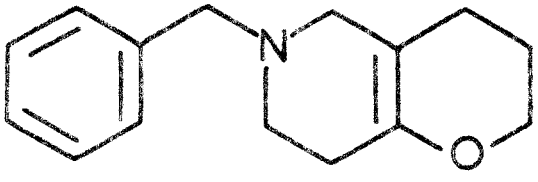
Par distillation sous pression réduite on obtient 37 g (rendement de 89 %) de benzyl-6 2H-hexahydro-3,4,5,6,7,8 pyranno[3,2-c]pyridine.

Eb = 123-125°C / 0,1 torr.

n_D^{20} = 1,5575.

Spectre IR : ν C=C$_{\diagdown O}$ = 1700 cm^{-1}, 1245 cm^{-1}.

Spectre de RMN ($CDCl_3$)



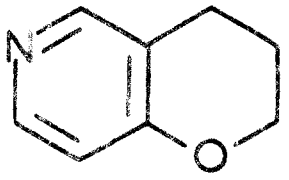
Déplacement chimique ppm	Nombre de protons	Multiplicité spectrale	Attribution
entre 1,65 et 2,75	8	multiplets complexes	Autres protons
2,84	2	singulet	H-4
3,57	2	singulet	protons benzyliques
3,93	2	triplet	H-2
7,36	5	pic unique	protons aromatiques

Analyse $C_{15}H_{19}NO$

Calc. % : C 78,56 ; H 8,35 ; N 6,11

Tr. % : C 78,27 ; H 8,14 ; N 6,16.

2H-DIHYDRO-3,4 PYRANNO [3,2-c] PYRIDINE XI



Méthode A :

Dans un ballon d'un litre muni d'un réfrigérant avec tube de garde à $CaCl_2$, on introduit 22,3 g (0,098 mole) de benzyl-6 2H-hexahydro-3,4,5,6,7,8 pyranno [3,2-c] pyridine dissoute dans 200 cc de xylène sec. On ajoute au mélange réactionnel 2,5 g de Pd/C à 10 % puis porte à reflux pendant 48 heures. Après refroidissement, la solution est filtrée puis évaporée sous vide. On récupère ainsi 12,2 g de résidu.

On ajoute alors 18 ml (24 g) de chlorure de benzènesulfonique et 400 ml de NaOH à 5 %. On agite vigoureusement jusqu'à disparition totale de l'odeur du chlorure d'acide. Le mélange est refroidi, l'huile décantant est extraite à l'éther (150 cc puis 3 x 75 cc).

La phase organique précédente est ensuite extraite par une solution d'acide chlorhydrique à 5 % (5 x 75 cc). La phase aqueuse résultante est neutralisée par une solution de soude à 10 % (200 ml) puis extraite à l'éther (5 x 100 cc). La phase éthérée est séchée sur $MgSO_4$, filtrée puis évaporée. Par distillation on obtient 6,5 g (rendement 49 %) de 2H-dihydro-3,4 pyranno [3,2-c] pyridine.

Eb = 73-74°C / 0,8 torr.

n_D^{20} = 1,5502.

Spectre IR : ν C-H pyridine = 3025 cm^{-1}
ν cycle pyridinique = 1590, 1575, 1490 cm^{-1}
ν éther aromatique = 1260, 1280 cm^{-1}.

Analyse C_8H_9NO

Calc. %	:	C	71,09	;	H	6,71	;	N 10,37
Tr. %	:	C	70,87	;	H	7,06	;	N 10,37.

Par ailleurs, le spectre de RMN a été décrit dans la partie théorique.

Méthode B :

Dans un ballon d'un litre muni d'un réfrigérant à eau avec tube de garde à $CaCl_2$, on introduit 21,8 g (0,095 mole) de benzyl-6 hexahydro-3,4,5,6,7,8 pyranno [3,2-c] pyridine, 17,6 g (0,095 mole) d'acide undécylénique et 2,4 g de Pd/C à 10 %, le tout dissous dans 200 cc de xylène sec.

On porte à reflux pendant 48 heures. La solution refroidie est filtrée puis évaporée sous vide. Le résidu, dissous dans l'éther sec, est filtré sur colonne d'alumine basique. Le filtrat est évaporé sous vide puis distillé. On obtient de cette façon 7,5 g (rendement de 58 %) de 2H-dihydro-3,4 pyranno [3,2-c] pyridine. Les caractéristiques physiques sont en accord avec celles trouvées précédemment.

Méthode C :

Dans un ballon d'un litre muni d'un réfrigérant à eau avec tube de garde à $CaCl_2$, on introduit 28,1 g (0,123 mole) de benzyl-6 hexahydro-3,4,5,6,7,8 pyranno [3,2-c] pyridine, 3g de Pd/C à 10 % et 300 cc de xylène sec. On porte à reflux pendant 48 heures. La solution refroidie est filtrée puis évaporée.

Le résidu (16,6 g) est analysé par spectroscopie de RMN : la 2H-dihydro-3,4 pyranno [3,2-c] pyridine et le dérivé saturé XXIII correspondant apparaissent dans les rapports 4 : 1. On ajoute alors la quantité stoechiométrique d'HCl nécessaire à la neutralisation de l'amine secondaire XXIII considérablement plus basique que le dérivé pyridinique XI. 21 cc d'une solution d'HCl normale et 100 cc d'éther sont ainsi ajoutés au résidu précédent. Après décantation, la phase aqueuse est encore extraite par 4x35 cc d'éther. La phase organique est séchée sur $MgSO_4$, filtrée puis évaporée sous vide.

Par distillation sous pression réduite, on obtient 9,4 g (rendement de 56,5 %) de 2H-dihydro-3,4 pyranno [3,2-c] pyridine.

Eb = 76-78°C / 1 torr.

n_D^{20} = 1,5502.

Les spectres IR et de RMN sont en parfait accord avec la structure proposée.

2H-OCTAHYDRO-3,4,4a,5,6,7,8,8a PYRANNO [3,2-c] PYRIDINE XXIII.

La phase aqueuse précédente est saturée par des pastilles de potasse puis extraite par 5 portions de 20 cc d'éther. La phase organique est séchée sur $MgSO_4$, filtrée puis évaporée sous vide.

