

Ce travail a été effectué au laboratoire de Chimie Organique II de l'Université des Sciences et Techniques de Lille.

Je tiens à exprimer à Monsieur le Professeur SLIWA toute ma reconnaissance pour l'aide qu'il m'a apportée durant ce travail et qui m'a permis de le mener à bien.

Je remercie vivement Monsieur le Professeur GLACET de m'avoir fait l'honneur de présider mon jury.

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

Je suis reconnaissant à Monsieur le Professeur MAITTE qui a bien voulu faire partie de mon jury.

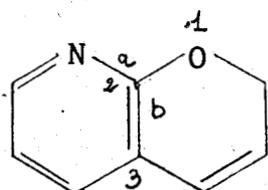
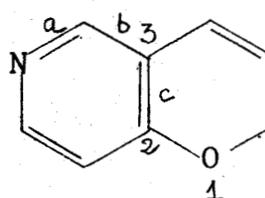


SOMMAIRE

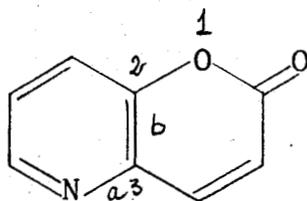
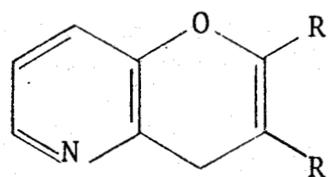
INTRODUCTION.....	p 1
PREMIÈRE PARTIE	
PREMIER CHAPITRE	p 3
Obtention d'hydroxy-2 aza-5 chromanne par hydrolyse d'amino-2 aza-5 chromannes intermédiaires.	
DEUXIEME CHAPITRE	p 22
Condensation de la diméthylaminométhyl-2 hydroxy-3 pyridine avec les éthers vinyliques.	
DEUXIÈME PARTIE	p 41
Action de l'anhydride acétique sur le chlorhydrate de l'hydroxy-2 aza-5 chromanne.	
CONCLUSION	p 49
PARTIE EXPÉRIMENTALE	p 50
BIBLIOGRAPHIE	p

INTRODUCTION

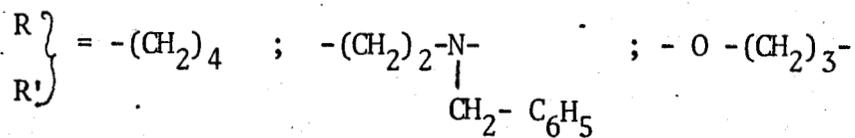
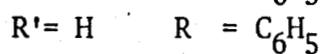
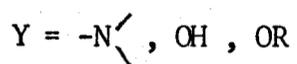
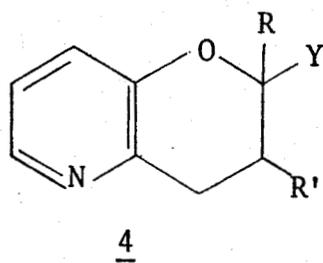
Parmi les hétérocycles fondamentaux résultant de l'accolement d'un cycle pyranique au cycle de la pyridine ne sont actuellement connus que la 2H-pyranno [2,3-b]pyridine 1 et de la 2H-pyranno [3,2-c]pyridine 2 (1, 2).

12

Les structures 2H- ou 4H- pyranno [3,2-b]pyridines ne sont guère représentées que par quelques dérivés du type 3 (3).

35

Le but du présent travail a été de préparer des aza-5 chromannes substitués du type 4 qui par réaction d'élimination de HY seraient susceptibles d'engendrer la structure 4H-pyranno [3,2-b]pyridine 5.



Dans une première partie, nous décrirons la synthèse de ces composés et discuterons de leur structure.

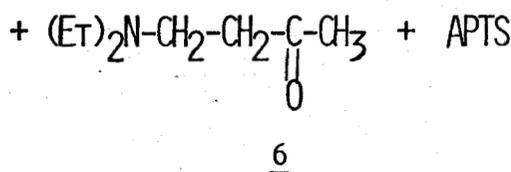
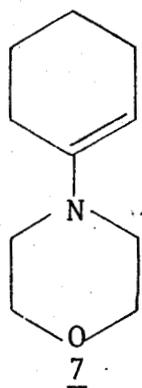
Une seconde partie sera consacrée aux essais d'élimination de HY sur ce substrat.

PREMIERE PARTIE

I - OBTENTION D'HYDROXY-2 AZA-5 CHROMANNES PAR HYDROLYSE D'AMINO-2 AZA-5 CHROMANNES INTERMÉDIAIRES.

1) RAPPEL SUR L'ALCOYLATION DES ENAMINES PAR LES BASES DE MANNICH.

- a) L'alcoylation des énamines avec les bases de Mannich a été très utilisée pour l'introduction de substituants en α du carbonyle. V.I. GUNAR (4) a condensé les bases dérivées de cétones 6 avec le morpholino-1 cyclohexène selon le schéma suivant :



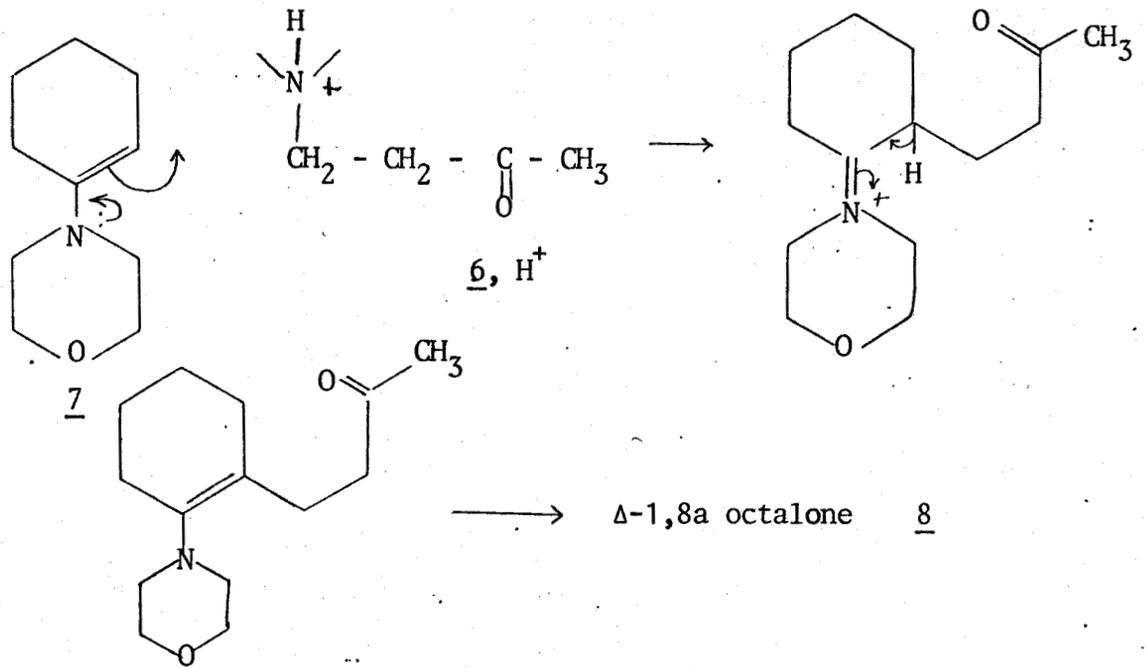
1) $155^\circ\text{C} - 165^\circ\text{C}$

2) HCl

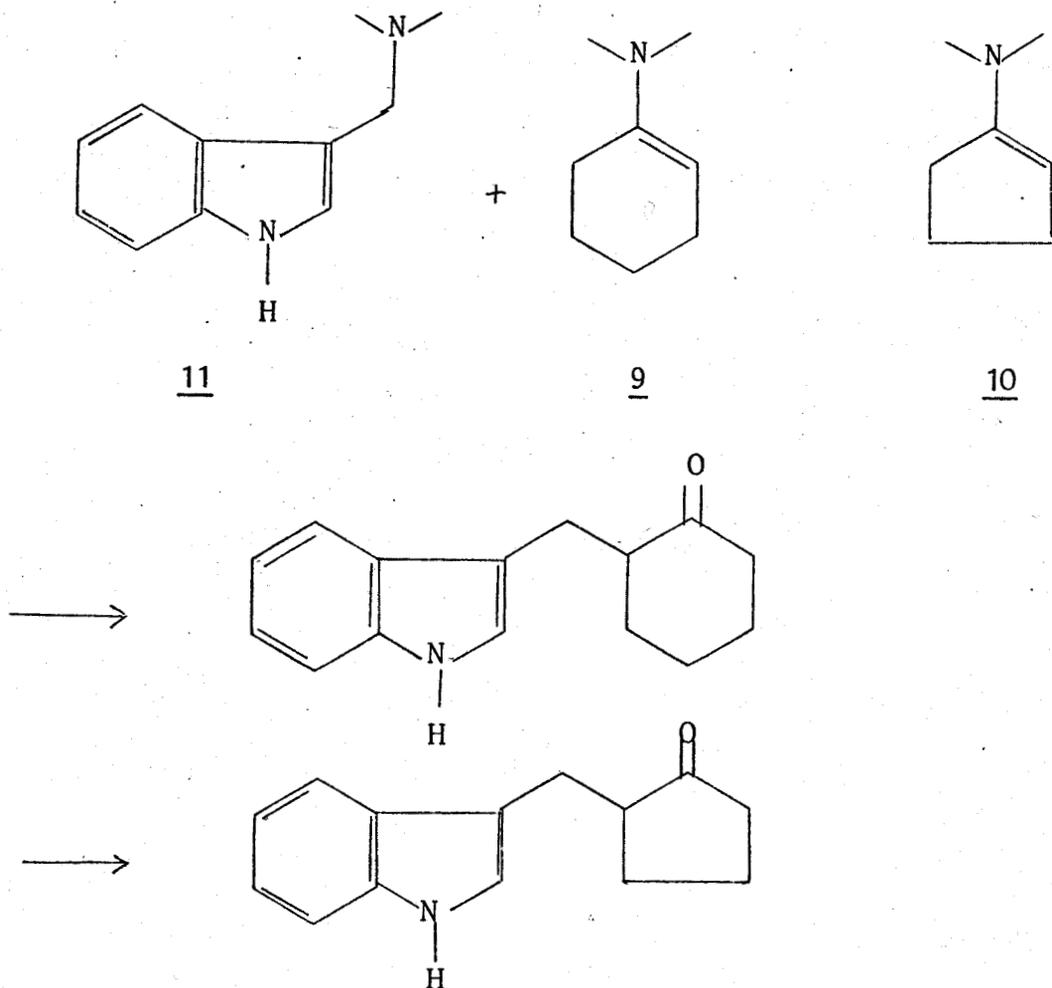
Δ -1,8a octalone (40 %)

Le morpholino-1 cyclohexène se condense en présence d'acide paratoluène sulfonique (APTS) sur la diéthylamino-4 butanone-2 6 à 165°C , avec distillation de diéthylamine. Il y a déplacement nucléophile de la diéthylamine du sel de l'amine suivi par la perte d'un proton,

pour former le morpholino-1 (oxo-3 butyl)-2 cyclohexène qui est hydrolysé en (oxo-3 butyl)-2 cyclohexanone. La crotonisation intramoléculaire conduit à la $\Delta_{1,8a}$ -octalone 8.



b) On peut citer également les alcoylations des énamines de la cyclohexanone 9 et de la cyclopentanone 10 avec la gramine 11 (5).

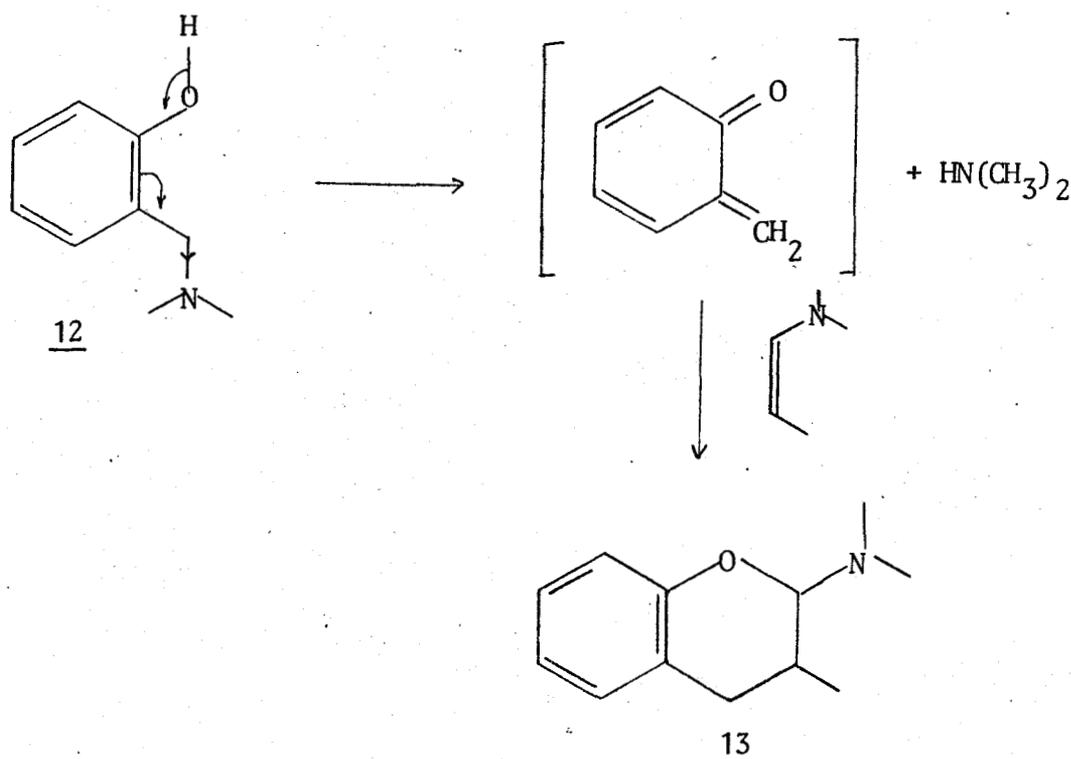


c) Toujours dans le cas de la gramine, M. Von STRANDTMANN (6) a montré que l'énamine d'une cétone est aisément alcoylée par la base de Mannich quand des quantités équivalentes des deux réactifs sont chauffées au reflux du dioxanne ou du xylène pendant un temps approximatif de 24 h. Il a montré également qu'il était peu avantageux de remplacer l'amine tertiaire par un sel quaternaire. En effet, quand le sel de gramine est chauffé avec la pyrrolidino-1 cyclohexène, le temps requis par la réaction est le même que dans le cas d'une base libre. Les rendements de ces deux réactions sont identiques.

2) APPLICATION A LA SYNTHÈSE DE SYSTÈMES DIHYDROPYRANNIQUES FUSIONNÉS A UN CARBOCYCLE OU A UN HÉTÉROCYCLE.

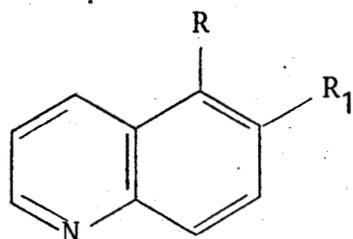
Les recherches sur l'alcoylation des énamines par les bases de Mannich phénoliques, développées par M. Von STRANDTMANN (7) ont montré que celle-ci était accompagnée d'une cyclisation spontanée.

Quand les bases de Mannich du phénol (orthophénolique) 12 réagissent avec des énamines, des O-N acétals 13 se forment. Ils possèdent alors le cycle pyrannique. La réaction peut s'écrire simplement par la perte d'une molécule d'amine de la base de Mannich puis par la cycloaddition de l'orthométhylène-quinone résultante avec l'énamine selon le schéma suivant :

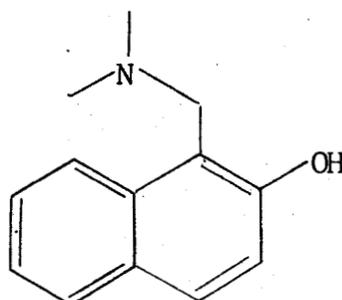


Dans le cas des composés obtenus par M. Von STRANDTMANN, leur nature cyclique est confirmée par l'absence en infra-rouge des absorptions caractéristiques $-OH$, $-C=O$, $-C=C-N$.

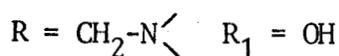
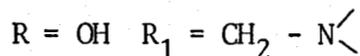
Le travail de M. Von STRANDTMANN a porté essentiellement sur des bases de Mannich aromatiques et hétéroatomiques dérivées de la pyridine, quinoléine (14), coumarine, indole et carbazole. Les meilleurs résultats de condensation ont été obtenus dans le cas de condensation de bases de Mannich des β -naphthols (15).



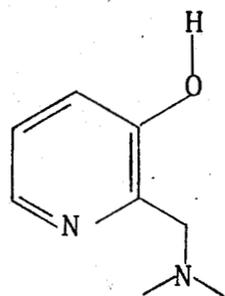
14



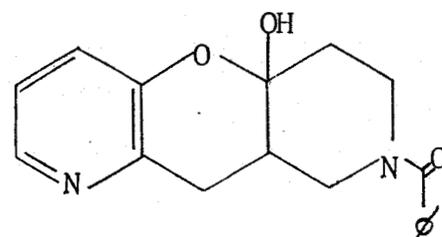
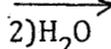
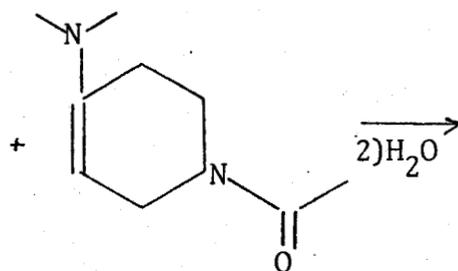
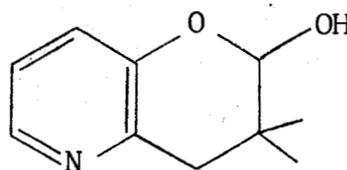
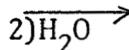
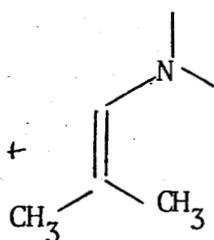
15



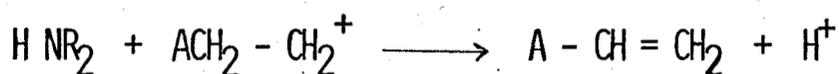
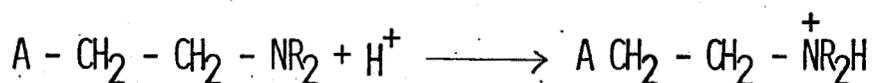
Il n'a effectué que deux essais au départ de l'hydroxy-3 diméthylamino-méthyl-2 pyridine 16.



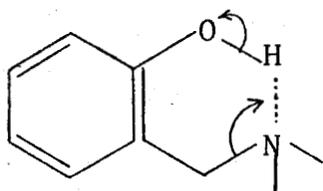
16



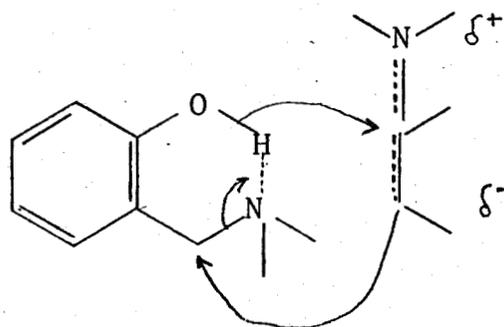
Le mécanisme de condensation des bases de Mannich du phénol avec les énamines a été décrit en accord avec l'interprétation généralement admise des alcoylations avec les bases de Mannich. Mais il est possible que la réaction procède par un mécanisme un peu différent (8). Le départ d'un groupe amino peut faire intervenir deux molécules de bases de Mannich, l'une pour le rôle de l'acide, l'autre de base selon le schéma suivant :



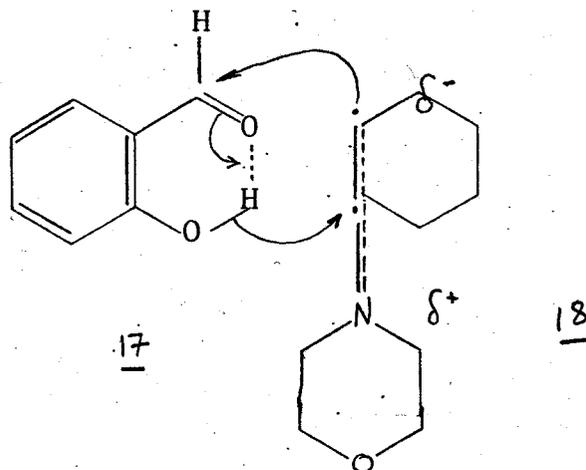
Il est toutefois possible qu'en fait comme le signale M. Von STRANDTMANN, nous soyons en présence d'un mécanisme concerté dans le cas de bases de Mannich phénoliques. Nous aurions alors :



opposé à une énamine, la réaction évoluerait selon :



Ce mécanisme se rencontre également dans le cas de condensations d'orthohydroxyaldéhydes aromatiques avec des énamines. L. PAQUETTE (9) a montré que l'aldéhyde salicylique 17 et le morpholino-1 cyclohexène 18 se condensent selon le schéma suivant :

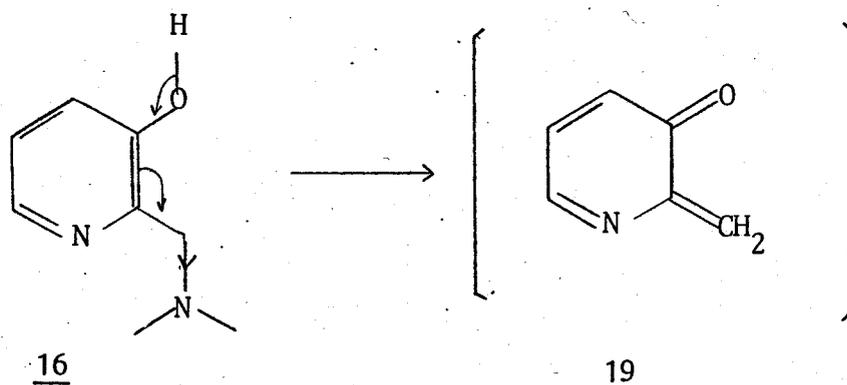
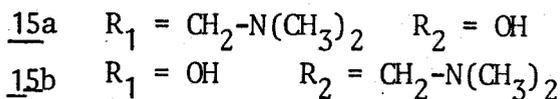
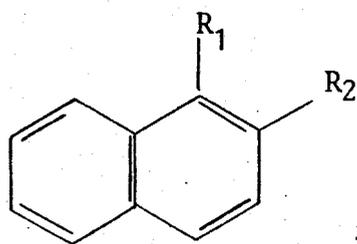


La partie diméthylamine de la base de Mannich est ici remplacée par la liaison $\text{C} = \text{O}$.