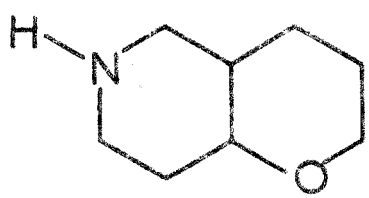
Par distillation sous pression réduite, on obtient 1,3 g d'une huile incolore qui s'avère être la 2H-octahydro-3,4,4a,5,6,7,8,8a pyranno [3,2-c] pyridine (rendement 8 %).

Eb = 69,5 - 71°C / 2mm Hg

n_D^{20} = 1,4930

Spectre IR : ν N-H = 3300 cm^{-1}
ν C-O = 1095 cm^{-1}

Spectre de RMN ($CDCl_3$; D_2O)

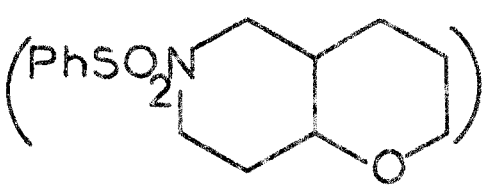


Le spectre de ce composé est d'une très grande complexité.

On observe l'absence des signaux dûs aux protons pyridiniques et l'existence d'un ensemble de massifs complexes de δ = 1 à 4,3 ppm correspondants à la totalité des protons de la molécule ; seul le pic N-H, dont le déplacement chimique est affecté par dilution, peut en être différencier.

Analyse $C_8H_{15}NO$

Calc. %	:	C	68,05	;	H	10,70	;	N 9,92
Tr. %	:	C	67,91	;	H	10,68	;	N 10,05.

F  = 103°C

TETRACETATE DE PLOMB

Ce composé a été préparé suivant la méthode décrite par L.F. FIESER et M. FIESER (90).

275 g de tétracétate de plomb sont ainsi obtenus au départ de 700 g de Pb_3O_4 (rendement de 60 %).

OXYDATION DE LA 2H-DIHYDRO-3,4 PYRANNO [3,2-c] PYRIDINE PAR $Pb(OAc)_4$

Dans un tricol de 500 cc muni d'un agitateur, d'un réfrigérant à eau avec tube de garde à $CaCl_2$ et d'une entrée d'azote sec, on introduit 12,1 g (0,089 mole) de 2H-dihydro-3,4 pyranno [3,2-c] pyridine, 120 g (3 équivalents, 0,269 moles) de tétracétate de plomb et 200 cc d'acide acétique cristallisable.

On chauffe le mélange réactionnel à 80°C, au bain de paraffine, pendant 80 heures sous courant d'azote.

La solution refroidie est ensuite évaporée sous vide. Au résidu on ajoute environ 150 cc d'eau puis neutralise le mélange résultant par du bicarbonate de sodium en poudre.

La solution est extraite à l'éther (100 puis 6x50 cc). La phase organique est séchée sur sulfate de sodium, filtrée puis évaporée. On obtient un résidu de masse 14,8 g. Ce résidu est distillé sous pression réduite : l'étude du distillat est décrite dans la partie théorique (cf p. 30-35).

OXO-4 2H-DIHYDRO-3,4 PYRANNO [3,2-c] PYRIDINE LIV

A une solution de 4,90 g (3,62 . 10^{-2} moles) de 2H-dihydro-3,4 pyranno [3,2-c] pyridine dans 400 cc d'acide acétique, on ajoute 42 g d'anhydride chromique (0,42 moles) en solution dans 380 cc d'acide acétique et 20 cc d'eau.

On abandonne le mélange réactionnel à température ambiante pendant 3 jours.

L'acide acétique est évaporé sous vide ; 1500 cc d'eau sont ensuite ajoutés. La solution est neutralisée à pH 6-7 par addition lente d'une solution saturée en $NaHCO_3$ puis extraite soigneusement au chloroforme

(500 puis 3x300 cc).

La phase organique est séchée sur Na_2SO_4, filtrée puis évaporée. Le résidu solide obtenu est recristallisé dans l'éther. On obtient ainsi 1,02 g (rendement de 19 %) d'oxo-4 2H-dihydro-3,4 pyranno [3,2-c] pyridine, se présentant sous forme de petites aiguilles.

F = 89°C

Spectre IR (pastille KBr) : ν C=O = 1700 cm^{-1}
ν cycle pyridinique = 1595, 1560, 1490 cm^{-1}
ν éther aromatique = 1260 cm^{-1}

Le spectre de RMN est décrit par ailleurs dans la partie théorique (cf. p. 51).

D.N.P.H. F = 225°C (décomposition)

Analyse $C_8H_7NO_2$

Calc. % :	C 64,43 ;	H 4,74 ;	N 9,39
Tr. % :	C 64,61 ;	H 4,79 ;	N 9,39.

HYDROXY-4 2H-DIHYDRO-3,4 PYRANNO [3,2-c] PYRIDINE LVIII.

Une solution de 1,39 g (0,933 10^{-2} moles) de cétone précédente dans 70 cc d'éther anhydre sont ajoutés goutte à goutte à 0°C à une suspension de 250 mg d'$AlLiH_4$ dans 10 cc d'éther sec. Une fois l'addition terminée, on porte à reflux le mélange réactionnel pendant 1/2 heure.

On refroidit par un bain d'eau glacée puis hydrolyse par une solution saturée de NH_4Cl (1cc). Après vigoureuse agitation, on filtre sur büchner et lave abondamment le précipité d'$Al(OH)_3$ et LiCl à l'éther. La phase organique est séchée une nuit sur Na_2SO_4, filtrée puis évaporée sous vide.

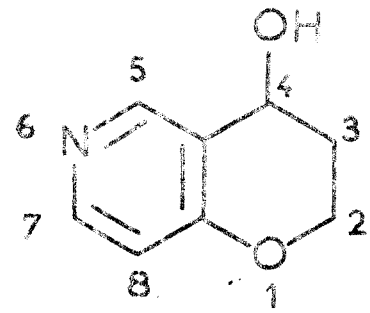
On obtient ainsi 1,15 g d'un solide cristallisé, qui s'avère être l'hydroxy-4 2H-dihydro-3,4 pyranno [3,2-c] pyridine.

Rendement : 82 %.

F = 68°C

Spectre IR : ν O-H = 3160 cm^{-1}
ν cycle pyridinique = 1600 , 1565 et 1490 cm^{-1}.
(pastille KBr)

Spectre RMN ($CDCl_3$)



Déplacement chimique ppm	Nombre de protons	Multiplicité spectrale	Attribution	Couplage Hertz
2,04	2	multiplet	H-3	
4,35	2	multiplet	H-2	
4,81	1	triplet	H-4	$J_{4,3} = 4,5$
5,91	1	singulet	OH	
6,76	1	doublet	H-8	$J_{8,7} = 6$
8,17	1	doublet	H-7	$J_{7,8} = 6$
8,42	1	singulet	H-5	

ACETOXY-4 2H-DIHYDRO-3,4 PYRANNO [3,2-c] PYRIDINE XXV

Dans un ballon de 50 cc on place 1,13 g (0,76 10^{-2} moles) d'hydroxy-4 2H-dihydro-3,4 pyranno [3,2-c] pyridine en solution dans 6 cc de pyridine anhydre. On ajoute alors goutte à goutte 6cc d'anhydride acétique tout en refroidissant et agitant.

On abandonne le mélange réactionnel à température ambiante pendant une nuit.

La solution est évaporée sous vide ; par distillation sous pression réduite on obtient 1,26 g (rendement de 87 %) d'acétoxy-4 2H-dihydro-3,4 pyranno[3,2-c] pyridine.

Eb = 164-166°C / 14 mm Hg.

n_D^{20} = 1,5303.

Spectre IR : ν C=O = 1735 cm^{-1}

ν cycle pyridinique = 1605, 1575, 1490 cm^{-1}.

Par ailleurs le spectre de RMN est décrit dans la partie théorique (cf p. 34 et 54).

2H-PYRANNO [3,2-c] PYRIDINE III

Un tube de verre vertical garni d'anneaux de verre sur une hauteur de 10 cm est chauffé électriquement à 380-390°C et balayé par un courant d'azote.

Une solution de 987 mg d'acétate précédent (0,51. 10^{-2} moles) dans 30 cc de benzène anhydre est alors ajouté lentement, goutte à goutte, par le haut du tube.

Le pyrolysat est recueilli à la sortie du tube dans deux fioles à filtrer remplies de benzène, placées en série. La phase organique (400 cc) est extraite par 3x20 cc d'une solution d'HCl à 10 %. La phase aqueuse est neutralisée puis saturée en Na_2CO_3 en poudre. On extrait par 3x20 cc d'éther ; la phase éthérée est séchée sur $MgSO_4$, filtrée puis évaporée sous vide. On obtient ainsi 274 mg d'une huile faiblement colorée qui s'avère être la 2H-pyranno [3,2-c] pyridine.

Rendement : 40 %.

Spectre IR : ν CH_2 = 2850 cm^{-1}

ν C=C = 1640 cm^{-1}

ν cycle pyridine = 1595, 1565, 1490 cm^{-1}.

ν C-O éther arylique = 1260 cm^{-1}

ν C-O éther = 1205 cm^{-1}.

Le spectre de RMN est décrit dans la partie théorique (cf p. 56).

BENZYL-2 MORPHOLINO-4a HEXAHYDRO-1,2,3,4,4a,9a AZA-2 XANTHYDROL LXI.

A une solution de 33,9 g (0,131 moles) d'énamine de la morpholine et de la benzyl-1 pipéridone-4 dans 40 cc d'hexane anhydre, on ajoute en une seule fois 16,0 g d'aldéhyde salicylique (0,131 moles) en solution dans 40 cc d'hexane.

La réaction est légèrement exothermique ; très rapidement décante une huile jaune qui se transforme en un verre après 24 heures à température ambiante.

Par décantation et séchage sous vide, on obtient 49,7 g (rendement quantitatif) du composé annoncé.

COMPLEXE TRIOXYDE DE CHROME-PYRIDINE.

Ce complexe a été préparé suivant le procédé connu (91). 224 g de ce complexe sont ainsi obtenus au départ de 91,7 g d'anhydride chromique (0,917 mole) et de 670 ml de pyridine.

Rendement : 95 %.

BENZYL-2 TETRAHYDRO-1,2,3,4 AZA-2 XANTHONE LXII

Dans un réacteur de 3 litres muni d'un agitateur mécanique, on introduit une solution de 224 g de CrO_3, $(pyridine)_2$ dans 1600 cc de chlorure de méthylène fraîchement distillé sur P_2O_5. On ajoute alors en une seule fois 49,7 g d'adduit LXI précédemment synthétisé dissous dans 150 cc de CH_2Cl_2. La réaction d'oxydation démarre immédiatement, le mélange réactionnel est agité 1 heure 30 à température ambiante. La phase organique est décantée, les sels minéraux précipités sont lavés au chlorure de méthylène.

La phase organique est évaporée sous vide, le résidu solide obtenu est recristallisé dans l'alcool - éther de pétrole 8 : 2.

On obtient ainsi 9,5 g de cétone attendue.

Rendement : 25 %

F = 110-111°C

Spectre IR (pastille KBr) : ν C=O = 1645 cm^{-1}.

Analyse $C_{19}H_{17}NO_2$

Calc. % : C 78,32 ; H 5,88 ; N 4,81

Tr. % : C 77,80 ; H 5,84 ; N 4,92.

Le spectre de RMN est décrit dans la partie théorique (cf. p. 68).

AZA-2 XANTHONE VII

Dans un ballon de 250 cc muni d'un réfrigérant à eau avec tube de garde à $CaCl_2$, on introduit 8 g ($2,75.10^{-2}$ moles) de cétone LXII précédente, 0,8 g de Pd/C à 10 % et 100 cc de xylène sec.

On porte à reflux pendant 48 heures.

La solution refroidie est filtrée ; le catalyseur est lavé abondamment au chloroforme. Le filtrat est ensuite évaporé sous vide ; le résidu solide obtenu est recristallisé dans l'alcool absolu. On obtient ainsi 4 g d'aza-2 xanthone, qui se présente sous forme de petites aiguilles incolores.