Les conditions relativement douces (chauffage à reflux du dioxanne) utilisées par M. Von STRANDTMANN seraient en faveur d'un mécanisme concerté, car l'obtention d'ortho-méthylène quinone à partir de bases de Mannich phénoliques exige à priori des conditions plus sévères. C'est ainsi que BRUGIDOU et CHRISTOL (10) ont condensé diverses bases de Mannich avec des oléfines activées par chauffage à des températures de l'ordre de 180° . Ils ont observé que les bases de Mannich du naphтол-2 15a sont moins thermo-résistantes que celles du phénol ou du naphтол-1 15b et conduisent ainsi à de meilleurs rendements. Ces résultats sont en accord avec ceux de M. Von STRANDTMANN (7) qui obtient de faibles rendements avec les bases de Mannich du phénol et du naphтол-1.

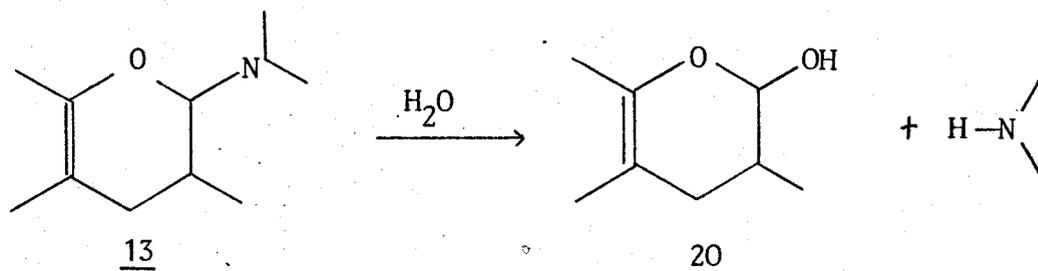
Dans le cas de la diméthylaminométhyl-2 hydroxy-3 pyridine, les rendements observés dans les deux condensations effectuées par M. Von STRANDTMANN (66 et 45 %) sembleraient montrer que cette base de Mannich possède une stabilité intermédiaire.

On peut donc a priori songer à l'utiliser comme source d'ortho-méthylène quinone en série pyridine 19.



3) PASSAGE AUX PYRANNES PAR HYDROLYSE DES COMPOSES PRECEDENTS SUIVIE DE DESHYDRATATION.

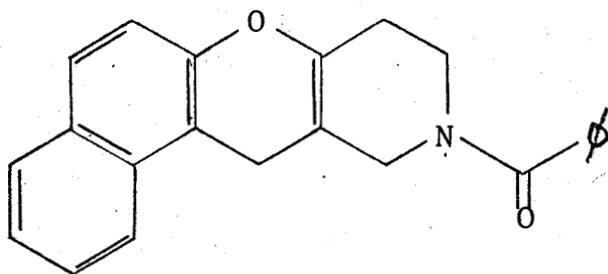
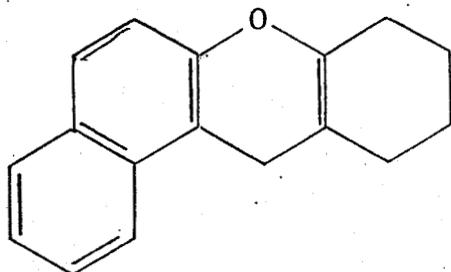
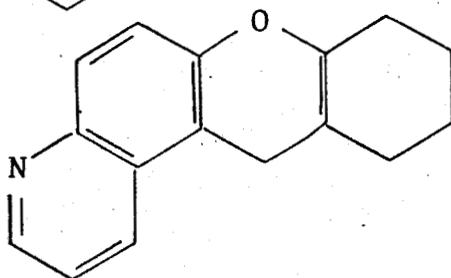
Les produits de type 13: amino-2 dihydropyranne sont rapidement hydrolysés en hydroxy-2 dihydropyrannes 20



Les amino-2 dihydropyrannes ne sont pas isolés du milieu réactionnel, l'hydrolyse étant effectuée au sein de celui-ci par addition d'eau. On obtient ainsi des hémiacétals.

M. Von STRANDTMANN indique que ces hémiacétals se deshydratent facilement pour conduire à des pyranes. En fait cette deshydratation n'a été effectuée

que dans trois cas ; ont été ainsi obtenus les composés suivants, 21 a, b, c

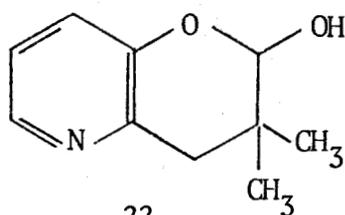
21a21b21c

On observera que ces composés résultent de la condensation des bases de Mannich du naphthol-2 ou 1'hydroxy-6 quinoléine avec des énamines dérivées de cétones cycliques.

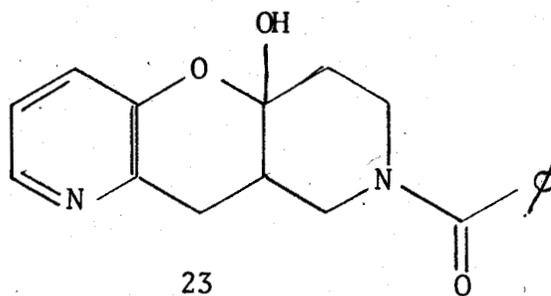
4) APPLICATION A LA SYNTHÈSE D'HYDROXY-2 AZA-5 CHROMANNES.

1) L'application des condensations précédentes à la diméthylaminométhyl-2 hydroxy-3 pyridine 16 a été faite par M. Von STRANDTMANN dans les deux cas suivants :

a - Avec la pyrrolidino-énamine de l'isobutyraldéhyde, la réaction conduit après hydrolyse au diméthyl-3 hydroxy-2 aza-5 chromanne 22

22

- b) Avec la pyrrolidino-énamine de la benzoyl-1 pipéridone-4, on obtient 23.

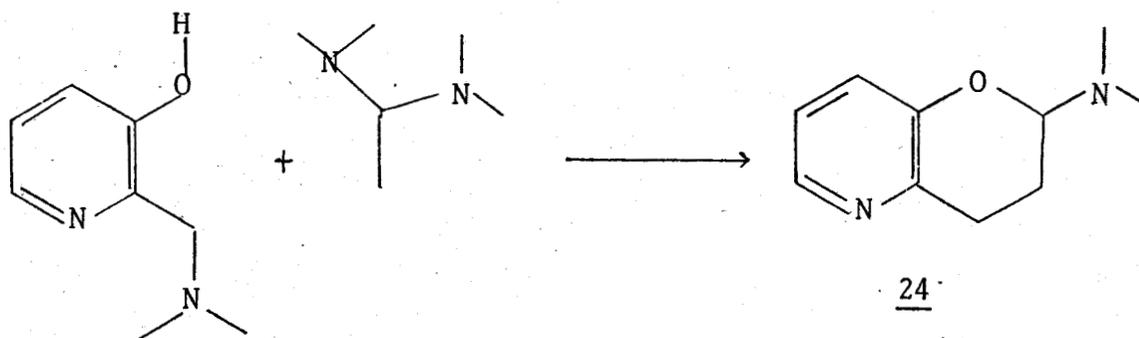


Dans ces cas, M. Von STRANDTMANN n'isole pas les intermédiaires amino-2 dihydropyranes correspondants. De plus, comme nous l'avons vu précédemment, aucune deshydratation n'a été tentée dans ces cas.

Les conditions utilisées par l'auteur pour obtenir ces composés sont les suivantes : chauffage durant 2 à 8 heures d'un mélange équimoléculaire d'énamine et de base de Mannich phénolique à reflux du dioxanne, sous courant d'azote.

En fait dans diverses publications du même auteur, en général des brevets, ces temps sont prolongés à 48 heures et même 4 jours (7b) ; mais la condensation est toujours conduite à reflux du dioxanne.

Les conditions décrites par l'auteur permettaient d'envisager la synthèse de l'hétérocycle fondamental 24 par la réaction de condensation entre la base de Mannich et l'aminol selon le schéma :

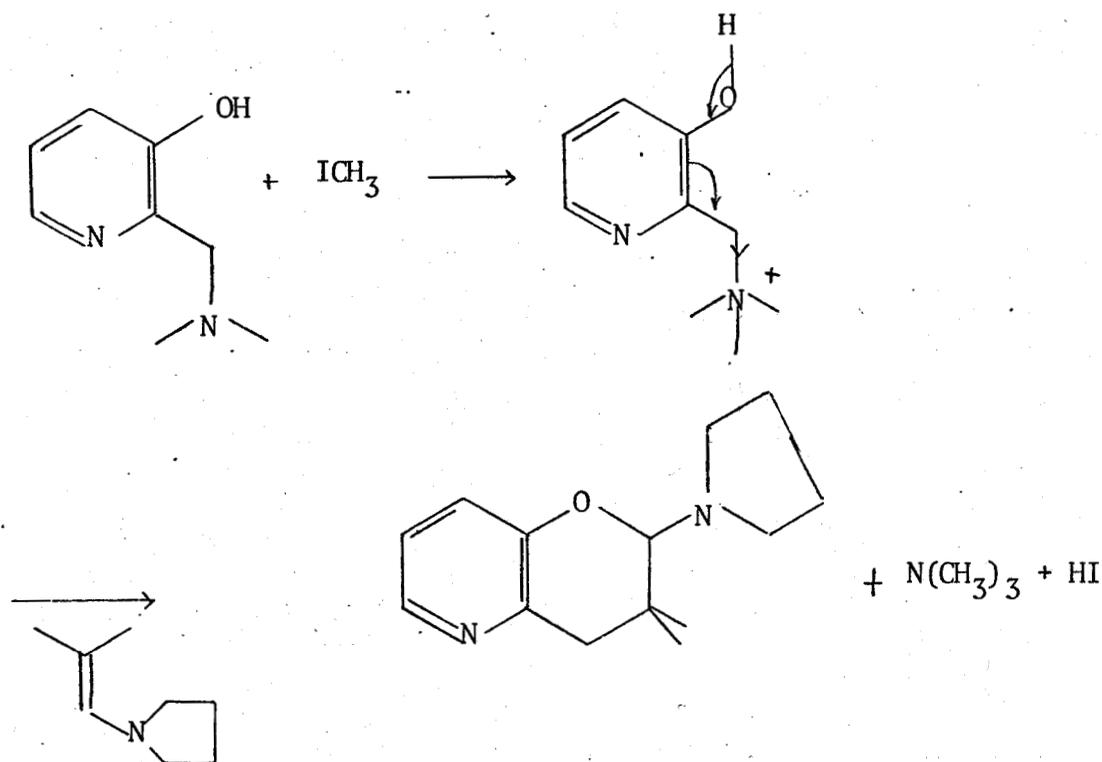


En effet, il est connu que de tels aminols se décomposent très facilement à une température supérieure à 80°C en diméthylamine et diméthyl vinylamine (11).

On pouvait espérer que travaillant en excès d'aminol et addition progressive de celui-ci, la réaction de condensation avec la base de Mannich se ferait à une vitesse suffisante et serait alors en compétition avec la facile polymérisation de la diméthyl vinylamine.

Toutefois comme nous le montrerons, ces conditions ne sont pas opérantes.

Nous avons repris les conditions opératoires décrites pour condenser la diméthylaminométhyl-2 hydroxy-3 pyridine et la pyrrolidino-énamine de l'isobutyraldéhyde. Même au bout d'un temps de reflux de 24 heures, sous courant d'azote, nous n'avons constaté qu'un dégagement de diméthylamine de l'ordre de 10 à 15 %. Le remplacement du groupe pyrrolidine par celui de la morpholine est inopérant. De plus des essais de catalyse acide (acide paratoluène sulfonique), basique (tertiobutylate de potassium = TerBuOK) ont échoué. De même, nous avons pensé que la quaternarisation de l'azote de la base de Mannich par l'iodure de méthyle permettait une libération plus facile de la triméthylamine (dans ce cas) suivant :



Même dans ce cas, nous n'avons pu obtenir de produits de condensations avec un rendement décelable (alors que M. Von STRANDTMANN indique un rendement de 66 %).

Seule l'élévation de température (170 à 175°C), permet d'obtenir après hydrolyse la diméthyl-3 hydroxy-2 aza-5 chromanne 22. On opère sous courant d'azote, au reflux de l'éther dibutylique.

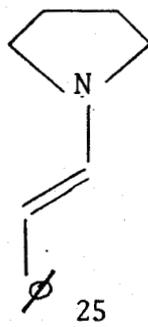
Ceci nous a conduit :

- D'une part à utiliser des énamines peu polymérisables dans les conditions de la réaction. Ceci exclut les vinylamines et conduit donc à des aza-5 chromannes 2,3-disubstitués ou 3-substitués.
- D'autre part à chercher d'autres méthodes d'accès aux hydroxy-2 aza-5 chromannes notamment par condensation de la base de Mannich de l'hydroxy-3 pyridine avec des éthers vinyliques.

2) Synthèses réalisées.

a) β -pyrrolidino styrène. 25

Enamine de la pyrrolidine et de l'aldéhyde phénylacétique.

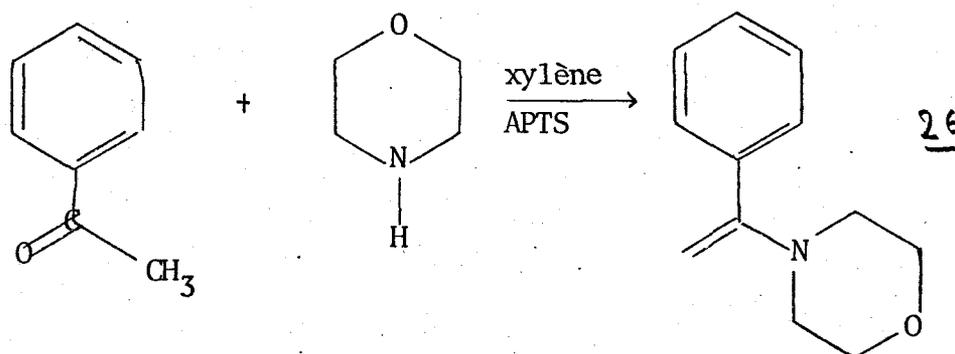


Cette énamine a été synthétisée suivant la méthode de R. DULOU (12) condensation à froid en présence de carbonate de potassium (K_2CO_3) d'un mélange de l'aldéhyde phénylacétique et de la pyrrolidine (en excès).

Nous lui attribuons la structure trans d'après la valeur du couplage observé en RMN entre les protons éthyléniques ($J = 14,5$ Hz).

b) *α -morpholino styrene 26*

Morpholino-énamine de l'acétophénone.



De nombreuses méthodes sont décrites par ce composé L. PAQUETTE (9) retient la condensation de l'acétophénone et de la morpholine dans le xylène à reflux avec élimination de l'eau formée dans un séparateur de type Dean et Stark. Un temps de reflux de 6 jours; sous courant d'azote lui permet d'obtenir un rendement de 87 %. Par cette méthode, nous n'avons pu obtenir l'énamine avec un rendement satisfaisant. Nous lui avons préféré la méthode de HUNIG (13)

Dans notre cas, l'acide paratoluène sulfonique nous a donné de bons résultats (85 %).

HUNIG utilise un catalyseur acide " Saüre Montrillonite Katalysör Sudchemie München ".

Au bout de 48 heures de reflux, il obtient jusqu'à 67,5 % de rendement.

Nous avons utilisé l'acide paratoluène sulfonique ; les rendements sont variables : de 67 à 85 %. Ils dépendent en fait de la violence du reflux du milieu réactionnel.

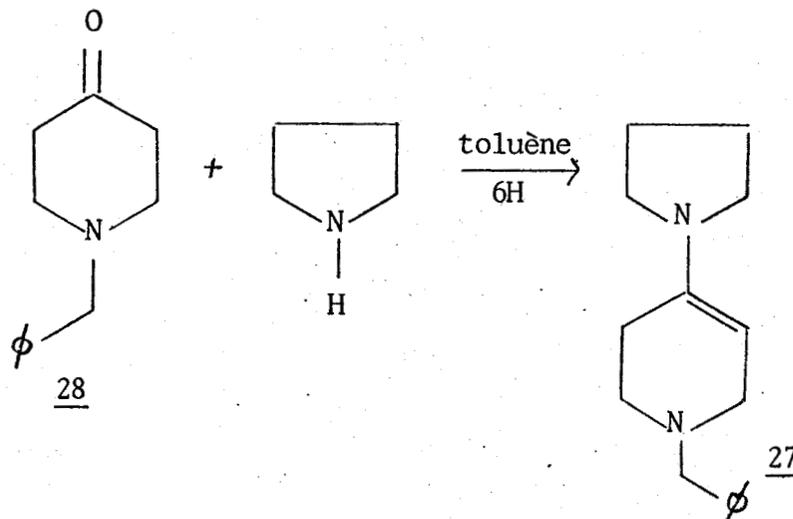
On a signalé des synthèses de pyrrolidino-énamine de l'acétophénone utilisant des tamis moléculaires (14).

c) *Benzyl-1 pyrrolidinyl-4 tétrahydro-1,2,5,6 pyridine 27*

Pyrrolidino-énamine de la benzyl-1 pipéridone-4

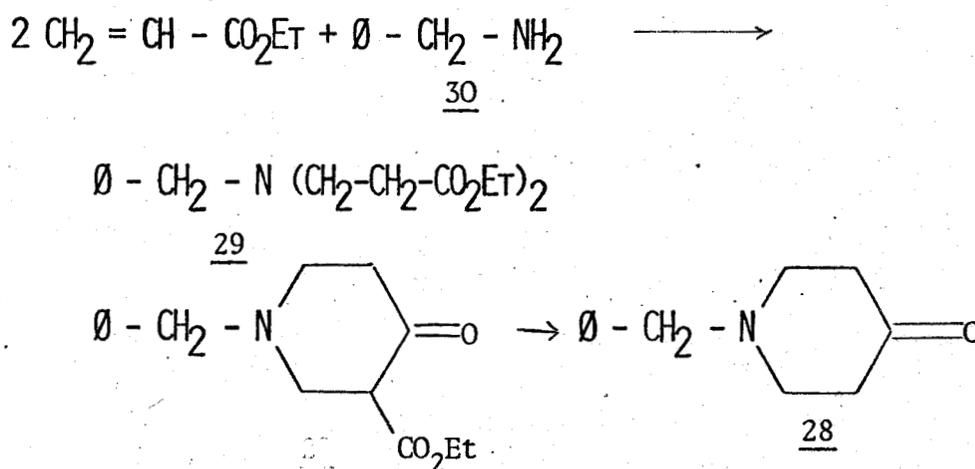
Cette énamine a été préparée selon la méthode générale par

réaction à reflux du toluène, entre l'amine et la cétone hétéro-cyclique et entrainement azéotropique de l'eau formée dans un séparateur de type Dean et Stark (15).



La benzyl-1 pipéridone-4 28 a été préparée par hydrolyse et décarboxylation du produit de cyclisation selon DIECKMANN de la N,N-di(β-carbetoxyéthyl) benzyl amine 29, elle-même obtenue par réaction entre la benzylamine 30 et l'acrylate d'éthyle en excès.

De nombreux procédés sont décrits dans la littérature (16) nous avons repris l'ensemble des réactions utilisées par G. CORDONNIER (17) pour la préparation de ce composé :



Dans tous les cas, la partie amine de ces énamines a été choisie, en fonction de la commodité de leur préparation à l'aide de procédés simples déjà décrits et conduisant à de bons rendements.

Les condensations ont été effectuées au reflux de l'éther dibutylique (bain d'huile à 170°C), sous courant d'azote, avec un mélange équimoléculaire des deux réactifs ou léger excès de l'énamine.