Rendement = 74 %.

F = 186°C

Spectre IR (pastille KBr) : ν C=O = 1650 cm^{-1}

ν cycles aromatiques = 1620, 1600, 1560, 1490 cm^{-1}.

Analyse $C_{12}H_7NO_2$

Calc. % : C 73,09 ; H 3,58 ; N 7,10

Tr. % : C 72,74 ; H 3,70 ; N 6,96

Le spectre de résonance magnétique nucléaire est détaillé en partie théorique (cf. p. 69).

B I B L I O G R A P H I E

-o-o-o-o-o-o-

1 - A. WINDAUS et A. TOMICH, Nachr. Kgl. Ges. Göttingen, 1971, 462.

2 - K. VON AUWERS, Ann., 1920, 422, 148.

3 - W. DILTHEY, J. pr. Chem., 1920 (ii) 101, 177.

4 - P. MAITTE, Thèse, Paris, 1954, n° d'ordre 3541 ; Ann. Chim., 1954, (XII), 9, 460.

5 - H. SLIWA, C.R. Acad. Sci., 1967, 264, 1893 ; Bull. Soc. Chim. Fr., 1970, 631.

6 - G. LHOMMET, H. SLIWA et P. MAITTE, C.R. Acad. Sci., 1971, 272, 2197 ; Bull. Soc. Chim. Fr., 1972, 1435.

7 - S.R. JOHNS, J.A. LAMBERTON, A.A. SIOUMIS et J.A. WUNDERLICH, Chem. Comm., 1968, 290.

8 - S.R. JOHNS, J. A. LAMBERTON, A.A. SIOUMIS et R. I. WILLING, Austral. J. Chem., 1969, 22, 775.

9 - S.R. JOHNS, J.A. LAMBERTON, A.A. SIOUMIS et R.I. WILLING, Austral. J. Chem., 1969, 22, 793.

10 - S.R. JOHNS, J.A. LAMBERTON et A.A. SIOUMIS, Austral. J. Chem., 1969, 22, 801.

11 - S.R. JOHNS, J.A. LAMBERTON, A.A. SIOUMIS, H. SUARES et R. I. WILLING, Chem. Comm., 1970, 804.

12 - S.R. JOHNS, J.A. LAMBERTON, A.A. SIOUMIS, H. SUARES et R.I. WILLING, Austral. J. Chem., 1971, 24, 1679.

13 - N.K. HART, S.R. JOHNS et J.A. LAMBERTON, Chem. Comm., 1971, 460.

14 - N.K. HART, S.R. JOHNS et J.A. LAMBERTON, Austral. J. Chem., 1972, 25, 817.

15 - R.F. C. BROWN, Austral. J. Chem., 1954, 7, 348 ; 1956, 9, 277.

16 - G.H. ALT, Enamines : Synthesis, Structure and Reactions, A.G. COOK, Ed. ; M. DEKKER New York and London, 1969, 4, 125.

17 - M.E. KUEHNE, Enamines : Synthesis, Structure and Reactions, A.G. COOK, Ed. ; M. DEKKER New York and London, 1969, 8, 359.

18 - C.A. GROB et P. BRENNEISEN, Helv. Chim. Acta, 1958, 41, 1184.

19 - S. MOROSAWA, Bull. Chem. Soc. Japan, 1958, 31, 418.

20 - M. RAJNER, E. ADLEROVA et M. PROTIVA, Coll. Czechoslov. Chem. Communs., 1963, 28, 1031.

21 - B. ELPERN, W. WETTERAU, P. CARABATEAS et L. GRUMBACH, J. Amer. Chem. Soc., 1958, 80, 4916.

22 - P. BROOKES et J. WALKER, J. Chem. Soc., 1957, 3173.

23 - G. STORK et S. M. Mc. ELVAIN, J. Amer. Chem. Soc., 1946, 68, 1053.

24 - G. STORK, A. BRIZZOLARA, H. LANDESMAN, J. SZMUSZKOVICZ et R. TERRELL, J. Amer. Chem. Soc., 1963, 85, 207.

25 - J. SZMUSZKOVICZ, Advances in Organic Chemistry, Vol. 4, 1-113, Interscience , 1963.

26 - K. BLAHA et O. CERVINKA, Advances in Heterocyclic Chemistry, Vol. 6, 147-227, Academic Press, 1966.

27 - G. STORK et H. LANDESMAN, J. Amer.Chem. Soc., 1956, 78,5128.

28 - G. STORK, R. TERREL et J. SZMUSZKOVICZ, J. Amer. Chem. Soc., 1954, 76, 2029.

29 - I.J. BOROWITZ, G.J. WILLIAMS, L. GROSS, H. BELLER, D. KURLAND, N. SUCIU, V. BANDURCO et R.D.G. RIGBY, J. Org. Chem., 1972, 37, 581.

30 - M.E. KUEHNE, J. Amer. Chem. Soc., 1959, 81, 5400.

31 - I.J. BOROWITZ, G.J. WILLIAMS, L. GROSS et R. RAPP, J. Org. Chem., 1968, 33, 2013.

32 - S. ETHEREDGE, Ph. D. Thesis, Columbia University, 1965 ; Diss. Abstr., 1966, 26, 4232.

33 - J.M. COULTER, J.W. LEWIS et P.P. LYNCH, Tetrahedron,1968, 24, 4489.

34 - I.J. BOROWITZ, G. GONIS, R. KELSEY, R. RAPP et G.J. WILLIAMS, J. Org. Chem., 1966, 31, 3032.

35 - I. BELSKY, Tetrahedron Letters, 1970, 52, 4597.

36 - A.I. VOGEL, Practical Organic Chemistry, 1956, 3ème édition, 651.

37 - L.M. JACKMAN et S. STERNELL, Applications of Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy in Organic Chemistry, Pergamon Press, 2ème édition, Oxford, 1969, 211 et 307.

38 - P. MAITTE, Ann. Chim., 1954, 9, 431 et communication personnelle.

39 - L.J. BELLAMY, The Infra-Red Spectra of Complex Molecules, Methuen & Co LTD, London ; John Wiley & Sons, INC., New York, 2ème édition, 1958, 114-120.

40 - J.P. KUINEY, W. CRETNEY, T. TABATA et M. FRANK, Can. J. Chem., 1964, 42, 698.

41 - R. CRIEGEE, Oxidation in Organic chemistry, K.B. WIBERG, Ed., Academic Press, New York and London, 1965, 5, 277.

42 - O. DIMROTH et R. SCHWEIZER, Chem. Ber., 1923, 56, 1375.

43 - R. CRIEGEE, Ann., 1930, 481, 263.

44 - M.M. BOKADIA, B.R. BROWN et W. CUMMINGS, J. Chem. Soc., 1960, 3308.

45 - M.J. DEWAR, The Electronic Theory of Organic Chemistry, Oxford Univ. Press, London and New York, 1949, 276.

46 - G.W. CAVILL et D.H. SOLOMON, J. Chem. Soc., 1954, 3943.

47 - D.I. DAVIES, J. Chem. Soc., 1963, 2351.

48 - N.C. DENO, J. Amer. Chem. Soc., 1947, 69, 2233.

49 - W.J. CROXALL et H.J. SCHNEIDER, J. Amer. Chem. Soc., 1949, 71, 1257.

50 - W.J. CROXALL et M.F. FEGLEY, Brevet US, 2, 526, 007, 1950, 17 X; Chem. Abstr., 1951, 45, 1160 b.

51 - W.J. CROXALL et H.J. SCHNEIDER, Brevet US, 2, 535, 012, 1950, 19 XII ; Chem. Abstr. 1951, 45, 3869 b.

52 - G. SHAW et R. N. WARRENER, J. Chem. Soc., 1958, 153.

53 - S. DANISHEFSKY et R. CAVANAUGH, J. Org. Chem., 1968, 33, 2959.

54 - S. HUNIG, E. BENZING et E. LUCKE, Chem. Ber., 1957, 90, 2833.

55 - S. HUNIG et E. LUCKE, Chem. Ber., 1959, 92, 652.

56 - S. HUNIG et W. LENDLE, Chem. Ber., 1960, 93, 913.

57 - S. HUNIG, E. LUCKE et E. BENZING, Chem. Ber., 1958, 91, 129.

58 - S. HUNIG et M. SALZWEDER, Chem. Ber., 1966, 99, 823.

59 - F. MARGUERY, Bull. Soc. Chim. Fr., 1905, 33, 544.

60 - Organic Syntheses, Collective Volume IV, p. 417.

61 - E. WALTON et G. MORGAN , J. Chem. Soc., 1931, 2, 1744.

62 - T.L. GRESHAM, J.E. JANSEN et F.W. SHAVER, J. Amer. Chem.Soc., 1948, 70, 1003.

63 - G. OPITZ, M. KLEEMANN et F. ZIMMERMANN, Angew. Chem., 1962, 74, 32.

64 - G. OPITZ et M. KLEEMANN, Ann. Chem., 1963, 665, 114.

65 - C. WAKSELMAN, Bull. Soc. Chim.Fr., 1967, 3763.

66 - A. KIRRMANN et C. WAKSELMAN, Bull. Soc. Chim. Fr., 1967, 3766.

67 - G. LHOMMET et P. MAITTE, C.R. Acad. Sci., 1974, 1059.
G. LHOMMET, Thèse, Paris, 1975, n° d'ordre A011222.

68 - T. INUKAI et R. YOSHIZAWA, J. Org. Chem., 1967, 32, 404.

69 - E. WINTERFELDT et P. STREHLKE, Chem. Ber., 1965, 98, 2579.

70 - M. ALAM, J.D. BATY, G. JONES et C. MOORE, J. Chem. Soc., 1969, 1520.

71 - J.W. BURNHAM, W.P. DUNCAN, E.J. EISENBRAUN, G.W. KEEN et M.C. HAMMING, J. Org. Chem., 1974, 39, 1416.

72 - W.A. WATERS, Nature, 1946, 158, 380.

73 - K.B. WIBERG, Oxidation in Organic Chemistry, K.B. WIBERG, Ed., Acad. Press, New and London, 1965, 82.

74 - H.O. HOUSE, Modern Synthetic Reactions, 2ème édition, W.A. BENJAMIN, INC., Menlo Park, California, 1972, 285-291.

75 - H. SLIWA, Bull. Soc. Chim. Fr., 1970, 646.

76 - G. LHOMMET, H. SLIWA et P. MAITTE, C.R. Acad. Sci., 1971, 272, 2197 ; Bull. Soc. Chim. Fr., 1972, 1442.

77 - A. ALBERT et J.N. PHILLIPS, J. Chem. Soc., 1956, 1294.

78 - J.A. ELDVIDGE et R.G. FOSTER, J. Chem. Soc., 1964,981.

79 - F.M. DEAN, R.A. EADE, R. MOUBASHER et A. ROBERTSON, J. Chem. Soc., 1957, 3497.

80 - M. NAKANISHI, T. OE et M. TSURUDA, Ger Offen.2, 337, 052 (Cl. C 07d) 14 Feb 1974, Japan Appl. 72 73, 679, 21. (July 1972). Chem. Abstr., 1974, 80, 108503 g.

81 - S. KRUGER et F.G. MANN, J. Chem. Soc., 1955, 2755.

82 - L. BIRKOFER, S. M. KIM et H.D. ENGELS, Chem. Ber., 1962, 95, 1495.

83 - L.A. PAQUETTE et H. STUCKI, J. Org. Chem., 1965, 31, 1232.

84 - L.A. PAQUETTE, Tetrahedron Letters, 1965, 18, 1291.

85 - G.I. POOS, G.E. ARTH, R.E. BEYLER et L.H. SARETT, J. Amer. Chem.Soc., 1953, 75, 422.

86 - T. ONAKA, Tetrahedron Letters, 1971, 46, 4395.

87 - S.M. Mc. ELVAIN et J.R. THAYER, J. Amer. Chem. Soc., 1927, 49, 2862.

88 - G. STORK et S.M. Mc ELVAIN, J. Amer. Chem. Soc., 1947, 69, 971.