L'isolement du dérivé intermédiaire, amino-2 dihydropyranne n'a été effectué que dans un seul cas, ceci en raison d'une cristallisation spontanée au sein du milieu réactionnel lors du refroidissement. Les autres intermédiaires se sont tous présentés sous forme d'huile colorée.

On peut néanmoins passer directement de la réaction de condensation à celle d'hydrolyse par évaporation sous vide du solvant, addition d'eau et chauffage à reflux. Les composés hémiacétaliques étant insolubles dans l'eau, précipitent lors de leur formation. Celle-ci est rapide pour les composés 31, 32 ; elle est beaucoup plus lente (10 h) pour 33, le temps de réaction est alors ramené à 6h par hydrolyse en milieu acide.

3) Etude des produits obtenus .

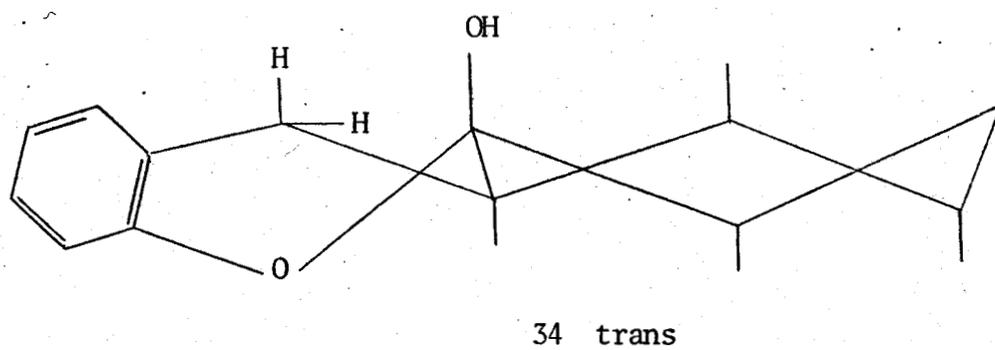
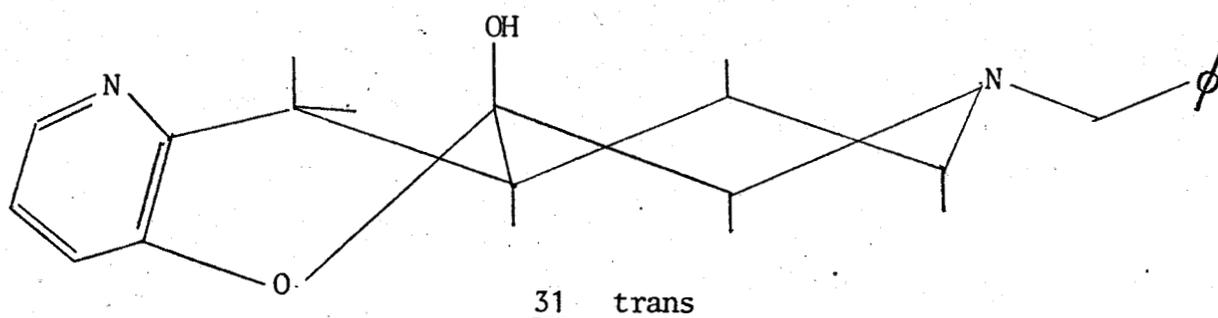
Enaminesutilisées	Produits isolés	Rendements
	 <u>31</u>	93 %
	 <u>33</u>	68 %
	 <u>32</u>	58 %
	 <u>35</u>	58 %

31, 33 se présentent sous la forme cristallisée comme étant des hémiacétals. En particulier, on note l'absence de vibration $\nu_{\text{C}=\text{O}}$ en IR, les spectres sont enregistrés en pastilles de KBr.

L'étude infrarouge en solution ($C=0,505 \cdot 10^{-1}$ mole/l) réalisée sur le composé 31 montre que, en solution dans CHCl_3 , ce dérivé donne lieu à un équilibre entre la forme cyclique ($\nu_{\text{OH libre}} = 3590 \text{ cm}^{-1}$) et la forme ouverte ($\nu_{\text{C}=\text{O}} = 1690 \text{ cm}^{-1}$).

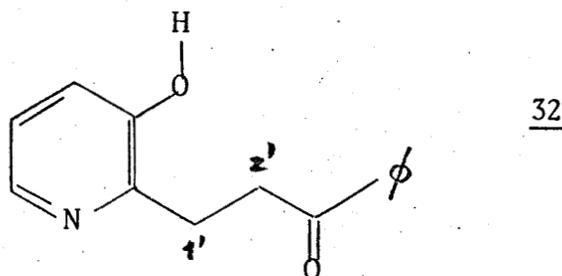
Cette dernière donne aisément une D.N.P.H par action du réactif de Brady

A priori la structure 31 peut exister sous forme de deux diastéréoisomères suivant que la jonction des cycles non aromatique est cis ou trans. Ces diastéréoisomères sont vraisemblablement en équilibre en solution du fait de l'existence de la forme ouverte (on observe en fait un spectre de RMN mal défini). Par contre, nous avons toutes raisons de penser, qu'à l'état solide, le produit que nous isolons 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 ou la jonction des 2 cycles serait assurée par des liaisons équatoriales, le groupe-OH étant en position axiale, conformément à l'effet anomère. C'est en effet une structure semblable que M. Moreau, R. LONGERAY et J. DREUX (18) attribuent au seul isomère isolable de l'hydroxy-4a hexahydro-1,2,3,4,4a,9a xanthène 34.



Les conclusions structurales précédentes restent valables pour le composé 33 qui à l'état solide se présente sous forme d'un seul diastéréoisomère au point de fusion très net.

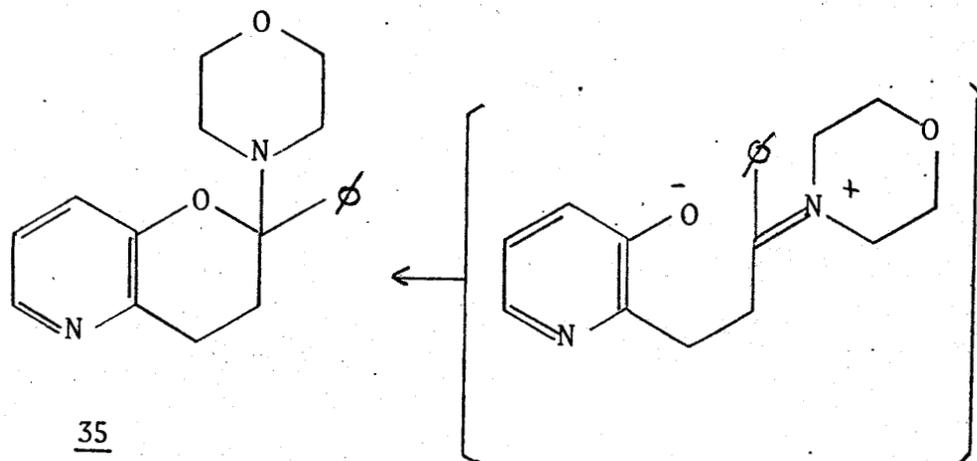
Par contre le composé 32 du fait de la stabilisation apportée par la conjugaison du groupe phényle avec le carbonyle se présente, sous forme cristallisée comme un phénol à chaîne cétonique



L'étude infrarouge à l'état solide (pastille de KBr) révèle en effet l'absorption caractéristique $\nu_{C=O}$ de cétone conjuguée à 1685 cm^{-1} .

Même en solution dans le chloroforme, il n'est pas en équilibre avec la forme hémiacétalique ; le spectre RMN pris dans ces conditions se présentent sous forme de pics bien résolus en ce qui concerne $H_{1'}$ et $H_{2'}$, alors que pour un mélange, nous pouvions nous attendre à un élargissement des signaux et à une plus grande complexité.

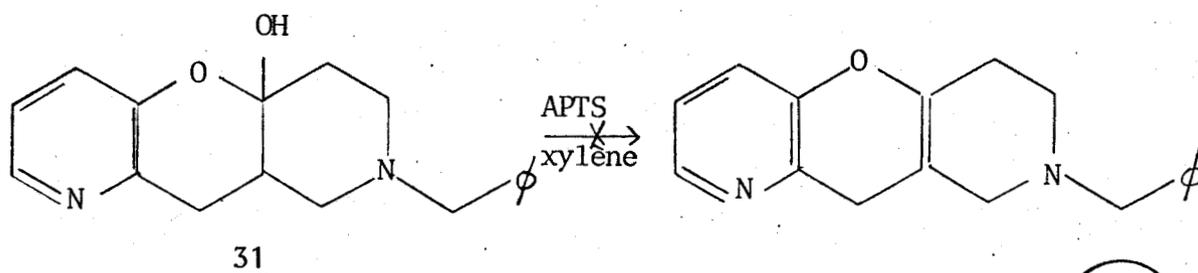
Le dérivé morpholino-2 phényl-2 aza-5 chromanne 35 cristallise sous la forme cyclisée (absence de vibration $\nu_{C=N^+}$ et OH phénolique). Même en solution dans le chloroforme, la forme phénoxyimmonium est inexistante.



4) Essai de deshydratation par le mélange anhydride acétique-pyridine.

a) Nous avons d'abord tenté les essais suivants sur le composé 31.

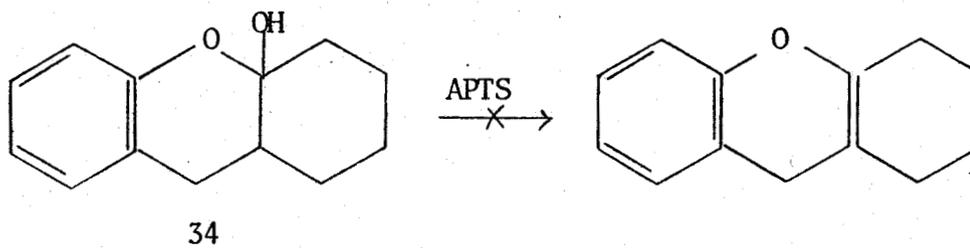
- Au reflux du benzène, toluène ou xylène, en présence d'acide paratoluène sulfonique, nous récupérons, même au bout d'un temps de reflux de 5 h, le composé de départ 31; On note aucune deshydratation.



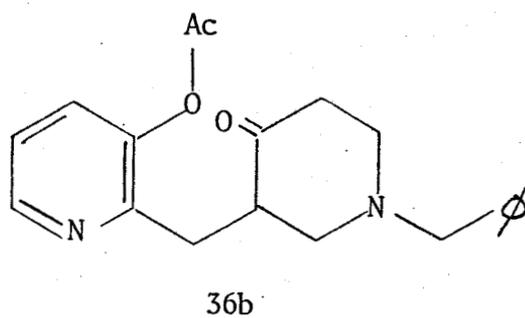
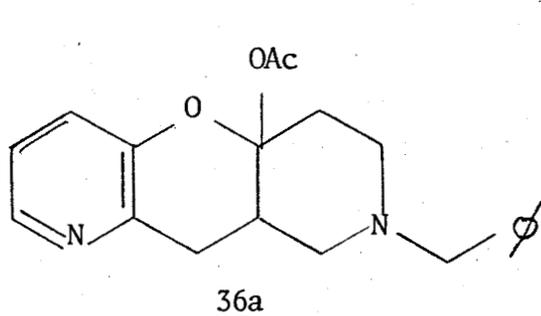
- L'action du chlorure de thionyle en présence de pyridine à froid conduit à des résines. On constate la disparition totale de l'hémiacétal 31.
- La méthode utilisée par M. Von STRANDTMANN (7) dans les cas 21 a, b, c déjà signalés consiste à chauffer au reflux de l'acide acétique un mélange d'acétate de sodium sec et du composé à deshydrater.

Dans les essais que nous avons menés, nous n'avons obtenu que des résines.

Le premier procédé nous conduit aux mêmes conclusions que M. MOREAU, R. LONGERAY et J. DREUX (18) qui n'observent aucune deshydratation en présence d'acide paratoluène sulfonique, de l'hydroxy-4a hexahydroanthène- 34



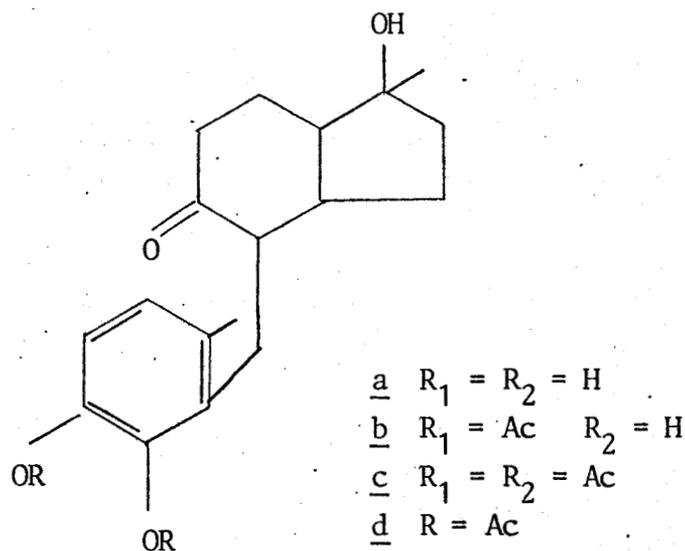
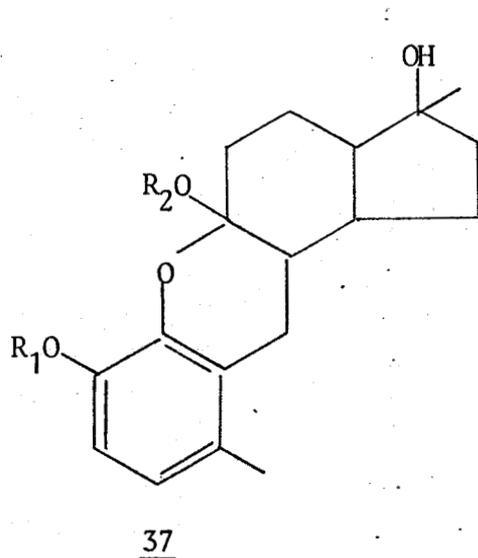
Au cas où l'un d'entre eux serait plus réactif vis à vis de l'ion acétylium, on doit assister à un déplacement de l'équilibre qui nous conduit soit à 36 a soit à 36 b.



Comme nous l'avons indiqué précédemment, nous n'avons pu isoler que la benzyl-1 (acétoxy-3' pyridyl-2') méthyl-3 pipéridone-4 36 b.

Nous avons alors un déplacement total vers la forme ouverte phénol-cétonique dont l'hydroxyle est sans doute plus réactif.

K.G. HOLDEN (19) a signalé des essais comparables dans le cas de composés du type 37.



Une acétylation douce de 37 a donne le monoacétate 37 b : $R=Ac$; $R_2=H$. Cette réaction montre qu'un seul des hydroxyles et très réactif, l'hydroxyle phénolique.

Une acétoxylation prolongée donne un mélange de 37 d : R=Ac et 37 c : R₁=R₂=Ac en proportion équivalente, 15 et 18 % respectivement (avec 13 % de produit monoacétoxylé sur le cycle benzénique) 37 b .

Il est vraisemblable que dans notre cas, nous avons également formé le dérivé 36 a , en proportion trop faible pour être décelé.

En ce qui concerne le composé 33 des essais de deshydratation ont également été tentés (en présence d'A.P.T.S ou par action de Ac₂O). Ils se sont soldés dans chaque cas par une résinification complète.

II - CONDENSATION DE LA DIMÉTHYLAMINO MÉTHYL-2 HYDROXY-3 PYRIDINE AVEC LES ÉTHERS VINyliQUES.

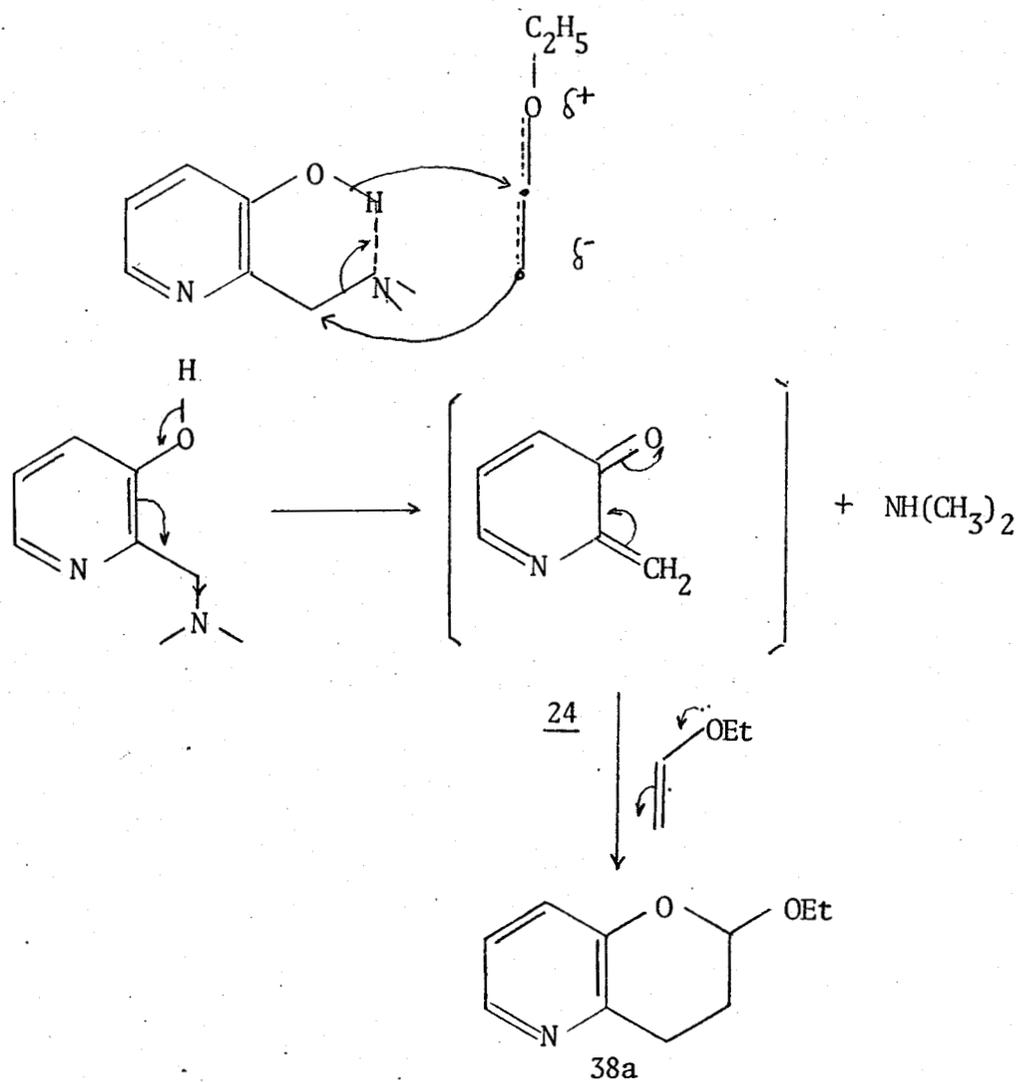
A) FORMATION D'ALCOXY-2 AZA-5 CHROMANNES

La condensation de la base de Mannich de 1'hydroxy-3 pyridine avec les énamines est le premier exemple de réaction avec des doubles liaisons activées de cette base particulière.

Nous avons montré que dans ce cas, une température de travail de 165°C était nécessaire pour avoir réaction à une vitesse suffisante. Devant l'échec des méthodes de deshydratation, nous avons voulu étendre cette réaction aux condensations avec les éthers vinyliques. En effet, les alcoxy-2 aza-5 chromannes devaient se prêter à des réactions d'hydrolyse et de pyrolyse en analogie avec la série benzénique et conduire ainsi à des pyranno-pyridines.

1) EXTENSION DE LA REACTION PRECEDENTE

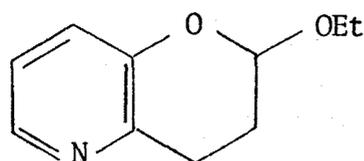
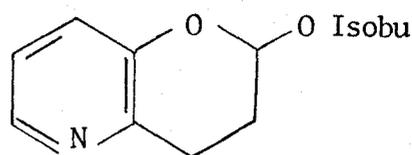
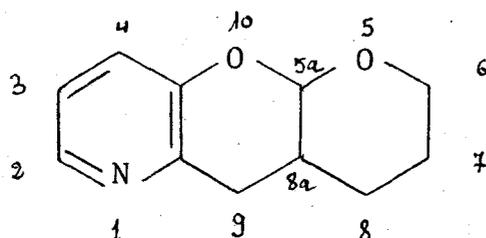
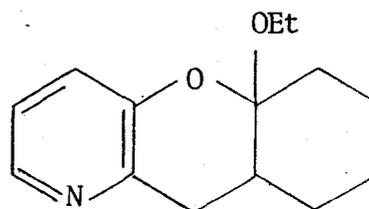
Les deux mécanismes qui ont été signalés lors de la condensation des bases de Mannich phénoliques avec les énamines peuvent être invoqués ici pour rendre compte de la réaction :



Dans le cas de l'éther d'éthyle et de vinyle, la condensation demande a être conduite à 220°C c'est à dire à une température à laquelle les bases de Mannich phénoliques sont sensées se décomposer en ortho-méthylène quinone 24. Dans ce cas, on peut donc admettre le second mécanisme.