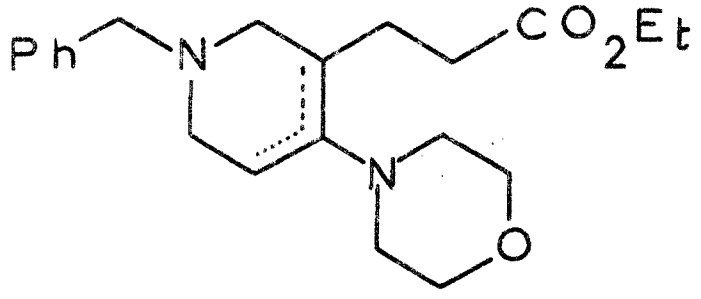
89 - D. POCAR, G. BIANCHETTI et P.D. CROCE, Chem. Ber., 1964, 97, 1225.

90 - L.F. FIESER et M. FIESER, Reagents for Organic Synthesis, J. Wiley and Sons, Inc., 1967, 537.

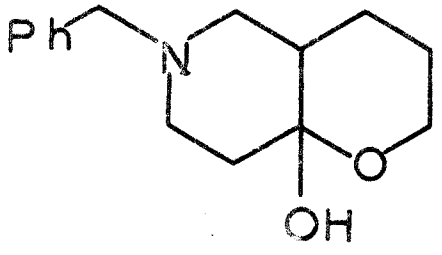
91 - Organic Syntheses, Volume 52, 1972, 5.

-o-o-o-o-o-o-

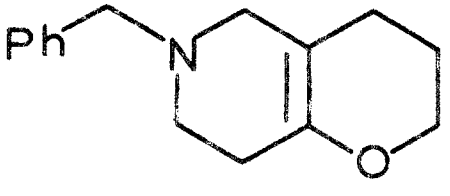
LISTE DES COMPOSES NOUVEAUX



(Benzyl-1' carbéthoxyéthyl-3' tétrahydro-1',2',3',6' pyridyl-4')-4 morpholine.

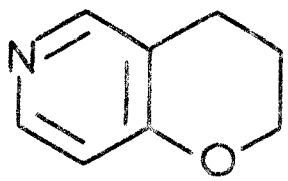


Benzyl-6 hydroxy-8a 2H-octahydro-3,4,4a,5,6,7,8,8a pyranno [3,2-c] pyridine.

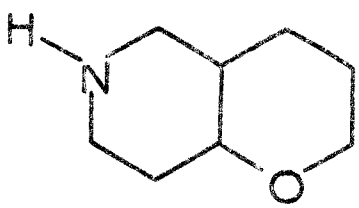


Benzyl-6 2H-héxahydro-3,4,5,6,7,8 pyranno [3,2-c] pyridine.

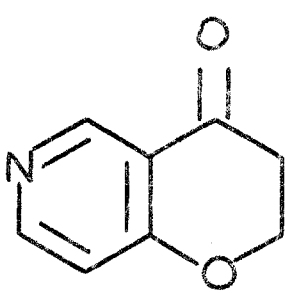
BUS LILLE



2H-dihydro-3,4 pyranno [3,2-c] pyridine.

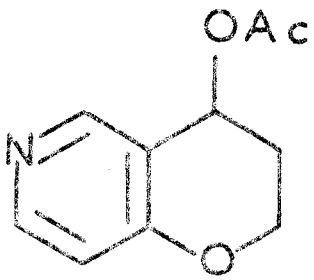


2H-octahydro-3,4,4a,5,6,7,8,8a pyranno [3,2-c] pyridine.

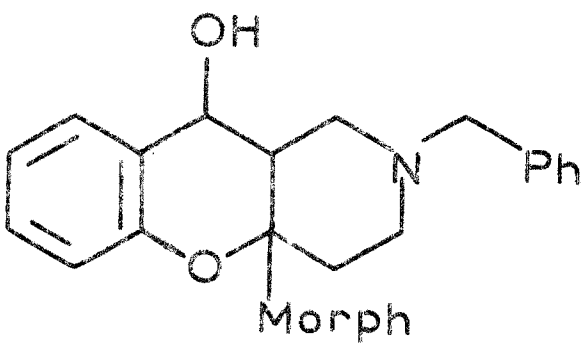


Oxo-4 2H-dihydro-3,4 pyranno [3,2-c] pyridine.

BUS LILLE

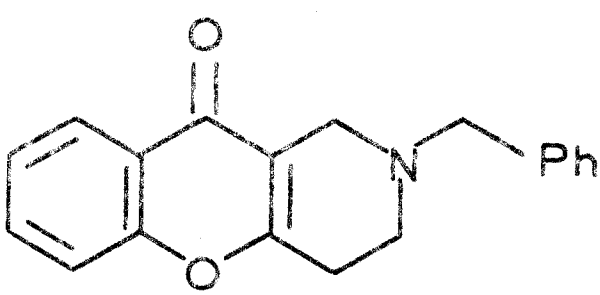


Acétoxy-4 2H-dihydro-3,4 pyranno [3,2-c] pyridine.



BUS LILLE

Benzyl-2 morpholino-4a hexahydro-1,2,3,4,4a,9a aza-2 xanthydrol.



Benzyl-2 tétrahydro-1,2,3,4 aza-2 xanthone.

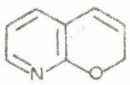
Synthesis of 3,4-Dihydro-2*H*-pyrano[3,2-*c*]pyridine

H. Sliwa and C. Cordonnier

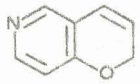
Laboratoire de Chimie Organique II, Universite de Lille I, B.P. 36,
59650-Villeneuve d'Ascq, FRANCE

Received March 28, 1975

Among the fundamental heterocycles resulting from the ring fusion of the pyran and pyridine nucleus, up to now the only ones actually known are 2*H*-pyrano[2,3-*b*]-pyridine (**1**) and 2*H*-pyrano[3,2-*c*]pyridine (**2**).

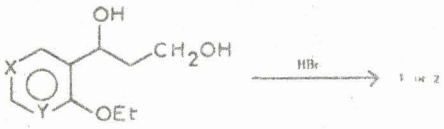


1



2

They have been prepared from suitably *ortho*-disubstituted pyridines, the last step of the synthesis involving the cyclisation of an *ortho*-ethoxypyridylpropanediol such as **3** (1,2).

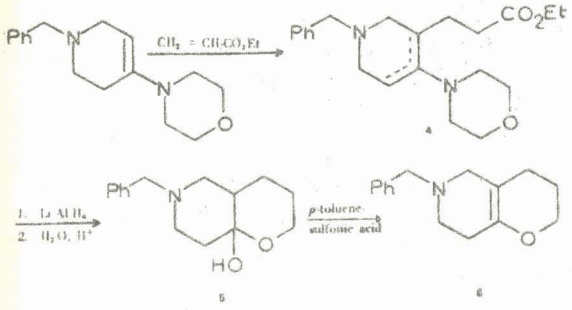


3a X = CH, Y = N
b X = N, Y = CH

Compound **1** has thus been obtained in 60% yield (1), but in the case of the 4-ethoxy derivative **3b**, a higher temperature was necessary for the cyclisation; so that the isomer **2** could not be produced with a yield better than 23% (2), which limits the practical value of this synthesis.

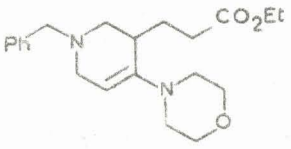
This difference has been explained in terms of a greater resistance to cleavage and a lower nucleophilicity of 4-pyridinol ethers as compared to their 2-isomers (2).

We wish to report here our preliminary results in search of a novel route to pyrano[3,2-*c*]pyridines.



The first steps of the proposed synthesis are an extension to nitrogen compounds of the first steps of Borowitz's synthesis of large ring keto lactones (3,4).

Condensation of the morpholine enamine of 1-benzyl-4-piperidone (5,6) with ethyl acrylate furnished the enamine ester **4**. Concerning the structure of this product, two possible isomeric structures would be expected: based on enamine stabilities structure **4a** would seem to be the favored isomer. This view was confirmed by pmr which indicated a 65% content of isomer **4a** as shown by integration of an ethylenic proton at 4.65 ppm, present in **4a** but absent in its isomer which possesses a fully substituted double bond.

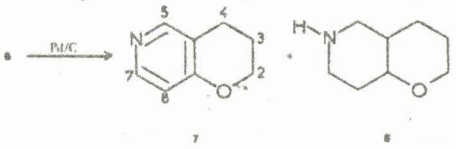


4a

Lithium aluminum hydride reduction of the ester function followed by acid hydrolysis proceeded in 65% yield affording the bicyclic hemiketal **5** as a solid (m.p. 135°), the ir spectrum of which exhibited no carbonyl absorption in the solid state.

Dehydration of the hemiketal **5** was performed in 89% yield by refluxing **5** in toluene with *p*-toluenesulfonic acid and separating the water formed.

The last step involves dehydrogenation and debenzylation of the bicyclic enol ether **6**. It was realized by refluxing for 48 hours this last product in xylene, in the presence of 10% palladium/carbon. An example of an analogous reaction has been reported by Belsky in the case of *N*-benzyl-6-aza-2-methylchromone (5).



The dihydropyranopyridine **7** was thus obtained in a 49% isolated yield; in addition of **7**, the debenzylation step furnished the perhydro derivative **8** that could be

easily removed by using benzenesulfonyl chloride.

Attempts to reduce the amount of the perhydro derivative **8** in order to improve the yield of the aromatization step, and functionalization of the resulting dihydropyranopyridine in the 4-position, are presently under investigation.

EXPERIMENTAL

Melting points were determined in capillary tubes on a Büchi apparatus and are uncorrected. Infrared spectra were obtained on a Perkin-Elmer Model 337 spectrophotometer. Pmr spectra were recorded on a Varian A-60 spectrometer. Chemical shifts are reported in parts per million (δ) downfield from TMS and were assigned on integral information and coupling patterns. The following abbreviations have been used: s = singlet; d = doublet; t = triplet; q = quartet; m = multiplet.

Morpholine Enamine of 1-Benzyl-4-piperidone or 4-(1-Benzyl-1,2,3,6-tetrahydro-4-pyridyl)morpholine.

A solution of 1-benzyl-4-piperidone (94.5 g., 0.5 mole) and morpholine (87 g., 1 mole) in dry toluene (300 ml.) was refluxed in a flask equipped with a water separator until no further separation of water was observed. This took from 8 to 10 hours. After removal of the toluene and excess morpholine under reduced pressure on a water bath, the residue was distilled, giving the expected enamine, b.p. 154-157°/0.2 torr (102 g., 85%), reported b.p. 146-150°/0.1 torr (5), b.p. 175°/0.5 torr (6); n_D^{20} = 1.5649; ir: 1660 cm^{-1} (enamine); pmr (deuteriochloroform): 2-2.90 (complex multiplets, 8H), 2.90-3.15 (complex multiplet, 2H, N-CH_2-CH=), 3.50-3.90 (6H, 2 benzylic H and 4H of CH_2-O-CH_2), 4.56 (t, 1H, ethylenic H), 7.35 (m, 5H, aromatic H).

Morpholine Enamine of 1-Benzyl-3-carbethoxyethyl-4-piperidone (**4**) or 4-(1-Benzyl-3-carbethoxyethyl-1,2,3,6-tetrahydro-4-pyridyl)-morpholine.

A mixture of the morpholine enamine of 1-benzyl-4-piperidone (118 g., 0.457 mole) and ethyl acrylate (50.3 g., 0.503 mole) in absolute ethanol (250 ml.), protected from moisture by a drying tube, was refluxed for 20 hours. After removal of solvent; the residue was distilled to give the morpholine enamine of 1-benzyl-3-carbethoxyethyl-4-piperidone **4** as a viscous oil, 140 g. (0.391 mole, 85%), b.p. 189-196°/0.2 torr; n_D^{20} = 1.5356. The ir spectrum of **4** exhibited peaks at 1730 cm^{-1} (ester) and 1640 cm^{-1} (enamine); pmr (deuteriochloroform): 1.26 (t, 3H, CH_3 of ethyl), 1.7-3.2 (complex multiplets, 13.35H), 3.50-3.90 (complex multiplet including singlet of 2 benzylic H centered at 3.58, 6H), 4.11 (q, 2H, CH_2 of ethyl), 4.65 (t, 0.65H, ethylenic proton), 7.38 (s, 5H, aromatic H).