Nous avons condensé la base de Mannich de l'hydroxy-3 pyridine avec l'éther de vinyle et d'éthyle, l'éther d'isobutyle et de vinyle, le dihydropyranne et l'éthoxy-1 cyclohexène. Nous avons ainsi obtenu respectivement :

- éthoxy-2 aza-5 chromanne 38 a
- isobutyloxy-2 aza-5 chromanne 38 b
- hexahydro-5 a, 5, 6, 7, 8, 8a aza-1 oxa-5 xanthène 39
- hexahydro-5 a, 5, 6, 7, 8, 8a aza-1 éthoxy-5a xanthène 40

38a38b3940

2) CONDITIONS DE LA CONDENSATION

Par des essais systématiques effectués à différentes températures et avec des temps de réaction variables, nous avons déterminé les conditions optimum pour la condensation avec l'éther de vinyle et d'éthyle. La faible température d'ébullition de l'éther vinylique nécessite le travail en autoclave, on travaille alors en excès de l'éther vinylique (de 1 à 5). Les meilleurs rendements sont obtenus pour une température de 220°C et un temps de 6 à 8 h. A une température de 200°C et 210°C, on récupère la base de Mannich même au bout d'un temps de 4 h. A 215°C, pour un temps identique, on récupère 1/3 de la base de Mannich engagée. A 220°C, en 6 h de réaction, celle-ci est totale. A température supérieure, on forme surtout des produits lourds. Les rendements sont de 23 % pour l'éther de vinyle et d'éthyle.

Nous avons constaté que l'addition d'un solvant inerte (xylène) doublait le rendement dans le cas de l'éther de vinyle et d'isobutyle (on passe ainsi de 25 à 43 %).

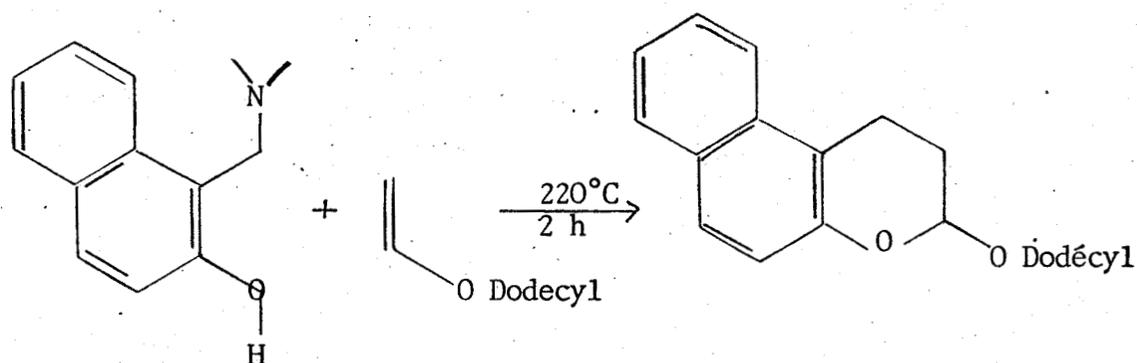
Pour le dihydropyranne, il va sans dire que ce dernier étant un produit plus onéreux la condensation a été conduite également en solution dans le xylène (à 200°C) et donne alors un rendement de 45 %.

Dans le cas de la condensation avec l'éthoxy-1 cyclohexène, nous avons opéré à reflux violent de ce dernier, sous courant d'azote (bain de chauffage à 165°C).

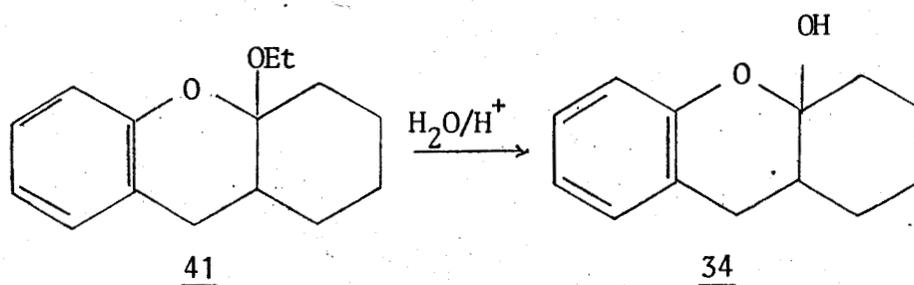
Le rendement atteint alors 77 % ; c'est un rendement semblable (73 %) qu'obtient M. MOREAU en condensant l'hydroxyméthyl-2 phénol avec l'éthoxy-1 cyclohexène, réaction qui conduit alors à l'éthoxy-4 a hexahydro-1,2,3,4,4a,9a xanthène (18).

Ceci montre bien qu'avec des éthers vinyliques lourds, ne nécessitant plus le travail en autoclave, la réaction peut devenir quantitative.

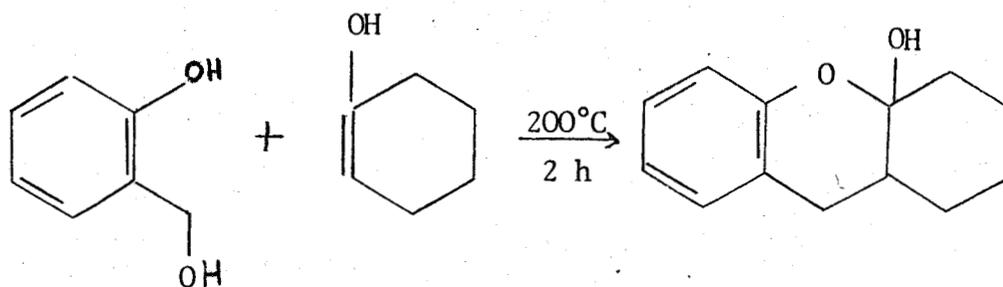
En effet CHAUHAN (20) a condensé le diméthylaminométhyl-1 naphthol-2 avec le dodécylvinyl éther avec un rendement de 99 %, au reflux du mélange sous courant d'azote, la diméthylamine formée étant éliminée du milieu réactionnel.



M. MOREAU, R. LONGERAY et J. DREUX (18) préparent l'hydroxy-5a hexahydro-5a,6,7,8,8a xanthène (34) par hydrolyse acide de l'éthoxy-5a hexahydro-5a,6,7,8,8a xanthène 41.

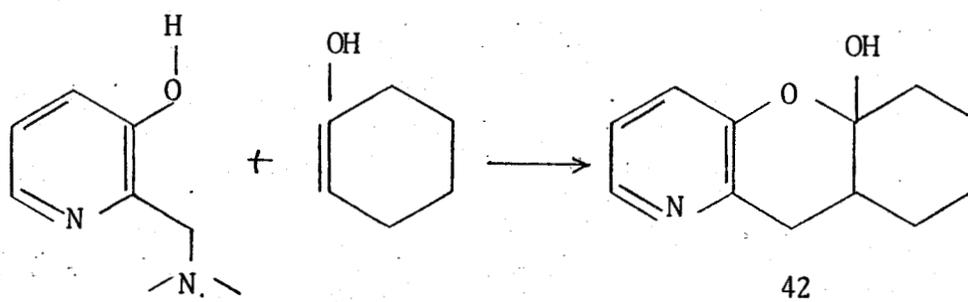


34 est également synthétisé par ces mêmes auteurs par condensation de l'ortho-dihydroxyméthyl phénol avec la cyclohexanone, celle-ci réagissant par la forme énol selon :



Bien que la réaction précédente ait été effectuée à 200°C en un temps de 2 h, nous avons condensé avec succès la diméthylaminométhyl-2 hydroxy-3 pyridine avec la cyclohexanone au reflux du mélange et sous courant d'azote.

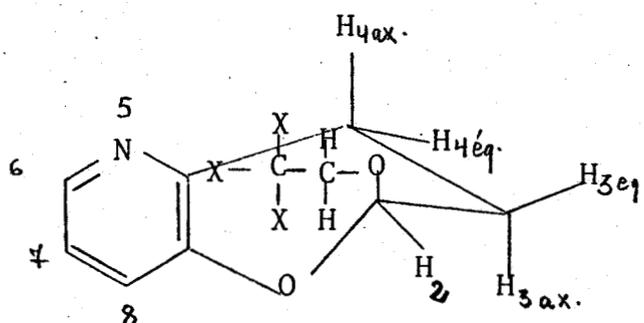
La réaction pour être complète (arrêt du dégagement de diméthylamine) demande 6h à 155°C. Le rendement est de 62 %.



3) STRUCTURES DES COMPOSES OBTENUS :

La structure des alcoxy-2 aza-5 chromannes obtenus a été déterminée par RMN dont l'étude est détaillée ci-dessous, et confirmée par infrarouge (voir partie expérimentale).

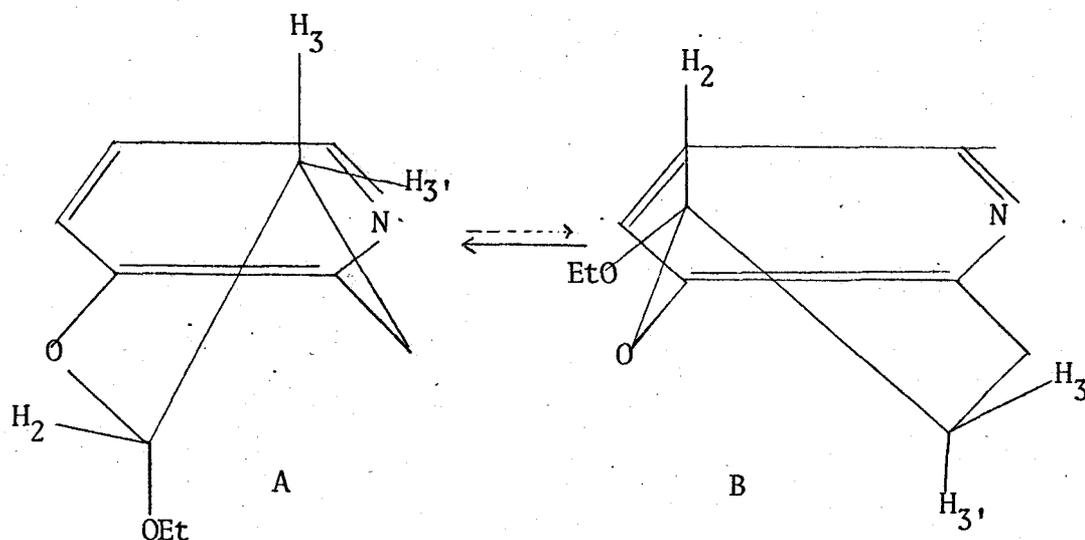
a) Ethoxy-2 aza-5 chromanne 38 a



Déplacement chimique ppm	Multiplicité spectrale	Attribution
8,1	d. doublet	1H = 1H α pyridine $J_{68}=2,50$ Hz $J_{67}=3,6$ Hz
6,96	multiplet	2H = 2H pyridine
5,16	triplet	1H = H ₂ J = 2,65 Hz
3,56	16 raies	2H = HA HB AB X 3 $J_{AX}=J_{BX} = 7,2$ Hz $J_{AB}=9,6$ Hz
2,84	multiplet	2H = H _{4a} et H _{4'e}
2	-	2H = H ₃ et H _{3'}
1,5	triplet	3H = CH ₃ $J_{AX}=J_{BX} = 7,2$ Hz

L'analyse du spectre de RMN présenté ci-dessus permet de conclure que ce composé existe sous une conformation privilégiée : la conformation demi-chaise qui place le substituant -OEt en position axiale.

On peut adopter pour l'hétérocycle oxygéné la conformation demi-chaise que la plupart des auteurs (25) attribuent au cycle dihydropyranique des dérivés du chromanne. Dès lors l'éthoxy-2 aza-5 chromanne peut donner lieu à l'équilibre conformationnel ci-dessous résultant de l'inversion de la demi-chaise.



Le fait que le signal dû à H_2 se présente sous forme d'un triplet montre que celui-ci est également couplé avec les protons 3 et 3'. Ce résultat est compatible avec la conformation A qui présente des couplages entre le proton en -2 et les protons en -3 du type e-e et e-a, couplages qui peuvent être peu différents, voire égaux. A priori il semblerait exclure le conformère B pour lequel le couplage $J_{2-3'}$ (a - a) serait très différent du couplage J_{2-3} (a - e). Toutefois on ne doit pas rejeter la participation de B à un équilibre conformationnel rapide, dans l'hypothèse où les couplages J_{2-3} et $J_{2-3'}$ ne seraient pas précisément égaux dans le conformère A. On remarquera que la participation de B se traduirait par l'accroissement de la constante de couplage moyen car elle fait intervenir un couplage de type a - a plus élevé. La valeur observée ($J = 2,65$ hertz) montre donc que A est le conformère largement prépondérant (sinon exclusif).

Ce résultat est en accord avec l'effet anomère bien connu dans la série des sucres et des dérivés du tétrahydropyranne possédant un substituant en -2 qui présente un hétéroatome à doublet libre directement lié à l'hétérocycle (25).

On notera de plus une particularité du spectre concernant la non équivalence des protons du groupe méthylène dans le substituant -OEt, particularité déjà signalée par BRUGIDOU et CHRISTOL (10) et BADIN (21).

De plus, BADIN (21) confirme les observations de BRUGIDOU et CHRISTOL (10) en ce qui concerne les CH_2 du groupe CH_3-CH_2-O- . Ces protons couplés entre eux constituent avec le groupement CH_3 un système ABX_3 . Nous nous sommes attachés à retrouver pour le spectre de notre composé un tel système qui se caractérise par 16 raies pour la partie AB. L'analyse de celui-ci nous a conduit à des constantes de couplage très voisines de celles observées dans le cas de l'éthoxy-2 chromanne.

Ethoxy-2 chromanne 45a

$$J_{AX} = J_{BX} = 7 \text{ Hz}$$

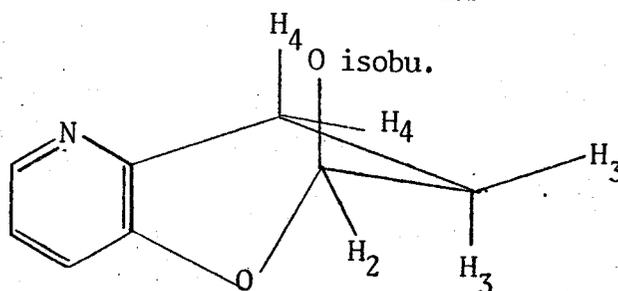
$$J_{A-B} = 9.6 \text{ Hz}$$

Ethoxy-2 aza-5 chromanne 38a

$$J_{AX} = J_{BX} = 7,2 \text{ Hz}$$

$$J_{AB} = 9.6 \text{ Hz}$$

Par contre, la complexité du spectre d'aux protons en -4 (2 parties AB superposées d'un spectre ABX et d'un spectre ABY) ne nous a pas permis de résoudre ce système.

b) isobutyloxy-2 aza-5 chromanne 38 b

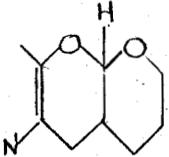
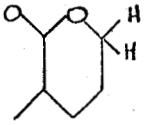
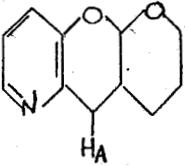
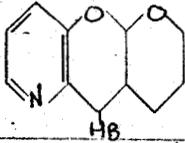
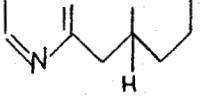
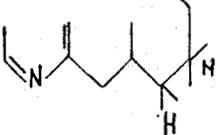
δ ppm	multiplicité spectrale	Attribution
0,84	d. doublet	$2\text{CH}_3 = 6 \text{ H}$
1,4 δ 2,4	m	$3\text{H} = 1\text{H} : - \text{CH} \begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{matrix} + 2\text{H}_3$
2,95	m	$2\text{H} = \text{H}_4$
3,50	m	$2\text{H} = \text{HA}$ et HB (AB d'un ABX)
5,30	triplet	$1\text{H} = \text{H}_2$
7,10	m	$2\text{H} = \text{H}_\beta$, H_γ pyridine
8,14	d. doublet	$1\text{H} = \text{H}_\alpha$ pyridine

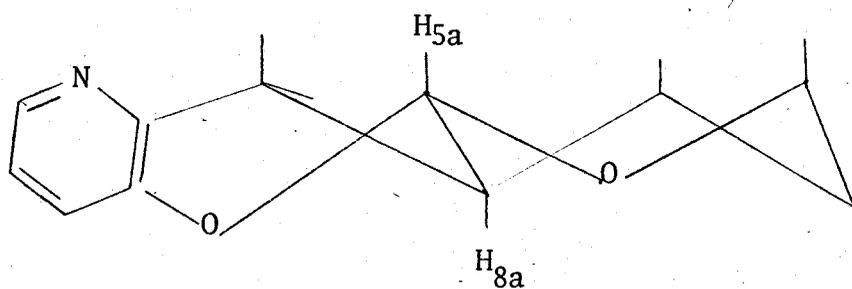
La constante de couplage du proton H_2 , $J=2,75$ Hz, montre que ce composé existe, là encore sous la conformation privilégiée qui place en position axiale le groupe isobutyloxy.

Le proton H_2 est donc équatorial comme nous l'avons fait apparaître dans le schéma précédent.

c) Hexahydro-5a,5,6,7,8a aza-1 oxa-5 xanthène 39

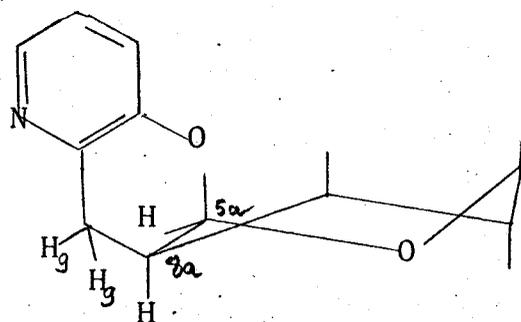
L'analyse du spectre RMN donne les résultats suivants :

δ ppm	multiplicité spectrale	Attribution
8,18	d. doublet $J_{6,8} = 2,5$ Hz $J_{6,7} = 4$ Hz	1H : H_α pyridine
7,15	multiplet	2H : H_β et H_γ pyridine
5,38	doublet $J = 2$ Hz	1H : 
3,45 et 4,15	multiplet	2H : 
3,18	d. doublet $J = 17$ Hz $J = 6$ Hz	1H : H_A de 
2,82	d. doublet $J = 17$ Hz $J = 5$ Hz	1H : H_B de 
2,2	m.	1H : 
1,7	m.	4H : 

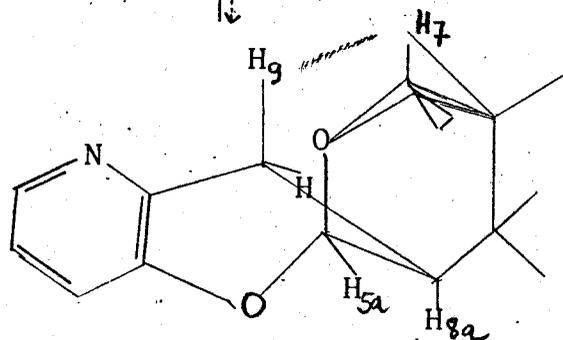


39 trans

Une jonction de cycle trans imposerait H_{5a} et H_{8a} à être axiaux ; ce qui est en désaccord avec le couplage observé $J_{5a-8a} = 2 \text{ Hz}$ indiquant un couplage axial-équatorial ou équatorial-axial. On doit donc admettre une configuration cis avec deux conformations possibles.

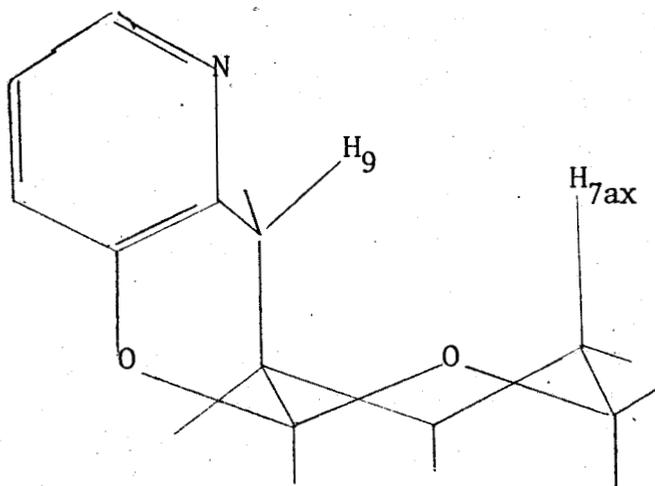


39 cis-1



39 cis-2

A priori l'effet anomère ne favorise pas l'une des conformations par rapport à l'autre car dans chaque cas l'un des cycles oxygénés présentent en α un substituant OR axial et l'autre un substituant OR' équatorial.



On est donc amené à analyser les interactions diaxiales défavorables dans chacun de ces conformères. Dans la conformation cis-2 par rapport au cycle tétrahydropyranique le groupe méthylène en -9 est axial et présente de ce fait une forte interaction avec le proton en -7, s'y ajoute également une interaction avec un doublet libre de l'oxygène de l'hétérocycle. Dans la conformation cis-1, le substituant axial par rapport au cycle médian est le méthylène en -8, lequel ne présente pas d'interactions diaxiales avec une liaison C-H ; les interactions diaxiales s'exercent ici entre le méthylène, un carbone sp^2 du cycle pyridinique et l'oxygène de l'hétérocycle et peuvent donc être considérées comme moins énergétiques que celles signalées précédemment.

Cette analyse fait apparaître une stabilité plus grande pour la conformation cis-1. On peut donc admettre une conformation privilégiée pour le composé 39 à savoir une jonction de cycle cis, où H_{5a} est axial et H_{8a} équatorial par rapport au cycle médian. Néanmoins, on ne peut écarter la possibilité d'un équilibre conformationnel entre les deux conformations possibles pour la configuration cis.

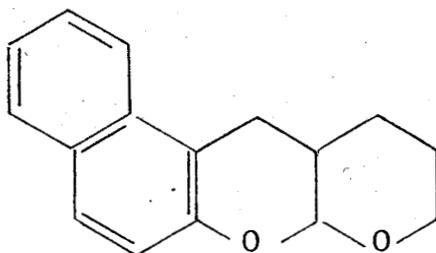
La prépondérance de la conformation cis-1 est confirmée par l'étude des couplages entre le proton H_{8a} et le proton H_9 . Dans le conformère cis-1

Le proton H_{8a} est sensiblement dans le plan bissecteur du dièdre formé par les protons H_9 et la liaison $C_{8a} C_9$, ce qui implique des constantes de couplages voisines pour $J_{8a \text{ éq} - 9ax}$ et $J_{8a \text{ éq} - 9\text{éq}}$.

Par contre dans la conformation cis-2, la proton H_{8a} est alors axial par rapport au cycle médian et doit présenter de ce fait des couplages nettement différents avec les protons en 9.

Les valeurs expérimentales observées (5 et 6 Hertz) montrent donc que la conformation cis-1 est bien prépondérante.

Les résultats de notre étude sont en accord avec les indications de CHAUHAN (20) qui précise la configuration cis pour le composé 43 obtenu par condensation du diméthylaminométhyl-1 naphthol-2 avec le dihydropyranne.

43

Cis-tétrahydro-10,11,11a,12,7aH, 9aH benzo [f]pyranno [2,3-b] chromanne 43

Le spectre indiqué pour ce composé est le suivant :

δ ppm	Multiplicité spectrale	Attribution
5,35	doublet $J = 2\text{Hz}$	1H :
3,16	d. doublet $J = 10,5\text{ Hz}$ $J = 4\text{ Hz}$	1H :
2,88	d. doublet $J = 16,5\text{ Hz}$ $J = 5\text{ Hz}$	1H :

Le composé cis est le produit cinétique de la réaction, le composé trans le produit dynamique, ceci en tenant compte de la stéréospécificité de la synthèse diénique. L'isomère trans se caractérise par la position axiale du groupe OEt par rapport aux deux cycles : pyranique et cyclohexanique.

Pour les diastéréoisomères cis, nous avons pour cis-1, une position axiale du groupe éthoxy par rapport au cycle pyranique et équatoriale au cycle cyclohexanique ; inversement en ce qui concerne cis-2. On peut admettre un équilibre conformationnel entre cis 1 \rightleftharpoons cis 2.

M. MOREAU, R. LONGUERAY et J. DREUX (18) obtiennent l'éthoxy-4a hexahydro-1, 2,3,4,4a,9a xanthène 41 par condensation à 190°C pendant 10 h d'un mélange de saligénol et d'éthoxy-1 cyclohexène. Les isomères cis et trans sont séparés par chromatographie sur colonne de silice et conduisent au résultat suivant :

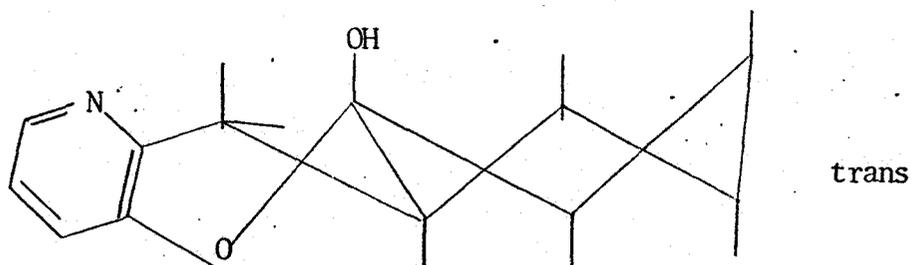
% de cis 20 %

% de trans 80 %

On peut donc penser que dans notre cas, condensation à 165°C en 8 h, nous obtenons un mélange d'isomères. Nous n'avons pas tenté leur séparation par chromatographie pour les deux raisons suivantes :

- d'une part MOREAU signale que la spectrographie infrarouge et de RMN ne leur a pas apporté de renseignements sur la stéréochimie de ces deux composés.
- D'autre part, nous effectuerons par la suite sur ce dérivé une élimination d'éthanol dans des conditions épimérisantes (chauffage à 220°C en présence d'A.P.T.S.)

e) Hexahydro-5a,5,6,7,8,8a hydroxy-5a aza-1 xanthène 42

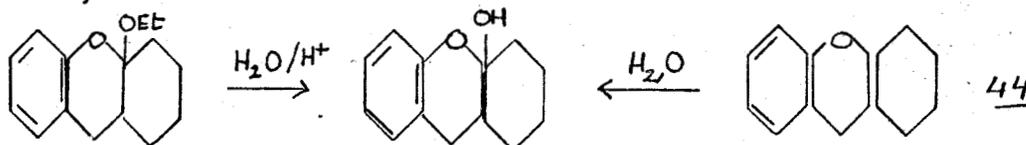


La structure du composé 42 est à rapprocher de 31, où on l'observait à l'état solide qu'un seul des diastéréoisomères à savoir le trans. De même,

on note ici pour ce dérivé un point de fusion net. Les raisons qui nous ont fait admettre une configuration trans pour le composé 31 restent valables dans ce cas.

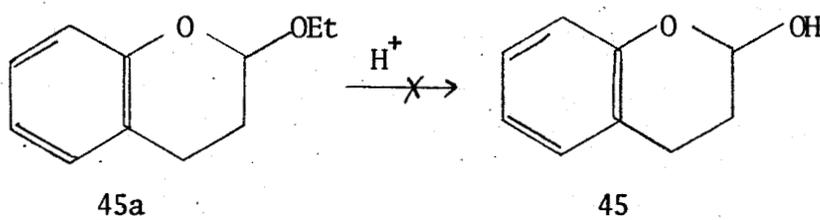
L'étude infrarouge en solution montre que ce dérivé existe sous deux formes à savoir la forme ouverte ($\nu_{C=O}=1690\text{ cm}^{-1}$) et la forme cyclique ($\nu_{OH\text{ libre}}=3590\text{ cm}^{-1}$).

A l'état cristallisé, ce dernier se présente sous la forme hémiacétalique (absence de vibration $-C=O$) comme le montre le spectre infrarouge enregistré en pastilles de KBr. Nous lui attribuons la configuration trans en accord avec MOREAU (18) qui indique que tout les synthèses non stéréospécifiques, car passant par l'intermédiaire carbocation, dans le but de préparer l'hexahydro-5a,5,6,7,8,8a hydroxy-5a xanthène, conduisent au même isomère trans, que ce soit par hydrolyse acide des dérivés éthoxylés, l'hydratation du tétrahydro-1,2,3,4 xanthène 44 etc... Ce même isomère est obtenu par la réaction de condensation du saligénol avec la cyclohexanone.

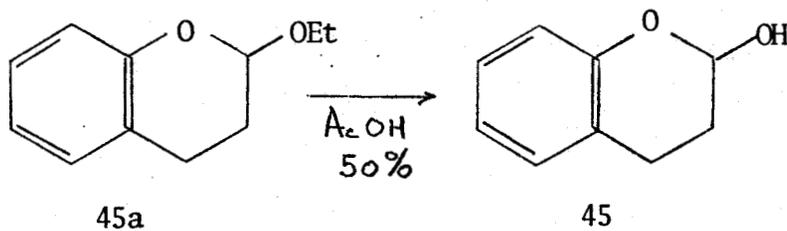


B) HYDROLYSE DES ALCOXY-2 AZA-5 CHROMANNES

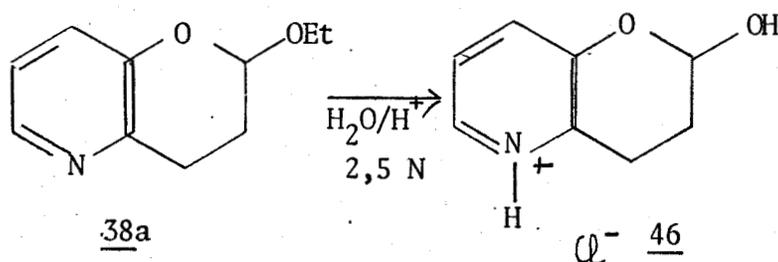
BOLON (22) signale ne avoir réussi à obtenir l'hydroxy-2 chromanne 45 par hydrolyse acide de l'éthoxy-2 chromanne 45a



BADIN (21) réalise l'hydrolyse de l'éthoxy-2 chromanne par l'acide acétique à 50 %. Le chromanol -2 45 est ainsi obtenu avec un rendement de 75 %.

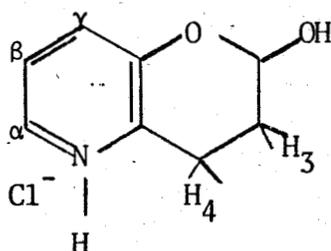


Nous avons montré que l'hydrolyse des acétals éthoxy-2 et isobutyloxy-2 chromanne 38a, 38b conduisait avec des rendements identiques (93 %) à l'aza-5 chromanol -2 46



Nous n'avons pas tenté de ce fait l'hydrolyse en milieu acide acétique 50 %. Le chlorhydrate de l'aza-5 chromanol-2 46 en solution dans l'eau lourde existe exclusivement sous la forme cyclisée comme le montre le spectre de RMN, alors que nous aurions pu nous attendre en analogie avec 31 à un équilibre avec la forme ouverte.

Nous avons pu néanmoins caractériser cette forme par formation de la 2.4 dinitrophénylhydrazone.



Spectre RMN

δ ppm	Multiplicité spectrale	Attribution
$3,60 < \delta < 2$	multiplet	$4H = H_3$ et H_4 $H_4 = 3 < \delta < 3,60$ ppm $H_3 = 2 < \delta < 3$ ppm
$\delta = 6,50$	triplet $J=6,5$ Hz	$1H = H_2$
$\delta = 4,77$	singulet	$\overset{+}{N}-H$ et $-OH$ (échange avec D_2O)
$\delta = 7,88$	multiplet	$2H = H_\beta$ H_γ pyridine
$\delta = 8,72$	d. doublet $J = 2,8$ Hz $J_{\alpha\beta} = 4$ Hz $\alpha\gamma$	$1H = H_\alpha$ pyridine

BADIN (21) indique pour le chromanol-2 45 un proton OH en doublet à 4,52 ppm. Notre composé étant insoluble dans les solvants usuels, le spectre de RMN a été enregistré dans l'eau lourde, ce qui nous empêche d'observer une telle particularité du fait de l'échange avec le solvant.

Nous n'avons pu également déterminer le couplage des protons H_{4ax} et H_{4eq} ; H_3 et H_3' forment comme dans le chromanol-2 un massif non résolu.

Le signal du proton H_2 apparaît sous forme de triplet à 6,50 ppm ; il est donc beaucoup plus déblindé que celui du chromanol-2 ($\delta=5,50$ ppm). On notera, qu'il s'intègre bien pour 1 proton, ce qui montre la faible importance d'une éventuelle forme ouverte. De même, à l'état solide on ne peut mettre en évidence cette forme ouverte : le spectre infrarouge ne présente aucune absorption dans la région caractéristique du carbonyle.

C) ESSAI DE PASSAGE AUX 4H-PYRANNO[3,2-b]PYRIDINE

1) DECOMPOSITION DE L'ÉTHOXY-2 AZA-5 CHROMANNE

a) Rappel pour l'éthoxy-2 chromanne 45a

En phase liquide 45a en présence d'acide paratoluène sulfonique donne par chauffage une polymérisation immédiate. BADIN (21) utilisant soit l'anhydride phosphorique P_2O_5 , soit l'acide orthophosphorique H_3PO_4 , obtient jusqu'à 7 % de Δ_2 chromène. La substitution de P_2O_5 par le sulfate acide de Na ou K donne des résultats identiques. Il en est de même avec l'acide sulfurique.

Dans le cas de pyrolyse sans catalyseur, une température de 510°C est nécessaire pour observer la décomposition, les rendements étant toujours du même ordre.

Ces essais effectués par BADIN montrent que l'on peut passer de l'éthoxy-2 chromanne au Δ_2 -chromène en phase liquide ou par pyrolyse, toutefois les rendements sont faibles.

b) Nous avons tenté les deux essais suivants :

- En présence de sulfate acide de potassium avec distillation très lente et sous vide moyen du composé 38a, nous n'avons pu mettre

en évidence des produits de décomposition, ceci à 250°C. On constate en fait une bonne stabilité du produit au chauffage.

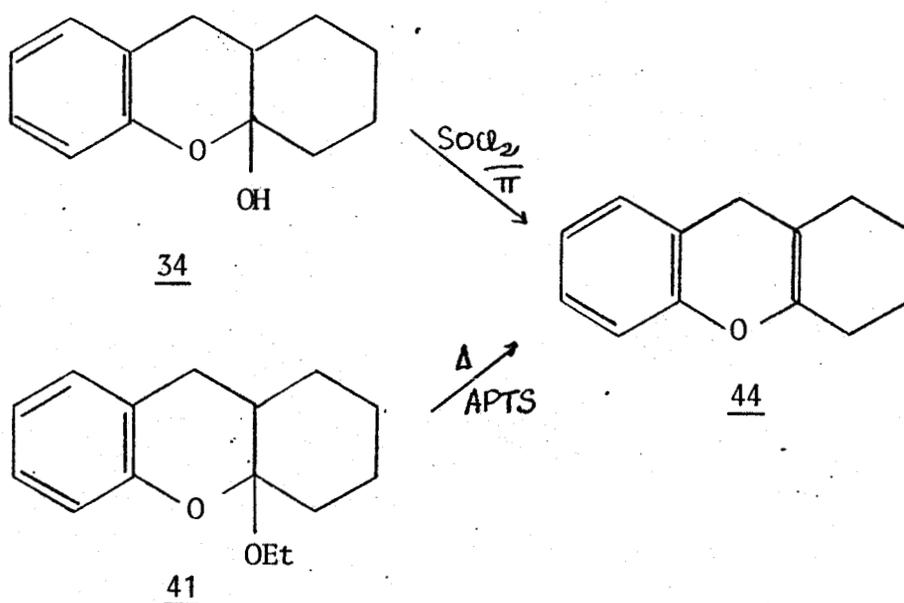
- En présence de P_2O_5 , on observe une résinification importante sans pouvoir mettre en évidence le produit de décomposition attendu la 4H-pyranno[3,2-b] pyridine.

Nous n'avons pas repris les essais effectués par BADIN de pyrolyse en phase vapeur de l'éthoxy-2 chromanne sur silice (SiO_2), alumine et résines Dowex (H^+) bien que dans ces deux derniers cas, il signale obtenir jusqu'à 25 % de Δ_2 -chromène.

2) DESHYDRATATION DE L'HYDROXY-2 AZA-5 CHROMANNE.

Nous détaillerons ces essais dans le chapitre suivant.

3) DECOMPOSITION DE L'HEXAHYDRO-5a,5,6,7,8,8a ETHOXY-5a AZA-1 XANTHENE.

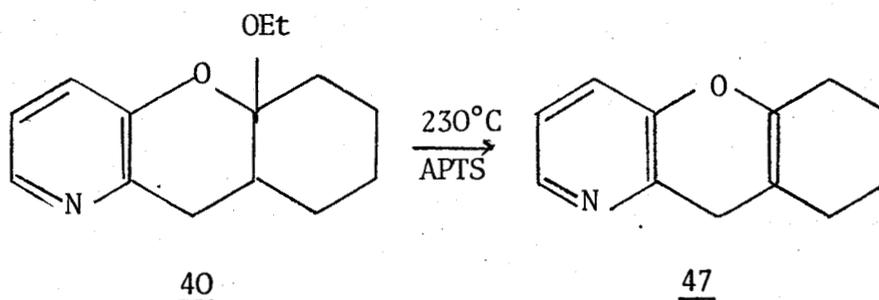


M. MOREAU, R. LONGERAY et J. DREUX (18) obtiennent le tétrahydro-5,6,7,8 xanthène 44 soit par réaction à froid du mélange $SOCl_2$ pyridine sur l'hydroxy-5a hexahydro-5a,5,6,7,8,8a xanthène 34 soit par décomposition de l'éthoxy-5a hexahydro-5a,5,6,7,8,8a xanthène 41 en présence d'acide paratoluène sulfonique à 80°C.

Nous n'avons pas utilisé le mélange SOCl_2 -pyridine ; en effet, un essai dans le cas du composé 31 ne nous a fourni que des résines.

Par contre la pyrolyse du dérivé éthoxylé en présence d'acide paratoluène sulfonique nous a conduit quantitativement au tétrahydro-5,6,7,8 aza-1 xanthène 47.

Toutefois la température requise est de 230 à 240°C, alors que MOREAU indique 80°C. Dans notre cas, aucune décomposition n'est apparente avant 210-220°C.



L'absence de proton vinylique en spectrographie de RMN, détermine la position de la double liaison, laquelle est confirmée par le signal des protons en -9 se présentant sous forme d'un sigulet à 3,35 ppm.

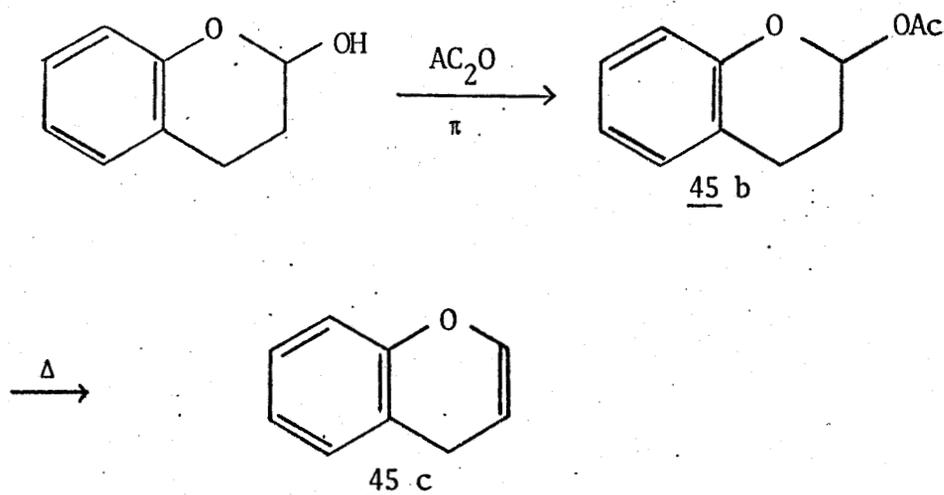
En spectrographie IR on retrouve à 1715 cm^{-1} , la bande caractéristique d'absorption des éthers vinyliques (27).

DEUXIEME PARTIE

ACTION DE L'ANHYDRIDE ACETIQUE SUR LE CHLORHYDRATE DE L'AZA-5 CHROMANOL-2

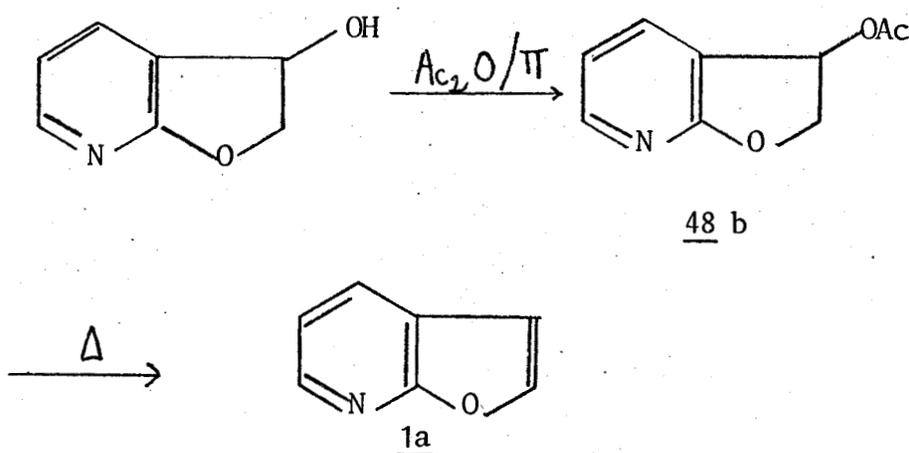
I - RAPPEL CONCERNANT LE PASSAGE DU CHROMANOL -2 AU Δ -2 CHROMÈNE

Au reflux ou par réaction prolongée à froid de l'anhydride acétique sur le chromanol -2 en présence de pyridine, le chromanol -2 donne l'acétoxy-2 chromanne 45b lequel par pyrolyse conduit au Δ -2 chromène (21,24).