6-Benzyl-8a-hydroxy-3,4,4a,5,6,7,8,8a-octahydro-2*H*-pyrano-[3,2-*c*]pyridine (**5**).

A solution of the enamine ester **4** (86 g., 0.24 mole) in dry ether (250 ml.) was added dropwise at ice-bath temperature to a well stirred suspension of lithium aluminium hydride (9.1 g., 0.24 mole) in dry ether (250 ml.). The stirring was carried on and the mixture heated to boiling for 4 hours. To the cooled solution was slowly added ethanol (31 ml.) and then dilute sulfuric acid (20%, 375 ml.). The aqueous layer was heated to 60° for 4 hours then set aside overnight at room temperature. The cooled solution was basified with saturated sodium carbonate solution, filtered and extracted with chloroform. The dried solution was evaporated to leave the crude ketoalcohol which existed only as the hydroxy ether tautomer **5**. Recrystallization from benzene gave pure **5**, m.p. 135° (43.3 g., 0.175 mole, 73%). The ir spectrum of **5** (potassium bromide) showed a broad hydroxyl band centered at 3380 cm^{-1} and no carbonyl band. The pmr spectrum (deuteriochloroform) exhibited a singlet at 7.34 (aromatic H) a singlet at 3.54 (benzylic H), and a hydroxyl band at 2.7-3.5 which was affected by dilution.

Anal. Calcd. for $C_{15}H_{21}NO_2$: C, 72.84; H, 8.56; N, 5.67. Found: C, 72.95; H, 8.74; N, 5.70.

6-Benzyl-3,4,5,6,7,8-hexahydro-2*H*-pyrano[3,2-*c*]pyridine (**6**).

Compound **5** (45 g., 0.182 mole) was dissolved in dry toluene (400 ml.), a few crystals of *p*-toluenesulfonic acid (about 1 g.) were added and the solution was refluxed for 15 hours; the water produced was collected in a water separator. The cooled solution was treated with solid potassium carbonate, filtered, evaporated under reduced pressure then distilled to give 37 g. (89%) of **6** as a colorless oil: b.p. 123-125°/0.1 torr; n_D^{20} = 1.5575; ir: 1700 cm^{-1}, 1245 cm^{-1} (vinylic ether); pmr (deuteriochloroform): 2.84 (s, 2H, 4-CH_2), 3.93 (t, 2H, 2-CH_2), 3.57 (s, 2H, benzylic H), 7.36 (s, 5H, aromatic H) and complex multiplets centered at 1.65-2.75.

Anal. Calcd. for $C_{15}N_{19}NO$: C, 78.56; H, 8.35; N, 6.11. Found: C, 78.27; H, 8.14; N, 6.16.

3,4-Dihydro-2*H*-pyrano[3,2-*c*]pyridine (**7**).

A solution of **6** (22.3 g., 0.098 mole) in dry xylene (200 ml.) was refluxed for 48 hours in the presence of 10% palladium/-carbon (2.5 g.). The cooled solution was filtered and evaporated under reduced pressure to give 12.2 g. of residue. A mixture of the residue (12.2 g.), benzenesulphonyl chloride (24 g., 18 ml.) and a 5% solution of sodium hydroxyde (400 ml.) was shaken vigorously until the odour of the acid chloride had disappeared. The mixture was allowed to cool and the insoluble oil was extracted with ether (150 ml. then 3 x 75 ml.). The ether layer was extracted with dilute hydrochloric acid (5%, 5 x 75 ml.) to remove all the tertiary amine present. The aqueous layer was made alkaline by addition of dilute sodium hydroxyde solution (10%, 200 ml.) then extracted with ether (5 x 100 ml.). The dried solution was filtered, evaporated and distilled to give 6.5 g. of 3,4-dihydro-2*H*-pyrano[3,2-*c*]pyridine (**7**) (49%), b.p. 73-74°/0.8 torr; n_D^{20} = 1.5502; ir: 3025 cm^{-1} (pyridine C-H), 1590, 1575, 1490 cm^{-1} (pyridine ring), 1280, 1260 cm^{-1} (aromatic ether); pmr (deuteriochloroform) δ: 2.00 (m, 2H, 3-CH_2), 2.73 (t, 2H, J_{3-4} = 6.25 Hz, 4-CH_2), 4.20 (t, 2H, J_{2-3} = 5.25 Hz, 2-CH_2), 6.73 (d, 1H, J_{7-8} = 5 Hz, 8-H), 8.24 (s + d, 2H, J_{7-8} = 5 Hz, 5-H and 7-H).

Anal. Calcd. for C_8H_9NO: C, 71.09; H, 6.71; N, 10.37. Found: C, 70.87; H, 7.06; N, 10.37.

REFERENCES

(1) H. Sliwa, *C. R. Acad. Sci., Ser. C*, 264, 1893 (1967); *Bull. Soc. Chim. France*, 631 (1970).

(2) G. Lhommet, H. Sliwa and P. Maitte, *C. R. Acad. Sci., Ser. C*, 272, 2197, (1971); *Bull. Soc. Chim. France*, 1435 (1972).

(3) I. J. Borowitz, G. J. Williams, L. Gross, H. Beller, D. Kurland, N. Suciu, V. Bandurco and R. D. G. Rigby, *J. Org. Chem.*, 37, 581 (1972).

(4) I. J. Borowitz, G. J. Williams, L. Gross and R. Rapp, *ibid.*, 33, 2013 (1968).

(5) I. Belsky, *Tetrahedron Letters*, 4597 (1970).

(6) D. Pocar, G. Bianchetti and P. D. Croce, *Chem. Ber.*, 97, 1225 (1964).

Reprinted from the JOURNAL OF HETEROCYCLIC CHEMISTRY, 12, 809 (1975).

BIBLIOTHÈQUE UNIVERSITAIRE DES SCIENCES LILLE