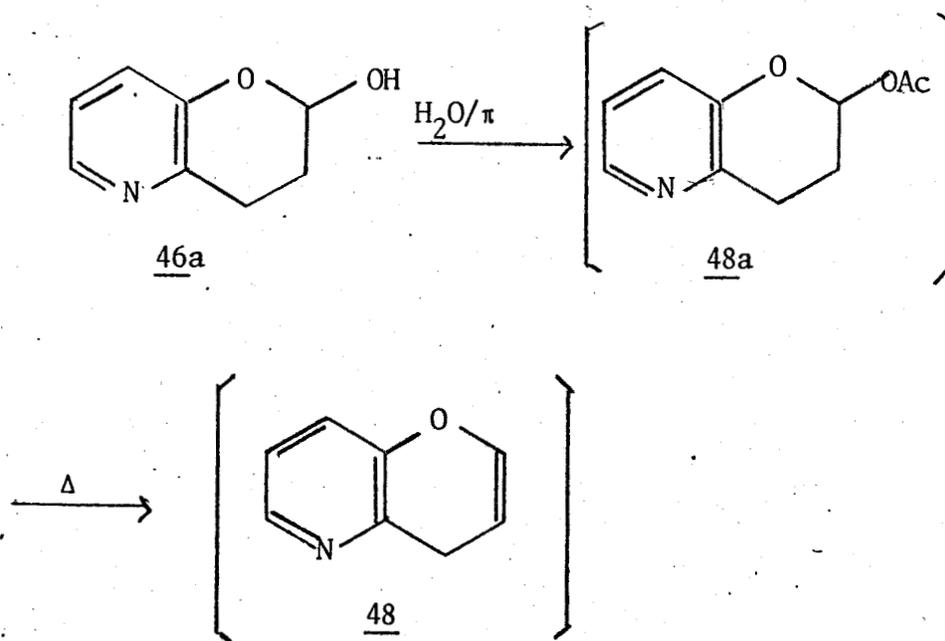
En série pyridinique, la création d'une double liaison dans un hétérocycle oxygéné fusionné au cycle de la pyridine a été réalisé par H. SLIWA (1) au moyen de réactions semblables pour conduire à la furo [2,3-b] pyridine 1a.

Toutefois, la réaction d'acétylation ne porte pas ici sur un groupement -OH hémiacétalique.



Nous avons pensé reprendre une telle suite de réactions au départ du chlorhydrate de l'hydroxy-2 aza-5 chromanne.

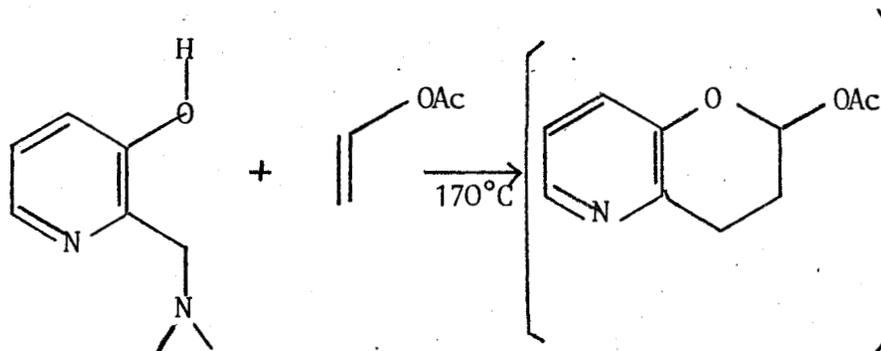
La pyrolyse de l'acétate devait nous conduire à la 4H-pyranno [3,2-b] pyridine 48.



Nous avons également pensé accéder à l'acétoxy-2 aza-5 chromanne et peut être même directement à la 4H-pyranno [3,2-b] pyridine par condensation de la base de Mannich avec l'acétate de vinyle. En effet la condensation du saligénol avec l'acétate de vinyle avait permis à P. ROPITEAU et P. MAITTE

d'obtenir un mélange d'acétoxy-2 chromanne et de Δ -2 chromène (23).

Mais les essais que nous avons tenté dans notre cas ont échoué.

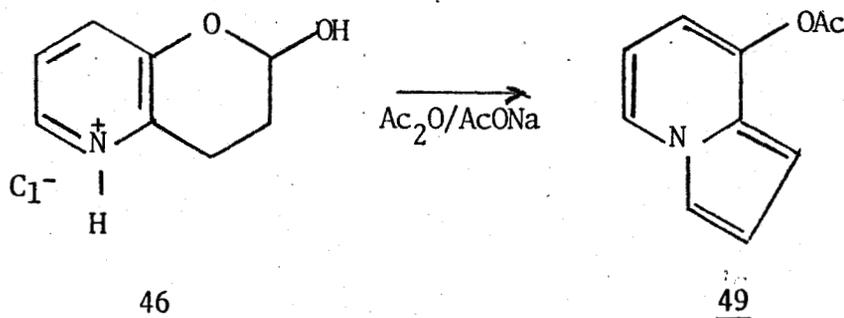


II - ACTION DE L'ANHYDRIDE ACÉTIQUE SUR L'HYDROXY-2 AZA-5 CHROMANNE.

1) MODE OPERATOIRE.

Nous avons fait réagir en fait le chlorhydrate correspondant 46 avec l'anhydride acétique en présence d'acétate de sodium.

L'acétate de sodium neutralise le chlorhydrate et permet d'obtenir in situ l'hydroxy-2 aza-5 chromanne 46a que nous n'avons pu isoler ; en effet les essais d'isolement de la base libre par neutralisation de la solution aqueuse de son chlorhydrate au moyen de carbonate de sodium suivie d'extractions au chloroforme ne se sont pas avérées satisfaisantes. La réaction a été également conduite en présence de pyridine, dans tous les essais effectués, nous obtenons avec un rendement de 70 % d'acétoxy-8 indolizine 49, composé non décrit dans la littérature

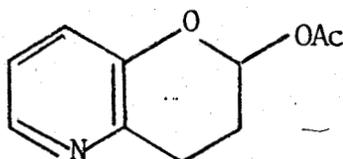


2) IDENTIFICATION DU COMPOSE

L'identification du composé a été faite par :

- Spectrographie de RMN
- Infra-rouge
- Spectrographie de masse
- par son analyse centésimale

- Le spectre de masse du composé donne une masse moléculaire de 175 ; l'ion moléculaire est présent aussi bien dans le spectre réalisé à 70 eV que dans celui obtenu à 12 eV. Dès lors l'analyse centésimale nous conduit à une formule $C_{10}H_9NO_2$, différente de la formule du produit normalement attendu 48a, $C_{10}H_{11}NO_3$ ($M = 193$) par la perte d'un molécule d'eau.



48a

Le spectre de masse réalisé à 12 eV est d'une remarquable simplicité ; il ne montre outre l'ion moléculaire qu'un seul pic à $M = 133$ qui demeure le pic principal dans le spectre à 70 eV.

Il correspond à une perte de masse de 42 unités au dépend de l'ion moléculaire = le fragment neutre résultant est alors le cétène CH_2CO et ce type de fragmentation caractérise les acétates insaturés ou les acétamides (30).

La spectrographie infrarouge permet de trancher entre ces deux possibilités puisque la bande observée à 1770 cm^{-1} ne peut être attribuée qu'à un acétate vinylique ou aromatique (27) alors qu'une bande amide serait attendue vers 1670 cm^{-1} .

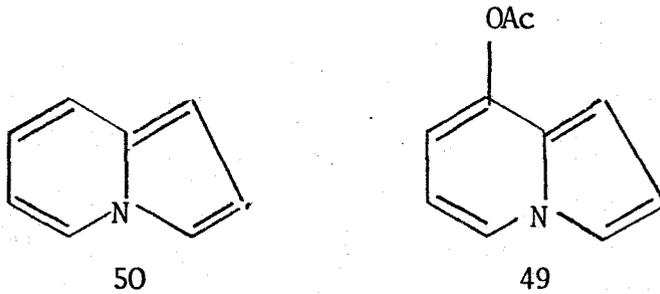
Par ailleurs l'observation d'une large bande d'absorption très intense centrée à 1200 cm^{-1} confirme le fait qu'il s'agit d'un acétate phénolique (27).

qui présente à cette longueur d'onde la vibration $C-O-C$ antisymétrique. On note également à 1635 cm^{-1} une bande de faible intensité tandis que le premier pic du au cycle pyridinique est abaissé à 1540 cm^{-1} . Ceci est un indice d'une conjugaison du cycle pyridinique, car on observe également un abaissement à 1570 cm^{-1} de la première bande d'absorption due au cycle pyridinique, généralement située à 1600 cm^{-1} , dans le cas de la vinyl-2 pyridine (28).

En effet, une première étude du spectre RMN fait apparaître des déplacements chimiques de protons du type aromatiques : $6,50 < \delta < 7,80\text{ ppm}$ (à l'exception du CH_3 du groupe acétoxy) alors que le composé attendu comporte des méthylènes dont les déplacements chimiques seraient situés à $3 < \delta < 4\text{ ppm}$. Dans cette région du spectre nous n'observons aucun signal.

Aussi avons nous envisagé comme structure possible, compte tenu des éléments précédents, celle d'une indolizine. Le produit obtenu dans la réaction serait alors l'acétoxy-8 indolizine. Cette structure est effectivement confirmée par l'étude en RMN

Nous reproduisons ci-dessous les spectres de RMN de l'indolizine 50 (29) et de notre dérivé



Attribution	$\delta\text{ ppm}$	Multiplicité spectrale	$\delta\text{ ppm}$	Multiplicité spectrale
H_5	7,76	deux doubles doublets	7,74	deux doubles doublets
H_8	7,25	2 multiplets		
H_3	7,14	double doublet	7,31	double doublet
H_2	6,64	double doublet	6,80	double doublet
H_7	6,50	multiplet	6,43	multiplet
H_6	6,31			
H_1	6,28			
CH_3 acétoxy			2,26	singulet

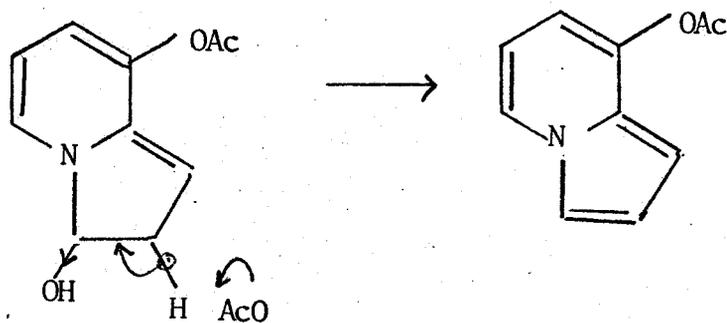
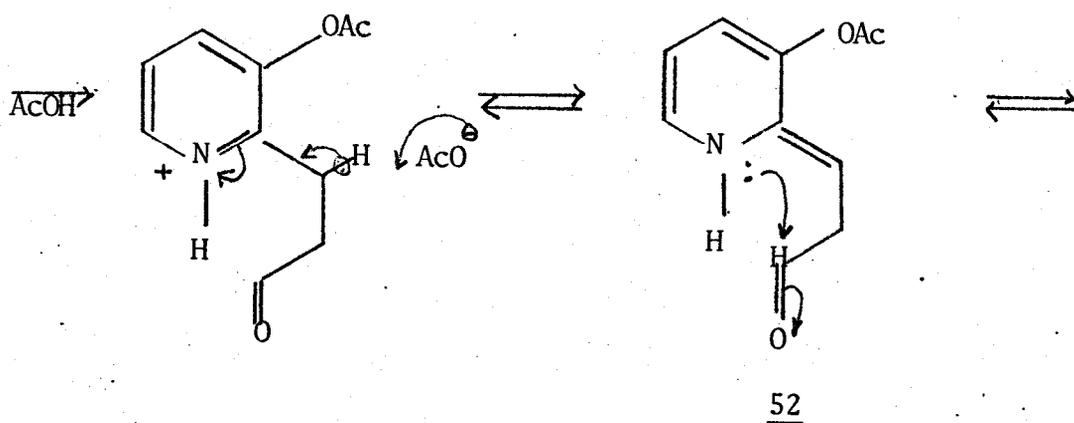
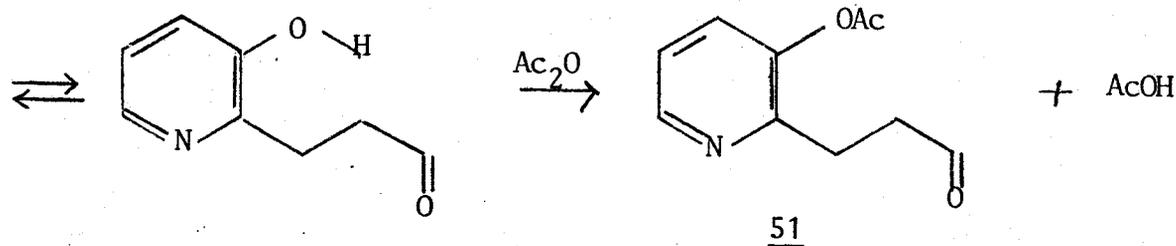
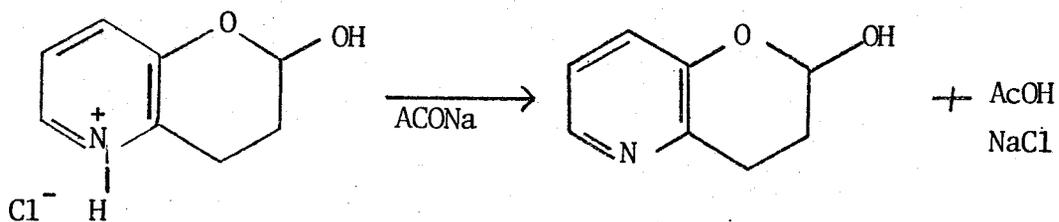
On note de plus les différents couplages suivants :

	Indolizine observés et calculés	Acétoxy-8 indolizine observés
H ₅	$J_{5-6} = 6,82 \text{ Hz}$ $J_{5-7} = 1,02 \text{ Hz}$ $J_{5-1} = 1 \text{ Hz}$ ($J_{5-8} = 1,15 \text{ Hz}$)	$J_{5-6} = 6,2 \text{ Hz}$ $J_{5-7} = 1,4 \text{ Hz}$ $J_{5-1} = 1 \text{ Hz}$
H ₃	$J_{2-3} = 2,74 \text{ Hz}$ $J_{3-1} = 1,2 \text{ Hz}$ ($J_{3-8} = 0,5 \text{ Hz}$)	$J_{2-3} = 2,6 \text{ Hz}$ $J_{3-1} = 1,4 \text{ Hz}$
H ₂	$J_{2-3} = 2,74 \text{ Hz}$ $J_{2-1} = 3,90 \text{ Hz}$ $J_{2-6} = 0,5 \text{ Hz}$	$J_{2-3} = 2,6 \text{ Hz}$ $J_{2-1} = 4 \text{ Hz}$
H ₇	$J_{5-7} = 1,02 \text{ Hz}$ $J_{6-7} = 6,39 \text{ Hz}$ ($J_{7-8} = 3,98 \text{ Hz}$)	$J_{5-7} = \text{ Hz}$ $J_{6-7} = \text{ Hz}$
H ₆	$J_{6-5} = 6,82 \text{ Hz}$ $J_{6-7} = 6,39 \text{ Hz}$ ($J_{6-8} = 1,02 \text{ Hz}$)	$J_{6-5} = 6,2 \text{ Hz}$ $J_{6-7} = 7 \text{ Hz}$
H ₈	$J_{6-8} = 1,02 \text{ Hz}$ $J_{7-8} = 8,98 \text{ Hz}$ $J_{3-8} = 0,5 \text{ Hz}$ $J_{5-8} = 1,15 \text{ Hz}$	

Le très bon accord observé pour les valeurs des couplages et déplacements chimiques entre les protons de l'indolizine et de notre composé indique que ce dernier est bien l'acétoxy-8 indolizine.

Cette structure a été par ailleurs confirmée par un certain nombre de tests chimiques caractérisant les indolizines (cf partie expérimentale).

On peut rendre compte de la formation de l'indolizine en postulant la séquence suivante de réactions.



En effet on peut admettre en solution dans l'anhydride acétique un équilibre entre forme ouverte et forme hémiacétalique, qui serait déplacé par acétylation du phénol. On obtient ainsi l'aldéhyde pyridinique intermédiaire 51. L'acide acétique formé par les réactions précédentes peut conduire à un complexe AcO^- , πH^\ddagger instable, permettant l'attaque de l'ion AcO^- sur l'hydrogène porté par le carbone en α du cycle ; il en résulte l'amino-aldéhyde 52. Ce composé possède une fonction amine secondaire et un carbonyle qui interagissent pour donner l'aminoalcool instable qui se déshydrate facilement. On obtient ainsi l'acétoxy-8 indolizine.

Il s'agit d'une nouvelle méthode de synthèse d'indolizine substituée. Les méthodes principales décrites pour préparer cet hétérocycle et des dérivés substitués sont les méthodes de TSCHITSCHIBABIN, BARRET, SCHOLTZ (31).

-La première consiste à traiter une α -picoline par une cétone α -halogénée, elle est satisfaisante pour préparer les alkyl-2 ou aryl-2 indolizines.

-La seconde condense une pyridine α lithiée sur une β -aminocétone, l'aminoalcool obtenu étant ensuite traité par l'anhydride acétique à reflux. Enfin la méthode de Scholtz utilise l'action des anhydrides sur l' α -picoline qui conduit à des acyl-indolizines.

Par rapport à ces méthodes existantes, le procédé que nous avons mis au point présente l'avantage de conduire à des indolizines non substituées sur le noyau pyrrolique et qui sont obtenues dans des conditions douces puisque l'on opère à température ambiante. Par ailleurs ce procédé permet d'obtenir des indolizines substituées en position -8 dont très peu d'exemples n'étaient jusqu'alors connus.

CONCLUSION

Au cours du présent travail, nous avons étendu à la série pyridinique les réactions de condensations des bases de Mannich phénoliques avec des doubles liaisons activées : énamines et éthers vinyliques. Si la condensation avec les énamines était connue par contre la condensation avec les éthers vinyliques constitue un apport nouveau.

L'extension de ces méthodes de synthèse a permis d'isoler les hydroxy-2 aza-chromannes peu représentés dans la littérature et les alcoxy-2 aza-5 chromannes jusqu'alors non décrits.

Ceci a mis en relief l'identité de comportement de cette base de Mannich pyridinique avec l'o-diméthylaminométhyl phénol vis à vis de doubles liaisons activées.

Si les alcoxy-2 aza-5 chromannes sont à rapprocher par leur structure des alcoxy-2 chromannes, leurs réactivités vis à vis de la pyrolyse et de l'hydrolyse sont différentes. La décomposition de l'un d'eux nous permet d'obtenir le tétrahydro-5,6,7,8 aza-1 xanthène, premier exemple comportant la structure de 2H-pyranno [3,2-b] pyridine.

Les hydroxy-2 aza-5 chromannes ont des structures identiques à celles rencontrées en série benzénique. Ils se distinguent dans leurs propriétés chimiques de ces dernières par la présence et la position de l'azote dans le cycle. Leur comportement vis à vis de la deshydratation et de l'acétylation est ainsi modifié.

Dans le cas de l'aza-5 chromanol-2, nous avons montré que la réaction d'acétylation, classique en ce qui concerne le chromanol-2, ne conduisait pas à l'acétoxy-2 aza-5 chromanne attendu mais à l'acétoxy-8 indolizine, ce qui constitue une voie d'accès originale aux indolizines.

PARTIE EXPERIMENTALE

METHYL-2 MORPHOLINO-1 PROPENE

Enamine de la morpholine et de l'isobutyraldéhyde.

Dans un ballon muni d'un séparateur d'eau de type Dean et Stark, on introduit 43,6 ml de morpholine soit 0,5 mole et 46 ml d'isobutyraldéhyde (0,5 mole). On introduit de plus un excès d'isobutyraldéhyde correspondant au volume total du séparateur d'eau. Après évaporation sous 15 mm Hg, le résidu est distillé. On récupère ainsi 64,2 g de méthyl-2 morpholino-1 propène. Rendement 90 %.

$Eb_{15} = 56-57^{\circ}C$; $n_D^{20} = 1,4670$

IR : $\nu_{C=C} = 1660 \text{ cm}^{-1}$

RMN :

δ ppm	Multiplicité spectrale	Attribution
1,68	doublet	6H = 2CH ₃
2,58	triplet	4H = CH ₂ α de l'azote
3,74	triplet	4H = CH ₂ α de l'oxygène
5,40	singulet	H = éthylénique

DIMETHYL-3 HYDROXY-2 AZA-5 CHROMANNE

Dans un ballon muni d'une arrivée d'azote sec et d'un réfrigérant surmonté d'un tube de garde à potasse, on introduit 15,2 g de base de Mannich soit 0,1 mole (M = 152 g), 14,1 g de morpholino-1 méthyl-2 propène et 50 cm³ d'éther

dibutylique. On ajoute 100 mg d'hydroquinone. On porte à reflux pendant 8 à 9 heures. Après refroidissement, l'éther dibutylique est distillé sous 15 mm Hg. On ajoute alors 150 cm³ d'une solution ^{HCl} 2,5 N et chauffe à 70-80°C pendant 4 heures. On verse alors la solution chaude sur mélange de glace-eau-K₂CO₃. Il précipite le diméthyl-3 hydroxy-2 aza-5 chromanne. Après recristallisation (acétate d'éthyle) on obtient 10,5 g de solide soit un rendement de 63 %.

F = 114-115°C

IR : $\nu_{\text{pyridine}} = 1600 \text{ cm}^{-1} - 1592 \text{ cm}^{-1}$
 $\nu_{\text{OH}} = 3100 \text{ cm}^{-1}$

RMN :

δ ppm	Multiplicité spectrale	Attribution
1,08	Singulet	6H : CH ₃
2,88	singulet	2H : H ₄ (CH ₂ benzylique)
5,37	singulet	1H : H ₂
7,09	multiplet	2H : H _{β} - H _{γ} pyridine
7,92	d. doublet	1H : H _{α} pyridine
8,92	singulet	1H : OH

DIMETHYLAMINOMETHYL-2 HYDROXY-3 PYRIDINE

A une solution de 41 g d'hydroxy-3 pyridine dans 65 cm³ d'eau, on ajoute 67 cm³ de diméthylamine en solution (19,5 g de diméthylamine) et 36 cm³ d'une solution à 35 % de formol.

On chauffe au bain marie pendant deux heures. Le solvant est ensuite évaporé par distillation sous vide et le résidu distillé.

On recueille la fraction 86-96°C à 3-4 mm Hg.

On a une cristallisation rapide m = 46 g (M = 152 g). Le rendement est de 70 % (à 75 %).

F = 56-59°C.

Eb₃ = 86°C - 90°C

IR : $\nu_{\text{pyridine}} = 1600 \text{ cm}^{-1}$

RMN : (CDCl₃)

δ ppm	multiplicité spectrale	Attribution
1,38	singulet	6H = CH ₃ N-(CH ₃) ₂
3,90	singulet	2H = CH ₂
7,10	doublet	2H = H _β , H _γ pyridine
4,12	triplet	1H = H _α pyridine
9,37	singulet	1H = OH

N,N-DI(β-CARBETOXYETHYL) BENZYLAMINE

A une solution refroidie à 0°C de 21,4 g (0,2 mole) de benzylamine et 40 cm³ d'alcool absolu, est ajouté goutte à goutte un mélange de 40 g (0,4 mole) d'acrylate d'éthyle et de 50 cm³ d'alcool absolu, préalablement refroidi.

On abandonne le mélange réactionnel à température ambiante pendant 15 jours.

Après évaporation sous vide de 15 mm Hg, le résidu est distillé. On obtient ainsi 49 g de N,N-di(β-carbétoxyéthyl) benzyl amine.

Rendement 80 %.

Eb_{0,2} = 148-155°C ; n_D²⁰ = 1,4925.

IR : ν_{C=O} = 1730 cm⁻¹

RMN : (CDCl₃)

δ ppm	multiplicité spectrale	Attribution
1,10	triplet	6H = CH ₃ (ester)
2,65	multiplet	8H : -N-CH ₂ -CH ₂ - CH ₂ -CH ₂ - CH ₂ -CH ₂ -
3,60	singulet	2H:CH ₂ benzylique
4,11	quadruplet	4H:CH ₂ (ester)
7,32	singulet	5H : phényle

BENZYL-1 PIPERIDONE-4

Dans un tricol de deux litres, muni d'une agitation, d'un réfrigérant surmonté d'une garde à potasse, on réalise dans 200 cm³ de xylène sec une suspension de 15 g de sodium en poudre.

Par une ampoule à brome, on additionne goutte à goutte un mélange de 34 cm³ d'alcool absolu et 350 cm³ de benzène anhydre. L'addition terminée, on porte à reflux pendant une heure. Au mélange réactionnel préalablement refroidi, on ajoute en moins de dix minutes et avec une bonne agitation, une solution de 200 g de N,N-di (β-carbéthoxyéthyl) benzylamine dans 300 cm³ de benzène sec. La solution se prend rapidement en masse et est abandonnée 10 heures. On porte ensuite à reflux pendant quatre heures puis refroidit par un bain de glace. Au mélange réactionnel convenablement refroidi, est ajouté lentement 200 cm³ d'H₂O et 200 cm³ d'acide chlorhydrique concentré.

Le chlorhydrate de benzyl-1 pipéridone-4 précipite. On filtre, lave par 100 cm³ d'HCl 20 %. La phase organique est extraite par 350 cm³ d'HCl à 20 %.

L'ensemble des phases aqueuses et du chlorhydrate est porté à reflux pendant 10 heures ceci jusqu'à décarboxylation complète du β-céto acide. Après refroidissement, par addition de carbonate de potassium, on amène le mélange à pH basique.

On extrait alors au benzène et sèche sur K₂CO₃.

Après évaporation sous vide du solvant, le résidu est distillé. On obtient ainsi 140 g de benzyl-1 pipéridone-4.

Rendement : 80 %.

Eb₁ = 118°C-121°C ; n_D²⁰ = 1,5402.

IR : $\nu_{C=O} = 1720 \text{ cm}^{-1}$

RMN : (CDCl₃)

δ ppm		Attribution
2,54	multiplet	8H : N(CH ₂ -CH ₂) ₂ ₀ A ₂ B ₂
3,58	singulet	2H : CH ₂ benzyliques
7,34	singulet	5H : phényle

BENZYL-1 PYRROLIDINYL-4 TETRAHYDRO-1,2,5,6 PYRIDINE

Dans un ballon muni d'un séparateur d'eau de type Dean et Stark, on introduit 37,8 g de benzyl-1 pipéridone-4 (M = 189 g) soit 0,2 mole, 0,4 mole de pyrrolidine = 28,4 g et 100 cm³ de toluène anhydre. On élimine au reflux l'eau formée par la condensation. La réaction demande de 3 à 6 heures. Après évaporation sous 15 mm Hg des produits volatils, le résidu est distillé. On récupère ainsi 41,8 g de benzyl-1 pyrrolidinyl-4 tétrahydro-1,2,5,6 pyridine (M = 242 g).

Rendement 86 %.

Eb_{0,1} = 138-142°C ; n_D²⁰ = 1,5690.

IR : $\text{>C=C<} = 1640 \text{ cm}^{-1}$

RMN : (CDCl₃)

δ ppm	Multiplicité spectrale	Attribution
1,8	multiplet	4H : β de N pyrrolidine
2,50	multiplet	} 10H = protons en α N pyrrolidine + pipéridine
3,04	multiplet	
3,60	singulet	2H = benzyliques
4,20	triplet	1H = proton vinylique
7,40	singulet	5H = phényle

BENZYL-8 HEXAHYDRO-5a,6,7,8,9,9a,10 HYDROXY-5a PYRIDINE [2', 3' : 5, 6]

PYRANNO [3,2-c] PYRIDINE.

Dans un ballon de 500 cm³, muni d'une entrée d'azote sec et d'un réfrigérant surmonté d'un tube de garde à potasse, on introduit 30,4 g de diméthylamino-méthyl-2 hydroxy-3 pyridine (M = 152 g) soit 0,2 mole et 48,4 g de benzyl-1 pyrrolidinyl-4 tétrahydro-1,2,5,6 pyridine soit 0,2 mole et 150 cm³ d'éther dibutylique. On porte à reflux 8 à 9 heures sous courant d'azote (T° du bain de chauffage = 165 à 175°C). Après refroidissement, on distille l'éther

dibutylique sous 15 mm Hg.

On ajoute alors 150 cm³ d'eau distillée au résidu et chauffe à 70-80°C pendant une heure. Il précipite un solide volumineux. Après refroidissement, on filtre et rince abondamment par de l'eau. Après séchage en dessiccateur sur P₂O₅ pendant 12 heures et sous vide; le solide est recristallisé dans le toluène anhydre (ou le benzène); on récupère ainsi après filtration et séchage 55 g de composé. Rendement 93 %.

F = 167,5°C

D.N.P.H F = 198°C

Tr.	C %	H %	N %
Tr. :	73,05	6,85	9,62
Calc. :	72,97	6,80	9,45

IR : voir partie théorique

RMN : (CDCl₃ ou pyridine D₅)

ppm	Multiplicité spectrale	Attribution
1,78 < δ < 3,80	massif complexe	autres protons
5,80	singulet élargi	1H = OH
7,08	multiplet	2H = H _β H _γ pyridine
7,38	singulet	5H = phényle
8,12	multiplet	1H = H _α pyridine

BENZYL-1 (ACETOXY -3' PYRIDYL-2') METHYL-2 PIPERIDONE-4

On introduit dans un ballon muni d'un réfrigérant surmonté d'un tube de garde à CaCl₂, 10 g d'hémiacétal, 40 cm³ d'anhydride acétique et 10 g d'acétate de sodium sec. On tiédit légèrement (40°C) et abandonne ainsi sous agitation pendant 1 heure. Le mélange réactionnel est ensuite refroidi, repris par 100 cm³ de CHCl₃, auquel on ajoute lentement et à froid une solution de carbonate de potassium jusqu'à pH franchement basique. La phase aqueuse décantée est extraite

par 3 fois 50 cm³ de chloroforme. Les phases organiques sont jointes et séchées sur K₂CO₃ pendant 12 heures. Après filtration et évaporation, le résidu se présente sous forme d'une huile indistillable et qui ne cristallise pas à froid.

Une chromatographie sur colonne d'alumine neutre permet de récupérer :

- 8 g éluant CHCl₃-benzène = Benzyl-1 (acétoxy-3' pyridyl-2')méthyl-2 pipéridone-4

$$n_D^{20} = 1,5484.$$

$$\text{IR : } \nu_{\text{acétate aromatique}} = 1770 \text{ cm}^{-1}$$

$$\nu_{\text{C=O}} = 1720 \text{ cm}^{-1}$$

$$\nu_{\text{pyridine}} = 1600 \text{ cm}^{-1}$$

RMN : (CDCl₃)

δ ppm	Multiplicité spectrale	Attribution
2,21	singulet	3H = CH ₃ d'acétate
2,30 < δ < 3,70	massif complexe	11H = autres protons
7,08	massif complexe	2H = H _β , H _γ pyridine
7,33	singulet	5H = phényle
8,40	d. doublet	1H = H _α pyridine

m < 1g CHCl₃ éluant

On récupère alors une huile très colorée peu stable.

Le spectre RMN montre la présence de CH₃ de type acétate.

En spectrographie IR :

$$\nu_{\text{C=O acétate aromatique}} = 1770 \text{ cm}^{-1}$$

$$\nu_{\text{C=O cétone}} = 1710 \text{ cm}^{-1}$$

$$\nu_x = 1635 \text{ cm}^{-1}$$

$$\nu_x = 1600 \text{ cm}^{-1}$$

On ne récupère pas d'hémiacétal.

β -PYRROLIDINO STYRENE :

Dans un ballon muni d'une agitation, d'un tube de garde à chlorure de calcium et d'une ampoule à brome, on introduit 2,2 moles d'amine : 156 g (M pyrrolidine = 71 g) et tout en agitant 1 mole de carbonate de potassium (138 g). Au mélange réactionnel probablement refroidi à -10°C , -15°C par un mélange glace sel, on ajoute goutte à goutte 1 mole d'aldéhyde phénylacétique (M = 120 g) de façon à ce que la température ne dépasse pas -5°C . Après la fin de l'addition, on laisse revenir à température ambiante tout en continuant l'agitation. Après 12 heures, on filtre le carbonate de potassium. Le filtrat est ensuite placé dans un ballon à distiller muni d'une colonne de 15 cm. On chauffe au bain d'huile vers $80-120^{\circ}\text{C}$ pour décomposer l'aminal, sous vide moyen 100 mm Hg. La pyrrolidine distille ainsi vers 50 à 60°C .

On distille ensuite sous vide de 0,1 mm Hg.

On récupère ainsi 117 g d'énamine.

Rendement 67,5 %.

$E_{b_{0,1}} = 92^{\circ}\text{C}$:

IR : $\nu_{\text{C}=\text{C}} = 1650 \text{ cm}^{-1}$

RMN : (CDCl_3)

δ ppm	Multiplicité spectrale	Attribution
1,77	multiplet	4H = CH_2 en β azote
3,10	multiplet	2H = CH_2 en α azote
5,1	doublet	1H = H porté par carbone en α azote
8,95	doublet	1H = H porté par carbone en β azote
9,2	singulet	5H = phényle

 α -MORPHOLINO STYRENE

Dans un ballon de 500 cm^3 muni d'un séparateur d'eau de type Dean et Stark, on introduit 36g d'acétophénone (M=120 g) soit 0,3 mole, 45 g de morpholine

(M = 87 g) 0,52 mole et 200 cm³ de toluène anhydre. On ajoute environ 100mg d'acide paratoluène sulfonique. On porte à reflux violent pendant 6 à 8 heures.

Après refroidissement, on ajoute environ 2g de K₂CO₃ et laisse reposer 12 heures. Après filtration et évaporation sous 15 mm Hg, on distille et récupère 48,2 g d' α -morpholino styrène (M = 189 g)

Rendement 85 %.

Eb_{0,1} = 86°C-88°C.

IR : $\nu_{C=C}$ = 1600-1620 cm⁻¹

RMN : (CDCl₃)

δ ppm	Multiplicité spectrale	Attribution
2,80	A ₂ B ₂	2H = α de l'azote
3,70	A ₂ B ₂	4H = α de l'oxygène
4,28	doublet	2H = éthyléniques
7,40	multiplet	5H = phényle

CONDENSATION AVEC β -PYRROLIDINO-STYRENE

OBTENTION DE HYDROXY-2 PHENYL-3 AZA-5 CHROMANNE

Dans un ballon muni d'une arrivée d'azote sec et d'un réfrigérant surmonté d'un tube de garde à potasse, on introduit 15,3 g de β -pyrrolidino-styrène (M = 173 g) soit 0,09 mole, 13,5 g de base de Mannich de l'hydroxy-3 pyridine (M = 152 g) : 0,09 mole et 50 cm³ d'éther dibutylique. On porte à reflux (T: 170°C) sous courant d'azote pendant 4 à 6 heures. Après refroidissement, on distille l'éther dibutylique (totalement) sous vide de 15 mm Hg. Au résidu, on ajoute 100 cm³ d'eau et 5 cm³ HCl 11,65 N. On porte 6 à 8 heures à 70°C. Sans refroidir, on verse, en agitant, le mélange dans une solution froide, diluée de K₂CO₃ de façon à obtenir un milieu franchement basique. Il précipite l'hydroxy-2 phényl-3 aza-5 chromanne. On laisse reposer 24 heures

et filtre. Après recristallisation, on obtient 12,7 g de solide.

Rendement 68 %

F = 98°C.

	C %	N %
Tr. :	73,77	5,90
Calc. :	74,00	6,16

IR : $\nu_{OH} = 3280 \text{ cm}^{-1}$; ν_{OH} chelate $2200 \text{ cm}^{-1} - 2700 \text{ cm}^{-1}$
 $\nu_{pyridine} = 1600 \text{ cm}^{-1}$

RMN : (DMSO D_6)

ppm	Multiplicité spectrale	Attribution
2,5 δ δ 3,4	massif complexe	3H = 2 H ₄ et 1 H ₃
5,3	singulet élargi	1H = H ₂
6,4 δ δ 7,2	massif complexe	8H = phényle, OH, H ₇ , H ₈
7,7	massif	1H = H ₆

CONDENSATION AVEC α -MORPHOLINO-STYRENE

OBTENTION D'AMINO-2 DIHYDROPYRANNE

Dans un ballon de 100 cm³ muni d'une entrée d'azote sec et d'un réfrigérant surmonté d'un tube de garde à potasse, on introduit 18,9 g d' α -morpholino-styrène (M=189 g) soit 0,1 mole et 15,2 g de base de Mannich (M = 152g) soit 0,1 mole. On additionne 70 à 80 cm³ d'éther dibutylique et un peu d'hydroquinone.

On porte à reflux pendant 8 heures sous courant d'azote (T = 170°C). Après refroidissement, on laisse séjourner le mélange réactionnel à 0°C pendant 10 heures. On précipite ainsi le morpholino-2 phényl-2 aza-5 chromanne. On recristallise dans l'alcool absolu. Après séchage en dessiccateur, on obtient 17,2 g de composé (M = 296 g) .

Rendement 58 %.

F = 161°C

	C %	H %	N %
Calc. :	72,60	7,03	9,66
Tr. :	72,94	6,80	9,45

IR : $\nu_{\text{pyridine}} = 1590 \text{ cm}^{-1}$ RMN : (CDCl₃)

ppm	Multiplicité spectrale	Attribution
2,2 δ < 3,2	multiplet	8H = N-(CH ₂) ₂ + 2H ₃ + 2H ₄
3,56	triplet	4H = O-(CH ₂) ₂
7,25	multiplet	2H = H ₇ , H ₈ pyridine
7,38	singulet	5H = phényle
8,13	d, doublet	1H = H ₆ pyridine J ₆₇ = 4Hz J ₆₈ = 2Hz

HYDROLYSE ET OBTENTION (BENZOYL-2') ETHYL-2 HYDROXY-3 PYRIDINE.

Dans un erlen on place 10 g de morpholino-2 phényl-2 aza-5 chromanne (33 m moles) et ajoute 50 cm³ d'eau distillée ; on chauffe à 70-80°C pendant 1 heure. Au refroidissement, il cristallise le (benzoyl-2') éthyl-2 hydroxy-3 pyridine. On filtre et recristallise dans l'eau distillée. Après filtration et séchage en dessiccateur sur P₂O₅, on obtient 7,5 g de produit sec et cristallisé en plaques.

Rendement 100 % (58 % par rapport à la base de Mannich introduite lors de la condensation).

F = 126°C

D.N.P.H. F = 179°C

	C %	H %	N %
Calc. :	74	5,77	6,16
Tr. :	74,37	5,93	6,37

IR : $\nu_{C=O}$ conjuguée = 1690 cm^{-1}
 ν_{pyridine} = 1600 cm^{-1}
 ν_{O-H} = $2200 - 2700\text{ cm}^{-1}$.

RMN : (CDCl_3)

ppm	Multiplicité spectrale	Attribution
3,42	A_2B_2	4H : $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}-\text{C}_6\text{H}_4$
6,80 < δ < 8,20	multiplet	les autres protons

ETHOXY-2 AZA-5 CHROMANNE

On prépare le mélange suivant :

- 15,2 g de diméthylaminométhyl-2 hydroxy-3 pyridine
(M = 152 g) soit 0,1 mole
- 70 cm^3 d'éther de vinyle et d'éthyle (M = 72 g)
- 1 g d'hydroquinone

On place la solution dans un autoclave de 125 ml et porte à 220°C pendant 6 heures. Le mélange réactionnel est repris par 100 cm^3 de CHCl_3 , filtré. On lave alors la phase organique par deux fois 15 cm^3 de NaOH à 10 % puis deux fois 15 cm^3 d'une solution saturée de chlorure de sodium. La phase organique est séchée sur Na_2SO_4 sec pendant 12 heures, filtrée et évaporée sous vide de 15 mm Hg (40°C). On distille le résidu et récupère ainsi 4,1 g d'éthoxy-2 aza-5 chromanne.

Rendement 23 %.

$\text{Eb}_{0,15} = 59^\circ\text{C}-60^\circ\text{C}$; $\text{Eb}_{100} = 132^\circ\text{C}$; $n_D^{20} = 1,5025$

	C %	H %	N %
Calc. :	67,02	8,31	7,81
Tr. :	66,84	8,23	7,85

RMN : voir partie théorique (CDCl_3)

IR :

$\nu = 1595 \text{ cm}^{-1}$ premier pic pyridine

1170 cm^{-1}
 1125 cm^{-1}
 1065 cm^{-1}
 1050 cm^{-1}

} C-O-C-O-C

$\nu = 1105 \text{ cm}^{-1}$: absorption caractéristique d'acétal.

ISOBUTYLOXY-2 AZA-5 CHROMANNE

On prépare le mélange suivant :

- 45 g de diméthylaminométhyl-2 hydroxy-3 pyridine
(M = 125 g) soit 0,296 mole
- 150 cm^3 d'éther de vinyle et d'isobutyle (M=100 g)
- 100 cm^3 de xylène sec
- 1g d'hydroquinone

La solution est placée dans un autoclave de 500 ml et chauffée jusqu'à 185°C. On monte ensuite progressivement (en 4 h) la température à 220°C et laisse 4 heures à cette température.

Le mélange réactionnel refroidi est ensuite filtré ; le filtrat est évaporé jusqu'à 50°C sous 15 mm Hg. On distille ensuite de 60 à 165° - 170°C sous 15 mm Hg. Le distillat est additionné d'éther (ou de CHCl_3), 200 cm^3 . On lave la phase organique par deux fois 30 cm^3 de NaOH à 10 % puis par deux fois 30 cm^3 d'une solution saturée de chlorure de sodium.

La phase organique est séchée sur sulfate de sodium sec pendant 12 heures. Après filtration et évaporation de l'éther, on distille sous 15 mm Hg (ou sous 0,1 mm Hg) et recueille 26 g d'isobutyloxy-2 aza-5 chromanne.

Rendement 43 %.

$\text{Eb}_{0,1} = 67-69^\circ\text{C}$; $\text{Eb}_{15} = 138^\circ\text{C}$; $n_D^{20} = 1,4991$.

	C %	H %	N %
Calc.	69,54	8,27	6,76
Tr.	69,48	8,15	6,94

RMN : partie théorique (CDCl_3)

IR :

1595 cm^{-1} = γ pyridine
$$\left. \begin{array}{l} 1170 \text{ cm}^{-1} \\ 1125 \text{ cm}^{-1} \\ 1068 \text{ cm}^{-1} \\ 1045 \text{ cm}^{-1} \end{array} \right\} \gamma \text{ C-O-C-O-C}$$
1105 cm^{-1} = γ acétal caractéristique

Par le même procédé, mais sans addition de xylène sec, on récupère 15,3 g d'isobutyloxy-2 aza-5 chromanne. Rendement 25 %. Le composé isolé est identique à celui obtenu lors de la manipulation précédente.

CONDENSATION AVEC LE DIHYDROPYRANNE.

HEXAHYDRO-5a,6,7,8,9a,9 AZA-1 OXA-5 XANTHENE

On effectue la solution suivante :

- 24 g de diméthylaminométhyl-2 hydroxy-3 pyridine
(M = 152 g) soit 0,1578 mole.
- 60 g de dihydropyranne.
- 200 cm^3 de xylène sec
- 1 g d'hydroquinone

Le mélange est placé dans un autoclave de 500 ml et est porté à 175°C-185°C pendant 6 heures.

Le mélange réactionnel est évaporé sous vide de 15 mm Hg puis le résidu est distillé sous 0,1 mm Hg. On récupère ainsi 12,3 g d'hexahydro-5a,6,7,8,9a,9 aza-1 oxa-5 xanthène.

Rendement 45 %.

$Eb_{0,1} = 101^\circ\text{C}$; $n_D^{20} = 1,5402$

	C %	H %	N %
Calc. :	69,09	6,85	7,32
Tr. :	69,15	7,03	7,50

RMN : voir partie théorique (CDCl_3)

IR :

1190 cm ⁻¹	} C-O-C-O-C	absorption caractéristique
1180 cm ⁻¹		
1140 cm ⁻¹		
1085 cm ⁻¹		
1045 cm ⁻¹		
1115 cm ⁻¹	} C-O-C-O-C	acétal

HYDROXY-5a HEXAHYDRO-5a,5,6,7,8,8a AZA-1 XANTHENE

Dans un ballon de 100 cm³ muni d'une arrivée d'azote sec et d'un réfrigérant surmonté d'un tube de garde à potasse, on porte à reflux un mélange de 7,5 g de diméthylaminométhyl-2 hydroxy-3 pyridine (M = 152 g) soit 49,5 m mole et de 50 g de cyclohexanone (M = 98 g) soit 0,51 mole en présence d'un peu d'hydroquinone. Après 5 heures de reflux sous courant d'azote (T° du bain d'huile = 155°C), on constate la fin du dégagement de diméthylamine.

Au refroidissement, il cristallise l'hydroxy-5a hexahydro-5a,6,7,8,8a aza-1 xanthène. Après avoir laissé séjourner le mélange réactionnel 10 heures à 0°C, on filtre et rince le précipité par un peu d'éther sec.

Le solide ainsi obtenu est recristallisé dans le toluène sec. Après cristallisation, refroidissement et filtration, les eaux-mères sont additionnés d'hexane sec, on récupère alors une masse supplémentaire de 700 mg.

On obtient ainsi 6,4 g d'un solide blanc en aiguilles, après séchage 12 heures sur P₂O₅ en dessiccateur.

Rendement 62 %.

F = 158°C

D.N.P.H F = 222°C

	C %	H %	N %
Calc. :	70,21	7,37	6,82
Tr. :	69,95	7,47	6,88

IR: $\nu_{OH} = 3160 \text{ cm}^{-1}$
 $\nu_{pyridine} = 1600 \text{ cm}^{-1}$

RMN : (CDCl₃)

δ ppm	Multiplicité spectrale	Attribution
0,54 < δ < 1,52	massif complexe	8H = H _{5,6,7,8}
1,65	massif complexe	1H = H _{8a}
1,88 < δ < 3,4	multiplet	2H = H ₉
6,35 < δ < 7,10	multiplet	2H = H _β H _α pyridine
7,52 < δ < 8,05	multiplet	2H = H _α pyridine, OH

ETHOXY-1 CYCLOHEXENE

Il a été préparé suivant la méthode de PARHAM (32) et JOHANNISSIAN (33).

a) Diéthylacétal

20 g de cyclohexanone (M = 98 g) soit 0,202 mole sont introduits dans un ballon de 500 cm³ muni d'un réfrigérant et d'un tube de garde à potasse. On ajoute 92 g de formiate d'éthyle HC(OEt)₃ soit 0,6225 mole (M=148 g), 2 moles d'alcool absolu soit 92 g (M = 46 g) et un peu d'acide paratoluène sulfonique. On porte le mélange à reflux une dizaine de minutes. Après refroidissement par un bain marie d'eau froide, on neutralise avec un équivalent d'éthylate de sodium : 1 cm³ d'une solution préparée par addition de 0,133 g. de Na dans 10 cm³ d'alcool absolu. Après neutralisation, on évapore sous vide les produits volatils et distille le résidu. On récupère ainsi 31,6 g de diéthylacétal (M = 172 g).

Rendement 90 %.

Eb₁₅ = 71°C ; n_D²⁰ = 1,4358

Litt. Eb₇₋₈ = 65-66°C ; n_D²⁵ = 1,4330 ; Rdt = 88 %.

IR : $\nu_{\text{C-O-C-O-C}} = 1160 \text{ cm}^{-1}$
 1095 cm^{-1}
 1055 cm^{-1}

$\nu_{\text{acétal}} = 1115 \text{ cm}^{-1}$

RMN : (CCl₄)

ppm	Multiplicité spectrale	Attribution
1,12	triplet	6H = CH ₃ de OEt
1,48	singlet élargi	10H = cyclohexane
3,39	quadruplet	4H = CH ₂ de OEt

b) Ethoxy-1 cyclohexène.

On chauffe dans un appareil à distiller de 25 cm³, 17,2 g de diéthylacétal (M = 172 g) = 0,1 mole, en présence d'une trace d'acide paratoluène sulfonique. Après un quart d'heure de chauffage au bain d'huile et sous vide moyen, on distille lentement sous 15 mm Hg.

On récupère ainsi 11,3 g d'éthoxy-1 cyclohexène (M = 126 g) soit un rendement de 90 %.

Eb₁₅ = 55°C ; n_D²⁰ = 1,4542

Litt. : 93 % ; Eb₁₈ = 59°C

87,3 % ; Eb₁₀ = 47-48°C

n_D²⁵ = 1,4525

IR : ν_{CH} = 3040 cm⁻¹
 $\nu_{\text{C-O-C}}$ = 1212 cm⁻¹, 1180 cm⁻¹, 1055 cm⁻¹
 ν = 785 cm⁻¹ oléfine trisubstituée.

RMN : (CCl₄)

ppm	Multiplicité spectrale	Attribution
1,24	triplet	3H = CH ₃ de OEt
1,44 δ 1,96	multiplet	8H = cyclohexène
3,57	quadruplet	2H = CH ₂ (OEt)
4,43	triplet	1H = éthylénique

CONDENSATION AVEC L'ETHOXY-1 CYCLOHEXENE

Obtention d'éthoxy-5a hexahydro-5a,5,6,7,8,8a aza-1 xanthène.

Dans un ballon de 100 cm³ muni d'une arrivée d'azote sec et d'un réfrigérant surmonté d'un tube de garde à potasse, on chauffe à reflux violent, 5 g de diméthylaminométhyl-2 hydroxy-3 pyridine (M = 152 g) soit 33 m moles et 15 g d'éthoxy-1 cyclohexène (M = 126 g) soit 119 m moles. Le temps de chauffage est de 5 à 6 heures. Après refroidissement, on distille l'éthoxy-1 cyclohexène sous 15 mm Hg et récupère ainsi l'excès. Une distillation sous vide plus poussée (0,1 mm Hg) permet de récupérer 5,9 g d'éthoxy-5a hexahydro-5a,5,6,7,8,8a aza-1 xanthène (M = 187 g).

Rendement 77 %.

$$Eb_{0,1} = 93,5^{\circ}C ; Eb_{0,05} = 86^{\circ}C ; n_D^{20} = 1,5220$$

	C %	H %	N %
Calc. :	72,07	8,21	6,00
Tr. :	71,52	8,52	6,26

IR :

$$\begin{aligned} \gamma_{C-O-C-O-C} &= 1190 \text{ cm}^{-1} \\ &1140 \text{ cm}^{-1} \\ &1055 \text{ cm}^{-1} \\ &1035 \text{ cm}^{-1} \end{aligned}$$

$$\gamma_{\text{acétal}} = 1103 \text{ cm}^{-1}$$

$$\gamma_{\text{pyridine}} = 1600 \text{ cm}^{-1}$$

RMN : (CDCl₃)

ppm	Multiplicité spectrale	Attribution
1	triplet	3H = CH ₃ (OCH ₂ -CH ₃)
1,2 < δ < 2,9	massif complexe	11H
3,62	multiplet	2H = CH ₂ (OEt)
7,22	multiplet	2H : H ₃ -H ₄ pyridine
8,34	d. doublet	1H : H ₂ pyridine

TETRAHYDRO-5,6,7,8 AZA-1 XANTHÈNE

Dans un appareil à distiller de 15 cm³, on introduit 4,5 g d'éthoxy-5a hexa hydro-5a,5,6,7,8,8a aza-1 xanthène (M = 233 g) soit 19,3 m moles et un cristal d'acide paratoluène sulfonique. On chauffe progressivement au bain métallique jusqu'à 200°-230°C sous vide partiel (100 mm Hg). Le résidu est ensuite distillé sous 0,1 mm Hg. On obtient ainsi 3,6 g de tétrahydro-5,6,7,8 aza-1 xanthène (M = 187 g).

Le rendement est quantitatif.

$$Eb_{0,1} = 92^{\circ}C ; n_D^{20} = 1,5633$$

	C %	H %	N %
Calc. :	76,98	7	7,48
Tr. :	76,43	7,28	7,31

$$\begin{aligned}
 \text{IR : } \gamma &= 1710 \text{ cm}^{-1} \\
 &\gamma \text{ C} = \text{C} - \text{O} \\
 &\gamma \text{ pyridine} = 1600 \text{ cm}^{-1} \\
 &\gamma \text{ C} - \text{O} - \text{C vinyl} = 1210 \text{ cm}^{-1} \quad 1270 \text{ cm}^{-1} \\
 &= 1080 \text{ cm}^{-1} \quad 1030 \text{ cm}^{-1}
 \end{aligned}$$

RMN : (CDCl₃)

ppm	Multiplicité spectrale	Attribution
1,4 δ 2,2	massif complexe	8H = H _{5,6,7,8}
3,35	singulet	2H = benzyliques H ₉
7,06	multiplet	2H = H ₃ , H ₄ pyridine
8,24	d. doublet	1H = H ₂ pyridine J ₂₃ = 4 Hz J ₂₄ = 2,5 Hz

CHLORHYDRATE D'HYDROXY-2 AZA-5 CHROMANNE

Dans un monocol de 1 l muni d'un réfrigérant, on introduit 11 g d'isobutyloxy-2 aza-5 chromanne (M = 207) soit 53,2 m moles. On ajoute 572 cm³ d'une

solution HCl 2,5 N. On porte à 70°C.

Après une heure de chauffage, on évapore jusqu'à un volume résiduel de 30 cm³. Il cristallise au refroidissement 7 g de produit. On filtre. Les eaux-mères sont de nouveau évaporées et on récupère ainsi 3 g supplémentaires que l'on peut recristalliser dans un minimum d'eau chaude. Les deux fractions présentent le même degré de pureté et sont jointes ; on rince abondamment par du chloroforme et sèche sur P₂O₅ pendant une nuit. On récupère ainsi 9,8 g à 9,9 g de solide blanc. Le rendement varie de 93 % à 99 %.

F = 213,5°C

D.N.P.H F = 205°C

	C %	H %	N %	Cl %
Calc. :	51,20	5,27	7,28	18,90
Tr. :	51,19	5,37	7,47	18,90

RMN : voir partie théorique (D₂O)

IR : $\nu_{\text{OH}} = 3200 \text{ cm}^{-1}$

$\nu_{\text{NH}^+} = 2700 \text{ cm}^{-1}$

$\nu_{\text{pyridinium}} = 1615 \text{ cm}^{-1}, 1600 \text{ cm}^{-1}$

L'hydrolyse effectuée sur l'éthoxy-2 aza-5 chromanne dans les mêmes conditions conduit avec un rendement identique au chlorhydrate de l'hydroxy-2 aza-5 chromanne (constantes physiques identiques)

ACETOXY-8 INDOLIZINE

Dans un erlen de 100 cm³, on introduit 7,4 g de chlorhydrate de l'hydroxy-2 aza-5 chromanne (M = 188 g) soit 39,3 m moles. On ajoute 3,22 g d'acétate de sodium sec soit un équivalent et 40 ml d'anhydride acétique* (ou 30 ml d'anhydride acétique et 20 ml de pyridine anhydride).

Le mélange réactionnel est placé sous azote et est agité pendant 15 heures. La solution est ensuite filtrée, on récupère ainsi la quantité stoechiométrique de chlorure de sodium produit par la réaction de neutralisation.

* fraîchement distillé.

On chasse l'anhydride acétique, acide acétique (. pyridine) sous vide et poursuit la distillation sous vide de 0,1 mm Hg. On récupère ainsi 4,8 g d'acétoxy-8 indolizine (M = 175 g) après deux distillations sous vide.

Rendement 70 %.

Le produit placé au réfrigérateur cristallise.

$Eb_{0,1} = 82^{\circ}C$; $n_D^{20} = 1,5853$

F =

RMN et IR = voir partie théorique (CDCl₃)

	C %	H %	N %
Calc. :	67,98	5,56	7,88
Tr. :	68,58	5,17	7,99

TESTS CHIMIQUES DES INDOLIZINES (34)

- Le traitement par une solution d'acide nitrique fournit un dérivé nitroso de coloration grise.
- En solution alcoolique, l'indolizine réagit avec un aldéhyde pour donner un dérivé pyrrocolylméthane (dans notre cas, nous avons utilisé l'acétaldéhyde) et obtenu un précipité par évaporation d'alcool et addition d'éther).
- En présence d'un acide minéral (H₂SO₄, KI), nous obtenons une coloration bleue.

BIBLIOGRAPHIE

- 1) H. SLIWA, C.R. Acad. Sci., 1967, 264, 1893.
-H. SLIWA, Bull. Soc. Chim., 1970, 631.
- 2) G. LHOMMET, H. SLIWA et P. MAITTE, Bull. Soc. Chim., 1972, 1435.
- 3) R.B. MOFFET, J. Org. Chem., 1970, 35, 3596.
- 4) V.I. GUNAR, L.F. OVECHKINA et S.I. ZAVYALOV, Izv. Akad. Nauk. S.S.S.R., Otd. Khim. Nauk., 1963, 110 ; Chem. Abst., 1963, 59, 7385 b.
- 5) A.A. SEMENOV, I.V. TERENTEVA, Khim. Geterosikl Soedin., 1965, 235.
- 6) M. Von STRANDTMANN, M.P. COHEN et J. SHAVEL, Jr., J. Org. Chem., 1965, 30, 3240
- 7) a - M. Von STRANDTMANN, M.P. COHEN et J. SHAVEL, Jr., Tetrahedron Letters, 1965, 3103.
- M. Von STRANDTMANN, M.P. COHEN et J. SHAVEL, Jr., J. Het. Chem., 1970, 131
b - M. Von STRANDTMANN, M.P. COHEN et J. SHAVEL, Jr., Chem. Abst., 1970, 73, 66553 w ; U.S. 3518273 (Cl. 260-289 ; C 07d), 30 jun. 1970.
- M. Von STRANDTMANN, M.P. COHEN et J. SHAVEL, Jr., Chem. Abst., 1971, 74, 5379 p ; U.S. 3 534 045 (Cl 260-289 C 07 d), 13 octo. 1970.
- M. Von STRANDTMANN, M.P. COHEN et J. SHAVEL, Jr., Chem. Abst., 1971, 75, 91297 q ; U.S. 3 549 641 (Cl. 260-289 C 07 d), 22 dec. 1970.
- M. Von STRANDTMANN, M.P. COHEN et J. SHAVEL, Chem. Abst., 1971, 75, 35990 y ; U.S. 3 565 903 (Cl. 266-289 C 07 d), 23 fev. 1971.
- M. Von STRANDTMANN, M.P. COHEN et J. SHAVEL, Chem. Abst., 1973, 79, 92193 x ; U.S. 3 752 830 (Cl. 260-289 C 07 d), 14 Au. 1973.
- Dr. K. THOMAE , Chem. Abst., 1970, 72, 90430 d ; Brit. 1 178 360 (Cl. C 07 d), 21 jan. 1970.
- 8) J.H. BREWSTER et E.L. ELIEL, Org. Reactions , 1953, 7, 99.
- 9) L.A. PAQUETTE et H. STUCKI, J. Org. Chem., 1966, 31, 1232.
- 10) J. BRUGIDOU et H. CHRISTOL, Bull. Soc. Chim., 1966, 1974.
- 11) - G. OPITZ et H. MILDENBERGER, Ann., 1961, 26, 649.
- F. DANUSSO, P. FERRUTI et G. PERUZZO, Nat., 1965, 39(2), 498.

- 12) R. DULOU, E. ELKIK et A. VEILLARD, Bull. Soc. Chim., 1960, 967.
- 13) S. HUNIG, K. HUBNER et E. BENZING, Chem. Ber., 1962, 95, 926.
- 14) K. TAGUENI et F.M. WESTHEIMER, J. Org. Chem., 1971, 36, 1570.
- 15) G. STORK, A. BRIZZOLARA, M. LANDESMANN, J. SZMUSZKOVICZ, et R. TERREL, J. Am. Chem. Soc., 1963, 85, 207.
- 16) - C.A. GROB et D. BRENNENSEIN, Helv. Chim. Acta., 1958, 41, 1184.
 - S. MOROSAWA, Bull. Chem. Soc. Japan, 1958, 31, 418.
 - M. RAJNER et Coll., coll. Czechoslov. Chem. Commun., 1963, 28, 1031.
 - B. ELLPERN et Coll., J. Am. Chem. Soc., 1958, 80, 4916.
 - P. BROOKES et J. WALKER, J. Chem. Soc., 1957, 3173.
 - G. STORK et S.M. Mc. ELVAIN, J. Am. Chem. Soc., 1946, 68, 1053.
- 17) G. CORDONNIER, D.E.A., octobre 1973.
- 18) M. MOREAU, R. LONGERAY et J. DREUX, Bull. Soc. Chim., 1969, 997.
- 19) K.G. HOLDEN, L.R. FARE et J.R. VALENTA, J. Org. Chim., 1967) 32, 960.
- 20) M.S. CHAUHAN, F.M. DEAN, D. MATKIN et M.L. ROBINSON, J. Chem. Soc., 1973, 120.
- 21) J. BADIN, Thèse C.N.A.M. 1969.
- 22) D.A. BOLON, J. Org. Chem., 1970, 35, 3666.
- 23) P. ROPITEAU et P. MAITTE, Bull. Soc. Chim., 1969, 1715.
- 24) W.E. DARHAM et L.D. HUESTIS, J. Am. Chem. Soc., 1962, 84, 813.
- 25) a - R.U. LEMIEUX, Molecular Rearrangements, Ed. P. MAYO, 1963, 2, 735.
 b - E.L. ELIEL, Conformational Analysis, Ed. Intersciences Pub. N.Y. 1965, 45.
- 26) R.B. WOODWARD et R. HOFMANN, Ac. of Chem. Res., 1968, 1, 17.
- 27) R.T. CONLEY, Infrared Spectroscopy, ALLYN et BACON, Boston, 1966.
- 28) - C.J. POUCHERT, "The Aldrich Library of Infrared Spectra", Aldrich Chemical Co. Inc., United States, 1970.
 - D. HEINERT et A.E. MARTELL, J. Am. Chem. Sci., 1959, 81, 3933.
- 29) P.J. BLACK, Aust. J. Chem., 1964, 17, 1128.
- 30) F.W. Mc. LAFFERTY, Spectrographie de masse, Ediscience 1969.
- 31) - TSCHITSCHIBABIN, Chem. Ber., 1927, 60, 1607.
 - BARRET, Brit.Pat. 765874 ; Chem. Abst. 1957, 51, 14829.
 - BARRET, J. Chem. Soc., 1958, 338.
 - BARRET et CHAMBERS, J. Chem. Soc., 1958, 338.

- ADAMSON, BARRET, BILLINGHURST et JONES, J. Chem. Soc., 1957, 2315.
- SCHOLTZ, Chem. Ber., 1912, 45, 734.
- 32) W.E. PARHAM, R.W. SOEDER, J.R. TROCKMORTON, K. KUNEL et R.M. DODSON,
J. Am. Chem. Soc., 1962, 84, 1755.
- 33) - A. JOHANNISSIAN et E. AKUNIAN, Bull. Univ. Etat. R.S.S. Armenie n° 5,
1931, 245; Chem. Abst., 1931, 25, 921 ; Chem. Abst., 1931, 25, 992.
- 34) W.L. MOSBY, Heterocyclic Systems with Bridgehead Nitrogen Atoms,
Interscience Publishers N.Y.L.

